

Aus dem Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Prof. Dr. med. Olaf Ortmann

der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Therapie der rektalen Adenokarzinome im oberen Drittel

–

Aktueller Versorgungsstand und Langzeitergebnisse im
Therapievergleich

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Bettina von Renner

2025

Aus dem Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Prof. Dr. med. Olaf Ortmann

der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Therapie der rektalen Adenokarzinome im oberen Drittel

–

Aktueller Versorgungsstand und Langzeitergebnisse im
Therapievergleich

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Bettina von Renner

2025

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürst

Tag der mündlichen Prüfung: 09.04.2026

Inhaltsverzeichnis

1.1	Epidemiologie, Inzidenz	1
1.2	Ätiologie, Histopathologie.....	2
1.3	Klassifizierungssysteme für kolorektale Karzinome	4
1.3.1	Stadieneinteilung nach UICC.....	6
1.3.2	Grading.....	7
1.3.3	Tumorstaging.....	7
1.3.4	Lokalrezidive und Metastasen	7
1.4	Therapie.....	8
1.4.1	Operation Rektumkarzinom	8
1.4.2	Perioperative Therapie	9
1.4.3	Risikokonstellationen	10
1.4.4	Zusammenfassung der Entwicklung der S3 Leitlinien bezüglich der Rektumkarzinome im oberen Rektumdrittel	11
1.5	Ziel und Fragestellung der Arbeit	13
2	Patienten und Methoden.....	14
2.1	Studiendesign	14
2.2	Datengrundlage.....	14
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.4	Dokumentierte und klinisch histopathologische Befunde	22
2.5	Statistische Methoden und Analysen	23
3	Ergebnisse.....	24
3.1	Beschreibung des Grundkollektivs	24
3.1.1	Verteilung nach Diagnosejahr.....	24
3.1.2	Verteilung nach Geschlecht, Alter und Charlson Comorbidity Score	25
3.1.3	Die Stadienverteilung und histopathologische Einteilung	27
3.1.4	Häufigkeit und Art der durchgeführten Operationen	30

3.1.5	Verteilung der perioperativen Therapien anhand des Spezialkollektives	30
3.1.6	Verteilung der perioperativen Therapie nach UICC Stadium.....	32
3.1.7	Patientencharakteristika nach Therapie	33
3.1.8	Tumorcharakteristika nach Therapie	37
3.1.9	Risikogruppen.....	42
3.1.10	Risikogruppen nach Therapie	43
3.2	Überlebensanalysen des Patientenkollektives mit Rektumkarzinom im oberen Drittel im UICC Stadium II und III	46
3.2.1	Mediane Follow-Up Zeit und Überlebenszeit im Gesamtkollektiv	46
3.2.2	Gesamtüberleben nach Einflussvariablen	47
3.2.2.1	<i>Gesamtüberleben nach Geschlecht</i>	47
3.2.2.5	<i>Gesamtüberleben für das postoperativem Stadium</i>	56
3.2.3	Überleben anhand der Einteilung nach Risikogruppen.....	86
3.2.4	Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3 im UICC Stadium III	106
3.2.5	Die kumulativen Rezidivraten des UICC Stadiums II und III gemeinsam	133
3.2.6	Lokalrezidivrate der UICC Stadien II und III zusammen	145
3.2.7	Fernmetastasenrezidivrate der UICC Stadien II und III gemeinsam...	154
3.2.8	Rezidivfreies Überleben des UICC Stadium II und III	164
3.2.9	Lokalrezidivfreies Überleben des UICC Stadiums II und III gemeinsam	179
3.2.10	Fernmetastasenrezidivfreies Überleben der UICC Stadien II und III gemeinsam	192
3.2.10.2	<i>Das Fernmetastasenrezidivfreies</i>	202
3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus den multivariablen Cox-Regressionen	206

3.3.1	Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz vs. neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	207
3.3.2	Adjuvante Radio(Chemo)therapie vs. neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	209
3.3.3	Adjuvante Chemotherapie vs. neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz.....	210
3.3.4	Keine perioperative Therapie vs. neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz.....	212
4	Diskussion	214
4.1	Methodik und Fragestellung	214
4.1.1	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse	215
4.1.2	Signifikante Einflussvariablen für das Überleben.....	215
4.1.3	Therapieverteilung und Einflussvariablen der Therapiewahl	216
4.1.4	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit vorangegangenen Studien	218
4.1.5	Betrachtung der eigenen Ergebnisse	223
4.2	Limitationen und Vorteile der vorliegenden Arbeit.....	227
4.3	Schlussfolgerung.....	228
5	Zusammenfassung	229
5.1	Hintergrund und Fragestellung	229
5.2	Methoden	229
5.3	Ergebnisse	229
5.4	Schlussfolgerungen.....	230
5.5	Summary.....	231
6	Anhang	234
a.	Tabellenverzeichnis	234
a.	Abbildungsverzeichnis	244
	References.....	245
7	Abkürzungsverzeichnis	248

8	Eidesstattliche Versicherung	249
9	Danksagung	249
10	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, Inzidenz

Rektumkarzinome sind laut der UICC-Definition (*"Union Internationale Contre le Cancer"*) Karzinome, deren makroskopischer aboraler Tumorrand 16 cm oder weniger von der Linea dentata entfernt ist (1). Die Linea dentata markiert die Grenze zwischen Rektum und Analkanal, an der das hochprismatische Schleimhautepithel in Plattenepithel übergeht. Das Rektum wird in drei Abschnitte unterteilt: Das oberes Rektumdrittel liegt >12-16 cm, das mittlere Rektumdrittel >6-12 cm und das untere Rektumdrittel 0- 6 cm von der Linea dentata entfernt (2). Rektumkarzinome werden zusammen mit den weiter cranial liegenden Kolonkarzinomen und den kaudal definierten Analkarzinomen als kolorektale Karzinome zusammengefasst (3). Kolorektale Karzinome sind weltweit die zweithäufigste Tumorart (4) und geschlechterübergreifend die zweithäufigste Krebstodesursache (5). Dabei zeigen sich erhebliche regionale Unterschiede. So ist die Inzidenz in Westeuropa und den USA fast 10 Mal so hoch wie in Südostasien (5). Auch innerhalb Westeuropas bestehen deutliche Unterschiede bezüglich der Inzidenz wie in Abbildung 1 dargestellt.

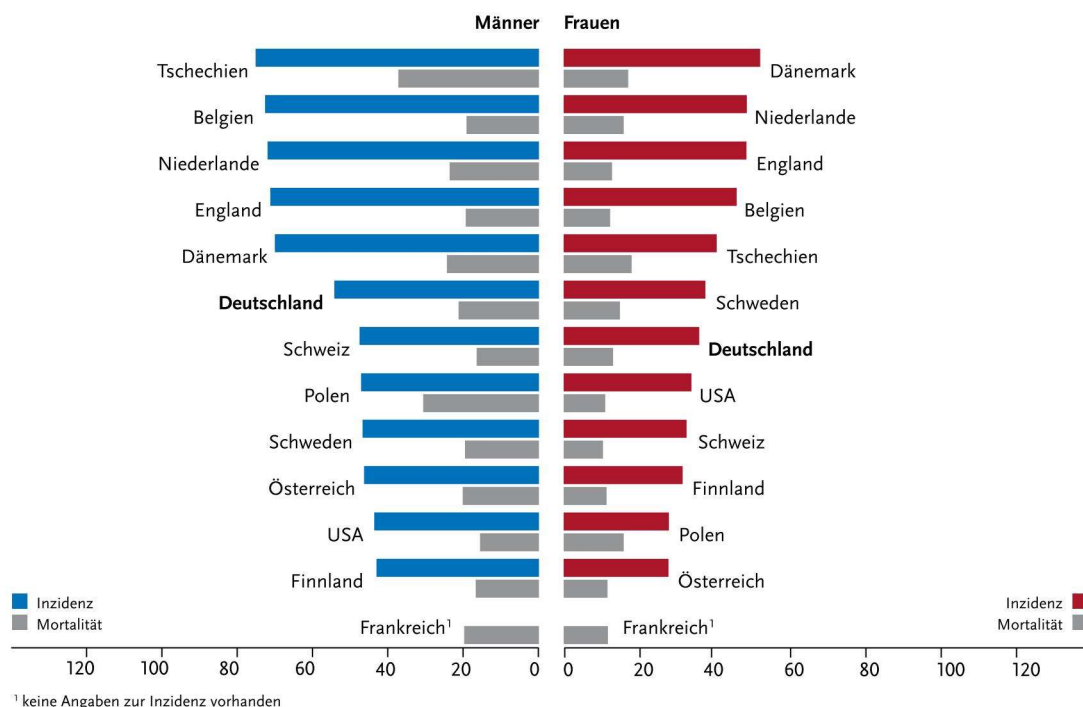


Abbildung 1 Durchschnittliches Erkrankungsalter der Rektumkarzinome nach Geschlecht in Westeuropa

In Deutschland erkranken jährlich rund 33.000 Männer und 28.000 Frauen (6). Seit 2003 ist die altersstandardisierte Erkrankungsrate ebenso wie die Sterberate leicht rückläufig (7). Der Rückgang der Erkrankungsrate ist einerseits auf die positive prophylaktische Wirkung und die vermehrte öffentliche Wahrnehmung der Koloskopie zurückzuführen. Seit Oktober 2002 wird die Koloskopie für alle Patienten ab dem 55. Lebensjahr kostenfrei angeboten. Durch diese Vorsorgeuntersuchung besteht die Möglichkeit, benigne, aber potenziell karzinogene Vorstufen des kolorektalen Karzinoms zu erkennen und frühzeitig zu entfernen. Daraus resultiert ein Anstieg der Inzidenz von karzinogenen Vorstufen (Carcinoma in situ) und gleichzeitiger Verminderung der Neuerkrankungen (8). Die Sterberate der Erkrankten sinkt seit 2003 jährlich um ca. 3 % (9). Neben dem früheren Diagnosezeitpunkt spiegelt dies auch die Fortschritte und Weiterentwicklung in der perioperativen und chirurgischen Therapie wieder.

Trotz der Vorsorgeuntersuchungen und sich stetig verbessernden chirurgischen und perioperativen Therapiemöglichkeiten beläuft sich die Mortalität des Rektumkarzinoms auf etwa 10 Sterbefälle pro 100.000 Einwohner (10). Obwohl zwischen 80% und 90% der Patienten mit kurativer Zielsetzung operiert werden, liegt die relative 5 Jahres-Überlebensrate der kolorektale Karzinome für Frauen bei 63% und für Männer bei 62% (7). Von den therapierten Patienten versterben 30% in den ersten 5 postoperativen Jahren (3). Die Prognose der Patienten ist multifaktoriell bedingt. Qualität der Operation, perioperative Therapie sowie TNM Stadium, Grading, Alter und Allgemeinzustand des Patienten zählen zu den entscheidenden Einflussfaktoren (2), (11).

1.2 Ätiologie, Histopathologie

Die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms ist multikausal. Sie können spontan oder aufgrund hereditärer Anlagen entstehen.

Zu den exogenen Faktoren, die die spontane Entstehung begünstigen, zählen Übergewicht, erhöhter Nikotin- und Alkoholkonsum, ein bewegungsarmer Lebensstil, eine ballaststoffarme Ernährung und erhöhter Konsum „roten Fleisches“ (6). In Ländern mit der höchsten Pro-Kopf-Zufuhr von Fleisch, Fetten und Kohlenhydraten ist die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms am größten (3). Demzufolge ist sein

Auftreten in den Industrieländern (USA, Europa, etc.) häufiger als in den Entwicklungsländern (Indien, Afrika etc.) (12). Laut der WHO wären ca. 50% der kolorektalen Karzinome durch diätische Maßnahmen vermeidbar (5).

Bestimmte diagnostizierbare Syndrome weisen genetische Mutationen auf, die mit einem erhöhten Risiko zur Bildung kolorektaler Karzinome einhergehen. Dies ist vor allem das hereditäre nicht polyposis assoziierte kolorektale Karzinomsyndrom („HNPPC“). Weitere Syndrome sind das Peutz-Jeghers-Syndrom, die familiäre Adenomatöse Polyposis („FAP“), das Cowden Syndrom, das Muir-Torre-Syndrom und das Turcot-Syndrom (13). Die erbliche Form kolorektaler Erkrankungen unterscheidet sich von der spontanen Form vor allem durch ihr frühes Manifestationsalter (14).

Des Weiteren haben Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn ein erhöhtes Risiko an kolorektalen Karzinomen zu erkranken. Beide Erkrankungen sind durch chronisch entzündliche Krankheitsprozesse der Darmmukosa gekennzeichnet. Der Krankheitsverlauf zeichnet sich durch den Wechsel von akuten Phasen entzündeter Darmschleimhaut und Remissionsphasen aus. Das chronische Entzündungsinfiltrat kann zu hochgradigen Schleimhautveränderungen führen, die mit gesteigertem Karzinomrisiko verbunden sind (14). 0,5 von 1000 Morbus Crohn-Erkrankten entwickeln pro Jahr ein kolorektales Karzinom. Die beste Prävention liegt in der Eindämmung der Entzündung, was durch die Fortschritte der medikamentösen Therapie zunehmend besser möglich ist (15).

Man geht derzeit von zwei histopathologischen Entstehungswegen der kolorektalen Karzinome aus. Die Adenom-Karzinom-Sequenz, aus der ca. 60% der Karzinome entstehen sowie die serratierten Läsionen.

Adenome sind Dysplasien des Darmepithels, die nach mehreren Monaten bis Jahre zu einem Adenokarzinom mutieren können. Molekularbiologisch besteht die primäre Schlüsselmutation aus einer Mutation des APC-Gens. Diese führt zur Entwicklung eines klassischen Adenoms. Weitere genetische Veränderungen führen zur Progression des Adenoms, wobei jedoch die Mehrzahl keine weitere Proliferation zum Adenokarzinom zeigt (2), (16).

Die serratierten Läsionen (sog. „Sägeblatt“-Polypen) entstehen durch eine primäre Keimbahnmutation in einem DNA-Reparaturprotein. Diese Neoplasien erscheinen

nicht so prominent wie Adenome und sind dadurch klinisch schwieriger zu erkennen. Insgesamt geht man bei serratierten Läsionen meist von einer höheren Proliferationsrate und einer höheren Rezidivrate aus (2), (16).

1.3 Klassifizierungssysteme für kolorektale Karzinome

Im Jahr 1932 wurde von Cuthbert Dukes das erste praktikable System zur Stadieneinteilung von kolorektalen Karzinomen eingeführt. Heutzutage hat die Dukes-Klassifikation jedoch aufgrund ihrer Unübersichtlichkeit und eingeschränkten onkologischen Anwendbarkeit lediglich historische Bedeutung (2). Ab dem Jahr 1943 entwickelte P. Denoix das TNM-System (Tabelle 1), welches seit 1950 von der UICC weitergeführt wurde (2). Die TNM-Klassifikation teilt maligne Tumore nach dem Grad der klinischen Ausdehnung des Primärtumors („T“), der klinischen Beschaffenheit der regionären Lymphknoten („N“) und den Fernmetastasen („M“) ein. Für spezielle Fälle werden weitere Suffixe verwendet. Durch die Einteilung der einzelnen Charakteristika können so die verschiedenen Einzelfälle zu Stadien zusammengefasst werden. Aus der Einteilung der Stadien resultiert die perioperative und operative Therapie. Dieses System ist mittlerweile weltweit verbreitet und anerkannt. Es ermöglicht so den Vergleich und Austausch von klinischen Daten, Behandlungsmethoden und deren Ergebnisse (17).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (18)

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 peritoneales perikolisches 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

Die TNM-Klassifikation wird ergänzt durch die Prä- und Suffixe c, p und y ergänzt. Das Präfix „c“ beschreibt den klinischen präoperativen Befund. Durch ihn erfolgt die Therapiewahl. Das Präfix „p“ bezieht sich auf den postoperativen, histologisch gesicherten Befund (Tabelle 2). Er liefert weitere Information bezüglich der Prognose des Patienten und für die Entscheidung, ob nach einer Operation eine adjuvante Therapie erfolgen sollte. Das Präfix „y“ beschreibt den Karzinombefund nach einer erfolgten neoadjuvanten Therapie (2).

Tabelle 2: Prä- und Suffixe ergänzend zur TMN-Klassifikation (19)

c	Staging anhand klinischer Kriterien
p	Staging anhand histopathologischer Kriterien
u	Staging mittels Endosonographie
a	Staging nach Autopsie
y	Staging nach neoadjuvanter Therapie
r	Staging bei Rezidiv
L	Beurteilung der Lymphgefäßinvasion
V	Beurteilung der Veneninvasion

1.3.1 Stadieneinteilung nach UICC

Anhand der TNM-Klassifikation kann das Karzinom einem Stadium zugeordnet werden, welches Aufschluss über zu empfehlende Therapie gibt (Abbildung 2).

UICC 2010	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1/ T2	N0	M0
Stadium II	T3/ T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1/ N2	M0
IIIA	T1/ T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3/ T4	N1	M0
	T2/ T3	N2a	M0
	T1/ T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/ T4a	N2b	M0
	T4b	N1/ N2	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
IVA	jedes T	jedes N	M1a
IVB	jedes T	jedes N	M1b

Abbildung 2: Onkologie - S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019 (20)

1.3.2 Grading

Eine weitere histologische Unterteilung erfolgt durch das Grading. Unter Grading versteht man den Differenzierungsgrad der malignen Neoplasie, d.h. das Ausmaß in dem es vom normalen Gewebe abweicht. G1- Karzinome bestehen zu mehr als 95% , G2-Karzinome zu 50-95%, G3-Karzinome zu 5-50% und G4-Karzinome zu weniger als 5% aus Drüsenzellen (21). Dabei wird der Tumor einen von vier histologischen Differenzierungsgrade zugeordnet:

Tabelle 3: Grading (22)

G1	Gut differenziert	Low Grade
G2	Mäßig differenziert	Low Grade
G3	Schlecht differenziert	High Grade
G4	Undifferenziert	High Grade

1.3.3 Tumorstaging

Das Tumorstaging resultiert aus den Ergebnissen unterschiedlicher Untersuchungen und dient der klinischen Stadieneinschätzung, der Abklärung von Metastasen sowie der Therapieplanung.

Für das Tumorstaging soll eine digitale-rektale Untersuchung, eine komplette Rektoskopie mit Biopsie, ein MRT, eine Sonographie des Abdomens, eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen und ein CEA-Test durchgeführt werden. Durch diese Untersuchungen können die Tumorausdehnung, die Beziehung zu den Nachbarstrukturen, der Abstand zur mesorektalen Faszie und der Nodalstatus gewonnen werden. Im Falle eines unklaren Befundes oder bei Verdacht auf Fernmetastasen soll ein CT der betroffenen Region angefertigt werden (20) (23).

1.3.4 Lokalrezidive und Metastasen

Die Lokalrezidivrate des Rektumkarzinomes beträgt zwischen 3% und 50% und hängt stark vom Stadium des Rektumkarzinomes und möglichen Risikofaktoren (R1,T4,CRM+, N2) ab (24). Bei Patienten die ein Lokalrezidiv entwickeln, sinkt die 5-Jahresüberlebensrate von 85% auf nur 23%. Am Häufigsten treten extraluminale Rezidive im Bereich der Lymphknoten auf (76-90%), gefolgt von intraluminalen

Anastomososenrezidiven (10-24%). Ein Fernmetastasierung tritt bei 25-30% aller Patienten mit Rektumkarzinomen auf. Diese haben eine Prädisposition in Leber (50-60%) und Lunge (45-50%) zu metastasieren. Die Therapie bei Rezidivtumoren ist eine erneute OP mit angestrebter R0-Resektion, dies ist jedoch nur in 14-50% aller Patienten möglich, oder eine palliative Therapie. Trotz der Fortschritte der perioperativen Therapie versterben 20-50% der Palliativpatienten mit Rezidivtumoren ohne eine weitere Tumorausdehnung (3). Die peritoneale Umschlagfalte stellt eine Schwelle für die Änderung des Metastasierungsmuster dar. Oberhalb dieser kommt es zu weniger lokoregionären Rezidiven als unterhalb. Deshalb wurden für das obere Rektumdrittel von den aktuellen S3-Leitlinien eine andere perioperative Therapieempfehlungen ausgesprochen als für das mittlere und untere Rektumdrittel (5).

1.4 Therapie

Die multimodale Therapie des Rektumkarzinoms setzt sich aus der chirurgischen Entfernung des Tumors und der perioperativen Therapie zusammen. Die chirurgische Therapie dient der Entfernung des Tumors. Die perioperative Therapie kann präoperativ zur Tumorinaktivierung oder Verkleinerung des Tumors führen. Auch kann sie postoperativ angewandt das Rezidivrisiko senken, indem mikro- oder makroskopische Tumorreste deaktiviert.

1.4.1 Operation Rektumkarzinom

Das Ziel der chirurgischen Resektion ist die komplette Entfernung des Tumors mit tumorfreien Resektionsrändern (R0), ausreichend Sicherheitsabstand und die Bewahrung der Kontinenz- und Sexualfunktion durch Schonung der Nervenstrukturen des Beckens (2) (25). In Deutschland gilt die offene totale mesorektale Exzision als Goldstandard. Durch diese wird eine Verschleppung von Tumorzellen deutlich verringert und die Lokalrezidivrate wurde von >20% (1995) auf <10% reduziert. Zunehmend setzen sich auch minimalinvasive Verfahren durch wie die laparoskopische Resektion, die robotische Resektion und das transanale Verfahren (25).

Je nach Lokalisation des Rektumkarzinoms unterscheidet man zwischen der TME (Totalen Mesorektumexzision) und der PME (partielle Mesorektumexzision). Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels wird mittels anteriorer Resektion eine partielle

mesorektale Exzision durchgeführt, dabei soll die Exzision 5 cm distal des makroskopischen Tumorrandes enden, um mögliche Satellitenknoten oder Lymphknotenmetastasen zu entfernen.

Tumore des mittleren Rektums werden mittels tiefer anteriorer Resektion mit totaler mesorektaler Exzision entfernt und Tumoren des unteren Rektumdrittels mittels tiefer anteriorer Resektion oder per abdominoperinealer Exstirpation mit totaler mesorektaler Exzision entfernt werden, wobei Letzteres einen Kontinenterhalt ausschließt (26). Bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels ist durch die TME immer eine koloanale Anastomose notwendig. Da die Insuffizienzrate für Anastomosen bei 10-20% liegt ist ein definitives oder temporäres Kolostoma empfehlenswert (2).

1.4.2 Perioperative Therapie

Die Überlebensraten der Patienten sind stark von deren Rezidivgeschehen abhängig weshalb die perioperative Therapie eine wichtige Stellung in der multimodalen Therapie der Rektumkarzinome einnimmt. Diese besteht aus einer Radiotherapie und/oder einer Chemotherapie. Die Radiotherapie hat eine lokale zytotoxische und zytostatische Wirkung auf das Tumorgewebe und die Chemotherapie eine systemische.

Durch die perioperativen Therapieschemata konnte vor allem bei fortgeschrittenen Befunden die Lokalrezidivrate um bis zu 25% gesenkt und das Gesamtüberleben bis auf 10% gesteigert werden (3). Jedoch ist noch nicht geklärt welche Applikationsform für welches Stadium und Rektumdrittel am effizientesten ist. (3) Ziel ist die Rezidivrate zu minimieren ohne dass die Patienten durch akute und chronische toxische Nebenwirkungen beeinträchtigt werden. (27)

1.4.2.1 *Das neoadjuvante Therapiekonzept*

Die neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie findet vor dem chirurgischen Eingriff statt. Sie hat das Ziel der lokalen Remission bzw. eines Downstaging des Tumors, um eine sicherere und schonendere Operation zu ermöglichen. Zudem wird durch diese das Lokalrezidivrisiko gesenkt und das Risiko der Verschleppung von Tumorzellen während der Operation reduziert. Unter der neoadjuvanten Radiotherapie versteht man eine Kurzzeitbestrahlung, bei der 5 mal 5 Gy appliziert werden und 3-7 Tage danach der chirurgische Eingriff stattfindet. Die

Kurzzeitbestrahlung führt primär zu einer Reduktion des Lokalrezidivrisikos und wird für Patienten mit einzelnen Risikofaktoren oder für Patienten für die eine Radiochemotherapie aufgrund von Begleiterkrankungen nicht infrage kommt bevorzugt. Die neoadjuvante Radiochemotherapie wird bei Hochrisikopatienten (z.B. T4, N2) sowie bei ausgedehnten Tumoren bei denen von chirurgischer Seite eine Tumorregression angestrebt ist (z.B. Sphinktererhalt) durchgeführt. Die neoadjuvante Radiochemotherapie kann zu einer kompletten lokalen Remission oder zumindest einer Tumorverkleinerung führen und ebenso wie die neoadjuvante Radiotherapie zu einer Reduzierung des Lokalrezidivrisikos. In 10–30% der Fälle lässt sich der Tumor nach neoadjuvanter Radiochemotherapie nicht mehr nachweisen. Es wird eine Strahlendosis von 50,4 Gy in Einzeldosen von 1,8 Gy über 5-6 Wochen verabreicht. Zeitgleich findet eine Chemotherapie mit Capecitabin oder ggf. infundiertem 5-FU statt. Nach ca. 8 Wochen erfolgt das Restaging mit anschließender Resektion. Als wesentlicher Vorteil der neoadjuvanten gegenüber der adjuvanten Therapie zählen die geringere Lokalrezidivrate als auch die geringere akute und chronische Toxizität. Es besteht jedoch die Gefahr des overstagings (28), (27).

1.4.2.2 Das adjuvante Therapiekonzept

Die adjuvante Therapie findet nach dem chirurgischen Eingriff statt. Hier wird ebenfalls zwischen der adjuvanten Radiochemotherapie und der adjuvanten Chemotherapie differenziert. Die adjuvante Therapie hat das Ziel der Rezidivprophylaxe und der Entfernung von möglichen Tumorresten und soll erfolgen, wenn keine neoadjuvante Therapie erfolgte oder sich intraoperativ oder postoperativ eine Risikokonstellation aufzeigte (27).

1.4.3 Risikokonstellationen

Als Risikokonstellationen werden Tumore beschreiben, die aufgrund ihres histopathologischen Befundes (z.B.: N2, G3/4) , Ausdehnung (z.B. T4, L1, V1) oder postoperativen Befundes (z.B. R1, CRM +, intraoperative Tumoreröffnung) zu einer Steigerung des Rezidivrisikos führen. Um dem vorzubeugen soll eine intensivere perioperative Therapie durchgeführt werden (29).

1.4.4 Zusammenfassung der Entwicklung der S3 Leitlinien bezüglich der Rektumkarzinome im oberen Rektumdrittel

Im Jahr 1999 wurde die erste deutsche Leitlinie für die Therapie von kolorektalen Karzinomen herausgegeben. In den Jahren 2004, 2008, 2014, 2017 und 2019 wurde diese aktualisiert. Die Empfehlungen zur perioperativen Therapie der Karzinome im oberen Rektumdrittel, speziell in den UICC Stadien II und III, haben in den letzten Jahren eine starke Wandlung durchlaufen.

Von der anfänglichen Empfehlung einer adjuvanten Radiochemotherapie (Jahr 1999) änderte sich die Empfehlung im Jahr 2004 auf eine neoadjuvante Therapie. Im Jahr 2008 wurde zum ersten Mal eine Distinguierung der perioperativen Therapie zwischen oberem und mittleren/unteren Rektumdrittel ausgesprochen. Es wurde festgestellt, Karzinome im oberen Rektumdrittel analog wie Rektumkarzinome oder wie Kolonkarzinome zu therapieren. Ab dem Jahr 2017 wurde empfohlen, Karzinome im oberen Rektumdrittel analog wie Kolonkarzinome mit einer adjuvanten Chemotherapie und in Risikokonstellationen mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie zu behandeln.

Der Studienzeitraum der vorliegenden Arbeit erstreckte sich von 2002 bis 2016 (siehe nachfolgend unter „2.1 Studiendesign“, S. 14). Demnach waren in diesem Zeitraum die S3-Leitlinien von 1999 (Zeitraum 2002-2004), 2004 (2004-2008) und 2008 bzw. 2016 (2008-2016) aktuell.

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass jede Therapieform innerhalb des Beobachtungszeitraumes zeitweise von der S3-Leitlinie empfohlen wurde:

Tabelle 4: perioperative Therapieempfehlungen für die Stadien II und III der Leitlinien 1999

Leitlinien 1999		
Lokalisation	präoperativ	postoperativ
II/III alle Rektumdrittel	Keine Empfehlung	Es soll eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen

Tabelle 5: perioperative Therapieempfehlungen für die Stadien II und III der Leitlinien 2004

Leitlinien 2004		
Lokalisation	präoperativ	postoperativ
II/III alle Rektumdrittel	Neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie	Wenn keine neoadjuvante Therapie erfolgt soll eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen

Tabelle 6: perioperative Therapieempfehlungen für die Stadien II und III der Leitlinien 2008/2014

Leitlinien 2008/2014		
Lokalisation	präoperativ	postoperativ
II/III oberes Rektumdrittel	Analog zu Kolonkarzinom oder analog zu Rektumkarzinom	
II/III mittleres und unteres Rektumdrittel	Neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie	Adjuvante Chemotherapie, wenn keine neoadjuvante Therapie erfolgt soll eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen

Tabelle 7: perioperative Therapieempfehlungen für die Stadien II und III der Leitlinien 20017/19

Leitlinien 2017/2019:		
- Die Aussage ,ob nach erfolgter neoadjuvanter Therapie eine adjuvante Therapie erfolgen soll, kann nicht getroffen werden		
Stadium und Lokalisation	präoperativ	postoperativ
UICC Stadium II oberes Rektumdrittel	-	Es kann eine adjuvante Chemotherapie erfolgen
		Bei histopathologischen Risikofaktoren nach erfolgter primärer Operation soll eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen
UICC Stadium III oberes Rektumdrittel ohne/mit Risikofaktoren	-	Es soll eine adjuvante Chemotherapie erfolgen
		Bei histopathologischen Risikofaktoren nach erfolgter primärer Operation soll eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen
UICC Stadium III oberes Rektumdrittel ohne mit Risikofaktoren	Bei Risikokonstellationen (T4,N2) soll eine neoadjuvante Radiochemotherapie erfolgen	Wenn keine Risikokonstellation für ein Lokalrezidiv vorliegt soll eine adjuvante Chemotherapie erfolgen
UICC Stadium II/III Unteres und mittleres Rektumdrittel	Es soll eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Kurzzeit- Bestrahlung erfolgen	In Ausnahmefällen kann primäre operiert werden
		Bei histopathologischen Risikofaktoren nach erfolgter primärer Operation soll eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen

1.5 Ziel und Fragestellung der Arbeit

Ziel dieser retrospektiven Studie war, das therapieabhängige Überleben der Patienten mit Rektumkarzinomen im oberen Rektumdrittel Stadium UICC II und III unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlungen zu untersuchen und zu vergleichen. Dabei soll insbesondere auf das Gesamtüberleben, die Rezidivrate (lokal sowie Fernmetastasen) und das rezidivfreie Überleben eingegangen werden.

Vor diesem Hintergrund werden in dieser Arbeit die verschiedenen perioperativen Therapieoptionen: Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant, R(CT) neoadjuvant – adjuvant, Adjuvante Radio(Chemo)therapie und Adjuvante

Chemotherapie sowie die histologischen Risikofaktoren, Anzahl untersuchter Lymphknoten und Patientencharakteristika in einer retrospektiven Kohortenstudie anhand von Daten des Krebsregisters am Tumorzentrum Regensburg untersucht.

- 1) Wie wurden Patienten im UICC Stadium II und III perioperativ therapiert und welchen Einfluss hatten Patientencharakteristika und histologische Tumorcharakteristika auf die Therapiewahl?
- 2) Wie gut ist das Gesamtüberleben, Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der perioperativen Therapie?
- 3) Welche Ergebnisse ergeben sich bei Risikokonstellationen, welche Unterschiede sind signifikant?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Die nachfolgenden Ergebnisse wurden anhand einer retrospektiven Kohorten-Studie erhoben. Das untersuchte Patientenkollektiv besteht aus Patienten mit Wohnort in der Oberpfalz oder Niederbayern, die in der Datenbank des Tumorzentrum Regensburg erfasst wurden. Bei diesen wurde innerhalb des Zeitraumes ab dem 01.01.2002 bis 31.12.2016 die Erstdiagnose eines Rektumkarzinoms (ICD-10 C20) im UICC-Stadium II oder III im oberen Drittel festgestellt. Die Daten zu Diagnose, Therapie und Verlauf wurden analytisch bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidivrate und rezidivfreies Überleben untersucht.

2.2 Datengrundlage

Die Grundlage für die folgende Arbeit besteht aus gesammelten Befunden von Ärzten und Kliniken, deren Standort im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg liegt. Diese Befunde wurden an das Tumorzentrum Regensburg übermittelt und dort nach den gesetzlichen Vorgaben des bayrischen Krebsregistergesetzes gesichert. Dadurch ist es möglich, die Patientenfälle flächendeckend, verlaufsbegleitend, bevölkerungsbezogen und sektorenübergreifend zu erfassen und den gesamten Krankheitsverlauf der Patienten, die spezielle Diagnose, Therapie, Histologie und Nachsorge der Patienten zu dokumentieren. Das Ableben eines Patienten, wird in der Rubrik „Lifestatus“ vermerkt und durch regelmäßige Abfrage bei den Einwohnermeldeämtern oder mittels Totenscheines der Gesundheitsämter belegt.

Die allgemeinen Informationen der Befunde wie beispielsweise der TNM-Klassifikation, Tumorage, Histologie und Therapie, als auch die spezifischen Angaben zu z.B. Bestrahlungsgebiet, Bestrahlungsdosis sowie Art, Menge und Häufigkeit der Pharmazeutika wurden von den Mitarbeitern des Tumorzentrums Regensburg selektiert und in das SQL-basierte Tumordokumentationssystem (TUDOK) des Zentrums übertragen. Für persönliche Nutzung des TUDOK war es erforderlich eine Schweigepflichtserklärung zu unterschreiben.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Zu dem Grundpatientenkollektiv, bestehend aus 8702 Individuen, gehörten alle Patienten, die von 2002 bis 2016 in der Oberpfalz oder Niederbayern gemeldet waren und bei denen im angegebenen Zeitraum ein Rektumkarzinom diagnostiziert wurde.

Da die Lokalisation des Tumors die Therapiewahl beeinflusst, wurden alle Erkrankten mit Tumoren ohne Angabe des Rektumdrittel (2400), mit einem Rektumkarzinom in mehreren Teilbereichen des Rektums (234), bei Lokalisation des Karzinoms im Rektumsigmoid (815), im mittleren Drittel (1240), in Rektumhöhe 4 bis < 7,5 cm (954), in Rektumhöhe 7,5 bis < 12,5 (915) und unteres Rektumdrittel (863) ausgeschlossen (Tabelle 8). Da die behandelnden Ärzte verschiedene Klassifizierungssysteme verwendeten, kommt es in Tabelle 8 zu einer Überschneidung der Rektumabschnitte. Bei 1281 Fällen wurde ein Rektumkarzinom im oberen Rektumdrittel verzeichnet. Alle weiteren Fälle mit Karzinomen in anderen Rektumabschnitte wurden ausgeschlossen.

Tabelle 8: Einschluss von Tumoren im oberen Rektumdrittel

Lokalisation des Tumors	Einschluss des Rektumdrittel		
	ja	nein	Gesamt
	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Oberes Rektumdrittel	1281		1281
keine Angabe des Rektumdrittel		2400	2400
mehrere Teilbereiche überlappend		234	234
mittleres Drittel (≥ 6 - < 12 cm)		1240	1240
Rektosigmoid		815	815
Rektum 4 bis $< 7,5$ cm Höhe		954	954
Rektum 7,5 bis < 12 cm Höhe		915	915
unteres Drittel (> 0 - < 6 cm)		863	863
Gesamt	1281	7421	8702

Die 1281 Fällen wurden anhand ihrer UICC-Stadien beurteilt (Tabelle 9). 639 Fälle mit Karzinomen im Stadium I und IV wurden ausgeschlossen, sodass 642 Fälle mit Rektumkarzinom im Stadium II und III verblieben.

Tabelle 9: Einschluss UICC Stadium II und III

UICC Stadium II oder III	Einschluss	Häufigkeit	Prozent
Ja	Ja	642	50,1
Nein	Nein	639	49,9
Gesamt		1281	100,0

Durch den Ausschluss der Fälle, die histologisch kein Adenokarzinom aufwiesen (Tabelle 10), die einen Zweittumor zeitgleich oder vor der Diagnosestellung des Rektumkarzinoms im oberen Drittel aufwiesen (Tabelle 11) oder deren Follow-Up unvollständig war (Tabelle 12), reduziert sich das zu betrachtende Patientenkollektiv auf 477.

Tabelle 10: Einschluss histologisches Adenokarzinom

Histologische Gruppe		Einschluss	Häufigkeit	Prozente
Adenokarzinom	Ja	Ja	639	99,5
	Nein	Nein	3	0,5
	Gesamt		642	100,0

Tabelle 11: Einschluss alleiniges Karzinom im oberen Rektumdrittel, Ausschluss Zweittumor vorher/zeitgleich

Zweittumor zeitgleich oder zuvor	Einschluss	Häufigkeit	Prozent
Ja	Ja	90	14,1
Nein	Nein	549	85,9
Gesamt		639	100,0

Tabelle 12: Einschluss Follow-Up vorhanden

Follow-Up vorhanden	Einschluss	Häufigkeit	Prozent
Ja	Ja	477	86,9
Nein	Nein	72	13,1
Gesamt		549	100,0

Die Daten dieser 477 Patienten wurden genutzt, um die Wahl und Häufigkeit der verschiedenen Therapien zu beschreiben und die Verteilung von Geschlecht, Alter und Risikofaktoren darzustellen.

Für die Beschreibung des therapieabhängigen Überlebens wurde das Patientenkollektiv nochmals dahingehend selektiert, dass sechs Patienten, die nicht operiert wurden (Tabelle 13) – sei es da der Patient die Operation abgelehnt hatte oder eine palliative Therapie angezeigt war – ausgeschlossen wurden.

Tabelle 13: Einschluss von Patienten mit Operation

Operation	Einschluss	Häufigkeit	Prozent
Ja	Ja	471	98,7
nein	Nein	6	1,3
Gesamt		477	100,0

Das Patientenkollektiv wurde weiter bereinigt, indem von 471 operierten Patienten 11 Patienten ausgeschlossen wurden, die Notfalloperationen erhalten haben. Bei diesen Notfalloperationen kann nicht garantiert werden, dass eine geplante und leitliniengerechten Vorgehensweise anwendbar war. Somit verblieben 460 Patienten (Tabelle 14).

Tabelle 14: Einschluss Patienten mit elektiver Operation

Notfalloperation	Einschluss	Häufigkeit	Prozent
Ja	Nein	11	2,3%
nein	Ja	460	97,7%
Gesamt		471	100,0%

Anschließend wurden die frühverstorbenen Patienten (d.h. Versterben innerhalb von 30 Tagen nach der Operation) aus dem Gesamtkollektiv ausgeschlossen, da keine Daten zur postoperativen Therapie, zum Langzeitüberleben oder rezidivfreien Überleben zu erheben waren. (Tabelle 15)

Tabelle 15: Ausschluss frühverstorbener Patienten

Frühverstorben (bis 30 Tage nach Operation)	Einschluss	Häufigkeit	Prozent
Ja	Nein	9	2,0%
nein	Ja	451	98,0%
Gesamt		460	100,0%

Die elektiv operierten Patienten wurden unter Berücksichtigung der R-Klassifikation des TNM-Systems ausgewertet. Patienten, bei denen keine R0-Resektion erreicht wurde, wurden ausgeschlossen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Einschluss von R0-Resektionen

Einschluss R0	Einschluss	Häufigkeit	Prozent
Ja	Ja	442	98,0%
nein	Nein	9	2,0%
Gesamt		451	100,0%

Zuletzt wurde das Patientenkollektiv um 15 Patienten reduziert, die präoperativ ein Stadium UICC I aufwiesen, postoperativ aber als Stadium UICC II oder gar III eingestuft worden waren, da diese die Intention to treat verfälschen könnten. (Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausschluss von Patienten die präoperativ ein UICC-Stadium I auswiesen jedoch postoperativ in das UICC-Stadium II oder III eingestuft waren

Präoperativ Stadium UICC	Einschluss	Häufigkeit	Prozent
I	Nein	15	3,3%
II oder III	Ja	427	96,6%
Gesamt		442	100,0%

Daraus ergaben sich 427 Patienten. Von diesen wurden 160 präoperativ oder pathologisch in das UICC-Stadium II und 267 in das UICC-Stadium III eingestuft (Tabelle 18).

Tabelle 18: Stadienverteilung des Spezialkollektives

Stadium UICC	Anzahl	Prozent
II	160	37,4%
III	267	62,5%
Gesamt	427	100,0%

In den zwei nachfolgenden Flow-Charts ist die Zusammensetzung des Patientenkollektives zur Beschreibung der Therapie (Abbildung 3) und des Spezialkollektiv zur Beschreibung des therapieabhängigen Überlebens (Abbildung 4) bildlich dargestellt:

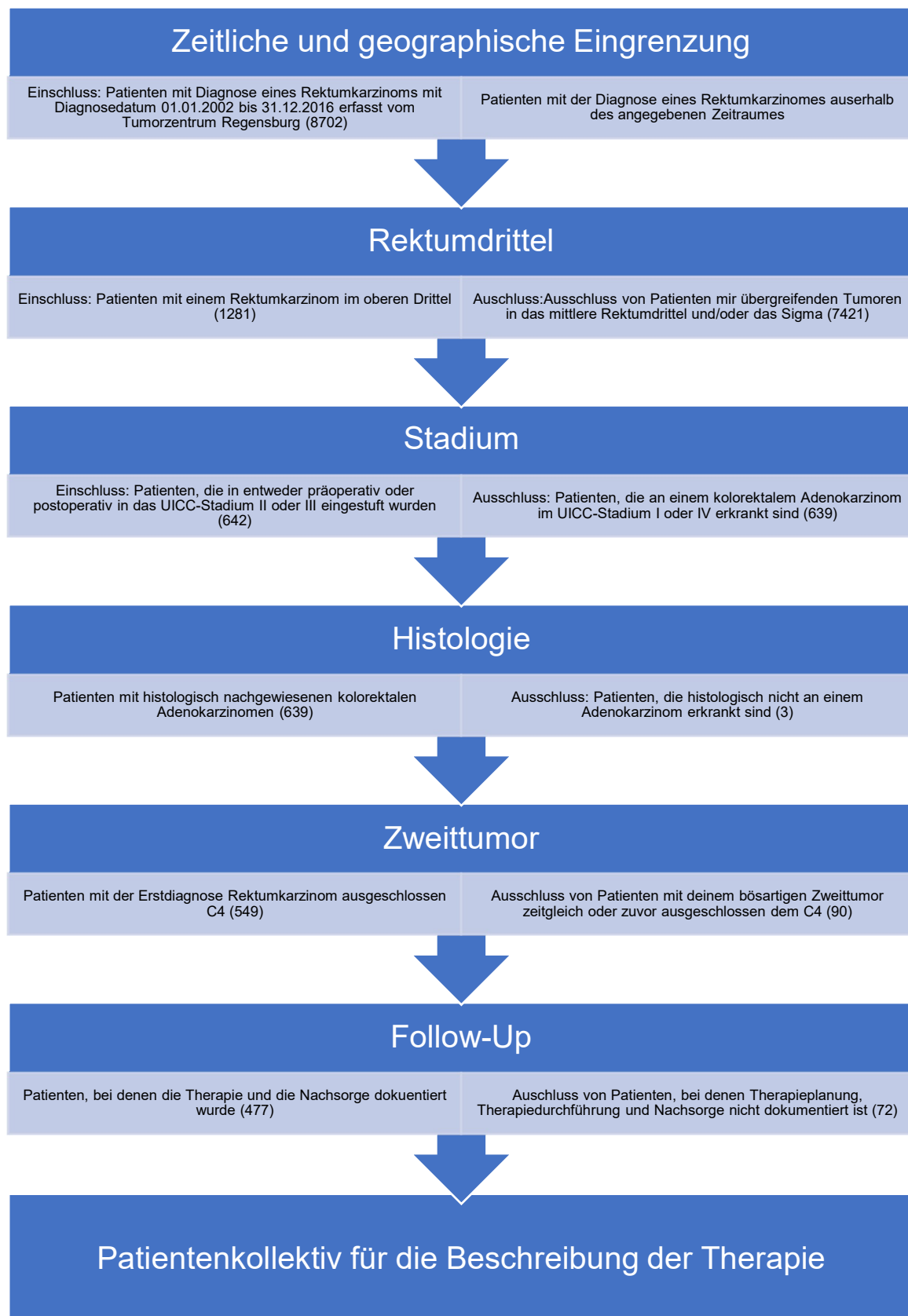


Abbildung 3: Flow-Chart zur Beschreibung des Patientenkollektives

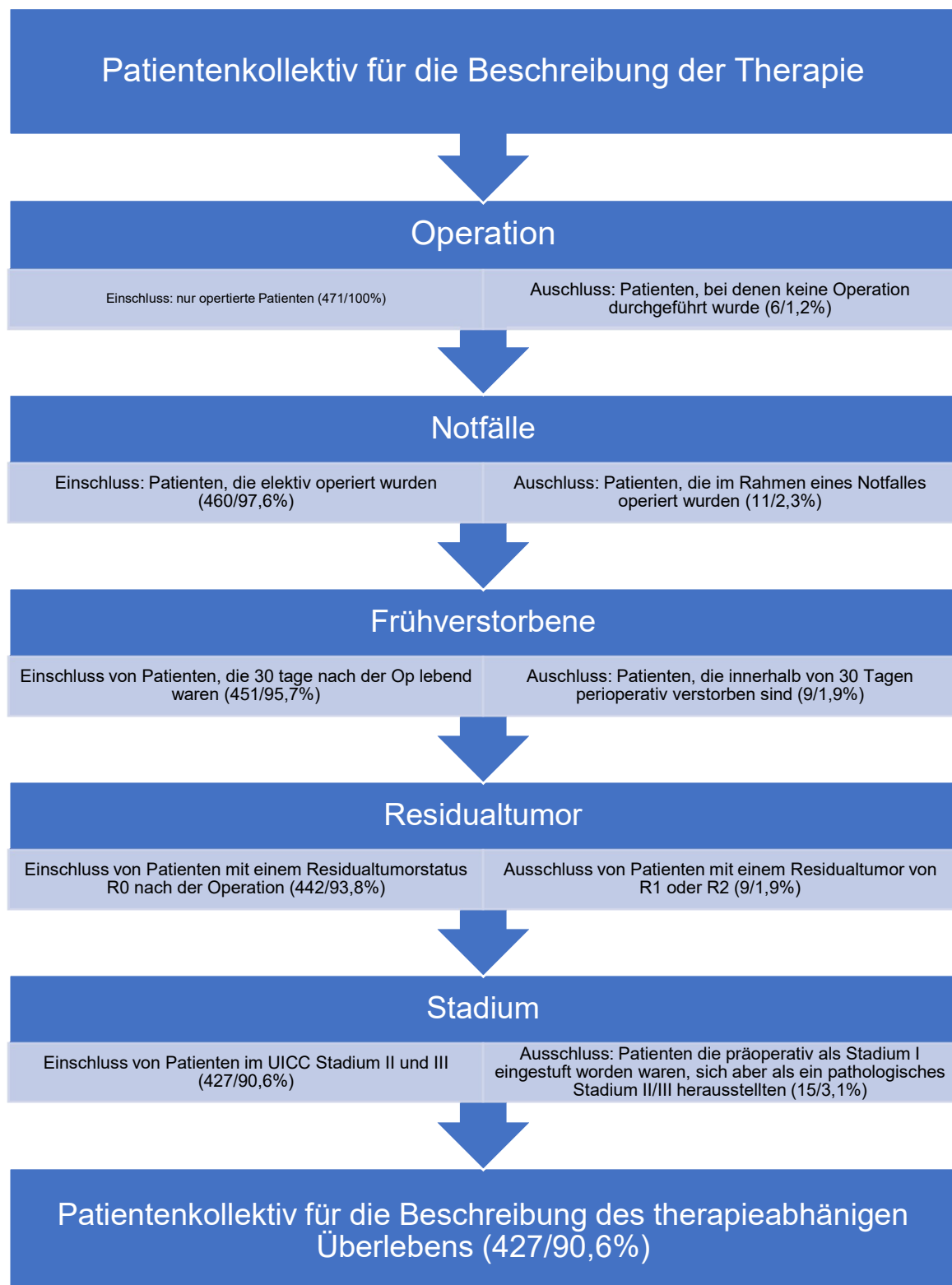


Abbildung 4: Flow-Chart zur Beschreibung des Patientenkollektives für das therapieabhängige Überleben.

2.4 Dokumentierte und klinisch histopathologische Befunde

Als Grundlage für die weiterführenden Analysen wurde ein Datensatz mit folgenden klinischen und histopathologischen Befunden verwendet:

- Epidemiologische Daten: Geschlecht, Geburtsdatum, Diagnosealter;
- Diagnostische Daten: UICC- Stadium, Rektumdrittel, Begleiterkrankungen, Zweittumore, vorausgegangene Tumore;
- Chirurgische Daten: Histologie, Residualtumor, Grading, untersuchte Lymphknoten, befallene Lymphknoten, TNM-Stadium prä- und postoperativ, Intention der Operation, Art der Operation;
- Daten der perioperativen Therapie: Neoadjuvante und/oder adjuvante Radiotherapie oder Radiochemotherapie, Dauer der Therapie, Anzahl der Zyklen der Chemotherapie und verabreichte Pharmazeutika, strahlentherapeutisches Zielgebiet und Strahlungs-dosis, ggf. Abweichungen des Therapieschemas und entsprechender Grund;
- Daten zur Ergebnisqualitätsanalyse: Follow-Up, Lifestatus, Datum der Rezidivdiagnose, Lokalisation des Rezidivs (lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastase), Sterbedatum.

Das obere Rektumdrittel wurde anhand der Aussage des UICC definiert. Nach diesem gelten als Rektumkarzinome des oberen Drittels Tumoren, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop zwischen 12 cm und 16 cm von der Anokutanlinie entfernt sind. (30)

Mithilfe der Angaben zur perioperativen Therapie wurden die Patienten in 5 Gruppen aufgeteilt.

- Gruppe 1: Patienten, die eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie erhalten haben und zudem eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie
- Gruppe 2: Patienten, die eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie erhalten haben jedoch keine adjuvante Therapie
- Gruppe 3: Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie erhalten haben mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie
- Gruppe 4: Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben.
- Gruppe 5: Patienten, die keine Therapie erhielten oder diese ablehnten

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass Komorbiditäten prognostische Relevanz haben und eine Variable zur Vorhersage der Therapieverträglichkeit und des Überlebens sein können (31–33). Die Begleiterkrankungen wurden mithilfe des Charlson Komorbiditätsindex aufgenommen. Er zeichnet sich nicht nur durch seine einfache, gut evaluierte und schnelle Anwendung aus, sondern auch durch seine Reliabilität sowie anerkannte Korrelation mit Mortalität und progressionsfreiem Überleben (Charlson et al. 1987). Bei dem Charlson Komorbiditätsindex handelt es sich um ein gewichtetes Punktesystem, das 20 Krankheiten erfasst. Je nach Anzahl und Intensität der Krankheiten berechnet sich eine maximale Punktzahl von 33. Zudem wird noch ein Punkt für jede vollendete Dekade ab dem 50ten Lebensjahr addiert. So zeigt sich mit jeder Punktzahlerhöhung auch eine Erhöhung des Risikos, an Komorbiditäten zu versterben (34). In der nachfolgenden Arbeit wurde jedoch nur gewertet, ob der Patient an einer Komorbidität erkrankt war oder nicht.

2.5 Statistische Methoden und Analysen

Die Auswertung der kategorialen Variablen wurden mittels Häufigkeitsverteilungen, Kontingenztabellen mit absoluten Werten und relativen Häufigkeiten in Zeilen- oder Spaltenprozent numerisch dargestellt. Zudem wurden Balken-/Linien- und Kreisdiagrammen erstellt um die Ergebnisse zu verdeutlichen. Metrische und stetige Variablen wurden numerisch durch Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum beschrieben.

Die Ereigniszeitanalyse wurde durch den Kaplan-Meier-Schätzer berechnet. Für alle Gruppen und Subgruppen wurde damit das kumulative 5-Jahres Überleben berechnet. Die Ergebnisse des Kaplan-Meier-Schätzer wurden mithilfe des Log-Rank Tests verglichen. In Annahme der Nullhypothese wurden die Variablen auf Signifikanz geprüft. Das Ergebnis wurde in Form des p-Wertes dargestellt. Der Betrag des p-Wertes wurde ab einem Wert von $<0,05$ als signifikant und ab $<0,001$ als hochsignifikant bewertet. Die uni- als auch die multivariable Cox-Regression wurde für die Überlebenszeitanalyse verwendet, um den Einfluss der metrischen und kategorialen Variablen auf die Überlebenszeit, Rezidivrate und auf das rezidivfreie Überleben des Patientenkollektives zu berechnen. Diese wurden für die fünf Therapiegruppen angewandt. Als Endpunkt für die Überlebenszeit galten entweder

der Eintritt des Todes, Auftreten eines Lokalrezidivs, eines Fernmetastasenrezidivs oder das Cut-Off Datum der Studie. Als Vergleichsmaße für das errechnete relative Risiko der Cox-Regression wurde die Hazard Ratio (HR), das 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert angegeben.

Die statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS Statistic 29.0.0.0 durchgeführt. Die dargestellten Tabellen und Graphiken der Auswertung wurden mit SPSS und Word erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Grundkollektivs

3.1.1 Verteilung nach Diagnosejahr

Für die Studienpopulation wurden, wie in Kapitel 2.3 beschrieben, für einen Zeitraum von 16 Jahren 477 Patienten selektiert. Unabhängig von Alter und Geschlecht wurde die Häufigkeit der Diagnose nach Jahr untersucht (Tabelle 19). Es zeigte sich, dass 2010 mit 47 Patienten (9,9%) die höchste Anzahl an Diagnosen gestellt wurde, wo hingegen das Jahr 2005 mit 18 Patienten (3,8%) die geringste Anzahl an Diagnosen aufweist. Im Durchschnitt wurden pro Jahr 30 Diagnosen (6,2%) gestellt.

Tabelle 19: Anzahl der Diagnosen pro Jahr

Diagnosejahr	Anzahl	Spaltenprozente
2002	22	4,6%
2003	19	4,0%
2004	25	5,2%
2005	18	3,8%
2006	30	6,3%
2007	29	6,1%
2008	28	5,9%
2009	33	6,9%
2010	47	9,9%
2011	38	8,0%
2012	38	8,0%
2013	44	9,2%
2014	40	8,4%
2015	27	5,7%
2016	39	8,2%
Gesamt	477	100,0%

3.1.2 Verteilung nach Geschlecht, Alter und Charlson Comorbidity Score

Von den 477 Erkrankten waren 310 (65,0%) Patienten männlich und 167 (35,0%) Patienten weiblich (Abbildung 5).

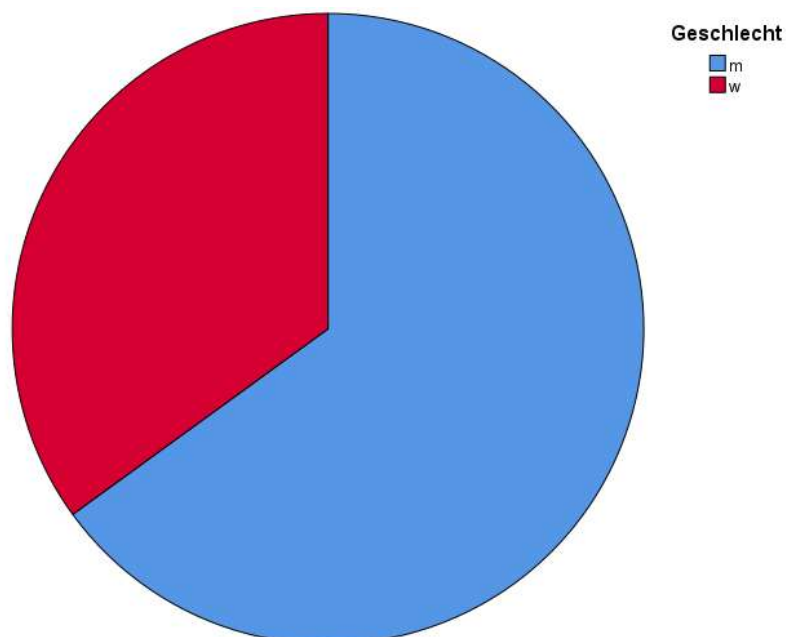


Abbildung 5: Verteilung des Patientenkollektives nach Geschlecht

Innerhalb des Gesamtkollektives lag das mittlere Diagnosealter bei 66,1 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,5 Jahren (Tabelle 20). Das mediane Diagnosealter betrug 67,2 Jahren. Das minimale Diagnosealter betrug 35,2 Jahre und das maximale Diagnosealter 92,5 Jahre. Bei den männlichen Patienten lag das mittlere Diagnosealter bei 65,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 11,0 Jahren. Das mediane Diagnosealter betrug 66,6 Jahre. Das minimale Diagnosealter betrug 36,1 und das maximale Diagnosealter 90,2 Jahre.

Das mittlere Diagnosealter der weiblichen Patienten lag bei 66,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,5 Jahren. Das mediane Diagnosealter betrug 68,6 Jahre. Das minimale Diagnosealter betrug 35,2 und das maximale Diagnosealter 92,5 Jahre.

Tabelle 20: Alter bei Diagnose nach Geschlecht

Geschlecht	Alter bei Diagnose						
	Anzahl	(%)	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabw.
Männlich	310	65,0%	65,8	66,6	36,1	90,2	11,0
Weiblich	167	35,0%	66,6	68,6	35,2	92,5	12,5
Gesamt	477	100,0%	66,1	67,2	35,2	92,5	11,5

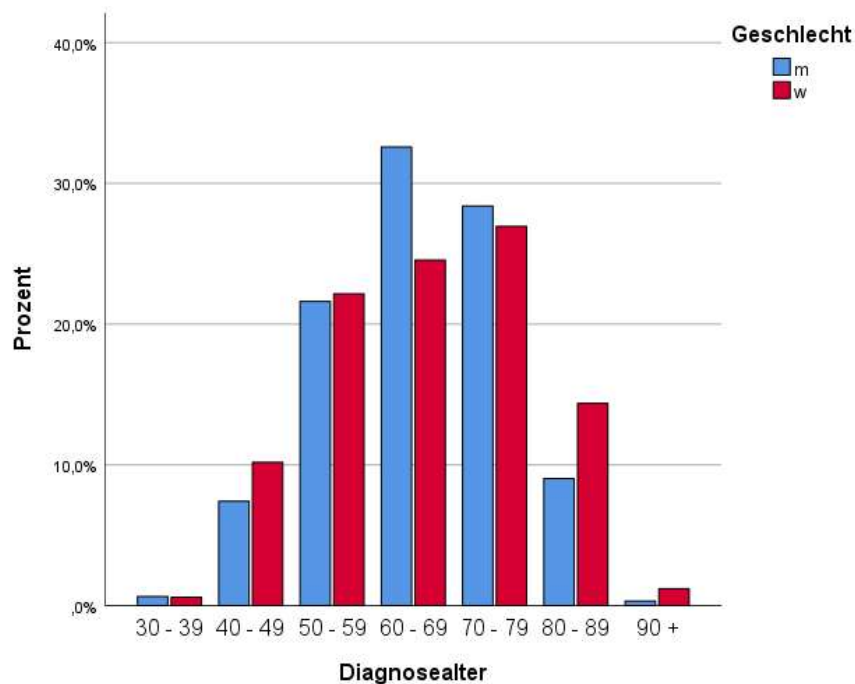


Abbildung 6: Verteilung nach Diagnosealter und Geschlecht

In der Altersdekade 60-69 zeigt sich mit 142 Patienten, unabhängig des Geschlechtes, ein Diagnosegipfel (29,8%), (Abbildung 6). Die geringste Diagnosezahl zeigen die Altersgruppen 30-39 und 90+ mit 3 Diagnosen (0,6%)

Das Gesamtkollektiv wurde bei einem Score von 2 Punkten (= ohne Begleiterkrankung) geteilt (Tabelle 21: Patientenkollektiv nach Geschlecht, Diagnosealter und Charlson Comorbidity Score (Tabelle 21), daraus folgt, dass 306 (64,2%) Patienten einen Score von unter oder gleich 2 haben, also ohne Begleiterkrankung sind, und 171 (35,8%) einen Score von größer 2.

Tabelle 21: Patientenkollektiv nach Geschlecht, Diagnosealter und Charlson Comorbidity Score

Patientencharakteristika		Anzahl	Spalten (%)
Geschlecht	m	310	65,0%
	w	167	35,0%
Diagnosealter	30 - 39	3	0,6%
	40 - 49	40	8,4%
	50 - 59	104	21,8%
	60 - 69	142	29,8%
	70 - 79	133	27,9%
	80 - 89	52	10,9%
	90 +	3	0,6%
Charlson Comorbidity Score	2	306	64,2%
	>2	171	35,8%
	Gesamt	477	100,0%

3.1.3 Die Stadienverteilung und histopathologische Einteilung

Präoperativ wurde bei 223 (46,8%) Patienten das UICC-Stadium vermerkt (Tabelle 22). Bei 143 (53,2%) Patienten gab es keine Angaben zum präoperativen Stadium. Das UICC Stadium I wurde bei 17 Patienten (3,6%), das UICC Stadium II bei 63 Patienten (13,2%) und das Stadium III bei 143 Patienten ausgewiesen (30%).

Tabelle 22: präoperatives UICC-Stadium

präoperatives UICC-Stadium	Anzahl	Spalten (%)
I	17	3,6%
II	63	13,2%
III	143	30,0%
Keine Angaben	254	53,2%
Gesamt	477	100%

Postoperativ wurde das UICC-Stadium bei 470 Patienten (98,5%) verzeichnet (Tabelle 23). Das Stadium yp0 wurde bei 20 Patienten (4,2%) vermerkt und das postoperative UICC Stadium I bei 33 Patienten (7,2%). Das UICC Stadium II wurde für 199 Patienten (43,5%) und das UICC Stadium III für 218 (47,7%) Patienten verzeichnet. Bei 7 Patienten (1,5%) waren keine Angaben bezüglich des postoperativen Stadiums vermerkt.

Tabelle 23: postoperatives UICC-Stadium

Postoperatives UICC-Stadium	Anzahl	(%)
yp0	20	4,2%
I	33	6,9%
II	199	41,7%
III	218	45,7%
X/kA	7	1,5%
Gesamt	477	100%

Anschließend wurde die präoperative und postoperative Stadienverteilung miteinander abgeglichen (Tabelle 24). Vorzugsweise wurde das präoperative Stadium gewertet, da dieses am ehesten die „Intention to treat“ darstellt. Wenn dieses nicht angegeben war, wurde das postoperative Stadium gewertet. Daraus ergaben sich folgende Werte für die einzelnen UICC Stadien: 17 Patienten (3,6%) wiesen das UICC-Stadium I auf, 174 Patienten (36,5%) das UICC-Stadium II und 286 Patienten (60,0%) das UICC-Stadium III. So konnten alle Patienten einem UICC Stadium zugeordnet werden. Durch die Ausgliederung der 17 Patienten (3,6%) mit dem UICC-Stadium I formierte sich das Spezialkollektiv für die nachfolgenden Überlebensanalysen.

Tabelle 24: UICC-Stadium für Spezialkollektiv

UICC-Stadium: vorzugsweise Präoperativ dann postoperativ	Anzahl	Spalten (%)
I	17	3,6%
II	174	36,5%
III	286	60,0%
Gesamt	477	100%

Im Gesamtkollektiv wurde der Differenzierungsgrad G1 bei 8 Patienten (1,7%) (Tab.18), G2 bei 402 Patienten (84,1%) und G3 bei 54 Patienten (11,3%) angegeben. In 14 Fällen (2,9%) wurde keine Angabe des Differenzierungsgrades vermerkt (Tabelle 25).

Tabelle 25: Verteilung des Grading

Grading	Anzahl	Spalten (%)
G1	8	1,7%
G2	401	84,1%
G3	54	11,3%
Keine Angaben/GX	14	2,9%
Gesamt	477	100%

Die Lymphgefäßinvasion im Gesamtkollektiv wurde bei 233 Patienten (48,8%) als L0 gewertet und bei 176 Patienten (36,9%) als L1. Bei 68 Patienten (14,3%) wurden keine Angaben zur Lymphgefäßinvasion vermerkt (Tabelle 26).

Tabelle 26: Verteilung der Lymphgefäßinvasion

Lymphgefäßinvasion	Anzahl	Spalten (%)
L0	233	48,8%
L1	176	36,9%
Keine Angaben	68	14,3%
Gesamt	477	100%

Die Veneninvasion im Gesamtkollektiv wurde bei 327 Patienten (68,6%) als V0 gewertet und bei 60 Patienten (12,6%) als V1. Bei 90 Patienten (18,9%) wurden keine Angaben der Veneninvasion verzeichnet (Tabelle 27).

Tabelle 27: Verteilung der Veneninvasion

Veneninvasion	Anzahl	Spalten (%)
V0	327	68,6%
V1	60	12,6%
Keine Angaben	90	18,9%
Gesamt	477	100,0%

3.1.4 Häufigkeit und Art der durchgeführten Operationen

Die Art und Häufigkeit der durchgeführten Operationen wurden in der Tabelle 28 aufgegliedert. Diese zeigt, dass die Rektumresektion unter Sphinktererhalt mit 451 (94,5%) Operationen die dominierende chirurgische Therapie für Rektumkarzinome im oberen Rektumdrittel war.

Tabelle 28: Verteilung und Art der Operationen

Operation	Anzahl	Spalten (%)
Rektumresektion unter Sphinktererhalt	451	94,5%
Rektumresektion ohne Sphinktererhalt	13	2,7%
Operation nein/k.A.	6	1,3%
Partielle Resektion des Dickdarmes	5	1,0%
Operation andere/ohne nähere Angabe	2	0,4%
Gesamt	477	100,0%

3.1.5 Verteilung der perioperativen Therapien anhand des Spezialkollektives

Zusammenfassung: Innerhalb des Spezialkollektives wurde bei gemeinsamer Betrachtung der Stadien II und III die adjuvante Radio (Chemo)therapie am häufigsten durchgeführt, gefolgt von neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Adjuvanz und keiner perioperativen Therapie zu gleichen Teilen. An vorletzter Stelle stand die Adjuvante Chemotherapie und am geringsten war der Anteil der neoadjuvannten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz.

Innerhalb des Patientenkollektives mit einem Rektumkarzinom im oberen Rektumdrittel im UICC Stadium II und III wurde bei 151 Patienten (35,3%) eine neoadjuvante Therapie durchgeführt (Tab.22). Bei 95 Patienten (22,2%) wurde eine

neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz durchgeführt und bei 56 Patienten (13,1%) eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz. Eine Adjuvante Radio(Chemo)therapie wurde bei 122 Patienten (28,6%) durchgeführt und eine adjuvante Chemotherapie bei 59 Patienten (13,8%). In 95 Fällen (22,2%) wurde keine perioperative Therapie durchgeführt, bzw. es wurden keine Angaben dazu vermerkt.

Tabelle 29: Verteilung der Therapien auf das Spezialkollektiv für das UICC Stadium II und III gemeinsam

Therapie	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	95	22,2%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	56	13,1%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	122	28,6%
Adjuvante Chemotherapie	59	13,8%
Keine perioperative Therapie	95	22,2%
Gesamt	427	100,0%

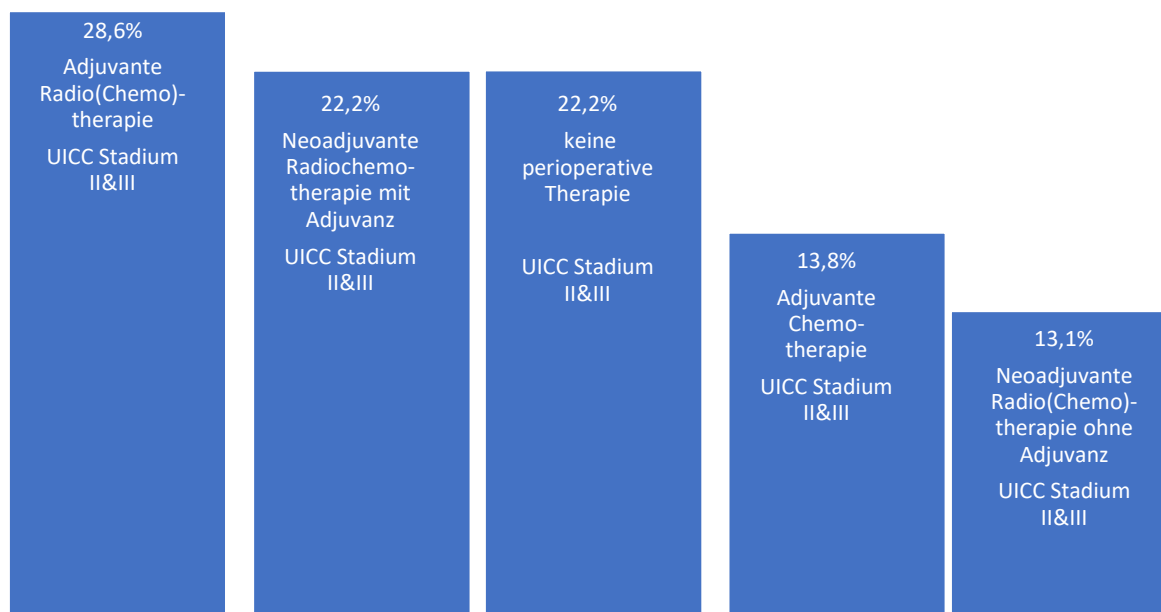


Abbildung 7: Therapieverteilung für die UICC Stadien II und III gemeinsam

3.1.6 Verteilung der perioperativen Therapie nach UICC Stadium

Zusammenfassung:

Fast die Hälfte der Patienten im Stadium II (40%) erhielten keine perioperative Therapie. Die zweithäufigste Therapie war die Adjuvante Radio(Chemo)therapie (25%) gefolgt von der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz (20,0%). Am geringsten war der Anteil der adjuvanten Chemotherapie.

Im UICC Stadium III wurde die adjuvante Radio(Chemo)therapie am häufigsten angewendet (30,7%), gefolgt von neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Adjuvanz (23,6%) und der adjuvanten Chemotherapie (19,5%).

Von den 427 Patienten wurden 160 in das UICC Stadium II und 267 in das UICC Stadium III eingestuft (Tabelle 30). Von den 160 Patienten mit UICC Stadium II (100%) erhielten 49 Patienten (30,6%) eine neoadjuvante Therapie. Bei 32 Patienten (20,0%) wurde eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz angewendet und 17 Patienten (10,6%) erhielten eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz. Eine adjuvante Radio(Chemo)therapie wurde bei 40 Patienten (25,0%) durchgeführt und eine adjuvante Chemotherapie bei 7 Patienten (4,4%). In 64 Fällen (40,0%) wurde keine Therapie durchgeführt bzw. es wurden keine Angaben dazu vermerkt.

Von den 267 Stadium III Patienten (100%) erhielten 102 Patienten (38,2%) eine neoadjuvante Therapie. 63 Patienten (23,6%) erhielten eine Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz und 39 Patienten (14,6%) eine Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz. Eine Adjuvante Radio(Chemo)therapie wurde bei 82 Patienten (30,7%) durchgeführt und eine Adjuvante Chemotherapie bei 52 Patienten (19,5%). In 31 Fällen (11,6%) wurde keine perioperative Therapie durchgeführt bzw. es wurden keine Angaben dazu vermerkt.

Tabelle 30: Verteilung der Therapie nach Stadium

Stadium	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	
	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)
II	32	20,0%	17	10,6%
III	63	23,6%	39	14,6%
Gesamt	95	22,2%	56	13,1%

Stadium	Adjuvante Radio(Chemo)therapie		Adjuvante Chemotherapie	
	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)
II	40	25,0%	7	4,4%
III	82	30,7%	52	19,5%
Gesamt	122	28,6%	59	13,8%

Stadium	Keine perioperative Therapie/ k.A.		Gesamt	
	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)
II	64	40,0%	160	100,0%
III	31	11,6%	267	100,0%
Gesamt	95	22,2%	427	100,0%

3.1.7 Patientencharakteristika nach Therapie

Zusammenfassung: Das Patientengeschlecht und der Charlson-Comorbidity-Score bewiesen keinen Einfluss auf die Therapiewahl. Das Diagnosealter hingegen zeigte einen hochsignifikanten Einfluss auf die Therapiewahl. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten der Gruppe Diagnosealter <50 und 50-59 am ehesten eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz erhielten. Patienten mit einem Diagnosealter von 60-69 erhielten am häufigsten die Therapie adjuvante Radio(Chemo)therapie und Patienten von 70-79 und ab 80 Jahren am häufigsten keine perioperative Therapie.

Im Folgenden wird jede der 5 Therapiegruppen einzeln auf die Verteilung der Patientencharakteristika untersucht, speziell die Geschlechterverteilung, Altersverteilung und den Charlson Comorbidity-Score, (Tabelle 32, Tabelle 33).

Das Kollektiv bestand aus 277 Männern (64,9%) und 150 Frauen (35,1%). Die geschlechtsneutrale Verteilung der Patienten wird durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson bestätigt ($p=0,467$) (Tabelle 34). Die Nullhypothese lautete: Alle Patienten

ungeachtet des Geschlechtes erhielten die gleiche perioperative Radiochemotherapie und wird nicht widerlegt.

Nachfolgend wurden die 5 unterschiedlichen Therapiegruppen anhand des Diagnosealters untersucht.

Die Patientengruppe mit einem Diagnosealter von unter 50 Jahren stellen mit 41 Patienten (9,6%) die anteilig kleinste Gruppe in der Verteilung „Alter bei Diagnose“ dar. Es war zu beobachten, dass diese mit 16 Fällen (16,8%) in der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen im Vergleich zur Gesamtgruppe mit 41 Patienten (9,6%) großen Anteil darstellen.

Die Patientengruppe mit einem Diagnosealter von 50-59 Jahren bestand aus 93 Patienten und stellt anteilig 21,8% des Gesamtkollektives dar. Wie bei der Patientengruppe unter 50 zeigte auch die Patientengruppe mit 50-59 Jahren in der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit 31 Patienten (32,6%) einen im Vergleich zu ihrem Anteil im Gesamtkollektiv, hohen Anteil. Eben dieses wird auch in der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie (N=14/23,7%) und adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=28/23,0%) deutlich.

Wie bereits erwähnt, war ein Drittel der Patienten (N=132/30,9%), ungeachtet des Geschlechtes, zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 60 und 69 Jahre alt. Die Tabelle zeigt, dass die Patienten der 6ten Lebensdekade im Vergleich zu ihrem Gesamtdurchschnitt (30,9%) einen höheren Anteil an den Therapien adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=46/37,7%) und neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz (N=19/33,9%) und adjuvante Chemotherapie (N=19/32,2%) darstellen.

Die Patientengruppe mit einem Diagnosealter von 70 bis 79 Jahren bilden insgesamt mit 177 Patienten (27,4%) die zweitgrößte Patientengruppe. In der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie stellt sie mit 35 Patienten (36,8%) den größten und mit 16 Patienten (16,8%) in der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz den geringsten Anteil dar.

Ähnlich verhielt sich die Gruppe der 44 Patienten (10,3%), die zum Zeitpunkt der Diagnose 80 Jahre oder älter waren. Die Gruppe machte mit 25 Patienten (26,3%) knapp über ein Viertel der Therapiegruppe „Keine perioperative Therapie/ k.A.“ aus. Den kleinsten Anteil hatte diese Patientengruppe in der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit 3 Patienten (3,2%)

Aus diesen Beobachtungen ließe sich annehmen, dass das Alter der Patienten einen Einfluss auf die Therapiewahl zu haben schien. Die Nullhypothese lautet: Alle Patienten erhalten ungeachtet ihres Alters die gleiche Radiochemotherapie. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde die Nullhypothese durch einen hochsignifikanten p-Wert $p = < 0,001$ widerlegt.

Anschließend wurden die Patienten der 5 verschiedenen Therapieoptionen anhand eines Charlson Comorbidity-Score von 2 oder größer als 2 unterteilt. Von dem Patientenkollektiv wiesen 274 Patienten (64,2%) einen Charlson Comorbidity Score von 2 auf und 153 (35,8%) einen Charlson-Comorbidity-Score von über 2.

Eine ungleiche Verteilung war in den Therapiegruppen neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz (71,6% zu 28,4%) und neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz (53,6% zu 46,4%) zu beobachten. Die weiteren Therapiegruppen wiesen ähnliche Prozentverteilungen auf. Die Nullhypothese lautete: Alle Patienten erhielten ungeachtet ihres Charlson Comorbidity Scores die gleiche Radiochemotherapie. Die Nullhypothese wurde mit einem p-Wert von 0,281 nicht widerlegt.

Tabelle 31: Verteilung der Patientencharakteristika nach Therapie - neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz und neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz

Patientencharakteristika		Perioperative Therapie			
		Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	
		Anzahl	Spaltenprozente	Anzahl	Spaltenprozente
Geschlecht	m	65	68,4%	40	71,4%
	w	30	31,6%	16	28,6%
Diagnosealter	< 50	16	16,8%	3	5,4%
	50 - 59	31	32,6%	10	17,9%
	60 - 69	29	30,5%	19	33,9%
	70 - 79	16	16,8%	18	32,1%
	80,0 +	3	3,2%	6	10,7%
Charlson Comorbidity Score	2	68	71,6%	30	53,6%
	>2	27	28,4%	26	46,4%
Gesamt		95	100,0%	56	100,0%

Tabelle 32: Verteilung der Patientencharakteristika nach Therapie - adjuvante Radio(Chemo)therapie, adjuvante Chemotherapie

Patientencharakteristika		Perioperative Therapie			
		Adjuvante Radio(Chemo)therapie		Adjuvante Chemotherapie	
		Anzahl	Spaltenprozen	Anzahl	Spaltenprozen
Geschlecht	m	80	65,6%	34	57,6%
	w	42	34,4%	25	42,4%
Diagnosealter	< 50	8	6,6%	8	13,6%
	50 - 59	28	23,0%	14	23,7%
	60 - 69	46	37,7%	19	32,2%
	70 - 79	33	27,0%	15	25,4%
	80,0 +	7	5,7%	3	5,1%
Charlson	2	77	63,1%	38	64,4%
Comorbidity Score	>2	45	36,9%	21	35,6%
Gesamt		122	100,0%	59	100,0%

Tabelle 33: Verteilung der Patientencharakteristika nach Therapie – Keine perioperative Therapie/k.A., Gesamt

Patientencharakteristika		Perioperative Therapie			
		Keine perioperative Therapie/ k.A		Gesamt	
		Anzahl	Spaltenprozen	Anzahl	Spaltenprozen
Geschlecht	m	58	61,1%	277	64,9%
	w	37	38,9%	150	35,1%
Diagnosealter	< 50	6	6,3%	41	9,6%
	50 - 59	10	10,5%	93	21,8%
	60 - 69	19	20,0%	132	30,9%
	70 - 79	35	36,8%	117	27,4%
	80,0 +	25	26,3%	44	10,3%
Charlson	2	61	64,2%	274	64,2%
Comorbidity Score	>2	34	35,8%	153	35,8%
Gesamt		95	100,0%	427	100,0%

Tabelle 34: Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Patientencharakteristika	Radiochemotherapie	p-Wert
Geschlecht	Signifikanz	0,467
Alter	Signifikanz	<0,001
Charlson Comorbidity Score	Signifikanz	0,281

3.1.8 Tumorcharakteristika nach Therapie

Zusammenfassung: Die histopathologischen Befunde, das Grading, Lymphgefäß- und Veneninvasion, Anzahl untersuchter Lymphknoten als auch das UICC- Stadium wurde den verschiedenen Therapiegruppen gegenübergestellt und anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson untersucht. Trotz möglicher Ungültigkeit ist die Signifikanz dieser Analyse zu erwähnen. Die Nullhypothese lautete: alle Patienten wurden unabhängig vom histopathologischen Befund gleichbehandelt. Das Ergebnis zeigte für die Variablen präoperatives UICC-Stadium, postoperatives UICC-Stadium, Lymphgefäßinvasion als auch Veneninvasion einen hochsignifikanten p-Wert ($p < 0,001$) und für die Variablen Grading ($p = 0,001$) und Anzahl untersuchter Lymphknoten ($p = 0,002$) ebenfalls ein signifikantes Ergebnis. Somit wurde die Nullhypothese verworfen.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 35) wurden histopathologischer Befund, Grading, Lymphgefäß- und Veneninvasion, Anzahl untersuchter Lymphknoten als auch das prä- und postoperative UICC Stadium den verschiedenen perioperativen Therapiegruppen gegenübergestellt. Es wurde das präoperative UICC Stadium als auch das postoperative UICC Stadium erhoben, da das präoperative Stadium nicht immer vermerkt war. Für die späteren Überlebensanalysen wurde vorzugsweise das präoperative Stadium verwendet und falls dieses nicht vorhanden war das postoperative UICC Stadium verwendet, um die „Intention to treat“ besser darstellen zu können.

Aus der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ergab die prä- und postoperative Auswertung des UICC Stadiums gemeinsam, dass 32 Patienten (33,7%) dem UICC Stadium II angehörten und 63 Patienten (66,3%) dem UICC Stadium III. Der Differenzierungsgrad G1/2 wurden bei 81 Patienten (85,3%) diagnostiziert, der Differenzierungsgrad G2/3 bei 7 Patienten (7,4%), für 7 Patienten (7,4%) wurden keine Angaben zum Differenzierungsgrad vermerkt. Bei 62 der

Patienten (65,3%) konnte keine Lymphgefäßinvasion nachgewiesen werden, bei 24 Patienten (25,3%) lag eine positive Lymphgefäßinvasion vor und bei 9 Patienten (9,5%) wurden keine Angaben zur Lymphgefäßinvasion vermerkt. Eine Veneninvasion lag bei 4 Patienten (4,2%) vor, 81 Patienten (85,3%) waren veneninvasionsfrei. Zudem wurde bei allen Patienten der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz eine Lymphknotenuntersuchung durchgeführt. Bei 86 Patienten (90,5%) wurden mehr als 12 Lymphknoten untersucht, bei 9 Patienten (9,5%) weniger als 12.

Die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz bestand aus 56 Patienten. Durch die gemeinsame Auswertung des prä- und postoperativen UICC Stadiums zeigte sich, dass 17 Patienten (30,4%) dem UICC Stadium II und 39 Patienten (69,6%) dem UICC Stadium III angehörten. Das Grading G1/2 wurde bei 48 Patienten (85,7%) festgestellt. Das Grading G3/4 bei 3 (5,4%) Patienten und bei 5 Patienten (8,9%) waren keine Angaben zum Grading vermerkt. Bei 10 Patienten (17,9%) wurde eine positive Lymphgefäßinvasion diagnostiziert, 37 Patienten (66,1%) waren nicht von einer Lymphgefäßinvasion betroffen, bei 9 Patienten (16,1%) wurden keine Angaben zur Lymphgefäßinvasion verzeichnet. Eine positive Veneninvasion wurde bei 9 Patienten (16,1%) festgestellt, 37 Patienten (66,1%) wiesen keine Veneninvasion auf und bei 10 Patienten (17,9%) wurden keine Angaben zur Veneninvasion verzeichnet. Bei 44 Patienten (78,6%) wurden mehr als 12 Lymphknoten untersucht und bei 12 Patienten (21,4%) weniger als 12 Lymphknoten.

Für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=122) ergab die prä- und postoperative Auswertung des UICC Stadiums gemeinsam, dass 40 Patienten (32,8%) dem UICC Stadium II und 82 Patienten (67,2%) dem UICC Stadium III zugeordnet wurden. Das Grading G1/2 wurde bei 106 Patienten (86,9%) und Grading G3/4 bei 15 Patienten (12,3%) diagnostiziert. Bei einem Patienten (0,8%) gab es keine Angaben des Grading. Bei 60 Patienten (49,2%) wurde eine positive Lymphgefäßinvasion und bei 32 Patienten (26,2%) eine negative Lymphgefäßinvasion vermerkt. Bei 30 Patienten (24,6%) waren keine Angaben zur Lymphgefäßinvasion notiert. Bei 22 Patienten (18,0%) war eine positive Veneninvasion beobachtet worden, bei 58 Patienten (48,4%) lag keine Veneninvasion vor und bei 41 Patienten (33,6%) wurden keine Angaben zur Veneninvasion verzeichnet. Bei 112 Patienten (91,8%) wurden mehr als 12 Lymphknoten untersucht,

bei 8 Patienten (6,6%) wurden weniger als 12 Lymphknoten untersucht und bei 2 Patienten (1,6%) wurden keine Angaben dazu vermerkt.

Für die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie (N=59) ergab die gemeinsame prä- und postoperative Auswertung des UICC Stadiums, dass 7 Patienten (11,9%) dem UICC Stadium II und 52 Patienten (88,1%) dem UICC Stadium III angehörten. Das Grading G1/2 wurde bei 47 Patienten (79,7%) und das Grading G3/4 bei 12 Patienten (20,3%) vermerkt. 34 Patienten (57,6%) wiesen eine positive und 19 Patienten (32,2%) eine negative Lymphgefäßinvasion auf. Bei 6 Patienten (10,2%) waren keine Angaben zur Lymphgefäßinvasion verzeichnet. Die Veneninvasion war bei 13 Patienten (22,0%) positiv, bei 38 Patienten (64,4%) negativ und bei 8 (13,6%) Patienten wurden keine Angaben zur Veneninvasion notiert. Bei 58 (98,3%) Patienten wurden mehr als 12 Lymphknoten untersucht und bei einem Patienten (1,7%) wurden keine Angaben zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten vermerkt.

Insgesamt 95 Patienten erhielten keine perioperative Therapie. Aus dem Zusammenschluss des prä- und postoperativen Stadiums ergab sich, dass 64 Patienten (67,4%) dem UICC Stadium II und 31 Patienten (32,6%) dem UICC Stadium III zugeordnet worden waren. Das Grading G1/2 wurde bei 34 Patienten (35,8%) vermerkt und das Grading G3/4 bei 10 Patienten (10,5%), bei 9 Patienten (9,5%) wurden keine Angaben zum Grading notiert. Bei 52 Patienten (54,7%) wurde eine positive Lymphgefäßinvasion dokumentiert, bei 34 Patienten (35,8%) war keine Lymphgefäßinvasion diagnostizierbar und bei 9 Patienten (9,5%) waren keine Angaben zur Lymphgefäßinvasion aufgezeichnet. Bei 73 Patienten (76,8%) war eine positive Veneninvasion vermerkt, bei 8 Patienten (8,4%) lag keine Veneninvasion vor und bei 14 Patienten (14,7%) wurden keine Angaben zur Veneninvasion aufgezeichnet. Bei 90 Patienten (94,7%) wurden mehr als 12 Lymphknoten untersucht, bei 4 Patienten (4,2%) weniger als 12 Lymphknoten und bei einem Patienten (1,1%) wurden keine Angaben zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten vermerkt.

Die beschriebenen Daten wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson untersucht (Tabelle 37). Trotz möglicher Ungültigkeit ist die Signifikanz dieser Analyse zu erwähnen. Die Nullhypothese lautet: alle Patienten erhielten unabhängig des

histopathologischen Befundes die gleiche perioperative Therapie. Die Nullhypothese wurde für jede der Variablen wiederlegt.

Tabelle 35: Tumorcharakteristika nach perioperativer Therapie für die Therapiegruppen neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und adjuvante Radio(Chemo)therapie

Perioperative Therapie		Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz		Adjuvante Radio(Chemo)therapie	
		Anzahl	Spaltenprozen-te	Anzahl	Spaltenprozen-te	Anzahl	Spaltenprozen-te
präoperatives Stadium UICC	II	24	25,3%	14	25,0%	2	1,6%
	III	60	63,2%	35	62,5%	9	7,4%
	X/kA	11	11,6%	7	12,5%	111	91,0%
postoperatives Stadium UICC	yp0	12	12,6%	5	8,9%	0	0,0%
	I	15	15,8%	13	23,2%	0	0,0%
	II	45	47,4%	22	39,3%	43	35,2%
	III	22	23,2%	13	23,2%	79	64,8%
	X/kA	1	1,1%	3	5,4%	0	0,0%
Stadium UICC	II	32	33,7%	17	30,4%	40	32,8%
	III	63	66,3%	39	69,6%	82	67,2%
Grading	G1/2	81	85,3%	48	85,7%	106	86,9%
	G3/4	7	7,4%	3	5,4%	15	12,3%
	GX/k.A.	7	7,4%	5	8,9%	1	0,8%
Lymphgefäßinvasion	L0	62	65,3%	37	66,1%	32	26,2%
	L1	24	25,3%	10	17,9%	60	49,2%
	k.A.	9	9,5%	9	16,1%	30	24,6%
Veneninvasion	V0	81	85,3%	37	66,1%	59	48,4%
	V1	4	4,2%	9	16,1%	22	18,0%
	k.A.	10	10,5%	10	17,9%	41	33,6%
Lymphknoten untersucht	< 12	9	9,5%	12	21,4%	8	6,6%
	>= 12	86	90,5%	44	78,6%	112	91,8%
	k.A.	0	0,0%	0	0,0%	2	1,6%
	Gesamt	95	100,0%	56	100,0%	122	100,0%

Tabelle 36: Tumorcharakteristika nach perioperativer Therapie für die Therapiegruppen adjuvante Chemotherapie, keine perioperative Therapie, Gesamt

Perioperative Therapie		Adjuvante Chemotherapie		nein		Gesamt	
		Anzahl	Spaltenprozenzte	Anzahl	Spaltenprozenzte	Anzahl	Spaltenprozenzte
präoperatives Stadium UICC	II	2	3,4%	14	14,7%	56	13,1%
	III	16	27,1%	14	14,7%	134	31,4%
	X/kA	41	69,5%	67	70,5%	237	55,5%
postoperatives Stadium UICC	yp0	0	0,0%	0	0,0%	17	4,0%
	I	0	0,0%	5	5,3%	33	7,7%
	II	6	10,2%	65	68,4%	181	42,4%
	III	53	89,8%	25	26,3%	192	45,0%
	X/kA	0	0,0%	0	0,0%	4	0,9%
Stadium UICC	II	7	11,9%	64	67,4%	160	37,5%
	III	52	88,1%	31	32,6%	267	62,5%
Grading	G1/2	47	79,7%	85	89,5%	367	85,9%
	G3/4	12	20,3%	10	10,5%	47	11,0%
	GX/k.A.	0	0,0%	0	0,0%	13	3,0%
Lymphgefäßinvasion	L0	19	32,2%	52	54,7%	202	47,3%
	L1	34	57,6%	34	35,8%	162	37,9%
	k.A.	6	10,2%	9	9,5%	63	14,8%
Veneninvasion	V0	38	64,4%	73	76,8%	288	67,4%
	V1	13	22,0%	8	8,4%	56	13,1%
	k.A.	8	13,6%	14	14,7%	83	19,4%
Lymphknoten untersucht	< 12	0	0,0%	4	4,2%	33	7,7%
	>= 12	58	98,3%	90	94,7%	390	91,3%
	k.A.	1	1,7%	1	1,1%	4	0,9%
Gesamt		59	100,0%	95	100,0%	427	100,0%

Tabelle 37: Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Charakteristikum	Radiochemotherapie	p-Wert
präoperatives Stadium UICC	Signifikanz	<0,001
postoperatives Stadium UICC	Signifikanz	<0,001
Stadium UICC	Signifikanz	<0,001
Grading	Signifikanz	,001
Lymphgefäßinvasion	Signifikanz	<0,001
Veneninvasion	Signifikanz	<0,001
Lymphknoten untersucht	Signifikanz	,002

3.1.9 Risikogruppen

Von den 427 Patienten wiesen 373 Patienten (87%) die Tumorausdehnung T1-3 und 54 Patienten (12,6%) eine Tumorausdehnung Grad T4 auf (Tabelle 38).

Tabelle 38: Verteilung der Risikogruppe Tumorausdehnung

Tumorausdehnung	Anzahl	Spaltenprozente
T1-3	373	87,4%
T4	54	12,6%
Gesamt	427	100,0%

Bei 358 Patienten (83,8%) wurden keine regionären Lymphknotenmetastasen (N0) oder Lymphknotenmetastasen an 1-3 regionären Lymphknoten (N1) nachgewiesen (Tabelle 39). Bei 69 Patienten (16,2%) wurden Lymphknotenmetastasen in 4-6 (N2a) oder in größer/gleich 7 (N2b) Lymphknoten nachgewiesen.

Tabelle 39: Verteilung der Risikogruppe Nodalstatus

Nodalstatus	Anzahl	Spaltenprozente
N0-1	358	83,8%
N2	69	16,2%
Gesamt	427	100,0%

Daraufhin wurden die Risikogruppen T und N in die zwei Risikogruppen T1-3 und N0-1 (= niedriges Risiko) und T4 oder N2 (= hohes Risiko), (Tabelle 40). 320 Patienten (74,9%) wurden der Niedrigrisikogruppe T1-3 und N0-1 zugeordnet. 107 Patienten (25,1%) der Hochrisikogruppe T4 oder N2. Die Risikogruppe T4 oder N2 wurde

daraufhin nochmal unterteilt und es ergaben sich folgende Ergebnisse: 53 Patienten gehörten der Risikogruppe T1-3 und N2, 38 Patienten der Risikogruppe T4 und N0-1 und 16 Patienten der Risikogruppe T4 und N2 an (Tabelle 41).

Tabelle 40: Risikogruppe T und N zusammengefasst

Tumorausdehnung/Nodalstatus	Anzahl/Häufigkeit	Spaltenprozent
T1-3 und N0-1	320	74,9
T4 oder N2	107	25,1
Gesamt	427	100,0

Tabelle 41: Unterteilung nach T4 oder N2

Tumorausdehnung/Nodalstatus	Anzahl/Häufigkeit	Spaltenprozent
T1-3 und N2	53	49,5%
T4 und N0-1	38	35,5%
T4 und N2	16	14,9%
Gesamt	107	100%

3.1.10 Risikogruppen nach Therapie

Zusammenfassung: Es zeigte sich, dass die Therapiegruppe Adjuvante Radio(Chemo)therapie bei erhöhter Tumorausdehnung oder erhöhtem Lymphknotenbefall oder wenn beide Risikoindikatoren erhöht sind, präferiert wurde. Bei milder Ausprägung des T-Status erscheint die Adjuvante Chemotherapie präferiert zu werden und bei milder Ausprägung des N-Status Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz

Der Chi-Quadrat-Test bestätigt mit einem hochsignifikanten p-Wert von $\leq 0,001$, dass der Wert des Lymphknotenbefalles einen signifikanten Einfluss auf die Wahl der Therapie hat.

Um den Einfluss der Faktoren Tumorausdehnung und Nodalstatus einzeln und in Kombination (Risikogruppe T/N) auf die Therapiewahl darzustellen, wurden die fünf Therapiegruppen anhand dieser Gesichtspunkte analysiert (Tabelle 41).

Anschließend wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt (Tabelle 43). Die Nullhypothese lautete: Alle Patienten erhalten ungeachtet der Tumorausdehnung oder des Nodalstatus die gleiche perioperative Therapie. Nachfolgend werden die Eckpunkte in der Verteilung der Ergebnisse aufgeführt, um eventuelle Tendenzen

nachfolgend im Chi-Quadrat Test zu prüfen. Die einzelnen Ergebnisse der Therapien und der Risikogruppen sind der Tabelle 42 und Tabelle 43 zu entnehmen.

Risikogruppe T (N=427/100%) wurde in T1-3 (N=373/87,4%) und T4 (N=64/12,6%) unterteilt. Den vergleichsweise höchsten prozentualen Anteil zeigte die Risikogruppe T1-3 in der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie (N=54) mit 91,5% und den geringsten prozentualen Anteil in der Therapiegruppe R(CT) (N=103) mit 84,4%. Dementsprechend hatte die Risikogruppe T4 ihren größten prozentualen Anteil in der Risikogruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=19) mit 15,3% und den geringsten prozentualen Anteil in der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie mit 5 Patienten, die 8,5% entsprachen.

Die Risikogruppe N(N=427/100%) wurde in die Gruppe N0-1 (N=358/83,8%) und N2 (N=69/16,2%) unterteilt. Den höchsten prozentuellen Anteil hatte die Gruppe N0-1 in der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz (N=89/93,7%) und den prozentuell geringsten Anteil in der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=87/71,3%). Dementsprechend hatte die Risikogruppe N2 den größten prozentuellen Anteil in der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=35/28,7%) und den geringsten Anteil in der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz (N=6/6,3%).

Die Risikogruppe T/N (N=427/100%) wurde in die Gruppe T1-3 und N0-1(N=320/74,9%) und die Gruppe T4 oder N2 (N=107/25,1%) unterteilt. Die Gruppe T1-3 und N0-1 zeigte den größten prozentualen Anteil in der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz (N=82/86,3%) und den geringsten prozentualen Anteil in der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=74/60,7%). Dementsprechend zeigte die Gruppe T4 oder N2 den größten prozentualen Anteil in der Risikogruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=48/39,3%) und den geringsten prozentualen Anteil in der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz (N=13/13,7%)

Tabelle 42: Risikogruppe nach Therapie

Risikogruppe		Perioperative Therapie			
		Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	
		Anzahl	Spaltenprozente	Anzahl	Spaltenprozente
T	T1-3	85	89,5%	50	89,3%
	T4	10	10,5%	6	10,7%
N	N0-1	89	93,7%	51	91,1%
	N2	6	6,3%	5	8,9%
T/N	T1-3 und N0-1	82	86,3%	47	83,9%
	T4 oder N2	13	13,7%	9	16,1%
Gesamt		95	100,0%	56	100,0%
Risikogruppe		Perioperative Therapie			
		Adjuvante Radio(Chemo)therapie		Adjuvante Chemotherapie	
		Anzahl	Spaltenprozente	Anzahl	Spaltenprozente
T	T1-3	103	84,4%	54	91,5%
	T4	19	15,6%	5	8,5%
N	N0-1	87	71,3%	45	76,3%
	N2	35	28,7%	14	23,7%
T/N	T1-3 und N0-1	74	60,7%	42	71,2%
	T4 oder N2	48	39,3%	17	28,8%
Gesamt		122	100,0%	59	100,0%
Risikogruppe		Perioperative Therapie			
		nein		Gesamt	
		Anzahl	Spaltenprozente	Anzahl	Spaltenprozente
T	T1-3	81	85,3%	373	87,4%
	T4	14	14,7%	54	12,6%
N	N0-1	86	90,5%	358	83,8%
	N2	9	9,5%	69	16,2%
T/N	T1-3 und N0-1	75	78,9%	320	74,9%
	T4 oder N2	20	21,1%	107	25,1%
Gesamt		95	100,0%	427	100,0%

Der Chi-Quadrat Test zeigt, dass der Nodalstatus einen signifikanten Einfluss auf die Wahl der Therapie zu haben scheint ($p < 0,001$). Ebenso scheinen der Nodalstatus und die Tumorausdehnung in Kombination einen signifikanten Einfluss auf die Wahl der Therapie zu haben ($p < 0,001$). Die alleinige Tumorausdehnung scheint jedoch

keinen Einfluss auf die Wahl der Therapie zu haben, hier ist das Ergebnis nicht signifikant ($p=0,587$). Es ist wahrscheinlich, dass sich das hochsignifikante Ergebnis der Risikogruppe N auf das Ergebnis der Risikogruppe T/N überträgt.

Tabelle 43: Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Gruppe	Radiochemotherapie	p-Wert
Risikogruppe T	Signifikanz	0,587
Risikogruppe N	Signifikanz	<0,001
Risikogruppe T/N	Signifikanz	<0,001

3.2 Überlebensanalysen des Patientenkollektives mit Rektumkarzinom im oberen Drittel im UICC Stadium II und III

3.2.1 Mediane Follow-Up Zeit und Überlebenszeit im Gesamtkollektiv

Die mediane Follow-up-Zeit des Patientenkollektives mit 427 Patienten betrug 8,0 Jahre (Tabelle 44). Bis zum Cut-off Datum konnte bei 238 Patienten der Follow-Up fortgeführt werden.

Tabelle 44: Mediane Follow-Up Zeit und 5-Jahres Überlebensrate im Gesamtkollektiv

	Follow-Up Zeit Medianwert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
Gesamtkollektiv	8,0	7,225	8,781

Die mediane Überlebenszeit lag bei 9,8 Jahren. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate betrug 72,0% und die 10-Jahres- Überlebensrate betrug 48,3% (Tabelle 45), (Abbildung 8). Während des Beobachtungszeitraumes traten innerhalb des Patientenkollektives 189 Todesereignisse (44,3%) auf, (Tabelle 46).

Tabelle 45: Mediane Überlebenszeit und 5-Jahres Überlebensrate für das Gesamtkollektiv

	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Gesamtkollektiv	9,8	8,369	11,234	72,0%

Tabelle 46: Anzahl der Todesereignisse innerhalb des Gesamtkollektives

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
427	189	238	55,7%

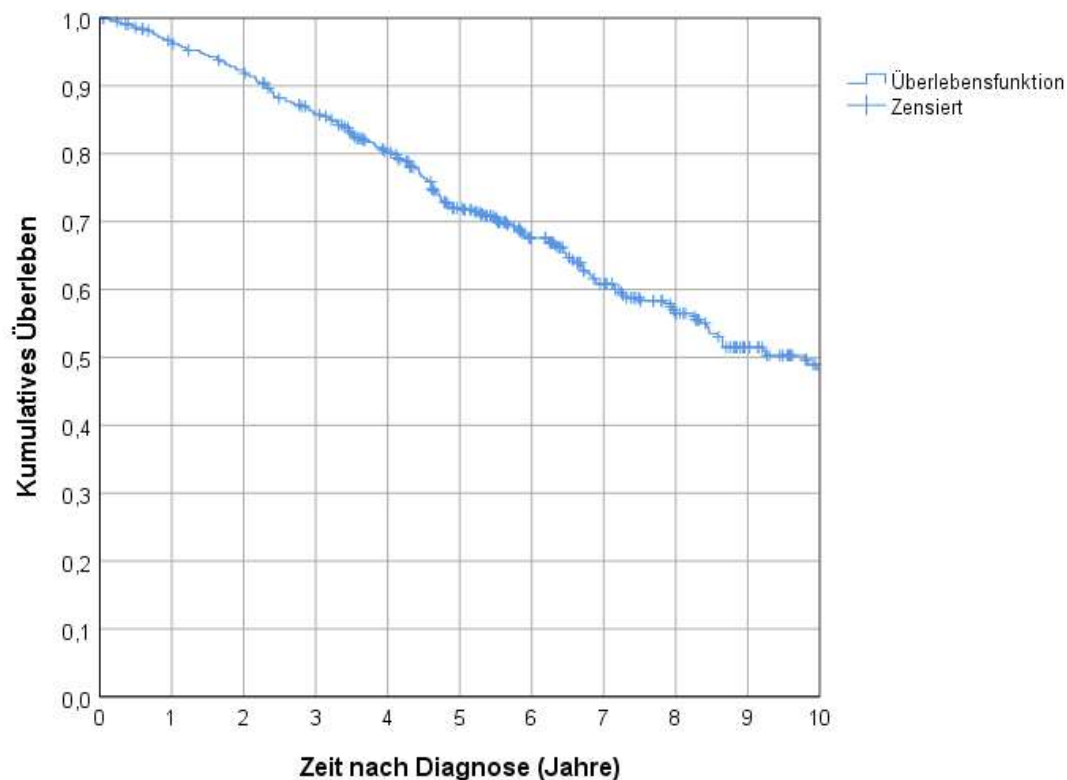


Abbildung 8: Überlebenszeit für das Gesamtkollektiv

3.2.2 Gesamtüberleben nach Einflussvariablen

3.2.2.1 Gesamtüberleben nach Geschlecht

Zusammenfassung: Das Geschlecht zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Innerhalb des Gesamtkollektives traten bis zum Cut-off Datum 189 Todesfälle (44,2%) auf (Tabelle 47). Im männlichen Kollektiv (N=277) traten 118 Todesfälle (42,5%) auf und im weiblichen Kollektiv (N=150) traten 71 Todesfälle (47,3%) auf.

Tabelle 47: Anzahl der Todesfälle nach Geschlecht

Geschlecht	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Männlich	277	118
Weiblich	150	71
Gesamt	427	189

Die mediane Überlebenszeit für Männer betrug 10,4 Jahre, die mediane Überlebenszeit für Frauen betrug 8,0 Jahre (Tabelle 48), (Abbildung 9). Die kumulative 5-Jahres- Überlebensrate betrug für Männer 72,3% und für Frauen 68,7%.

Tabelle 48: Mediane Überlebenszeit und kumulatives 5-Jahres Überleben nach Geschlecht

Geschlecht	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Männlich	10,4	8,573	12,301	73,3%
Weiblich	8,0	6,507	9,395	69,7%
gesamt	10,0	8,369	11,234	72,0%

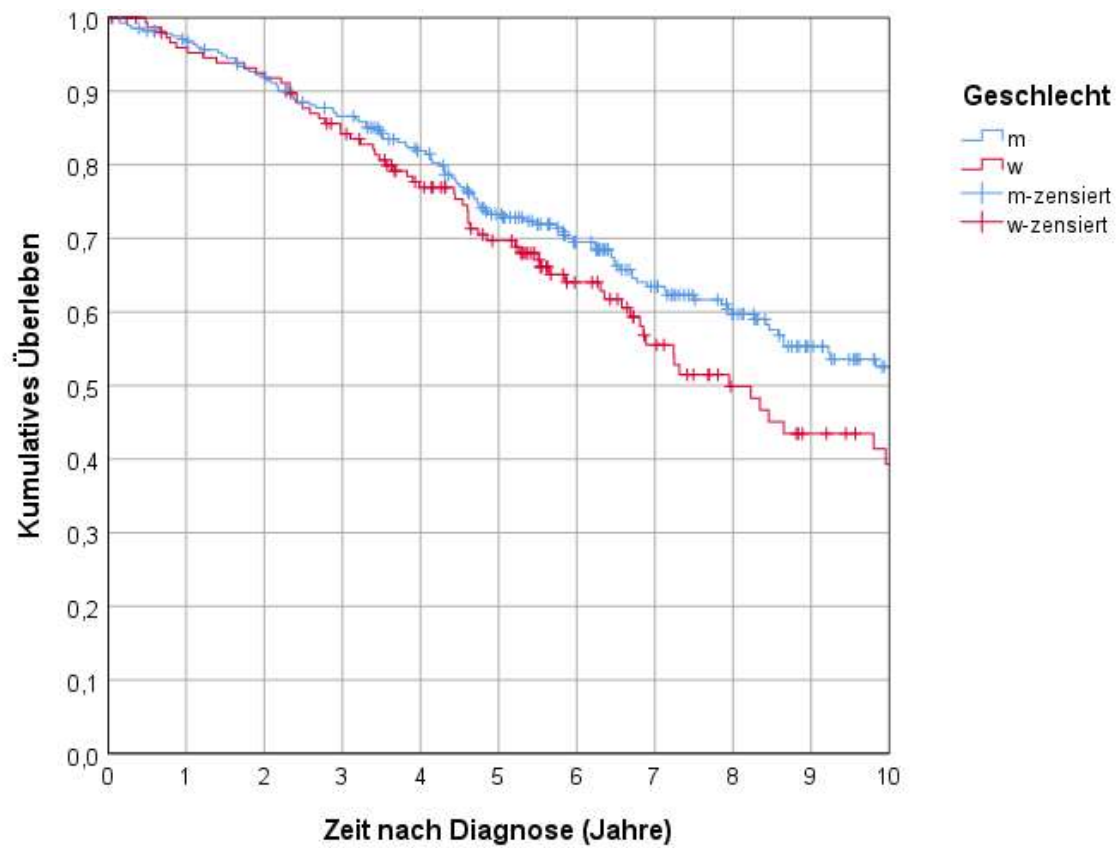


Abbildung 9: Kumulatives Überleben nach Geschlecht

Der Log-Rank-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich des geschlechterabhängigen Überlebens ($p = 0,077$) (Tabelle 49).

Tabelle 49: Log Rank-Test im Cox-Mantel: Überleben in Abhängigkeit des Geschlechtes

Geschlecht	Männlich	Weiblich
Männlich		,077
Weiblich	,077	

3.2.2.2 Gesamtüberleben nach Diagnosealter

Zusammenfassung: In der Fallverarbeitung erschien die Tendenz, dass die Sterberaten mit steigendem Alter anstiegen. Dementsprechend war auch ein Abfall der medianen Überlebenszeit zu beobachten. Dies wurde durch die kumulative 5-Jahres Überlebensrate unterstrichen, die für die unter 50-jährigen Patienten (zum Zeitpunkt der Diagnose) bei 82,9% lag und für die Patienten mit einem Diagnosealter von 80 Jahren oder älter bis auf 34,3% fiel. Der Log-Rank Test zeigte hochsignifikante Ergebnisse bei dem Vergleich der Therapiegruppen unter 50, 50-59 und 60-69 mit den Patientengruppe und mit dem Diagnosealter 70-79 und 80 Jahre oder älter. Somit hatten die Patienten mit einem Diagnosealter von unter 50 bis 69 einen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit einem Diagnosealter ab 60 und älter.

In Tabelle 50 wurde die Anzahl der Sterbefälle bis zum Cut-off Datum den verschiedenen Diagnosealtern zugeordnet. Innerhalb der Patientengruppe mit einem Diagnosealter unter 50 Jahren traten 7 Sterbefälle (17,1%) auf. In der Patientengruppe mit einem Diagnosealter zwischen 50-59 Jahren traten 20 Sterbefälle (21,5%) auf, in der Patientengruppe mit einem Diagnosealter zwischen 60-69 Jahren traten 51 Sterbefälle (38,6%) auf und in der Patientengruppe mit einem Diagnosealter zwischen 70-79 Jahren traten 74 Sterbefälle (63,2%) auf. Die höchste Anzahl an Sterbefällen trat in der Patientengruppe mit einem Diagnosealter von 80 Jahre oder älter mit 37 Sterbefällen (84,1%) auf.

Tabelle 50: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Gesamtüberleben nach Diagnosealter

Diagnosealter	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
< 50	41	7
50 - 59	93	20
60 - 69	132	51
70 - 79	117	74
80,0 +	44	37
Gesamt	427	189

Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit einem Diagnosealter zwischen 50-59 lag bei 14,7 Jahren, für Patienten mit einem Diagnosealter zwischen 60-69 Jahren bei 11,0 Jahren (Tabelle 51). Für Patienten mit einem Diagnosealter zwischen 70-79 Jahren lag die mediane Überlebenszeit bei 6,6 Jahre und bei Patienten mit einem Diagnosealter von über oder gleich 80 Jahren bei 4,2 Jahre. Für die Patienten mit einem Diagnosealter unter 50 Jahren konnte kein Ergebnis für die mediane Überlebenszeit errechnet werden. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate betrug für das gesamte Patientenkollektiv 72,0% (Abbildung 10). Für die Patientengruppe mit einem Diagnosealter von unter 50 Jahren lag die kumulative 5-Jahres Überlebensrate bei 86,4%, bei der Patientengruppe mit einem Diagnosealter von 50-59 Jahren bei 87,4% und bei der Patientengruppe mit einem Diagnosealter von 60-69 Jahren bei 79,3%. Die Patientengruppe mit einem Diagnosealter von 70-79 Jahren zeigten eine kumulative 5-Jahres Überlebensraten von 60% und Patienten mit einem Diagnosealter von 80 Jahren oder älter 34,3%.

Tabelle 51: Mediane Überlebenszeit nach Diagnosealter

Diagnosealter	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
< 50	-	-	-	86,4%
50 - 59	14,7	11,995	17,404	87,4%
60 - 69	11,0	8,789	13,448	79,3%
70 - 79	6,6	6,102	7,051	60,0%
80,0 +	4,2	2,760	5,858	34,3%
Gesamt	9,9	8,369	11,234	72,0%

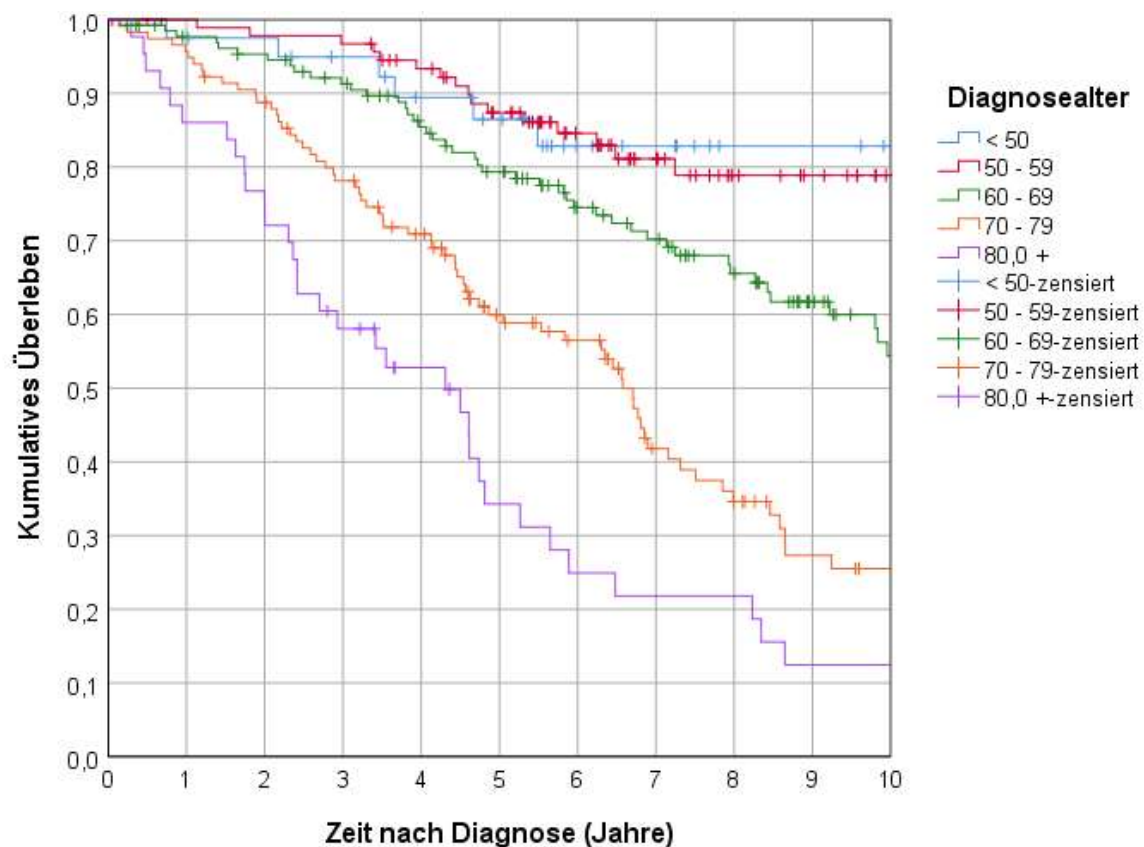


Abbildung 10: Kumulatives Überleben nach Diagnosealter

Der paarweise Vergleich des Log-Rank Testes zeigte innerhalb der unterschiedlichen Altersgruppen mehrere signifikante Ergebnisse (Tabelle 52). Die Patientengruppe mit einem Diagnosealter von unter 50, 50-59 und 60-69 zeigt im Log-Rank-Test gegenüber der Patientengruppe mit dem Diagnosealter 70-79 und 80 Jahre oder älter ein hochsignifikantes Ergebnis ($p = 0,001$) und somit einen Überlebensvorteil. Sogar die Gruppe 70-79 zeigte gegenüber der Gruppe 80+ einen Überlebensvorteil ($p=0,001$). Zudem zeigte die Gruppe 50-59 einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Gruppe 60-69 zeigte ($p=0,22$).

Tabelle 52: Log-Rank (Cox-Mantel) paarweise Vergleich des Diagnosealters

Diagnosealter	< 50	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80,0 +
< 50		,896	,118	<0,001	<0,001
50 - 59	,896		,022	<0,001	<0,001
60 - 69	,118	,022		<0,001	<0,001
70 - 79	<0,001	<0,001	<0,001		,001
80,0 +	<0,001	<0,001	<0,001	,001	

3.2.2.3 Gesamtüberleben nach Charlson Comorbidity Score

Zusammenfassung: Im paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes ergab sich für die Patientengruppe ohne Begleiterkrankungen mit einem Charlson Comorbidity Score von 2 ein hochsignifikanter Überlebensvorteil gegenüber der Patientengruppe mit einem Charlson Comorbidity Score von über 2, d.h. mit mindestens einer Begleiterkrankung.

Von den 274 Patienten (64,1%) mit einem Charlson Comorbidity Score von 2 verstarben 92 (33,5%) innerhalb des Beobachtungszeitraumes und von den 153 Patienten (35,8%) mit einem Charlson Comorbidity Score von über 2 97 Patienten (63,3%), (Tabelle 53).

Tabelle 53: Verteilung der Patienten anhand des Charlson Comorbidity Scores

Charlson Comorbidity Score	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
2	274	92	182	66,4%
>2	153	97	56	36,6%
Gesamt	427	189	238	55,7%

Die mediane Überlebenszeit der Patientengruppe mit einem Charlson Comorbidity-Score von 2 betrug 12,5 Jahre, für Patientengruppe mit einem Charlson Comorbidity-Score über 6,5 Jahre (Tabelle 54), (Abbildung 11). Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der Patientengruppe mit einem Charlson Comorbidity-Score von 2 betrug 80,7% und für die Patientengruppe mit einem Charlson Comorbidity Score von über 2 56,4%.

Tabelle 54: Mediane Überlebenszeit nach Charlson Comorbidity Score

Charlson-Comorbidity Score	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
2	12,5	10,426	14,620	80,7%
>2	6,5	5,194	7,926	56,4%
Gesamt	9,8	8,369	11,234	72,0%

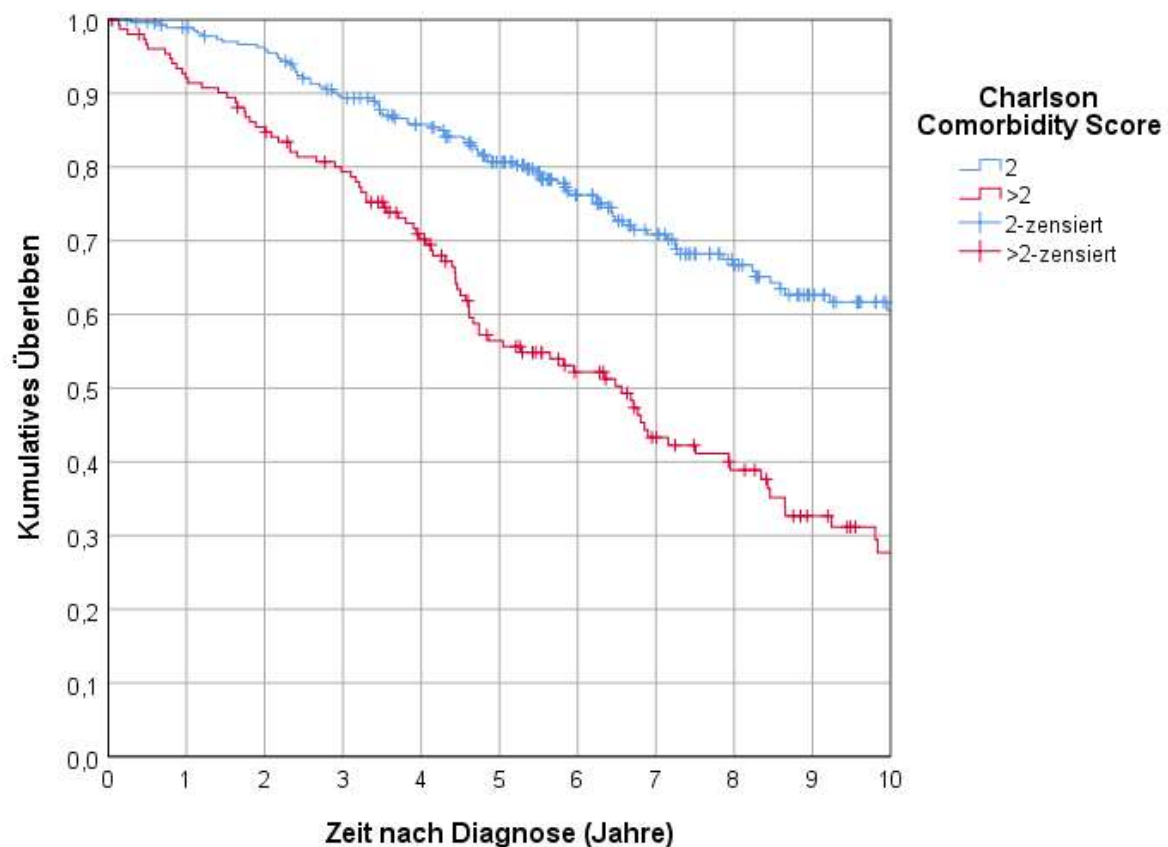


Abbildung 11: Kumulatives Überleben nach Charlson Comorbidity Score

Der paarweise Vergleich des Log-Rank-Testes zeigte ein hochsignifikantes Ergebnis ($p = <0,001$) und somit einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten ohne Begleiterkrankungen, d.h. mit einem Charlson Comorbidity Score von 2 (Tabelle 55).

Tabelle 55: Log Rank (Cox-Mantel) für den Charlson Comorbidity Score

Charlson Comorbidity Score	2	>2
2		<0,001
>2	<0,001	

3.2.2.4 Gesamtüberleben nach präoperativem Stadium

Zusammenfassung: Das präoperative Stadium zeigte keine signifikanten Unterschiede im Überleben.

Von den 427 Patienten wurden 56 in das präoperative UICC Stadium II eingestuft, 134 in das präoperative Stadium III und bei 237 Patienten wurden keine Angaben bezüglich des präoperativen Stadiums vermerkt (Tabelle 56).

Tabelle 56: Zusammenfassung der Fallverarbeitung präoperatives UICC Stadium

präoperatives Stadium UICC	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
II	56	23	33	58,9%
III	134	43	91	67,9%
Keine Angaben	237	123	114	48,1%
Gesamt	427	189	238	55,7%

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit dem präoperativem UICC Stadium II betrug 10,9 Jahren, für Patienten mit präoperativem UICC Stadium III 9,9 Jahren und für Patienten ohne präoperativen Stadienangabe 8,5 Jahre (Tabelle 57), (Abbildung 12). Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate für die Patienten des präoperativem UICC Stadiums II betrug 73,6%, für Patienten des präoperativen UICC Stadium III 79,0% und für die Patienten ohne Stadienangabe 67,7%.

Tabelle 57: Medianes Überleben nach präoperativem UICC Stadium

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
UICC Stadium II	10,9	7,170	14,574	73,6%
UICC Stadium III	9,9	7,598	12,065	79,0%
Keine Angaben	8,5	6,569	10,723	67,7%
Gesamt	9,7	8,369	11,234	72,0%

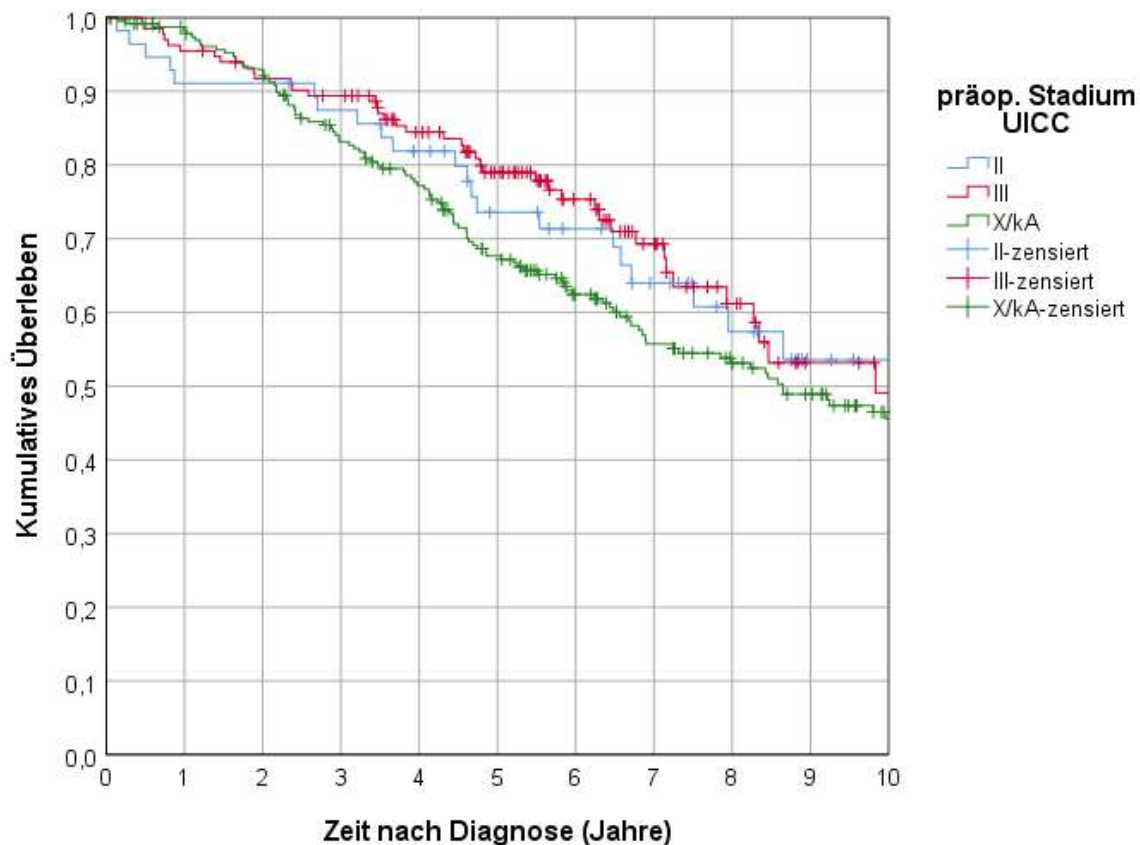


Abbildung 12: Kumulatives Überleben nach präoperativem Stadium

Im paarweisen Vergleich zeigte sich für keines der präoperativen UICC-Stadien ein signifikantes Ergebnis bzw. ein Überlebensvorteil (Tabelle 58).

Tabelle 58: Log Rank (Cox-Mantel) präoperatives UICC Stadium

präoperatives Stadium UICC	II	III	X/k.A.
II		,830	,362
III	,830		,105
X/kA	,362	,105	

3.2.2.5 Gesamtüberleben für das postoperativem Stadium

Zusammenfassung: Das postoperative UICC Stadium yp0 zeigte im paarweisen Vergleich ein Überlebensvorteil gegenüber den postoperativen UICC Stadien II, III und keine Angaben. Ebenso zeigte auch das postoperative UICC Stadium I ein Überlebensvorteil gegenüber dem postoperativen UICC Stadium III.

Postoperativ wurden 17 Patienten dem UICC Stadium yp0 zugeordnet, 33 Patienten dem Stadium I, 181 Patienten dem postoperativen Stadium II und 192 Patienten dem postoperativen Stadium III. In 4 Fällen wurden keine Angaben zum postoperativem Stadium vermerkt (Tabelle 59).

Tabelle 59: Gesamtüberleben nach postoperativen Stadien

Postoperatives Stadium UICC	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
yp0	17	2	15	88,2%
I	33	8	25	75,8%
II	181	80	101	55,8%
III	192	97	95	49,5%
Keine perioperative Therapie	4	2	2	50,0%
Gesamt	427	189	238	55,7%

Für das postoperative UICC Stadium II betrug die mediane Überlebenszeit 9,7 Jahre, für das postoperative UICC Stadium III 7,8 Jahre und für die Gruppe keine perioperative Therapie/keine Angaben 2,4 Jahre (Tabelle 60), (Abbildung 13). Es konnten keine Ergebnisse für die mediane Überlebenszeit der Patienten des postoperativen UICC Stadium yp0 und I berechnet werden. Für das postoperative UICC Stadium I betrug die kumulative 5-Jahres Überlebensrate 84,1%, für das postoperative UICC Stadium II betrug 71,4% und für das postoperative UICC Stadium III 68,2%. Es konnten keine Ergebnisse für die kumulative 5-Jahre Überlebensrate der Patienten des postoperative UICC Stadium yp0 und Keine Angaben berechnet werden.

Tabelle 60: Mediane Überlebenszeit nach postoperativem UICC Stadium

Postoperatives Stadium UICC	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
yp0	-	-	-	100,0%
I	-	-	-	84,1%
II	9,7	8,185	11,478	71,4%
III	7,8	6,077	9,786	68,2%
Keine perioperative Therapie	2,4	-	-	50,0%
Gesamt	9,7	8,369	11,234	72,0%

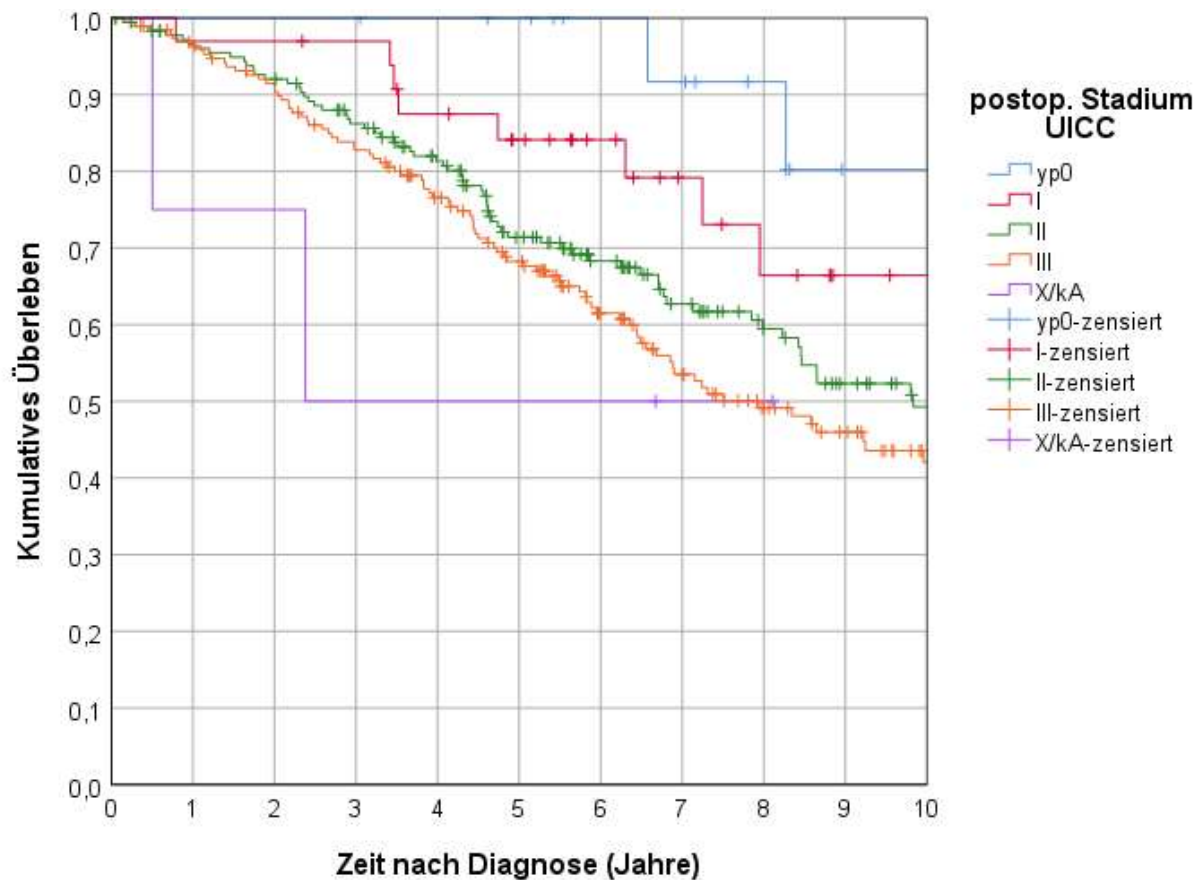


Abbildung 13: kumulatives Überleben für das postoperative Stadium

Im paarweisen Vergleich zeigt die Gruppe des postoperativen Stadium UICC yp0 ein signifikantes Ergebnis gegenüber dem postoperativen Stadium UICC II ($p=0,016$), dem postoperativem Stadium UICC III ($p=0,007$) und X/kA ($p=0,017$), (Tabelle 61). Somit zeigten die Patienten mit dem postoperativem Stadium yp0 einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den zuvor erwähnten postoperativen Gruppen.

Außerdem zeigte die Gruppe des postoperativen UICC Stadium I gegenüber dem postoperativem UICC Stadium III ein signifikant besseres Überleben ($p=0,021$).

Tabelle 61: Log Rank (Mantel-Cox) postoperatives UICC Stadium

Postoperatives Stadium UICC	yp0	I	II	III	X/k.A.
yp0		,219	,016	,007	,017
I	,219		,071	,021	,162
II	,016	,071		,306	,365
III	,007	,021	,306		,636
X/kA	,017	,162	,365	,636	

3.2.2.6 Gesamtüberleben nach UICC-Stadium II/III

Zusammenfassung: Es zeigt sich im paarweisen Vergleich kein Überlebensvorteil für das UICC Stadium II gegenüber dem UICC Stadium III.

Das Patientenkollektiv wurde anhand seiner prä- oder postoperativen Einteilung in die UICC-Stadien II und III aufgeteilt. Es wurde vorzugsweise das postoperative UICC Stadium verwendet (Tabelle 62). Von den 427 Patienten wurden dementsprechend 160 Patienten dem UICC-Stadium II und 267 dem UICC Stadium III zugeordnet. Innerhalb der Patientengruppe des UICC Stadiums II traten 74 Todesfälle und innerhalb der Patientengruppe des UICC Stadium III 115 Todesfälle auf.

Tabelle 62: Überleben UICC Stadium II und III

Stadium UICC	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
II	160	74	86	53,8%
III	267	115	152	56,9%
Gesamt	427	189	238	55,7%

Die mediane Überlebenszeit für das Patientenkollektiv des UICC Stadiums II betrug 10,2 Jahre und für das Patientenkollektiv des Stadiums UICC III 9,2 Jahre (Tabelle 63). Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate für das Patientenkollektiv des UICC Stadiums II betrug 72,0% und für das Patientenkollektiv des Stadiums UICC III 66,2%, (Abbildung 14: Kumulatives Überleben für Stadium UICC II und III (Abbildung 14)).

Tabelle 63: Mediane Überlebenszeit für Stadium UICC II und III getrennt

Stadium UICC	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
II	10,245	7,973	12,517	70,2%
III	9,224	7,300	11,148	73,0%
Gesamt	9,802	8,369	11,234	72,0%

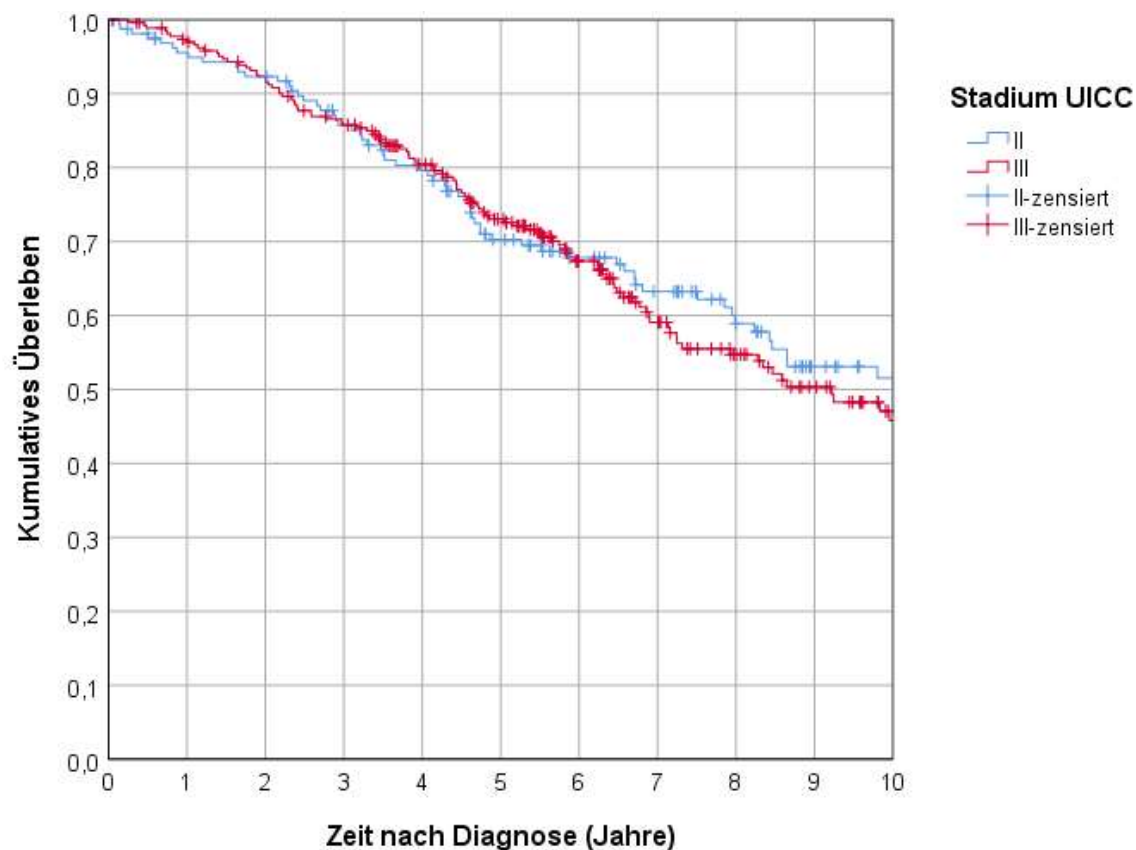


Abbildung 14: Kumulatives Überleben für Stadium UICC II und III

Im paarweisen Vergleich zeigte der Log-Rank-Test keine Signifikanz ($p=0,865$), sodass kein Überlebensvorteil für eine der beiden UICC Gruppen bestand (

Tabelle 64).

Tabelle 64: Log-Rank für Stadium UICC II Und III

Log Rank (Mantel-Cox)		
Stadium UICC	II	III
II		,865
III	,865	

3.2.2.7 Gesamtüberleben nach Grading

Zusammenfassung: Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil des Patientenkollektives mit dem Differenzierungsgrad G3/4 gegenüber GX/k.A.

Innerhalb des Patientenkollektives wurde bei 367 Patienten der Differenzierungsgrad G1/2 befundet, bei 47 Patienten der Differenzierungsgrad G3/4 und bei 13 Patienten wurden keine Angaben zum Differenzierungsgrad vermerkt (Tabelle 65).

Tabelle 65: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Überleben nach Grading

Grading	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
G1/2	367	159	208	56,7%
G3/4	47	29	18	38,3%
GX/k.A.	13	1	12	92,3%
Gesamt	427	189	238	55,7%

Die mediane Überlebenszeit für das Patientenkollektiv des Differenzierungsgrades G1/2 betrug 9,7 Jahre, für den Differenzierungsgrad G3/4 7,8 Jahre (Tabelle 66). Für das Patientenkollektiv GX/keine Angaben konnte keine mediane Überlebenszeit berechnet werden. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate für das Patientenkollektiv des Differenzierungsgrades G1/2 betrug 72,0%, für G3/4 und für das Kollektiv des Differenzierungsgrades GX/keine Angaben 90,9%, (Tabelle 66), (Abbildung 15).

Tabelle 66: Mediane Überlebenszeit und kumulatives 5-Jahres Überleben nach Grading

Grading	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
G1/2	9,7	8,213	11,451	72,0%
G3/4	7,8	5,049	10,814	67,0%
GX/k.A.	-	-	-	90,9%
Gesamt	9,7	8,369	11,234	72,0%

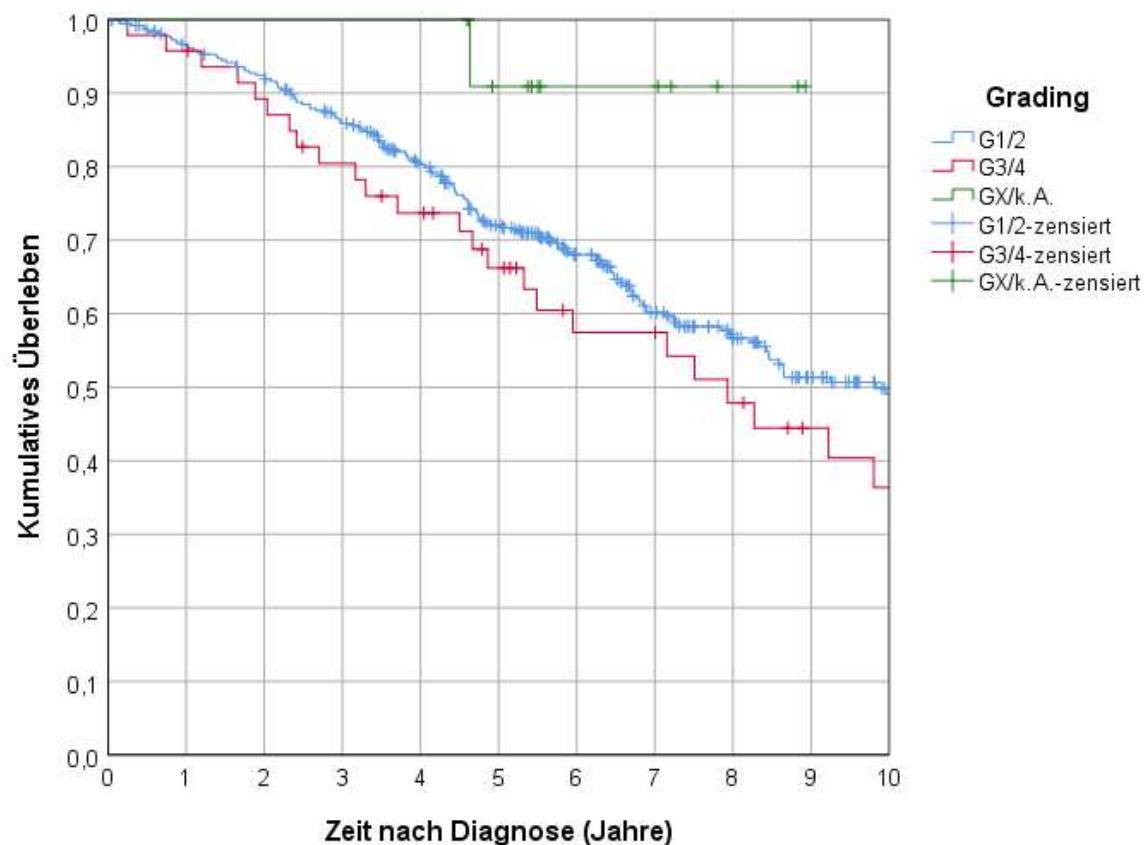


Abbildung 15: Kumulatives Überleben nach Grading

Der paarweise Vergleich im Log-Rank Test bestätigte für das Patientenkollektiv mit dem Differenzierungsgrad G3/4 einen Überlebensvorteil gegenüber dem Patientenkollektiv mit dem Grading GX/k.A. ($p=0,031$), (Tabelle 67).

Tabelle 67: Log-Rank (Cox-Mantel) Grading

Log-Rank (Cox-Mantel)			
Grading	G1/2	G3/4	GX/k.A.
G1/2		,166	,057
G3/4	,166		,031
GX/k.A.	,057	,031	

3.2.2.8 Gesamtüberleben nach Lymphgefäßinvasion

Zusammenfassung: Die Patientengruppe ohne Lymphgefäßinvasion zeigte im paarweisen Vergleich einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Patientengruppe mit Lymphgefäßinvasion. Zudem zeigte die Patientengruppe mit Lymphgefäßinvasion einen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten ohne Angaben zur Lymphgefäßinvasion.

Innerhalb des Patientenkollektives wurde bei 202 Patienten keine Lymphgefäßinvasion befundet, bei 162 wurde eine Lymphgefäßinvasion festgestellt, und bei 63 Patienten wurden keine Angaben dazu vermerkt (Tabelle 68).

Tabelle 68: Verteilung der Lymphgefäßinvasion innerhalb des Gesamtkollektives

Lymphgefäßinvasion	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
L0	202	76	126	62,4%
L1	162	85	77	47,5%
Keine perioperative Therapie	63	28	35	55,6%
Gesamt	427	189	238	55,7%

Die mediane Überlebenszeit betrug für die Patientengruppe ohne Lymphgefäßinvasion 9,8 Jahre, für Patienten mit Lymphgefäßinvasion 7,1 Jahre und für die Patientengruppe Gruppe k.A. zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 13,9 Jahren (Tabelle 69). Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate betrug für das Patientenkollektiv L0 86,6%, für das Patientenkollektiv L1 61,7% und für das Patientenkollektiv ohne Angaben zum Nodalstatus 76,0% (es gilt jedoch zu erwähnen, dass die Fallzahlen für k.A. unterrepräsentiert waren) (Tabelle 69).

Tabelle 69: Mediane Überlebenszeit nach Lymphgefäßinvasion

Lymphgefäßinvasion	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
L0	9,832	7,758	11,905	86,6%
L1	7,154	5,355	8,953	61,7%
Keine perioperative Therapie	13,982	10,679	17,286	76,0%
Gesamt	9,802	8,369	11,234	72,0%

Der paarweise Vergleich im Log-Rank-Test der Patientengruppen L0 und L1 zeigt ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,004 (Tabelle 70). Zudem zeigt auch die Patientengruppe L1 gegenüber der Patientengruppe keine Angaben bezüglich des Nodalstatus ein signifikantes Ergebnis von $p=0,004$. Dies bestätigte einen Überlebensvorteil für die Patientengruppe die keine Lymphgefäßinvasion vorwies gegenüber der Patientengruppe mit Lymphgefäßinvasion, sowie einen Überlebensvorteil für die Patienten mit Lymphgefäßinvasion gegenüber der Patientengruppe mit keinen Angaben zur Lymphgefäßinvasion.

Tabelle 70: Log-Rank (Cox-Mantel) Paarweise Vergleiche des Lymphgefäßinvasion

Lymphgefäßinvasion	L0	L1	k.A.
L0		,004	,165
L1	,004		,004
Keine perioperative Therapie	,165	,004	

3.2.2.9 Gesamtüberleben nach Veneninvasion

Zusammenfassung: Die Patientengruppen ohne V0 und k.A: zeigten im paarweisen Vergleich einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber.

Innerhalb des Patientenkollektives (N=427) bestand bei 288 Patienten keine Veneninvasion, bei 56 Patienten wurde eine Veneninvasion nachgewiesen und bei 83 Patienten wurden keine Angaben zur Veneninvasion vermerkt (Tabelle 71).

Tabelle 71: Gesamtüberleben nach Veneninvasion

Veneninvasion	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
V0	288	114	174	60,4%
V1	56	33	23	41,1%
Keine perioperative Therapie	83	42	41	49,4%
Gesamt	427	189	238	55,7%

Die mediane Überlebenszeit der Patientengruppe ohne Veneninvasion (V0) lag bei 8,7 Jahre, für die Patientengruppe mit Veneninvasion (V1) bei 5,2 Jahre und die mediane Überlebenszeit für Patienten ohne Angaben zur Veneninvasion lag bei 11,0

Jahren (Tabelle 72), (Abbildung 16). Die 5-Jahres Überlebensrate lag bei der Patientengruppe ohne Veneninvasion (V0) bei 77,7%, für die Patientengruppe mit Veneninvasion (V1) bei 61,7% und für die Patientengruppe ohne Angaben zur Veneninvasion bei 79,8%.

Tabelle 72: Mediane Überlebenszeit Veneninvasion

Veneninvasion	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
V0	8,7	6,881	10,423	77,7%
V1	5,2	3,691	6,959	61,7%
k.A.	11,0	9,386	12,588	79,8%
Gesamt	9,7	8,369	11,234	72,0%

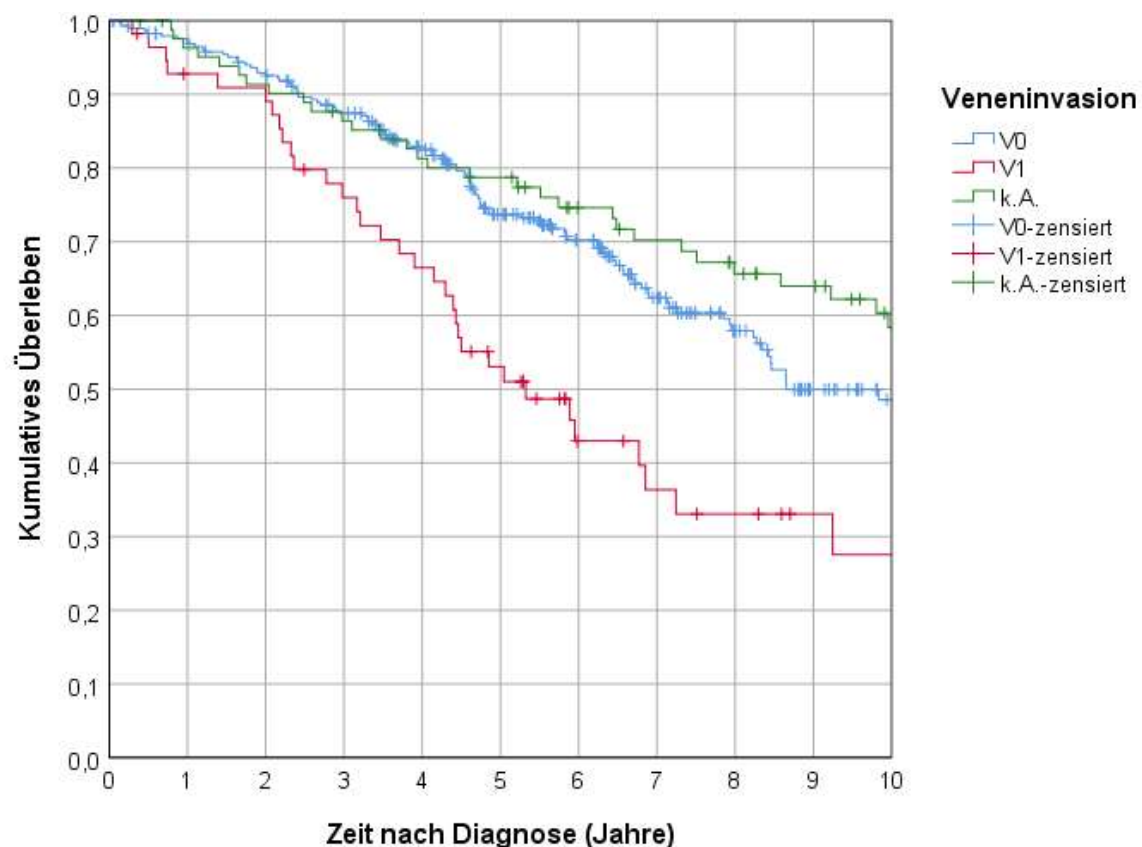


Abbildung 16: Kumulatives Überleben nach Veneninvasion

Im Log-Rank-Test zeigte der paarweise Vergleich von V0 gegenüber V1 einen Überlebensvorteil mit einem p-Wert von 0,003 (Tabelle 73). Ebenso zeigte k.A. gegenüber V1 einen Überlebensvorteil mit einem p-Wert von 0,004.

Tabelle 73: Log-Rank (Cox-Mantel) Veneninvasion

Veneninvasion	V0	V1	k.A.
V0		,003	,271
V1	,003		,004
k.A.	,271	,004	

3.2.2.10 Gesamtüberleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

Zusammenfassung: Die Anzahl der untersuchten Lymphknoten zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Aus dem Patientenkollektiv wurden bei 33 Patienten weniger als 12 Lymphknoten untersucht, bei 390 Patienten wurden 12 oder mehr Lymphknoten untersucht und bei 4 Patienten wurden keine Angaben zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten dokumentiert (Tabelle 74).

Tabelle 74: Zusammensetzung des Patientenkollektives nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

Lymphknoten untersucht	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
< 12	33	18	15	45,5%
>= 12	390	170	220	56,4%
k.A.	4	1	3	75,0%
Gesamt	427	189	238	55,7%

Die mediane Überlebenszeit der Patientengruppe, bei denen weniger als 12 Lymphknoten untersucht wurden, lag bei 8,7 Jahren (Tabelle 75). Für die Patientengruppe, mit weniger als 12 untersuchten Lymphknoten, lag die mediane Überlebenszeit bei 10,0 Jahren. Für die Patientengruppe ohne Angabe der untersuchten Lymphknoten „k.A.“ konnte keine mediane Überlebenszeit errechnet werden, da noch mehr als die Hälfte überlebten. Die kumulative 5-Jahres

Überlebensrate für die Patientengruppe mit weniger als 12 untersuchten Lymphknoten lag bei 59,6% und für die Patientengruppe mit 12 oder mehr untersuchten Lymphknoten bei 72,9% (Abbildung 17). Für die Patientengruppe ohne Angaben zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten lag sie bei 67,0%.

Tabelle 75: Mediane Überlebenszeit nach Anzahl untersuchter Lymphknoten

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
< 12	8,7	4,006	13,297	59,6%
> = 12	10,0	8,382	11,528	72,9%
k.A.	-	-	-	67,0%
Gesamt	9,9	8,369	11,234	72,0%

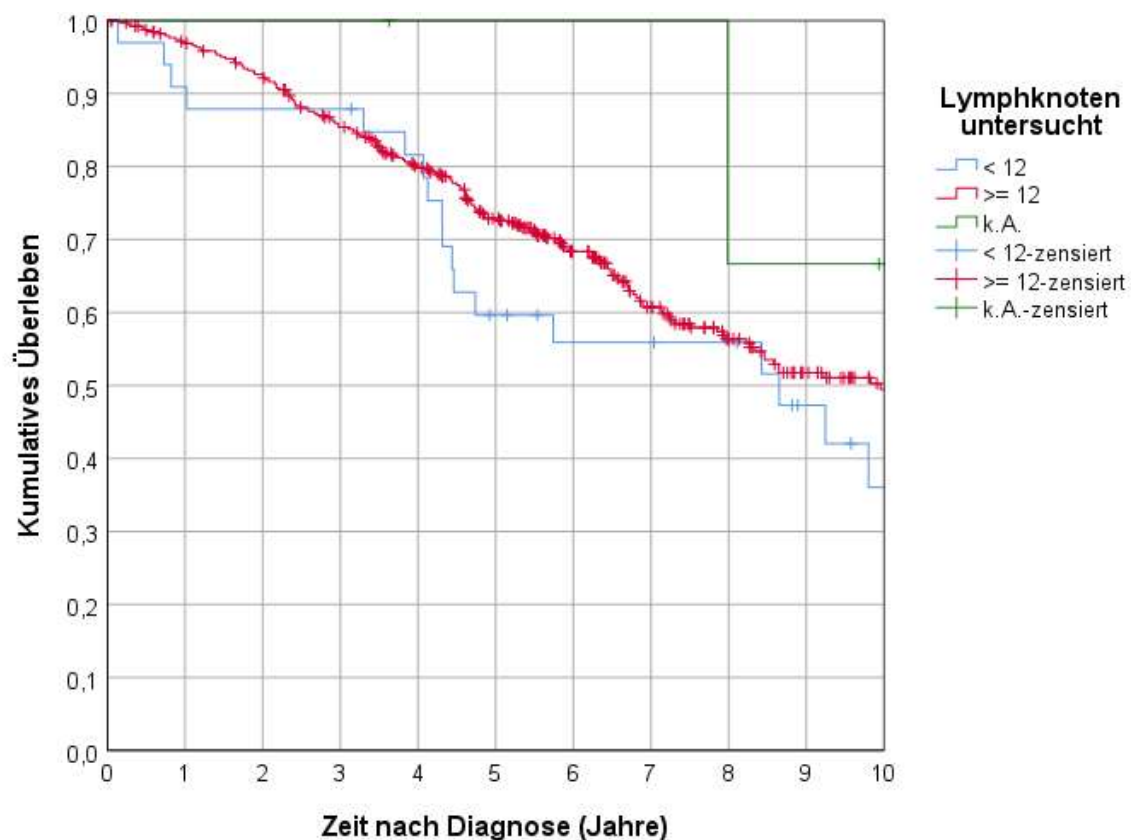


Abbildung 17: Kumulatives Überleben Anzahl untersuchter Lymphknoten

Der Log-Rank-Test der drei verschiedenen Gruppen zeigt keine Signifikanz und somit kein Überlebensvorteil für eine der Gruppen, (Tabelle 76).

Tabelle 76: Log-Rank (Cox-Mantel) Anzahl untersuchten Lymphknoten

Lymphknoten untersucht	< 12	>= 12	k.A.
< 12		,776	,306
>= 12	,776		,380
k.A.	,306	,380	

3.2.2.11 Gesamtüberleben nach perioperativer Therapie für Stadium UICC II und III

Zusammenfassung: Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte im Log-Rank Test signifikante bis höchst signifikante Überlebensvorteile gegenüber den Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz, adjuvanten Radio(Chemo)therapie und keiner perioperativen Therapie. Das gleiche Ergebnis zeigt die univariable Cox-Regression. In der multivariablen Regression spiegelt sich dieser Effekt wieder, jedoch lag nur noch gegenüber der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ein signifikanter Überlebensvorteil vor. Zudem zeigten die Variablen Diagnosealter 70-80 Jahre und 80 Jahre oder älter und ein Charlson Comorbidity Score von über 2 einen signifikanten negativen Einfluss auf das Überleben. Der positive Effekt der Therapie in beiden Stadien gemeinsam resultiert aus dem deutlichen Überlebensvorteil in Stadium III.

Im Gesamtkollektiv (N=427), ungeachtet des UICC-Stadiums, erhielten 95 Patienten (22,2%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, 56 Patienten (13,1%) erhielten eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz (Tabelle 77). 122 Patienten (28,6%) erhielten eine adjuvante Radio(Chemo)therapie, 59 Patienten (13%) eine adjuvante Chemotherapie, 95 Patienten (22,2%) erhielten keine perioperative Therapie.

Tabelle 77: Zusammenfassung der Fallverarbeitung nach perioperativer Therapie Stadium UICC II und III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	95	23	72	75,8%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	56	27	29	51,8%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	122	67	55	45,1%
Adjuvante Chemotherapie	59	21	38	64,4%
Keine perioperative Therapie	95	51	44	46,3%
Gesamt	427	189	238	55,7%

Von den 160 Patienten im UICC-Stadium II erhielten 32 Patienten (20,0%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, 17 Patienten (10,6%) eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz, 40 Patienten (25,0%) eine adjuvante Radio(Chemo)therapie und 7 Patienten (4,4%) eine adjuvante Chemotherapie. 64 Patienten (40,0%) wurden nicht perioperativ therapiert (Tabelle 78). Von den 267 Patienten des UICC-Stadium III erhielten 63 Patienten (22,2%) eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie mit Adjuvanz, 39 Patienten (14,6%) eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz, 82 Patienten (30,7%) eine adjuvante Radiochemotherapie und 52 (19,5%) eine adjuvante Chemotherapie. 31 Patienten (11,6%) erhielten keine perioperative Therapie.

Tabelle 78: Perioperative Therapie nach UICC Stadium

Stadium UICC	Radiochemotherapie					
	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz		Adjuvante Radio(Chemo)therapie	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
II	32	20,0%	17	10,6%	40	25,0%
III	63	23,6%	39	14,6%	82	30,7%
Gesamt	95	22,2%	56	13,1%	122	28,6%

Stadium UICC	Radiochemotherapie					
	Adjuvante Chemotherapie		nein		Gesamt	
	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
II	32	20,0%	17	10,6%	40	25,0%
III	63	23,6%	39	14,6%	82	30,7%
Gesamt	95	22,2%	56	13,1%	122	28,6%

Die mediane Überlebenszeit für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz UICC Stadium II und III gemeinsam betrug 14,0 Jahre, die der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapiegruppe ohne Adjuvanz 8,3 Jahre und für die adjuvante Radio(Chemo)therapie betrug die mediane Überlebenszeit 8,5 Jahre (Tabelle 79). Die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie zeigte eine mediane Überlebenszeit von 10,9 Jahre und die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie/k.A. 7,0 Jahre. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz lag bei 85,1%, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz bei 61,5% und für die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie bei 80,7%. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der Gruppe ohne perioperative Therapie/k.A betrug 62,9% (Abbildung 18).

Tabelle 79: Mediane Überlebenszeit Stadium UICC II+III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	14,0	5,143	22,821	85,1%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	8,3	5,377	11,472	61,5%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	8,5	5,973	11,325	69,3%
Adjuvante Chemotherapie	10,9	9,799	11,945	80,7%
Keine perioperative Therapie/k.A.	7,0	5,623	8,685	62,9%
Gesamt	9,7	8,369	11,234	72,0%

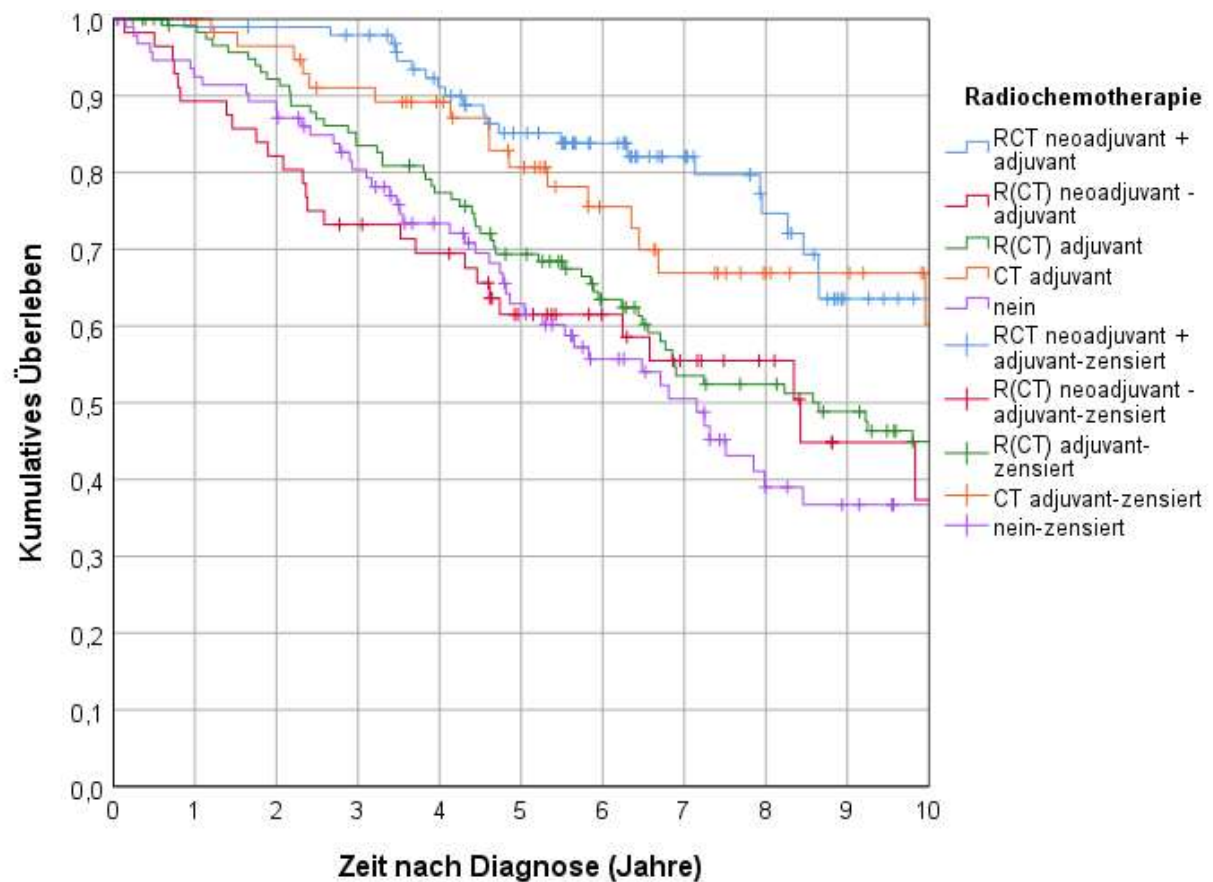


Abbildung 18: Kumulatives Überleben nach perioperativer Therapie

Im paarweisen Vergleich zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen stark signifikanten bis hochsignifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Therapiegruppen adjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p = <0,001$), adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,001$) und gegenüber keiner perioperativen Therapie ($p=0<0,001$), (Tabelle 80).

Tabelle 80: Log-Rank (Cox-Mantel) Stadium UICC II+III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio(Chemo)therapie	Adjuvante Chemotherapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		<0,001	,001	,088	<0,001
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	<0,001		,475	,068	,845
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,001	,475		,319	,301
Adjuvante Chemotherapie	,088	,068	,319		,046
Keine perioperative Therapie	<0,001	,845	,301	,046	

In der univariablen Cox-Regression zeigte sich, wie auch im Log-Rank Test, ein stark signifikanter bis hoch signifikanter Überlebensvorteil für die Therapiegruppe Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber allen anderen Therapiegruppen bis auf die Therapiegruppe Adjuvante Chemotherapie (Tabelle 81). Die multivariable Cox-Regression spiegelte die Tendenz der univariablen Regression wider, jedoch bestand für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz nur noch gegenüber der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ein Überlebensvorteil ($p=0,020$, HR für

neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz vs. mit Adjuvanz: 1,976, 95%-KI.:1,112-3,410).

Zudem zeigten die Variablen Diagnosealter und Charlson Comorbidity Score einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die Patientengruppe mit einem Diagnosealter von 80 Jahre oder älter zeigte einen hochsignifikanten Überlebensnachteil gegenüber der Patientengruppe mit einem Diagnosealter unter 50 Jahren ($p < 0,001$, HR.: 6,309, 95%-KI.: 2,700 -14,738), für die Patientengruppe mit einem Diagnosealter von 70-80 Jahren ebenfalls ($p = 0,007$, HR.: 3,028, 95%-KI.: 1,350 -6,792). Auch die Patientengruppe mit einem Charlson Comorbidity Score von über 2 zeigte einen signifikanten Überlebensnachteil gegenüber der Patientengruppe mit einem Charlson Comorbidity Score von 2 ($p = 0,006$, HR.: 1,556, 95%-KI.: 1,138 - 2,129).

Tabelle 81: Uni- und multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben für die Stadien UICC II und III gemeinsam

Variablen	<i>p</i>	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,001	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,001	2,610	1,496	4,554
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,002	2,610	1,496	4,554
Adjuvante Chemotherapie	,113	1,614	,893	2,916
Keine perioperative Therapie	,000	2,664	1,625	4,367
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,167	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,020	1,976	1,112	3,510
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,187	1,412	,846	2,355
Adjuvante Chemotherapie	,587	1,187	,640	2,201
Keine perioperative Therapie	,077	1,621	,948	2,773
Geschlecht Männer		1,000		
Geschlecht Frauen	,172	1,241	,911	1,690
Diagnosealter < 50	<,001	1,000		
Diagnosealter 50 - 59	,788	,887	,369	2,130
Diagnosealter 60 - 69	,286	1,553	,692	3,487

Diagnosealter 70 - 79	,007	3,028	1,350	6,792
Diagnosealter 80,0 +	<0,001	6,309	2,700	14,738
Charlson Comorbidity Score 2		1,000		
Charlson Comorbidity Score >2	,006	1,556	1,138	2,129
Stadium UICC II		1,000		
Stadium UICC III	,266	1,219	,860	1,728
Grading G1/2	,432	1,000		
Grading G3/4	,506	1,151	,761	1,742
Grading GX/k.A.	,267	,324	,044	2,366
Lymphgefäßinvasion L0	,087	1,000		
Lymphgefäßinvasion L1	,121	1,369	,921	2,035
Lymphgefäßinvasion k.A.	,469	,773	,386	1,551
Veneninvasion V0	,349	1,000		
Veneninvasion V1	,177	1,362	,870	2,134
Veneninvasion k.A.	,903	,966	,549	1,700
Lymphknoten untersucht < 12	,854	1,000		
Lymphknoten untersucht >= 12	,625	,880	,526	1,471
Lymphknoten untersucht k.A.	,700	,667	,085	5,216

3.2.2.12 Gesamtüberleben für das UICC Stadium II nach perioperativer Therapie

Zusammenfassung:

Im paarweisen Vergleich zeigte sich für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz für das Gesamtüberleben des UICC Stadiums II ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz. In der univariablen Cox-Regression zeigten die weiteren Therapiegruppen gegenüber der Referenzgruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen geschichteten Überlebensnachteil. Dieser war in der univariablen Cox-Regression für die Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und adjuvante Chemotherapie signifikant. In der multivariablen Regression spiegelte sich dieser Effekt im nicht signifikanten Bereich wider.

Von den 160 Patienten des Stadiums UICC II erhielten 32 Patienten (20%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, 17 Patienten (10,6%) eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz, 40 Patienten (25%) eine

adjuvante Radio(Chemo)therapie, 7 Patienten (4,3%) eine adjuvante Chemotherapie und 64 Patienten (40%) erhielten keine perioperative Therapie, (Tabelle 82).

Tabelle 82: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das UICC Stadium II nach perioperativer Therapie

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	32	8	24	75,0%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	17	10	7	41,2%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	40	22	18	45,0%
Adjuvante Chemotherapie	7	5	2	28,6%
Keine perioperative Therapie/k.A.	64	29	35	54,7%
Gesamt	160	74	86	53,8%

Die mediane Überlebenszeit für die gesamte Patientengruppe im UICC Stadium II betrug 10,3 Jahre (Tabelle 83). Die der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz betrug 6,6 Jahre und die der Therapiegruppe adjuvante Radiochemotherapie 10,2 Jahre. Die mediane Überlebenszeit für die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie betrug 10,9 Jahre und für die Therapiegruppe keine perioperative Therapie/k.A. 8,5 Jahre. Die mediane Überlebenszeit für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz konnte nicht berechnet werden. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate für die Patientengruppe im Stadium UICC II lag bei 66,2 %. Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz betrug sie 80,3%, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 52,3% und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 69,4%. Für die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie lag die kumulative 5-Jahres Überlebensrate bei 57,1% und für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie/k.A. bei 72,2%, (Abbildung 19).

Tabelle 83: Kumulatives Überleben nach perioperatives Stadium für das UICC II

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	-	-	-	80,3%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	6,6	3,118	10,034	52,3%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	10,2	7,230	13,261	69,4%
Adjuvante Chemotherapie	10,9	1,297	20,447	57,1%
Keine perioperative Therapie/k.A.	8,5	4,377	12,538	72,2%
Gesamt	10,3	7,973	12,517	72,2%

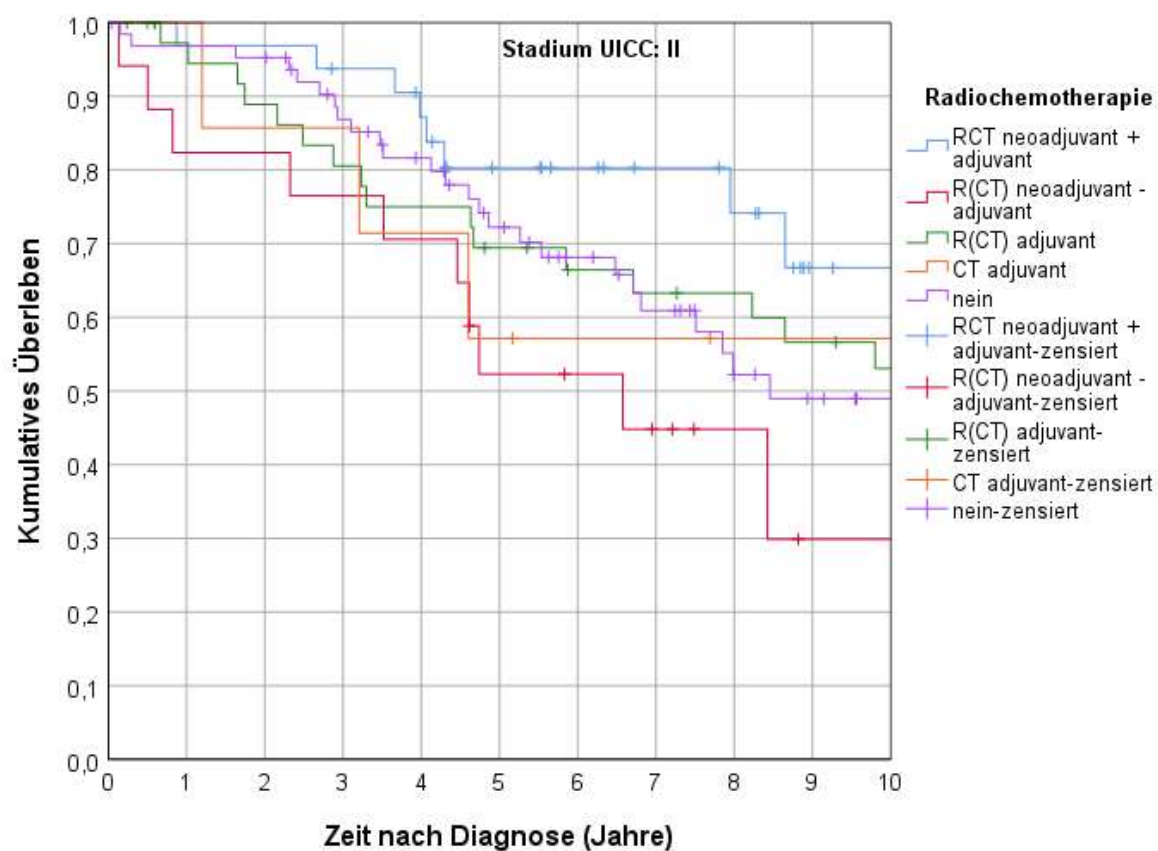


Abbildung 19: Kumulatives Überleben für das UICC Stadium II

Im paarweisen Vergleich des Gesamtüberlebens der Therapiegruppen des UICC Stadium II ergab sich für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ein signifikant besseres Überleben ($p=0,017$) und keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den anderen Therapien (Tabelle 84).

Tabelle 84: Log-Rank (Cox-Mantel) Stadium UICC II

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio(Chemo)therapie	Adjuvante Chemotherapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,017	,116	,056	,096
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,017		,330	,916	,209
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,116	,330		,278	,789
Adjuvante Chemotherapie	,056	,916	,278		,270
Keine perioperative Therapie	,096	,209	,789	,270	

Die univariable Cox-Regression des UICC Stadiums II zeigte für die Referenzgruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz das beste Überleben, wobei sich ein signifikanter Überlebensnachteil für die Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,023$, HR neoadjuvante Radio(Chemotherapie) ohne Adjuvanz vs. neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz: 2,955, 95%-KI.: 1,162-7,520) und adjuvante Chemotherapie ($p=0,043$, HR adjuvante Chemotherapie vs. neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz: 3,182 95%-KI.: 1,039-9,752) zeigte. (Tabelle 85).

In der multivariablen Cox-Regression zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Therapiegruppen. Es spiegelt sich jedoch im nicht signifikanten Bereich die Tendenz aus der univariablen Cox-Regression wider. Es gilt zu erwähnen, dass auch hier die Patienten mit Diagnosealter 80,0+ ein signifikanten Überlebensnachteil gegenüber den Patienten mit Diagnosealter <50 ($p=0,003$, HR: 10,363, 95%-KI.: 2,195- 48,928) aufzeigten und die Gruppe Charlson Comorbidity Score von über 2 ebenfalls einen signifikanten Überlebensnachteil gegenüber der Gruppe Charlson Comorbidity Score von 2 ($p=0,013$, HR:2,040, 95%-KI.:1,161-3,585) aufwies.

Tabelle 85: Uni- und multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben für das Stadium UICC II nach perioperativer Therapie

Variablen	<i>p</i>	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,163	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,023	2,955	1,162	7,520
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,100	1,978	,877	4,465
Adjuvante Chemotherapie	,043	3,182	1,039	9,752
Keine perioperative Therapie	,124	1,856	,844	4,077
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,683	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,651	1,269	,452	3,559
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,471	1,392	,566	3,427
Adjuvante Chemotherapie	,260	2,192	,559	8,588
Keine perioperative Therapie	,988	1,007	,422	2,404
Geschlecht Männer		1,000		
Geschlecht Frauen	,507	1,194	,707	2,016
Diagnosealter < 50	<0,001	1,000		
Diagnosealter 50 - 59	,720	,726	,126	4,173
Diagnosealter 60 - 69	,618	1,475	,320	6,798
Diagnosealter 70 - 79	,059	4,232	,949	18,884
Diagnosealter 80,0 +	,003	10,363	2,195	48,928
Charlson Comorbidity Score 2		1,000		
Charlson Comorbidity Score >2	,013	2,040	1,161	3,585
Grading G1/2	,365	1,000		
Grading G3/4	,310	,642	,272	1,511
Grading GX/k.A.	,337	2,815	,340	23,281
Lymphgefäßinvasion L0	,285	1,000		
Lymphgefäßinvasion L1	,139	1,668	,847	3,283
Lymphgefäßinvasion k.A.	,807	,851	,234	3,099
Veneninvasion V0	,145	1,000		
Veneninvasion V1	,237	1,923	,651	5,678
Veneninvasion k.A.	,132	,425	,139	1,295
Lymphknoten untersucht < 12	,289	1,000		
Lymphknoten untersucht >= 12	,974	1,013	,469	2,186
Lymphknoten untersucht k.A.	,140	6,026	,556	65,260

3.2.2.13 Gesamtüberleben für das UICC Stadium III nach perioperativer Therapie

Zusammenfassung: Im paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes als auch der univariablen Cox-Regression zeigte sich für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ein hochsignifikanter Überlebensvorteil gegenüber allen anderen Therapien bis auf die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie. In der multivariablen Cox-Regression zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber keiner perioperativen Therapie ($p=0,006$, HR keine Therapie vs. neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz: 2,788, 95%-KI.: 1,349-5,762). Zudem ergab sich für das Diagnosealter 80,0 + ein signifikanter Überlebensnachteil gegenüber einem Diagnosealter <50 ($p=0,003$, HR: 4,995, 95%-KI.: 1,735-14,382) und für einen Charlson Comorbidity Score von >2 ergab sich ebenfalls ein signifikanter Überlebensnachteil gegenüber einem Charlson Comorbidity Score von 2 ($p=0,027$, HR: 1,595, 95%-KI.: 1,054-2,413).

Von den 267 Patienten des UICC Stadiums III erhielten 63 (23,5%) eine adjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, 39 (14,6%) eine adjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz, 82 (30,7%) eine adjuvante Radio(Chemo)therapie, 52 (19,4%) eine adjuvante Chemotherapie und 31 (11,6%) Patienten keine perioperative Therapie (Tabelle 86).

Tabelle 86: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Stadium UICC III nach perioperativer Therapie

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	63	15	48	76,2%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	39	17	22	56,4%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	82	45	37	45,1%
Adjuvante Chemotherapie	52	16	36	69,2%
Keine perioperative Therapie/k.A.	31	22	9	29,0%
Gesamt	267	115	152	56,9%

Die mediane Überlebenszeit der Patientengruppe des UICC Stadiums III betrug 9,2 Jahre (Tabelle 87). Die mediane Überlebenszeit für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz lag bei 14,0 Jahren, die der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz bei 9,9 Jahre und die der adjuvanten Radio(Chemo)therapiegruppe bei 6,9 Jahren. Die mediane Überlebenszeit der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie lag bei 11,2 Jahren und die der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie bei 4,8 Jahren. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate für die Patientengruppe im Stadium UICC III lag bei 62,1%. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz lag bei 87,7%, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz bei 66,2% und für die adjuvante Radio(Chemo)therapiegruppe bei 69,3%. Für die Gruppe mit Adjuvanter Chemotherapie lag diese bei 84,3% und für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie bei 43,1%, (Abbildung 20).

Tabelle 87: Mediane Überlebenszeit und kumulatives 5-Jahres Überleben für Stadium UICC III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	14,0	6,421	21,543	87,7%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	9,9	<0,001	14,663	66,2%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	6,9	4,605	9,194	69,3%
Adjuvante Chemotherapie	11,2	9,488	12,842	84,3%
Keine perioperative Therapie/k.A.	4,8	2,950	6,611	43,1%
Gesamt	9,1	7,300	11,148	73,0%

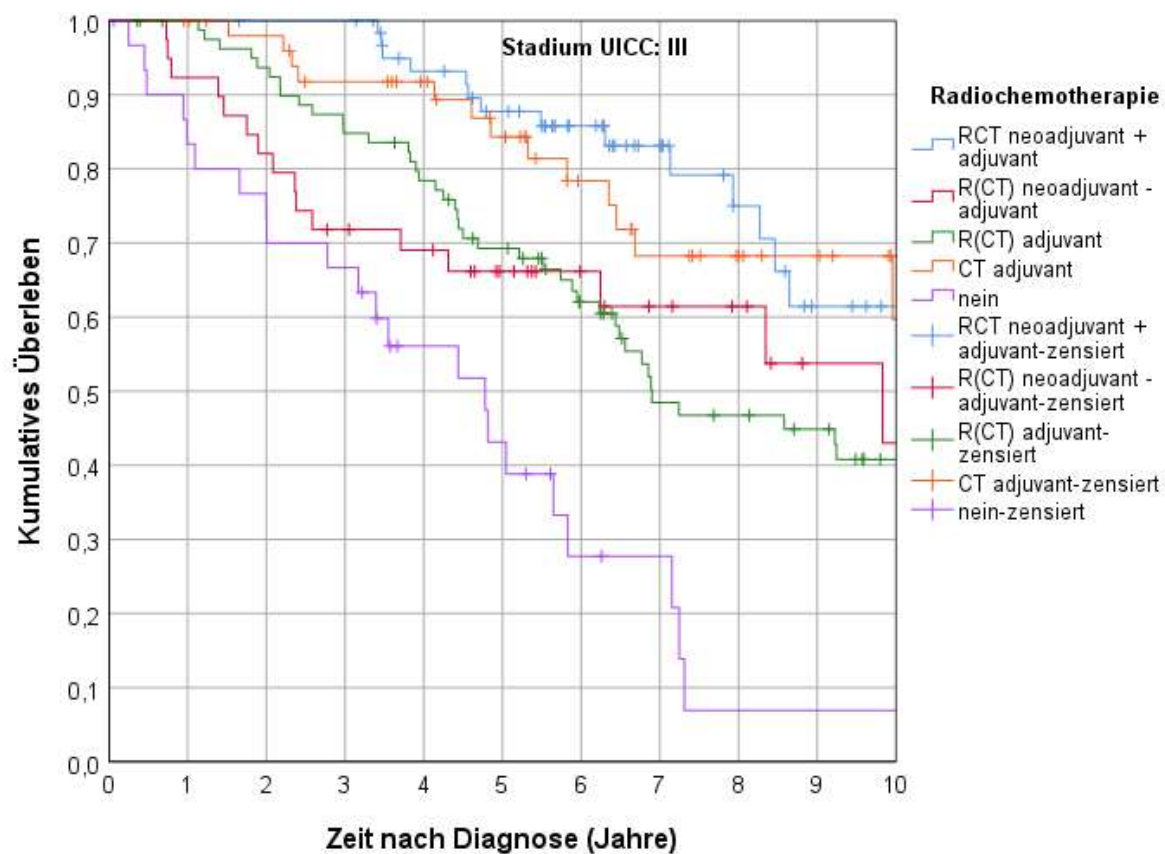


Abbildung 20: Kumulatives Überleben Stadium UICC III

Der paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes erwies für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ein hochsignifikanter Überlebensvorteil gegenüber den Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,008$), adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=,005$) und keine perioperative Therapie/k.A. ($p=<0,001$). Zudem zeigte sich für alle weiteren perioperativen Therapien ein stark signifikanter bis hochsignifikanter Überlebensvorteil gegenüber keiner perioperativen Therapie.

Tabelle 88: Log-Rank (Cox-Mantel) Stadium UICC III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo) therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio (Chemo) therapie	Adjuvante Chemo therapie	keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemo therapie mit Adjuvanz		,008	,005	,265	<0,001
Neoadjuvante Radio(Chemo) therapie ohne Adjuvanz	,008		,848	,077	,007
Adjuvante Radio(Chemo) therapie	,005	,848		,121	<0,001
Adjuvante Chemo therapie	,265	,077	,121		<0,001
keine perioperative Therapie	<0,001	,007	<0,001	<0,001	

In der univariablen Cox-Regression erwies die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapiegruppe mit Adjuvanz, einen signifikanten bis hochsignifikanten Überlebensvorteil, ebenso gegenüber der neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,011$ HR: 2,468 , 95%-KI.: 1,231-4,945), der adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,007$, HR:2,240, 95%-KI.:1,243-4,035) und der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p=<0,001$ HR:

5,814 , 95%-KI.: 3,000-11,267). In der multivariablen Cox-Regression spiegelte sich die Tendenz aus der univariablen Regression wieder. Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie den größten und signifikantesten Überlebensvorteil ($p=0,006$, HR:2,788, 95%-KI.:1,349-5,762). Der Überlebensvorteil der Referenzgruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz gegenüber war knapp nicht mehr signifikant.

Zudem zeigte sich für die Variablen Diagnosealter 80,0 + ein signifikanter Überlebensnachteil gegenüber einem Diagnosealter <50 ($p=0,003$, HR:4,995, 95%-KI.:1,735-14,382) und für die Variable Charlson Comorbidity Score von >2 ein signifikanter Überlebensnachteil gegenüber einem Charlson Comorbidity Score von 2 ($p=0,027$, HR: 1,595, 95%-KI.: 1,054-2,413).

Tabelle 89: Uni- und multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben des Stadiums UICC III

Variablen	p	HR	Untere s 95%- KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,011	2,468	1,231	4,945
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,007	2,240	1,243	4,035
Adjuvante Chemotherapie	,340	1,409	,696	2,851
keine perioperative Therapie	<0,001	5,814	3<0,001	11,267
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,036	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,063	1,990	,963	4,113
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,169	1,576	,824	3,013
Adjuvante Chemotherapie	,615	1,209	,577	2,534
keine perioperative Therapie	,006	2,788	1,349	5,762
Geschlecht Männer		1,000		
Geschlecht Frauen	,488	1,165	,757	1,792
Diagnosealter < 50	<0,001	1,000		
Diagnosealter 50 - 59	,940	,961	,341	2,710
Diagnosealter 60 - 69	,366	1,567	,591	4,149
Diagnosealter 70 - 79	,079	2,423	,901	6,513
Diagnosealter 80,0 +	,003	4,995	1,735	14,382
Charlson Comorbidity Score 2		1,000		
Charlson Comorbidity Score >2	,027	1,595	1,054	2,413
Grading G1/2	,702	1,000		
Grading G3/4	,401	1,261	,734	2,166
Grading GX/k.A.	-*	-	-	-
Lymphgefäßinvasion L0	,549	1,000		
Lymphgefäßinvasion L1	,730	1,095	,655	1,829
Lymphgefäßinvasion k.A.	,471	,719	,293	1,764
Veneninvasion V0	,521	1,000		
Veneninvasion V1	,278	1,335	,792	2,251
Veneninvasion k.A.	,452	1,316	,643	2,693
Lymphknoten untersucht < 12	,968	1,000		
Lymphknoten untersucht >= 12	,801	,902	,405	2,008
Lymphknoten untersucht k.A.	-*	-	-	-

* keine Schätzer wegen zu kleiner Fallzahl

3.2.3 Überleben anhand der Einteilung nach Risikogruppen

Von den insgesamt 427 (100%) Patienten wurden 320 (74,9%) der Risikogruppe T1-3 und N0-1 zugeordnet und 107 (25,1%) der Risikogruppe T4 oder N2 (Tabelle 90). Die Risikogruppenverteilung innerhalb der einzelnen Therapiegruppen ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 90: Verteilung der Risikogruppen innerhalb der Therapiegruppen

Risikogruppe		Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz		Adjuvante Radio(Chemo)therapie	
		n	%	n	%	n	%
Risikogruppe T	T1-3	85	89,5%	50	89,3%	103	84,4%
	T4	10	10,5%	6	10,7%	19	15,6%
Risikogruppe N	N0-1	89	93,7%	51	91,1%	87	71,3%
	N2	6	6,3%	5	8,9%	35	28,7%
Risikogruppe T/N	T1-3 und N0-1	82	86,3%	47	83,9%	74	60,7%
	T4 oder N2	13	13,7%	9	16,1%	48	39,3%
Gesamt		95	100,0%	56	100,0%	122	100,0%
Risikogruppe		Adjuvante Chemotherapie		Keine perioperative Therapie		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Risikogruppe T	T1-3	54	91,5%	81	85,3%	373	87,4%
	T4	5	8,5%	14	14,7%	54	12,6%
Risikogruppe N	N0-1	45	76,3%	86	90,5%	358	83,8%
	N2	14	23,7%	9	9,5%	69	16,2%
Risikogruppe T/N	T1-3 und N0-1	42	71,2%	75	78,9%	320	74,9%
	T4 oder N2	17	28,8%	20	21,1%	107	25,1%
Gesamt		59	100,0%	95	100,0%	427	100,0%

3.2.3.1 Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3 UICC II + III

Zusammenfassung: Der Log-Rank Test demonstrierte für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz der Risikogruppe T1-3 UICC Stadium II und III gemeinsam einen Überlebensvorteil gegenüber allen weiteren Therapiegruppen. In der univariablen Cox-Regression zeigten alle Therapiegruppen bis auf die adjuvante Chemotherapie signifikante bis hochsignifikante Überlebensnachteile gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz. In der multivariablen Cox-Regression zeichnet sich für die Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und keine perioperative Therapie ein signifikanter Überlebensnachteil gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz ab.

Die Risikogruppe T1-3 des UICC Stadium II und III gemeinsam setzte sich aus insgesamt 373 Patienten zusammen. Von diesen erhielten 85 Patienten (22,7%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, 50 (13,4%) eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und 103 (27,6%) eine adjuvante Radio(Chemo)therapie. 81 (21,7%) Patienten dieser Risikogruppe erhielten keine perioperative Therapie.

Tabelle 91: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3

Zusammenfassung der Fallverarbeitung Risikogruppe T1-3

	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Radiochemotherapie		
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	85	19
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	50	23
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	103	54
Adjuvante Chemotherapie	54	20
nein	81	40
Gesamt	373	156

Die mediane Überlebenszeit der Risikogruppe T1-3 aus dem UICC Stadium II und III gemeinsam lag bei 10,1 Jahren (Tabelle 92). Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz betrug die mediane Überlebenszeit 14,0 Jahre, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie ohne Adjuvanz 8,4 Jahre und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 9,2 Jahre. Die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie zeigte eine mediane Überlebenszeit von 10,9 Jahre und für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie betrug diese 7,1 Jahre. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der Risikogruppe T1-3 aus dem UICC Stadium II+III betrug 74,9%. Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte eine kumulative 5-Jahres Überlebensrate von 87,5%, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz lag diese bei 64,8% und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie bei 73,8%. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie betrug 81,6% und die der Patienten ohne perioperative Therapie 67,1%.

Tabelle 92: mediane Überlebenszeit nach Therapie der Risikogruppe T1-3

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	14,0	5,164	22,800	87,5%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	8,5	5,493	11,355	64,8%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	9,2	7,112	11,380	73,8%
Adjuvante Chemotherapie	10,9	9,795	11,949	81,6%
Keine perioperative Therapie	7,1	6,043	8,451	67,1%
Gesamt	10,1	8,527	11,629	74,96

Im paarweisen Vergleich der Therapiegruppen zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ein signifikant bis hochsignifikant besseres Überleben als alle anderen Therapiegruppen. Den größten Überlebensvorteil erwies die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p < 0,001$), gefolgt von der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p = 0,001$), der adjuvanten Radio(Chemo)therapie ($p = 0,003$) und der adjuvanten Chemotherapie ($p = 0,048$), (Tabelle 93).

Tabelle 93: Log-Rank (Cox-Mantel) der Risikogruppe T1-3

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio(Chemo)therapie	Adjuvante Chemo therapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,001	,003	,048	<0,001
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,001		,421	,095	,998
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,003	,421		,575	,459
Adjuvante Chemotherapie	,048	,095	,575		,140
keine perioperative Therapie	<,001	,998	,459	,140	

Die univariablen Cox-Regression bestätigte für alle Therapiegruppen einen Überlebensnachteil gegenüber der Referenzgruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz. Den signifikantesten Überlebensnachteil zeigte die Therapiegruppen ohne perioperative Therapie ($p = 0,001$, HR: 2,635, 95%-KI.:1,522-4,562) und die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p = 0,001$, HR:2,744, 95%-KI.:1,493-5,043). Gefolgt von der adjuvanten

Radio(Chemo)therapie ($p=0,003$, HR:2,199, 95%-KI.:1,300-3,718). Den geringsten Überlebensnachteil zeigte die adjuvante Chemotherapie ($p=0,68$, HR:1,794, 95%-KI.:0,957-3,363), (Tabelle 94).

In der multivariablen Cox-Regression verringerte sich die Signifikanz der Ergebnisse. Es bleibt jedoch die gleiche Tendenz erkennbar, sodass die Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,019$, HR: 2,153, 95%-KI.: 1,136- 4,079) und die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p=,046$, HR: 1,857, 95%-KI.: 1,010-3,412) ein signifikanter Überlebensnachteil gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz aufwiesen.

Tabelle 94: Uni- und multivariabel Cox-Regression für das Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3 UICC II + III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,005	1,000		
R(CT) neoadjuvant -adjuvant	,001	2,744	1,493	5,043
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,003	2,199	1,300	3,718
Adjuvante Chemotherapie	,068	1,794	,957	3,363
keine perioperative Therapie	,001	2,635	1,522	4,562
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,113			
R(CT) neoadjuvant -adjuvant	,019	2,153	1,136	4,079
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,268	1,387	,777	2,474
Adjuvante Chemotherapie	,578	1,207	,621	2,346
keine perioperative Therapie	,046	1,857	1,010	3,412

3.2.3.2 Überleben nach Therapie der Risikogruppe T4 UICC Stadium II und III gemeinsam

Zusammenfassung: In der multivariable Cox-Regression bestand ein Überlebensnachteil für die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapiegruppe mit Adjuvanz. Für den Lok-Rank Test und der univariablen Cox-Regression zeigten sich keine signifikanten Überlebensnach- oder -vorteile.

Innerhalb des Gesamtkollektives gehörten 54 Patienten der Risikogruppe T4 UICC Stadium II und III gemeinsam an. Von diesen erhielten 10 (18,5%) Patienten eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz und 6 (11,1%) Patienten eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz, (Tabelle 95). 19 (35,1%) Patienten wurden mit einer adjuvanten Radiochemotherapie therapiert und 5 (9,2%) Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie, 14 (25,9%) Patienten erhielten keine perioperative Therapie.

Tabelle 95: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Überleben nach Therapie der Risikogruppe T4 UICC II und III gemeinsam

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	10	4	6	60,0%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	6	4	2	33,3%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	19	13	6	31,6%
Adjuvante Chemotherapie	5	1	4	80,0%
nein	14	11	3	21,4%
Gesamt	54	33	21	38,9%

Die mediane Überlebenszeit für das Patientenkollektiv der Risikogruppe T4 UICC-Stadium II und III gemeinsam betrug 4,5 Jahre (Tabelle 96). Die mediane Überlebenszeit für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz betrug 8,5 Jahre, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 1,9 Jahre und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 4,7 Jahre. Für die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie konnte keine mediane Überlebenszeit berechnet werden. Für das Patientenkollektiv ohne perioperative Therapie lag die mediane Überlebenszeit bei 3,6 Jahren. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der angegebenen Risikogruppe betrug 49,7%. Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte eine kumulative 5-Jahres Überlebensrate von 62,5%, die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 33,3% und die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 47,4%. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie betrug 66,7% und die der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie 38,6%.

Tabelle 96: Mediane Überlebenszeit der Risikogruppe T4 für das UICC Stadium II + III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	8,5	-	-	62,5%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	1,9	0,461	3,333	33,3%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	4,7	3,570	5,766	47,4%
Adjuvante Chemotherapie	-	-	-	66,7%
keine perioperative Therapie	3,6	2,078	5,024	38,6%
Gesamt	4,5	3,533	5,463	49,7%

Im paarweisen Vergleich des Log-Rank-Testes zeigten sich keine signifikanten Überlebensvorteile für eine der Therapiegruppen (Tabelle 97).

Tabelle 97: Log-Rank (Cox-Mantel) Risikogruppe T4 UICC II + III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio (Chemo) therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio (Chemo) therapie	Adjuvante Chemo therapie	keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,206	,529	,584	,196
Neoadjuvante Radio(Chemo) therapie ohne Adjuvanz	,206		,568	,350	,875
Adjuvante Radio(Chemo) therapie	,529	,568		,546	,346
Adjuvante Chemotherapie	,584	,350	,546		,579
keine perioperative Therapie	,196	,875	,346	,579	

Für die univariable Cox-Regression sind die Unterschiede der Hazard Ratios geringer und somit zeigte sich kein signifikanter Überlebensnachteil oder Überlebensvorteil gegenüber der Referenzgruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz (Tabelle 98). In der multivariablen Cox-Regression zeigt die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ein signifikant schlechteres Überleben als die Referenzgruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ($p=0,025$, HR:9,261, 95%-KI.:1,324 - 64,787).

Tabelle 98: Uni- und multivariablen Cox-Regression Überleben nach Risikogruppe T4 Stadium UICC II + III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				

Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,610	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,248	2,277	,563	9,201
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,456	1,537	,497	4,751
Adjuvante Chemotherapie	,997	1,005	,111	9,055
nein	,168	2,242	,711	7,069
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,231	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,025	9,261	1,324	64,787
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,258	2,385	,529	10,758
Adjuvante Chemotherapie	,653	1,808	,137	23,897
nein	,445	1,702	,435	6,653

3.2.3.3 Überleben nach Therapie der Risikogruppe N2 UICC II und III gemeinsam

Zusammenfassung: Innerhalb der Risikogruppe N2 UICC Stadium II und III gemeinsam zeigte, die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz im Log-Rank Test ein signifikant besseres Überleben als die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz. In der univariablen Cox-Regression bestand der Überlebensnachteil für die Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz hochsignifikant und in der multivariablen Cox-Regression signifikant. Zudem zeigten ,bis auf die adjuvante Chemotherapie, alle weiteren Therapien in der univariablen Cox-Regression einen signifikanten Überlebensnachteil gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz.

Die Risikogruppe N2 UICC Stadium II und III setzte sich auch 69 Patienten zusammen. Von dieser erhielten 6 (8,6%) Patienten eine adjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, 6 (8,6%) weitere eine adjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz, 35 (50,7%) Patienten eine adjuvante Radio(Chemo)therapie und 14 (20,2%) eine adjuvante Chemotherapie. 9 (13%) Patienten erhielten keine perioperative Therapie (Tabelle 99).

Tabelle 99: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Überleben nach Risikogruppe N2 Stadium UICC II und III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	6	0	6	100,0%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	5	3	2	40,0%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	35	20	15	42,9%
Adjuvante Chemotherapie	14	8	6	42,9%
Keine perioperative Therapie	9	6	3	33,3%
Gesamt	69	37	32	46,4%

Die mediane Überlebenszeit für die Risikogruppe N2 Stadium UICC II und III betrug 0,4 Jahre (Tabelle 100). Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz konnten keine Daten berechnet werden. Für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz betrug die mediane Überlebenszeit 0,4 Jahre, für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 0,5 Jahre und für die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie 0,6 Jahre. Die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie zeigte eine mediane Überlebenszeit von 1,9 Jahren. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der angegebenen Risikogruppe betrug 59,4%. Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz konnten keine Werte berechnet werden. Die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz zeigte eine kumulative 5-Jahres Überlebensrate von 40,0% und die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie von 66,1%. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie betrug 76,2% und die der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie/k.A. 55,6%.

Tabelle 100: mediane Überlebenszeit für die Risikogruppe N2 Stadium UICC II + III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	-	-	-	-
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	0,549	1,509	3,660	40,0%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	0,491	5,521	7,446	66,1%
Adjuvante Chemotherapie	0,747	4,888	7,815	76,2%
Keine perioperative therapie	1,899	1,324	8,768	55,6%
Gesamt	0,590	4,793	7,106	59,4%

Im Log-Rank Test zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ein signifikant besseres Überleben als die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,032$) und ein knapp nicht mehr signifikant besseres Überleben als die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p=0,052$) (Tabelle 101).

Tabelle 101: Log-Rank (Cox-Mantel) Überleben nach Risikogruppe N2 Stadium UICC II + III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio (Chemo) therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio (Chemo) therapie	Adjuvante Chemo therapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemo therapie mit Adjuvanz		,032	,119	,161	,052
Neoadjuvante Radio(Chemo) therapie ohne Adjuvanz	,032		,435	,303	,950
Adjuvante Radio(Chemo) therapie	,119	,435		,861	,281
Adjuvante Chemo therapie	,161	,303	,861		,408
Keine perioperative Therapie	,052	,950	,281	,408	

In der univariablen Cox-Regression zeigten, bis auf die adjuvante Chemotherapie ($p=0,574$, HR:1,216, 95%-KI.: 0,616-2,401), alle weiteren Therapiegruppen ein signifikant schlechteres Überleben als die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz. Das Überleben der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p=0,001$ HR: 2,440, 95%-KI.:1,474-4,041) war hochsignifikant schlechter, das der Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,003$, HR: 2,376 , 95%-KI.: 1,340-4,211) und adjuvanter Radio(Chemo)therapie ($p=0,013$ HR: 1,895, 95%-KI.: 1,146-3,131)signifikant schlechter (Tabelle 102). In der multivariablen Cox-Regression war die Signifikanz der Ergebnisse abgeflacht, sodass ausschließlich die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie ohne Adjuvanz ($p=0,044$, HR: 1,850, 95%-KI.: 1,018- 3,363) ein signifikanter Überlebensnachteil auswies.

Tabelle 102: Uni- und multivariabel Cox-Regression für das Überleben nach Risikogruppe N2 Stadium UICC II + III

Variablen	<i>p</i>	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,003	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,003	2,376	1,340	4,211
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,013	1,895	1,146	3,131
Adjuvante Chemotherapie	,574	1,216	,616	2,401
keine perioperative Therapie	,001	2,440	1,474	4,041
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,270	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,044	1,850	1,018	3,363
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,342	1,310	,751	2,284
Adjuvante Chemotherapie	,935	,971	,479	1,968
keine perioperative Therapie	,210	1,431	,817	2,507

3.2.3.4 Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3 und N0-1 UICC II + III

Zusammenfassung: Im Log-Rank Test zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber allen weiteren Therapien einen Überlebensvorteil.

In der univariablen Cox-Regression bestand für alle Therapiegruppen ein Überlebensnachteil gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz. Dieser war für alle Therapiegruppen bis auf die adjuvante Chemotherapie hochsignifikant bis signifikant. In der multivariablen Cox-Regression zeigten wiederum alle Therapiegruppen einen Überlebensnachteil gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz, welcher für die neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz signifikant war.

Die Risikogruppe T1-3 UICC Stadium II und III setzte sich aus 320 Patienten zusammen (Tabelle 103). Von diesen erhielten 82 (25,6%) Patienten eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, 47 (14,6%) Patienten eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie mit Adjuvanz, 74 (23,1%) Patienten eine

adjuvante Radio(Chemo)therapie und 42 (13,1%) Patienten eine adjuvante Chemotherapie. 75 (23,4%) Patienten erhielten keine perioperative Therapie.

Tabelle 103: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3 und N0-1 UICC II und III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	82	19	63	76,8%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	47	22	25	53,2%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	74	39	35	47,3%
Adjuvante Chemotherapie	42	13	29	69,0%
nein	75	35	40	53,3%
Gesamt	320	128	192	60,0%

Die mediane Überlebenszeit für der Risikogruppe T1-3 UICC Stadium II und III betrug 10,8 Jahre (Tabelle 104). Für die Patientengruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz betrug die mediane Überlebenszeit 14,0 Jahre, für die Patientengruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 8,3 Jahre. Die mediane Überlebenszeit für die Patientengruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie betrug 10,1 Jahre, für die Patientengruppe adjuvante Chemotherapie 11,2 Jahre und für die Patientengruppe ohne perioperative Therapie 7,4 Jahre. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der angegebenen Risikogruppe im betrug 59,4%. Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte eine kumulative 5-Jahres Überlebensrate von 40,0%. Die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 66,1% und die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie konnte nicht berechnet werden. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie betrug 76,2%% und die der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie 55,6%.

Tabelle 104: Mediane Überlebenszeit der Risikogruppe T1-3 und N0-1 Stadium UICC II + III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	13,982	5,162	22,802	40,0%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	8,424	5,441	11,407	66,1%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	10,245	7,887	12,603	-
Adjuvante Chemotherapie	11,165	10,769	11,561	76,2%
Keine perioperative Therapie/k.A.	7,510	5,797	9,223	55,6
Gesamt	10,872	9,452	12,292	59,4%

Im paarweisen Vergleich zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber allen zu vergleichenden Therapiegruppen bis auf die adjuvante Chemotherapie einen signifikanten bis hochsignifikanten Überlebensvorteil (Tabelle 105). Zudem erwies die neoadjuvante Radiochemotherapie ohne Adjuvanz einen Überlebensvorteil im Vergleich zur der adjuvanten Chemotherapie ($p=0,041$).

Tabelle 105: Log-Rank (Cox-Mantel) der Risikogruppe T1-3 und N0-1 Stadium UICC II + III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio(Chemo)therapie	Adjuvante Chemotherapie	keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,001	,015	,250	,001
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,001		,276	,041	,711
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,015	,276		,395	,591
Adjuvante Chemotherapie	,250	,041	,395		,120
keine perioperative Therapie	,001	,711	,591	,120	

Die univariabel Cox-Regression ergab ebenfalls für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen Überlebensvorteil gegenüber alle zu vergleichenden Therapiegruppen.

Den signifikantesten Überlebensvorteil zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,001$, HR: 2,724, 95%-KI.: 1,473-5,040) gefolgt von er Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p=0,003$, HR: 2,347, 95%-KI.: 1,338-4,118) und der adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,012$, HR: 2,028, 95%-KI.: 1,168-3,523). Das Überleben der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz war nicht signifikant besser das der adjuvante Chemotherapie ($p=0,309$, HR: 1,443, 95%-KI.: 0,712-2,924), (Tabelle 106).

In der multivariablen Cox-Regression zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber alle Therapiegruppen einen Überlebensvorteil. Signifikant

war dieser im Vergleich zur Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant (p=0,024, HR: 2,136, 95%-KI.:1,107-4,122). Bei allen weiteren Therapiegruppen befand sich die Hazard Ratio zwischen 1,1 (adjuvante Chemotherapie) und 1,5 (keine perioperative Therapie).

Tabelle 106: Uni- und multivariable Cox-Regression der Risikogruppe T1-3 und N0-1 Stadium UICC II + III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	,010	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	,001	2,724	1,473	5,040
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,012	2,028	1,168	3,523
Adjuvante Chemotherapie	,309	1,443	,712	2,924
Keine perioperative Therapie/k.A.	,003	2,347	1,338	4,118
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	,205	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	,024	2,136	1,107	4,122
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,375	1,329	,708	2,495
Adjuvante Chemotherapie	,861	1,069	,509	2,242
Keine perioperative Therapie/k.A.	,200	1,517	,802	2,870

3.2.3.5 Überleben nach Therapie der Risikogruppe N0-1 UICC II + III

Zusammenfassung: Im paarweisen Vergleich zeigten alle Therapiegruppen der Risikogruppe N0-1 UICC II und III bis auf die adjuvante Chemotherapie, einen hochsignifikantes bis hoch signifikant schlechteres Überleben gegenüber der neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz.

Die univariable Cox-Regression bestätigte für die Therapiegruppen ohne perioperative Therapie einen Überlebensnachteil gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz. Allein die neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz erwies in der univariablen als auch der multivariablen Cox-Regression einen signifikanten Überlebensnachteil gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz.

Die Risikogruppe N0-1 UICC Stadium II und III setzt sich insgesamt aus 358 Patienten zusammen (Tabelle 107). Von diesen wurden 89 (24,8%) Patienten mit einer neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz therapiert und 51 (14,2%) mit einer neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz. 87 (24,3%) Patienten erhielten eine adjuvante Radio(Chemo)therapie, 45 (12,5%) Patienten eine adjuvante Chemotherapie und 86 (24%) Patienten erhielten keine perioperative Therapie.

Tabelle 107: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Überleben nach Therapie der Risikogruppe N0-1 UICC II +III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	89	23	66	74,2%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	51	24	27	52,9%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	87	47	40	46,0%
Adjuvante Chemotherapie	45	13	32	71,1%
nein	86	45	41	47,7%
Gesamt	358	152	206	57,5%

Die mediane Überlebenszeit für das Patientenkollektiv der Risikogruppe N0-1 UICC II und III betrug 10,1 Jahre (Tabelle 108). Die mediane Überlebenszeit der Patientengruppe, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz erhielten

betrug 14,0 Jahre, der Patientengruppe, die eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant erhielt 8,4 Jahre und der Patientengruppe mit einer adjuvanten Radio(Chemo)therapie 9,8 Jahre. Für die Patientengruppe mit einer adjuvanten Chemotherapie betrug die mediane Überlebenszeit 11,2 Jahre und für die Patientengruppe ohne perioperative Therapie/k.A. 7,6 Jahre. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der angegebenen Risikogruppe betrug insgesamt 72,9%. Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant zeigte eine kumulative 5-Jahres Überlebensrate von 84,6%, die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant 63,5% und die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 70,6%. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie betrug 70,6% und die der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie 82,0%.

Tabelle 108: mediane Überlebenszeit Risikogruppe N0-1 UICC II + III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	13,982	5,139	22,826	84,6%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	8,424	5,240	11,609	63,5%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	9,802	7,794	11,809	70,6%
Adjuvante Chemotherapie	11,165	10,771	11,559	82,0%
keine perioperative Therapie	7,154	5,808	8,500	64,0%
Gesamt	10,1	8,683	11,807	72,9%

Im paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes zeigte die Therapiegruppen gegenüber der neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant ein signifikant bis hochsignifikant schlechteres Überleben. Das im Vergleich zu der Referenzgruppe schlechteste Überleben zeigt die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie mit einem hochsignifikanten Wert ($p = <0,001$), gefolgt von dem signifikant schlechteren

Überleben der Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,002$) und der adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,014$) (Tabelle 109). Des Weiteren zeigte auch die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie gegenüber der Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,034$) und adjuvante Chemotherapie ($p=0,022$) ein signifikant schlechteres Überleben.

Tabelle 109: Log-Rank (Cox-Mantel) Überleben nach Risikogruppe N0-1 UICC II + III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio (Chemo) therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio (Chemo) therapie	Adjuvante Chemo therapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemo therapie mit Adjuvanz		,002	,014	,495	<0,001
Neoadjuvante Radio(Chemo) therapie ohne Adjuvanz	,002		,420	,034	,852
Adjuvante Radio(Chemo) therapie	,014	,420		,203	,272
Adjuvante Chemotherapie	,495	,034	,203		,022
Keine perioperative Therapie	<0,001	,852	,272	,022	

In der univariablen Cox-Regression erwiesen die Therapiegruppen neoadjuvante Radiochemotherapie ohne Adjuvanz ($p=0,003$, HR: 2,376 , 95%-KI.: 1,340-4,211) und keine perioperative Therapie ($p=0,001$, HR: 2,440 , 95%-KI.: 1,474-4,041) einen hochsignifikanten Überlebensnachteil gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz (Tabelle 110). In der multivariablen Cox-Regression bestand der Überlebensnachteil der neoadjuvante Radiochemotherapie ohne Adjuvanz mit Signifikanz ($p=0,044$, HR:1,850, 95%-KI.:1,018- 3,363). Die

Hazard Ratios der weiteren Therapiegruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 110: Uni- und multivariable Cox-Regression der Risikogruppe N0-1 UICC Stadium II und III gemeinsam

Variablen	<i>p</i>	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	0,003	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,003	2,376	1,340	4,211
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,0123	1,895	1,146	3,131
Adjuvante Chemotherapie	,574	1,216	,616	2,401
Keine perioperative Therapie/k.A.	,001	2,440	1,474	4,041
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,270	1,000		
R(CT) neoadjuvant -adjuvant	,044	1,850	1,018	3,363
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,342	1,310	1,018	3,363
Adjuvante Chemotherapie	,935	1,310	,751	2,284
Keine perioperative Therapie/k.A.	,210	1,431	,817	2,507

3.2.4 Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3 im UICC Stadium III

Zusammenfassung: In der univariablen Cox-Regression zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen hochsignifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperativer Therapie und einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und der adjuvante Radio(Chemo)therapie.

In der multivariablen Cox-Regression blieb der hochsignifikante Überlebensvorteil der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie bestehen. Der Überlebensvorteil gegenüber den weiteren Therapiegruppen war nicht mehr signifikant, jedoch zeigten die weiteren untersuchten Therapiegruppen eine Hazard Ratio von 1,4 bis 2,0.

Die Risikogruppe T1-3 Stadium UICC III setzte sich aus 234 Patienten zusammen (Tabelle 111). Aus dieser erhielten 59 (25,2%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, 33 (14,1%) eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und 71 (30,3%) eine adjuvante Radio(Chemo)therapie. Zudem wurden 47 (20,0%) Patienten mit einer adjuvanten Chemotherapie therapiert und 24 (10,2%) Patienten erhielten keine perioperative Therapie.

Tabelle 111: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für die Risikogruppe T1-T3 Stadium UICC III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	59	14	45	76,3%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	33	13	20	60,6%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	71	36	35	49,3%
Adjuvante Chemotherapie	47	15	32	68,1%
Keine perioperative Therapie	24	17	7	29,2%
Gesamt	234	95	139	59,4%

Die mediane Überlebenszeit der Risikogruppe T1-3 UICC Stadium III betrug 9,7 Jahre (Tabelle 112). Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie ohne Adjuvanz erzielte eine mediane Überlebenszeit von 14,0 Jahren, die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 9,7 Jahre. Die mediane Überlebenszeit der adjuvanten Radio(Chemo)therapiegruppe bezifferte 8,6 Jahre, die der adjuvanten Chemotherapie 11,2 Jahre und die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie zeigte eine mediane Überlebenszeit von 4,7 Jahren. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der Risikogruppe T1-3 im UICC Stadium III betrug 73,9%. Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte eine kumulative 5-Jahres Überlebensrate von 89,0%, die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 72,1% und die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 73,2%. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der adjuvanten Chemotherapiegruppe betrug 85,6% und die der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie 49,8%.

Tabelle 112: mediane Überlebenszeit für die Risikogruppe T1-3 Stadium UICC III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	13,982	6,422	21,542	89,0%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	9,832	6,718	12,945	72,1%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	8,580	5,788	11,373	73,2%
Adjuvante Chemotherapie	11,165	9,483	12,847	85,6%
Keine perioperative Therapie	4,813	4,299	5,327	49,8%
Gesamt	9,832	8,218	11,445	73,9%

Der Log-Rank Test erbrachte folgenden Ergebnisse: Alle Therapien zeigten einen signifikanten bis hochsignifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie. Zudem hatte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ein signifikant besseres Überleben gegenüber der Therapien neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,027$) und adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,022$), (Tabelle 113).

Tabelle 113: Log-Rank (Cox-Mantel) Risikogruppe T1-3 Stadium UICC III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio-(Chemo) therapie	Adjuvante Chemo-therapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,027	,022	,268	<0,001
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,027		,866	,140	,001
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,022	,866		,262	<0,001
Adjuvante Chemotherapie	,268	,140	,262		<0,001
Keine perioperative Therapie	<0,001	,001	<0,001	<0,001	

In der univariablen Cox-Regression zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p < 0,001$, HR: 7,115, 95%-KI.: 3,462- 14,620) einen hochsignifikanten Überlebensvorteil ebenso wie in der multivariablen Cox-Regression ($p = 0,001$, HR: 3,651, 95%-KI.: 1,660-8,031) (Tabelle 114). Gleichfalls erwies die Referenzgruppe in der univariablen Cox-Regression gegenüber den Therapiegruppen neoadjuvante Radiochemotherapie ohne Adjuvanz ($p = 0,032$, HR: 2,287, 95%-KI.: 1,072- 4,876) und adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p = 0,033$, HR: 1,975, 95%-KI.: 1,057-3,691) einen signifikanten Überlebensvorteil. Eine Tendenz dieses Überlebensvorteiles spiegelte sich in der multivariablen Cox-Regression wieder, lag jedoch nicht im signifikanten Bereich.

Tabelle 114: Uni- und multivariable Cox-Regression Risikogruppe T1-3 Stadium UICC III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	<0,001	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	,032	2,287	1,072	4,876
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,033	1,975	1,057	3,691
Adjuvante Chemotherapie	,342	1,424	,687	2,955
Keine perioperative Therapie	<0,001	7,115	3,462	14,620
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	,010	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	,086	2,012	,905	4,473
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,304	1,448	,715	2,931
Adjuvante Chemotherapie	,656	1,194	,547	2,603
Keine perioperative Therapie	,001	3,651	1,660	8,031

3.2.4.1 Überleben nach Therapie der Risikogruppe T4 des UICC Stadiums III

Zusammenfassung: Weder der Log-Rank Test noch die uni- oder multivariable Cox-Regression zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant.

Das Patientenkollektiv der Risikogruppe T4 UICC Stadium III bestand aus 33 Patienten (Tabelle 115). 4 (12,1%) Patienten erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant, 6 (18,1%) Patienten eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant und 11(33,3%) Patienten eine adjuvante Radio(Chemo)therapie. 5 (15,1%) Patienten wurden mit einer adjuvanten Chemotherapie therapiert und 7 (21,2%) Patienten erhielten keine perioperative Therapie.

Tabelle 115: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Risikogruppe T4 Stadium UICC III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	4	1	3	75,0%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	6	4	2	33,3%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	11	9	2	18,2%
Adjuvante Chemotherapie	5	1	4	80,0%
Keine perioperative Therapie	7	5	2	28,6%
Gesamt	33	20	13	39,4%

Die mediane Überlebenszeit der Risikogruppe T4 UICC Stadium III betrug 4,4 Jahre (Tabelle 116). Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz belief sich die mediane Überlebenszeit auf 1,9 Jahre und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie auf 4,5 Jahre. Die mediane Überlebenszeit der Patientengruppe ohne perioperative Therapie betrug 3,6 Jahre. Für die Therapiegruppen neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz und adjuvante Chemotherapie konnte keine mediane Überlebenszeit berechnet werden. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate betrug für die angegebene Risikogruppe 46,2%. Für die Therapiegruppe Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz betrug die 5-Jahres Überlebensrate 66,7%, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 33,3% und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 45,5%. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate für die Therapiegruppe Adjuvante Chemotherapie belief sich auf 66,7% und die der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie 19,0%.

Tabelle 116: Mediane Überlebenszeit nach Therapie für die Risikogruppe T4 Stadium UICC III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	-	-	-	66,7%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	1,897	,461	3,333	33,3%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	4,498	3,618	5,379	45,5%
Adjuvante Chemotherapie	-	-	-	66,7%
Keine perioperative Therapie/k.A.	3,551	1,962	5,140	19,0%
Gesamt	4,438	3,084	5,792	46,24%

Im paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes zeigte sich kein signifikantes Ergebnis für eine der Therapiegruppen (Tabelle 117).

Tabelle 117: Log-Rank (Cox-Mantel) für die Risikogruppe T4 Stadium UICC III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo) therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio (Chemo) therapie	Adjuvante Chemo therapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,170	,376	,625	,228
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,170		,760	,350	,843
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,376	,760		,476	,449
Adjuvante Chemotherapie	,625	,350	,476		,434
Keine perioperative Therapie	,228	,843	,449	,434	

Weder in der univariablen noch in der multivariable Cox-Regression wurde ein signifikanter Überlebensvorteil für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber den anderen Therapiegruppen sichtbar (Tabelle 118).

Tabelle 118: Uni- und multivariable Cox-Regression für die Risikogruppe T4 Stadium UICC III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,692	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,254	3,593	,398	32,411
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,331	2,796	,351	22,246
Adjuvante Chemotherapie	,825	1,369	,085	22,032
Keine perioperative Therapie	,225	3,780	,441	32,399
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,042	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,287	4,990	,258	96,358
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,063	,028	,001	1,204
Adjuvante Chemotherapie	,781	1,655	,048	57,660
Keine perioperative Therapie	,781	,649	,031	13,690

3.2.4.2 Überleben nach Therapie der Risikogruppe T4 oder N2 UICC II und III gemeinsam

Zusammenfassung: Die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz der Risikogruppe T4 oder N2 für das UICC Stadium II + III zeigte weder in der univariablen noch der multivariablen Regression einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber eine der anderen Therapien. Im Log-Rank Test zeigte die adjuvante Radio(Chemo)therapie mit Adjuvanz einen Überlebensvorteil gegenüber keiner perioperativen Therapie/k.A.

Die Risikogruppe T4 oder N2 Stadium UICC II + III setzte sich aus 107 Patienten zusammen (Tabelle 119, Tabelle 111). Von dieser wurden 13 (12,1%) Patienten mit einer neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, 9 (8,4%) mit einer neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und 48 (44,8%) mit einer adjuvante Radio(Chemo)therapie behandelt. 17 (15,8%) Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie und 20 (18,6%) Patienten erhielten keine perioperative Therapie.

Tabelle 119: Fallzusammensetzung der Risikogruppe T4 oder N2 im UICC Stadium II+III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	13	4	9	69,2%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	9	5	4	44,4%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	48	28	20	41,7%
Adjuvante Chemotherapie	17	8	9	52,9%
keine perioperative Therapie	20	16	4	20,0%
Gesamt	107	61	46	43,0%

Die mediane Überlebenszeit für die Risikogruppe T4 oder N2 mit UICC Stadium II und III betrug 6,0 Jahre (Tabelle 120). Die mediane Überlebenszeit für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz betrug 8,7 Jahre, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie ohne Adjuvanz 2,6 Jahre und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie betrug diese 6,5 Jahre. Die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie zeigte eine mediane Überlebenszeit von 6,4 Jahren und die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie eine mediane Überlebenszeit von 3,6 Jahre. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der angegebenen Risikogruppe betrug 58,4%. Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte eine kumulative 5-Jahres Überlebensrate von 66,7%, die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 44,4% und die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 60,4%. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie betrug 78,8% und die der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie 42,1%.

Tabelle 120: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit T4 oder N2 UICC Stadium II und III gemeinsam

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	8,652	-	-	66,7%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	2,585	1,121	4,048	44,4%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	6,483	5,072	7,894	60,4%
Adjuvante Chemotherapie	6,352	2,796	9,907	78,8%
Keine perioperative Therapie	3,551	1,973	5,129	42,1%
Gesamt	5,949	4,740	7,159	58,4%

Im paarweisen Vergleich zeigte die adjuvante Radio(Chemo)therapie einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie/k.A. ($p=0,032$), (Tabelle 121).

Tabelle 121: Log-Rang Test der Risikogruppe T4 oder N2 für das UICC Stadium II und III gemeinsam

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio (Chemo)-therapie	Adjuvante Chemo-therapie	keine peri-operative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,217	,472	,881	,054
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,217		,592	,599	,540
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,472	,592		,765	,032
Adjuvante Chemotherapie	,881	,599	,765		,090
keine perioperative Therapie	,054	,540	,032	,090	

In der uni- und multivariablen Cox-Regression der Risikogruppe T4 oder N2 für das UICC Stadium II und III zeigt sich durch die Hazard Ratio über 1 ein Überlebensnachteil für die zu vergleichenden Therapiegruppen gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz, diese war jedoch nicht signifikant (Tabelle 122).

Tabelle 122: Uni- und multivariable Cox-Regression der Risikogruppe T4 oder N2 UICC II + III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	,149	1,000		
R(CT) neoadjuvant -adjuvant	,317	1,962	,525	7,341
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,469	1,476	,514	4,236
Adjuvante Chemotherapie	,656	1,315	,395	4,383
Keine perioperative Therapie	,058	2,895	,964	8,690
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	,549	1,000		
R(CT) neoadjuvant -adjuvant	,115	3,566	,734	17,337
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,311	1,945	,538	7,031
Adjuvante Chemotherapie	,542	1,566	,371	6,618
Keine perioperative Therapie	,258	2,079	,585	7,387

3.2.4.3 Überleben nach Therapie der Risikogruppe N0-1 des UICC Stadiums III

Zusammenfassung: Im paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes besaßen alle Therapiegruppen gegenüber keiner perioperativen Therapie einen signifikanten Überlebensvorteil ebenso wie die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant gegenüber der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant. In der univariable Cox-Regression bestand für die Referenzgruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant gegenüber der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant und keiner perioperativen Therapie ein signifikanter Überlebensvorteil. In der multivariablen Cox-Regression war der Überlebensnachteil der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant knapp nicht mehr signifikant und für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie weiterhin stark signifikant.

Die Risikogruppe N0-1 UICC Stadium III setzte sich aus 198 Patienten zusammen (Tabelle 123). Von diesen wurden 57 (28,7%) Patienten mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz therapiert und 34 (17,1%) Patienten mit einer neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz. Des Weiteren erhielten 47 (23,7%) Patienten eine adjuvante Radio(Chemo)therapie, 38 (19,1%) Patienten eine adjuvante Chemotherapie und 22 (11,1%) Patienten keine perioperative Therapie.

Tabelle 123: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Risikogruppe N0-1 Stadium UICC III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	57	15	42	73,7%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	34	14	20	58,8%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	47	25	22	46,8%
Adjuvante Chemotherapie	38	8	30	78,9%
Keine perioperative Therapie/k.A.	22	16	6	27,3%
Gesamt	198	78	120	60,6%

Die mediane Überlebenszeit für die Risikogruppe N0-1 UICC Stadium III betrug 10,1 Jahre (Tabelle 124). Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz belief sich die mediane Überlebenszeit auf 14,0 Jahre, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz auf 9,9 Jahre und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie auf 9,2 Jahre. Die mediane Überlebenszeit für die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie betrug auf 12,4 Jahre und für die Patienten ohne perioperative Therapie 4,8 Jahre. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate 71,1%. Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz betrug die 5-Jahres Überlebensrate 87,1%, die der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie ohne Adjuvanz 70,0% und die der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 71,6%. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate für die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie betrug 87,3% und für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie 39,7%.

Tabelle 124: mediane Überlebenszeit der Risikogruppe N0-1 Stadium UICC III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	13,982	6,419	21,546	87,1%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	9,832	7,824	11,839	70,0%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	9,224	4,376	14,072	71,6%
Adjuvante Chemotherapie	12,370	10,600	14,139	87,3%
Keine perioperative Therapie	4,780	3,139	6,421	39,7%
Gesamt	10,078	7,454	12,702	71,1%

Der Log-Rank Test ergab für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ein signifikant schlechteres Überleben gegenüber allen weiteren Therapiegruppen (Tabelle 125). Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte gegenüber der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,039$) einen signifikanten Überlebensvorteil ebenso die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz gegenüber der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie ($p=0,028$).

Tabelle 125: Log-Rank (Cox-Mantel) Risikogruppe N0-1 Stadium UICC III

Therapie	Neoadjuvante Radio- chemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio- (Chemo) therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio- (Chemo)- therapie	Adjuvante Chemo- therapie	Keine peri- operative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,039	,065	,881	<0,001
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,039		,765	,028	,002
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,065	,765		,072	<0,001
Adjuvante Chemotherapie	,881	,028	,072		<0,001
Keine perioperative Therapie	<0,001	,002	<0,001	<0,001	

Die Referenzgruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz demonstrierte in der univariable Cox-Regression einen hochsignifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p < 0,001$, HR: 6,741, 95%-KI.: 3,270-13,897) und einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p = ,041$, HR: 2,147, 95%-KI.: 1,033-4,461), (Tabelle 126). In der multivariablen Cox-Regression war der Überlebensvorteil für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz knapp nicht mehr signifikant und für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie weiterhin stark signifikant ($p = 0,006$, HR: 3,144, 95%-KI.: 1,378- 7,174).

Tabelle 126: Uni- und multivariable Cox-Regression für die Risikogruppe N0-1 Stadium UICC III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	<0,001	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,041	2,147	1,033	4,461
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,083	1,777	,928	3,405
Adjuvante Chemotherapie	,770	,880	,372	2,078
Keine perioperative Therapie/k.A.	<0,001	6,741	3,270	13,897
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,021	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,064	2,106	,957	4,635
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,385	1,407	,652	3,035
Adjuvante Chemotherapie	,784	,882	,360	2,165
Keine perioperative Therapie	,006	3,144	1,378	7,174

3.2.4.4 Überleben nach Therapie der Risikogruppe N2 des UICC Stadium III

Zusammenfassung: Im paarweisen Vergleich als auch der univariablen Cox-Regression zeigt sich für keine der Therapieformen ein Überlebensvorteil. Für die multivariable Cox-Regression konnte aufgrund der geringen Fallzahlen der untersuchten Risikogruppe keine Ergebnisse berechnet werden.

Die Risikogruppe N2 UICC Stadium III bestand aus 63 Patienten zusammen. Von diesen erhielt kein Patient eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, 5 (7,9%) Patienten eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und 35 (55,5%) Patienten eine adjuvante Radiochemotherapie. 14 (22,2%) Patienten wurden mit einer adjuvante Chemotherapie therapiert und 9 (14,2%) Patienten erhielten keine perioperative Therapie (Tabelle 127).

Tabelle 127: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Risikogruppe N2 Stadium UICC III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	-	-	-	-
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	5	3	2	40,0%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	35	20	15	42,9%
Adjuvante Chemotherapie	14	8	6	42,9%
Keine perioperative Therapie	9	6	3	33,3%
Gesamt	63	37	26	41,3%

Die Risikogruppe N2 im UICC Stadium III besaß eine mediane Überlebenszeit von 5,9 Jahre (Tabelle 128). Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz betrug die mediane Überlebenszeit 2,6 Jahre und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 6,5 Jahre. Die mediane Überlebenszeit für die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie belief sich auf 6,4 Jahre und die der Patientengruppe ohne perioperative Therapie auf 5,0 Jahre. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate betrug für die Risikogruppe N2 im UICC Stadium III 50,9%. Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz konnte die 5-Jahres Überlebensrate nicht berechnet werden. Die Auswertung ergab für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz eine kumulative 5-Jahres Überlebensrate von 40,0% und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie von 66,1%. Für die Therapiegruppe Adjuvante Chemotherapie belief sich die kumulative 5-Jahres Überlebensrate auf 76,2% und für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie lag diese bei 55,6%. Im paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes zeigte sich für keine der Therapien ein Überlebensvorteil (Tabelle 129), auch die univariable Cox-Regression erwies keinen signifikanten Überlebensvorteil für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz (Tabelle 130). Für die multivariable Cox-Regression konnten keine Ergebnisse berechnet werden.

Tabelle 128: Mediane Überlebenszeit und kumulatives 5-Jahres Überleben der Risikogruppe N2 im UICC Stadium III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	-	-	-	-
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	2,585	0,549	1,509	40,0%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	6,483	0,491	5,521	66,1%
Adjuvante Chemotherapie	6,352	0,747	4,888	76,2%
Keine perioperative Therapie	5,046	1,899	1,324	55,6%
Gesamt	5,949	0,590	4,793	50,9%

Tabelle 129: Log-Rank (Cox-Mantel) Risikogruppe N2 Stadium UICC III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo- therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)- therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio- (Chemo)- therapie	Adjuvante Chemother- apie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemo- therapie mit Adjuvanz	-	-	-	-	-
Neoadjuvante Radio(Chemo)- therapie ohne Adjuvanz	-		0,435	0,303	0,950
Adjuvante Radio(Chemo)- therapie	-	0,435		0,861	0,281
Adjuvante Chemotherapie	-	0,303	0,861		0,408
Keine perioperative Therapie	-	0,950	0,281	0,408	

Tabelle 130: Univariable Cox-Regression für die Risikogruppe N2 Stadium UICC III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,790	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,913	39898,963	<0,001	2,041E+8 7
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,918	23366,198	<0,001	1,192E+8 7
Adjuvante Chemotherapie	,917	24248,291	<0,001	1,238E+8 7
Keine perioperative Therapie	,913	38541,072	<0,001	1,968E+8 7
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	-	-	-	-
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	-	-	-	-
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	-	-	-	-
Adjuvante Chemotherapie	-	-	-	-
Keine perioperative Therapie	-	-	-	-

3.2.4.5 Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3 und N0-1 des UICC Stadiums III

Zusammenfassung: Im paarweisen Vergleich als auch in der univariablen und multivariablen Cox-Regression zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie einen signifikanten Überlebensvorteil.

Die Risikogruppe T1-3 und N0-1 UICC Stadium III setzte sich aus 181 Patienten zusammen. Von diesen wurden 56 (30,9%) Patienten mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz therapiert, 30 (16,5%) Patienten mit einer neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und 42 (23,2%) Patienten mit

einer adjuvante Radio(Chemo)therapie (Tabelle 131). 35 (19,3%) Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie und 18 (9,9%) Patienten erhielten keine perioperative Therapie.

Tabelle 131: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Risikogruppe T1-3 und N0-1 Stadium UICC III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	56	14	42	75,0%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	30	12	18	60,0%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	42	21	21	50,0%
Adjuvante Chemotherapie	35	8	27	77,1%
Keine perioperative Therapie	18	12	6	33,3%
Gesamt	181	67	114	63,0%

Die mediane Überlebenszeit für die Risikogruppe T1-3 und N0-1 UICC Stadium III belief sich auf 11,2 Jahre (Tabelle 132). Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz erzielte eine mediane Überlebenszeit von 14,0 Jahre, die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 9,8 Jahre und die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 9,2 Jahre. Die mediane Überlebenszeit für die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie betrug 12,4 Jahre und für die Patientengruppe ohne perioperative Therapie 5,6 Jahre. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der Risikogruppe T1-3 oder N0-1 im UICC Stadium III belief sich auf 59,4%. Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz konnte die kumulative 5-Jahres Überlebensrate nicht berechnet werden. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz betrug 40,0%, die der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 66,1% und die der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie 76,2%. Für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie lag das kumulative 5-Jahres Überleben bei 55,6%.

Tabelle 132: Mediane Überlebenszeit Risikogruppe T1-3 und N0-1 Stadium UICC III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	13,982	6,421	21,543	88,7%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	9,832	6,688	12,976	40,0%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	9,246	5,644	12,848	66,1%
Adjuvante Chemotherapie	12,370	10,598	14,142	76,2%
Keine perioperative Therapie/k.A.	5,648	4,309	6,987	55,6%
Gesamt	11,165	9,003	13,327	59,4%

Im paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes demonstrierte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ein Überlebensvorteil gegenüber der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,038$) ebenso wie gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p<0,001$), (Tabelle 133). Zudem zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz einen Überlebensvorteil gegenüber der adjuvante Chemotherapie ($p=0,042$) und keiner perioperativen Therapie/k.A. ($0,007$). Auch für die Therapien adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,001$) und adjuvante Chemotherapie ($p<0,001$) bestand ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber keiner perioperativen Therapie.

Tabelle 133: Log-Rank (Cox-Mantel) Risikogruppe T1-3 und N0-1 Stadium UICC III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo-therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio-(Chemo)-therapie	Adjuvante Chemo-therapie	keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemo-therapie mit Adjuvanz		,038	,106	,934	<0,001
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,038		,606	,042	,007
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,106	,606		,156	,001
Adjuvante Chemotherapie	,934	,042	,156		<0,001
Keine perioperative Therapie	<0,001	,007	,001	<0,001	

In der univariablen Cox-Regression erwies die Referenzgruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,038$, HR:2,272, 95%-KI.:1,045-4,939) und gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p<0,001$, HR: 6,641 , 95%-KI.: 3,004- 14,683), (Tabelle 134). Dieser signifikanter Überlebensvorteil zeigte sich ebenfalls in der multivariablen Cox-Regression. (neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz: $p= 0,048$, HR:2,345, 95%-KI.:1,006-5,468 und keine perioperative Therapie: $p=0,012$, HR: 3,130, 95%-KI.: 1,282-1,282.

Tabelle 134: Uni- und multivariable Cox-Regression für Risikogruppe T1-3 und N0-1 Stadium UICC III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	<0,001	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,038	2,272	1,045	4,939
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,126	1,712	,860	3,405
Adjuvante Chemotherapie	,960	,978	,409	2,339
Keine perioperative Therapie	<0,001	6,641	3,004	14,683
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,048	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,048	2,345	1,006	5,468
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,428	1,403	,607	3,243
Adjuvante Chemotherapie	,953	,973	,386	2,450
Keine perioperative Therapie	,012	3,130	1,282	7,642

3.2.4.6 Überleben nach Therapie der Risikogruppe T4 oder N2 des UICC Stadiums III

Zusammenfassung: Im paarweisen Vergleich der Risikogruppe T4 oder N2 UICC Stadium III zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber eine der weiteren Therapiegruppen. Für die adjuvante Radio(Chemo)therapie jedoch bestand ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie (p=0,039). In den Cox-Regressionen zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

Die Risikogruppe T4 oder N2 UICC Stadium III setzte sich aus 86 Patienten zusammen. Von diesen erhielten 7 (8,1%) Patienten eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, 9 (10,4%) eine neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und 40 (46,5%) Patienten eine adjuvante Radio(Chemo)therapie. 17 (19,7%) Patienten wurden mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt und 13 (15,1%) Patienten erhielten keine perioperative Therapie.

Tabelle 135: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Risikogruppe T4 oder N2 Stadium UICC III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl I	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	7	1	6	85,7%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	9	5	4	44,4%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	40	24	16	40,0%
Adjuvante Chemotherapie	17	8	9	52,9%
Keine perioperative Therapie	13	10	3	23,1%
Gesamt	86	48	38	44,2%

Die mediane Überlebenszeit für die Risikogruppe T4 oder N2 Stadium UICC III betrug 6,0 Jahre (Tabelle 136). Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz konnte keine mediane Überlebenszeit berechnet werden. Die mediane Überlebenszeit für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz betrug 2,6 Jahre. Die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie erzielte eine mediane Überlebenszeit von 6,5 Jahre und die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie 6,4 Jahre. Die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie zeigte eine mediane Überlebenszeit von 3,6 Jahren. Die kumulative 5-Jahres Überlebensrate betrug für die Risikogruppe T4 oder N2 im UICC Stadium III 58,8%. Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz betrug die kumulative 5-Jahres Überlebensrate 75,0%, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 44,4% und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 62,5%. Die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie zeigte eine kumulative 5-Jahres Überlebensrate von 78,8% und für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie lag diese bei 33,7%.

Tabelle 136: Mediane Überlebenszeiten Risikogruppe T4 oder N2 Stadium UICC III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	-	-	-	75,0%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	2,585	1,121	4,048	44,4%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	6,483	5,194	7,772	62,5%
Adjuvante Chemotherapie	6,352	2,796	9,907	78,8%
Keine perioperative Therapie	3,551	2,263	4,839	33,7%
Gesamt	5,949	4,793	7,106	58,8%

Der paarweise Vergleich ergab für die adjuvante Radio(Chemo)therapie gegenüber keiner perioperativen Therapie ein signifikanter Überlebensvorteil ($p=0,039$), (Tabelle 137).

Tabelle 137: Log-Rank Test (Cox-Mantel) der Risikogruppe T4 oder N2 Stadium UICC III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio-(Chemo)-therapie	Adjuvante Chemo-therapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,097	,307	,573	,063
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,097		,602	,599	,549
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,307	,602		,753	,039
Adjuvante Chemotherapie	,573	,599	,753		,054
Keine perioperative Therapie	,063	,549	,039	,054	

Die uni- und multivariable Cox-Regression zeigt im Therapievergleich keinen signifikanten Überlebensvorteil für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber eine der anderen perioperativen Therapien – es waren lediglich Tendenzen zu beobachten (Tabelle 138).

Tabelle 138: Uni- und multivariable Cox-Regression Risikogruppe T4 oder N2 Stadium UICC III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	,179	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	,226	3,778	,439	32,509
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,296	2,912	,392	21,652
Adjuvante Chemotherapie	,393	2,479	,308	19,935
keine perioperative Therapie	,084	6,127	,781	48,044
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	,576	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	,303	3,215	,348	29,702
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,646	1,619	,207	12,679
Adjuvante Chemotherapie	,641	1,676	,191	14,687
Keine perioperative Therapie	,384	2,587	,305	21,947

3.2.5 Die kumulativen Rezidivraten des UICC Stadiums II und III gemeinsam

Zusammenfassung: In den Stadien II und III zeigte die Referenzgruppe jeweils die geringste kumulative Rezidivrate. Besonders deutlich und signifikant in Stadium III, was sich wiederum auf das Gesamtkollektiv auswirkte. Im Log-Rank Test zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant einen signifikanten geringere kumulative Rezidivrate als die Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant ($p=0,044$) und adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,015$). In der univariablen Cox-Regression demonstrierte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant gegenüber der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie ein signifikant geringere Rezidivrate. Dieses Ergebnis war in der multivariablen Cox-Regression weiterhin ersichtlich jedoch nicht mehr signifikant ist.

Innerhalb des Patientenkollektives UICC Stadium II und III mit 427 Patienten traten bis zum Cut-off Datum insgesamt 102 Rezidive auf (23,8%) auf (Tabelle 139). In der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant (N=95) traten 16 Rezidive (16,8%) , in der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne

Adjuvanz (N=56) 15 Rezidive (26,7%) auf und in der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=122) traten 36 Rezidive (29,5%) auf. In der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie (N=59) traten 15 Rezidive (25,4%) auf und in der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie (N=95) 20 Rezidive (21,0%).

Tabelle 139: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für die kumulative Rezidivrate des UICC Stadiums II und III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	95	16	79	83,2%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	56	15	41	73,2%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	122	36	86	70,5%
Adjuvante Chemotherapie	59	15	44	74,6%
Keine perioperative Therapie	95	20	75	78,9%
Gesamt	427	102	325	76,1%

Die kumulative 5-Jahres Rezidivrate ergab für das gesamte Kollektiv 23,6% (Tabelle 140). Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz betrug die kumulative 5-Jahres Rezidivrate 17,7%, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 27,4% und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 30,2%. Die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie zeigte eine kumulative 5-Jahres Rezidivrate von 23,7% und für Patienten ohne perioperative Therapie lag diese bei 19,0%, (Abbildung 21).

Tabelle 140: Kumulative Rezidivrate des UICC Stadiums II und III zusammen

Therapie	Kumulative 5-Jahres Rezidivrate
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	17,7%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	27,4%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	30,2%
Adjuvante Chemotherapie	23,7%
Keine perioperative Therapie	19,0%
Gesamt	23,6%

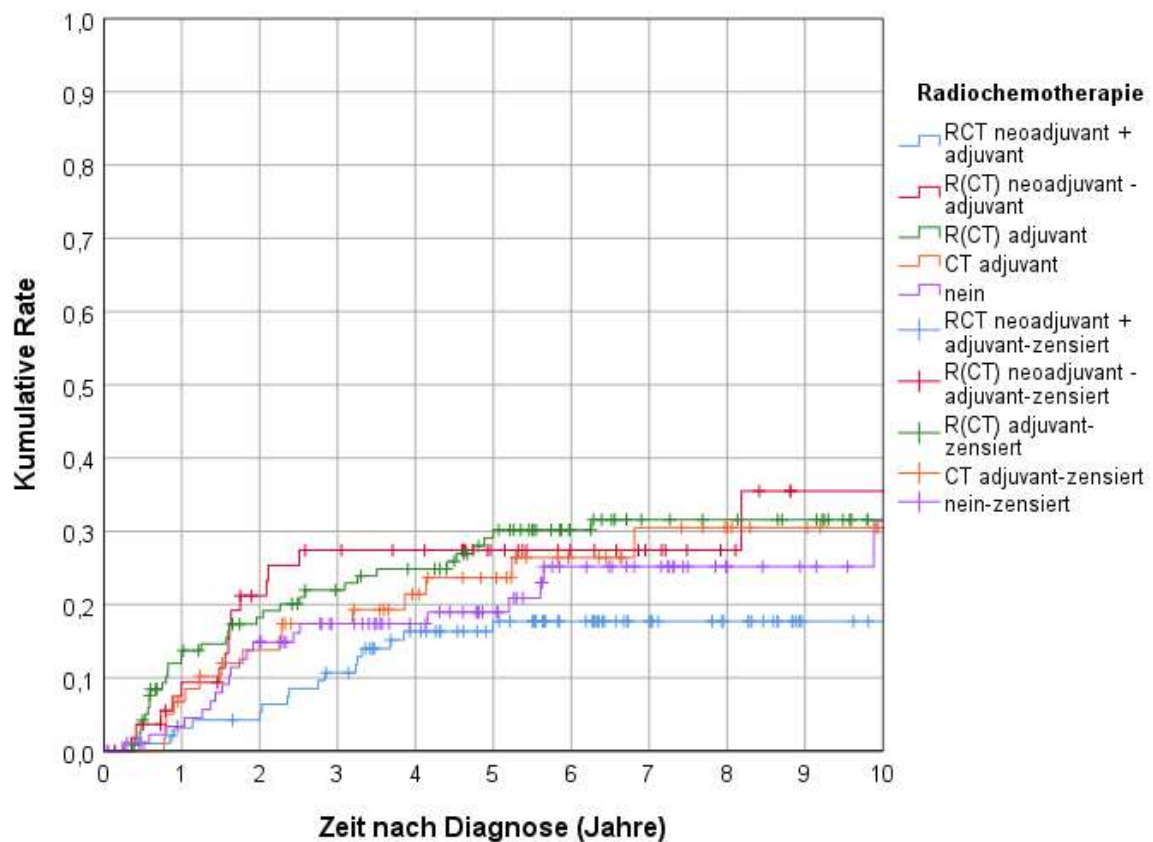


Abbildung 21: Kumulative Rezidivraten Stadium UICC II + III

Im paarweisen Vergleich des gesamten Kollektives war für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen signifikant niedrigere kumulative Rezidivrate gegenüber den Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,044$) und adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,015$) zu beobachten, (Tabelle 141).

Tabelle 141: Log-Rank (Cox-Mantel) kumulative Rezidivrate Stadium UICC II + III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio-(Chemo) therapie	Adjuvante Chemo-therapie	Keine peri-operative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,044	,015	,131	,219
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,044		,935	,652	,373
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,015	,935		,561	,246
Adjuvante Chemotherapie	,131	,652	,561		,693
Keine perioperative Therapie	,219	,373	,246	,693	

In der univariablen Cox-Regression demonstrierte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz eine signifikant geringere Rezidivrate im Vergleich zur adjuvanten Radio(Chemo)therapie ($p=0,018$, HR:2,042, 95%-KI.:1,132-3,683), (Tabelle 142). Gegenüber der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ergab die Referenzgruppe einen knapp nicht mehr signifikanten Vorteil bezüglich der kumulativen Rezidivrate ($p=0,054$, HR:1,998, 95%-KI.:0,987-4,042). In der multivariablen Cox-Regression sie neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber den weiteren Therapiegruppen keine signifikant geringere kumulative Rezidivrate, jedoch hatten alle weitere Therapiegruppen eine erhöhte HR von 1,249 bis 1,991.

Tabelle 142: Uni- und multivariable Cox-Regression der kumulativen Rezidivraten für das UICC Stadium II und III gemeinsam

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
-----------	-----	----	----------------	---------------

Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	,168	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	,054	1,998	,987	4,042
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,018	2,042	1,132	3,683
Adjuvante Chemotherapie	,140	1,700	,840	3,439
Keine perioperative Therapie	,249	1,472	,763	2,842
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	,373	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	,065	1,991	,959	4,133
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,146	1,597	,849	3,003
Adjuvante Chemotherapie	,553	1,249	,599	2,606
Keine perioperative Therapie	,500	1,280	,625	2,624
Geschlecht Männer		1,000		
Geschlecht Frauen	,542	,876	,571	1,342
Diagnosealter < 50	,941	1,000		
Diagnosealter 50 - 59	,754	1,141	,501	2,598
Diagnosealter 60 - 69	,853	1,079	,483	2,410
Diagnosealter 70 - 79	,522	1,306	,577	2,956
Diagnosealter 80,0 +	,896	1,071	,384	2,989
Charlson Comorbidity Score 2		1,000		
Charlson Comorbidity Score >2	,104	1,419	,931	2,162
Stadium UICC II		1,000		
Stadium UICC III	,793	1,065	,664	1,711
Grading G1/2	,452	1,000		
Grading G3/4	,507	1,210	,688	2,128
Grading GX/k.A.	,287	,337	,045	2,501
Lymphgefäßinvasion L0	,232	1,000		
Lymphgefäßinvasion L1	,199	1,399	,838	2,337
Lymphgefäßinvasion k.A.	,650	,789	,284	2,196
Veneninvasion V0	,327	1,000		
Veneninvasion V1	,158	1,489	,857	2,589
Veneninvasion k.A.	,963	,980	,426	2,253
Lymphknoten untersucht < 12	,736	1,000		
Lymphknoten untersucht >= 12	,439	1,398	,598	3,269
Lymphknoten untersucht k.A.	,688	1,563	,177	13,779

3.2.5.1 Kumulative Rezidivraten des UICC Stadiums II

Zusammenfassung: Im Log-Rank Test zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz im Vergleich mit den anderen Therapiegruppen keine signifikant geringere kumulative Rezidivrate. Die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie zeigt jedoch gegenüber der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz eine signifikant geringere Rezidivrate. Es zeigten sich weder in der univariablen noch auch der multivariablen Cox-Regression signifikante Ergebnisse.

Innerhalb des Patientenkollektives von 160 Patienten im UICC Stadium II traten bis zum Cut-Off Datum insgesamt 33 Rezidive auf (20,6%), (Tabelle 143). Innerhalb der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz (N=32) wurden 7 Rezidive (21,8%) dokumentiert, in der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz (N=17) 5 Rezidive (29,4%) und in der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=40) 6 Rezidive (15,0%). Innerhalb der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie (N=7) erkrankten 2 Patienten an einem Rezidiv (28,5%) und in der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie (N=64) 13 (20,3%) .

Tabelle 143: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für die kumulative Rezidivraten Stadium UICC II

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	32	7	25	78,1%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	17	5	12	70,6%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	40	6	34	85,0%
Adjuvante Chemotherapie	7	2	5	71,4%
Keine perioperative Therapie	64	13	51	79,7%
Gesamt	160	33	127	79,4%

Die kumulative 5-Jahres Rezidivrate betrug für die Patienten der UICC Stadium II 23,9% (Tabelle 144). Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte eine kumulative 5-Jahres Rezidivrate von 23,6%. Die der Therapiegruppe neoadjuvant Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz betrug 32,7% und die der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 17,7%. Die

Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie zeigte eine kumulative 5-Jahres Rezidivrate von 28,6% und für Patienten ohne perioperative Therapie lag diese bei 17,0%.

Tabelle 144: Kumulative 5-Jahres Rezidivrate für das Stadium UICC II

Therapie	Kumulatives 5-Jahres Rezidivraten
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	23,8%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	32,7%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	17,7%
Adjuvante Chemotherapie	28,6%
keine perioperative Therapie	17,0%
Gesamt	23,96%

Im paarweisen Vergleich zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz im UICC Stadium II keine signifikant geringere kumulative Rezidivrate gegenüber den zu vergleichenden Therapiegruppen(Tabelle 145).

Tabelle 145: Log-Rank (Cox-Mantel) kumulative Rezidivraten Stadium UICC II

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo-therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz.	Adjuvante Radio-(Chemo) therapie	Adjuvante Chemo-therapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,376	,683	,655	,899
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,376		,224	,853	,283
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,683	,224		,486	,615
Adjuvante Chemotherapie	,655	,853	,486		,631
Keine perioperative Therapie	,899	,283	,615	,631	

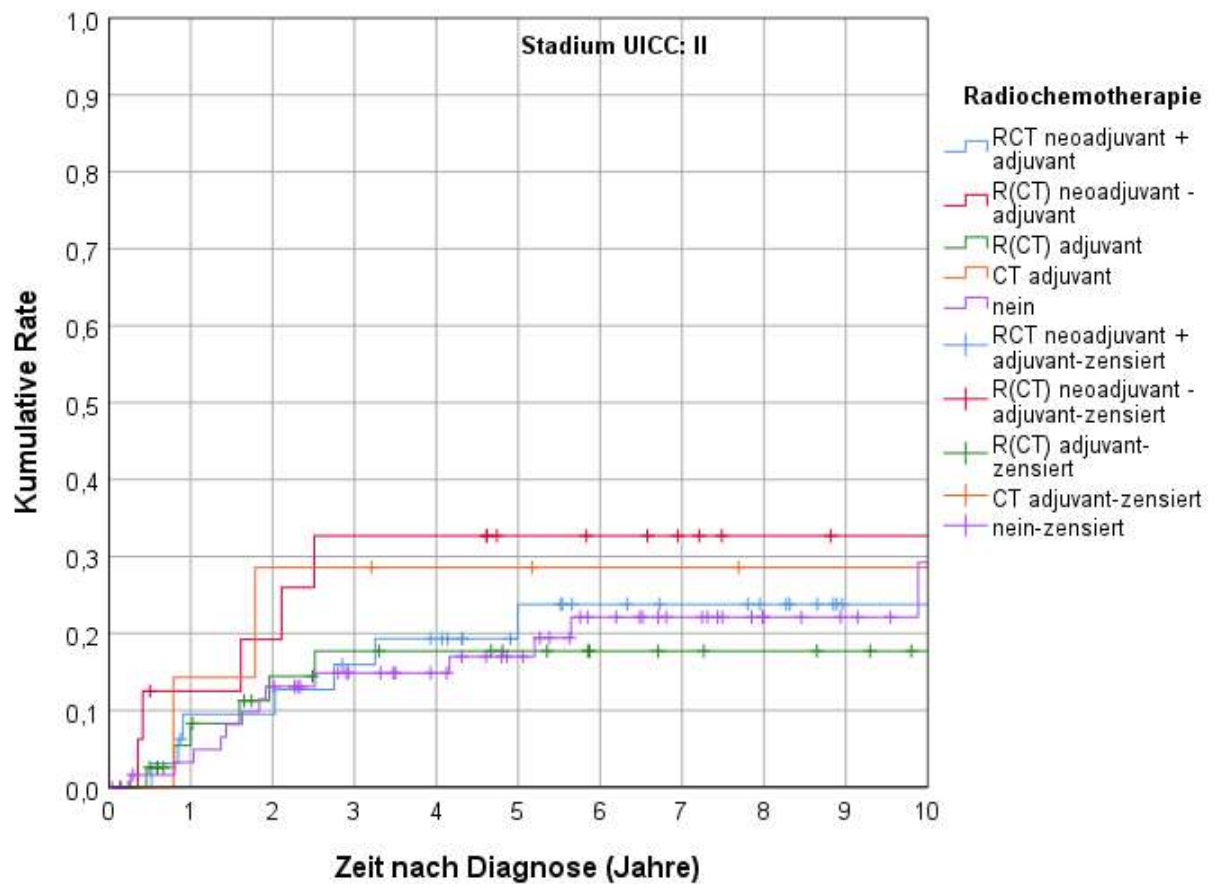


Abbildung 22: Kumulative Rezidivraten Stadium UICC II

In der univariablen als auch in der multivariablen Cox-Regression zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant keine signifikantes Ergebnis gegenüber eine der weiteren Therapiegruppen (Tabelle 146). Die Betrachtung der Hazard Ratio zeigt jedoch in der univariablen und der multivariablen Cox-Regression einen Wert unter 1,000 für die adjuvante Chemotherapie und die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie und somit für diese Gruppen die Tendenz einer geringeren kumulativen Rezidivrate.

Tabelle 146: Uni- und multivariable Cox-Regression für kumulative Rezidivraten Stadium UICC II

Variablen	<i>p</i>	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,738	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,386	1,662	,527	5,240
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,612	,753	,252	2,249
Adjuvante Chemotherapie	,682	1,389	,288	6,696
Keine perioperative Therapie	,919	,954	,380	2,391
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,879	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,849	1,132	,315	4,074
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,488	,647	,189	2,217
Adjuvante Chemotherapie	,900	1,119	,195	6,435
Keine perioperative Therapie	,521	,711	,250	2,018

3.2.5.2 Kumulative Rezidivraten des UICC Stadiums III

Zusammenfassung: Im Log-Rank Test, der univariablen und der multivariablen Cox-Regression zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz eine signifikant geringere kumulative Rezidivrate als die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie.

Innerhalb des Patientenkollektives mit 267 Patienten im UICC Stadium III traten insgesamt 69 Rezidive auf (25,8%, Tabelle 147). In der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz (N=63) traten 9 Rezidive (0,14%) auf, in der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz (N=39) 10 Rezidive (25,6%) und in der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=82) 30 Rezidive (36,5%). In der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie (N=52) traten 13 Rezidive (25,0%) auf und in der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie (N=31) traten 7 Rezidive (22,5%) auf.

Tabelle 147: Zusammenfassung der Fallverarbeitung kumulative Rezidivraten Stadium UICC III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	63	9	54	85,7%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	39	10	29	74,4%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	82	30	52	63,4%
Adjuvante Chemotherapie	52	13	39	75,0%
Keine perioperative Therapie	31	7	24	77,4%
Gesamt	267	69	198	74,2%

Die kumulative 5-Jahres Rezidivrate für das UICC Stadium III bezifferte 24,4% (Tabelle 148). Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz betrug die kumulative 5-Jahres Rezidivrate 14,9%, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 25,0% und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 35,7%. Die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie zeigte eine kumulative 5-Jahres Rezidivrate von 23,0% und für Patienten ohne perioperative Therapie lag diese bei 23,4% (Abbildung 23).

Tabelle 148: kumulativen Rezidivraten Stadium UICC III

Therapie	Kumulatives 5-Jahres Rezidivraten
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	14,9%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	25,0%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	35,7%
Adjuvante Chemotherapie	23,0%
Keine perioperative Therapie	23,4%
Gesamt	24,4%

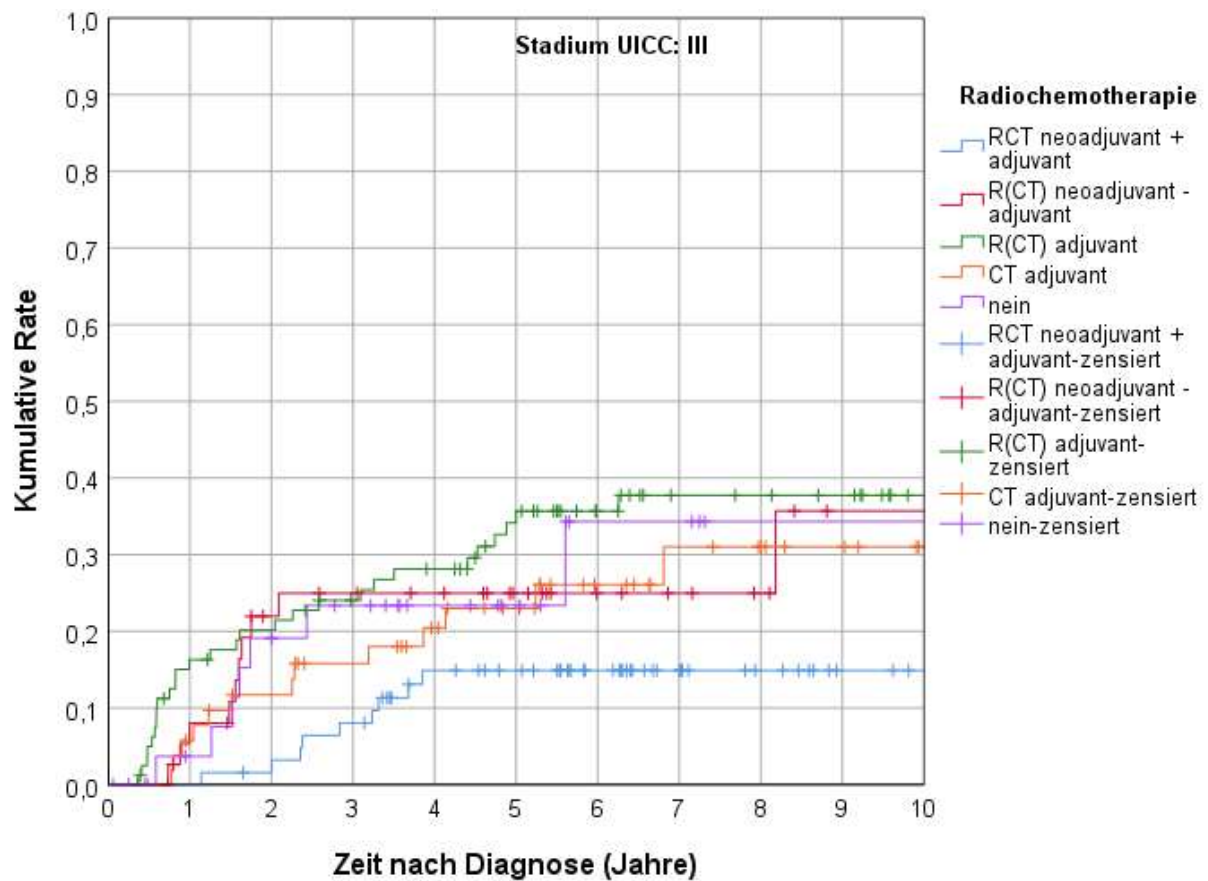


Abbildung 23: Kumulative Rezidivraten Stadium UICC III

Im paarweisen Vergleich zeigt sich eine signifikant geringere Rezidivrate für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p = 0,002$), (Tabelle 149).

Tabelle 149: Log-Rank (Cox - Mantel) für kumulative Rezidivraten Stadium UICC III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo-therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio-(Chemo)-therapie	Adjuvante Chemo-therapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemo-therapie mit Adjuvanz		,057	,002	,092	,069
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,057		,446	,783	,923
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,002	,446		,227	,497
Adjuvante Chemotherapie	,092	,783	,227		,734
Keine perioperative Therapie	,069	,923	,497	,734	

In der univariablen Cox-Regression wie auch in der multivariablen Cox-Regression zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der adjuvanten Radio(Chemo)therapie signifikant geringere kumulative Rezidivrate (univariabel: $p=0,003$, HR: 3,052 , 95%-KI.: 1,447- 6,436), multivariabel: $p=,045$, HR: 2,266 , 95%-KI.: 1,017 - 5,047),(Tabelle 150). Gegenüber den weiteren Therapiegruppen zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz kein signifikantes Ergebnis. Die Betrachtung der Hazard Ratios der univariablen und multivariablen Cox Regression zeigte die Tendenz, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz die geringste Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidive hatte.

Tabelle 150: Uni- und multivariable Cox-Regression für die kumulative Rezidivraten im Stadium UICC III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,066	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,069	2,308	,937	5,687
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,003	3,052	1,447	6,436
Adjuvante Chemotherapie	,101	2,037	,871	4,768
Keine perioperative Therapie	,095	2,325	,864	6,255
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,256	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,056	2,495	,975	6,384
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,045	2,266	1,017	5,047
Adjuvante Chemotherapie	,359	1,513	,625	3,664
Keine perioperative Therapie	,266	1,830	,631	5,305

3.2.6 Lokalrezidivrate der UICC Stadien II und III zusammen

Zusammenfassung: In der univariablen Cox-Regression zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ein knapp nicht mehr signifikanten Vorteil gegenüber der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz.

Innerhalb des Patientenkollektives von 427 Patienten im UICC Stadium II und III gemeinsam traten bis zum Cut-off Datum insgesamt 23 Lokalrezidive (5,38%) auf (Tabelle 151). In der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz (N=95) waren es 2 Lokalrezidive (2,1%), in der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz (N=56) 5 Lokalrezidive (8,92%) und in der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=122) 6 Lokalrezidive (4,9%). In der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie (N=59) traten 5 Lokalrezidive (8,4%) auf und in der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie (N=95) traten ebenfalls 5 Lokalrezidive (5,26%) auf.

Tabelle 151: Zusammenfassung der Fallverarbeitung der Lokalrezidive im UICC Stadium II und III.

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	95	2	93	97,9%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	56	5	51	91,1%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	122	6	116	95,1%
Adjuvante Chemotherapie	59	5	54	91,5
Keine perioperative Therapie	95	5	90	94,7%
Gesamt	427	23	404	94,6%

Die kumulative 5-Jahres Lokalrezidivrate betrug für das gesamte Kollektiv 6,6% (Tabelle 152). Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz betrug die kumulative Lokalrezidivrate 2,1%, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 10,4% und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 5,9%. Die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie zeigte eine kumulative 5-Jahres Lokalrezidivrate von 9,1% und für Patienten ohne perioperative Therapie lag diese bei 5,9%.

Tabelle 152: Kumulative 5-Jahres Lokalrezidivrate für das UICC Stadium II und III gemeinsam

Therapie	Kumulatives 5-Jahres Lokalrezidivrate
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	2,1%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	10,4%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	5,9%
Adjuvante Chemotherapie	9,1%
Keine perioperative Therapie	5,9%
Gesamt	6,6%

Im paarweisen Vergleich zeigte sich für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der Therapiegruppe neoadjuvant Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,032$) eine signifikant geringere Lokalrezidivrate (Tabelle 153).

Tabelle 153: Log-Rank (Cox-Mantel) Lokalrezidivraten für das UICC Stadium II und III zusammen

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio-(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio-(Chemo)-therapie	Adjuvante Chemotherapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,032	,216	,058	,189
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,032		,271	,835	,396
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,216	,271		,386	,848
Adjuvante Chemotherapie	,058	,835	,386		,520
Keine perioperative Therapie	,189	,396	,848	,520	

Weder in der univariablen noch der multivariaten Cox-Regression zeigte sich ein signifikantes Ergebnis (Tabelle 154). Es gilt jedoch zu erwähnen, dass die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz in der univariablen Regression ein knapp nicht signifikantes Ergebnis ($p=0,055$, HR: 4,982, 95%-KI.: 0,966-25,687) zeigt ebenso wie die Variable UICC Stadium III ($p=0,054$, HR: 0,395, 95%-KI.: 0,154-1,015) in der multivariablen Cox-Regression.

Tabelle 154: Univariable und multivariable Cox-Regression für die Lokalrezidivrate im UICC-Stadium II und III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI

Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,347	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,055	4,982	,966	25,687
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,240	2,611	,527	12,939
Adjuvante Chemotherapie	,077	4,381	,850	22,585
keine perioperative Therapie	,198	2,934	,569	15,130
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,264	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,084	4,529	,818	25,065
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,445	1,930	,357	10,437
Adjuvante Chemotherapie	,192	3,158	,562	17,741
keine perioperative Therapie	,769	1,300	,226	7,471
Geschlecht Männer		1,000		
Geschlecht Frauen	,419	1,417	,608	3,303
Diagnosealter < 50	,361	1,000		
Diagnosealter 50 - 59	,555	1,952	,212	17,957
Diagnosealter 60 - 69	,744	1,451	,155	13,548
Diagnosealter 70 - 79	,200	3,977	,482	32,799
Diagnosealter 80,0 +	,253	3,949	,375	41,588
Charlson Comorbidity Score 2		1,000		
Charlson Comorbidity Score >2	,985	1,008	,423	2,405
Stadium UICC II		1,000		
Stadium UICC III	,054	,395	,154	1,015
Grading G1/2	,547	1,000		
Grading G3/4	,366	1,693	,541	5,303
Grading GX/k.A.	,521	2,030	,234	17,630
Lymphgefäßinvasion L0	,777	1,000		
Lymphgefäßinvasion L1	,478	1,476	,504	4,328
Lymphgefäßinvasion k.A.	,974	,000	,000	
Veneninvasion V0	,401	1,000		
Veneninvasion V1	,228	2,010	,646	6,255
Veneninvasion k.A.	,745	,704	,085	5,828
Lymphknoten untersucht < 12	1,000	1,000		
Lymphknoten untersucht >= 12	,977	57629	,000	
		8,762		
Lymphknoten untersucht k.A.	,999	5,111	,000	

3.2.6.1 Lokalrezidivrate des UICC Stadiums II

Zusammenfassung: In der multivariablen Cox-Regression zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant gegenüber der adjuvanten Chemotherapie eine signifikant geringere Lokalrezidivrate.

Innerhalb des Patientenkollektives im UICC Stadium II mit 160 Patienten traten insgesamt 11 Lokalrezidive (6,8%) auf (Tabelle 155). In der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant (N=32) trat 1 Lokalrezidiv (3,1%), in der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant (N=17) 2 Lokalrezidive (11,7%) und in der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=40) 4 Lokalrezidive (0,1%) auf. In der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie (N=7) gab es 2 Lokalrezidive (28,57%) und in der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie (N=64) ebenfalls 2 Lokalrezidive (3,1%).

Tabelle 155: Zusammenfassung der Fallverarbeitung der Lokalrezidive für das UICC Stadium II

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	32	1	31	96,9%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	17	2	15	88,3%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	40	4	36	90,0%
Adjuvante Chemotherapie	7	2	5	71,4%
keine perioperative Therapie	64	2	62	96,9%
Gesamt	160	11	149	93,1%

Die kumulative 5-Jahres Lokalrezidivrate für das UICC Stadium II war für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant mit 3,1% am geringsten, gefolgt von den Therapiegruppen ohne perioperative Therapie mit 3,3% und adjuvanten Radio(Chemo)therapie mit 12,3%. Die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie mit Adjuvant erwies eine Rate von 14,3% und den höchsten Wert zeigte die adjuvante Chemotherapie mit 28,6%. Aufgrund der Fallzahlen konnten keine Ergebnisse für die mediane Überlebenszeit berechnet werden (Tabelle 156).

Tabelle 156: Kumulative 5-Jahres Lokalrezidivrate für das UICC Stadium II

Therapie	Kumulative 5-Jahres Lokalrezidivrate
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	3,1%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	14,3%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	12,3%
Adjuvante Chemotherapie	28,6%
Keine perioperative Therapie	3,3%
Gesamt	12,32%

Der Log-Rank Test ergab für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ($p=0,026$) eine signifikant geringere Lokalrezidivrate gegenüber der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie (Tabelle 157). Zudem zeigt die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie gegenüber keiner perioperativen Therapie eine signifikant geringere Lokalrezidivrate ($p=0,005$).

Tabelle 157: Log-Rank (Cox-Mantel) Lokalrezidivraten UICC Stadium II

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo- therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)- therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio- (Chemo)- therapie	Adjuvante Chemo- therapie	Keine peri- operative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,187	,203	,026	,993
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,187		,902	,354	,119
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,203	,902		,229	,106
Adjuvante Chemotherapie	,026	,354	,229		,005
Keine perioperative Therapie	,993	,119	,106	,005	

Die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte gegenüber der adjuvanten Chemotherapie in der univariablen Regression ein knapp nicht mehr

signifikante geringere Lokalrezidivrate. ($p=0,055$, HR.: 10,489, 95%-KI.: 0,950-115,781), (Tabelle 158). In der multivariablen Cox-Regression zeigte sich dieser Unterschied signifikant, sodass die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant eine signifikant geringere Lokalrezidivrate aufwies als die adjuvante Chemotherapie($p=0,022$, HR:78,740, 95%-KI.:1,871-3314,427).

Tabelle 158: Uni- und multivariabel Cox-Regression für die Lokalrezidivrate für das UICC Stadium II

Variablen	<i>p</i>	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	,136	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	,229	4,366	,396	48,155
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,230	3,833	,428	34,315
Adjuvante Chemotherapie	,055	10,489	,950	115,781
Keine perioperative Therapie	,974	1,040	,094	11,472
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	,025	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	,814	1,366	,102	18,303
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,134	7,896	,531	117,443
Adjuvante Chemotherapie	,022	78,740	1,871	3314,427
Keine perioperative Therapie	,714	,612	,044	8,472

3.2.6.2 Lokalrezidivrate des UICC Stadiums III

Zusammenfassung: Im paarweisen Vergleich zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant ein signifikant geringere Lokalrezidivrate gegenüber keiner perioperativen Therapie in der univariablen Cox-Regression war dieses Ergebnis knapp nicht mehr signifikant.

Innerhalb des Patientenkollektives von 267 Patienten im UICC Stadium III traten bis zum Cut-off Datum insgesamt 12 Lokalrezidive (5,3%) auf (Tabelle 159). In der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant (N=95) traten 2 Lokalrezidive (2,1%) auf, in der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant (N=56) 5 Lokalrezidive (8,9 %) und in der Therapiegruppe adjuvante

Radio(Chemo)therapie (N=122) 6 Lokalrezidive (4,9%). In der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie (N=59) traten 5 Lokalrezidive (8,4%) auf und in der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie (N=95) 5 Lokalrezidive (5,2%).

Tabelle 159: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Lokalrezidivrate für das UICC III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	63	1	62	98,4%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	39	3	36	92,3%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	82	2	80	97,6%
Adjuvante Chemotherapie	52	3	49	94,2%
Keine perioperative Therapie	31	3	28	90,3%
Gesamt	267	12	255	95,5%

Die kumulative 5-Jahres Lokalrezidivrate für das UICC Stadium III war für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit 1,6% am geringsten, gefolgt von der adjuvanten Radio(Chemo)therapie mit 3,2% und der adjuvanten Chemotherapie mit 6,3%. Die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz zeigte einen Wert von 8,5% und die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie die höchste kumulative 5-Jahres Lokalrezidivrate mit 12,7% (Tabelle 160).

Tabelle 160: Kumulative 5-Jahres Lokalrezidivrate für das UICC Stadium III

Therapie	Kumulative 5-Jahres Lokalrezidivrate
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	1,6%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	8,5%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	3,2%
Adjuvante Chemotherapie	6,3%
Keine perioperative Therapie	12,7%
Gesamt	6,46%

Im paarweisen Vergleich zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ein signifikant geringere kumulative 5-Jahres Lokalrezidivrate gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p=$

0,022), (Tabelle 161). Des Weiteren zeigte auch die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie gegenüber keiner perioperativen Therapie/k.A. ein signifikant geringere Lokalrezidivrate ($p=0,035$).

Tabelle 161: Lokalrezidivraten für das UICC Stadium III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo-therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Neoadjuvante Radio-(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Chemo-therapie	Keine peri-operative Therapie
Neoadjuvante Radiochemo-therapie mit Adjuvanz		,084	,639	,199	,022
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,084		,153	,655	,604
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,639	,153		,324	,035
Adjuvante Chemotherapie	,199	,655	,324		,323
Keine perioperative Therapie	,022	,604	,035	,323	

In der univariablen Cox-Regression zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie eine knapp nicht signifikant geringere Lokalrezidivrate ($p=0,056$, HR:9,086, 95%-KI.:0,942-87,652), (Tabelle 162). In der multivariablen Cox-Regression zeigte sich für keine der Therapien ein signifikantes Ergebnis, die Tendenz setzte sich aber fort.

Tabelle 162: Uni- und multivariabel Cox-Regression der Lokalrezidivrate für das UICC Stadium III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,213	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,130	5,759	,599	55,399
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,674	1,674	,152	18,468
Adjuvante Chemotherapie	,229	4,014	,417	38,599
keine perioperative Therapie	,056	9,086	,942	87,652
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,086	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,061	11,019	,893	135,957
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,861	,798	,064	9,990
Adjuvante Chemotherapie	,821	1,323	,117	14,936
Keine perioperative Therapie	,438	2,776	,211	36,577

3.2.7 Fernmetastasenrezidivrate der UICC Stadien II und III gemeinsam

Zusammenfassung: Im paarweisen Vergleich zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber den Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und adjuvante Chemotherapie eine signifikant geringere Fernmetastasenrezidivrate. In der uni- als auch in der multivariablen Cox-Regression war dieser Vorteil nicht mehr signifikant.

Innerhalb des Patientenkollektives von 427 Patienten im UICC Stadium II und III gemeinsam traten bis zum Cut-off Datum insgesamt 23 Fernmetastasenrezidive auf (5,3%) auf (Tabelle 163). In der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz (N=95) waren es 2 Rezidive (2,1%), in der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz (N=56) 5 Rezidive (8,9 %) und in der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=122) 6 Rezidive (4,9%). In der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie (N=59) traten 5 Rezidive (8,4%) auf und in der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie (N=95) traten ebenfalls 5 Rezidive (5,2%) auf.

Tabelle 163: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Rezidivraten Fernmetastasen UICC II und III gemeinsam

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	95	2	93	97,9%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	56	5	51	91,1%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	122	6	116	95,1%
Adjuvante Chemotherapie	59	5	54	91,5%
Keiner perioperative Therapie.	95	5	90	94,7%
Gesamt	427	23	404	94,6%

Die kumulative 5-Jahres Fernmetastasenrezidivrate betrug für das gesamte Kollektiv 6,6% (Tabelle 164). Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz lag die kumulative 5-Jahres Fernmetastasenrezidivrate bei 2,7%, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz bei 11,1% und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie bei 4,9%. Die Therapiegruppe Adjuvante Chemotherapie wies eine Rate von 8,1% auf und die Patientengruppe ohne perioperative Therapie 6,2%.

Tabelle 164: Kumulative 5-Jahres Fernmetastasenrezidivrate für Stadium UICC II und III gemeinsam

Therapie	Kumulatives 5-Jahres Fernmetastasenrezidivrate
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	2,7%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	11,1%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	4,9%
Adjuvante Chemotherapie	8,1%
Keine perioperative Therapie	6,2%
Gesamt	6,6%

Im paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes zeigte sich für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber den Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,028$) und adjuvante Chemotherapie (0,045) ein signifikant geringere Fernmetastasenrezidivrate (Tabelle 165).

Tabelle 165: Log-Rank (Cox-Mantel) Rezidive Fernmetastasen Stadium UICC II und III zusammen

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio-(Chemo)-therapie	Adjuvante Chemo-therapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,028	,226	,045	,144
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,028		,206	,796	,375
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,226	,206		,324	,688
Adjuvante Chemotherapie	,045	,796	,324		,527
Keine perioperative Therapie	,144	,375	,688	,527	

In der uni- als auch der multivariablen Cox-Regression zeigte keine der Therapien gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz eine signifikant höhere Fernmetastasenrezidivrate (Tabelle 166).

Tabelle 166: Uni- und multivariable Cox-Regression für rezidive Fernmetastasen UICC II und III zusammen

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	,676	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	,261	1,563	,718	3,405
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,305	1,403	,735	2,676
Adjuvante Chemotherapie	,246	1,552	,738	3,263
keine perioperative Therapie	,792	1,103	,532	2,286
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	,783	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	,197	1,706	,757	3,842
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,652	1,174	,584	2,358
Adjuvante Chemotherapie	,736	1,143	,524	2,494
keine perioperative Therapie	,728	1,153	,518	2,568
Geschlecht Männer		1,000		
Geschlecht Frauen	,525	,852	,520	1,396
Diagnosealter < 50	,973	1,000		
Diagnosealter 50 - 59	,762	1,147	,472	2,788
Diagnosealter 60 - 69	,842	1,092	,458	2,601
Diagnosealter 70 - 79	,981	,989	,398	2,459
Diagnosealter 80,0 +	,750	,822	,246	2,744
Charlson Comorbidity Score 2		1,000		
Charlson Comorbidity Score >2	,137	1,451	,889	2,368
Stadium UICC II		1,000		
Stadium UICC III	,460	1,235	,705	2,164
Grading G1/2	,993	1,000		
Grading G3/4	,914	1,038	,524	2,059
Lymphgefäßinvasion L0	,106	1,000		
Lymphgefäßinvasion L1	,152	1,530	,855	2,738
Lymphgefäßinvasion k.A.	,404	,591	,172	2,030
Veneninvasion V0	,881	1,000		
Veneninvasion V1	,642	1,167	,608	2,241
Veneninvasion k.A.	,956	,974	,375	2,529
Lymphknoten untersucht < 12	,880	1,000		
Lymphknoten untersucht >= 12	,779	1,144	,446	2,939
Lymphknoten untersucht k.A.	,619	1,766	,188	16,581

3.2.7.1 Fernmetastasenrezidivrate des UICC Stadiums II

Zusammenfassung: Im paarweisen Vergleich zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie eine signifikant geringere Fernmetastasenrezidivrate. In der univariablen Cox-Regression erschien die nicht signifikante Tendenz einer geringeren Fernmetastasenrezidivrate für alle Therapiegruppen gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz.

Die Therapiegruppe neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte in der multivariablen Cox-Regression gegenüber der adjuvante Radio(Chemo)therapie eine signifikant höhere Fernmetastasenrezidivrate ($p=0,044$, HR: 0,166, 95%-KI.: 0,029-0,952).

Bei dem Patientenkollektiv im UICC Stadium II mit 160 Patienten traten insgesamt 11 Fernmetastasenrezidive (6,8%) auf (Tabelle 167). In der Therapiegruppe neoadjuvant Radiochemotherapie mit Adjuvanz (N=32) trat 1 Rezidiv (3,1%) auf, in der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz (N=17) 2 Rezidive (11,7%) und in der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=40) 4 Rezidive (10,0%). In der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie (N=7) wurden 2 Rezidive (28,57%) festgestellt und in der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie (N=64) ebenfalls 2 Rezidive (3,1%) auf.

Tabelle 167: Zusammensetzung der Fernmetastasenrezidivrate für das UICC Stadium II

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	32	1	31	96,9%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	17	2	15	88,2%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	40	4	36	90,0%
Adjuvante Chemotherapie	7	2	5	71,4%
Keine perioperative Therapie	64	2	62	96,9%
Gesamt	160	11	149	93,1%

Die niedrigste kumulative 5-Jahres Fernmetastasenrezidivrate für das UICC Stadium II zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit 3,8%, gefolgt von der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie mit 4,8%. Die adjuvante

Radio(Chemo)therapie zeigte eine kumulative 5-Jahres Fernmetastasenrezidivrate von 10,5% und die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz eine Rate von 14,4%. Die höchste kumulative 5-Jahres Fernmetastasenrezidivrate im UICC Stadium II wies die adjuvante Chemotherapie mit 28,6% auf (Tabelle 168).

Tabelle 168: Kumulative 5-Jahres Überleben für das UICC Stadium II

Therapie	Kumulatives 5-Jahres Überlebensrate
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	3,8%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	14,4%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	10,5%
Adjuvante Chemotherapie	28,6%
Keine perioperative Therapie	4,8%
Gesamt	12,42%

Im paarweisen Vergleich zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie ($p=0,026$) eine signifikant geringere Fernmetastasenrezidivrate. Des Weiteren zeigte die adjuvante Chemotherapie gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p=0,006$) ein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 169: Log-Rank (Cox-Mantel) Rezidive Fernmetastasen Stadium UICC II

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio (Chemo) therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio (Chemo) therapie	Adjuvante Chemo therapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemo therapie mit Adjuvanz		,203	,276	,026	,978
Neoadjuvante Radio(Chemo) therapie ohne Adjuvanz	,203		,649	,418	,161
Adjuvante Radio(Chemo) therapie	,276	,649		,181	,201
Adjuvante Chemotherapie	,026	,418	,181		,006
Keine perioperative Therapie	,978	,161	,201	,006	

In der univariablen Cox-Regression zeigte sich eine Tendenz für eine geringere Fernmetastasenrezidivrate für alle weiteren Therapiegruppen gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz durch Hazard Ratios unter 1, jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant.

Die multivariable Cox-Regression erwies für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der adjuvanten Radio(Chemo)therapie eine signifikant höhere Fernmetastasenrezidivrate. (Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz vs. adjuvante Radio(Chemo)therapie: $p = 0,044$, HR: 0,166, 95%-KI.: 0,029-0,952) (Tabelle 170).

Tabelle 170: Uni- und multivariable Cox-Regression für die Fernmetastasenrezidivrate des UICC Stadiums II

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,485	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,967	,972	,251	3,760
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,072	,236	,049	1,140
Adjuvante Chemotherapie	,699	,661	,081	5,381
keine perioperative Therapie	,532	,735	,280	1,932
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,371	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,940	,943	,203	4,376
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,044	,166	,029	,952
Adjuvante Chemotherapie	,616	,555	,056	5,522
keine perioperative Therapie	,385	,603	,193	1,887

3.2.7.2 Fernmetastasenrezidivrate des UICC Stadiums III

Zusammenfassung: Im paarweisen Vergleich zeigten die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz und die adjuvante Radio(Chemo)therapie gegenüber keiner perioperativen Therapie eine signifikant geringere Fernmetastasenrezidivrate. In der univariablen Cox-Regression zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz eine signifikante geringere Fernmetastasenrezidivrate gegenüber der adjuvanten Radio(Chemo)therapie. In der multivariablen Cox-Regression war dieser Vorteil nicht mehr signifikant.

Innerhalb des Patientenkollektives UICC Stadium III von 267 Patienten traten bis zum Cut-off Datum insgesamt 12 Fernmetastasenrezidive auf (4,49%) (Tabelle 171). In der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz (N=63) trat 1 Rezidiv (1,58%) auf, in der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz (N=39) 3 Rezidive (7,6%) und in der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie (N=82) 2 Rezidive (2,4%) auf. In der Therapiegruppe

adjuvante Chemotherapie (N=52) wurden 3 Rezidive (5,7%) verzeichnet und in der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie/k.A. (N=31) 3 Rezidive (9,6%).

Tabelle 171: Zusammenfassung der Fallverarbeitung der Fernmetastasenrezidive für das UICC Stadium III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	63	1	62	98,4%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	39	3	36	92,3%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	82	2	80	97,6%
Adjuvante Chemotherapie	52	3	49	94,2%
keine perioperative Therapie	31	3	28	90,3%
Gesamt	267	12	255	95,5%

Die kumulative 5-Jahres Fernmetastasenrezidivrate für das UICC Stadium III betrug für die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie 2,0%, für die Therapiegruppe neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz 2,2% und der adjuvanten Chemotherapie mit 4,8%. Die Werte der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie mit 9,5% und neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz mit 9,6% lagen am höchsten (Tabelle 172).

Tabelle 172: Kumulative 5-Jahres Überlebensrate für das UICC Stadium III

Therapie	Kumulatives 5-Jahres Überlebensrate
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	2,2%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	9,6%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	2,0%
Adjuvante Chemotherapie	4,8%
Keine perioperative Therapie	9,5%
Gesamt	5,62%

Im paarweisen Vergleich zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ($p=0,007$) und die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie ($0,014$) gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ein signifikantes Ergebnis und somit eine geringere Fernmetastasenrezidivrate (Tabelle 173).

Tabelle 173: Log-Rank (Cox-Mantel) Rezidive Fernmetastasen Stadium UICC III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio-(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio-(Chemo)therapie	Adjuvante Chemotherapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,072	,603	,167	,007
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,072		,148	,618	,619
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,603	,148		,322	,014
Adjuvante Chemotherapie	,167	,618	,322		,230
Keine perioperative Therapie	,007	,619	,014	,230	

In der univariablen Cox-Regression demonstrierte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz eine signifikant geringere Fernmetastasenrezidivrate gegenüber der adjuvanten Radio(Chemo)therapie ($p=0,030$, HR: 2,456, 95%-KI.: 1,092- 5,521). In der multivariablen Cox-Regression zeigte sich kein signifikantes Ergebnis (Tabelle 174).

Tabelle 174: Uni- und multivariable Cox-Regression Rezidive Fernmetastasen UICC III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,279	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,143	2,084	,781	5,560
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,030	2,456	1,092	5,521
Adjuvante Chemotherapie	,108	2,084	,851	5,100
keine perioperative Therapie	,500	1,512	,454	5,030
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,446	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,086	2,451	,881	6,815
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,109	2,041	,853	4,884
Adjuvante Chemotherapie	,287	1,664	,652	4,249
keine perioperative Therapie	,605	1,399	,392	4,992

3.2.8 Rezidivfreies Überleben des UICC Stadium II und III

Zusammenfassung: Beim rezidivfreien Überleben bestätigt sich der signifikante Überlebensvorteil der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz im Stadium III. Im paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes bestand für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber allen weiteren Therapiegruppen ein signifikanter bis hochsignifikanter Vorteil. In der multivariablen Cox-Regression zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie ohne Adjuvanz ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes überleben 51,3% der Patienten rezidivfrei (N=219), (Tabelle 175). Bei Betrachtung der einzelnen Therapiegruppen zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit 71,6% den prozentuell höchsten Anteil an Patienten, die rezidivfrei überlebten. Darauf folgte die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie mit 57,6%. Die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz zeigte ein rezidivfreies Überleben von 50%. Die niedrigsten Werte zeigten

die Therapiegruppen adjuvante Radio(Chemo)therapie (41,8%) und die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie (40,0%).

Tabelle 175: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das rezidivfreie Überleben in Stadium UICC II und III gemeinsam

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	95	27	68	71,6%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	56	28	28	50,0%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	122	71	51	41,8%
Adjuvante Chemotherapie	59	25	34	57,6%
keine perioperative Therapie	95	57	38	40,0%
Gesamt	427	208	219	51,3%

Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit betrug für das Gesamtkollektiv 8,6 Jahre (Tabelle 176). Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz erreichte eine mediane Überlebenszeit von 14,0 Jahren. Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz betrug diese 8,2 Jahre und für die Therapiegruppe Adjuvante Radio(Chemo)therapie 6,9 Jahre. Die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie zeigte eine mediane Überlebenszeit von 10,4 Jahren und die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie von 5,6 Jahren. Die kumulative, rezidivfreie 5-Jahres Überlebensrate betrug für das gesamte Kollektiv 70,8% (Abbildung 24). Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz demonstrierte eine kumulative rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 78,0% (Abbildung 24). Die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz erreichte eine kumulative rezidivfreie 5-Jahres Überlebensrate von 54,8% und die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie von 95,8%. Die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie zeigte eine rezidivfreie 5-Jahres Überlebensrate von 67,7% und für Patienten ohne perioperative Therapie lag diese bei 57,9%.

Tabelle 176: Mediane für die rezidivfreie Überlebenszeit und das rezidivfreie kumulative 5-Jahres Überleben für die UICC Stadien II und III gemeinsam

Therapie	Mediane rezidivfreie Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres rezidivfreie Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	13,982	5,109	22,855	78,0%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	8,183	3,798	12,569	54,8%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	6,899	3,379	10,420	95,8%
Adjuvante Chemotherapie	10,437	6,002	14,871	67,7%
Keine perioperative Therapie/k.A.	5,648	4,027	7,269	57,9%
Gesamt	8,646	6,875	10,417	70,8%

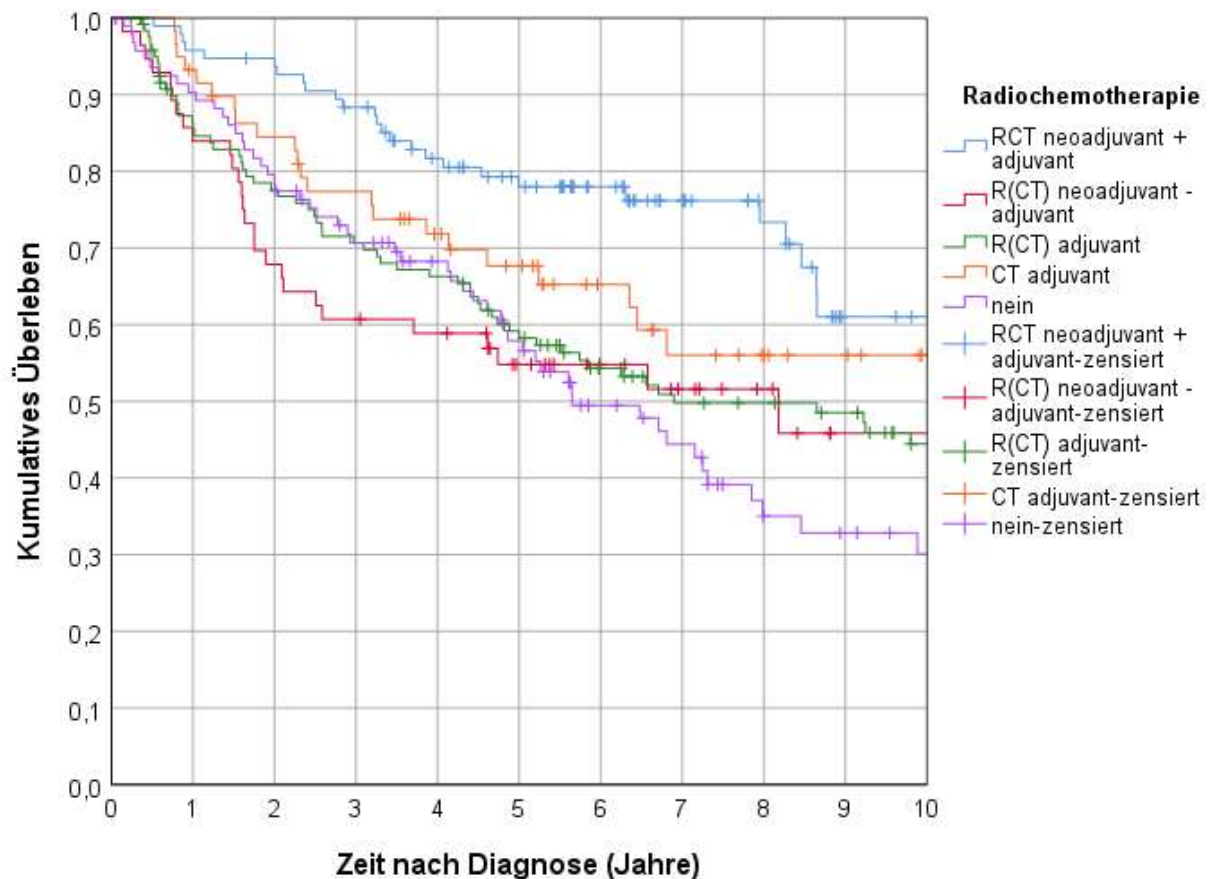


Abbildung 24: kumulatives rezidivfreies Überleben Stadium UICC II und III gemeinsam

Im paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber allen weiteren Therapiegruppen ein signifikante bis hochsignifikante Ergebnisse und somit ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben (Tabelle 177). So war das rezidivfreie Überleben der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz höchstsignifikant besser als das der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p < 0,001$), des Weiteren gegenüber der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und der adjuvanten Radio(Chemo)therapie hochsignifikanten besser ($p = 0,001$) und gegenüber der adjuvante Chemotherapie zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen signifikanten Überlebensvorteil ($p = 0,037$).

Tabelle 177: Paarweise Vergleiche für das rezidivfreie Überleben im UICC Stadium II und III zusammen

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo-therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio-(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio-(Chemo)-therapie	Adjuvante Chemo-therapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemo-therapie mit Adjuvanz		,001	,001	,037	<0,001
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,001		,827	,275	,706
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,001	,827		,419	,421
Adjuvante Chemotherapie	,037	,275	,419		,126
Keine perioperative Therapie	<0,001	,706	,421	,126	

In der univariable Cox-Regression zeigten die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber allen zu vergleichenden Therapiegruppen einen hochsignifikanten bis signifikanten Vorteil für das rezidivfreie Überleben (

Tabelle 189).

Der signifikanteste Überlebensvorteil der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz bestätigte sich gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p < 0,001$, HR: 2,440, 95%-KI.: 1,541- 3,864), gefolgt von einem hochsignifikanten Vorteil gegenüber der adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p = ,001$, HR: 2,113, 95%-KI.: 1,353- 3,299). Des Weiteren bestand ein signifikanter Vorteil gegenüber der neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p = ,002$, HR: 2,286, 95%-KI.:

1,346- 3,880) und der adjuvante Chemotherapie (p=,002,HR: 2,286, 95%-KI.: 1,346-3,880)

In der multivariablen Cox-Regression zeigt die Referenzgruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen signifikanten Vorteil gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie ohne Adjuvanz (p=0,025, HR: 1,866, 95%-KI.:1,082-3,215).

Tabelle 178: Uni- und multivariable Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben Stadium UICC II + III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,003	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,002	2,286	1,346	3,880
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,001	2,113	1,353	3,299
Adjuvante Chemotherapie	,050	1,724	1<0,001	2,971
keine perioperative Therapie	<0,001	2,440	1,541	3,864
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,246	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,025	1,866	1,082	3,215
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,124	1,456	,902	2,352
Adjuvante Chemotherapie	,441	1,250	,708	2,208
keine perioperative Therapie	,131	1,468	,892	2,416
Geschlecht Männer		1,000		
Geschlecht Frauen	,367	1,144	,854	1,534
Diagnosealter < 50	<0,001	1,000		
Diagnosealter 50 - 59	,814	1,096	,510	2,356
Diagnosealter 60 - 69	,228	1,556	,758	3,196
Diagnosealter 70 - 79	,012	2,517	1,227	5,165
Diagnosealter 80,0 +	<0,001	4,705	2,193	10,096
Charlson Comorbidity Score 2		1,000		
Charlson Comorbidity Score >2	,003	1,563	1,162	2,102
Stadium UICC II		1,000		
Stadium UICC III	,807	1,041	,752	1,442
Grading G1/2	,313			
Grading G3/4	,602	1,111	,747	1,653

Grading GX/k.A.	,152	,235	,032	1,708
Lymphgefäßinvasion L0	,045			
Lymphgefäßinvasion L1	,187	1,281	,886	1,852
Lymphgefäßinvasion k.A.	,173	,625	,317	1,230
Veneninvasion V0	,263			
Veneninvasion V1	,105	1,420	,929	2,169
Veneninvasion k.A.	,792	1,077	,620	1,870
Lymphknoten untersucht < 12	,921			
Lymphknoten untersucht >= 12	,967	,990	,597	1,640
Lymphknoten untersucht k.A.	,713	1,329	,293	6,034

3.2.8.1 Rezidivfreies Überleben des UICC Stadiums II

Zusammenfassung: Im Log-Rank Test als auch der univariablen und der multivariablen Cox-Regression zeigt sich für keine der Therapiegruppen ein Vorteil für das rezidivfreie Überleben.

Innerhalb des Patientenkollektives mit dem UICC Stadium II überlebten 48,1% bis zum Cut-off-Datum rezidivfrei (Tabelle 198). Die Betrachtung der einzelnen Therapiegruppen erwies für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz das prozentuell höchste rezidivfreie Überleben mit 65,6%. Das rezidivfreie Überleben der Therapiegruppen ohne perioperative Therapie lag bei 46,9%, das der adjuvanten Radio(Chemo)therapie bei 42,5% und das der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz bei 41,2%. Das niedrigste rezidivfreie Überleben zeigte die adjuvante Chemotherapie mit 28,6%.

Tabelle 179: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das rezidivfreie Überleben im UICC Stadium II

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	32	11	21	65,6%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	17	10	7	41,2%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	40	23	17	42,5%
Adjuvante Chemotherapie	7	5	2	28,6%
Keine perioperative Therapie	64	34	30	46,9%
Gesamt	160	83	77	48,1%

Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit für das Patientenkollektiv mit UICC Stadium II betrug 8,7 Jahre (Tabelle 180). Die mediane Überlebenszeit der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie ohne Adjuvanz betrug 4,7 Jahre, die der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 10,2 Jahre und die der adjuvanten Chemotherapie 10,9 Jahre. Die mediane Überlebenszeit für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie betrug 8,0 Jahre (Abbildung 25). Das rezidivfreie kumulative 5-Jahres Überleben war innerhalb der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 97,4% am höchsten, gefolgt von der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit 70,0%. Die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie zeigte einen Wert von 66,3% gefolgt von der adjuvanten Chemotherapie mit 57,1% und zuletzt der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz mit 46,3%.

Tabelle 180: Mediane Überlebenszeit für das rezidivfreie Überleben Stadium UICC II

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	-	-	-	70,0%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	4,739	>0,000	9,577	46,3%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	10,245	5,746	14,744	97,4%
Adjuvante Chemotherapie	10,872	>0,000	22,575	57,1%
Keine perioperative Therapie	7,986	5,803	10,170	66,3%
Gesamt	8,652	6,577	10,726	67,4%

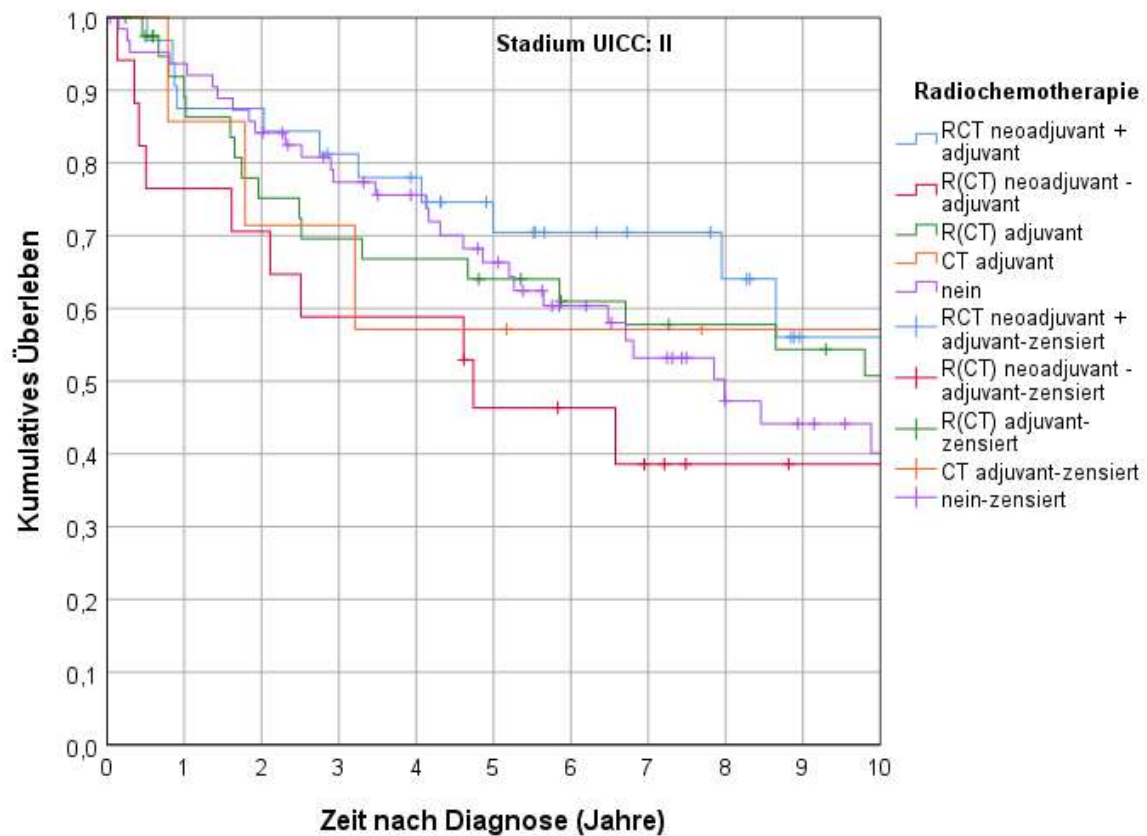


Abbildung 25: Kumulatives Überleben des rezidivfreies Überlebens im Stadium UICC II

Im paarweisen Vergleich zeigt keine der Gruppen ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben.

Tabelle 181: Log - Rank (Cox-Mantel) für rezidivfreies Überleben Stadium UICC II

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio (Chemo) therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio (Chemo) therapie	Adjuvante Chemo therapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemo therapie mit Adjuvanz		,065	,292	,162	,214
Neoadjuvante Radio(Chemo) therapie ohne Adjuvanz	,065		,424	,866	,321
Adjuvante Radio(Chemo) therapie	,292	,424		,390	,996
Adjuvante Chemotherapie	,162	,866	,390		,446
Keine perioperative Therapie	,214	,321	,996	,446	

Im der univariablen und multivariablen Cox-Regression zeigt sich für keine der Therapiegruppen ein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 182: Uni- und multivariable Cox-Regression für rezidivfreies Überleben Stadium UICC II

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,425	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,077	2,171	,919	5,131
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,266	1,508	,731	3,109
Adjuvante Chemotherapie	,145	2,199	,762	6,342
Keine perioperative Therapie	,237	1,510	,762	2,992
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,920	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,801	1,130	,438	2,917
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,818	1,100	,486	2,489
Adjuvante Chemotherapie	,514	1,513	,436	5,246
Keine perioperative Therapie	,858	,932	,433	2,007

3.2.8.2 Rezidivfreies Überleben des UICC Stadiums III

Zusammenfassung: Der Log-Rank Test und die univariable Cox-Regression zeigten für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber allen Therapiegruppen bis auf die adjuvante Chemotherapie ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben. Die multivariable Cox-Regression zeigte kein signifikantes Ergebnis, spiegelte jedoch die vorangegangenen Ergebnisse als Tendenz in der Hazard Ratio wieder.

Innerhalb es Patientenkollektives des UICC Stadiums III überlebten 53,2% der Patienten bis zum Cut-off Datum rezidivfrei (Tabelle 183). Die Betrachtung der einzelnen Therapiegruppen zeigte für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz das prozentuell beste rezidivfreie Überleben mit 74,6%, gefolgt von der adjuvanten Chemotherapie mit 61,5%. Die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz zeigte für das UICC Stadium III ein rezidivfreie Überleben von 53,8%. Die adjuvante Radio(Chemo)therapie erbrachte ein rezidivfreies Überlebe von 41,5% und den niedrigsten Wert zeigte die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie mit 25,8%.

Tabelle 183: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das rezidivfreie Überleben im UICC Stadium III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	63	16	47	74,6%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	39	18	21	53,8%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	82	48	34	41,5%
Adjuvante Chemotherapie	52	20	32	61,5%
keine perioperative Therapie	31	23	8	25,8%
Gesamt	267	125	142	53,2%

Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit für das Patientenkollektiv im UCC Stadium III betrug 8,5 Jahre (Tabelle 184). Die mediane Überlebenszeit für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz betrug 14,0 Jahre, die der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 10,1 Jahre und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 6,3 Jahre. Die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie zeigte eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit von 10,4 Jahren und die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie 4,4 Jahre. Das höchste rezidivfreie kumulative 5-Jahres-Überleben des UICC Stadiums III zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit 81,7%, gefolgt von der adjuvanten Chemotherapie mit 69,0% und der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz mit 58,9%. Die adjuvante Radio(Chemo)therapie erbrachte ein rezidivfreies kumulatives 5-Jahres Überleben von 55,5% und die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie zeigte den schlechtesten Wert mit 39,7% (Abbildung 26).

Tabelle 184: mediane Überlebenszeit für rezidivfreies Überleben für Stadium UICC III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	13,982	6,438	21,527	81,7%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	10,078	2,127	18,029	58,9%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	6,256	2,226	10,286	55,5%
Adjuvante Chemotherapie	10,437	2,800	18,073	69,0%
Keine perioperative Therapie	4,438	1,497	7,379	39,7%
Gesamt	8,463	6,227	10,698	60,96%

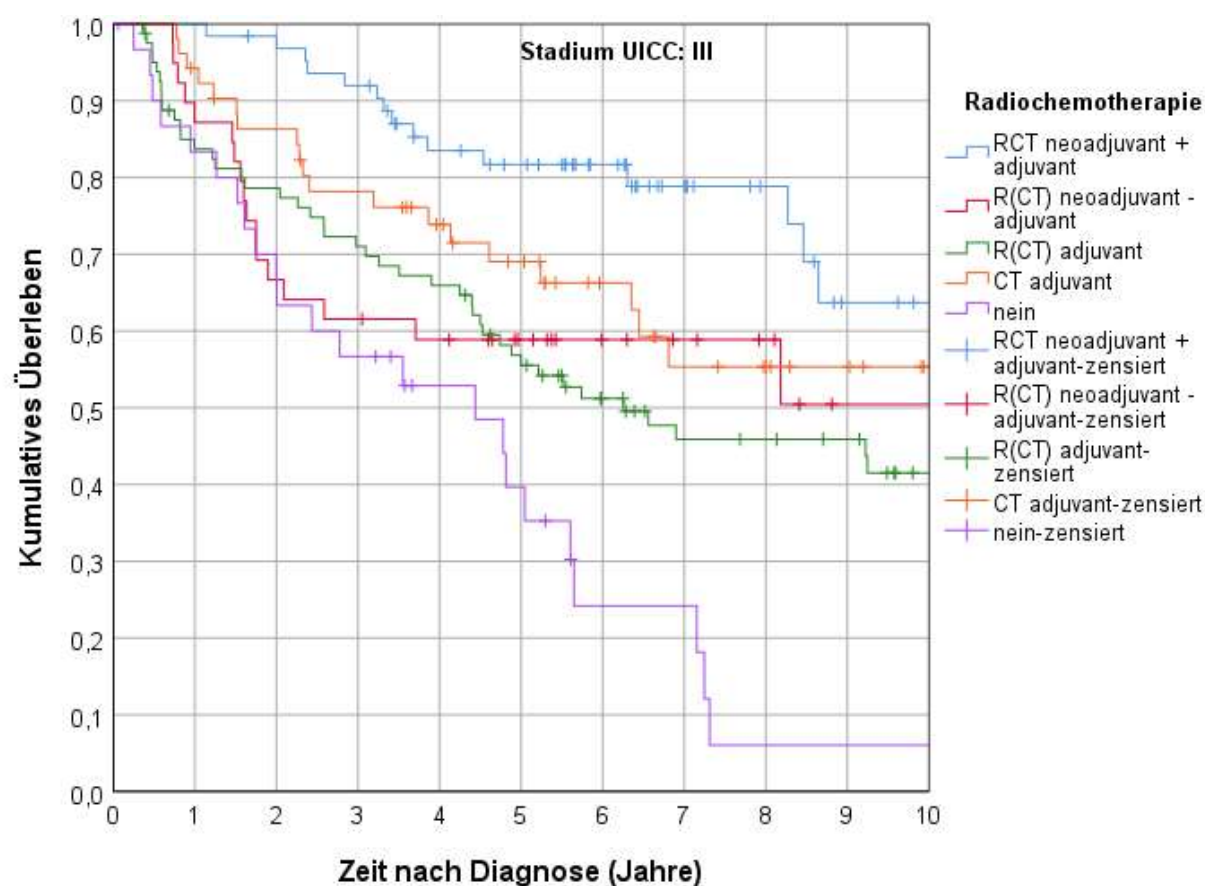


Abbildung 26: Kumulatives Überleben des rezidivfreien Überlebens Stadium UICC III

Im paarweisen Vergleich zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,005$) und der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,001$) einen stark signifikanten Unterschied (Tabelle 185). Gegenüber der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie zeigte sich ein nur knapp nicht mehr signifikantes Ergebnis ($p=0,052$). Alle Therapiegruppen zeigten gegenüber der Therapiegruppe keine perioperative Therapie/k.A. ein hochsignifikantes bis signifikantes Ergebnis: Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ($p<0,001$), neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,017$), Adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,015$) und Adjuvante Chemotherapie ($p<0,001$).

Tabelle 185: Log-Rank: Log-Rank (Cox-Mantel) für rezidivfreies Überleben für Stadium UICC III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio-(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio-(Chemo)therapie	Adjuvante Chemotherapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,005	,001	,052	<0,001
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,005		,792	,371	,017
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,001	,792		,189	,015
Adjuvante Chemotherapie	,052	,371	,189		<0,001
Keine perioperative Therapie	<0,001	,017	,015	<0,001	

In der univariablen Cox-Regression zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,010$, HR: 2,429 95%-KI.: 1,237-4,767) und der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,001$, HR: 2,542, 95%-KI.: 1,438 - 4,493) ein stark signifikant besseres rezidivfreies Überleben (Tabelle 186). Gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p<0,001$, HR: 4,769, 95%-KI.: 2,511- 9,059) zeigte sich ein hochsignifikantes Ergebnis. In der multivariablen Cox-Regression zeigten sich gegenüber keine der Therapiegruppen ein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 186: Uni- und multivariable Cox-Regression für rezidivfreies Überleben Stadium UICC III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	<0,001	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,010	2,429	1,237	4,767
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,001	2,542	1,438	4,493
Adjuvante Chemotherapie	,078	1,806	,936	3,487
Keine perioperative Therapie	<0,001	4,769	2,511	9,059
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,920	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,801	1,130	,438	2,917
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,818	1,100	,486	2,489
Adjuvante Chemotherapie	,514	1,513	,436	5,246
Keine perioperative Therapie	,858	,932	,433	2,007

3.2.9 Lokalrezidivfreies Überleben des UICC Stadiums II und III gemeinsam

Zusammenfassung:

In der multivariablen Cox-Regression zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz einen signifikant besseres lokalrezidivfreies Überleben.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes überlebten 55,3% der Patienten (N=236) aus dem Patientenkollektiv UICC Stadium II und III gemeinsam ohne ein Lokalrezidiv aufzuweisen (Tabelle 187). Das prozentuell höchste lokalrezidivfreie Überleben wies die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit 75,8% auf, gefolgt von der adjuvanten Chemotherapie (62,7%) und der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz. Die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie (45,3%) und die adjuvante Radio(Chemo)therapie (45,1%) wiesen ähnlich niedrige Werte auf.

Tabelle 187: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das lokalrezidivfreie Überleben für Stadium UICC II und III gemeinsam

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	95	23	72	75,8%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	56	27	29	51,8%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	122	67	55	45,1%
Adjuvante Chemotherapie	59	22	37	62,7%
Keine perioperative Therapie	95	52	43	45,3%
Gesamt	427	191	236	55,3%

Die mediane lokalrezidivfreie Überlebenszeit für das UICC Stadium II und III gemeinsam betrug 0,8 Jahre (Tabelle 188). Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz erbrachte eine mediane lokalrezidivfreie Überlebenszeit von 4,5 Jahre, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie mit Adjuvanz waren es 1,6 Jahre und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 1,4 Jahre. Für die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie betrug die mediane lokalrezidivfreie Überlebenszeit 0,4 Jahre und für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie 0,9 Jahre.

Die kumulative lokalrezidivfreie 5-Jahres Überlebensrate lag für das Gesamtkollektiv bei 70,3%. Für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz betrug die kumulative lokalrezidivfreie 5-Jahres Überlebensrate 85,4%, für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 61,6% und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 67,6%. Die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie zeigte eine lokalrezidivfreie 5-Jahres Überleben von 75,9% und die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie 61,0%.

Tabelle 188: mediane Überlebenszeit für das lokalrezidivfreie Überleben des UICC Stadiums II und III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives lokalrezidivfreies 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	4,509	5,145	22,819	85,4%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	1,554	5,379	11,470	61,6%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	1,406	5,892	11,405	67,6%
Adjuvante Chemotherapie	,392	10,103	11,641	75,9%
Keine perioperative Therapie	,922	5,348	8,960	61,0%
Gesamt	0,757	8,319	11,284	70,3%

Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte im Vergleich des Log-Rank Testes gegenüber der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,001$) ein hochsignifikantes besseres rezidivfreies Überleben. Dieser Vorteil bestand ebenso gegenüber den Therapiegruppen adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,001$), keiner perioperativen Therapie ($p<0,001$) und der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie ($p=0,045$) (

Tabelle 189).

Tabelle 189: Log-Rank (Cox-Mantel) lokalrezidivfreies Überleben Stadium UICC II + III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo-therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio-(Chemo)-therapie	Adjuvante Chemo-therapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemo-therapie mit Adjuvanz		,001	,001	,045	<0,001
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,001		,538	,127	,734
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,001	,538		,414	,282
Adjuvante Chemotherapie	,045	,127	,414		,068
Keine perioperative Therapie	<0,001	,734	,282	,068	

Die univariable Cox-Regression zeigte für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber allen Therapiegruppen, bis auf die adjuvante Chemotherapie, einen höchst- bis hochsignifikant besseres lokalrezidivfreies Überleben. Der größte Überlebensvorteil für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz bestand gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p < 0,001$, HR: 2,725 , 95%-KI.: 1,665 -4,460), gefolgt von der Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p = ,001$, HR: 2,576 , 95%-KI.: 1,477 - 4,495) und der adjuvante Radiochemotherapie ($p = 0,001$, HR: 2,186 , 95%-KI.: 1,358 -3,519),(Tabelle 190).

In der multivariable Cox-Regression zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz im Vergleich mit der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=,023$, HR: 1,945, 95%-KI.:1,095-3,456) ein signifikanten besseres rezidivfreies Überleben. Zudem zeigten die Variablen Alter bei Diagnose 70-79 ($p=,009$, HR: 2,769 , 95%-KI.: 1,292 -5,934) ein stark signifikanten Nachteil und Alter bei Diagnose 80 Jahre oder älter ein höchstsignifikanten Nachteil ($p<0,001$, HR: 5,789 , 95%-KI.: 2,585 -12,965) für das lokalrezidivfreie Überleben gegenüber einem Diagnosealter < 50. Ebenfalls zeigte die Variable Charlson Comorbidity Score >2 ($p=,012$, HR: 1,494, 95%-KI.:1,093 -2,041) ein stark signifikantes Überlebensnachteil gegenüber einem Charlson Comorbidity Score von 2.

Tabelle 190: Uni- und multivariable Cox-Regression für das lokalrezidivfreie Überleben für das UICC Stadium II und III

Variablen	<i>p</i>	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,001	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,001	2,576	1,477	4,495
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,001	2,186	1,358	3,519
Adjuvante Chemotherapie	,063	1,740	,970	3,123
Keine perioperative Therapie	<0,001	2,725	1,665	4,460
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,214	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,023	1,945	1,095	3,456
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,125	1,494	,895	2,494
Adjuvante Chemotherapie	,417	1,288	,700	2,370
Keine perioperative Therapie	,074	1,629	,954	2,782
Geschlecht Männer		1,000		
Geschlecht Frauen	,193	1,226	,902	1,667
Diagnosealter < 50	<0,001	1,000		
Diagnosealter 50 - 59	,622	,810	,351	1,868
Diagnosealter 60 - 69	,388	1,401	,652	3,011
Diagnosealter 70 - 79	,009	2,769	1,292	5,934
Diagnosealter 80,0 +	<0,001	5,789	2,585	12,965
Charlson Comorbidity Score 2		1,000		
Charlson Comorbidity Score >2	,012	1,494	1,093	2,041

Stadium UICC II		1,000		
Stadium UICC III	,342	1,182	,837	1,668
Grading G1/2	,414	1,000		
Grading G3/4	,452	1,169	,778	1,757
Grading GX/k.A.	,273	,329	,045	2,405
Lymphgefäßinvasion L0	,115	1,000		
Lymphgefäßinvasion L1	,196	1,292	,876	1,905
Lymphgefäßinvasion k.A.	,367	,727	,364	1,452
Veneninvasion V0	,355	1,000		
Veneninvasion V1	,171	1,365	,874	2,131
Veneninvasion k.A.	,968	,988	,563	1,737
Lymphknoten untersucht < 12	,886	1,000		
Lymphknoten untersucht ≥ 12	,704	,905	,542	1,512
Lymphknoten untersucht k.A.	,692	,660	,085	5,158

3.2.9.1 Das lokoregionäre rezidivfreie Überleben im UICC Stadiums II

Zusammenfassung: Im Log-Rank Test und der univariablen Cox-Regression zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ein signifikantes Ergebnis im Vergleich mit der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und ebenso der adjuvanten Chemotherapie. In der multivariablen Cox-Regression bestand weiterhin die Tendenz eines Überlebensvorteiles für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber den zwei genannten Therapiegruppen. Die Variable Diagnosealter 70 – 79 und 80,0 + erwiesen einen hochsignifikanten Nachteil gegenüber der Altersgruppe <50. Zudem zeigte die Variabel Charlson Comorbidity Score >2 einen signifikanten Überlebensnachteil gegenüber der Variable Charlson Comorbidity Score 2.

Innerhalb des UICC Stadiums II überlebten 53,1% der Patienten (N=85) bis zum Cut-Off Datum ohne ein Lokalrezidiv aufzuweisen (Tabelle 191).

Die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz erbrachte ein lokalrezidivfreies Überleben von 75,0%. Die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie zeigte ein lokalrezidivfreies Überleben von 53,1%, gefolgt von der adjuvanten Radio(Chemo)therapie mit 45,0% und der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz. Den niedrigsten Wert wies die adjuvanten Chemotherapie mit 28,6% auf.

Tabelle 191: Zusammensetzung der Fallverarbeitung für das lokalrezidivfreie Überleben im UICC Stadium II

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	32	8	24	75,0%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	17	10	7	41,2%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	40	22	18	45,0%
Adjuvante Chemotherapie	7	5	2	28,6%
Keine perioperative Therapie	64	30	34	53,1%
Gesamt	160	75	85	53,1%

Die mediane lokalrezidivfreie Überlebenszeit für das UICC Stadium II betrug 10,4 Jahre (Tabelle 192). Die mediane lokalrezidivfreie Überlebenszeit für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz betrug 6,6 Jahre und die der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie betrug 10,2 Jahre. Für die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie betrug die mediane lokalrezidivfreie Überlebenszeit 10,9 Jahre und für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie 8,5 Jahre. Das kumulative lokalrezidivfreie 5-Jahres Überleben war für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz am höchsten mit 85,4%, gefolgt von der adjuvanten Chemotherapie mit 75,9%. Die Werte der adjuvanten Radio(Chemo)therapie (67,6%), der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz (61,6%) und keiner perioperativen Therapie (61,0%) lagen recht nah beieinander.

Tabelle 192: mediane Überlebenszeit für das lokalrezidivfreie Überleben für das UICC Stadium II

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	-	-	-	85,4%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	6,576	3,118	10,034	61,6%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	10,245	7,269	13,221	67,6%
Adjuvante Chemotherapie	10,872	<0,001	22,575	75,9%
Keine perioperative Therapie	8,457	4,810	12,105	61,0%
Gesamt	10,434	8,128	12,739	70,3%

Im paarweisen Vergleich zeigt die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ein signifikantes Ergebnis gegenüber der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,017$) und der adjuvante Chemotherapie ($p=0,039$) (Tabelle 193).

Tabelle 193: Log-Rank (Cox-Mantel) lokalrezidivfreies Überleben Stadium UICC II

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio-(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio-(Chemo)-therapie	Adjuvante Chemotherapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,017	,094	,039	,083
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,017		,418	,988	,232
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,094	,418		,289	,728
Adjuvante Chemotherapie	,039	,988	,289		,251
Keine perioperative Therapie	,083	,232	,728	,251	

In der univariablen Cox-Regression demonstrierte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber den Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,024$, HR: 2,930, 95%-KI.: 1,152 - 7,454) und adjuvante Chemotherapie ($p=0,035$, HR: 3,345, 95%-KI.: 1,092 - 10,252) einen signifikant besseres lokalrezidivfreies Überleben (Tabelle 194).

In der multivariablen Cox-Regression war dieser Vorteil nicht mehr signifikant, jedoch zeigte sich die gleiche Tendenz wie in der univariablen Regression mit einer Hazard Ratio von 2,9 für die neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und einer Hazard Ratio von 3,3 für die adjuvante Chemotherapie.

Tabelle 194: Uni- und multivariable Cox-Regression für lokoregionäres rezidivfreies Überleben Stadium UICC II

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,153	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,024	2,930	1,152	7,454
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,082	2,058	,911	4,646
Adjuvante Chemotherapie	,035	3,345	1,092	10,252
Keine perioperative Therapie	,110	1,896	,865	4,153
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,538	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,757	1,176	,420	3,289
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,331	1,562	,636	3,834
Adjuvante Chemotherapie	,294	2,074	,530	8,110
Keine perioperative Therapie	,923	,958	,401	2,288

3.2.9.2 Das lokalrezidivfreie Überleben im UICC Stadiums III

Zusammenfassung: Im Log-Rank Test als auch der univariablen Cox-Regression zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ein signifikant besseres lokalrezidivfreie Überleben als alle weiteren Therapiegruppen bis auf die adjuvante Chemotherapie. In der multivariablen Cox-Regression war dieser Vorteil nur noch gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie signifikant und gegenüber der neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz knapp nicht mehr signifikant.

Innerhalb des UICC Stadium III bestehend aus 267 Patienten überlebten bis zum Cut-off Datum 56,6% (N=151) ohne ein Lokalrezidiv aufzuweisen (Tabelle 195). Den prozentuell höchsten Wert zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit 76,2%, gefolgt von der adjuvanten Chemotherapie mit Adjuvanz mit 67,3%. Innerhalb der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz überlebten 56,4% der Patienten ohne ein Lokalrezidiv aufzuweisen und in der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 45,1%. Den niedrigsten Wert zeigte die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie mit 29,0%.

Tabelle 195: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das lokalrezidivfreie Überleben für das UICC Stadium III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	63	15	48	76,2%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	39	17	22	56,4%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	82	45	37	45,1%
Adjuvante Chemotherapie	52	17	35	67,3%
nein	31	22	9	29,0%
Gesamt	267	116	151	56,6%

Die mediane lokalrezidivfreie Überlebenszeit für das UICC Stadium III betrug 8,6 Jahre (Tabelle 196). Die mediane lokalrezidivfreie Überlebenszeit der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz lag bei 14,0 Jahren, die der neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz bei 9,8 Jahre und für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie betrug die mediane lokalrezidivfreie Überlebenszeit 7,0 Jahre. Die adjuvante Chemotherapie wies eine mediane lokalrezidivfreie Überlebenszeit von 11,2 Jahren auf und die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie 4,4 Jahre. Es konnten keine Ergebnisse für die kumulative, lokalrezidivfreie 5-Jahres Überlebensrate berechnet werden.

Das kumulative lokalrezidivfreie 5-Jahres Überleben des UICC Stadiums III betrug 70,3%. 87,9% der Patienten, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz erhalten hatten überlebten postoperativ 5 Jahre lokalrezidivfrei. Innerhalb der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz waren es 66,2%, in der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie 68,0% und in der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie 78,4%. Die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie zeigte ein lokalrezidivfreies 5-Jahres Überleben von 39,7%.

Tabelle 196: mediane Überlebenszeit für das lokalrezidivfreie Überleben im Stadium UICC III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives lokalrezidivfreie 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	13,982	6,422	21,542	87,9%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	9,832	5<0,001	14,663	66,2%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	6,899	4,613	9,186	68,0%
Adjuvante Chemotherapie	11,165	9,466	12,864	78,4%
Keine perioperative Therapie	4,438	1,497	7,379	39,7%
Gesamt	8,646	6,565	10,727	70,3%

Im paarweisen Vergleich zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ein signifikanten Vorteil für das lokalrezidivfreie Überleben gegenüber der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p= 0,008$) und der adjuvanten Radio(Chemo)therapie ($p= 0,005$) und einen hochsignifikanten Vorteil gegenüber keiner Therapie ($p= <0,001$) (Tabelle 197). Auch die weiteren Therapien zeigen ein signifikant bis hochsignifikanten Vorteil gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie.

Tabelle 197: Log- Rank (Cox-Mantel) für lokalrezidivfreie Überleben Stadium UICC III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo) therapie ohne Adjuvanz.	Adjuvante Radio (Chemo) therapie	Adjuvante Chemo therapie	Keine perioperative Therapie/k.A.
Neoadjuvante Radiochemo therapie mit Adjuvanz		,008	,005	,163	<0,001
Neoadjuvante Radio(Chemo) therapie ohne Adjuvanz	,008		,861	,137	,005
Adjuvante Radio(Chemo) therapie	,005	,861		,197	<0,001
Adjuvante Chemotherapie	,163	,137	,197		<0,001
Keine perioperative Therapie/k.A.	<0,001	,005	<0,001	<0,001	

In der univariablen Cox-Regression zeigte die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen höchstsignifikant besseres lokalrezidivfreie Überleben gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p < 0,001$, HR: 5,954, 95%-KI.: 3,073-11,539). Ebenso ein signifikant besseres lokalrezidivfreies Überleben gegenüber der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p = 0,012$, HR: 2,439, 95%-KI.: 1,217- 4,887) und der adjuvanten Radio(Chemo)therapie ($p = 0,007$, HR: 2,250, 95%-KI.: 1,249- 4,054).

In der multivariablen Cox-Regression flachte die Signifikanz der Ergebnisse etwas ab. So zeigte die Referenzgruppe gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p = 0,005$, HR: 2,830, 95%-KI.: 1,369-5,853) einen signifikanten Vorteil und einen knapp nicht mehr signifikanten Vorteil gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz.

Tabelle 198: Uni- und multivariable Cox-Regression für das lokoregionär rezidivfreies Überleben Stadium UICC III

Variablen	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	<0,001	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,012	2,439	1,217	4,887
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,007	2,250	1,249	4,054
Adjuvante Chemotherapie	,220	1,544	,771	3,093
Keine perioperative Therapie	<0,001	5,954	3,073	11,539
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,044	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,062	1,998	,967	4,126
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,156	1,599	,836	3,057
Adjuvante Chemotherapie	,462	1,313	,635	2,714
Keine perioperative Therapie	,005	2,830	1,369	5,853

3.2.10 Fernmetastasenrezidivfreies Überleben der UICC Stadien II und III gemeinsam

Zusammenfassung: Im paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes als auch in der univariablen Cox-Regression zeigt die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ein signifikant besseres fernmetastasenrezidivfreie Überleben gegenüber den Therapiegruppen neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz, adjuvante Radio(Chemo)therapie und keiner perioperativen Therapie. In der multivariablen Cox-Regression jedoch zeigt sich dieser Vorteil ausschließlich gegenüber der Therapiegruppe neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz signifikant. Die Variable Diagnosealter 80,0 + und Charlson Comorbidity Score >2 zeigten einen signifikanten Überlebensnachteil gegenüber ihrer jeweiligen Referenzgruppe.

Innerhalb des Patientenkollektives UICC Stadium II und III gemeinsam überlebten 51,8% der Patienten (N=206) bis zum Cut-off Datum ohne Fernmetastasen oder Lokalrezidive aufzuweisen. Beim Vergleich der einzelnen Therapiegruppen zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz den prozentuell höchsten Wert mit 71,6%, gefolgt von der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie mit 59,3%. Die

Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz erbrachte ein fernmetastasen- und lokalrezidivfreies Überleben von 50,0%. Die Therapiegruppen adjuvante Radio(Chemo)therapie (41,8%) und keine perioperative Therapie (41,1%) zeigten ähnliche niedrige Werte.

Tabelle 199: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das fernmetastasen- und rezidivfreie Überleben für die Stadien UICC II und III gemeinsam

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	95	27	68	71,6%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	56	28	28	50,0%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	122	71	51	41,8%
Adjuvante Chemotherapie	59	24	35	59,3%
Keine perioperative Therapie	95	56	39	41,1%
Gesamt	427	206	221	51,8%

Die mediane fernmetastasenrezidivfreie Überlebenszeit für das Stadium UICC II und III gemeinsam betrug in Summe 8,6 Jahre (Tabelle 200). Die höchste mediane Überlebenszeit zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit 14,0 Jahren. Die mediane Überlebenszeit für die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz lag bei 8,2 Jahre, die der adjuvanten Radio(Chemo)therapie lag ebenfalls bei 8,2 Jahren und die der adjuvante Chemotherapie bei 10,4 Jahren. Für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie wurde eine mediane Überlebenszeit von 6,5 Jahren berechnet.

Die kumulative, fernmetastasenfreie 5-Jahres Überlebensrate betrug für das Kollektiv UICC Stadium II und III gemeinsam 64,5% (Tabelle 200). Die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte einen Wert von 77,8% und die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 54,7%. Die adjuvante Radio(Chemo)therapie erlangte 60,9% und die adjuvante Chemotherapie 70,6%. Die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie zeigte das prozentuell niedrigste fernmetastasenfreie 5-Jahres Überleben mit 58,7%.

Tabelle 200: Mediane Überlebenszeit und fernmetastasenfreies 5-Jahres Überleben für die UICC Stadien II und III gemeinsam

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives fernmetastasenfreies 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant	13,982	5,107	22,857	77,8%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	8,183	3,788	12,579	54,7%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	8,230	5,132	11,328	60,9%
Adjuvante Chemotherapie	10,437	5,988	14,885	70,6%
keine perioperative Therapie	6,480	4,868	8,093	58,7%
Gesamt	8,646	7,043	10,250	64,5%

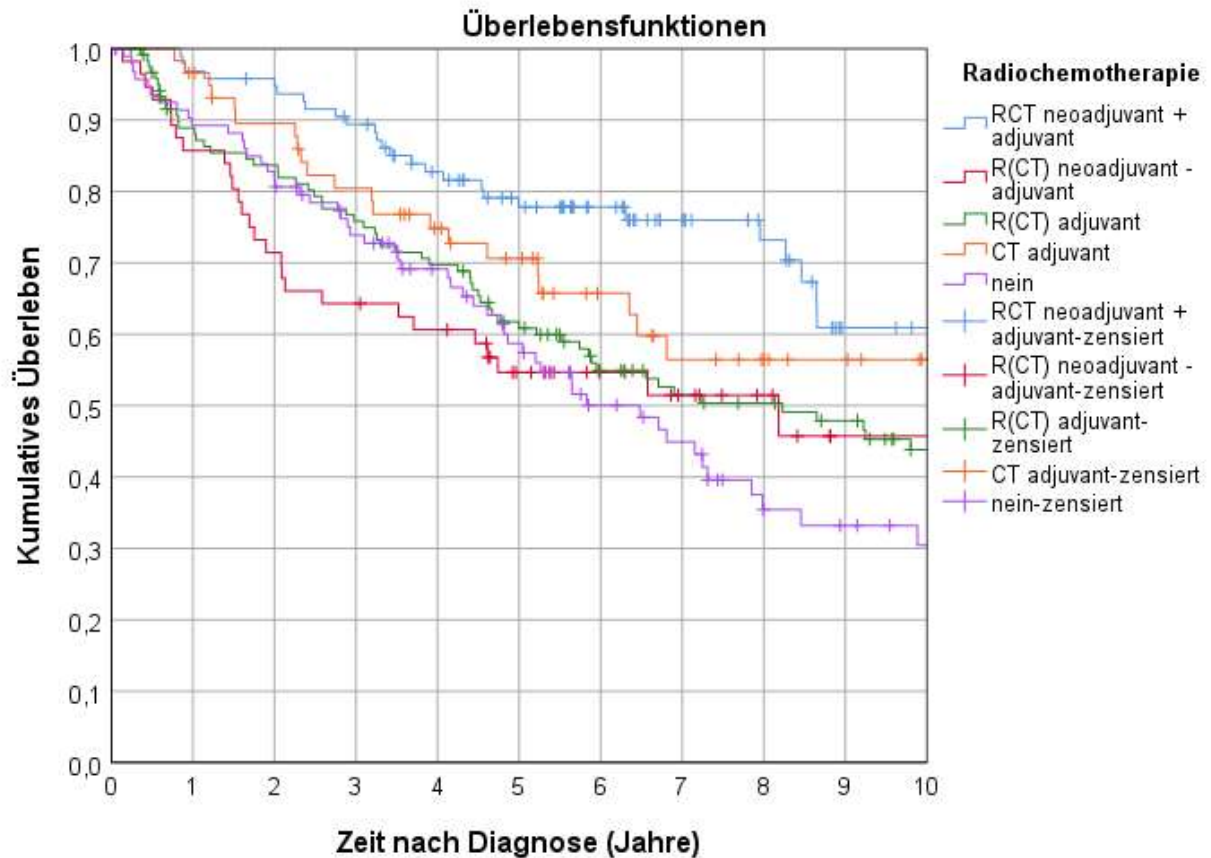


Abbildung 27: kumulatives Überleben des fernmetastasenrezidivfreies Überlebens für das UICC Stadium II und III gemeinsam

Im paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes (Tabelle 201) zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen ein höchstsignifikant besseres fernmetastasenrezidivfreie Überleben gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperativen Therapie ($p = 0,001$) und einen signifikanten Vorteil gegenüber den Therapiegruppen neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p = 0,002$) und adjuvanten Radio(Chemo)therapie ($p = 0,002$).

Tabelle 201: Log-Rank (Cox-Mantel) für das fernmetastasen Überleben für die UICC Stadien II und III zusammen

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo-therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio-(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio-(Chemo)-therapie	Adjuvante Chemo-therapie	keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemo-therapie mit Adjuvanz		,002	,002	,057	<0,001
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,002		,688	,211	,754
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,002	,688		,438	,347
Adjuvante Chemotherapie	,057	,211	,438		,102
keine perioperative Therapie	<0,001	,754	,347	,102	

In der univariablen Cox-Regression (Tabelle 202) wies die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz im Vergleich mit allen weiteren Therapiegruppen ein besseres fernmetastasenfreies Überleben auf. Gegenüber allen Therapiegruppen bis auf die adjuvante Chemotherapie war der Vorteil signifikant. Der größten Überlebensvorteil zeigte sich gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie mit einen höchst signifikanten Wert ($p < 0,001$, HR: 2,401, 95%-KI.: 1,514-3,808). Gefolgt von den Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p = 0,002$, HR: 2,285, 95%-KI.: 1,346-3,880) und Adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p = 0,002$, HR: 2,034, 95%-KI.: 1,303 - 3,176).

In der multivariablen Cox-Regression (Tabelle 202) flachte die Intensität der Ergebnisse ab. So wiesen alle zu vergleichenden Therapiegruppen eine Hazard Ratio von über 1 auf. Die Therapiegruppe neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p = 0,026$, HR: 1,862, 95%-KI.: 1,079-3,213) zeigte weiterhin einen

signifikanten Überlebensnachteil. Zudem zeigten die Variable Diagnosealter 80,0 + einen hochsignifikanten Nachteil gegenüber der Referenzgruppe Diagnosealter + < 50 + ($p < 0,001$, HR: 5,099, 95%-KI.: 2,295-11,328) und die Variable Charlson Comorbidity Score >2 gegenüber der Referenzgruppe Charlson Comorbidity Score 2 ($p = 0,002$, HR: 1,614, 95%-KI.: 1,198- 2,173).

Tabelle 202: Uni- und multivariable Cox-Regression für das fernmetastasen- und rezidivfreie Überleben für die UICC Stadien II und III gemeinsam

Variablen	<i>p</i>	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant		1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	,002	2,285	1,346	3,880
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,002	2,034	1,303	3,176
Adjuvante Chemotherapie	,076	1,647	,950	2,855
Keine perioperative Therapie	<0,001	2,401	1,514	3,808
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant		1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	,026	1,862	1,079	3,213
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,196	1,372	,849	2,216
Adjuvante Chemotherapie	,573	1,179	,664	2,094
Keine perioperative Therapie	,120	1,488	,902	2,454
Geschlecht Männer		1,000		
Geschlecht Frauen	,310	1,165	,867	1,566
Diagnosealter < 50	<0,001	1,000		
Diagnosealter 50 - 59	,639	1,211	,544	2,695
Diagnosealter 60 - 69	,166	1,706	,801	3,634
Diagnosealter 70 - 79	,009	2,736	1,285	5,827
Diagnosealter 80,0 +	<0,001	5,099	2,295	11,328
Charlson Comorbidity Score 2		1,000		
Charlson Comorbidity Score >2	,002	1,614	1,198	2,173
Stadium UICC II		1,000		
Stadium UICC III	,587	1,096	,788	1,522
Grading G1/2	,321			
Grading G3/4	,743	1,070	,714	1,602
Grading GX/k.A.	,141	,225	,031	1,640
Lymphgefäßinvasion L0	,032	1,000		
Lymphgefäßinvasion L1	,120	1,346	,925	1,957

Lymphgefäßinvasion k.A.	,213	,648	,328	1,283
Veneninvasion V0	,413	1,000		
Veneninvasion V1	,187	1,334	,870	2,047
Veneninvasion k.A.	,823	1,065	,612	1,855
Lymphknoten untersucht < 12	,911	1,000		
Lymphknoten untersucht >= 12	,996	,999	,601	1,660
Lymphknoten untersucht k.A.	,684	1,369	,301	6,225

3.2.10.1 Das Fernmetastasenrezidivfreies Überleben des UICC Stadiums II

Zusammenfassung: Weder im Log-Rank Test noch in der uni- oder multivariablen Cox-Regression zeigt sich ein signifikantes Ergebnis.

Innerhalb des Spezialkollektives im UICC Stadium II mit 160 Patienten überlebten 48,8% bis zum Cut off Datum ohne Fernmetastasenrezidive aufzuweisen (Tabelle 203). Bei Betrachtung der einzelnen Therapiegruppen zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit einem fernmetastasenrezidivfreien Überleben von 65,6% den prozentuell höchste fernmetastasenrezidivfreie Überlebten. Gefolgt von der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie mit 48,4%. Die Therapiegruppen adjuvante Radio(Chemo)therapie mit 42,5% und neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz mit 41,2% zeigten ähnlich Werte. Das prozentuell geringste fernmetastasenrezidivfreie Überleben zeigte die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie mit 28,6%.

Tabelle 203: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für Fernmetastasen rezidivfreies Überleben für das Stadium UICC II

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	32	11	21	65,6%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	17	10	7	41,2%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	40	23	17	42,5%
Adjuvante Chemotherapie	7	5	2	28,6%
Keiner perioperative Therapie	64	33	31	48,4%
Gesamt	160	82	78	48,8%

Die mediane Überlebenszeit für das fernmetastasenrezidivfreie Überleben im UICC Stadium II lag insgesamt bei 8,7 Jahren (Tabelle 204). Die mediane Überlebenszeit der neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz betrug 4,7 Jahren, die der adjuvante Radio(Chemo)therapie 10,2 Jahren und die der adjuvante Chemotherapie 10,9 Jahren. Die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie zeigte eine medianen Überlebenszeit von 8,0 Jahren. Das fernmetastasenrezidivfreie 5-Jahres Überleben lag für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz am höchsten mit 74,5%, gefolgt von der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie mit 67,7% und der adjuvanten Radio(Chemo)therapie mit 66,8%. Die Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie zeigte einen Wert von 57,1% und die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 46,3%.

Tabelle 204: Mittelwert und Mediane Überlebenszeit für das Fernmetastasenrezidivfreies Überleben für das Stadium UICC II

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulatives 5- Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	-	-	-	74,5%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	4,739	2,222	7,256	46,3%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	10,245	7,548	12,942	66,8%
Adjuvante Chemotherapie	10,872	<0,001	22,575	57,1%
keine perioperative Therapie	7,986	5,073	10,900	67,7%
Gesamt	8,652	6,640	10,663	62,48%

Im paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes (Tabelle 205) zeigte keine Therapie ein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 205: Log-Rank Test für das fernmetastasenrezidivfreie Überleben für das UICC Stadium II

Therapie	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz.	Neoadjuvante Radio-(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio-(Chemo)-therapie	Adjuvante Chemotherapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz		,083	,353	,178	,254
Neoadjuvante Radio(Chemo)-therapie ohne Adjuvanz	,083		,358	,922	,335
Adjuvante Radio(Chemo)-therapie	,353	,358		,342	,926
Adjuvante Chemotherapie	,178	,922	,342		,418
Keine perioperative Therapie	,254	,335	,926	,418	

In der uni- und multivariablen Cox-Regression für das fernmetastasenrezidivfreie Überleben zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber keine der weiteren Therapiegruppen ein signifikantes Ergebnis (Tabelle 206).

Tabelle 206: Uni- und multivariable Cox-Regression für das fernmetastasenrezidivfreies Überleben für das UICC Stadium II

Variablen	<i>p</i>	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,456	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,091	2,102	,889	4,969
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,325	1,438	,698	2,964
Adjuvante Chemotherapie	,152	2,169	,752	6,258
Keine perioperative Therapie	,273	1,467	,739	2,915
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,903	1,000		
R(CT) neoadjuvant -adjuvant	,846	1,099	,424	2,844
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,975	1,013	,445	2,305
Adjuvante Chemotherapie	,432	1,653	,472	5,785
Keine perioperative Therapie	,882	,943	,436	2,040

3.2.10.2 Das Fernmetastasenrezidivfreies Überleben für das UICC Stadium III

Zusammenfassung:

Die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz im UICC Stadium III zeigte im Log-Rank Test gegenüber allen Therapiegruppen, außer der adjuvanten Chemotherapie, einen signifikanten Unterschied. In der univariablen Cox-Regression erwies die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen signifikant besseres fernmetastasenrezidivfreie Überleben gegenüber allen zu vergleichenden Therapiegruppen. In der multivariablen Cox-Regression zeigte sich dieser Überlebensvorteil gegenüber der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und der Therapiegruppe keine perioperative Therapie signifikant.

Innerhalb des UICC Stadium III mit 267 Patienten überlebten bis zum Cut-off Datum 53,6% (N=142) fernmetastasenrezidivfrei (Tabelle 207).

Innerhalb der Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz überlebten 74,6% der Patienten ohne ein Fernmetastasenrezidiv aufzuweisen. In der Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie waren es 63,5% und in der Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 53,8%. Die adjuvante Radio(Chemo)therapie zeigte einen Wert von 41,5% und den niedrigsten prozentuelle Anteil erbrachte die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie mit 25,8%.

Tabelle 207: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das fernmetastasenrezidivfreie Überleben für das UICC Stadium III

Radiochemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	63	16	47	74,6%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	39	18	21	53,8%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	82	48	34	41,5%
Adjuvante Chemotherapie	52	19	33	63,5%
keine perioperative Therapie	31	23	8	25,8%
Gesamt	267	124	142	53,6%

Die mediane fernmetastasenrezidivfreie Überlebenszeit des UICC Stadiums III betrug insgesamt 8,5 Jahre (Tabelle 208). Für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz lag die mediane Überlebenszeit bei 14,0 Jahre und lag somit am höchsten. Für die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz lag die mediane Überlebenszeit bei 10,1 Jahre und für die adjuvante Radio(Chemo)therapie bei 6,6 Jahre. Die adjuvante Chemotherapie erbrachte eine mediane fernmetastasenrezidivfreie Überlebenszeit von 10,4 Jahre und die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie 4,4 Jahre.

Das kumulative fernmetastasenrezidivfreie 5-Jahres Überleben lag für das UICC Stadium III bei 61,3%. Die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz erreichte 81,5%, die adjuvanten Chemotherapie 72,5% und der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 58,9%. Die adjuvante Radio(Chemo)therapie

zeigte ein kumulatives fernmetastasenfreies 5-Jahres Überleben von 58,1% und den schlechtesten Wert zeigte die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie mit 35,3%.

Tabelle 208: Mediane Überlebenszeit und kumulatives fernmetastasenrezidivfreies 5-Jahres Überleben für das UICC Stadium III

Therapie	Mediane Überlebenszeit	95%-Konfidenzintervall		Kumulative fernmetastasenfreie 5-Jahres Überleben
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	13,982	6,437	21,527	81,5%
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	10,078	2,127	18,029	58,9%
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	6,560	3,053	10,067	58,1%
Adjuvante Chemotherapie	10,437	2,786	18,087	72,5%
Keine perioperative Therapie	4,438	1,553	7,323	35,3%
Gesamt	8,463	6,264	10,661	61,3%

Im paarweisen Vergleich des Log-Rank Testes (Tabelle 209) zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen höchstsignifikante bis hochsignifikante Werte gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p=0<0,001$), der adjuvanten Radio(Chemo)therapie ($p=0,002$) und der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,005$). Zudem zeigten die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p=0,018$), die adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,007$) und die adjuvante Chemotherapie ($p=<0,001$) signifikanten Unterschied gegenüber der der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie.

Tabelle 209: Log Rank Test für das fernmetastasen rezidivfreies Überleben des UICC Stadiums III

Therapie	Neoadjuvante Radiochemo- therapie mit Adjuvanz	Neoadjuvante Radio(Chemo)- therapie ohne Adjuvanz	Adjuvante Radio- (Chemo) therapie	Adjuvante Chemo- therapie	Keine perioperative Therapie
Neoadjuvante Radiochemo- therapie mit Adjuvanz		,005	,002	,079	<0,001
Neoadjuvante Radio(Chemo)- therapie ohne Adjuvanz	,005		,924	,270	,018
Adjuvante Radio(Chemo)- therapie	,002	,924		,180	,007
Adjuvante Chemotherapie	,079	,270	,180		<0,001
Keine perioperative Therapie	<0,001	,018	,007	<0,001	

In der univariablen Cox-Regression zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber allen weiteren Therapiegruppen ein besseres fernmetastasenrezidivfreie Überleben, dieser Vorteil war bis für die adjuvante Chemotherapie signifikant (Tabelle 210). Den signifikantesten Vorteil zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der Therapiegruppe

ohne perioperative Therapie ($p=0<0,001$, HR: 4,874, 95%-KI: 2,565 - 9,262) gefolgt von der adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p = 0,002$, HR 2,447, 95- %- KI: 1,384 - 4,326) und der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p = 0,009$, HR 2,448, 95- %- KI: 1,247 - 4,804). Der Überlebensvorteil gegenüber der adjuvanten Chemotherapie zeigte keinen signifikanten p-Wert jedoch eine Hazard Ratio von 1,7.

In der multivariable Cox-Regression zeigte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber den Therapiegruppen ohne perioperative Therapie($p=0,015$, HR: 2,395, 95- %- KI: 1,186 - 4,836) und neoadjuvanter Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ($p = 0,028$, HR:2,188, 95- %- KI: 1,087 - 4,405) ein signifikant besseres fernmetastasenfreies Überleben.

Tabelle 210: Uni- und multivariable Cox-Regression für Fernmetastasen rezidivfreies Überleben für das Stadium UICC III

Variablen	<i>p</i>	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Univariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	<0,001	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,009	2,448	1,247	4,804
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,002	2,447	1,384	4,326
Adjuvante Chemotherapie	,117	1,703	,875	3,313
Keine perioperative Therapie	<0,001	4,874	2,565	9,262
Multivariabel				
Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz	,079	1,000		
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	,028	2,188	1,087	4,405
Adjuvante Radio(Chemo)therapie	,092	1,704	,917	3,167
Adjuvante Chemotherapie	,413	1,339	,666	2,692
Keine perioperative Therapie	,015	2,395	1,186	4,836

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den multivariablen Cox-Regressionen

Im nachfolgenden Text sollen die Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression aus den verschiedenen untersuchten Therapiegruppen gegenüber der Referenzgruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zusammenfassend erläutert werden.

3.3.1 Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz vs. neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz

Die Referenzgruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte gegenüber der neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz Vorteile in allen untersuchten Endpunkten. Auch wenn der Vorteil für die Referenzgruppe nicht immer signifikant war so war doch immer eine erhöhte Hazard Ratio der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz zu beobachten. Für das UICC Stadium II und III gemeinsam beschrieben die Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression für die Referenzgruppe ein signifikant besseres Gesamtüberleben nach perioperativer Therapie und fast aller Risikogruppen. Zudem auch für das rezidivfreie Gesamtüberleben, das lokalrezidivfreie und das fernmetastasenfreie Gesamtüberleben. Hinsichtlich der Gesamtrezidivrate, der Lokalrezidivrate und der Fernmetastasenrezidivrate zeigten die Referenzgruppe weder für die UICC Stadien II und III gemeinsam noch getrennt einen signifikanten Vorteil, jedoch deuteten die erhöhten Hazard Ratios der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz auf eine nachteilige Tendenz für eben diese.

Beim Vergleich der Hazard Ratios getrennt nach Stadium zeigt das UICC Stadium III der Therapiegruppe neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz stärker ausgeprägte Nachteile gegenüber der Referenzgruppe als im UICC Stadium II. Sodass die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz ein signifikant besseres Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-2 und N0-1 aufwies und auch ein signifikant besseres fernmetastasenfreies Gesamtüberleben. Zudem zeigte die Referenzgruppe im UICC Stadium III einen knapp nicht mehr signifikanten Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens nach perioperativer Therapie, des Überlebens nach Therapie der Risikogruppe N0-1, der Gesamtrezidivrate, der Lokalrezidivrate Gesamt und bezüglich des lokalrezidivfreien Gesamtüberlebens.

Die Betrachtung der Ergebnisse für das UICC Stadium II zeigte für die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz keine signifikanten und auch keine knapp signifikanten Vorteile. Die Hazard Ratios der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz zeigten keinen Wert über 1,5.

Tabelle 211: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den multivariablen Cox-Regressionen für neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz vs. der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz (Referenzgruppe)

Vergleich der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant mit der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvant (Referenzgruppe)						
Untersuchte Endpunkte der Gruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvant	UICC Stadium					
	UICC II&III		UICC II		UICC III	
	<i>p</i>	HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>	HR
Gesamtüberleben nach perioperativer Therapie	,020	1,976	,651	1,269	,063	1,990
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3	,019	2,153	-	-	,086	2,012
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T4	,025	9,261	-	-	,287	4,990
Überleben nach Therapie der Risikogruppe N0-1	,044	1,850	-	-	,064	2,106
Überleben nach Therapie der Risikogruppe N2	,044	1,850	-	-	-	-
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3 und N0-1	,024	2,136	-	-	,048	2,345
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T4 oder N2	,115	3,566	-	-	,303	3,215
Gesamtrezidivrate	,065	1,991	,849	1,132	,056	2,495
Lokalrezidivrate gesamt	,084	4,529	,814	1,366	,061	5,759
Fernmetastasenrezidivrate gesamt	,197	1,706	,940	,943	,086	2,451
Rezidivfreies Gesamtüberleben	,025	1,866	,801	1,130	,801	1,130
Lokalrezidivfreies Gesamtüberleben	,023	1,945	,757	1,176	,062	1,998
Fernmetastasenfreies Gesamtüberleben	,026	1,862	,846	1,099	,028	2,188

3.3.2 Adjuvante Radio(Chemo)therapie vs. neoadjuvante

Radiochemotherapie mit Adjuvant

Die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant zeigte gegenüber der adjuvanten Radio(Chemo)therapie vereinzelt signifikante Unterschiede. Bei Betrachtung der Hazard Ratios über alle Endpunkte hinweg dominiert eine nachteilige Tendenz für die adjuvante Radio(Chemo)therapie. Für das Stadium II und III gemeinsam wurde für keine der Endpunkte ein signifikanter Unterschied zur Referenzgruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant ersichtlich. Die Hazard Ratio der adjuvanten Radio(Chemo)therapie lagen jedoch nachteilig für diese zwischen 1,174 und 2,384. Getrennt nach Stadium ergab die multivariable Cox-Regression zwei signifikante Ergebnisse. Die Therapiegruppe neoadjuvante

Radiochemotherapie mit Adjuvant zeigte gegenüber der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie im UICC Stadium II eine signifikanten geringere Fernmetastasenrezidivrate und im UICC Stadium III eine signifikant niedrigere Rezidivrate.

Tabelle 212: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den multivariablen Cox-Regressionen für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie vs. neoadjuvante Radio(Chemo)therapie mit Adjuvant (Referenzgruppe)

Vergleich der adjuvanten Radio(Chemo)therapie mit der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvant (Referenzgruppe)						
Untersuchte Endpunkte der Gruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie	UICC Stadium					
	UICC II&III		UICC II		UICCIII	
	<i>p</i>	HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>	HR
Gesamtüberleben nach perioperativer Therapie	,187	1,412	,100	1,392	,169	1,576
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3	,268	1,387	-		,304	1,448
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T4	,258	2,385	-		,063	,028
Überleben nach Therapie der Risikogruppe N0-1	,342	1,310	-		,385	1,407
Überleben nach Therapie der Risikogruppe N2	,342	1,310	-		-	-
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3 und N0-1	,375	1,329	-		,428	1,403
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T4 oder N2	,311	1,945	-		,646	1,619
Rezidivrate gesamt	,146	1,597	488	,647	,045	2,266
Lokalrezidivrate gesamt	,445	1,930	,134	7,896	,861	,798
Fernmetastasenrezidivrate gesamt	,652	1,174	,044	,166	,109	2,041
Rezidivfreies Überleben gesamt	,124	1,456	,818	1,100	,818	1,100
Lokalrezidivfreies Überleben gesamt	,125	1,494	,331	1,562	,156	1,599
Fernmetastasenfreies Überleben gesamt	,196	1,372	,975	1,013	,092	1,704

3.3.3 Adjuvante Chemotherapie vs. neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvant

Der Vergleich der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit der adjuvanten Chemotherapie ergab in der multivariablen Cox-Regression nur einen signifikanten Vorteil für die Referenzgruppe und zwar für die Lokalrezidivrate im UICC Stadium II. Die Betrachtung der Hazard Ratio aller Endpunkte ergibt ein nachteiliges Bild für die adjuvante Chemotherapie gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit vereinzelt positiven Tendenzen durch Hazard Ratios unter 1 für die adjuvante Chemotherapie. Diese zeigten sich für die folgende vier Endpunkte. Überleben nach Therapie der Risikogruppe N2 für die UICC Stadien II und III gemeinsam, für die Fernmetastasenrezidivrate gesamt im UICC Stadium II, für das Überleben nach Therapie der Risikogruppe N0-1 und der Risikogruppe T1-3 und N0-1 für das UICC Stadium III.

Tabelle 213: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den multivariablen Cox-Regressionen für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie mit Adjuvanz vs. adjuvante Chemotherapie

Therapiegruppe adjuvante Chemotherapie vs. neoadjuvante Radio(Chemo)therapie mit Adjuvanz						
Untersuchter Endpunkt in Gruppe	UICC Stadium					
	UICC II&III		UICC II		UICC III	
	<i>p</i>	HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>	HR
Gesamtüberleben nach perioperativer Therapie	,587	1,614	0,260	2,192	,615	1,209
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3	,578	1,207	-	-	,656	1,194
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T4	,653	1,808	-	-	,781	1,655
Überleben nach Therapie der Risikogruppe N0-1	,935	1,310	-	-	,784	,882
Überleben nach Therapie der Risikogruppe N2	,935	,971	-	-	-	-
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3 und N0-1	,861	1,069	-	-	,953	,973
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T4 oder N2	,542	1,566	-	-	,641	1,676
Rezidivrate gesamt	,553	1,249	,900	1,119	,359	1,513
Lokalrezidivrate gesamt		1,288	,022	78,740	,821	1,323
Fernmetastasenrezidivrate gesamt	,736	1,143	,616	,555	,287	1,664
Rezidivfreies Überleben gesamt	,441	1,250	,514	1,513	,514	1,513
Lokalrezidivfreies Überleben gesamt	,417	1,288	,294	2,074	,462	1,313
Fernmetastasenfreies Überleben gesamt	,573	1,179	,432	2,169	,413	1,339

3.3.4 Keine perioperative Therapie vs. neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz

Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie über die Stadien hinweg betrachtet ein besseres Gesamtüberleben, was aus den signifikanten besseren Überleben der Risikogruppen im UICC Stadium III zu resultierten scheint. Die Untersuchung der Rezidivraten und des rezidivfreien Überlebens zeigte für die

Therapiegruppe ohne perioperative Therapie im UICC Stadium II gegenüber der Referenzgruppe eine knapp positive jedoch nicht signifikante Tendenz mit einer Hazard Ratio unter 1 für die Endpunkte Rezidivrate, Lokalrezidivrate, Fernmetastasenrezidivrate, rezidivfreies Überleben, lokalrezidivfreies Überleben und fernmetastasenfreies Überleben. Das UICC Stadium III der Therapiegruppe keine perioperative Therapie zeigte einen signifikant schlechteres lokalrezidivfreies und fernmetastasenfreies Überleben. Des Weiteren erwies die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie UICC Stadium III für die Endpunkte Rezidivrate, Lokalrezidivrate und Fernmetastasenrezidivrate durch eine Hazard Ratio von 1,4 bis 2,8 eine nachteilige Tendenz.

Tabelle 214: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den multivariablen Cox-Regressionen für die Therapiegruppe keine perioperative Therapie vs. neoadjuvante Radio(Chemo)therapie mit Adjuvanz

Therapiegruppe: keine perioperative Therapie vs. neoadjuvante Radio(Chemo)therapie mit Adjuvanz						
Untersuchter Endpunkt in Gruppe	UICC Stadium					
	UICC II&III		UICC II		UICC III	
	p	HR	p	HR	p	HR
Gesamtüberleben nach perioperativer Therapie	,077	1,621	,124	1,007	,006	2,788
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3	,046	1,857	-	-	,001	3,651
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T4	,445	1,702	-	-	,781	,649
Überleben nach Therapie der Risikogruppe N0-1	,210	1,431	-	-	,006	3,144
Überleben nach Therapie der Risikogruppe N2	,210	1,431	-	-	-	-
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3 und N0-1	,200	1,517	-	-	,012	3,130
Überleben nach Therapie der Risikogruppe T4 oder N2	,258	2,079	-	-	,384	2,587
Rezidivrate	,500	1,280	,521	,711	,266	1,830
Lokalrezidivrate	,769	1,300	,714	,612	,438	2,776
Fernmetastasenrezidivrate	,728	1,103	,385	,603	,605	1,399
Rezidivfreies Überleben	,131	1,468	,858	,932	0,006	2,788
Lokalrezidivfreies Überleben	,074	1,629	,923	,958	,005	2,830
Fernmetastasenfreies Überleben	,120	1,488	,882	,943	,015	2,395

4 Diskussion

4.1 Methodik und Fragestellung

In dieser Dissertation wurden die perioperativen Therapien neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz, adjuvante Radio(Chemo)therapie, adjuvante Chemotherapie und keine perioperative Therapie und deren Ergebnisqualität bei rektalen Adenokarzinomen im oberen Drittel bei 427 Patienten im UICC Stadium II und III mit Erstdiagnose zwischen dem 01.01.2002 bis 31.12.2016 unter Berücksichtigung des TNM und weiterer

Variablen in einer retrospektiven Kohortenanalyse anhand von Daten des Krebsregisters am Tumorzentrum Regensburg untersucht.

Fragestellung der Studie war die Verteilung der perioperativen Therapien auf das Patientenkollektiv sowie das Gesamtüberleben, Rezidivraten und das rezidivfreie Überleben eben dieser in Abhängigkeit von der perioperativen Therapie und weiteren Einflussfaktoren.

4.1.1 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

In den Überlebensanalysen dieser Studie wurden die therapiebedingte mediane Überlebenszeit und das kumulative 5-Jahres-Überleben der Patienten in den UICC Stadien II und III und von verschiedenen Risikogruppen geschätzt. Es wurden zudem die kumulative Rezidivrate, die Lokalrezidivrate und die Fernmetastasenrezidivrate geschätzt. Ebenso wie das rezidivfreie Gesamtüberleben wie auch das lokalrezidivfreie und das fernmetastasenfreie Überleben geschätzt. Beim Vergleich der UICC Stadien und der perioperativen Therapie waren signifikante Unterschiede zu beobachten, die nachfolgend erläutert werden.

4.1.2 Signifikante Einflussvariablen für das Überleben

Folgende Variablen zeigen einen signifikanten bis hochsignifikanten Einfluss auf das Überleben: Diagnosealter, Charlson Comorbidity Score, Lymphgefäß- und Veneninvasion.

Die Patientengruppen mit einem Diagnosealter von unter 50 Jahren, 50-59 Jahren und 60-69 Jahren zeigten im Log-Rank Test einen hochsignifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Patientengruppen mit einem Diagnosealter von 70-79 ($p < 0,001$) und 80 Jahre oder älter ($p < 0,001$). Patienten ohne Begleiterkrankungen (mit einem Charlson Comorbidity Score von 2) zeigten einen hochsignifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit einem Charlson Comorbidity Score von über 2 ($p < 0,001$). Des Weiteren zeigten Patienten mit einer negativen Lymphgefäßinvasion und/oder einer negativen Veneninvasion einen hochsignifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit einer positiven Lymphgefäßinvasion ($p = 0,004$) und/oder Veneninvasion ($p = 0,003$),

4.1.3 Therapieverteilung und Einflussvariablen der Therapiewahl

In dem Patientenkollektiv der UICC Stadien II und III gemeinsam wurde die adjuvante Radio(Chemo)therapie am häufigsten durchgeführt (28,6%), gefolgt von der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz (22,2%) und keiner perioperativen Therapie (22,2%) zu gleichen Teilen (Abbildung 28). Die adjuvante Chemotherapie wurde für 13,8% der Patienten gewählt und die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz für 13,1% der Patienten.

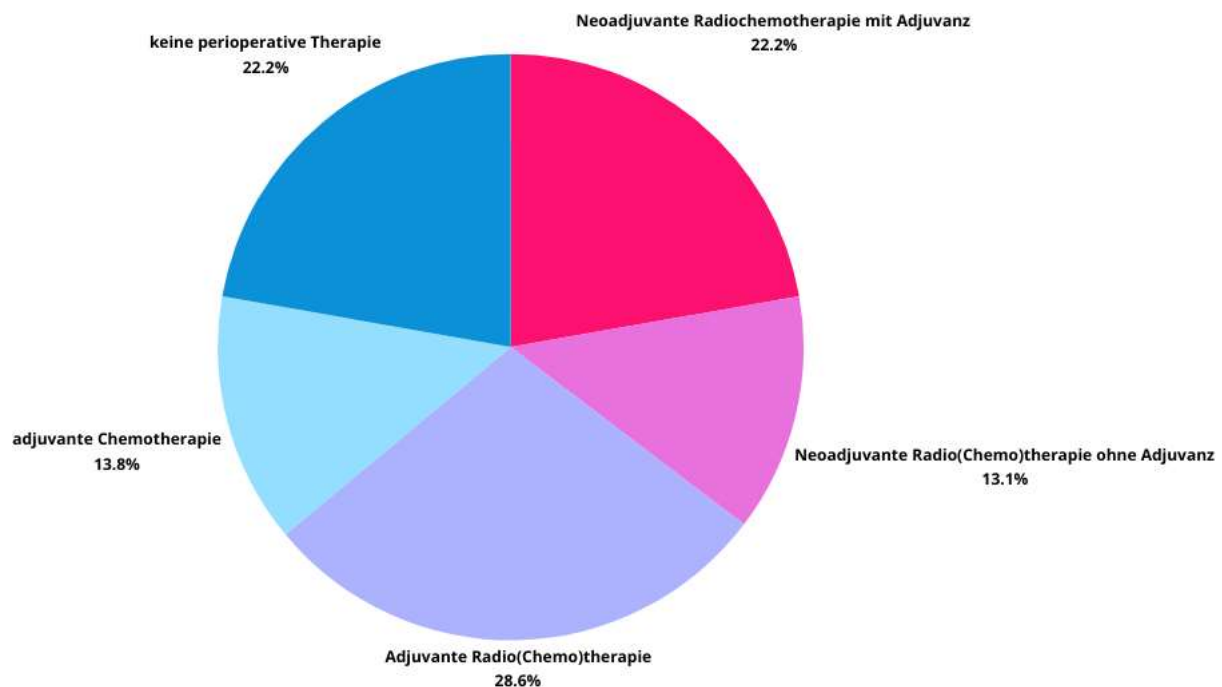


Abbildung 28: Verteilung der perioperativen Therapien für die UICC Stadien II und III gemeinsam

Die meisten Patienten im UICC Stadium II (40%) wurden nicht perioperativ behandelt (Abbildung 29). Ein Viertel der Patienten (25,0%) erhielt eine adjuvante Radio(Chemo)therapie und ein Fünftel eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz (20,0%). An vorletzter Stelle stand die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz (10,6%) und am geringsten war der Anteil der adjuvanten Chemotherapie (4,4%).

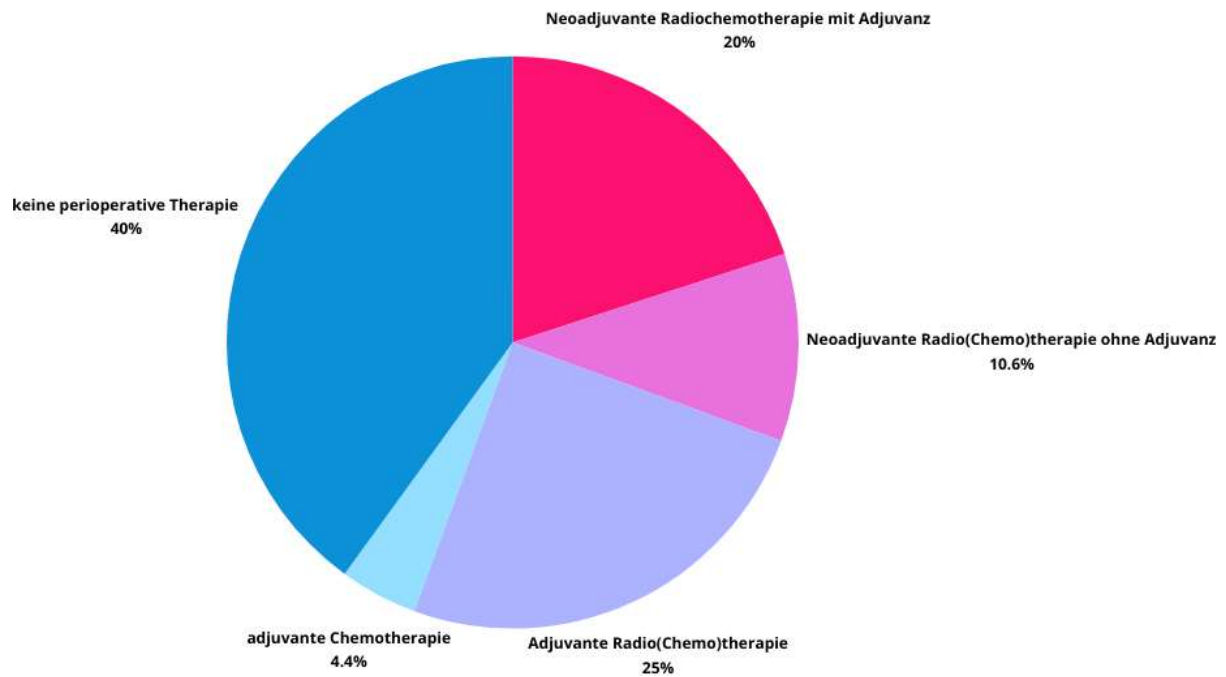


Abbildung 29: Verteilung der perioperativen Therapien für das UICC Stadium II

In dem Patientenkollektiv des UICC Stadiums III wurde die adjuvante Radio(Chemo)therapie (30,7%) am häufigsten durchgeführt, gefolgt von der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz (23,6%), der adjuvanten Chemotherapie (19,5%), der neoadjuvanten Radiochemotherapie ohne Adjuvanz (14,6%) und am geringsten war der Anteil an Patienten, die keine perioperative Therapie erhielten (11,6%) (Abbildung 30) .

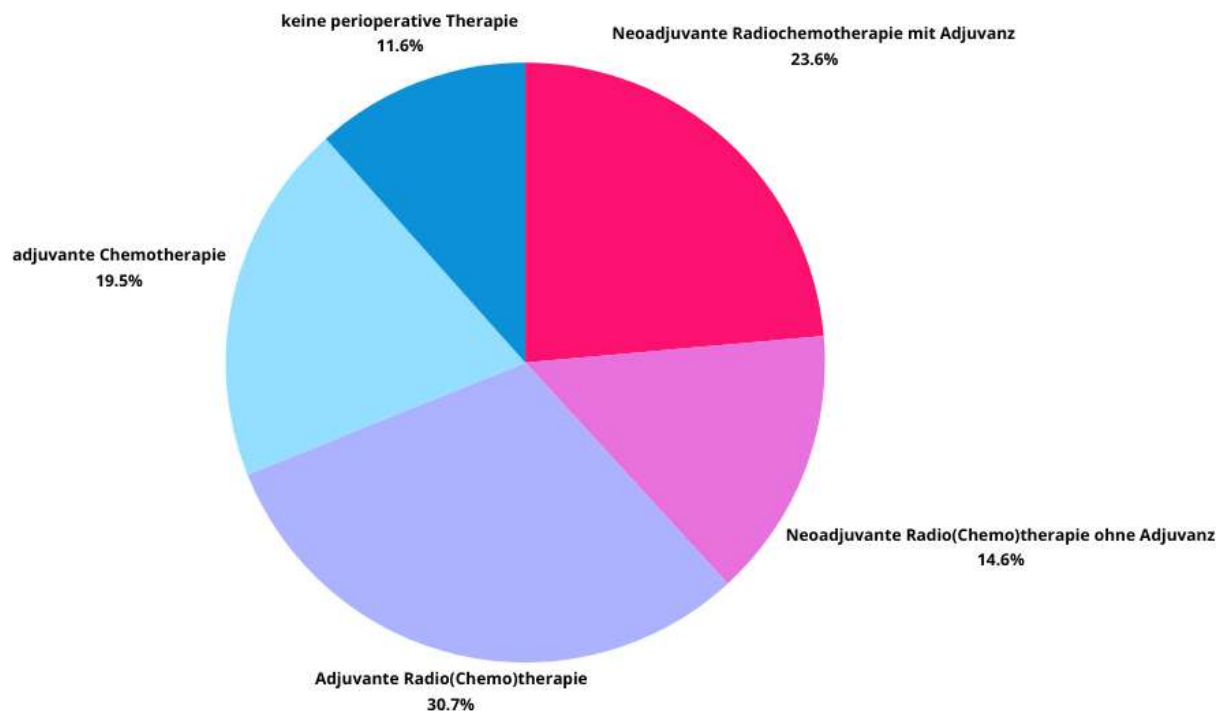


Abbildung 30: Verteilung der perioperativen Therapien für das UICC Stadium III

Die Patientencharakteristika wie Patientengeschlecht und der Charlson Comorbidity Score zeigten keinen erkennbaren Einfluss auf die Therapiewahl. Demgegenüber zeigte das Diagnosealter einen hochsignifikanten Einfluss auf die Therapiewahl. Patienten mit einem Diagnosealter von <50 Jahre und 50-59 Jahren erhielten bevorzugt eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, Patienten mit einem Diagnosealter von 60-69 Jahren eine adjuvante Radio(Chemo)therapie und Patienten mit 70-79 Jahren und ab 80 Jahren keine perioperative Therapie. Durch die erhöhte Toxizität der neoadjuvante Radiochemotherapie mit folgender Adjuvanz im Vergleich zur adjuvanten Radio(Chemo)therapie ist anzunehmen, dass eher die fitteren und jüngeren Patienten eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten und Patienten ab einem Diagnosealter von 60 Jahren vorzugsweise eine adjuvante Radio(Chemo)therapie oder adjuvante Chemotherapie erhielten.

4.1.4 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit vorangegangenen Studien

Tabelle 215: Übersicht von großen vorangegangenen Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit der perioperativen Therapie bei rektalen Adenokarzinomen im oberen Drittel

Studie	Therapieschema	Teilnehmer	Stadium	5-Jahres Überleben	5-Jahres Lokal rezidiv rate
Metaanalyse zur Rolle der adjuvanter Therapie nach neo- adjuvanter Therapie	Neoadjuvante Radiochemo- therapie mit Adjuvanz vs. neoadjuvante Radiochemo- therapie ohne Adjuvanz	1196	UICC II - III	p=0.775	-
CAO/ARO/AI O-94 Studie	Neoadjuvante Radiochemo- therapie mit adjuvanter Chemotherapie vs. adjuvante Radiochemo- therapie	799	UICC II - III	76% vs. 74%, p=0,8	6% vs.13%, p=0,006
TME-Trial	Neoadjuvante Kurzzeitbestrah- lung mit OP vs. OP	1805	UICC I - IV	64.2% vs. 63.5%, p=0.902	p<0,001 oberes Rektumd rittel: p=0,122
Swedish rectal cancer Trial	Neoadjuvante Radiochemo- therapie vs. Keine perioperative therapie	908	UICC I - III	58% vs. 48%, p< 0,004	11% vs. 27%, p< 0,001

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

Vergleich: Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz vs. neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz

Beschreibung der Studie: die Metaanalyse verglich anhand von 1196 Patienten des UICC Stadium II und III mit R0 reseziertem Rektumkarzinom die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit der neoadjuvanter Radiochemotherapie ohne Adjuvanz.

Ergebnisse der Studie: Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte für Rektumkarzinome im oberen Rektumdrittel (10-15 cm von der Anokutanlinie entfernt) eine signifikant geringere Fernmetastasenrezidivrate ($p=0.025$) und ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben ($p=0.005$) als die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz.

Vergleich mit eigenen Ergebnissen: Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung decken sich mit den Ergebnissen der Metaanalyse, jedoch sind die Werte in dieser Arbeit nicht so signifikant. Die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte gegenüber der neoadjuvanter Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz für das UICC Stadium II und III gemeinsam ein relativ geringere Fernmetastasenrezidivrate ($p=0,197$) und eine signifikant besseres rezidivfreies Überleben ($p=0,025$).

Tabelle 216: Multivariable Cox-Regression der Fernmetastasenrezidivrate für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz für das UICC Stadium II und III gemeinsam

Fernmetastasenrezidivrate	<i>p</i>	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz UICC Stadium II und III gemeinsam	,197	1,706	,757	3,842

Tabelle 217: Multivariable Cox-Regression des rezidivfreien Überlebens für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz für das UICC Stadium II und III gemeinsam

Rezidivfreies Überleben	<i>p</i>	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz UICC Stadium II und III gemeinsam	,025	1,866	1,082	3,215

4.1.4.2 Die CAO/ARO/AIO-94 Studie – Sauer et al., 2004

Vergleich: Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz mit adjuvanter Radiochemotherapie.

Beschreibung der Studie: 823 Patienten mit Rektumkarzinomen im UICC Stadium II und III (definiert als Tumoren mit einem aboralen Tumorrand bis 16 cm von der Anokutanlinie) wurden randomisiert in 2 Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe erhielt eine präoperative Radiochemotherapie, anschließende Operation und danach eine adjuvante Chemotherapie. Die zweite Gruppe erhielt nach der Operation eine adjuvante Radiochemotherapie.

Ergebnisse der Studie: Die Studie zeigte für die Therapiegruppe neoadjuvante Radiochemotherapie mit adjuvanter Chemotherapie für das obere Rektumdrittel eine 5-Jahres Lokalrezidivrate von 2,5% (gesamtes Rektum: 4,7%) und 2,7% für die Therapiegruppe adjuvante Radiochemotherapie (gesamtes Rektum: 8,8%). Für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie lag die 5-Jahres Lokalrezidivrate bei 10,4% (gesamtes Rektum: 12,5%). In der multivariablen Cox-Regressionsanalysen bezüglich des ganzen Rektums konnten keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der kumulativen Rezidivrate, Fernmetastasenrezidivrate oder dem rezidivfreien Überlebens festgestellt werden.

Vergleich mit eigenen Ergebnissen: Die eigenen Ergebnisse konnten die geringere Lokalrezidivrate des oberen Rektumdrittels bestätigen: die kumulative 5-Jahres Lokalrezidivrate für die UICC Stadien II und III gemeinsam lag für die Therapiegruppen Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz bei 2,1%, für adjuvante Radio(Chemo)therapie bei 5,9% und bei keiner perioperativen Therapie ebenfalls bei 5,9%. Diese Unterschiede zeigten in der multivariablen Cox-Regression jedoch keine Signifikanz: Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz gegenüber Adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,445$) und keiner perioperativen Therapie

($p=0,769$). In dieser Arbeit zeigte sich bezüglich der Lokalrezidivrate für das UICC Stadium II und III gemeinsam und UICC Stadium II und III getrennt kein signifikantes Ergebnis.

4.1.4.3 TME-Trial – Peeters et al., 2007

Vergleich: Neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung mit alleiniger Operation

Beschreibung der Studie: In einer randomisierten Studie, durchgeführt von Januar 1996 bis Dezember 1999, wurden 1805 Patienten mit resektablem Rektumkarzinom der Stadien I-IV (überwiegend Stadien I-III) in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe erhielt eine isolierte Operation nach TME-Standard und die zweite Gruppe eine neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung mit 5x5 Gy gefolgt von einer Operation unter TME-Standard.

Ergebnisse der Studie: Es zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil bezüglich der Lokalrezidivrate für die präoperativ vorbehandelte Therapiegruppe gegenüber der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie ($p<0,001$). In der Subgruppenanalysen zeigte sich jedoch, dass der Unterschied der Lokalrezidivraten für Karzinome im oberen Drittel nicht signifikant war (3.7% versus 6.2% ($p=0,122$)). Die Autoren schlussfolgerten, dass bei Patienten mit Karzinomen im oberen Rektumdrittel die Indikation für eine neoadjuvanten Radiotherapie kritisch gesehen werden müsse.

4.1.4.4 Swedish rectal cancer Trial - Folkesson et al. 2005

Vergleich: Neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung mit alleiniger Operation

Beschreibung der Studie: von 1987 bis 1990 wurden 1168 Patienten in 2 Gruppen unterteilt. Gruppe 1 (454 Patienten) erhielt eine Operation ohne perioperative Therapie und Gruppe 2 (454 Patienten) erhielt eine neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung (25 GY in 5 Tagen) gefolgt von der Operation eine Woche nach der Bestrahlung.

Ergebnisse der Studie: Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil ($p=0,008$) sowie eine signifikant geringere Lokalrezidivrate ($p = 0,03$) der bestrahlten Gruppe gegenüber der Gruppe, die eine alleinige Operation erhielten. Die Autoren beobachteten, dass die Lokalrezidivrate in allen Rektumabschnitten abnahm, jedoch waren die Werte ab einer Höhe von 10 cm nicht mehr signifikant ($p = 0,3$), (35).

Vergleich mit eigenen Ergebnissen: Da in der vorliegenden Studie nicht nach Art der präoperativen Bestrahlung unterschieden wurde, kann man die Studien nur schwer vergleichen.

4.1.5 Betrachtung der eigenen Ergebnisse

Die Therapiegruppe der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz zeigte in der vorliegenden retrospektiven Studie gegenüber den Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz, adjuvante Radio(Chemo)therapie, adjuvante Chemotherapie und der Therapiegruppe ohne perioperative Therapie mehrere signifikante Vorteile bezüglich des Gesamtüberlebens, des rezidivfreien Überlebens und der Rezidivrate. Dies sollen nachfolgen getrennt nach Therapiegruppe erläutert werden.

4.1.5.1 Betrachtung der neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz im Vergleich zur neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz

Die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz zeigte gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz die meisten und signifikantesten Nachteile. Die mediane Überlebenszeit der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz lag für die UICC Stadien II und III gemeinsam bei 8,2 Jahren. Das kumulative 5-Jahres Überleben betrug 61,5% und war damit das niedrigste aus allen zu vergleichenden Therapiegruppen. Dementsprechend zeigte die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz für die UICC Stadien II und III gemeinsam ein signifikant schlechteres Überleben als die Referenzgruppe ($p=0,02$, HR:1,976, 95%-KI.:1,112-3,410). Getrennt nach Stadium zeigte das kumulative 5-Jahres Überleben für das UICC Stadium II mit 52,3% ein relativ schlechteres Überleben ($p=0,651$) gegenüber der Referenzgruppe und das UICC Stadium III mit 66,2% einen knapp nicht mehr signifikanten Nachteil ($p=0,063$). für das kumulative Überleben gegenüber der Referenzgruppe.

Die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz beschrieb für alle Risikogruppen ein relativ schlechteres Überleben gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz. Die Hazard Ratios für die Risikogruppen reichten von 2,012 (Risikogruppe T1-3 Stadium UICC III) bis 4,990 (Risikogruppe T4 Stadium UICC III). Für die Risikogruppe T1-3 und N0-1 im UICC Stadium III wurde ein

signifikanter Überlebensnachteil ($p=4,048$ HR.:2,345, 95%-KI.:1,006-5,468) ersichtlich.

Die kumulative 5-Jahres Rezidivrate lag für die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz 27,4%, singulär für das UICC Stadium II bei 32,7% und für das UICC Stadium III 25,0 % bei. Die Rezidivrate war somit in allen Stadien relativ höher und für das UICC Stadium III alleine knapp nicht mehr signifikant ($p=0,056$) höher als die der Referenzgruppe. Die Lokalrezidivrate und auch die Fernmetastasenrezidivrate der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz waren relativ höher als die der Referenzgruppe und zeigte für die Stadien UICC II und III gemeinsam und UICC III alleine die höchsten Hazard Ratios von allen weiteren Therapiegruppen. Ausgenommen die Fernmetastasenrezidivrate für das UICC Stadium II war relativ geringer mit einer Hazard Ratio von 0,943 gegenüber der der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz.

Das rezidivfreie kumulative 5-Jahres Überleben für die UICC Stadien II und III gemeinsam lag bei 58,4% und war signifikant schlechter als das der Referenzgruppe ($p=0,025$, HR: 1,866, 95%-KI.:1,082-3,215). Es bestanden für das UICC Stadium II und III gemeinsam ein signifikant schlechteres lokalrezidivfreies Überleben ($p=,023$, HR: 1,945, 95%-KI.:1,095-3,456) wie auch ein signifikant schlechteres fernmetastasenfreies Überleben ($p=0,026$, HR:1,862, 95%-KI.: 1,079-3,213). Für das UICC Stadium III der neoadjuvanten Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz wurde ein relativ schlechteres lokalrezidivfreies Überleben ($p=0,06$) und ein signifikant nachteiliges fernmetastasenfreies Überleben ($p = 0,028$, HR:2,188, 95- %- KI: 1,087 - 4,405) ersichtlich.

4.1.5.2 Betrachtung der adjuvanten Radio(Chemo)therapie im Vergleich zur neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz

Die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie zeigte eine mediane Überlebenszeit von 8,5 Jahren und eine kumulative 5-Jahres Überleben von 69,3%. Die multivariable Cox-Regression ergab für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie ($p=0,187$) und getrennt nach Stadium (UICC II: $p=0,471$, UICC III: $p=0,169$) ein relativ schlechteres Gesamtüberleben als die Referenzgruppe.

Die kumulative 5-Jahres Rezidivrate für die Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie im UICC Stadium II und III gemeinsam betrug 30,2% und zeigte damit den prozentuell höchsten Wert von allen untersuchten Therapiegruppen. Ursächlich dafür scheint die signifikant hohe Rezidivrate des UICC Stadiums III zu sein ($p=0,045$, HR: 2,266, 95%-KI.: 1,017 - 5,047). Die Lokalrezidivrate der adjuvanten Radio(Chemo)therapie war für die UICC Stadien II und III gemeinsam ($p=0,445$) und getrennt (UICC II: $p=0,134$, UICC III: $p=0,861$) relativ schlechter als die der Referenzgruppe. Auch die Fernmetastasenrezidivrate zeigte für das UICC Stadium II und III gemeinsam ($p=0,652$) und III alleine ($p=0,109$) einen relativen Nachteil. Die multivariable Cox-Regression für UICC Stadium II der adjuvanten Radio(Chemo)therapie ergab eine signifikant geringere Fernmetastasenrezidivrate als die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz ($p=0,044$, HR: 0,166, 95%-KI.: 0,029-0,952).

Das rezidivfreie kumulative 5-Jahres Überleben der Therapiegruppe adjuvante Radio(Chemo)therapie betrug für die UICC Stadien II und III gemeinsam 95,8% und zeigte in der multivariablen Cox-Regression gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz einen relativen Überlebensnachteil ($p=0,124$). Die Untersuchung der einzelnen Stadien und Rezidive zeigte durchgängig eine nachteilige wenn auch nicht signifikante Tendenz für die adjuvante Radio(Chemo)therapie gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz.

4.1.5.1 Die adjuvante Chemotherapie im Vergleich zur neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz

Die adjuvante Chemotherapiegruppe erreichte eine mediane Überlebenszeit von 10,9 Jahren und ein kumulatives 5-Jahres Überleben von 80,7%. Die multivariable Cox-Regression zeigte ein relativ schlechteres Überleben ($p=0,587$) für die adjuvante Chemotherapie gegenüber der Referenzgruppe. Getrennt nach Stadium zeigte sich ebenfalls für UICC Stadium II ($p=0,260$) und UICC Stadium III ($p=0,615$) ein relativ nachteiliges Überleben. Das Gesamtüberleben der einzelnen Risikogruppen der adjuvante Chemotherapie ergab mehrheitlich relative Überlebensnachteile und vereinzelte Tendenzen für einen Überlebensvorteil gegenüber der Referenzgruppe. So besaßen folgende Risikogruppen ein tendenziell besseres Gesamtüberleben als

die der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz: Risikogruppe N2 für die UICC Stadien II und III gemeinsam ($p=0,935$, HR:0,971, 95%-KI.:0,479-1,968), N0-1 Stadium UICC III ($p=0,784$, H.:0,882, 95%-KI.:0,360-2,165), T1-3 und N0-1 Stadium UICC III ($p=0,953$, HR:0,973, 95%-KI.:0,386-2,450)

Die kumulative 5-Jahres Rezidivrate für die adjuvante Chemotherapie betrug 23,7%. Die Betrachtung der einzelnen Stadien und der Lokal- als auch der Fernmetastasenrezidivrate getrennt ergab für das UICC Stadium II eine signifikant höhere Lokalrezidivrate ($p=0,022$, HR:78,740, 95%-KI.:1,871-3314,427) und eine relativ geringere Fernmetastasenrezidivrate im Vergleich zur neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz. Alle weiteren Werte zeigten relative Nachteile für die adjuvante Chemotherapie gegenüber der Referenzgruppe.

Das kumulative rezidivfreie 5-Jahres Überleben betrug für die adjuvante Chemotherapie 70,6% und die mediane rezidivfreie Überlebenszeit lag bei 10,4 Jahren. Die multivariable Cox-Regression bestätigte ein relativ schlechteres rezidivfreies Überleben ($p=0,441$), ein relativ schlechteres lokalrezidivfreies Überleben ($p=0,417$) und ein relativ schlechteres fernmetastasenfreies Überleben ($p=0,573$) für die UICC Stadien II und III gemeinsam als auch getrennt gegenüber der Referenzgruppe. Die Hazard Ratios zeigten Werte von 1,2 (fernmetastasenfreies Überleben UICC Stadium II und III) bis 2,1 (lokoregionäres rezidivfreies Überleben UICC Stadium II).

4.1.5.2 Die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie im Vergleich zur neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz

Die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie zeigte mehrere signifikante Nachteile gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz

Das kumulative 5-Jahres Überleben für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie im UICC Stadium II und III gemeinsam betrug 67,1%. Die mediane Überlebenszeit betrug mit 7 Jahren und war damit halb so lang wie die mediane Überlebenszeit der Referenzgruppe mit 14 Jahren. Die multivariable Cox-Regression bestätigte ein relativ schlechteres Gesamtüberleben für die Stadien II und III gemeinsam ($p=0,077$) gemeinsam und das Stadium II ($p=0,988$) allein. Für das UICC Stadium III wurde ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben errechnet ($p=0,006$,

HR:2,788, 95%-KI.:1,349-5,762). Die Betrachtung der Risikogruppen im UICC Stadium II und III gemeinsam zeigte durchgehend negative Tendenz mit Hazard Ratios von 1,4 bis 2,1. Ein signifikant schlechteres Überleben zeigte die Risikogruppe T1-3 UICC Stadium II und III ($p=0,046$, HR.:1,857, 95%-KI.:1,010-3,412) im Vergleich zu Referenzgruppe. Zudem zeigte folgende Risikogruppen des UICC Stadiums III einen signifikanten Überlebensnachteil: Risikogruppe T1-3 UICC III ($p=0,001$, HR:3,651, 95%-KI.:1,660-8,031), Risikogruppe N0-1 UICC III Therapie ($p=0,006$, HR: 3,144, 95%-KI.:1,378- 7,174) , Risikogruppe T1-3 und N0-1 UICC III($p=0,012$, HR: 3,130, 95%-KI.: 1,282-1,282).

Die kumulative 5-Jahres Rezidivrate für die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie betrug 19,0% und zeigte in der multivariablen Cox-Regression gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz eine negative Tendenz mit einem 1,3-fach höherem Risiko, ein Rezidiv zu bilden ($p = 0,500$).). Die kumulative 5-Jahres Lokal- als auch Fernmetastasenrezidivrate für die beide Stadien gemeinsam als auch getrennt zeigte eine durchgehend relativ nachteilige Tendenz gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz.

Das rezidivfreie kumulative 5-Jahres Überleben im UICC Stadium II und III gemeinsam betrug 57,9% und die mediane rezidivfreie Überlebenszeit lag bei 5,6 Jahren. Die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie hatte insgesamt ($p=0,131$) ein tendenziell schlechteres rezidivfreies Überleben. Das UICC Stadium III demonstrierte ein signifikant schlechteres lokalrezidivfreies Überleben UICC Stadium III ($p=0,005$, HR:2,830, 95%-KI.: 1,369-5,853) und fernmetastasenfreies Überleben UICC Stadium III ($p = 0,015$, HR: 2,395, 95- %- KI: 1,186 - 4,836) gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz.

4.2 Limitationen und Vorteile der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit weist trotz präziser Datenerhebung und Recherche vereinzelte Limitationen auf, die in diesem Abschnitt erläutert werden.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, kam es zwangsweise zu einer ungleichen Verteilung von Risikofaktoren in den Therapiegruppen. Ältere Patienten, die eher Komorbiditäten und Risikofaktoren aufwiesen, erhielten im untersuchten Kollektiv weniger perioperative Therapie als jüngere Patienten. Diese Strukturungleichheit kann die Ergebnisse der Überlebensanalysen verzerren. In einer

randomisierten, klinischen Studie wäre dieser Effekt durch zufällige Zuordnung zu den Therapiegruppe ausgeglichen worden. Dieser Strukturungleichheit wurde versucht, durch Risikoadjustierung in Überlebensanalysen mittels multivariabler Cox-Regression zu begegnen.

Ein Nachteil besteht in der fehlenden Möglichkeit, alle Faktoren miteinzubeziehen, die das Überleben und die Rezidivraten beeinflussen. Eventuell wurden neben den einbezogenen Variablen andere Einflussfaktoren außer Acht gelassen. Diese Confounder können ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Ebenso ist eine Unvollständigkeit der Befundangaben bei einem Teil der Patienten ein bekannter Nachteil von retrospektiven Studien, weshalb sich das Patientenkollektiv letztendlich auf 427 Patienten beschränken musste und somit eine beschränkte Power und geringere Repräsentativität aufweist. Auch konnte das genaue Regime der perioperativen Therapie nicht für alle Patienten miterfasst werden, da dafür nicht ausreichend Angaben vorlagen. Es wurde primär vermerkt, ob eine perioperative Bestrahlungs- und/oder Chemotherapie durchgeführt wurde.

4.3 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die Therapie neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz für Rektumkarzinome im oberen Rektumdrittel einen eindeutigen Vorteil gegenüber den Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz, keine perioperative Therapie und adjuvante Radio(Chemo)therapie hatte.

Die adjuvante Chemotherapie zeigte in der Risikogruppe N2 für das UICC Stadium II und III gemeinsam ein geringeres relatives Risiko zu versterben, ebenso wie in der Risikogruppe N0-1 und der Risikogruppe N0-1 und T1-3 des UICC Stadiums III. Demzufolge lässt sich die Empfehlung der aktuellen Leitlinien, dass bei Vorliegen von nicht Risiko-Konstellationen eine adjuvante Chemotherapie anstatt einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz durchgeführt werden soll, vorsichtig stützen. Weitere Studien mit größeren Kollektivgruppen wären empfehlenswert, um insbesondere zu validieren, welche Therapieform bei Risikokonstellationen angezeigt ist.

5 Zusammenfassung

5.1 Hintergrund und Fragestellung

Die Empfehlungen für die perioperative Therapie der Rektumkarzinome im oberen Drittel wurden in den vergangenen Jahren mehrmals revidiert. Da es aktuell in den deutschen S3-Leitlinien keinen eindeutigen Konsens für die schonendste und effektivste perioperative Therapie gibt, wurden in dieser Studie fünf verschiedene perioperative Therapieansätze für das UICC Stadium II und III miteinander verglichen.

5.2 Methoden

Das Tumorzentrum Regensburg registrierte zwischen 2002 und 2016 427 Patienten mit primären rektalen Adenokarzinomen im oberen Rektumdrittel mit UICC Stadium II oder III. Für diese Studie wurden die Patientengruppe anhand klinischer und pathologischer Parameter untersucht. Anschließend wurde für die einzelnen UICC Stadien und die Risikogruppen nach Risikoadjustierung mittels uni- und multivariable Cox-Regression Gesamtüberleben, Rezidivrate und rezidivfreies Überleben geschätzt.

5.3 Ergebnisse

Die multivariable Cox-Analyse zeigte für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz einen signifikanten Überlebensnachteil für das UICC Stadium II und III gemeinsam ($p=0,020$, HR für neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz vs. mit Adjuvanz: 1,976, 95%-KI.: 1,112-3,410), wie auch für die folgenden Risikogruppen: T1-3 UICC Stadium II und III ($p=0,019$, HR: 2,153, 95%-KI.: 1,136- 4,079), Risikogruppe T4 UICC Stadium II und III ($p=0,025$, HR: 9,261, 95%-KI.: 1,324 - 64,787), Risikogruppe N0-1 UICC Stadium II und III ($p=0,044$, HR: 1,850, 95%-KI.: 1,018- 3,363), Risikogruppe N2 UICC Stadium II und III ($p=0,003$, HR: 2,376, 95%-KI.: 1,340-4,211), Risikogruppe T1-2, N0-1 UICC Stadium II und III ($p=0,001$, HR: 2,724, 95%-KI.: 1,473-5,040). Des Weiteren wurde für die neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz gegenüber der Referenzgruppe ein signifikanter Nachteil für das rezidivfreie Überleben ($p=0,025$, HR: 1,866, 95%-KI.: 1,082-3,215) – zudem für das lokalrezidivfreie Überleben ($p=0,023$, HR: 1,945, 95%-KI.: 1,095-3,456) und das fernmetastasenfreie Überleben ($p=0,026$, HR: 1,862, 95%-KI.: 1,079-3,213) ersichtlich.

Die Therapiegruppe ohne perioperative Therapie zeigte für die Risikogruppe T1-3 für das UICC Stadium II und III gemeinsam ein signifikant schlechteres Überleben ($p=,046$, HR: 1,857, 95%-KI.: 1,010-3,412) gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz. Zudem signifikante Nachteile für das UICC Stadium III der Endpunkte: Risikogruppe T1-3 UICC Stadium III ($p=0,001$, HR:3,651, 95%-KI.:1,660-8,031) , Risikogruppe N0 -1 ($p=0,006$, HR: 3,144, 95%-KI.:1,378-7,174), Risikogruppe Stadium UICC III T1-3 und N0-1 (neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz: $p=0,048$, HR:2,345, 95%-KI.:1,006-5,468 und keine perioperative Therapie/k.A.: $p=0,012$, HR: 3,130, 95%-KI.: 1,282-1,282), lokalrezidivfreies Überleben UICC Stadium III ($p=0,005$, HR:2,830, 95%-KI.: 1,369-5,853), fernmetastasenfreies Überleben UICC Stadium III ($p = 0,015$, HR: 2,395, 95%-KI: 1,186 - 4,836) gegenüber der Referenzgruppe.

Die adjuvante Radio(Chemo)therapie und die adjuvante Chemotherapie zeigten beide gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz keine signifikanten Überlebensnachteile, weder für eine der Risikogruppen, noch in einem einzelnen UICC Stadium. Jedoch zeigte die adjuvante Radio(Chemo)therapie eine signifikante Erhöhung der kumulativen Rezidivrate im UICC Stadium III ($p=,045$,HR: 2,266 , 95%-KI.: 1,017 - 5,047) und eine erhöhte Fernmetastasenrezidivrate des UICC Stadiums II ($p= 0,044$, HR: 0,166, 95%-KI.: 0,029-0,952) sowie etwas höhere relative Risiken als die adjuvante Chemotherapie. Die adjuvante Chemotherapie zeigte eine signifikant höhere Lokalrezidivrate ($p=0,022$, HR:78,740, 95%-KI.:1,871-3314,427). Jedoch über alle Endpunkte hinweg betrachtet relativ geringe Hazard Ratios und vereinzelte vorteilige Tendenzen gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvanz.

5.4 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz für Rektumkarzinome im oberen Rektumdrittel eindeutigen Vorteile gegenüber den Therapiegruppen neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz, keine perioperative Therapie und adjuvante Radio(Chemo)therapie hatte. Die adjuvante Chemotherapie zeigte in der Risikogruppe N2 für das UICC Stadium II und III gemeinsam ein geringeres relatives Risiko zu versterben, ebenso wie in der

Risikogruppe N0-1 und der Risikogruppe N0-1 und T1-3 des UICC Stadiums III. Demzufolge lässt sich die Empfehlung der aktuellen Leitlinien, dass bei Vorliegen von nicht Risiko-Konstellationen eine adjuvante Chemotherapie anstatt einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Adjuvant durchgeführt werden kann, vorsichtig stützen. Weitere Studien mit größeren Kollektivgruppen wären empfehlenswert, um zu validieren welche Therapieform bei Risikokonstellationen angezeigt ist.

5.5 Summary

Purpose: The recommendations for the perioperative treatment of rectal cancer in the upper third of the rectum have been revised several times in recent years. Since there is currently no clear consensus in the German S3 guidelines for the most gentle and effective perioperative therapy, five different perioperative therapy approaches for UICC stages II and III were compared in this study.

Methods: Between 2002 and 2016, the Regensburg Tumor Center registered 427 patients with primary rectal adenocarcinomas in the upper third of the rectum with UICC stage II or III. For this study, the patient group was examined based on clinical and pathological parameters. Overall survival, recurrence rate and recurrence-free survival were then estimated for the individual UICC stages and risk groups after risk adjustment using univariable and multivariable Cox regression.

Results: The multivariable Cox analysis showed a significant survival disadvantage for UICC stages II and III together for the therapy group neoadjuvant radio(chemo)therapy without adjuvant ($p=0.020$, HR. for neoadjuvant radio(chemo)therapy without adjuvant vs. with adjuvant: 1.976, 95% CI: 1.112-3.410), as well as the individual risk groups T1-3 UICC Stage II and III ($p=0.019$, HR: 2.153, 95% CI: 1.136-4.079), risk group T4 UICC Stage II and III ($p=0.025$, HR:9.261, 95% CI.:1.324 - 64.787), risk group N0-1 UICC stages II and III ($p=0.044$, HR:1.850, 95% CI.:1.018-3.363), Risk group N2 UICC stages II and III ($p=0.003$, HR: 2.376, 95% CI.: 1.340-4.211), risk group T1-2, N0-1 UICC stages II and III ($p=0.001$, HR: 2.724, 95 % CI: 1.473-5.040), and a significant disadvantage for recurrence-free survival ($p=0.025$, HR: 1.866, 95% CI: 1.082-3.215).

– also for local recurrence-free survival ($p=0.023$, HR: 1.945, 95% CI: 1.095-3.456) and distant metastasis-free survival ($p=0.026$, HR: 1.862, 95% CI: 1.079-3.213).

The therapy group without perioperative therapy showed a significantly worse survival for the T1-3 risk group for UICC stages II and III ($p = .046$, HR: 1.857, 95% CI: 1.010-3.412) compared to neoadjuvant radiochemotherapy with adjuvant . In addition, significant disadvantages for the UICC stage III of the endpoints: risk group T1-3 UICC stage III ($p = 0.001$, HR: 3.651, 95% CI.: 1.660-8.031) , risk group N0 -1 ($p = 0.006$, HR: 3.144 , 95% CI.: 1.378-7.174), risk group stage UICC III T1-3 and N0-1 (neoadjuvant radio(chemo)therapy without adjuvant: $p = 0.048$, HR: 2.345, 95% CI.: 1.006-5.468 and no perioperative therapy/n.a.: $p=0.012$, HR: 3.130, 95% CI.: 1.282-1.282), local recurrence-free survival UICC stage III ($p=0.005$, HR: 2.830, 95% CI.: 1.369-5.853) , distant metastasis-free survival UICC stage III ($p = 0.015$, HR: 2.395, 95% CI: 1.186 - 4.836) compared to the reference group.

Adjuvant radio(chemo)therapy and adjuvant chemotherapy both showed no significant survival disadvantages compared to neoadjuvant radiochemotherapy with adjuvant, neither for any of the risk groups nor in a single UICC stage. However, adjuvant radio(chemo)therapy showed a significant increase in the cumulative recurrence rate in UICC stage III ($p=.045$, HR: 2.266, 95% CI: 1.017 - 5.047) and an increased distant metastasis rate in UICC stage II ($p= 0.044$, HR: 0.166, 95% CI: 0.029-0.952) and also slightly higher relative risks than adjuvant chemotherapy. This showed relatively low hazard ratios across all endpoints and isolated relative advantages compared to neoadjuvant radiochemotherapy with adjuvant. It is to be reported that the multivariable cox-regression showed a significant increase in the local recurrence rate in UICC stage II ($p=0.022$, HR:78.740, 95% CI.:1.871-3314.427), but this result should be not be given too much weight due to its low Collective size of 7 patients.

Conclusions:

The results of this study suggest that the therapy neoadjuvant radiochemotherapy with adjuvant for rectal cancer in the upper third of the rectum had a clear advantage over the treatment groups neoadjuvant radio(chemo)therapy without adjuvant, no perioperative therapy and adjuvant radio(chemo)therapy. Adjuvant chemotherapy showed a lower relative risk of death in the N2 risk group for UICC stages II and III as

well as in the N0-1 risk group and the N0-1 and T1-3 risk groups for UICC stage III. As a result, the recommendation of the current guidelines that adjuvant chemotherapy should be carried out instead of neoadjuvant radiochemotherapy with adjuvant in non-risk constellations can be cautiously supported. Further studies with larger collective groups would be recommended.

6 Anhang

a. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (18)	5
Tabelle 2: Prä- und Suffixe ergänzend zur TMN-Klassifikation (19).....	6
Tabelle 3: Grading (22)	7
Tabelle 4: perioperative Therapieempfehlungen für die Stadien II und III der Leitlinien 1999	11
Tabelle 5: perioperative Therapieempfehlungen für die Stadien II und III der Leitlinien 2004	12
Tabelle 6: perioperative Therapieempfehlungen für die Stadien II und III der Leitlinien 2008/2014	12
Tabelle 7: perioperative Therapieempfehlungen für die Stadien II und III der Leitlinien 2017/19	13
Tabelle 8: Einschluss von Tumoren im oberen Rektumdrittel	16
Tabelle 9: Einschluss UICC Stadium II und III.....	16
Tabelle 10: Einschluss histologisches Adenokarzinom	16
Tabelle 11: Einschluss alleiniges Karzinom im oberen Rektumdrittel, Ausschluss Zweitumor vorher/zeitgleich	17
Tabelle 12: Einschluss Follow-Up vorhanden	17
Tabelle 13: Einschluss von Patienten mit Operation	17
Tabelle 14: Einschluss Patienten mit elektiver Operation.....	18
Tabelle 15: Ausschluss frühverstorbenen Patienten	18
Tabelle 16: Einschluss von R0-Resektionen	18
Tabelle 17: Ausschluss von Patienten die präoperativ ein UICC-Stadium I auswiesen jedoch postoperativ in das UICC-Stadium II oder III eingestuft waren	19
Tabelle 18: Stadienverteilung des Spezialkollektives	19
Tabelle 19: Anzahl der Diagnosen pro Jahr	25
Tabelle 20: Alter bei Diagnose nach Geschlecht.....	26
Tabelle 21: Patientenkollektiv nach Geschlecht, Diagnosealter und Charlson Comorbidity Score.....	27
Tabelle 22: präoperatives UICC-Stadium.....	28
Tabelle 23: postoperatives UICC-Stadium	28
Tabelle 24: UICC-Stadium für Spezialkollektiv	29

Tabelle 25: Verteilung des Grading	29
Tabelle 26: Verteilung der Lymphgefäßinvasion	29
Tabelle 27: Verteilung der Veneninvasion.....	30
Tabelle 28: Verteilung und Art der Operationen	30
Tabelle 29: Verteilung der Therapien auf das Spezialkollektiv für das UICC Stadium II und III gemeinsam.....	31
Tabelle 30: Verteilung der Therapie nach Stadium	33
Tabelle 31: Verteilung der Patientencharakteristika nach Therapie - neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz und neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	35
Tabelle 32: Verteilung der Patientencharakteristika nach Therapie - adjuvante Radio(Chemo)therapie, adjuvante Chemotherapie	36
Tabelle 33: Verteilung der Patientencharakteristika nach Therapie – Keine perioperative Therapie/k.A., Gesamt.....	36
Tabelle 34: Chi-Quadrat-Test nach Pearson.....	37
Tabelle 35: Tumorcharakteristika nach perioperativer Therapie für die Therapiegruppen neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz, neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz und adjuvante Radio(Chemo)therapie.....	40
Tabelle 36: Tumorcharakteristika nach perioperativer Therapie für die Therapiegruppen adjuvante Chemotherapie, keine perioperative Therapie, Gesamt	41
Tabelle 37: Chi-Quadrat-Test nach Pearson.....	42
Tabelle 38: Verteilung der Risikogruppe Tumorausdehnung.....	42
Tabelle 39: Verteilung der Risikogruppe Nodalstatus	42
Tabelle 40: Risikogruppe T und N zusammengefasst.....	43
Tabelle 41: Unterteilung nach T4 oder N2.....	43
Tabelle 42: Risikogruppe nach Therapie.....	45
Tabelle 43: Chi-Quadrat-Test nach Pearson.....	46
Tabelle 44: Mediane Follow-Up Zeit und 5-Jahres Überlebensrate im Gesamtkollektiv	46
Tabelle 45: Mediane Überlebenszeit und 5-Jahres Überlebensrate für das Gesamtkollektiv	46
Tabelle 46: Anzahl der Todesereignisse innerhalb des Gesamtkollektives.....	47
Tabelle 47: Anzahl der Todesfälle nach Geschlecht	48

Tabelle 48: Mediane Überlebenszeit und kumulatives 5-Jahres Überleben nach Geschlecht	48
Tabelle 49: Log Rank-Test im Cox-Mantel: Überleben in Abhängigkeit des Geschlechtes	49
Tabelle 50: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Gesamtüberleben nach Diagnosealter	50
Tabelle 51: Mediane Überlebenszeit nach Diagnosealter	51
Tabelle 52: Log-Rank (Cox-Mantel) paarweise Vergleich des Diagnosealters.....	52
Tabelle 53: Verteilung der Patienten anhand des Charlson Comorbidity Scores	53
Tabelle 54: Mediane Überlebenszeit nach Charlson Comorbidity Score.....	53
Tabelle 55: Log Rank (Cox-Mantel) für den Charlson Comorbidity Score.....	54
Tabelle 56: Zusammenfassung der Fallverarbeitung präoperatives UICC Stadium. 55	
Tabelle 57: Medianes Überleben nach präoperativem UICC Stadium	55
Tabelle 58: Log Rank (Cox-Mantel) präoperatives UICC Stadium	56
Tabelle 59: Gesamtüberleben nach postoperativen Stadien.....	57
Tabelle 60: Mediane Überlebenszeit nach postoperativem UICC Stadium	57
Tabelle 61: Log Rank (Mantel-Cox) postoperatives UICC Stadium	59
Tabelle 62: Überleben UICC Stadium II und III	59
Tabelle 63: Mediane Überlebenszeit für Stadium UICC II und III getrennt	60
Tabelle 64: Log-Rank für Stadium UICC II Und III	60
Tabelle 65: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Überleben nach Grading	61
Tabelle 66: Mediane Überlebenszeit und kumulatives 5-Jahres Überleben nach Grading	61
Tabelle 67: Log-Rank (Cox-Mantel) Grading.....	62
Tabelle 68: Verteilung der Lymphgefäßinvasion innerhalb des Gesamtkollektives..	63
Tabelle 69: Mediane Überlebenszeit nach Lymphgefäßinvasion	63
Tabelle 70: Log-Rank (Cox-Mantel) Paarweise Vergleiche des Lymphgefäßinvasion	64
Tabelle 71: Gesamtüberleben nach Veneninvasion	64
Tabelle 72: Mediane Überlebenszeit Veneninvasion	65
Tabelle 73: Log-Rank (Cox-Mantel) Veneninvasion	66
Tabelle 74: Zusammensetzung des Patientenkollektives nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	66
Tabelle 75: Mediane Überlebenszeit nach Anzahl untersuchter Lymphknoten	67

Tabelle 76: Log-Rank (Cox-Mantel) Anzahl untersuchten Lymphknoten	68
Tabelle 77: Zusammenfassung der Fallverarbeitung nach perioperativer Therapie Stadium UICC II und III	69
Tabelle 78: Perioperative Therapie nach UICC Stadium.....	70
Tabelle 79: Mediane Überlebenszeit Stadium UICC II+III	71
Tabelle 80: Log-Rank (Cox-Mantel) Stadium UICC II+III	72
Tabelle 81: Uni- und multivariable Cox-Regression Stadium UICC II+III	73
Tabelle 82: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das UICC Stadium II nach perioperativer Therapie	75
Tabelle 83: Kumulatives Überleben nach perioperatives Stadium für das UICC II...	76
Tabelle 84: Log-Rank (Cox-Mantel) Stadium UICC II.....	77
Tabelle 85: Uni- und multivariable Cox-Regression für das Stadium UICC II nach perioperativer Therapie	79
Tabelle 86: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Stadium UICC III nach perioperativer Therapie	81
Tabelle 87: Mediane Überlebenszeit und kumulatives 5-Jahres Überleben für Stadium UICC III	82
Tabelle 88: Log-Rank (Cox-Mantel) Stadium UICC III.....	83
Tabelle 89: Uni- und multivariable Cox-Regression für das Stadium UICC III.....	85
Tabelle 90: Verteilung der Risikogruppen innerhalb der Therapiegruppen	86
Tabelle 91: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3.....	87
Tabelle 92: mediane Überlebenszeit nach Therapie der Risikogruppe T1-3.....	88
Tabelle 93: Log-Rank (Cox-Mantel) der Risikogruppe T1-3.....	89
Tabelle 94: Uni- und multivariabel Cox-Regression für das Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3 UICC II + III	90
Tabelle 95: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Überleben nach Therapie der Risikogruppe T4 UICC II + III	91
Tabelle 96: Mediane Überlebenszeit der Risikogruppe T4 für das UICC Stadium II + III	92
Tabelle 97: Log-Rank (Cox-Mantel) Risikogruppe T4 UICC II + III.....	93
Tabelle 98: Uni- und multivariablen Cox-Regression Überleben nach Risikogruppe T4 Stadium UICC II + III	93

Tabelle 99: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Überleben nach Therapie der Risikogruppe N0-1 UICC II +III.....	103
Tabelle 100: mediane Überlebenszeit Risikogruppe N0-1 UICC II + III.....	104
Tabelle 101: Log-Rank (Cox-Mantel) Überleben nach Risikogruppe N0-1 UICC II + III	105
Tabelle 102: Uni- und multivariable Cox-Regression der Risikogruppe N0-1 UICC Stadium II+III	106
Tabelle 103: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Überleben nach Risikogruppe N2 Stadium UICC II + III.....	95
Tabelle 104: mediane Überlebenszeit für die Risikogruppe N2 Stadium UICC II + III	96
Tabelle 105: Log-Rank (Cox-Mantel) Überleben nach Risikogruppe N2 Stadium UICC II + III	97
Tabelle 106: Uni- und multivariabel Cox-Regression für das Überleben nach Risikogruppe N2 Stadium UICC II + III.....	98
Tabelle 107: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Überleben nach Therapie der Risikogruppe T1-3 und N0-1 UICC II + III	99
Tabelle 108: Mediane Überlebenszeit der Risikogruppe T1-3 und N0-1 Stadium UICC II + III	100
Tabelle 109: Log-Rank (Cox-Mantel) der Risikogruppe T1-3 und N0-1 Stadium UICC II + III	101
Tabelle 110: Uni- und multivariable Cox-Regression der Risikogruppe T1-3 und N0-1 Stadium UICC II + III	102
Tabelle 111: Fallzusammensetzung der Risikogruppe T4 oder N2 im UICC Stadium II+III	115
Tabelle 112: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit T4 oder N2 UICC Stadium II + III	116
Tabelle 113: Log-Rang Test für den paarweise Vergleiche der Risikogruppe T4 oder N2 für das UICC Stadium II + III.....	117
Tabelle 114: Uni- und multivariable Cox-Regression der Risikogruppe T4 oder N2 UICC II + III	118
Tabelle 115: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für die Risikogruppe T1-T3 Stadium UICC III	107
Tabelle 116: mediane Überlebenszeit für die Risikogruppe T1-3 Stadium UICC III	108

Tabelle 117: Log-Rank (Cox-Mantel) Risikogruppe T1-3 Stadium UICC III	109
Tabelle 118: Uni- und multivariable Cox-Regression Risikogruppe T1-3 Stadium UICC III	110
Tabelle 119: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Risikogruppe T4 Stadium UICC III	111
Tabelle 120: Mediane Überlebenszeit nach Therapie für die Risikogruppe T4 Stadium UICC III	112
Tabelle 121: Log-Rank (Cox-Mantel) für die Risikogruppe T4 Stadium UICC III....	113
Tabelle 122: Uni- und multivariable Cox-Regression für die Risikogruppe T4 Stadium UICC III	114
Tabelle 123: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Risikogruppe N0-1 Stadium UICC III	119
Tabelle 124: mediane Überlebenszeit für Risikogruppe N0-1 Stadium UICC III	120
Tabelle 125: Log-Rank (Cox-Mantel) Risikogruppe N0-1 Stadium UICC III	121
Tabelle 126: Uni- und multivariable Cox-Regression für die Risikogruppe N0-1 Stadium UICC III	122
Tabelle 127: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Risikogruppe N2 Stadium UICC III	123
Tabelle 128: Mediane Überlebenszeit und kumulatives 5-Jahres Überleben der Risikogruppe N2 im UICC Stadium III	124
Tabelle 129: Log-Rank (Cox-Mantel) Risikogruppe N2 Stadium UICC III	124
Tabelle 130: Univariable Cox-Regression für die Risikogruppe N2 Stadium UICC III	125
Tabelle 131: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Risikogruppe T1-3 und N0-1 Stadium UICC III	126
Tabelle 132: Mediane Überlebenszeit Risikogruppe T1-3 und N0-1 Stadium UICC III	127
Tabelle 133: Log-Rank (Cox-Mantel) Risikogruppe T1-3 und N0-1 Stadium UICC III	128
Tabelle 134: Uni- und multivariable Cox-Regression für Risikogruppe T1-3 und N0-1 Stadium UICC III	129
Tabelle 135: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Risikogruppe T4 oder N2 Stadium UICC III	130

Tabelle 136: Mediane Überlebenszeiten Risikogruppe T4 oder N2 Stadium UICC III	131
Tabelle 137: Log-Rank Test (Cox-Mantel) der Risikogruppe T4 oder N2 Stadium UICC III	132
Tabelle 138: Uni- und multivariable Cox-Regression Risikogruppe T4 oder N2 Stadium UICC III	133
Tabelle 139: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für die kumulative Rezidivrate des UICC Stadiums II + III	134
Tabelle 140: Mediane Überlebenszeit für die kumulative Rezidivrate des UICC Stadiums II und III gemeinsam	134
Tabelle 141: Log-Rank (Cox-Mantel) kumulative Rezidivrate Stadium UICC II + III	136
Tabelle 142: Uni- und multivariable Cox-Regression der kumulativen Rezidivrate für das UICC Stadium II + III	136
Tabelle 143: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für die kumulative Rezidivrate Stadium UICC II	138
Tabelle 144: mediane Überlebenszeit für Stadium UICC II	139
Tabelle 145: Log-Rank (Cox-Mantel) kumulative Rezidivrate Stadium UICC II	139
Tabelle 146: Uni- und multivariable Cox-Regression für kumulative Rezidivrate Stadium UICC II	141
Tabelle 147: Zusammenfassung der Fallverarbeitung kumulative Rezidivrate Stadium UICC III	142
Tabelle 148: mediane Überlebenszeit der kumulativen Rezidivrate Stadium UICC III	142
Tabelle 149: Log-Rank (Cox - Mantel) für kumulative Rezidivrate Stadium UICC III	144
Tabelle 150: Uni- und multivariable Cox-Regression für die kumulative Rezidivrate im Stadium UICC III	145
Tabelle 151: Zusammenfassung der Fallverarbeitung der Lokalrezidive im UICC Stadium II und III	146
Tabelle 152: Mediane Überlebenszeit für die Rezidivrate lokoregionär im UICC Stadium II und III gemeinsam	146
Tabelle 153: Log-Rank (Cox-Mantel) Lokalrezidivrate für das UICC Stadium II + III	147

Tabelle 154: Univariable und multivariable Cox-Regression für die Lokalrezidivrate im UICC-Stadium II und III	147
Tabelle 155: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Lokalrezidive für das UICC Stadium II	149
Tabelle 156: Mediane Überlebenszeit und kumulative 5-Jahres Lokalrezidivrate für das UICC Stadium II.....	150
Tabelle 157: Log-Rank (Cox-Mantel) Lokalrezidivraten UICC Stadium II	150
Tabelle 158: Uni- und multivariabel Cox-Regression für die Lokalrezidivrate für das UICC Stadium II	151
Tabelle 159: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Lokalrezidivrate für das UICC III	152
Tabelle 160: Mediane Überlebenszeit und kumulative 5-Jahres Lokalrezidivrate für das UICC Stadium III.....	152
Tabelle 161: Lokalrezidivraten für das UICC Stadium III.....	153
Tabelle 162: Uni- und multivariabel Cox-Regression der Lokalrezidivrate für das UICC Stadium III	154
Tabelle 163: Zusammenfassung der Fallverarbeitung Rezidivraten Fernmetastasen UICC II + III	155
Tabelle 164: mediane Überlebenszeit Rezidivraten Fernmetastasen Stadium UICC II und III gesamt	155
Tabelle 165: Log-Rank (Cox-Mantel) Rezidive Fernmetastasen Stadium UICC II + III	156
Tabelle 166: Uni- und multivariable Cox-Regression für rezidive Fernmetastasen UICC II + III	157
Tabelle 167: Zusammensetzung der Fernmetastasenrezidivrate für das UICC Stadium II	158
Tabelle 168: Mediane Überlebenszeit und kumulative 5-Jahres Überleben für das UICC Stadium II	159
Tabelle 169: Log-Rank (Cox-Mantel) Rezidive Fernmetastasen Stadium UICC II .	160
Tabelle 170: Uni- und multivariable Cox-Regression für die Fernmetastasenrezidivrate des UICC Stadiums II.....	161
Tabelle 171: Zusammenfassung der Fallverarbeitung der Fernmetastasenrezidive für das UICC Stadium III.....	162

Tabelle 172: Mediane Überlebenszeit und kumulative 5-Jahres Überlebensrate für das UICC Stadium III	162
Tabelle 173: Log-Rank (Cox-Mantel) Rezidive Fernmetastasen Stadium UICC III	163
Tabelle 174: Uni- und multivariable Cox-Regression Rezidive Fernmetastasen UICC III	164
Tabelle 175: Zusammenfassung der Fallverarbeitung rezidivfreies Überleben Stadium UICC II + III	165
Tabelle 176: Mediane für die Überlebenszeit rezidivfreies Überleben UICC II + III	166
Tabelle 177: Paarweise Vergleiche für das rezidivfreies Überleben im UICC Stadium II + III	168
Tabelle 178: Uni- und multivariable Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben Stadium UICC II + III	169
Tabelle 179: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das rezidivfreie Überleben im UICC Stadium II.....	170
Tabelle 180: Mediane Überlebenszeit für das rezidivfreie Überleben Stadium UICC II	171
Tabelle 181: Log - Rank (Cox-Mantel) für rezidivfreies Überleben Stadium UICC II	173
Tabelle 182: Uni- und multivariable Cox-Regression für rezidivfreies Überleben Stadium UICC II	174
Tabelle 183: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das rezidivfreie Überleben im UICC Stadium III.....	175
Tabelle 184: mediane Überlebenszeit für rezidivfreies Überleben für Stadium UICC III	176
Tabelle 185: Log-Rank: Log-Rank (Cox-Mantel) für rezidivfreies Überleben für Stadium UICC III.....	178
Tabelle 186: Uni- und multivariable Cox-Regression für rezidivfreies Überleben Stadium UICC III	179
Tabelle 187: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das lokalrezidivfreie Überleben für Stadium UICC II und III.....	180
Tabelle 188: mediane Überlebenszeit für das lokalrezidivfreie Überleben des UICC Stadiums II und III	181
Tabelle 189: Log-Rank (Cox-Mantel) lokalrezidivfreies Überleben Stadium UICC II + III	182

Tabelle 190: Uni- und multivariable Cox-Regression für das lokalrezidivfreie Überleben für das UICC Stadium II und III.....	183
Tabelle 191: Zusammensetzung der Fallverarbeitung für das lokalrezidivfreie Überleben für das UICC Stadium II.....	185
Tabelle 192: mediane Überlebenszeit für das lokalrezidivfreie Überleben für das UICC Stadium II.....	186
Tabelle 193: Log-Rank (Cox-Mantel) lokalrezidivfreies Überleben Stadium UICC II	187
Tabelle 194: Uni- und multivariable Cox-Regression für lokoregionäres rezidivfreies Überleben Stadium UICC II.....	188
Tabelle 195: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das lokalrezidivfreie Überleben für das UICC Stadium III.....	189
Tabelle 196: mediane Überlebenszeit für das lokalrezidivfreie Überleben Stadium UICC III	190
Tabelle 197: Log- Rank (Cox-Mantel) für lokalrezidivfreie Überleben Stadium UICC III	191
Tabelle 198: Uni- und multivariable Cox-Regression für lokoregionär rezidivfreies Überleben Stadium UICC III.....	192
Tabelle 199: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das fernmetastasen- und rezidivfreie Überleben UICC II und III gemeinsam	193
Tabelle 200: Mediane Überlebenszeit für fernmetastasen- und rezidivfreies Überleben UICC II und III gemeinsam.....	194
Tabelle 201: Log-Rank (Cox-Mantel) für fernmetastasen- und rezidivfreies Überleben für Stadium UICC II + III.....	196
Tabelle 202: Uni- und multivariable Cox-Regression für das fernmetastasen- und rezidivfreie Überleben für das Stadium UICC II + III.....	197
Tabelle 203: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für Fernmetastasen rezidivfreies Überleben für das Stadium UICC II.....	199
Tabelle 204: Mittelwert und Mediane Überlebenszeit für das Fernmetastasenrezidivfreies Überleben für das Stadium UICC II.....	200
Tabelle 205: Log-Rank Test für das fernmetastasenrezidivfreie Überleben für das UICC Stadium II	201
Tabelle 206: Uni-, multivariable Cox-Regression für das fernmetastasenrezidivfreies Überleben für das UICC Stadium II.....	202

Tabelle 207: Zusammenfassung der Fallverarbeitung für das fernmetastasenrezidivfreie Überleben für das UICC Stadium III	203
Tabelle 208: Mittelwerte und Medianwert für das fernmetastasenrezidivfreie Überleben für das Stadium UICC III	204
Tabelle 209: Log Rank (Mantel-Cox) für Fernmetastasen rezidivfreies Überleben für das Stadium UICCIII.....	205
Tabelle 210: Uni-, multivariable Cox-Regression für Fernmetastasen rezidivfreies Überleben für das Stadium UICC III	206
Tabelle 211: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den multivariablen Cox-Regressionen für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie mit Adjuvanz(Referenzgruppe) gegenüber der neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz	208
Tabelle 212: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den multivariablen Cox-Regressionen für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie mit Adjuvanz (Referenzgruppe) vs. adjuvante Radio(Chemo)therapie	210
Tabelle 213: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den multivariablen Cox-Regressionen für die Therapiegruppe neoadjuvante Radio(Chemo)therapie mit Adjuvanz vs. adjuvante Chemotherapie	212
Tabelle 214: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den multivariablen Cox-Regressionen für die Therapiegruppe keine perioperative Therapie vs. neoadjuvante Radio(Chemo)therapie mit Adjuvanz.....	214
Tabelle 215: Multivariable Cox-Regression für die Fernmetastasenrezidive der vorliegenden Studie.....	220

a. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Durchschnittliches Erkrankungsalter der Rektumkarzinome nach Geschlecht in Westeuropa	1
Abbildung 2: Onkologie - S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019 (20)	6
Abbildung 3: Flow-Chart zur Beschreibung des Patientenkollektives.....	20
Abbildung 4: Flow-Chart zur Beschreibung des Patientenkollektives für das therapieabhängige Überleben.	21
Abbildung 5: Verteilung des Patientenkollektives nach Geschlecht	26
Abbildung 6: Verteilung nach Diagnosealter und Geschlecht.....	26

Abbildung 7: Therapieverteilung für das UICC Stadium II + III.....	31
Abbildung 8: Überlebenszeit für das Gesamtkollektiv	47
Abbildung 9: Kumulatives Überleben nach Geschlecht.....	49
Abbildung 10: Kumulatives Überleben nach Diagnosealter.....	52
Abbildung 11: Kumulatives Überleben nach Charlson Comorbidity Score	54
Abbildung 12: Kumulatives Überleben nach präoperativem Stadium.....	56
Abbildung 13: kumulatives Überleben für das postoperative Stadium	58
Abbildung 14: Kumulatives Überleben für Stadium UICC II und III	60
Abbildung 15: Kumulatives Überleben nach Grading.....	62
Abbildung 16: Kumulatives Überleben nach Veneninvasion	65
Abbildung 17: Kumulatives Überleben Anzahl untersuchter Lymphknoten	67
Abbildung 18: Kumulatives Überleben nach perioperativer Therapie.....	71
Abbildung 19: Kumulatives Überleben für das UICC Stadium II.....	76
Abbildung 20: Kumulatives Überleben Stadium UICC III.....	82
Abbildung 21: Kumulative Rezidivraten Stadium UICC II + III.....	135
Abbildung 22: Kumulative Rezidivraten Stadium UICC II	140
Abbildung 23: Kumulative Rezidivraten Stadium UICC III.....	143
Abbildung 24: kumulatives Überleben Stadium UICC II + III	167
Abbildung 25: Kumulatives Überleben des rezidivfreies Überlebens im Stadium UICC II	172
Abbildung 26: Kumulatives Überleben des rezidivfreien Überlebens Stadium UICC III	176
Abbildung 27: kumulatives Überleben des fernmetastasenrezidivfreies Überlebens für das UICC Stadium II und III gemeinsam	195

References

1. Straßburg J, Kreis ME, editors. Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms: Mit 147 Abbildungen. Berlin Germany: Springer; 2015. Online-Ressource. ger.
2. Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM, editors. Chirurgische Onkologie. Stuttgart: Thieme; 2002. 745 p. ger.
3. Wannenmacher M, Debus J, Wenz F. Strahlentherapie. 1st ed. s.l.: Springer-Verlag; 2006. 892 p. ger.

4. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010 ; eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. Berlin: Robert-Koch-Inst; 2010. 181 p. (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes). ger;eng.
5. Giordano F, Wenz F, editors. Strahlentherapie kompakt: Praxisnah und Interdisziplinär. 3rd ed. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2019. 420 p. ger.
6. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland | 2013/2014 | Darm C18 – C21.
7. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland | 2015/2016.
8. Robert-Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.
9. Ulrich A, MBA. Chirurgie des Rektumkarzinoms: Update 2019. Deutsches Ärzteblatt Online. 2019. doi:10.3238/PersOnko.2019.06.10.01
10. Göke B, Beglinger C, editors. Gastroenterologie systematisch. 2nd ed. Bremen: UNI-MED Verl.; 2007. 526 p. (Klinische Lehrbuchreihe). ger.
11. Monika Klinkhammer-Schalke. Vergleich der Ergebnisse zertifizierter und nicht-zertifizierter Zentren [Internet]. 2014; [18 p.].
12. Grundmann E, Roessner A, Bohle RM, Dombrowski F, Feiden W, Fink LJ, Fischer H-P, Geißinger E, Knüchel-Clarke R, Kreipe HH, Jechorek D, Länger F, Lindemann-Docter K, Marx A, Müller JG, Müller-Hermelink HK, Pfeifer U, Rüdiger T, Saeger W, Schneider-Stock R, Schweyer S, editors. Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie: Mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch ; mit virtuellem Mikroskop online. 11th ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2010. 544 p. ger.
13. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017;28iv22-iv40. doi:10.1093/annonc/mdx224
14. Fölsch UR, Kochsiek K, Schmidt RF. Pathophysiologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2000. 581 p. (Springer Lehrbuch). ger.
15. ÖÄZ-Redaktion. Chro-nisch ent-zünd-li-che Darm-er-kran-kun-gen: Kar-zi-nom-ri-siko – Ent-zün-dung eindämmen. Verlagshaus der Ärzte. 2020 May 10.

16. Differenzierte Bewertung der Adenom-Karzinom-Sequenz beim kolorektalen Karzinom [Internet]. 2023 [updated 2023 Feb 11; cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1007/s11377-013-0788-9>
17. Harmer M, Denoix P, Hamperl H. Das TNM-System zur Klassifikation von Tumorkrankheiten. *Klin Wochenschr.* 1968;46(22):1181–5. doi:10.1007/BF01710851
18. Wittekind C. TNM - Klassifikation maligner Tumoren: Klassifikation Maligner Tumoren. [Weinheim, Germany]: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017. 1 online resource. ger.
19. www.amboss.com [Internet].
20. AWMF. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019.
21. Sarbia M. Epidemiologie, Risikofaktoren und Pathologie des Rektumkarzinoms. *Onkologe.* 2005;11(8):807–13. doi:10.1007/s00761-005-0903-8
22. Siewert JR, Brauer RB. *Basiswissen Chirurgie.* Heidelberg: Springer; 2007. (Springer-Lehrbuch). ger.
23. Wilkinson N. Management of Rectal Cancer. *Surg Clin North Am.* 2020;100(3):615–28. doi:10.1016/j.suc.2020.02.014 Cited in: PubMed; PMID 32402304.
24. ACO ASSO. 13. Der Rezidiveingriff beim Lokalrezidiv nach Rektumkarzinom [Internet]. 2023 [updated 2023 Apr 25; cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://www.aco-asso.at/publikationen/aco-asso-consensusberichte/consensusbericht-kolorektalkarzinom/13-der-rezidiveingriff-beim-lokalrezidiv-nach-rektumkarzinom/>
25. Prof. Dr. med. Alexis Ulrich, MBA. *Ärzteblatt* Update: www.aerzteblatt.de/lit2319;1–8.
26. Onkologie L. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019.
27. Das-Rektumkarzinom-hilft-mehr-auch-mehr.
28. 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. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *The New England journal of medicine.* 2004;351(17):1731–40. doi:10.1056/NEJMoa040694 Cited in: PubMed; PMID 15496622.

29. Onkologie L. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2104.
30. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom.
31. Hall SF. A user's guide to selecting a comorbidity index for clinical research. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(8):849–55. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.11.013 Cited in: PubMed; PMID 16828679.
32. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA.* 2004;291(20):2441–7. doi:10.1001/jama.291.20.2441 Cited in: PubMed; PMID 15161894.
33. Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, Pientka L, Höffken K. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2007;133(12):945–50. doi:10.1007/s00432-007-0233-x Cited in: PubMed; PMID 17534661.
34. Meike Katharina Terhorst. Risikoeinschätzung von Komorbiditäten bei Patienten mit Multiplem Myelom: Analyse von myelomspezifischen Risikofaktoren und Entwicklung eines aussagekräftigen, krankheitsspezifischen Komorbiditäts-Index (KLeber-Score) im Vergleich zu gängigen internationalen Komorbiditäts-Scores [Internet]. 2010 [updated 2018 Mar 28; cited 2018 Oct 29]. Available from: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/scores/komorbiditaet/>
35. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5644–50. doi:10.1200/JCO.2005.08.144 Cited in: PubMed; PMID 16110023.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
bzw.:	Beziehungsweise
CRM:	circumferential resection margin/ circumferentieller Resektionsrand
CT:	Computertomographie
CT adjuvant:	adjuvante Chemotherapie

Gy:	Gray
HR:	Hazard Ratio
K.A.:	keine Angaben
MRT:	Magnetresonanztomographie
OP:	Operation
PME:	Partielle mesorektale Exzision
R(CT) adjuvant:	Adjuvante Radio(Chemo)therapie
RCT neoadjuvant+adjuvant:	Neoadjuvante Radiochemotherapie mit Adjuvanz
R(CT) neoadjuvant – adjuvant:	Neoadjuvante Radio(Chemo)therapie ohne Adjuvanz
Sog:	sogenannt
TME:	totale mesorektale Exzision
5-FU:	5-Flourouracil

8 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: _____

(Bettina von Renner)

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Ein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Klinkhammer-Schalke und Dr. Michael Gerken, die mir die Möglichkeit gegeben haben diese Arbeit zu verfassen.

Ebenso danke ich meinen Eltern von Herzen für Ihre Unterstützung und Geduld sowie meinen Mann und meiner Schwiegermutter.