

Aus dem Institut für Pathologie und Funktionsbereich Cytopathologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. Irene Esposito

# Histopathologisches Regressionsgrading nach neoadjuvanter Radiochemotherapie von Rektum- Karzinomen: Vergleich verschiedener Klassifikationssysteme

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Estelle Ihry  
2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Stephan Ernst Baldus

Zweitgutachter: Prof. Dr. Edwin Bölke

Meiner Familie  
und Richard

## Zusammenfassung

Das Rektumkarzinom zählt zu den häufigsten Neoplasien in Deutschland. Vom therapeutischen Standpunkt her bildet die neoadjuvante Radio(chemo)therapie eine etablierte Behandlungsoption. Die beiden konkurrierenden Therapiekonzepte unterscheiden sich in der Strahlendosis sowie in der Chemotherapie (Langzeitkonzept und Kurzzeitkonzept). Die Tumorregression wird pathologisch untersucht und mittels Regressionsgradingsystemen in Kategorien eingestuft. Derzeit gibt es kein einheitlich genutztes Regressionsgradingsystem. Zum einen sind im Rahmen der vorliegenden Arbeit Korrelationen zwischen einem histopathologischen Regressionsgrading und klinisch-pathologischen Parametern, dem Therapie-Konzept sowie dem Überleben eruiert worden. Zum anderen sind unterschiedliche Regressionsgradingsysteme untereinander verglichen worden, um Aussagen über ihr Testverhalten treffen zu können.

In der vorliegenden Arbeit sind histologische Präparate von 68 Patienten mit neoadjuvant therapiertem Rektumkarzinom mikroskopiert worden. Für die Einstufung der Tumorregression sind sieben unterschiedliche Regressionsgradingsysteme angewendet worden. Korrelationen zwischen Regressionsgrading und klinisch-pathologischen Parametern sind mittels Chi-Quadrat-Tests eruiert worden. Prognostische Faktoren sowie Überlebenswahrscheinlichkeit sind mittels Überlebenskurven nach der Methode von Kaplan und Meier ermittelt worden. Übereinstimmungen der zu vergleichenden Regressionsgradingsysteme sind nach dem Wilcoxon Testverfahren untersucht worden.

Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und klinischen Parametern festgestellt werden. Die Dauer zwischen Radio(chemo)therapie und Operation korreliert mit dem Regressionsgrading. Innerhalb der Langzeitkonzept-Gruppe konnte allerdings keine Differenz im Tumorregressionsverhalten für unterschiedlich lange Zeitintervalle ermittelt werden. Demnach ist die Tumorregression vielmehr auf das unterschiedliche Therapiekonzept als auf den zeitlichen Abstand zwischen Radio(chemo)therapie und Operation zurückzuführen. In Bezug auf das Regressionsverhalten konnte im Vergleich zur Kurzzeitkonzept-Gruppe eine signifikant stärkere Tumorregression für die Langzeitkonzept-Gruppe bestätigt werden. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Regressionsgrading und Tumorgröße sowie UICC-Stadium eruiert werden. Die ermittelten Ergebnisse stimmen überwiegend mit den Daten aus durchgeführten umfangreichen Studien überein. Die Überlebensanalyse konnte keine prognostischen Faktoren identifizieren. Mögliche Erklärungen hierfür sind die geringe Anzahl an Fällen ( $n=64$ ) und die verhältnismäßig kurze Nachbeobachtungszeit (Median: 20 Monate). In puncto Vergleichbarkeit der Regressionsgradingsysteme konnte die komplette Regression für alle Regressionsgradingsysteme als zuverlässigste Kategorie identifiziert werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Testverhalten mit einer Verteilungsrichtung der Ergebnisse in höhere Regressionsgrade konnte für das Regressionsgradingsystem nach Werner und Höfler sowie für das Regressionsgradingsystem nach Baldus et al. eruiert werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen zum überwiegenden Teil mit den Ergebnissen bereits publizierter Studien überein. Eine konventionell durchgeführte Radio(chemo)therapie geht mit einer ausgeprägten Tumorregression einher, weshalb diese von vielen Autoren bei primär nicht resezierbaren Tumoren empfohlen wird. Der prognostische Wert des Regressionsgradings konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Wesentliche Unterschiede in puncto Testverhalten der Regressionsgradingsysteme konnten für zwei Klassifikationssysteme identifiziert werden.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>5-FU</b>	5-Fluorouracil	<b>IBM</b>	<i>International Business Machines Corporation</i>
<b>5-JÜR</b>	5-Jahresüberlebensrate	<b>ICD-10</b>	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
<b>Aa</b>	ab Anokutanlinie	<b>IFN</b>	Interferon
<b>APC</b>	Adenomatous-polyposis-coli	<b>JSCCR</b>	<i>Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum</i>
<b>BMI</b>	<i>Body-Mass-Index</i>	<b>KOF</b>	Körperoberfläche
<b>CEA</b>	carcinoembryonales Antigen	<b>KRK</b>	Kolorektales Karzinom
<b>CIN</b>	Chromosomale Instabilität	<b>KZK</b>	Kurzzeitkonzept
<b>CRM</b>	Zirkumferenzieller Resektionsrand	<b>LZK</b>	Langzeitkonzept
<b>DC</b>	Dendritische Zelle	<b>MLH1</b>	mutL homolog 1
<b>DCC</b>	<i>Deleted in colorectal cancer</i>	<b>MSH2</b>	mutS homolog 2
<b>DGVS</b>	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	<b>MSH6</b>	mutS homolog 6
<b>DNS</b>	Desoxyribonukleinsäure	<b>NCI</b>	<i>National Cancer Institute</i>
<b>EGFR</b>	<i>epidermal growth factor receptor</i>	<b>NK</b>	Natürliche Killerzellen
<b>EORTC</b>	<i>European Organisation for research and treatment of cancer</i>	<b>pCR</b>	<i>pathologic complete regression</i>
<b>FAP</b>	Familiäre adenomatöse Polyposis	<b>RCT</b>	Radiochemotherapie
<b>HE</b>	Hämatoxylin-Eosin	<b>R(C)T</b>	Radio(chemo)therapie
<b>HNPCC</b>	Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom	<b>RGS</b>	Regressionsgradingsystem
<b>Hsp70</b>	Hitzeschockprotein70	<b>RT</b>	Radiotherapie

<b>Sig.</b>	Signifikanz
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>TG</b>	Triglyceride
<b>TME</b>	totale mesorektale Exzision
<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>TNM</b>	Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation
<b>TRG</b>	<i>tumour regression grade</i>
<b>UICC</b>	<i>union internationale contre le cancer</i>
<b>UKD</b>	Universitätsklinikum Düsseldorf

# Inhalt

Zusammenfassung .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	II
1 Einleitung .....	1
1.1 Kolorektales Karzinom .....	1
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie .....	1
1.1.2 Pathogenese .....	5
1.2 Therapie des Rektumkarzinoms .....	7
1.3 Aufgaben der Pathologie .....	9
1.4 Stadieneinteilung .....	11
1.5 Regressionsgrading in der Pathologie .....	14
1.6 Fragestellung der Arbeit .....	16
2 Material und Methodik .....	18
2.1 Genehmigung der Ethikkommission .....	18
2.2 Patientenkollektiv .....	18
2.3 Therapieprotokoll .....	19
2.4 Untersuchungsmaterialien .....	20
2.5 Hämatoxylin-Eosin-Färbung .....	21
2.6 Mikroskopische Auswertung .....	22
2.7 Regressionsgradingsysteme .....	23
2.7.1 Regressionsgradingsystem nach Dworak et al. ....	23
2.7.2 Regressionsgradingsystem nach Ryan et al. ....	23
2.7.3 Regressionsgradingsystem nach Rödel et al. ....	24
2.7.4 Regressionsgradingsystem der JSCCR .....	25
2.7.5 Regressionsgradingsystem nach Werner und Höfler .....	25
2.7.6 Regressionsgradingsystem nach Baldus et al. ....	26
2.8 Statistische Datenanalyse .....	27
3 Ergebnisse .....	28
3.1 Häufigkeitsverteilung der klinischen Parameter .....	28
3.1.1 Geschlecht und Alter .....	28
3.1.2 Strahlen - und Chemotherapie .....	29
3.1.3 Lokalisation des Primärtumors .....	29
3.1.4 Zeitraum zwischen Radiotherapie und O.P. ....	30
3.2 Häufigkeitsverteilung des Regressionsgradings .....	31
3.2.1 Dworak et al. ....	31
3.2.2 <i>Five-point</i> TRG-System nach Ryan et al. ....	31
3.2.3 <i>Three-point</i> TRG-System nach Ryan et al. ....	32
3.2.4 Rödel et al. ....	32

3.2.5	JSCCR.....	33
3.2.6	Werner und Höfler .....	33
3.2.7	Baldus et al. ....	34
3.3	Häufigkeitsverteilung der pathologischen Parameter.....	34
3.3.1	TNM-Stadium.....	34
3.3.2	Histologie .....	35
3.3.3	UICC-Stadium.....	35
3.4	Korrelation zwischen Regressionsgrading und klinischen Parametern .....	36
3.4.1	Regressionsgrading und Geschlecht des Patienten .....	36
3.4.2	Regressionsgrading und Alter des Patienten .....	39
3.4.3	Regressionsgrading und Lokalisation des Primärtumors .....	41
3.4.4	Regressionsgrading und Zeitraum zwischen Radiotherapie und O.P.....	44
3.5	Korrelation zwischen Regressionsgrading und Therapiekonzept .....	47
3.6	Korrelation zwischen Regressionsgrading und pathologischen Parametern.....	50
3.6.1	Regressionsgrading und ypT-Wert.....	50
3.6.2	Regressionsgrading und ypN-Wert .....	52
3.6.3	Regressionsgrading und UICC-Stadium .....	55
3.7	Überlebensanalyse .....	58
3.7.1	Therapiekonzept.....	58
3.7.2	Regressionsgrading nach Dworak et al.....	60
3.7.3	Regressionsgrading nach dem <i>Five-point</i> TRG-System nach Ryan et al.....	61
3.7.4	Regressionsgrading nach dem <i>Three-point</i> TRG-System nach Ryan et al. ....	63
3.7.5	Regressionsgrading nach Rödel et al.....	64
3.7.6	Regressionsgrading der JSCCR .....	66
3.7.7	Regressionsgrading nach Werner und Höfler .....	67
3.7.8	Regressionsgrading nach Baldus et al. ....	69
3.7.9	T-Wert.....	70
3.7.10	UICC-Stadium.....	72
3.8	Vergleich der Regressionsgradingsysteme.....	73
4	Diskussion .....	76
4.1	Regressionsgrading und klinische Parameter.....	76
4.2	Regressionsgrading und Therapiekonzept.....	81
4.3	Regressionsgrading und pathologische Parameter .....	87
4.4	Prognose .....	89
4.5	Vergleich der Regressionsgradingsysteme.....	93
5	Schlussfolgerungen .....	98
6	Literaturverzeichnis .....	100

Danksagung

Eidesstattliche Versicherung



# 1 Einleitung

## 1.1 Kolorektales Karzinom

### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das kolorektale Karzinom zählt in der Bundesrepublik Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen. Im Jahr 2010 sind circa 34.000 Männer und 29.000 Frauen an Darmkrebs erkrankt, Tendenz stabil bis steigend mit einer Prognose der Neuerkrankungen für 2014 von 35.500 Männern und 28.400 Frauen. Somit steht das kolorektale Karzinom laut der letzten statistischen Auswertung des Robert Koch-Institutes nach dem Prostata- und Lungenkarzinom bei Männern und nach dem Brustdrüsenkarzinom bei Frauen an dritt- bzw. zweithäufigster Stelle aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Histologisch gesehen finden sich abgesehen von den Plattenepithelkarzinomen im Analbereich und den seltenen neuroendokrinen Tumoren fast ausschließlich Adenokarzinome (85%) [1].

Etwa 50% aller kolorektaler Karzinome sind Rektumkarzinome. In Deutschland erkranken jährlich 50 je 100.000 Einwohner neu an einem Rektumkarzinom [1], [2]. Insgesamt sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Dies gilt vor allem für das Rektumkarzinom, während beim Kolonkarzinom beide Geschlechter etwa gleich häufig betroffen sind [3], [4].

Die altersstandardisierte Inzidenz von kolorektalen Karzinomen hat zwischen 1980 und 2004 bei Männern um 45% und bei Frauen um 25% zugenommen. Seit den 1990er Jahren sind die Inzidenzraten etwa konstant geblieben [5]. Diesen Anstieg hat man vor allem für das Kolonkarzinom beobachtet, wohingegen er für das Rektumkarzinom geringer ausgefallen ist [6].

Die höchsten Inzidenzraten weisen Nordamerika, Australien und Neuseeland, Westeuropa sowie Japan im Gegensatz zu Entwicklungsländern auf [7]. Der Zusammenhang zwischen Darmkrebshäufigkeit und der industriellen und ökonomischen Entwicklung eines Landes wurde bereits Ende der 1970er Jahre in

dem Standardwerk *Cancer Incidence in Five Continents* beschrieben [3], [4]. Diese Tendenz wird auch rund 30 Jahre später noch beobachtet [7]. Im Vergleich zu Europa und den USA weist Deutschland jedoch die höchste Neuerkrankungsrate auf [6].

Das Lebenszeitrisko an Darmkrebs zu erkranken beträgt in Deutschland etwa 6% [6]. Das Erkrankungsrisiko steigt mit fortschreitendem Alter an. Weit mehr als die Hälfte der Patienten erkranken jenseits des 70. Lebensjahres, wobei die höchste Erkrankungsrate bei Männern im Alter zwischen 80 und 85 Jahren und bei Frauen jenseits des 85. Lebensjahres liegt [1], [8].

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten haben sich von 45% (1980er-Jahre) auf circa 65% (2009-2010) verbessert [1], [5]. Der Anstieg der Überlebensraten ist unter anderem auf die Maßnahmen der Früherkennung und Prävention sowie die verbesserten Therapiemöglichkeiten zurückzuführen [6]. Dennoch ist die Prognose des KRK als eher schlecht einzustufen [1], [8].

Die Zahl der Sterbefälle durch bösartige Neubildungen im Darm in Deutschland im Jahr 2011 beträgt circa 14.000 Männer und 12.000 Frauen. Davon sind rund ein Drittel auf Tumore im Bereich des Rektums und des rektosigmoidalen Übergangs zurückzuführen [9]. Die Mortalitätsrate für das rektale Karzinom liegt in Deutschland bei circa 10,1 je 100.000 Einwohner [2]. Die altersstandardisierte Sterberate nimmt für beide Geschlechter seit 1980 stetig ab [5].

Die Entstehung von Darmkrebs ist multifaktoriell bedingt. Bei der Entwicklung eines KRK sind neben genetischen Faktoren (FAP, HNPCC) vor allem Umweltfaktoren von maßgebender Bedeutung.

Verwandte ersten Grades von Patienten mit KRK haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung ebenfalls an einem KRK zu erkranken [10], [11]. Eine weitere Risikosteigerung für Verwandte besteht, wenn mehrere Familienmitglieder betroffen sind oder das Alter des Patienten bei Erstdiagnose weniger als 60 Jahre betragen hat [10], [12], [13], [14]. Verwandte von Patienten mit adenomatösen Polypen haben ebenfalls ein erhöhtes relatives Risiko, an einem KRK zu erkranken [15].

Das hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom, auch Lynch-Syndrom genannt, ist für etwa 6% aller KRK verantwortlich [16], [17]. Es handelt sich um eine autosomal-dominant vererbte Krankheit, die mit einem kumulativen Lebenszeitrisko für die Entstehung eines KRK von 60 bis 80% einhergeht [10], [18], [19]. Das HNPCC wird entweder mit Hilfe der Amsterdam-Kriterien I und II oder der Bethesda-Kriterien identifiziert [18], [20], [21], [22]. Patienten, die die Amsterdam I/II-Kriterien erfüllen, weisen in etwa 80 bis 90% der Fälle eine Mikrosatelliteninstabilität im Tumorgewebe auf [10], [18].

Die familiäre adenomatöse Polyposis wird durch das Auftreten von mehr als 100 Polypen definiert und stellt eine obligate Präkanzerose für kolorektale Karzinome dar [10], [23], [24], [25], [26]. Die Polypenbildung beginnt meist nach dem 10. Lebensjahr [10]. Folglich sollte bei Patienten mit FAP ab der 2. Lebensdekade jährliche Koloskopien durchgeführt werden [10], [27], [28]. Die mittlerweile als obsolet geltende Polypenentfernung ist durch die prophylaktische, wenn möglich kontinenzerhaltende, restaurative Proktokolektomie abgelöst worden [23], [29], [30]. Sie bildet derzeit das einzige kurative Therapiekonzept und sollte nach der Pubertät spätestens bis zum 20. Lebensjahr durchgeführt werden [10], [24], [25], [28].

Auch bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines KRK. Bei Colitis ulcerosa beträgt das kumulative Karzinomrisiko nach 10 Jahren 2% bis hin zu 18% nach 30 Jahren [10], [31]. Somit besteht im Vergleich zur Normalbevölkerung ein zwei- bis achtfach erhöhtes Karzinomrisiko [32], [33].

Vom epidemiologischen Standpunkt her wurde bereits konstatiert, dass die Darmkrebshäufigkeit mit der Industrialisierung und dem sozioökonomischen Status eines Landes korreliert [3], [4], [7]. Bedingt durch die Alterung der Bevölkerung und „die weite Verbreitung eines wohlstandsassoziierten Lebensstils“ gehört das KRK neben Diabetes, Herz-Kreislaufkrankungen, Adipositas und Allergien zu den bedeutendsten Zivilisationskrankheiten [6].

In diversen Studien wurde in den letzten Jahrzehnten eine Kausalität zwischen Ernährung, Lebensgewohnheiten und dem Auftreten von rektalem Karzinom hergestellt.

Somit gelten Übergewicht, insbesondere abdominale Adipositas, hohe BMI-Werte und Bewegungsmangel als Risikofaktoren für die Entstehung von Kolonadenomen und KRK [34], [35]. Gesteigerte körperliche Aktivität sowie Ernährungsumstellung sind elementar in der Prävention von KRK [36], [37]. Durch körperliche Aktivität wird die Darmperistaltik stimuliert und die Passagezeit von karzinogen wirkenden Substanzen im Magendarmtrakt verkürzt [38], [39], [40].

Ein Hyperinsulinismus steht im Zusammenhang mit einer fettreichen Ernährung bei Adipösen und wirkt trophisch auf die Darmschleimhaut [41], [42]. Hohe Glukose- und Triglyceridewerte im Serum sind ebenfalls mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko verbunden [42]. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass es bei einer exzessiven Hyperalimentation zu einer Insulinresistenz mit erhöhten TG-, Insulin- und Fettsäurespiegeln kommen kann, die die Darmepithelien zur Proliferation anregen und vermehrt Sauerstoffradikale bilden [41], [43].

Alkohol- und Zigarettenkonsum konnte in ausgedehnten Studien als Risikofaktor für die Entstehung von KRK ermittelt werden [44], [45], [46]. Chronischer Alkoholkonsum führt zu einer Hyperproliferation der Rektalschleimhaut, welche möglicherweise auf die Akkumulation des zytotoxischen Azetaldehyds, eines Stoffwechselmetaboliten des Alkoholabbaus, zurückzuführen ist [41], [47].

Die wichtigsten und wohl meist diskutierten Ernährungsfaktoren, die im Zusammenhang mit der Entstehung von KRK stehen, sind hoher Fleisch- und Fettkonsum sowie Ballaststoff-, Mikronährstoff- und Vitaminmangel [41].

Neuere Studien bestätigen, dass eine ballaststoffreiche Ernährung vor allem mit Zerealien und Getreide sowie Obst und Gemüse eine vorbeugende Wirkung auf die Entstehung von Darmkrebs hat und das Risiko für eine kanzerogene Entwicklung reduziert [48], [49], [50]. Ballaststoffe greifen in die Regulation der normalen Darmfunktion ein und sorgen für eine Aufrechterhaltung der gesunden Darmmukosa [50]. Ob der protektive Effekt beim Verzehr von Obst und Gemüse auf antioxidativ wirkende Vitamine (Vitamin A, C, E und  $\beta$ -Karotin) zurückzuführen

ist, konnte auch durch aktuelle Studien nicht eindeutig belegt werden [41], [51], [52].

Eine hohe Zufuhr von tierischen Fetten, wie sie vor allem in „rotem Fleisch“ vorkommen, ist mit einem erhöhten Risiko für die Bildung von KRK assoziiert [41], [53], [54]. Omega-3-Fettsäuren, die in Fisch und Olivenöl vorkommen, sollen im Gegensatz zu gesättigten Fettsäuren eine protektive Wirkung haben [41], [55], [56].

Eine regelmäßige Einnahme von niedrigdosiertem Aspirin sowie orale Kontrazeptiva reduzieren das Risiko für die Entstehung von KRK [57], [58], [59], [60].

Letztlich können Karzinome des unteren Gastrointestinaltraktes als Spätfolge einer pelvinen Radiotherapie bis zu 15 Jahre nach der Bestrahlung auftreten. Im Rahmen der Früherkennung und Nachsorge sollten diese Hochrisikopatienten engmaschig kontrolliert werden [61], [62].

### **1.1.2 Pathogenese**

Die Pathogenese des kolorektalen Karzinoms ist durch strukturelle epitheliale Modifikationen gekennzeichnet. Rund 70 bis 80% aller KRK entstehen aus intraepithelialen Neoplasien, die in Form von Adenomen auftreten. Weniger als 10% lassen sich auf genetisch-hereditäre Faktoren wie die FAP oder das Lynch-Syndrom zurückführen [63].

Das Risiko der malignen Entartung eines Adenoms hängt überwiegend von dessen histologischem Typ, makroskopischem Wachstumsmuster, zellulärem Differenzierungsgrad und Größe ab. So können villöse Adenome mit einem besonders hohen Entartungsrisiko assoziiert werden. Mit der Größe des Tumors steigt das Risiko für invasives Wachstumsverhalten und somit die Malignitätsrate, die bei Adenomen von mehr als 2 cm großem Durchmesser 50% beträgt. Schwere epitheliale Dysplasien gehen unabhängig von der Größe des Tumors mit einer hohen Rate einer malignen Transformation einher [64], [65], [66], [67].

Die histologische und makroskopische Progression eines benignen klassischen Adenoms zu einem kolorektalen Karzinom haben Muto et al. bereits 1975 unter

dem Konzept der sogenannten Adenom-Karzinom-Sequenz postuliert [64]. Demnach durchläuft ein Adenom mehrere Stufen genetischer Mutationen bis zur Entwicklung eines invasiven Karzinoms [64], [65], [66]. Unterstützt wird die Theorie indirekt durch das gehäufte Auftreten benigner und maligner Tumore innerhalb eines gleichen Darmabschnittes [67]. Histologisch gesicherte Residualadenome in karzinogenen Frühstadien belegen auf direktem Weg das Konzept der progressiven Entartung von benignen Polypen [64], [65], [66], [68].

Die Abwesenheit von Adenom-Anteilen in früh-infiltrativ wachsenden nicht-polypösen KRK hat das Konzept der de-novo Karzinome eingeführt [69], [70], [71]. Folglich können epitheliale maligne Transformationen auch aus flacher Mukosa ohne dazwischenliegendes Stadium einer Adenombildung oder nach chronisch-entzündlichen Veränderungen der Dickdarmschleimhaut, wie sie im Rahmen einer Colitis ulcerosa anzutreffen sind, entstehen [65], [69], [70], [71].

Die Theorie der Adenom-Karzinom-Sequenz konnte 1990 durch Fearon und Vogelstein auf molekulargenetischer Ebene belegt werden [72]. Demnach können Modifikationen von spezifischen Gensequenzen zur Aktivierung von Onkogenen (z.B. K-ras-Protoonkogen) und Inaktivierung von Suppressorgenen (z.B. p53, APC, DCC) führen. Entscheidend für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms ist die Akkumulation mehrerer genetischer Alterationen. So konnten in der von Fearon und Vogelstein vorgestellten Studie bei 90% aller Karzinome mindestens zwei Mutationen auf molekularer Ebene nachgewiesen werden [72]. Bei der familiären adenomatösen Polyposis wird infolge einer Mutation im APC-Gen der Ablauf der Adenom-Sequenz beschleunigt [72].

Nach Lengauer et al. findet genetische Instabilität auf zwei unterschiedlichen Ebenen statt [73]: Chromosomale Instabilität (CIN) geht mit Zunahme oder Verlust von chromosomalem Material einher und kann zu Funktionsverlust von Proteinen führen. Es können Allele oder komplette Chromosomen betroffen sein. Mit Hilfe moderner molekulargenetischer Untersuchungsmethoden werden aktuell die meisten kolorektalen Karzinome dieser Gruppe der genetischen Instabilität zugeordnet [73].

Der CIN steht die Instabilität auf DNS-Ebene gegenüber. Peinado et al. [74] haben 1992 feinste Veränderungen in der DNS-Sequenz von Tumorzellen gefunden, die man später der Mikrosatellitenregion zuordnen konnte [75], [76], [77], [78], [79]. Durch Mutationen der DNS-Reparaturgene (Mismatch-Repair-Gene) kann es im Bereich der Mikrosatelliten zu Längenveränderungen der repetitiven DNS-Sequenz und folglich zu der sogenannten Mikrosatelliteninstabilität kommen [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85], [86]. In 90% der HNPCC sowie in 15% der sporadisch auftretenden KRK finden sich derartige Alterationen im Bereich der Mikrosatelliten [79]. Über 90% der in der Literatur beschriebenen Mutationen der DNS-Reparaturproteine betreffen die Gene MLH1, MSH2 und MSH6 [87].

## 1.2 Therapie des Rektumkarzinoms

Prinzipiell gibt es mehrere Vorgehensweisen bei der Therapie des Rektumkarzinoms. Das therapeutische Procedere hängt dabei u.a. von dem betroffenen Rektumdrittel, dem UICC-Stadium, der Differenzierung der Tumorzellen und der Lymphgefäßinvasion ab.

Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels sollte die Durchtrennung der Rektums mit partieller Mesorektumexzision 5cm distal des makroskopischen Tumorrandes erfolgen [10], [88]. Bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels gilt die totale mesorektale Exzision (TME) seit ihrer Einführung durch den Chirurgen Heald 1978 als Gold-Standard der chirurgischen Therapie [10], [89], [90], [91]. Die TME strebt unter Schonung der autonomen Beckennerven neben der Entfernung des Primärtumors eine partielle oder totale Resektion des perirektalen Fettgewebes an, um somit eine eventuell bereits stattgefundene Metastasierung über die regionären Lymphabflusswege zu beheben [10], [89], [90], [91], [92].

Durch diese radikalchirurgische Therapie konnten die Lokalrezidivrate deutlich reduziert und die Überlebensrate signifikant gesteigert werden [88], [89], [93]. Bei tiefsitzenden rektalen Karzinomen kann man alternativ eine intersphinkteräre Tumorexzision durchführen [10], [94]. Eine lokale chirurgische Tumorexzision als alleinige therapeutische Maßnahme bei rektalem Karzinom unter kurativer Zielsetzung ist nur bei *low-risk*-pT1-Karzinomen bis 3cm Durchmesser, guter bis

mäßiger Differenzierung und ohne Lymphgefäßinvasion onkologisch vertretbar, sofern eine komplette Resektion (R0) erfolgt ist [10], [95], [96].

Eine sich der operativen Sanierung anschließende adjuvante Radiochemotherapie (RCT) sollte bei Patienten im UICC Stadium II und III, die keine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Kurzzeit-Radiotherapie erhalten haben, erfolgen [10]. Im Vergleich zur alleinigen operativen Sanierung konnte bei diesem Therapiekonzept die Lokalrezidivrate gesenkt, das krankheitsfreie Intervall verlängert und das Gesamtüberleben verbessert werden [97], [98], [99], [100]. Eine weitere Indikation für die adjuvante RCT sind eine R1-Resektion sowie ein intraoperativer Tumoreinriss, falls keine neoadjuvante RCT im Vorfeld stattgefunden hat [10].

Nach neoadjuvanter RCT ist eine adjuvante Chemotherapie generell, auch bei postoperativer kompletter Remission oder UICC-Stadium I und II, indiziert [10]. Diese Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinien „Kolorektales Karzinom“ der DGVS basiert auf der Grundlage, dass die postoperative Chemotherapie fester Bestandteil in beiden Armen der FFCD-9203-Studie sowie im postoperativen Arm der CAO/ARO/AIO-94-Studie gewesen ist [10], [101], [102]. Die adjuvante Radiotherapie sollte 4 bis 6 Wochen postoperativ beginnen und mit einer Monotherapie 5-FU kombiniert werden. Mögliche Empfehlungen sind derzeit das NCI-Schema und das in der deutschen CAO/ARO/AIO-94-Studie angewandte adjuvante Therapiekonzept [10], [101], [103].

Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist eine etablierte Methode des *Downsizings* und ist im UICC-Stadium II und III des rektalen Karzinoms indiziert [10], [103]. Es stehen für die neoadjuvante Radiotherapie prinzipiell das Langzeit- und das Kurzzeitkonzept zur Verfügung. Bei der Kurzzeitbestrahlung werden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen Einzeldosen von je 5Gy bis zu einem Gesamtzielvolumen von 25Gy verabreicht. Daraufhin folgt unmittelbar die Operation. Das konventionelle Langzeitkonzept beinhaltet eine in 25 bis 28 Fraktionen geteilte Bestrahlung von je 1,8 bis 2Gy bis zu einer Gesamtdosis von 40 bis 50,4Gy und zwei Zyklen Chemotherapie. Die operative Sanierung erfolgt in einem Abstand von 4 bis 6 Wochen nach Beendigung der Bestrahlung [10].



Bezüglich der Chemotherapie sieht die aktuelle Empfehlung der S3-Leitlinien „Kolorektales Karzinom“ der DGVS eine 5-Fluorouracil-Monotherapie mit oder ohne Folinsäure vor. In der EORTC-22921 und der FFCD-9203 Studie haben die Patienten in der 1. und 5. Woche der Bestrahlung 5-FU in einer Dosierung von 350mg/m<sup>2</sup>/Tag und Folinsäure in einer Dosierung von 20mg/m<sup>2</sup>/Tag über jeweils 5 Tage erhalten [10], [101], [104]. Die Monotherapie mit 5-FU wird in der CAO/ARO/AIO-94-Studie in der 1. und 5. Bestrahlungswoche in einer Dosierung von 1000mg/m<sup>2</sup>/Tag als 120-stündige Dauerinfusion verabreicht [102].

Bei bereits sattgefundenener Metastasierung gibt es keine Standardempfehlung der S3-Leitlinien „Kolorektales Karzinom“ der DGVS. Operable Einzelmetastasen werden reseziert. Bei irresektablen Fernmetastasen sollte primär eine systemische Kombinationstherapie eingesetzt werden [10].

Das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit KRK sollte interdisziplinär in spezialisierten Zentren erfolgen und in Kolloquien zwischen Gastroenterologen, Radioonkologen, Chirurgen und Pathologen festgelegt und geplant werden.

### 1.3 Aufgaben der Pathologie

Eine adäquate Behandlung kann nur nach richtiger Klassifikation der Gewebeprobe erfolgen. Die Pathologie ist fester Bestandteil des interdisziplinären Kolloquiums beim multimodalen Vorgehen in der Therapie von Rektumkarzinomen.

Bei Vorliegen eines Polypen ist die histologische Untersuchung nach chirurgischer oder endoskopischer Abtragung obligat [105]. Die pathologische Beurteilung des Präparates bezüglich Differenzierungsgrad, Infiltrationstiefe, Tumorgröße, Lymphgefäßinvasion und Tumorfreiheit an den Resektionsrändern dient der Risikoeinschätzung und hat direkte Konsequenzen für die weiteren therapeutischen Maßnahmen [105]. Folglich werden *high-risk* Karzinome radikal chirurgisch-onkologisch therapiert und T1-Karzinome mit einer *low-risk* Situation nicht onkologisch nachreseziert [105]. Eine *high-risk* Situation besteht bei einer *high-grade* Differenzierung (G3 oder G4), einer Lymphgefäßinvasion, einer

diffusen Infiltration oder einer sm3 Infiltration und geht mit einem erhöhten Risiko für Lymphknotenmetastasierung einher. Eine sm3 Infiltration liegt vor, wenn die Submukosa komplett infiltriert ist und entspricht demzufolge einer Invasionsstrecke von circa 2000µm. Ein sm3-Karzinom weist ein Risiko von bis zu 37% für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen auf und sollte immer chirurgisch-onkologisch therapiert werden [105].

Neben der präoperativen Diagnostik interveniert die Pathologie auch intraoperativ bei der Schnellschnittuntersuchung zur Beurteilung der Resektionsränder an histologisch gesicherten Karzinomen. Hierbei spielt vor allem die Analyse des aboralen und des zirkumferenziellen Resektionsrandes (CRM) eine wichtige Rolle, da diese über das weitere therapeutische Vorgehen entscheidet und Aussagen über die Prognose trifft [105]. Wird die Schätzung des Lokalrezidiv-Risikos intraoperativ durch den Pathologen als hoch eingestuft, so empfiehlt sich, eine Erweiterung der Resektion oder gegebenenfalls eine Rektum-Exstirpation durchzuführen [106].

Die postoperative pathologische Aufarbeitung umfasst die präzise makroskopische und mikroskopische Begutachtung des Operationsresektates. Der pathologische Befund beinhaltet Angaben betreffend Lokalisation, *Typing*, *Grading*, *Staging*, Anzahl der untersuchten und befallenen Lymphknoten, Invasion von Lymph- und Blutgefäßen sowie von Nachbarorganen, CRM-Status, Beurteilung des Mesorektums mit Angabe über Ausmaß und Qualität des Präparates gemäß dem MERCURY- oder CLASSICC-*Grading* und Regressionsgrading bei eventuell stattgefundenener neoadjuvanter RCT [105]. Nach erfolgter Resektion ist die Residualtumor-(R-)Klassifikation für die Prognose von entscheidender Bedeutung. Der R-Status gibt an, ob der Residualtumor im Bereich des Resektionsrandes makroskopisch (R2), mikroskopisch (R1) oder gar nicht mehr (R0) nachweisbar ist [107].

Die Lokalisation wird gemäß der ICD-10 definiert [108]. Karzinome am rektosigmoidalen Übergang werden als C19 und Karzinome des Rektums als C20 eingeteilt [108], [109].

Das *Typing* beschreibt die Histologie der Tumorzellen. Rektumkarzinome werden in circa 90% als Adenokarzinome klassifiziert. Fünf bis 10% der Fälle sind muzinöse Adenokarzinome mit extrazellulärer Verschleimung. In seltenen Fällen kommen Siegelringzellkarzinome und undifferenzierte Karzinome vor [106].

Das *Grading* charakterisiert die Differenzierung bzw. den Malignitätsgrad der Tumorzellen. Unter *Staging* versteht man die Einteilung des Karzinoms entsprechend der TNM-Klassifikation. *Grading* und *Staging* werden im Kapitel 1.4 erläutert.

Mit dem CRM-Status wird der Abstand des Tumors zum Resektionsrand als CRM-negativ (Abstand größer als 1mm) oder CRM-positiv (Abstand kleiner als 1mm) beschrieben. CRM-positiv ist nur dann einem R1/R2-Status gleichzustellen, wenn direkt am Resektionsrand histologisch gesicherte Tumorzellen nachweisbar sind [105].

Das Regressionsverhalten von Karzinomen nach neoadjuvant durchgeführter Radiotherapie oder RCT wird anhand sogenannter Regressionsgradingsysteme eingeteilt. Das Verständnis und die Beurteilung der histologischen Veränderungen im Tumorgewebe sind für die Einschätzung der therapeutischen Wirksamkeit und das weitere therapeutische Vorgehen von entscheidender Bedeutung [110]. Im Kapitel 1.5 wird detaillierter auf das histopathologische Regressionsgrading von neoadjuvant therapierten Rektumkarzinomen eingegangen.

Eine sorgfältige Tumordokumentation dient neben der Qualitätssicherung der Krebsdiagnose und –behandlung auch dem wissenschaftlichen Fortschritt. Durch die einheitliche Erfassung und Verarbeitung von Daten können Vergleichsstudien zur Optimierung der klinischen Abläufe durchgeführt werden [107].

## **1.4 Stadieneinteilung**

Das rektale Karzinom wird mit Hilfe des internationalen Klassifikationssystems der UICC in verschiedene Stadien eingeteilt [109]. Die TNM-Klassifikation (Tabelle 1-1) wird verwendet, um Lokalisation und Ausbreitung des Primärtumors, Anzahl

der betroffenen Lymphknotenstationen und das Vorhandensein von Metastasen zu dokumentieren [109].

Die aus der TNM-Klassifikation resultierenden Stadien 0 bis IV der UICC (Tabelle 1-2) definieren Gruppen, die in Bezug auf Überlebensrate und Therapiemöglichkeiten in sich homogen sind [10], [109].

**Tabelle 1-1: TNM-Klassifikation für kolorektale Karzinome (UICC 2010)**

<b>T- Primärtumor</b>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	T4a: Tumor perforiert viszerales Peritoneum T4b: Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
<b>N- Regionale Lymphknoten</b>	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	N1a: Metastasen in 1 regionären Lymphknoten N1b: Metastasen in 2-3 regionären Lymphknoten N1c: Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht-peritonealisierten perikolischen/ perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	N2a: Metastasen in 4-6 regionären Lymphknoten N2b: Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
<b>M- Metastasen</b>	
M0	Keine Metastasen
M1	M1a: Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten) M1b: Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

**Tabelle 1-2: UICC-Stadien des kolorektalen Karzinoms (UICC 2010)**

<b>UICC- Stadium</b>	<b>TNM- Klassifikation</b>		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II A	T3	N0	M0
Stadium II B	T4a	N0	M0
Stadium II C	T4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1, N2	M0
Stadium III A	T1, T2	N1a	M0
	T1	N2a	M0
Stadium III B	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stadium III C	T4a	N2a	M0
	T3, T4b	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IV A	jedes T	jedes N	M1a
Stadium IV B	jedes T	jedes N	M1b

Die TNM-Klassifikation neoadjuvant therapierter Rektumkarzinome wird mit einem „y“ gekennzeichnet und richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Untersuchung tatsächlichen Anzahl vitaler Tumorzellen und der nachweisbaren Ausbreitung des Resttumors. Sie dient nicht der Abschätzung der ursprünglichen Ausdehnung des Tumors [105], [111], [112].

Das histopathologische *Grading* gibt weitere Informationen über den Primärtumor und die Differenzierung der Tumorzellen. Das histologisch aufgearbeitete Resektat wird unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Zelldifferenzierung in folgendes Klassifikationssystem eingestuft:

- GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1 gut differenziert

- G2 mäßig differenziert
- G3 schlecht differenziert
- G4 undifferenziert

Grad 1 und 2 werden als „*low grade*“, Grad 3 und 4 als „*high grade*“ Differenzierung zusammengefasst [107], [109].

## 1.5 Regressionsgrading in der Pathologie

Die neoadjuvante Therapie hat sich in den letzten Jahren zu einer etablierten Therapieoption für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome entwickelt und gilt als Standardtherapie im UICC-Stadium II und III [10], [113], [114].

Die Radiotherapie wirkt einerseits über direkte Strahlenschäden am Tumor und andererseits über immuninduzierte Effekte sowohl lokal als auch systemisch auf Tumorzellen [110], [115]. Die Chemotherapie verstärkt die Wirksamkeit der Radiotherapie und wirkt zytotoxisch auf eventuell vorhandene Mikrometastasen [110].

Wie bereits im Kapitel 1.3 konstatiert, ist die Beurteilung der durch die RCT im Tumorgewebe stattgefundenen Veränderungen für die Einschätzung der Wirksamkeit der durchgeführten Therapie von beträchtlicher Bedeutung [110]. Wittekind und Tannapfel haben 2003 in einer Bestandsaufnahme das zelluläre Schädigungsmuster nach RCT folgendermaßen zusammengefasst dargestellt [111]: Demnach addieren sich die Effekte der Strahlen- und Chemotherapie und verstärken somit das Schädigungspotenzial der Therapie. Die durch ionisierende Strahlen verursachten Schäden führen zwar zu einer Störung im Zellzyklus, gehen jedoch nur sehr selten mit dem sofortigen Zelltod einher. Bereits bei einer Strahlendosis von circa 10Gy kommt es zu einem kompletten Mitosestopp. Die eingesetzten Chemotherapeutika führen meistens zu einer irreversiblen Hemmung der DNS-Synthese und somit ebenfalls zu einer Beeinflussung des zellulären Proliferationsverhaltens [111].

Die Effekte der RCT betreffen grundsätzlich drei unterschiedliche zelluläre Kompartimente: den Zellkern, das Zytoplasma und die Gefäße. Der Zellkern reagiert äußerst sensibel auf ionisierende Strahlen mit Chromatinkondensation und Schwellung. Weiterhin können Pyknose und Karyorrhesis beobachtet werden. Multinukleäre Riesenzellen treten als Folge gestörter Zellteilungsprozesse auf. Im Zytoplasma kann es zu Ödembildung und Vakuolisierung als Zeichen von Organellschädigungen kommen. Bei den vaskulären Schädigungen wird zwischen akuter Toxizität und Spätfolgen unterschieden. So reagieren in der Submukosa gelegene Gefäße zu Beginn der Therapie meist nur mit einer Dilatation gefolgt von Endothelzellschädigungen mit fokalen Gefäßwandnekrosen, Hämorrhagien und Rupturen. Degenerative Gefäßveränderungen wie Fibrose der subintimalen Region und der Media sowie myoepitheliale und Endothelzellproliferate, die zu Gefäßstenosen führen können, zählen zu den Spätfolgen der RCT [111].

Neben den oben genannten zytologischen Veränderungen sind auch histologische Schädigungen zu erkennen. Hierzu gehören Ulzerationen, Nekrosen, Granulationsgewebe, Fibrose, Narben, extrazelluläre Schleimabsonderungen und Verkalkungen [110], [111].

Die therapieinduzierte Regression des Tumors ist von der spontanen Tumorregression abzugrenzen [116]. Die Unterscheidung gestaltet sich nicht selten als schwierig, da die morphologischen Veränderungen im Tumorgewebe sehr ähnlich sein können. Im Gegensatz zu RCT-bedingten Nekrosen, die generalisiert im Tumorgewebe auftreten, sind spontane Tumorregressionen eher zentral oder an schlecht versorgten Regionen des Tumors aufzufinden [116]. Entsprechende klinische Angaben auf dem Einsendeschein (z.B. zu Strahlen- oder Chemotherapie etc) können Aufschluss über vorhandene Gewebsschädigungen geben [110].

Die RCT verändert die Struktur des Tumors derart, dass ein histologisches *Grading*, wie es im Kapitel 1.4 erläutert worden ist, nicht mehr sinnvoll erscheint [110], [113], [116]. Um die Veränderungen im Tumorgewebe und somit die Regression des Tumors dennoch dokumentieren zu können, werden spezielle Regressionsgradingsysteme angewendet. Die Gewebeschädigungen werden

nach ihrem qualitativen und quantitativen Ausmaß in die unterschiedlichen Kategorien des zur Beurteilung gewählten Regressionsgradingsystems eingestuft [110].

Die ersten Regressionsgradingsysteme für KRK sind 1997 von den Arbeitsgruppen Dworak et al. sowie den Arbeitsgruppen der *Japanese society for cancer of the colon and rectum* vorgeschlagen worden und werden auch heute noch in der Pathologie weitläufig eingesetzt [117], [118]. Mittlerweile stehen den Pathologen mehr als zehn unterschiedliche Regressionsgradingsysteme für die Beurteilung der Gewebeveränderungen von neoadjuvant therapierten Rektumkarzinomen zur Verfügung [114]. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit genutzten Regressionsgradingsysteme werden im Kapitel 2.7 näher erläutert.

Sowohl für die ypTNM-Klassifikation als auch für das Regressionsgrading sollte, um objektive und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen, nur der Anteil vitaler Tumorzellen berücksichtigt werden. Extrazelluläre Schleimablagerungen, Apoptose- und Entzündungszeichen werden nicht als Tumorgewebe gewertet. Im Resektat wird der Anteil vitaler Tumorzellen am Gesamtvolumen bzw. „das Verhältnis vitaler Tumorzellen zu Fibrose ermittelt“ [110], [111].

## **1.6 Fragestellung der Arbeit**

Die Fragestellung der Arbeit beinhaltet zwei Schwerpunkte.

Zum einen soll anhand von 68 untersuchten histologischen Präparaten von neoadjuvant therapierten Rektumresektaten ermittelt werden, ob Zusammenhänge zwischen:

- Regressionsgrading und klinischen Parametern
- Regressionsgrading und Therapie-Konzept
- Regressionsgrading und TNM- bzw. UICC-Stadien
- Regressionsgrading und Überleben

bestehen.



Zum anderen werden die verschiedenen Regressionsgradingsysteme untereinander verglichen, um eine Aussage über die Verteilungsrichtung bezüglich der Ergebnisse der einzeln angewandten Tests treffen zu können. Da es aktuell kein einheitlich genutztes Regressionsgradingsystem gibt, stellt sich die Frage der Vergleichbarkeit der einzelnen Klassifikationssysteme untereinander sowie deren Tendenz in puncto Testverhalten.

Aus den oben artikulierten Überlegungen ergeben sich folgende Fragen, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit geklärt werden:

1. Bestehen Korrelationen zwischen Regressionsgrading und Geschlecht sowie Alter des Patienten? Welches Patientenkollektiv weist das am stärksten ausgeprägte Regressionsverhalten auf? Unterscheidet sich das Regressionsverhalten proximal gelegener Rektumkarzinome von dem distal gelegener Rektumkarzinome? Welchen Einfluss hat der zeitliche Abstand zwischen letztem Radiotherapie-Tag und O.P.-Tag auf das Regressionsgrading?
2. Welches Therapiekonzept geht mit stärkerer Regression des Primärtumors einher?
3. Bestehen Korrelationen zwischen Regressionsgrading und Größe des Tumors sowie Lymphknotenbefall? Welche TNM- bzw. UICC-Stadien gehen mit stark ausgeprägter Regression des Tumorgewebes und folglich mit gutem Ansprechen auf die Therapie einher?
4. Welche Aussagen können hinsichtlich Überlebenswahrscheinlichkeit getroffen werden? Haben Regressionsverhalten, Tumorgroße, Lymphknotenbefall und UICC-Stadium eine prognostische Bedeutung hinsichtlich Krankheitsverhalten bzw. Überleben? Gibt es unterschiedliche Überlebensraten für die beiden konkurrierenden Therapiekonzepte?
5. Welche Aussage kann, die Regressionsgradingsysteme untereinander vergleichend, hinsichtlich Zuverlässigkeit und Tendenz der einzelnen Tests getroffen werden? Wo und weshalb bestehen Diskrepanzen innerhalb der Testergebnisse?

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Genehmigung der Ethikkommission**

Die vorliegende Dissertation ist von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf auf ethische und rechtliche Bedenken geprüft und beurteilt worden. Die Genehmigung zur Durchführung der im Rahmen dieser Arbeit vorliegenden retrospektiven pseudonymisierten Datenanalyse ist unter der Studiennummer 4662 erteilt worden.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv umfasst 68 Patienten, bei denen im Zeitraum von 2005 bis 2010 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Universitätsklinikums Düsseldorf (Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. W. Budach) aufgrund eines Rektumkarzinoms eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt wurde. Es handelt sich um 43 (63,2%) männliche und 25 (36,8%) weibliche Patienten.

Das Durchschnittsalter für beide Geschlechter am Zeitpunkt der Erstdiagnose beträgt 67,8 Jahre. Das Erkrankungsalter der Frauen beträgt im Durchschnitt 71,0 Jahre. Im Vergleich dazu sind die Männer im Durchschnitt im Alter von 65,9 Jahren erkrankt.

Der jüngste Patient war bei Erstdiagnose 36 Jahre alt und der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 89 Jahre alt.

In 64 Fällen handelt es sich um ein Rektumkarzinom. In einem Fall gibt es simultan ein Karzinom am rektosigmoidalen Übergang und bei einem anderen Fall liegt ein simultanes Kolonkarzinom vor. In 4 Fällen liegt der Tumor im Bereich des rektosigmoidalen Übergangs.

Entsprechend der Einteilung der UICC 2003 sind die in dieser Arbeit untersuchten Fälle in drei Kategorien eingeteilt worden: Karzinome des unteren Rektumdrittels

(<6cm ab Anokutanlinie), Karzinome des mittleren Rektumdrittels (6 - <12cm ab Anokutanlinie) und Karzinome des oberen Rektumdrittels (12 - 16cm ab Anokutanlinie) [10].

Die klinischen Daten stammen aus der internen elektronischen Datenbank des UKD (MEDICO) und aus den Archiven der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des UKD.

### **2.3 Therapieprotokoll**

Es hat prinzipiell zwei unterschiedliche Therapieprotokolle für die neoadjuvante Radiochemotherapie gegeben:

#### **Therapieprotokoll 1: Sauer-Schema; Langzeitkonzept (LZK)**

- Fraktionierte Radiotherapie des Zielvolumens mit 28 Fraktionen von jeweils 1,8Gy werktäglich bis zu einer Gesamtdosis von 50,4Gy mittels Vierfeldertechnik
- 2 Zyklen von 5-FU intravenös (1.000mg/m<sup>2</sup> KOF) als 22 bis 24h Dauerinfusion an Tag 1 bis 5 und Tag 29 bis 33 der Radiotherapie alternativ dazu eine Dauerinfusion von 5-FU 225mg/m<sup>2</sup> KOF über den gesamten Zeitraum der Radiotherapie inklusive der Wochenenden

#### **Therapieprotokoll 2: Berliner Rektum Studie; Kurzzeitkonzept (KZK)**

- 5 mal 5Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 25Gy mittels Vierfeldertechnik

Insgesamt haben 54 (79,4%) Patienten das Therapieprotokoll 1 erhalten. Davon ist bei zwei Patienten die alternative Dosis von 5-FU 225mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht worden. Ein Patient hat nur die Radiotherapie erhalten. Bei einem weiteren Patienten ist der 2. Zyklus 5-FU wegen stark auftretender Nebenwirkungen nicht durchgeführt worden. Ein letzter Patient hat während des 2. Zyklus eine reduzierte 5-FU Dosis von 750mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht bekommen.

Zwei Patienten erhielten ein modifiziertes Therapieprotokoll 1:

- Fraktionierte Radiotherapie des Zielvolumens mit 28 Fraktionen von jeweils 1,8Gy werktäglich bis zu einer Gesamtdosis von 50,4Gy mittels Vierfeldertechnik
- 2 Zyklen von 5-Fluorouracil intravenös (250mg/m<sup>2</sup> KOF) an Tag 1 bis 14 und Tag 22 bis 35 der Radiotherapie
- Oxaliplatin intravenös (50mg/m<sup>2</sup> KOF) an Tag 1, 8, 22 und 29 als 2h Infusion in 500ml Glukose  
alternativ dazu Oxaliplatin intravenös (20mg/m<sup>2</sup> KOF) an Tag 1 bis 8, 22 und 29 als Kurzinfusion

Das Therapieprotokoll 2 wurde bei 14 (20,6%) Patienten durchgeführt.

Unter Berücksichtigung der *Standard Operating Procedure* für Rektumkarzinome der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Universitätsklinikums Düsseldorf sind für die Strahlentherapie hochenergetische Photonenstrahlen von 6 bis 25 MV gewählt worden. Es sind der Primärtumor sowie die pelvinen und präsakralen Lymphabflußwege mit einem kraniokaudalen Sicherheitsabstand zum Primärtumor von wenigstens 2cm und ventral von 1cm bestrahlt worden. Die Iliaca externa Lymphabflußwege sind nur bei ausgeprägter Ausdehnung des Primärtumors bzw. bei Infiltration der ventral gelegenen Beckenorgane wie Vagina oder Harnblase in die Bestrahlung eingeschlossen worden.

## **2.4 Untersuchungsmaterialien**

Die im Rahmen dieser Dissertation retrospektiv untersuchten Gewebeproben stammen ausschließlich von dem oben beschriebenen Patientenkollektiv, bei dem vor der operativen Sanierung des Rektumkarzinoms eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt worden ist.

Die operative Sanierung ist im UKD oder in anderen umliegenden Krankenhäusern erfolgt. Die hier gewonnenen Gewebeproben sind in Paraffinblöcke eingebettet und im Institut für Pathologie des UKD (Direktor:

Universitätsprofessor Dr. med. H. E. Gabbert) bzw. in anderen Instituten für Pathologie (Universitätsklinikum Essen/Duisburg, Institut für Pathologie in Gerresheim, Institut für Pathologie des Universitätsklinikums in Köln) archiviert worden.

Die Paraffinblöcke und bereits angefertigte Schnitte sind von den beteiligten Instituten zur Verfügung gestellt, im Institut für Pathologie des UKD gelagert und im Rahmen dieser Studie mikroskopisch untersucht worden. Von einigen Paraffinblöcken mussten neue Schnitte angefertigt werden. Dies erfolgte durch die Mitarbeiter des Institutes für Pathologie des UKD nach dem in Kapitel 2.5 beschriebenen Verfahren.

## 2.5 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Durch ein Mikrotom wurden 5µm dicke Schnitte abgetragen und auf einen Objektträger aufgezogen. Anschließend erfolgte die Entparaffinierung und die Hämatoxylin-Eosin-Färbung im Tissue-Tek® Prisma® Färbeautomaten des Herstellers Sakura® (Staufen, Deutschland) im Institut für Pathologie des UKD nach folgender Rezeptur:

**Tabelle 2-1: Rezeptur der HE-Färbung**

<b>Arbeitsschritt Nr.</b>	<b>Reagenz</b>	<b>Zeit [min]</b>
1	Trockenstation	00:10:00
2	Xylol	00:03:00
3	Xylol	00:03:00
4	Alkohol 99%	00:00:30
5	Alkohol 96%	00:00:30
6	Alkohol 70%	00:00:30
7	Wasser	00:00:30
8	Hämalaun	00:03:00
9	Hämalaun	00:03:00
10	Wasser	00:00:30
11	Eosin	00:02:45
12	Wasser	00:00:15

13	Alkohol 70%	00:00:15
14	Alkohol 96%	00:00:15
15	Alkohol 99%	00:00:30
16	Xylol	00:00:30
17	Xylol	00:02:00
18	Xylol lösliches Eindeckmittel	00:02:00

## 2.6 Mikroskopische Auswertung

Die durch die neoadjuvante Radiochemotherapie verursachten histologischen Veränderungen in den Gewebeproben des o.g. Patientenkollektivs sind im Rahmen der vorliegenden Arbeit mikroskopisch untersucht und ausgewertet worden. Das Gewebe ist zuerst bei Lupenvergrößerung und anschließend bei bis zu 400-facher Vergrößerung mikroskopiert worden. Zur Kategorisierung der Regression sind die Gewebeveränderungen im Tumorgewebe mit Hilfe verschiedener Regressionsgradingsysteme beurteilt und in Grade eingeteilt worden. Hierzu sind folgende Tumorregressionsgradingsysteme angewendet worden, die in den folgenden Kapiteln jeweils einzeln erläutert werden:

- Dworak et al. [117]
- Ryan et al. [119]
- Rödel et al. [120]
- System der JSCCR [118]
- Werner und Höfler [121]
- Baldus et al. [122]

Die aus den klinischen Daten stammende bereits vorhandene Einteilung der Primärtumore nach Differenzierungsgrad und TNM-Klassifikation der UICC ist für die weitere Analyse der Daten übernommen worden.

## 2.7 Regressionsgradingsysteme

### 2.7.1 Regressionsgradingsystem nach Dworak et al.

Das Regressionsgradingsystem nach Dworak et al. ist 1996 ungefähr zeitgleich zu den Forschungsarbeiten der Japanischen Gesellschaft für Kolorektalkarzinom entstanden und gehört somit zu den ersten Regressionsgradingsystemen für Rektumkarzinome [117]. Es wird von vielen Autoren für das Regressionsgrading von Rektumkarzinomen empfohlen [110], [111]. Die histopathologischen Kriterien für das Regressionsgrading umfassen Tumormasse, fibrotische Veränderungen, Strahlenvaskulopathie und peritumorale Entzündungsreaktionen. Entsprechend dem Ausmaß und der Morphologie der strahleninduzierten Veränderungen im Gewebe unterscheidet man fünf Grade, welche in Tabelle 2-2 dargestellt sind.

**Tabelle 2-2: Regressionsgradingsystem nach Dworak et al.**

<b>Grad 0</b>	Keine Regression
<b>Grad 1</b>	Dominanz der Tumormasse gegenüber der peritumoralen Fibrose und/ oder Strahlenvaskulopathie
<b>Grad 2</b>	Dominanz der Fibrose gegenüber des Resttumors; Wenige Tumorzellen oder Tumorzellnester nachweisbar (in der Übersichtsvergrößerung mühelos erkennbar)
<b>Grad 3</b>	Sehr wenige Tumorzellen in der vorhandenen Fibrose nachweisbar (mikroskopisch schwierig erkennbar)
<b>Grad 4</b>	Komplette Regression; keine Tumorzellen nachweisbar, nur Fibrose

### 2.7.2 Regressionsgradingsystem nach Ryan et al.

Das Regressionsgradingsystem nach Ryan berücksichtigt den Anteil der Tumorzellen sowie der fibrotischen Veränderungen innerhalb des Tumorgewebes und wurde 2005 von Ryan et al. konzipiert. Das *Five-point* TRG-System teilt die histopathologischen Veränderungen in fünf Grade ein, wobei ein TRG 1 ein tumorzellfreies Präparat und ein TRG 5 einen ausgedehnten Residualtumor beschreibt [119]. Da diese Auswertung deutliche Diskrepanzen in der Interrater-Reliabilität zwischen TRG 3, 4 und 5 gezeigt hat, ist eine modifizierte Skala ausgearbeitet worden, die TRG 1 und TRG 2 in einer Kategorie sowie TRG 4 und TRG 5 in einer weiteren Kategorie zusammenfasst [119]. Mit dem neuen *Three-*

*point* TRG-System konnte die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gesteigert werden. Beide Systeme sind in Tabelle 2-3 dargestellt.

**Tabelle 2-3: Regressionsgradingsystem nach Ryan et al.**

<b>Five-point TRG</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Three-point TRG</b>
<b>1</b>	Keine Tumorzellen nachweisbar	<b>1</b>
<b>2</b>	Einzelne Tumorzellen oder kleine Tumorzellnester nachweisbar	
<b>3</b>	Residualtumor aus Fibrose herauswachsend (Fibrose > Tumor)	<b>2</b>
<b>4</b>	Signifikante Fibrose aus der Tumormasse herauswachsend (Tumor > Fibrose)	<b>3</b>
<b>5</b>	Keine Fibrose, ausgedehnter Residualtumor	

### 2.7.3 Regressionsgradingsystem nach Rödel et al.

Rödel et al. haben 2005 im Rahmen der CAO/ARO/AIO-94-Studie den Tumorregressionsgrad histopathologischer Präparate neoadjuvant therapierter Rektumkarzinome bestimmt [120]. Das Gradingsystem stützt sich auf das Regressionsgradingsystem von Dworak et al., umfasst allerdings einen prozentualen Anteil der fibrotischen Veränderungen im Tumorgewebe [120]. Das Regressionsgradingsystem nach Rödel wird in Tabelle 2-4 dargestellt.

**Tabelle 2-4: Regressionsgradingsystem nach Rödel et al.**

<b>TRG 0</b>	Keine Regression
<b>TRG 1</b>	Minimale Regression, Anteil der Fibrose im Tumorgewebe ≤ 25%
<b>TRG 2</b>	Moderate Regression, Anteil der Fibrose im Tumorgewebe zwischen 25 und 50%
<b>TRG 3</b>	Deutliche Regression, Anteil der Fibrose im Tumorgewebe ≥ 50%
<b>TRG 4</b>	Komplette Regression, keine Tumorzellen nachweisbar, nur Fibrose



### 2.7.4 Regressionsgradingsystem der JSCCR

Das Regressionsgradingsystem der *Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum* (JSCCR) gehört zu den ersten Klassifikationssystemen, welches Gewebsveränderungen nach Radiochemotherapie quantitativ und qualitativ in Grade eingeteilt hat [118]. Die erste englische Ausgabe der Forschungsarbeiten erschien 1997 mit der Zielformulierung, die Effektivität der neoadjuvanten Radiochemotherapie anhand diverser histologischer Kriterien messen und sie auf internationaler Ebene vergleichen zu können [118]. Zu den histologischen Veränderungen zählt man partielle oder komplette Nekrose des Tumors, sichtbare zelluläre oder strukturelle Veränderungen im restlichen Tumorgewebe und Fibrose. Gemäß diesen Modifikationen werden fünf Grade unterschieden, die in Tabelle 2-5 dargestellt sind.

**Tabelle 2-5: Regressionsgradingsystem der JSCCR**

<b>Grad 0</b>	Keine Regression; keine Veränderungen Weder Nekrosen noch zelluläre oder strukturelle Veränderungen in der Läsion nachweisbar
<b>Grad 1</b>	Geringe Regression
<b>1a</b>	Nekrose oder Verschwinden des Tumors in weniger als einem Drittel der Tumoraläsion nachweisbar oder nur zelluläre oder strukturelle Veränderungen
<b>1b</b>	Nekrose oder Verschwinden des Tumors in weniger als zwei Drittel der Tumoraläsion nachweisbar
<b>Grad 2</b>	Mäßiggradige Regression Nekrose oder Verschwinden des Tumors in mehr als zwei Drittel der Tumoraläsion nachweisbar; aber vitale Tumorzellen vorhanden
<b>Grad 3</b>	Starke Regression Komplette Nekrose des Tumors und/ oder Tumor mit oder ohne granulomatöse Reaktion durch Fibrose ersetzt; keine vitalen Tumorzellen vorhanden

### 2.7.5 Regressionsgradingsystem nach Werner und Höfler

Das Regressionsgradingsystem nach Werner und Höfler hat als erstes der hier aufgeführten Klassifikationssysteme die quantitative Komponente der histopathologischen Veränderungen unter Berücksichtigung des prozentualen Tumoranteils in den Vordergrund gestellt [121]. Es ist ursprünglich von Becker et

al. 1999 als Regressionsgradingsystem für Magenkarzinome eingesetzt worden und wird seit 2000 für alle gastrointestinalen Tumore benutzt [111], [123]. Es teilt die Tumorregression je nach prozentuaalem Anteil vitaler Tumorzellen an der Gesamtläsion in fünf Grade ein. Das Regressionsgradingsystem nach Werner und Höfler ist in Tabelle 2-6 dargestellt.

**Tabelle 2-6: Regressionsgradingsystem nach Werner und Höfler**

<b>Grad 1</b>	Komplette Regression; 0% Tumorzellen
<b>Grad 2</b>	< 10% vitale Tumorzellen nachweisbar
<b>Grad 3</b>	10% - 50% Tumorzellen nachweisbar
<b>Grad 4</b>	> 50% vitale Tumorzellen nachweisbar
<b>Grad 5</b>	Keine Regression

### 2.7.6 Regressionsgradingsystem nach Baldus et al.

Das Regressionsgradingsystem nach Baldus et al. ist 2004 ursprünglich zur Beschreibung histopathologischer Veränderungen von Ösophaguskarzinomen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie postuliert worden [122]. Die Regressionsgraduierung hat einen hohen prädiktiven Wert bezüglich Überlebensanalyse und Prognose aufgewiesen. Anders als das Regressionsgradingsystem nach Werner und Höfler differiert es nicht zwischen der Kategorie „keine“ und „geringe“ Regression. Dementsprechend wird es in vier Grade eingeteilt, die in der Tabelle 2-7 dargestellt sind.

**Tabelle 2-7: Regressionsgradingsystem nach Baldus et al.**

<b>Grad I</b>	Geringe/ keine Regression; > 50 % vitaler Resttumor nachweisbar
<b>Grad II</b>	Partielle Regression, zwischen 10 und 50% vitaler Resttumor nachweisbar
<b>Grad III</b>	Nahezu komplette Regression, < 10% vitaler Resttumor nachweisbar
<b>Grad IV</b>	Komplette Regression; kein vitaler Resttumor nachweisbar

## 2.8 Statistische Datenanalyse

Die Zusammenhänge zwischen Regressionsverhalten und klinisch-pathologischen Parametern sind mittels Kontingenztafeln und Chi-Quadrat-Tests für  $k * l$  Felder ermittelt worden. Wenn die Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Tests für  $k * l$  Felder nicht gegeben sind, wird alternativ der exakte Test nach Fisher angegeben [124].

Zur Ermittlung von Übereinstimmung und Tendenz der zu vergleichenden Regressionsgradingsysteme ist das nicht-parametrische Testverfahren nach Wilcoxon für zwei verbundene Stichproben angewendet worden.

Die Überlebenskurven sind mit Hilfe der Methode von Kaplan und Meier erstellt worden. Die prognostische Bedeutung der untersuchten Parameter ist mittels Log Rank (Mantel-Cox) und Breslow (Generalized Wilcoxon) Tests auf Richtigkeit der formulierten Hypothesen überprüft worden.

Das Signifikanzniveau ist für alle durchgeführten statistischen Testverfahren durch eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$  festgelegt worden.

Zur statistischen Analyse der erhobenen Daten sind die Programme SPSS Statistics Version 22 der Firma IBM Corp. und Microsoft Office Excel Version 2007 angewendet worden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Häufigkeitsverteilung der klinischen Parameter

##### 3.1.1 Geschlecht und Alter

Wie bereits im Kapitel 2.2 erwähnt, sind für die vorliegende Arbeit die histologischen Präparate von 68 Patienten mit neoadjuvant therapiertem Rektumkarzinom mikroskopisch untersucht und die Gewebeeränderungen beurteilt worden. Die Tabelle 3-1 und das Diagramm in Abb. 3-1 zeigen die Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen für Männer und Frauen mit Rektumkarzinom.

**Tabelle 3-1: Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen für beide Geschlechter**

<b>Altersgruppen</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>gesamt</b>
<b>35-39</b>	2	0	2
<b>40-44</b>	0	0	0
<b>45-49</b>	1	0	1
<b>50-54</b>	3	2	5
<b>55-59</b>	5	1	6
<b>60-64</b>	2	1	3
<b>65-69</b>	13	6	19
<b>70-74</b>	11	5	16
<b>75-79</b>	4	7	11
<b>80-84</b>	1	2	3
<b>85+</b>	1	1	2
<b>Gesamt</b>	<b>43</b>	<b>25</b>	<b>68</b>

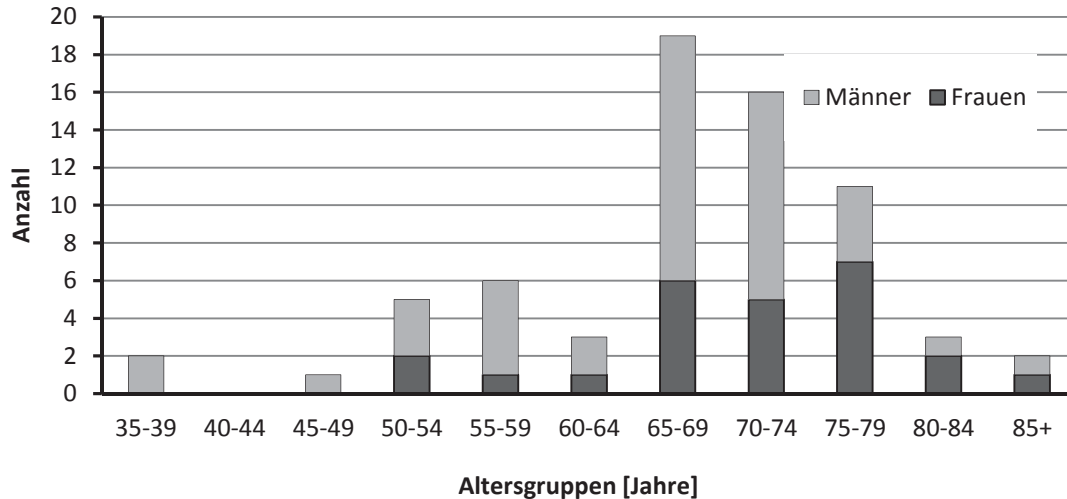


Abb. 3-1: Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen für beide Geschlechter

### 3.1.2 Strahlen - und Chemotherapie

Bei 54 Patienten (79,4%) wurde eine Langzeitstrahlentherapie und bei 14 Patienten (20,6%) wurde eine Kurzzeitstrahlentherapie durchgeführt. Bezüglich der Chemotherapie wurde bei 47 Patienten (69,1%) eine konventionelle Chemotherapie mit 2 Zyklen 5-FU durchgeführt. Sechs Patienten (8,8%) haben eine modifizierte Form des Therapieprotokolls nach dem Sauer-Schema erhalten.

Die Therapieprotokolle sind in dem Kapitel 2.3 ausführlich beschrieben worden.

Eine Übersicht der Häufigkeitsverteilung der Strahlen- und Chemotherapie ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

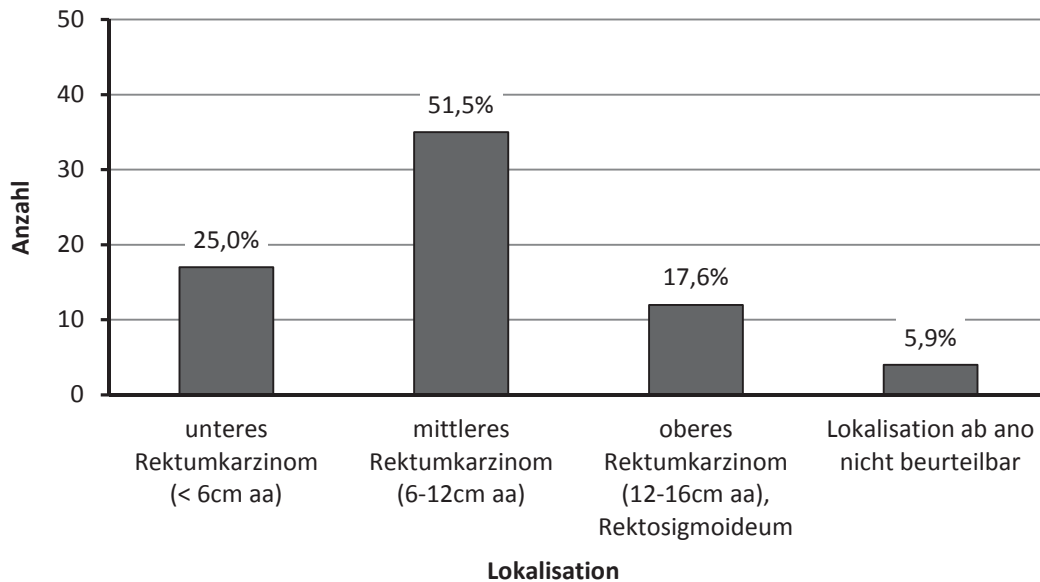
Tabelle 3-2: Häufigkeitsverteilung der Strahlen- und Chemotherapie

Chemotherapie	Langzeitkonzept		Kurzzeitkonzept		gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
<b>5-FU</b>	47	69,1%	0	0%	47	69,1%
<b>Modifiziert</b>	6	8,8%	0	0%	6	8,8%
<b>keine</b>	1	1,5%	14	20,6%	15	22,1%
<b>gesamt</b>	54	79,4%	14	20,6%	68	100%

### 3.1.3 Lokalisation des Primärtumors

Wie bereits im Kapitel 2.2 beschrieben, handelt es sich bei 64 Fällen um ein Rektumkarzinom und bei 4 Fällen um ein Karzinom am rektosigmoidalen Übergang. In 17 Fällen konnte der Tumor dem unteren Rektumdrittel, in 35 Fällen

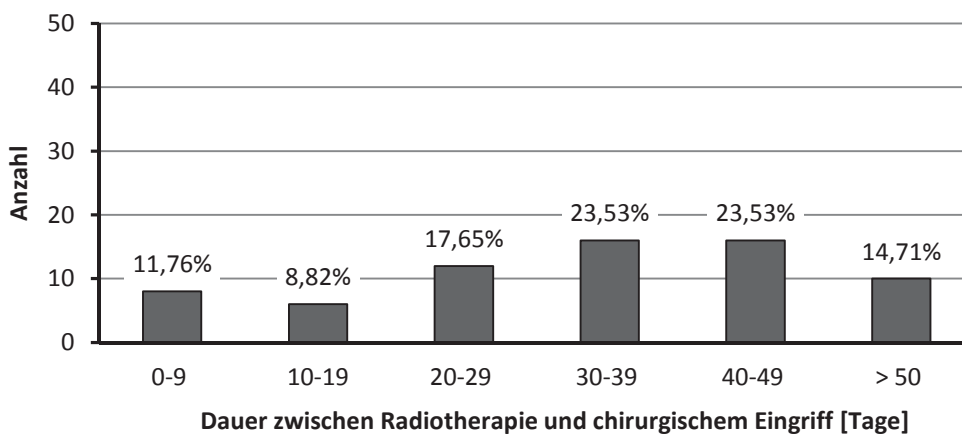
dem mittleren Rektumdrittel und in 12 Fällen dem oberen Rektumdrittel zugeordnet werden. In 4 Fällen ist die Lokalisation ab Anokutanlinie nicht beurteilbar gewesen. Die Abb. 3-2 stellt die Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisation dar.



**Abb. 3-2: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation des Primärtumors**

### 3.1.4 Zeitraum zwischen Radiotherapie und O.P.

Im Durchschnitt hat die Dauer zwischen letztem Radiotherapie-Tag und chirurgischem Eingriff 36 Tage betragen (Medianwert). Der kürzeste Abstand hat 3 Tage und der längste Abstand hat 179 Tage betragen. Die Abb. 3-3 zeigt den Zeitraum zwischen letztem Radiotherapie-Tag und O.P.-Tag in Tagen an.



**Abb. 3-3: Häufigkeitsverteilung des Zeitraums zwischen Radiotherapie und O.P.**

## 3.2 Häufigkeitsverteilung des Regressionsgradings

### 3.2.1 Dworak et al.

Der am häufigsten vorkommende Regressionsgrad nach dem Regressionsgradingsystem nach Dworak ist Grad 1. Dies entspricht dem histopathologischen Befund einer Prädominanz der Tumorzellen über die peritumorale Fibrose und Strahlenvaskulopathie. In 2,9% der Fälle ist keine und in 11,8% der Fälle ist eine komplette Regression festgestellt worden (Abb. 3-4).

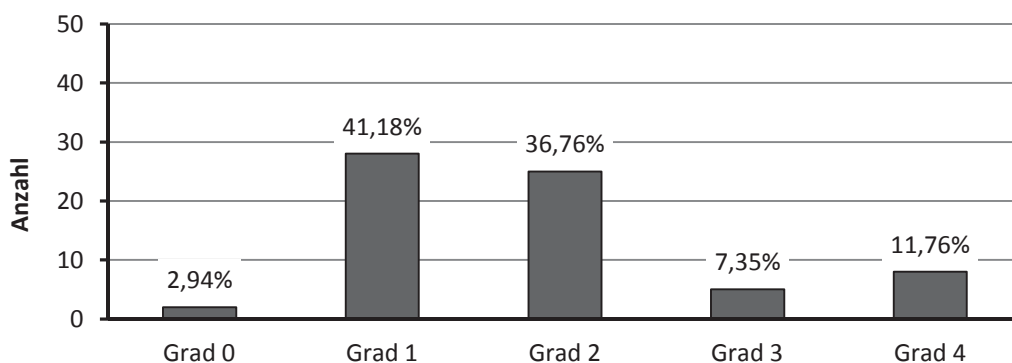


Abb. 3-4: Häufigkeitsverteilung des Regressionsgradings nach Dworak et al.

### 3.2.2 Five-point TRG-System nach Ryan et al.

Der am häufigsten vorkommende Regressionsgrad nach dem *Five-point* TRG-System nach Ryan ist Grad 4. Dies entspricht dem histopathologischen Befund einer aus der Tumormasse herauswachsenden signifikanten Fibrose, wobei der Anteil der Fibrose den Anteil des Tumors nicht überschreitet. In 10,3% der Fälle ist keine und in 11,8% der Fälle ist eine komplette Regression des Tumorgewebes mikroskopisch festgestellt worden (Abb. 3-5).

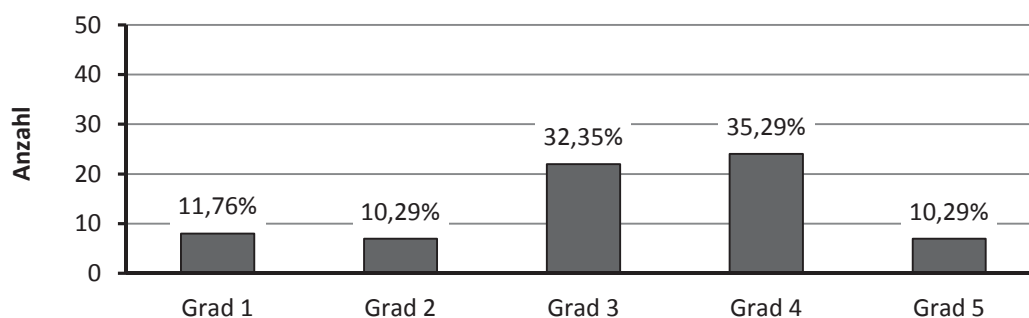


Abb. 3-5: Häufigkeitsverteilung des Regressionsgradings nach dem Five-point TRG-System nach Ryan et al.

### 3.2.3 *Three-point* TRG-System nach Ryan et al.

Der am häufigsten vorkommende Regressionsgrad nach dem *Three-point* TRG-System nach Ryan ist Grad 3. Dies entspricht Grad 4 nach dem *Five-point* TRG-System mit zusätzlicher Berücksichtigung der regressionsfreien Fälle. In 22,1% der Fälle ist eine sehr starke bis komplette und in 45,6% der Fälle ist eine mäßig bis schwache oder keine Tumorregression festgestellt worden (Abb. 3-6).

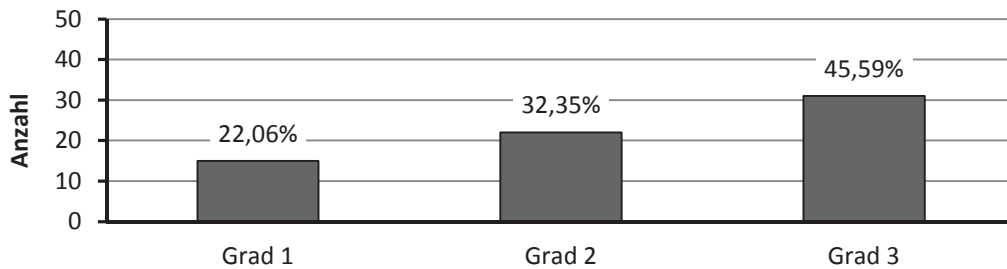


Abb. 3-6: Häufigkeitsverteilung des Regressionsgradings nach dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al.

### 3.2.4 Rödel et al.

Der am häufigsten vorkommende Regressionsgrad nach dem Regressionsgradingsystem nach Rödel ist Grad 3. Dies entspricht dem histopathologischen Befund einer deutlichen Tumorregression mit einem Anteil der Fibrose von mehr als 50%. In 1,5% der Fälle ist keine und in 11,8% der Fälle ist eine komplette Regression des Tumorgewebes ermittelt worden (Abb. 3-7).

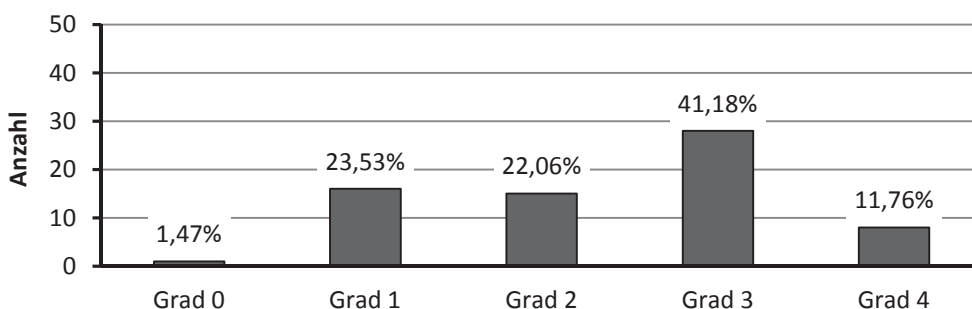


Abb. 3-7: Häufigkeitsverteilung des Regressionsgradingsystem nach Rödel et al.:



### 3.2.5 JSCCR

Der am häufigsten vorkommende Regressionsgrad nach dem Regressionsgradingsystem der JSCCR ist Grad 2. Dies entspricht dem histopathologischen Befund einer mäßigen Regression von zwei Drittel der gesamten Tumoraläsion. In 1,5% der Fälle ist keine und in 11,8% der Fälle ist eine komplette Tumorregression diagnostiziert worden (Abb. 3-8).

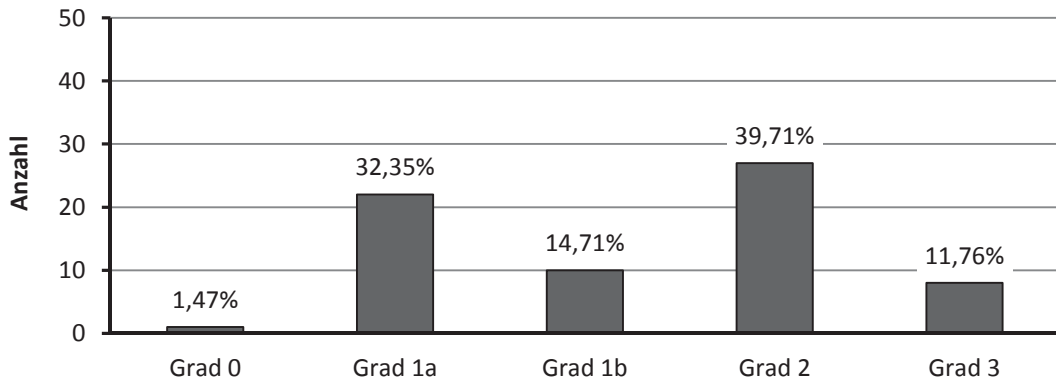


Abb. 3-8: Häufigkeitsverteilung des Regressionsgradings der JSCCR

### 3.2.6 Werner und Höfler

Der am häufigsten vorkommende Regressionsgrad nach dem Regressionsgradingsystem nach Werner ist Grad 4. Dies entspricht dem histopathologischen Befund einer mäßigen Tumorregression mit einem Anteil vitaler Tumorzellen von mehr als 50%. In 1,5% der Fälle ist keine und in 11,8% der Fälle ist eine komplette Tumorregression festgestellt worden (Abb. 3-9).

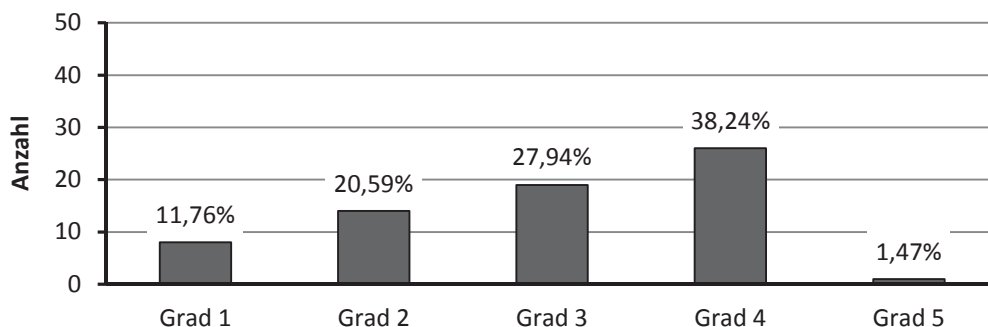


Abb. 3-9: Häufigkeitsverteilung des Regressionsgradings nach Werner und Höfler

### 3.2.7 Baldus et al.

Der am häufigsten vorkommende Regressionsgrad nach dem Regressionsgradingsystem nach Baldus ist Grad 1. Dies entspricht dem histopathologischen Befund einer mäßigen bis nicht vorhandenen Tumorregression mit einem Anteil vitaler Tumorzellen von mehr als 50%. In 11,8% der Fälle ist eine komplette Tumorregression festgestellt worden (Abb. 3-10).

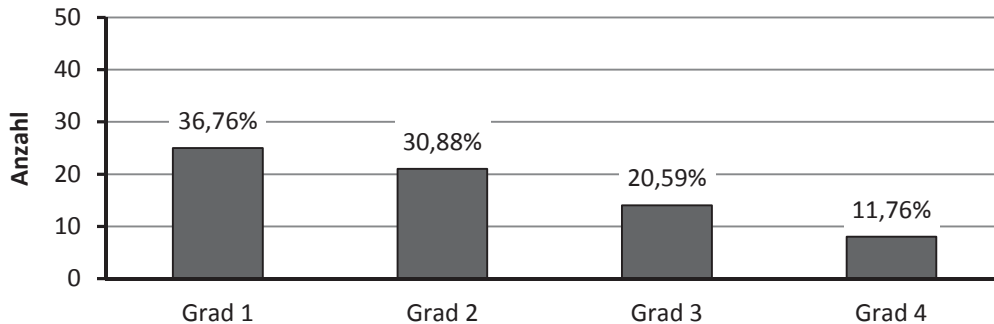


Abb. 3-10: Häufigkeitsverteilung des Regressionsgradings nach Baldus et al.

## 3.3 Häufigkeitsverteilung der pathologischen Parameter

### 3.3.1 TNM-Stadium

Der am häufigste vorkommende ypT-Wert ist ypT3. Dies entspricht einer Infiltration des Tumors durch die Muscularis propria bis in die Subserosa oder bis in das nicht peritonealisierte perikolische oder perirektale Gewebe (Abb. 3-11).

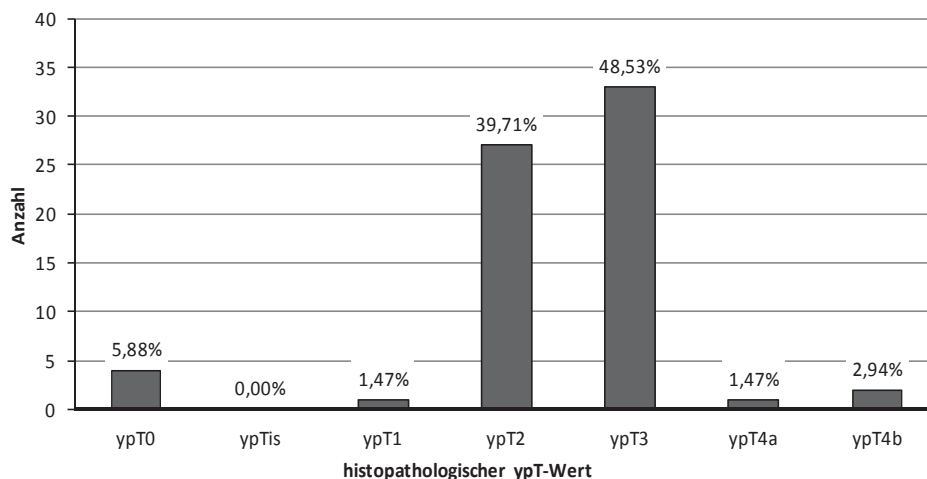
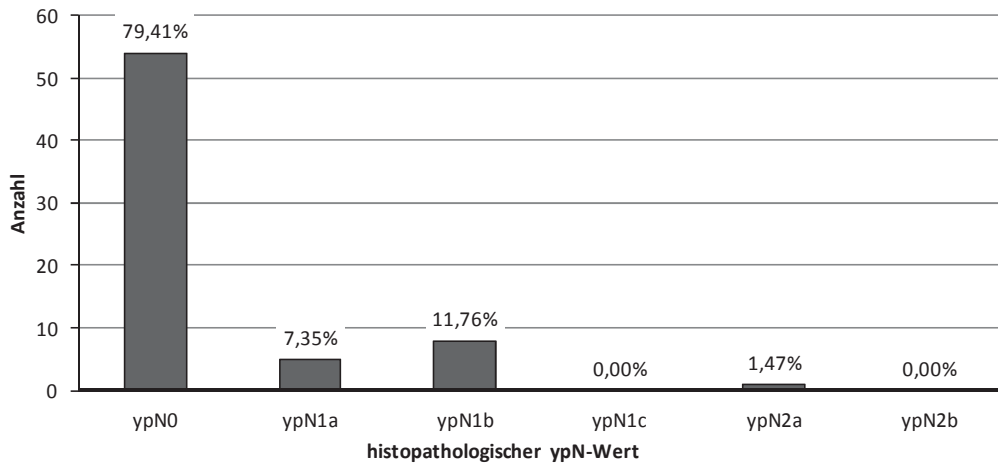


Abb. 3-11: Häufigkeitsverteilung der ypT-Werte

Der am häufigsten vorkommende ypN-Wert ist ypN0. In den meisten Fällen sind dementsprechend keine Lymphknoten befallen gewesen (Abb. 3-12).



**Abb. 3-12: Häufigkeitsverteilung der ypN-Werte**

### 3.3.2 Histologie

Bei den 68 untersuchten Präparaten handelt es sich um histologisch gesicherte Adenokarzinome. Bei 21 Fällen kann das Karzinom zusätzlich als exulzierend/ulzerös beurteilt werden, sowie bei zwei Fällen als partiell exulzierend. Bei allen übrigen Fällen liegen keine Informationen bezüglich des Wachstumsverhaltens vor.

### 3.3.3 UICC-Stadium

UICC-Stadium I und II sind jeweils in 36,8% der Fälle diagnostiziert worden. In 5,9% der Fälle wurde ein Stadium 0 und in 20,6% der Fälle ein Stadium III diagnostiziert. (Abb. 3-13).

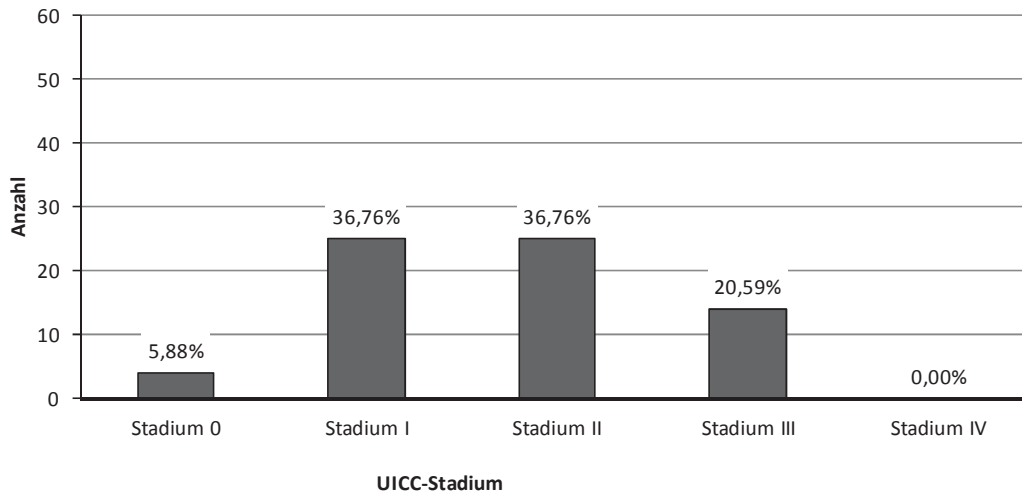


Abb. 3-13: Häufigkeitsverteilung der UICC-Stadien

### 3.4 Korrelation zwischen Regressionsgrading und klinischen Parametern

#### 3.4.1 Regressionsgrading und Geschlecht des Patienten

Eventuelle Zusammenhänge zwischen histologischem Regressionsgrading und Geschlecht des Patienten sind anhand Chi-Quadrat-Tests und exakter Tests nach Fisher ermittelt und in folgenden Kontingenztafeln (Tabelle 3-3 bis Tabelle 3-9) dargestellt worden.

Tabelle 3-3: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Dworak et al. und Geschlecht des Patienten

Regression	männlich	weiblich	gesamt
Grad 0	1	1	2
Grad 1	19	9	28
Grad 2	14	11	25
Grad 3	5	0	5
Grad 4	4	4	8
gesamt	43	25	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,324$

**Tabelle 3-4: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Five-point* TRG-System nach Ryan et al. und Geschlecht des Patienten**

Regression	männlich	weiblich	gesamt
Grad 1	4	4	8
Grad 2	7	0	7
Grad 3	11	11	22
Grad 4	16	8	24
Grad 5	5	2	7
gesamt	43	25	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,140$

**Tabelle 3-5: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al. und Geschlecht des Patienten**

Regression	männlich	weiblich	gesamt
Grad 1	11	4	15
Grad 2	11	11	22
Grad 3	21	10	31
gesamt	43	25	68

$\chi^2 = 2,586$   $p = 0,274$

**Tabelle 3-6: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Rödel et al. und Geschlecht des Patienten**

Regression	männlich	weiblich	gesamt
Grad 0	0	1	1
Grad 1	11	5	16
Grad 2	11	4	15
Grad 3	17	11	28
Grad 4	4	4	8
gesamt	43	25	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,545$

Tabelle 3-7: Korrelation zwischen Regressionsgrading der JSCCR und Geschlecht des Patienten

Regression	männlich	weiblich	gesamt
Grad 0	0	1	1
Grad 1a	14	8	22
Grad 1b	7	3	10
Grad 2	18	9	27
Grad 3	4	4	8
gesamt	43	25	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,673$

Tabelle 3-8: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Werner und Höfler und Geschlecht des Patienten

Regression	männlich	weiblich	gesamt
Grad 1	4	4	8
Grad 2	12	2	14
Grad 3	8	11	19
Grad 4	19	7	26
Grad 5	0	1	1
gesamt	43	25	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,029$

Tabelle 3-9: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Baldus et al. und Geschlecht des Patienten

Regression	männlich	weiblich	gesamt
Grad I	18	7	25
Grad II	9	12	21
Grad III	12	2	14
Grad IV	4	4	8
gesamt	43	25	68

$$\chi^2 = 8,223$$

$$p = 0,042$$

### 3.4.2 Regressionsgrading und Alter des Patienten

Eventuelle Zusammenhänge zwischen histologischem Regressionsgrading und Alter des Patienten sind anhand Chi-Quadrat-Tests und exakter Tests nach Fisher ermittelt und in folgenden Kontingenztafeln (Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-16) dargestellt worden.

**Tabelle 3-10: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Dworak et al. und Alter des Patienten**

Regression	≤65 Jahre	>65 Jahre	gesamt
Grad 0	0	2	2
Grad 1	8	20	28
Grad 2	9	16	25
Grad 3	2	3	5
Grad 4	1	7	8
gesamt	20	48	68

*Exakter Test nach Fisher:*

$$p = 0,691$$

**Tabelle 3-11: Korrelation zwischen Regressionsgrading und dem *Five-point* TRG-System nach Ryan et al. und Alter des Patienten**

Regression	≤65 Jahre	>65 Jahre	gesamt
Grad 1	1	7	8
Grad 2	2	5	7
Grad 3	8	14	22
Grad 4	8	16	24
Grad 5	1	6	7
gesamt	20	48	68

*Exakter Test nach Fisher:*

$$p = 0,703$$

Tabelle 3-12: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Three-point TRG-System* nach Ryan et al. und Alter des Patienten

Regression	≤65 Jahre	>65 Jahre	gesamt
Grad 1	3	12	15
Grad 2	8	14	22
Grad 3	9	22	31
gesamt	20	48	68

$$\chi^2 = 1,154$$

$$p = 0,562$$

Tabelle 3-13: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Rödel et al. und Alter des Patienten

Regression	≤65 Jahre	>65 Jahre	gesamt
Grad 0	0	1	1
Grad 1	6	10	16
Grad 2	3	12	15
Grad 3	10	18	28
Grad 4	1	7	8
gesamt	20	48	68

Exakter Test nach Fisher:

$$p = 0,597$$

Tabelle 3-14: Korrelation zwischen Regressionsgrading der JSCCR und Alter des Patienten

Regression	≤65 Jahre	>65 Jahre	gesamt
Grad 0	0	1	1
Grad 1a	7	15	22
Grad 1b	1	9	10
Grad 2	11	16	27
Grad 3	1	7	8
gesamt	20	48	68

Exakter Test nach Fisher:

$$p = 0,311$$



**Tabelle 3-15: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Werner und Höfler und Alter des Patienten**

Regression	≤65 Jahre	>65 Jahre	gesamt
Grad 1	1	7	8
Grad 2	4	10	14
Grad 3	7	12	19
Grad 4	8	18	26
Grad 5	0	1	1
gesamt	20	48	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,781$

**Tabelle 3-16: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Baldus et al. und Alter des Patienten**

Regression	≤65 Jahre	>65 Jahre	gesamt
Grad I	8	17	25
Grad II	7	14	21
Grad III	4	10	14
Grad IV	1	7	8
gesamt	20	48	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,756$

### 3.4.3 Regressionsgrading und Lokalisation des Primärtumors

Eventuelle Zusammenhänge zwischen histologischem Regressionsgrading und Lokalisation des Primärtumors sind anhand Chi-Quadrat-Tests und exakter Tests nach Fisher ermittelt und in folgenden Kontingenztafeln (Tabelle 3-17 bis Tabelle 3-23) dargestellt worden. Die Einteilung in unteres, mittleres und oberes Rektumdrittel ist bereits im Kapitel 2.2 erläutert worden.

Tabelle 3-17: Korrelation zwischen Regressionsgrad nach Dworak et al. und Lokalisation des Primärtumors

Regression	unteres Drittel	mittleres Drittel	oberes Drittel	Gesamt
Grad 0	0	1	0	1
Grad 1	4	17	7	28
Grad 2	7	12	4	23
Grad 3	2	3	0	5
Grad 4	4	2	1	7
gesamt	17	35	12	64

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,401$

Tabelle 3-18: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Five-point* TRG-System nach Ryan et al. und Lokalisation des Primärtumors

Regression	unteres Drittel	mittleres Drittel	oberes Drittel	Gesamt
Grad 1	4	2	1	7
Grad 2	2	5	0	7
Grad 3	6	10	4	20
Grad 4	5	12	7	24
Grad 5	0	6	0	6
gesamt	17	35	12	64

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,208$

Tabelle 3-19: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al. und Lokalisation des Primärtumors

Regression	unteres Drittel	mittleres Drittel	oberes Drittel	Gesamt
Grad 1	6	7	1	14
Grad 2	6	10	4	20
Grad 3	5	18	7	30
gesamt	17	35	12	64

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,383$

Tabelle 3-20: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Rödel et al. und Lokalisation des Primärtumors

Regression	unteres Drittel	mittleres Drittel	oberes Drittel	Gesamt
Grad 0	0	0	0	0
Grad 1	1	13	2	16
Grad 2	3	7	5	15
Grad 3	9	13	4	26
Grad 4	4	2	1	7
gesamt	17	35	12	64

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,079$

Tabelle 3-21: Korrelation zwischen Regressionsgrading der JSCCR und Lokalisation des Primärtumors

Regression	unteres Drittel	mittleres Drittel	oberes Drittel	Gesamt
Grad 0	0	0	0	0
Grad 1a	3	15	4	22
Grad 1b	1	5	4	10
Grad 2	9	13	3	25
Grad 3	4	2	1	7
gesamt	17	35	12	64

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,115$

Tabelle 3-22: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Werner und Höfler und Lokalisation des Primärtumors

Regression	unteres Drittel	mittleres Drittel	oberes Drittel	Gesamt
Grad 1	4	2	1	7
Grad 2	5	8	1	14
Grad 3	4	9	4	17
Grad 4	4	16	6	26
Grad 5	0	0	0	0

<b>gesamt</b>	17	35	12	64
---------------	----	----	----	----

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,348$

**Tabelle 3-23: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Baldus et al. und Lokalisation des Primärtumors**

<b>Regression</b>	<b>unteres Drittel</b>	<b>mittleres Drittel</b>	<b>oberes Drittel</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Grad I</b>	3	15	6	24
<b>Grad II</b>	5	10	4	19
<b>Grad III</b>	5	8	1	14
<b>Grad IV</b>	4	2	1	7
<b>gesamt</b>	17	35	12	64

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,279$

#### **3.4.4 Regressionsgrading und Zeitraum zwischen Radiotherapie und O.P.**

Eventuelle Zusammenhänge zwischen Regressionsgrading und dem zeitlichen Abstand zwischen letztem Radiotherapie-Tag und O.P.-Tag sind anhand Chi-Quadrat-Tests und exakter Tests nach Fisher ermittelt und in folgenden Kontingenztafeln (Tabelle 3-24 bis Tabelle 3-30) dargestellt worden. Die Fälle sind dabei in drei Kategorien eingeteilt worden: kurze Dauer (1 bis 2 Wochen), mittlere Dauer (3 bis 6 Wochen) und lange Dauer (länger als 6 Wochen).

**Tabelle 3-24: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Dworak et al. und dem Zeitraum zwischen Radiotherapie und O.P.**

<b>Regression</b>	<b>1-2 Wochen</b>	<b>3-6 Wochen</b>	<b>&gt; 6 Wochen</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Grad 0</b>	0	2	0	2
<b>Grad 1</b>	11	10	7	28
<b>Grad 2</b>	2	15	8	25
<b>Grad 3</b>	0	2	3	5
<b>Grad 4</b>	0	7	1	8
<b>gesamt</b>	13	36	19	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,025$

**Tabelle 3-25: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Five-point* TRG-System nach Ryan et al. und dem Zeitraum zwischen Radiotherapie und O.P.**

Regression	1-2 Wochen	3-6 Wochen	> 6 Wochen	Gesamt
Grad 1	0	7	1	8
Grad 2	0	2	5	7
Grad 3	2	14	6	22
Grad 4	6	11	7	24
Grad 5	5	2	0	7
gesamt	13	36	19	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,005$

**Tabelle 3-26: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al. und dem Zeitraum zwischen Radiotherapie und O.P.**

Regression	1-2 Wochen	3-6 Wochen	> 6 Wochen	Gesamt
Grad 1	0	9	6	15
Grad 2	2	14	6	22
Grad 3	11	13	7	31
gesamt	13	36	19	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,031$

**Tabelle 3-27: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Rödel et al. und dem Zeitraum zwischen Radiotherapie und O.P.**

Regression	1-2 Wochen	3-6 Wochen	> 6 Wochen	Gesamt
Grad 0	0	1	0	1
Grad 1	10	5	1	16
Grad 2	1	8	6	15
Grad 3	2	15	11	28
Grad 4	0	7	1	8
gesamt	13	36	19	68

Exakter Test nach Fisher:  $p < 0,001$

**Tabelle 3-28: Korrelation zwischen Regressionsgrading der JSCCR und dem Zeitraum zwischen Radiotherapie und O.P.**

<b>Regression</b>	<b>1-2 Wochen</b>	<b>3-6 Wochen</b>	<b>&gt; 6 Wochen</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Grad 0</b>	0	1	0	1
<b>Grad 1a</b>	11	8	3	22
<b>Grad 1b</b>	0	4	6	10
<b>Grad 2</b>	2	16	9	27
<b>Grad 3</b>	0	7	1	8
<b>gesamt</b>	13	36	19	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,001$

**Tabelle 3-29: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Werner und Höfler und dem Zeitraum zwischen Radiotherapie und O.P.**

<b>Regression</b>	<b>1-2 Wochen</b>	<b>3-6 Wochen</b>	<b>&gt; 6 Wochen</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Grad 1</b>	0	7	1	8
<b>Grad 2</b>	0	7	7	14
<b>Grad 3</b>	2	11	6	19
<b>Grad 4</b>	11	10	5	26
<b>Grad 5</b>	0	1	0	1
<b>gesamt</b>	13	36	19	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,010$

**Tabelle 3-30: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Baldus et al. und dem Zeitraum zwischen Radiotherapie und O.P.**

<b>Regression</b>	<b>1-2 Wochen</b>	<b>3-6 Wochen</b>	<b>&gt; 6 Wochen</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Grad I</b>	11	10	4	25
<b>Grad II</b>	2	12	7	21
<b>Grad III</b>	0	7	7	14
<b>Grad IV</b>	0	7	1	8
<b>gesamt</b>	13	36	19	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,004$

Hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen Regressionsgrading und klinischen Parametern konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und dem Zeitraum zwischen Radiotherapie und Operation festgestellt werden. Einen Zusammenhang zwischen Regressionsgrading und Geschlecht des Patienten konnte für die Regressionsgradingsysteme nach Werner und Höfler sowie nach Baldus et al. ermittelt werden.

### 3.5 Korrelation zwischen Regressionsgrading und Therapiekonzept

Eventuelle Zusammenhänge zwischen histologischem Regressionsgrading und Therapiekonzept sind anhand Chi-Quadrat-Tests und exakter Tests nach Fisher ermittelt und in folgenden Kontingenztafeln (Tabelle 3-31 bis Tabelle 3-37) dargestellt worden.

**Tabelle 3-31: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Dworak et al. und Therapiekonzept**

<b>Regression</b>	<b>LZK</b>	<b>KZK</b>	<b>gesamt</b>
<b>Grad 0</b>	2	0	2
<b>Grad 1</b>	17	11	28
<b>Grad 2</b>	22	3	25
<b>Grad 3</b>	5	0	5
<b>Grad 4</b>	8	0	8
<b>gesamt</b>	54	14	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,041$

**Tabelle 3-32: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Five-point* TRG-System nach Ryan et al. und Therapiekonzept**

<b>Regression</b>	<b>LZK</b>	<b>KZK</b>	<b>gesamt</b>
<b>Grad 1</b>	8	0	8

<b>Grad 2</b>	7	0	7
<b>Grad 3</b>	19	3	22
<b>Grad 4</b>	18	6	24
<b>Grad 5</b>	2	5	7
<b>gesamt</b>	54	14	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,007$

**Tabelle 3-33: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al. und Therapiekonzept**

<b>Regression</b>	<b>LZK</b>	<b>KZK</b>	<b>gesamt</b>
<b>Grad 1</b>	15	0	15
<b>Grad 2</b>	19	3	22
<b>Grad 3</b>	20	11	31
<b>gesamt</b>	54	14	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,010$

**Tabelle 3-34: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Rödel et al. und Therapiekonzept**

<b>Regression</b>	<b>LZK</b>	<b>KZK</b>	<b>gesamt</b>
<b>Grad 0</b>	1	0	1
<b>Grad 1</b>	6	10	16
<b>Grad 2</b>	14	1	15
<b>Grad 3</b>	25	3	28
<b>Grad 4</b>	8	0	8
<b>gesamt</b>	54	14	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p < 0,001$



Tabelle 3-35: Korrelation zwischen Regressionsgrading der JSCCR und Therapiekonzept

Regression	LZK	KZK	gesamt
Grad 0	1	0	1
Grad 1a	11	11	22
Grad 1b	10	0	10
Grad 2	24	3	27
Grad 3	8	0	8
gesamt	54	14	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,001$

Tabelle 3-36: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Werner und Höfler und Therapiekonzept

Regression	LZK	KZK	gesamt
Grad 1	8	0	8
Grad 2	14	0	14
Grad 3	16	3	19
Grad 4	15	11	26
Grad 5	1	0	1
gesamt	54	14	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,006$

Tabelle 3-37: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Baldus et al. und Therapiekonzept

Regression	LZK	KZK	gesamt
Grad I	14	11	25
Grad II	18	3	21
Grad III	14	0	14
Grad IV	8	0	8
gesamt	54	14	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,002$

Die Auswertung ergab für jedes Regressionsgradingsystem eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und Therapiekonzept.

### 3.6 Korrelation zwischen Regressionsgrading und pathologischen Parametern

#### 3.6.1 Regressionsgrading und ypT-Wert

Eventuelle Zusammenhänge zwischen histologischem Regressionsgrading und der Tumorgröße sind anhand Chi-Quadrat-Tests und exakter Tests nach Fisher ermittelt und in folgenden Kontingenztafeln (Tabelle 3-38 bis Tabelle 3-44) dargestellt worden.

Tabelle 3-38: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Dworak et al. und ypT-Wert

Regression	ypT0	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4	Gesamt
Grad 0	0	0	0	2	0	2
Grad 1	0	0	8	18	2	28
Grad 2	0	1	13	11	0	25
Grad 3	1	0	2	2	0	5
Grad 4	3	0	4	0	1	8
gesamt	4	1	27	33	3	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,001$

Tabelle 3-39: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Five-point* TRG-System nach Ryan et al. und ypT-Wert

Regression	ypT0	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4	Gesamt
Grad 1	3	0	4	0	1	8
Grad 2	1	0	2	4	0	7
Grad 3	0	1	12	9	0	22
Grad 4	0	0	7	15	2	24

<b>Grad 5</b>	0	0	2	5	0	7
<b>gesamt</b>	4	1	27	33	3	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,005$

**Tabelle 3-40: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al. und ypT-Wert**

<b>Regression</b>	<b>ypT0</b>	<b>ypT1</b>	<b>ypT2</b>	<b>ypT3</b>	<b>ypT4</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Grad 1</b>	4	0	6	4	1	15
<b>Grad 2</b>	0	1	12	9	0	22
<b>Grad 3</b>	0	0	9	20	2	31
<b>gesamt</b>	4	1	27	33	3	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,003$

**Tabelle 3-41: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Rödel et al. und ypT-Wert**

<b>Regression</b>	<b>ypT0</b>	<b>ypT1</b>	<b>ypT2</b>	<b>ypT3</b>	<b>ypT4</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Grad 0</b>	0	0	0	1	0	1
<b>Grad 1</b>	0	0	5	9	2	16
<b>Grad 2</b>	0	0	4	11	0	15
<b>Grad 3</b>	1	1	14	12	0	28
<b>Grad 4</b>	3	0	4	0	1	8
<b>gesamt</b>	4	1	27	33	3	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,003$

**Tabelle 3-42: Korrelation zwischen Regressionsgrading der JSCCR und ypT-Wert**

<b>Regression</b>	<b>ypT0</b>	<b>ypT1</b>	<b>ypT2</b>	<b>ypT3</b>	<b>ypT4</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Grad 0</b>	0	0	0	1	0	1
<b>Grad 1a</b>	0	0	7	13	2	22
<b>Grad 1b</b>	0	0	2	8	0	10
<b>Grad 2</b>	1	1	14	11	0	27

<b>Grad 3</b>	3	0	4	0	1	8
<b>gesamt</b>	4	1	27	33	3	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,003$

**Tabelle 3-43: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Werner und Höfler und ypT-Wert**

<b>Regression</b>	<b>ypT0</b>	<b>ypT1</b>	<b>ypT2</b>	<b>ypT3</b>	<b>ypT4</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Grad 1</b>	3	0	4	0	1	8
<b>Grad 2</b>	1	0	8	5	0	14
<b>Grad 3</b>	0	1	7	10	1	19
<b>Grad 4</b>	0	0	8	17	1	26
<b>Grad 5</b>	0	0	0	1	0	1
<b>gesamt</b>	4	1	27	33	3	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,005$

**Tabelle 3-44: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Baldus et al. und ypT-Wert**

<b>Regression</b>	<b>ypT0</b>	<b>ypT1</b>	<b>ypT2</b>	<b>ypT3</b>	<b>ypT4</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Grad I</b>	0	0	7	17	1	25
<b>Grad II</b>	0	1	8	11	1	21
<b>Grad III</b>	1	0	8	5	0	14
<b>Grad IV</b>	3	0	4	0	1	8
<b>gesamt</b>	4	1	27	33	3	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,002$

### 3.6.2 Regressionsgrading und ypN-Wert

Eventuelle Zusammenhänge zwischen histologischem Regressionsgrading und Lymphknotenbefall sind anhand Chi-Quadrat-Tests und exakter Tests nach Fisher ermittelt und in folgenden Kontingenztafeln (Tabelle 3-45 bis Tabelle 3-51) dargestellt worden. In der ypN1 Kategorie sind ypN1-Status sowie ypN2-Status zusammengefasst worden.

Tabelle 3-45: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Dworak et al. und ypN-Status

Regression	ypN0	ypN1	gesamt
Grad 0	1	1	2
Grad 1	20	8	28
Grad 2	22	3	25
Grad 3	4	1	5
Grad 4	7	1	8
gesamt	54	14	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,370$

Tabelle 3-46: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Five-point* TRG-System nach Ryan et al. und ypN-Status

Regression	ypN0	ypN1	gesamt
Grad 1	7	1	8
Grad 2	6	1	7
Grad 3	19	3	22
Grad 4	17	7	24
Grad 5	5	2	7
gesamt	54	14	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,730$

Tabelle 3-47: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al. und ypN-Status

Regression	ypN1	ypN0	gesamt
Grad 1	13	2	15
Grad 2	19	3	22
Grad 3	22	9	31
gesamt	54	14	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,399$

Tabelle 3-48: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Rödel et al. und ypN-Status

Regression	ypN0	ypN1	gesamt
Grad 0	0	1	1
Grad 1	12	4	16
Grad 2	11	4	15
Grad 3	24	4	28
Grad 4	7	1	8
gesamt	54	14	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,320$

Tabelle 3-49: Korrelation zwischen Regressionsgrading der JSCCR und ypN-Status

Regression	ypN0	ypN1	gesamt
Grad 0	0	1	1
Grad 1a	17	5	22
Grad 1b	7	3	10
Grad 2	23	4	27
Grad 3	7	1	8
gesamt	54	14	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,324$

Tabelle 3-50: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Werner und Höfler und ypN-Status

Regression	ypN0	ypN1	gesamt
Grad 1	7	1	8
Grad 2	13	1	14
Grad 3	15	4	19
Grad 4	19	7	26
Grad 5	0	1	1
gesamt	54	14	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,247$

**Tabelle 3-51: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Baldus et al. und ypN-Status**

Regression	ypN0	ypN1	gesamt
Grad I	17	8	25
Grad II	17	4	21
Grad III	13	1	14
Grad IV	7	1	8
gesamt	54	14	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,317$

### 3.6.3 Regressionsgrading und UICC-Stadium

Eventuelle Zusammenhänge zwischen histologischem Regressionsgrading und UICC-Stadium sind anhand Chi-Quadrat Tests und exakter Tests nach Fisher ermittelt und in folgenden Kontingenztafeln (Tabelle 3-52 bis Tabelle 3-58) dargestellt worden.

**Tabelle 3-52: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Dworak et al. und UICC-Stadium**

Regression	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Grad 0	0	0	1	1	2
Grad 1	0	7	13	8	28
Grad 2	0	13	9	3	25
Grad 3	1	2	1	1	5
Grad 4	3	3	1	1	8
gesamt	4	25	25	14	68

*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,013$

Tabelle 3-53: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Five-point* TRG-System nach Ryan et al. und UICC-Stadium

Regression	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Grad 1	3	3	1	1	8
Grad 2	1	2	3	1	7
Grad 3	0	12	7	3	22
Grad 4	0	7	10	7	24
Grad 5	0	1	4	2	7
gesamt	4	25	25	14	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,059$

Tabelle 3-54: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al. und UICC-Stadium

Regression	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Grad 1	4	5	4	2	15
Grad 2	0	12	7	3	22
Grad 3	0	8	14	9	31
gesamt	4	25	25	14	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,014$

Tabelle 3-55: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Rödel et al. und UICC-Stadium

Regression	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Grad 0	0	0	0	1	1
Grad 1	0	4	8	4	16
Grad 2	0	4	7	4	15
Grad 3	1	14	9	4	28
Grad 4	3	3	1	1	8
gesamt	4	25	25	14	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,066$



Tabelle 3-56: Korrelation zwischen Regressionsgrading der JSCCR und UICC-Stadium

Regression	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Grad 0	0	0	0	1	1
Grad 1a	0	6	11	5	22
Grad 1b	0	2	5	3	10
Grad 2	1	14	8	4	27
Grad 3	3	3	1	1	8
gesamt	4	25	25	14	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,040$

Tabelle 3-57: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Werner und Höfler und UICC-Stadium

Regression	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Grad 1	3	3	1	1	8
Grad 2	1	8	4	1	14
Grad 3	0	7	8	4	19
Grad 4	0	7	12	7	26
Grad 5	0	0	0	1	1
gesamt	4	25	25	14	68

Exakter Test nach Fisher:  $p = 0,037$

Tabelle 3-58: Korrelation zwischen Regressionsgrading nach Baldus et al. und UICC-Stadium

Regression	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Gesamt
Grad I	0	6	11	8	25
Grad II	0	8	9	4	21
Grad III	1	8	4	1	14
Grad IV	3	3	1	1	8
gesamt	4	25	25	14	68

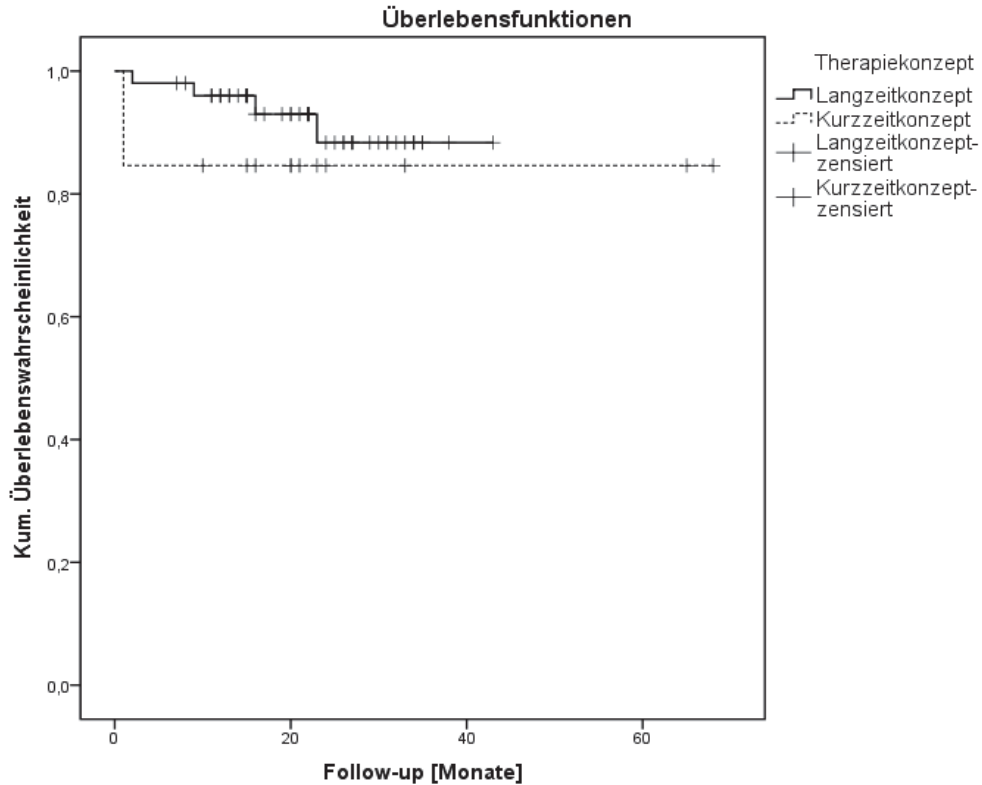
*Exakter Test nach Fisher:*  $p = 0,028$

Bezüglich der Zusammenhänge zwischen Regressionsgrading und pathologischen Parametern, konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und ypT-Werten für alle Regressionsgradingsysteme ermittelt werden. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und UICC-Stadium konnte, mit Ausnahme des *Five-point* TRG-Systems nach Ryan und des Regressionsgradingsystems nach Rödel, für alle Regressionsgradingsysteme eruiert werden.

## **3.7 Überlebensanalyse**

### **3.7.1 Therapiekonzept**

Der Einfluss der Therapie auf das Überleben des Patienten ist anhand Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier Methode untersucht worden (Abb. 3-14). In Tabelle 3-59 ist die Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Therapiekonzept zusammengefasst. Die Tabelle 3-60 zeigt die Teststatistik zur Überprüfung auf Gleichheit der Überlebensverteilungen welche mittels Log Rank und Breslow Tests ermittelt worden ist.



**Abb. 3-14: Überlebenswahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Kurven) für 64 Patienten in Abhängigkeit vom Therapiekonzept.** Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt: LZK = 88,3% ± 5,9% und KZK = 84,6% ± 10%

**Tabelle 3-59: Zusammenfassung der Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Therapiekonzept**

Therapie	Patienten	verstorben	Zensiert	Zensiert (%)
LZK	51	4	47	92,2
KZK	13	2	11	84,6
gesamt	64	6	58	90,6

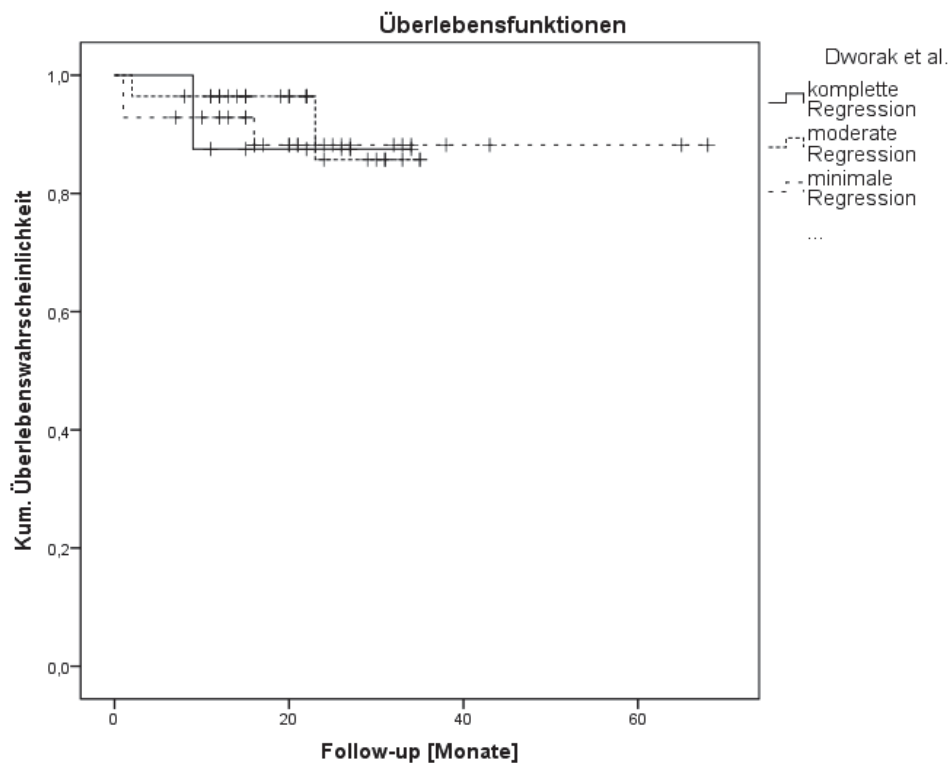
**Tabelle 3-60: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in Abhängigkeit vom Therapiekonzept**

Test	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	0,693	1	0,405
Breslow	1,566	1	0,211

### 3.7.2 Regressionsgrading nach Dworak et al.

Der Einfluss des Regressionsgradings nach Dworak et al. auf das Überleben des Patienten ist anhand Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier Methode untersucht worden (Abb. 3-15). In

Tabelle 3-61 ist die Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Regressionsgrading zusammengefasst. Die Tabelle 3-62 zeigt die Teststatistik zur Überprüfung auf Gleichheit der Überlebensverteilungen welche mittels Log Rank und Breslow Tests ermittelt worden ist.



**Abb. 3-15: Überlebenswahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Kurven) für 64 Patienten in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach Dworak et al.** Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt: komplette Regression (Grad 4) = 87,5% ± 11,7%, moderate Regression (Grad 2 und 3) = 85,7% ± 10,6% und minimale Regression (Grad 0 und 1) = 88,2% ± 6,5%

**Tabelle 3-61: Zusammenfassung der Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach Dworak et al.**

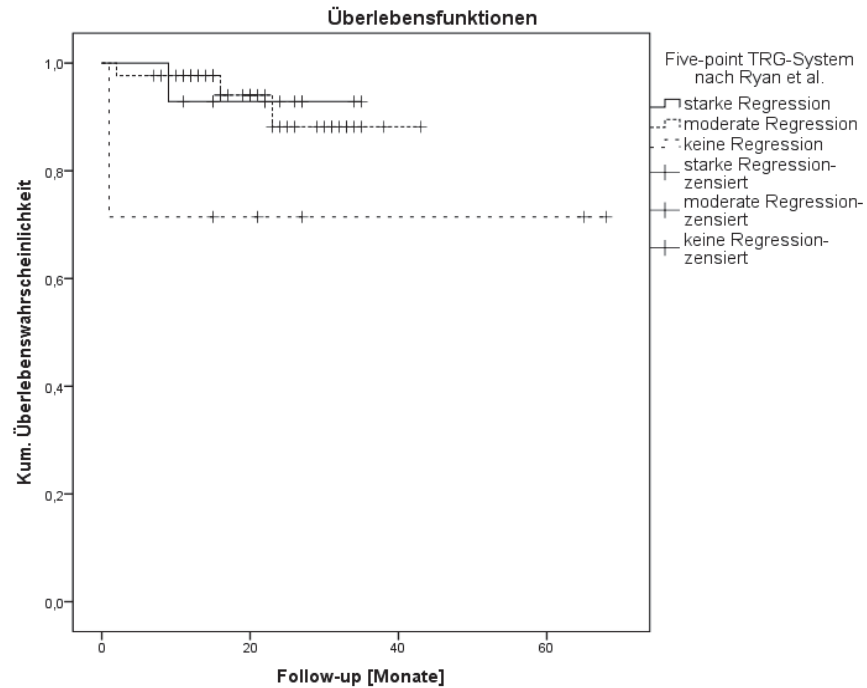
Dworak	Patienten	verstorben	Zensiert	Zensiert (%)
komplette Regression (Grad 4)	8	1	7	87,5
moderate Regression (Grad 2 und 3)	28	2	26	92,9
minimale Regression (Grad 0 und 1)	28	3	25	89,3
gesamt	64	6	58	90,6

**Tabelle 3-62: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach Dworak et al.**

Test	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	0,197	2	0,906
Breslow	0,559	2	0,756

### 3.7.3 Regressionsgrading nach dem *Five-point* TRG-System nach Ryan et al.

Der Einfluss des Regressionsgradings nach dem *Five-point* TRG-System nach Ryan et al. auf das Überleben des Patienten ist anhand Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier Methode untersucht worden (Abb. 3-16). In Tabelle 3-63 ist die Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Regressionsgrading zusammengefasst. Die Tabelle 3-64 zeigt die Teststatistik zur Überprüfung auf Gleichheit der Überlebensverteilungen welche mittels Log Rank und Breslow Tests ermittelt worden ist.



**Abb. 3-16: Überlebenswahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Kurven) für 64 Patienten in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach dem *Five-point* TRG-System nach Ryan et al.**  
Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt: starke Regression (Grad 1 und 2) = 92,9% ± 6,9%, moderate Regression (Grad 3 und 4) = 88,2% ± 6,9% und keine Regression (Grad 5) = 71,4% ± 17,1%

**Tabelle 3-63: Zusammenfassung der Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach dem *Five-point* TRG-System nach Ryan et al.**

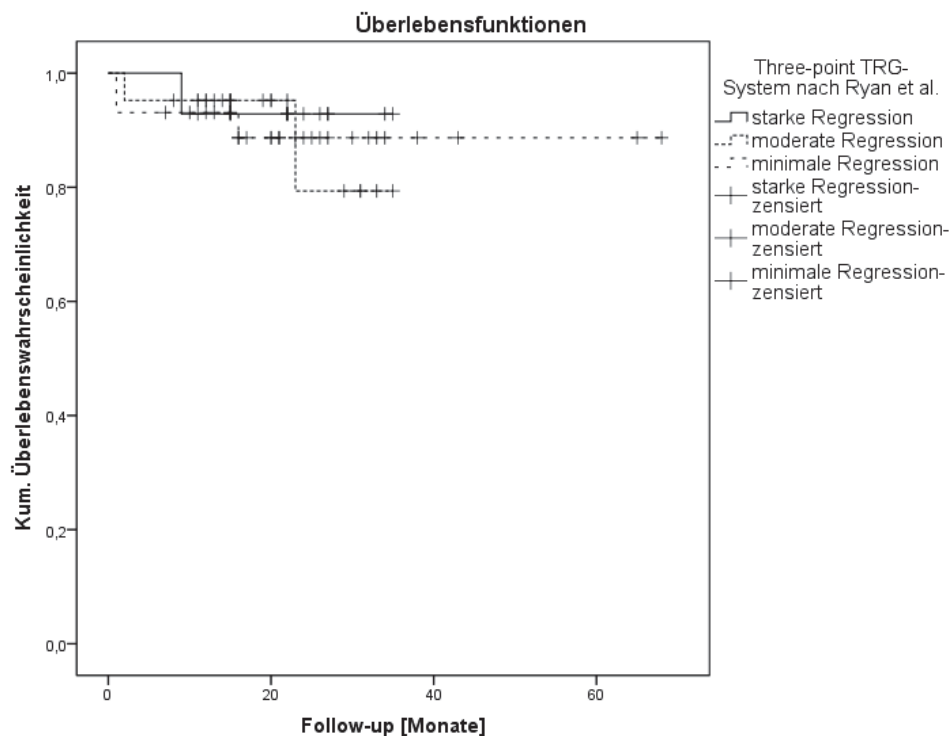
Five-point TRG-System nach Ryan et al.	Patienten	verstorben	Zensiert	Zensiert (%)
starke Regression (Grad 1 und 2)	14	1	13	92,9
moderate Regression (Grad 3 und 4)	43	3	40	93,0
keine Regression (Grad 5)	7	2	19	71,4
gesamt	64	6	58	90,6

**Tabelle 3-64: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach dem *Five-point* TRG-System nach Ryan et al.**

Test	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
<b>Log Rank (Mantel-Cox)</b>	3,641	2	0,162
<b>Breslow</b>	6,097	2	0,047

### 3.7.4 Regressionsgrading nach dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al.

Der Einfluss des Regressionsgradings nach dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al. auf das Überleben des Patienten ist anhand Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier Methode untersucht worden (Abb. 3-17). In Tabelle 3-65 ist die Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Regressionsgrading zusammengefasst. Die Tabelle 3-66 zeigt die Teststatistik zur Überprüfung auf Gleichheit der Überlebensverteilungen welche mittels Log Rank und Breslow Tests ermittelt worden ist.



**Abb. 3-17: Überlebenswahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Kurven) für 64 Patienten in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al.**

Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt: starke Regression (Grad 1) = 92,9% ± 6,9%, moderate Regression (Grad 2) = 79,4% ± 15% und minimale Regression (Grad 3) = 88,7% ± 6,2%

**Tabelle 3-65: Zusammenfassung der Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al.**

<b>Three-point TRG-System nach Ryan et al.</b>	<b>Patienten</b>	<b>verstorben</b>	<b>Zensiert</b>	<b>Zensiert (%)</b>
<b>starke Regression (Grad 1)</b>	14	1	13	92,9
<b>moderate Regression (Grad 2)</b>	21	2	19	90,5
<b>minimale Regression (Grad 3)</b>	29	3	26	89,7
<b>gesamt</b>	64	6	58	90,6

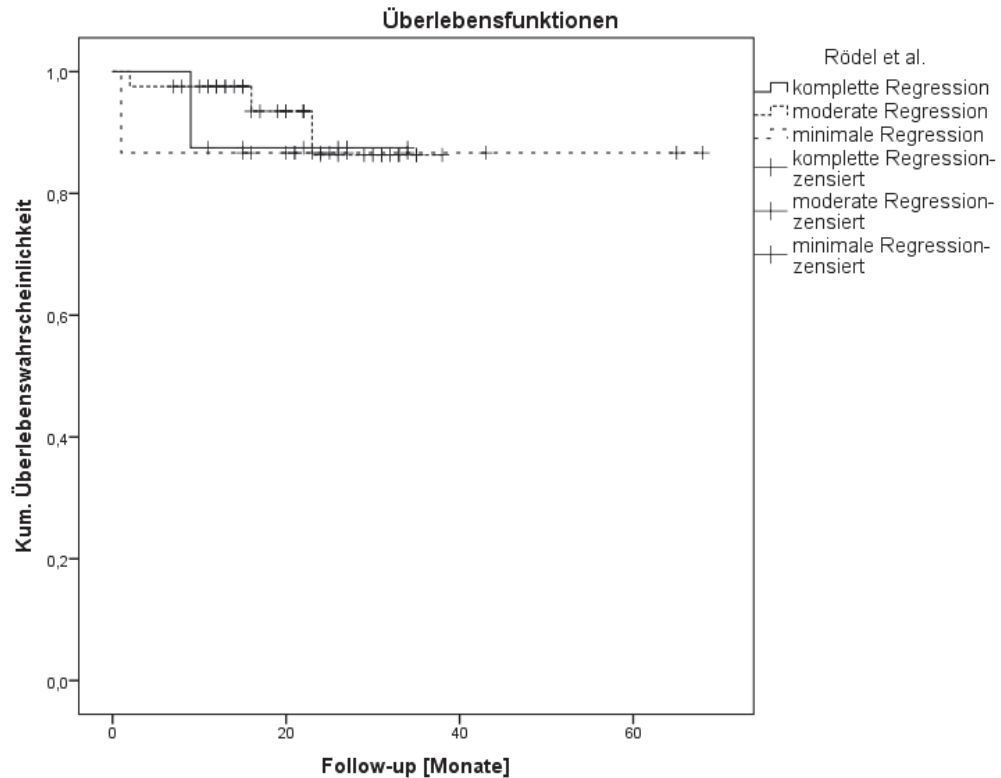
**Tabelle 3-66: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al.**

<b>Test</b>	<b>Chi-Quadrat</b>	<b>df</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Log Rank (Mantel-Cox)</b>	0,142	2	0,932
<b>Breslow</b>	0,135	2	0,935

### 3.7.5 Regressionsgrading nach Rödel et al.

Der Einfluss des Regressionsgradings nach Rödel et al. auf das Überleben des Patienten ist anhand Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier Methode untersucht worden (Abb. 3-18). In Tabelle 3-67 ist die Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Regressionsgrading zusammengefasst. Die Tabelle 3-68 zeigt die Teststatistik zur Überprüfung auf Gleichheit der Überlebensverteilungen welche mittels Log Rank und Breslow Tests ermittelt worden ist.





**Abb. 3-18: Überlebenswahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Kurven) für 64 Patienten in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach Rödel et al.** Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt: komplette Regression (Grad 4) = 87,5% ± 11,7%, moderate Regression (Grad 2 und 3) = 86,3% ± 8,1% und minimale Regression (Grad 0 und 1) = 86,7% ± 8,8%

**Tabelle 3-67: Zusammenfassung der Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach Rödel et al.**

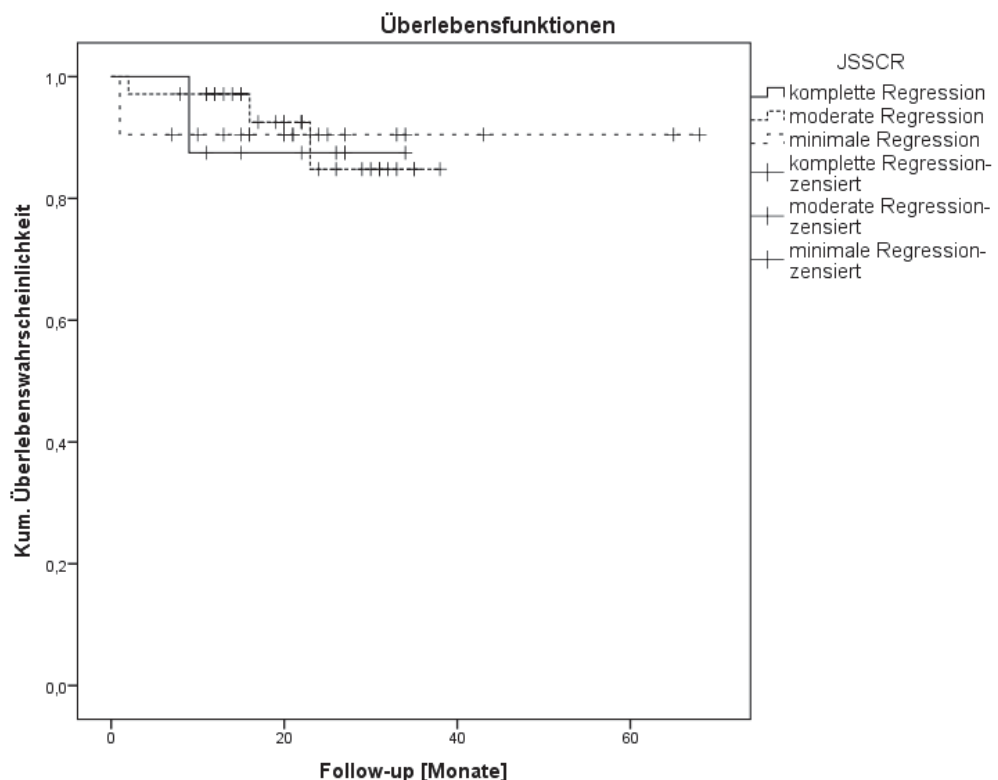
Rödel et al.	Patienten	verstorben	Zensiert	Zensiert (%)
<b>komplette Regression (Grad 4)</b>	8	1	7	87,5
<b>moderate Regression (Grad 2 und 3)</b>	41	3	38	92,7
<b>minimale Regression (Grad 0 und 1)</b>	15	2	13	86,7
<b>gesamt</b>	64	6	58	90,6

**Tabelle 3-68: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach Rödel et al.**

Test	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
<b>Log Rank (Mantel-Cox)</b>	0,345	2	0,842
<b>Breslow</b>	1,233	2	0,540

### 3.7.6 Regressionsgrading der JSCCR

Der Einfluss des Regressionsgradings der JSCCR auf das Überleben des Patienten ist anhand Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier Methode untersucht worden (Abb. 3-19). In Tabelle 3-69 ist die Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Regressionsgrading zusammengefasst. Die Tabelle 3-70 zeigt die Teststatistik zur Überprüfung auf Gleichheit der Überlebensverteilungen welche mittels Log Rank und Breslow Tests ermittelt worden ist.



**Abb. 3-19: Überlebenswahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Kurven) für 64 Patienten in Abhängigkeit vom Regressionsgrading der JSCCR.** Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt: komplette Regression (Grad 3) = 87,5% ± 11,7%, moderate Regression (Grad 1b und 2) = 84,8% ± 8,8% und minimale Regression (Grad 0 und 1) = 90,5% ± 6,4%

**Tabelle 3-69: Zusammenfassung der Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Regressionsgrading der JSCCR**

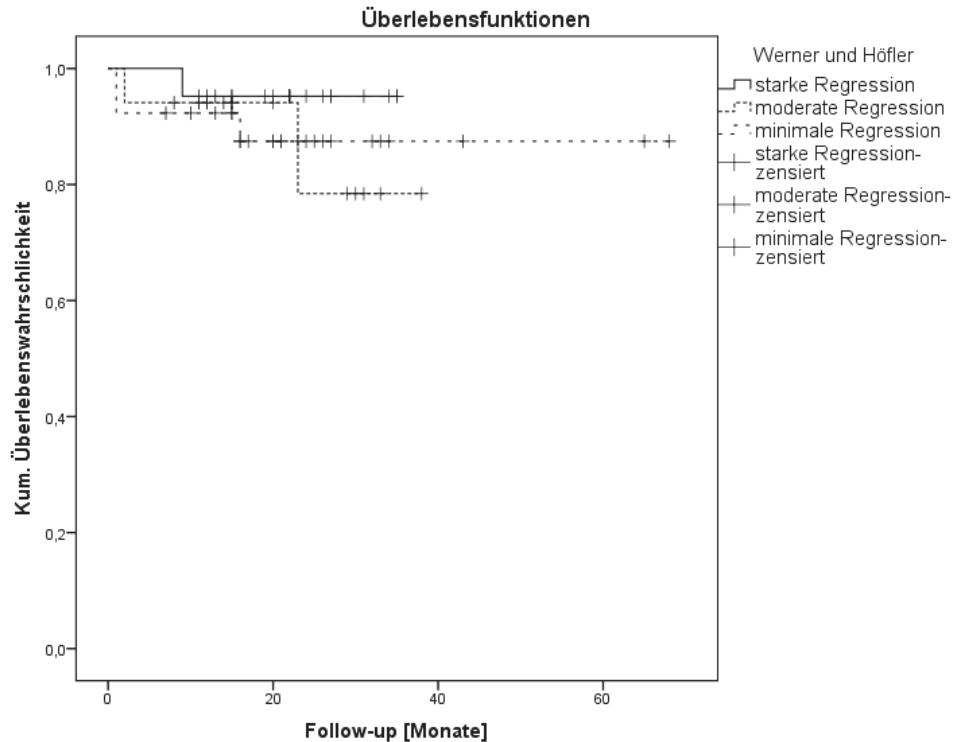
JSCCR	Patienten	verstorben	Zensiert	Zensiert (%)
<b>komplette Regression (Grad 3)</b>	8	1	7	87,5
<b>moderate Regression (Grad 1b und 2)</b>	35	3	32	91,4
<b>minimale Regression (Grad 0 und 1a)</b>	21	2	19	90,5
<b>gesamt</b>	64	6	58	90,6

**Tabelle 3-70: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in Abhängigkeit vom Regressionsgrading der JSCCR**

Test	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
<b>Log Rank (Mantel-Cox)</b>	0,066	2	0,967
<b>Breslow</b>	0,443	2	0,801

### 3.7.7 Regressionsgrading nach Werner und Höfler

Der Einfluss des Regressionsgradings nach Werner und Höfler auf das Überleben des Patienten ist anhand Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier Methode untersucht worden (Abb. 3-20). In Tabelle 3-71 ist die Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Regressionsgrading zusammengefasst. Die Tabelle 3-72 zeigt die Teststatistik zur Überprüfung auf Gleichheit der Überlebensverteilungen welche mittels Log Rank und Breslow Tests ermittelt worden ist.



**Abb. 3-20: Überlebenswahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Kurven) für 64 Patienten in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach Werner und Höfler.** Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt: starke Regression (Grad 1 und 2) =  $95,2\% \pm 4,6\%$ , moderate Regression (Grad 3) =  $78,4\% \pm 15,1\%$  und minimale Regression (Grad 4 und 5) =  $87,4\% \pm 6,8\%$

**Tabelle 3-71: Zusammenfassung der Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach Werner und Höfler**

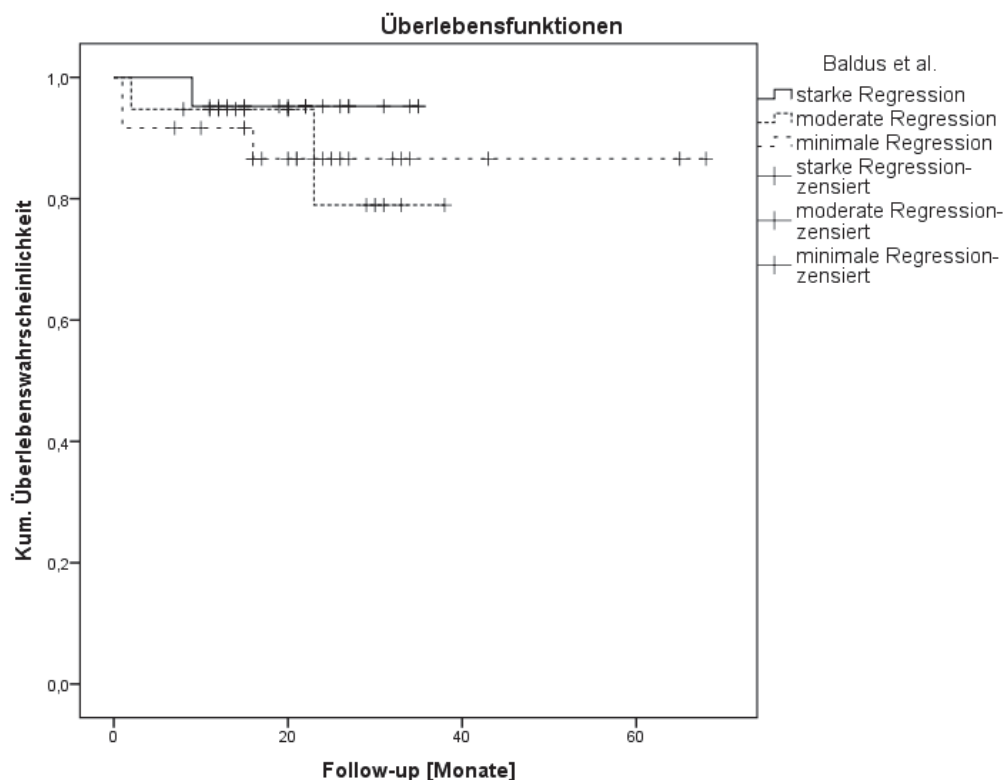
Werner und Höfler	Patienten	verstorben	Zensiert	Zensiert (%)
<b>starke Regression (Grad 1 und 2)</b>	21	1	20	95,2
<b>moderate Regression (Grad 3)</b>	17	2	15	88,2
<b>minimale Regression (Grad 4 und 5)</b>	26	3	23	88,5
<b>gesamt</b>	64	6	58	90,6

**Tabelle 3-72: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach Werner und Höfler**

Test	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
<b>Log Rank (Mantel-Cox)</b>	0,827	2	0,661
<b>Breslow</b>	0,621	2	0,733

### 3.7.8 Regressionsgrading nach Baldus et al.

Der Einfluss des Regressionsgradings nach Baldus et al. auf das Überleben des Patienten ist anhand Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier Methode untersucht worden (Abb. 3-21). In Tabelle 3-73 ist die Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Regressionsgrading zusammengefasst. Die Tabelle 3-74 zeigt die Teststatistik zur Überprüfung auf Gleichheit der Überlebensverteilungen welche mittels Log Rank und Breslow Tests ermittelt worden ist.



**Abb. 3-21: Überlebenswahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Kurven) für 64 Patienten in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach Baldus et al.** Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt: starke Regression (Grad 3 und 4) = 95,2% ± 4,6%, moderate Regression (Grad 2) = 78,9% ± 15% und minimale Regression (Grad 1) = 86,6% ± 7,3%

**Tabelle 3-73: Zusammenfassung der Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach Baldus et al.**

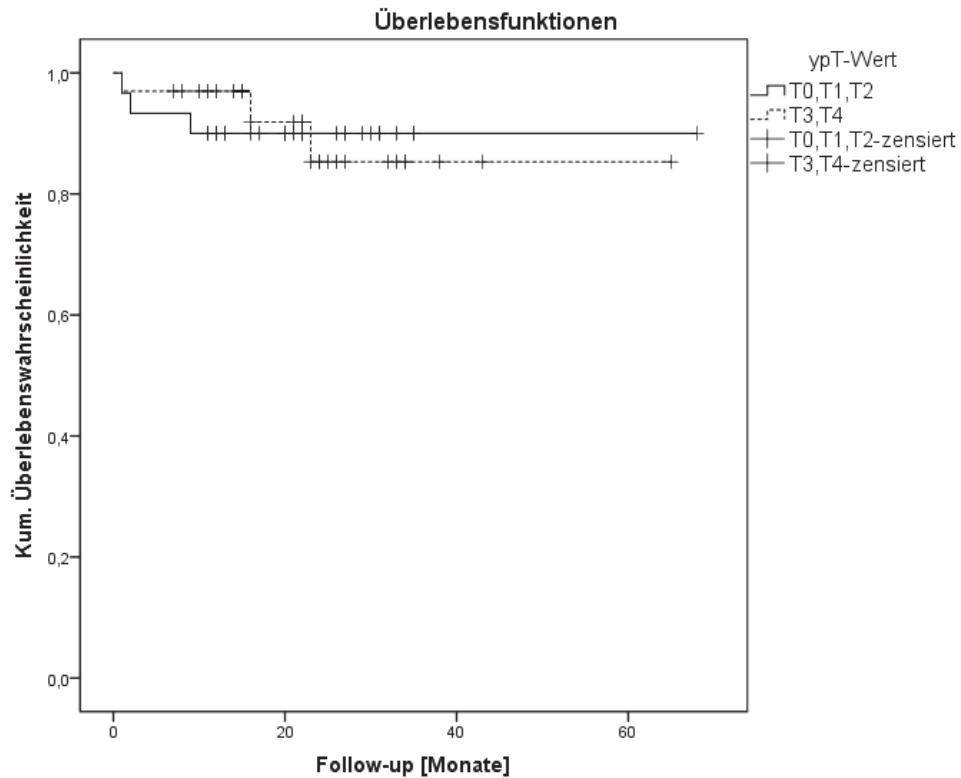
<b>Baldus et al.</b>	<b>Patienten</b>	<b>verstorben</b>	<b>Zensiert</b>	<b>Zensiert (%)</b>
<b>starke Regression (Grad 3 und 4)</b>	21	1	20	95,2
<b>moderate Regression (Grad 2)</b>	19	2	17	89,5
<b>minimale Regression (Grad 1)</b>	24	3	21	87,5
<b>gesamt</b>	64	6	58	90,6

**Tabelle 3-74: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in Abhängigkeit vom Regressionsgrading nach Baldus et al.**

<b>Test</b>	<b>Chi-Quadrat</b>	<b>df</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Log Rank (Mantel-Cox)</b>	0,806	2	0,668
<b>Breslow</b>	0,747	2	0,688

### 3.7.9 T-Wert

Der Einfluss der Tumorgroße auf das Überleben des Patienten ist anhand Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier Methode untersucht worden (Abb. 3-22). In Tabelle 3-75 ist die Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom ypT-Wert zusammengefasst. Die Tabelle 3-76 zeigt die Teststatistik zur Überprüfung auf Gleichheit der Überlebensverteilungen welche mittels Log Rank und Breslow Tests ermittelt worden ist.



**Abb. 3-22: Überlebenswahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Kurven) für 64 Patienten in Abhängigkeit vom ypT-Wert.** Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt: kleiner Tumor (T0, T1 und T2-Wert) = 90,0% ± 5,5% und großer Tumor (T3 und T4-Wert)= 85,3% ± 8,3

**Tabelle 3-75: Zusammenfassung der Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom ypT-Wert**

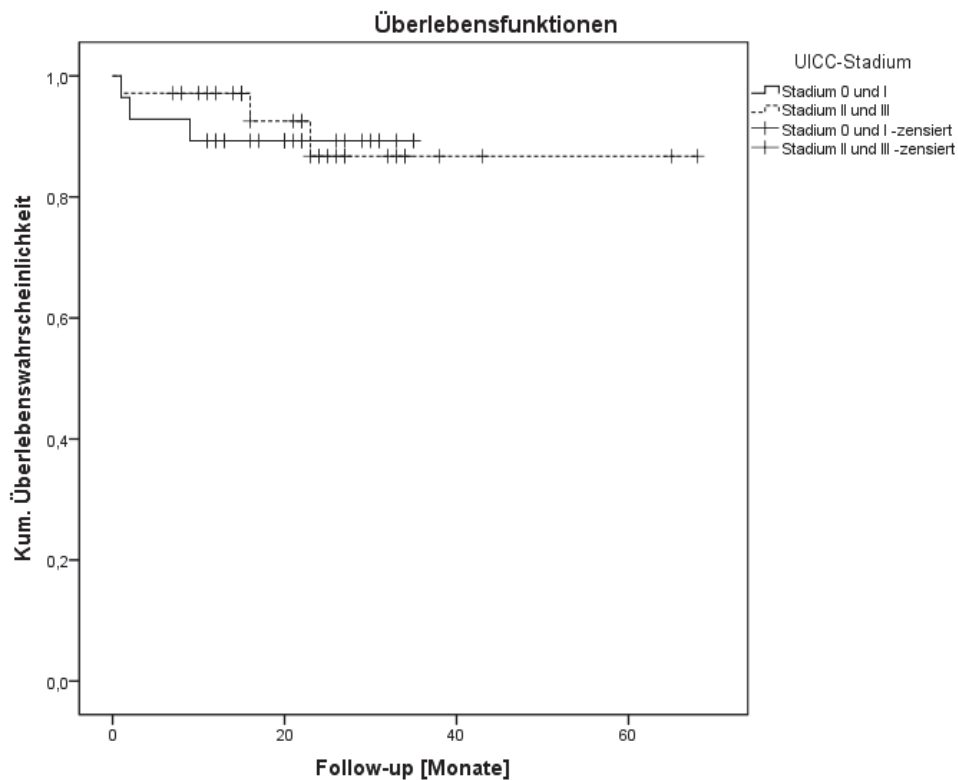
ypT-Wert	Patienten	verstorben	Zensiert	Zensiert (%)
kleiner Tumor (T0, T1 und T2)	30	3	27	90,0
großer Tumor (T3 und T4)	33	3	30	90,9
gesamt	63	6	57	90,5

**Tabelle 3-76: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in Abhängigkeit vom ypT-Wert**

Test	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	0,010	1	0,919
Breslow	0,255	1	0,614

### 3.7.10 UICC-Stadium

Der Einfluss des UICC-Stadiums auf das Überleben des Patienten ist anhand Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier Methode untersucht worden (Abb. 3-23). In Tabelle 3-77 ist die Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom UICC-Stadium zusammengefasst. Die Tabelle 3-78 zeigt die Teststatistik zur Überprüfung auf Gleichheit der Überlebensverteilungen welche mittels Log Rank und Breslow Tests ermittelt worden ist.



**Abb. 3-23: Überlebenswahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Kurven) für 64 Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium.** Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt: UICC Stadium 0 und I = 89,3% ± 5,8% und UICC-Stadium II und III = 86,7% ± 7,5

**Tabelle 3-77: Zusammenfassung der Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom UICC-Stadium**

UICC-Stadium	Patienten	verstorben	Zensiert	Zensiert (%)
UICC 0 und I	28	3	25	89,3
UICC II und III	35	3	32	91,4
gesamt	63	6	57	90,5



**Tabelle 3-78: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen in Abhängigkeit vom UICC-Stadium**

Test	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
<b>Log Rank (Mantel-Cox)</b>	0,102	1	0,750
<b>Breslow</b>	0,480	1	0,489

In puncto Überlebensanalyse ergab sich, mit Ausnahme eines statistisch signifikanten Unterschiedes der Überlebenswahrscheinlichkeit in den einzelnen Regressionsgruppen nach dem *Five-point* TRG-System nach Ryan et al. ( $p=0,047$ ), keine Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Regression, des Therapiekonzeptes, der Tumorgröße und des UICC-Stadiums.

### 3.8 Vergleich der Regressionsgradingsysteme

Die Regressionsgradingsysteme sind anhand Wilcoxon-Tests auf Übereinstimmung überprüft worden. Die Teststatistik der Wilcoxon-Tests zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung von Regressionsgradingsystem nach Dworak et al. mit den zu vergleichenden Regressionsgradingsystemen ist in Tabelle 3-79 dargestellt.

**Tabelle 3-79: Teststatistik: Vergleich von Regressionsgradingsystem nach Dworak et al. mit anderen Regressionsgradingsystemen**

RGS	<i>Five-point</i> TRG nach Ryan	<i>Three-point</i> TRG nach Ryan	Rödel	JSCCR	Werner	Baldus
<b>U</b>	-1,414	-0,577	-0,577	-1,000	-2,000	-2,236
<b>Sig.</b>	0,157	0,564	0,564	0,317	0,046	0,025

Die Teststatistik der Wilcoxon-Tests zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung von *Five-point* TRG-System nach Ryan et al. mit den zu vergleichenden Regressionsgradingsystemen ist in Tabelle 3-80 dargestellt.

**Tabelle 3-80: Teststatistik: Vergleich von Five-point TRG-System nach Ryan et al. mit anderen Regressionsgradingsystemen**

<b>RGS</b>	<b>Dworak</b>	<b>Three-point TRG nach Ryan</b>	<b>Rödel</b>	<b>JSCCR</b>	<b>Werner</b>	<b>Baldus</b>
<b>U</b>	-1,414	0,000	-1,265	-1,265	-3,162	-2,449
<b>Sig.</b>	0,157	1,000	0,206	0,206	0,002	0,014

Die Teststatistik der Wilcoxon-Tests zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung von *Three-point* TRG-System nach Ryan et al. mit den zu vergleichenden Regressionsgradingsystemen ist in Tabelle 3-81 dargestellt.

**Tabelle 3-81: Teststatistik: Vergleich von Three-point TRG-System nach Ryan et al. mit anderen Regressionsgradingsystemen**

<b>RGS</b>	<b>Dworak</b>	<b>Five-point TRG nach Ryan</b>	<b>Rödel</b>	<b>JSCCR</b>	<b>Werner</b>	<b>Baldus</b>
<b>U</b>	-0,577	0,000	-0,577	-0,447	-2,236	-2,449
<b>Sig.</b>	0,564	1,000	0,564	0,655	0,025	0,014

Die Teststatistik der Wilcoxon-Tests zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung von Regressionsgradingsystem nach Rödel et al. mit den zu vergleichenden Regressionsgradingsystemen ist in Tabelle 3-82 dargestellt.

**Tabelle 3-82: Teststatistik: Vergleich von Regressionsgradingsystem nach Rödel et al. mit anderen Regressionsgradingsystemen**

<b>RGS</b>	<b>Dworak</b>	<b>Five-point TRG nach Ryan</b>	<b>Three-point TRG nach Ryan</b>	<b>JSCCR</b>	<b>Werner</b>	<b>Baldus</b>
<b>U</b>	-0,577	-1,265	-0,577	0,000	-2,236	-2,646
<b>Sig.</b>	0,564	0,206	0,564	1,000	0,025	0,008

Die Teststatistik der Wilcoxon-Tests zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung von Regressionsgradingsystem der JSCCR mit den zu vergleichenden Regressionsgradingsystemen ist in Tabelle 3-83 dargestellt.

**Tabelle 3-83: Teststatistik: Vergleich von Regressionsgradingsystem der JSCCR mit anderen Regressionsgradingsystemen**

<b>RGS</b>	<b>Dworak</b>	<b>Five-point TRG nach Ryan</b>	<b>Three-point TRG nach Ryan</b>	<b>Rödel</b>	<b>Werner</b>	<b>Baldus</b>
<b>U</b>	-1,000	-1,265	-0,447	0,000	-2,449	-2,828
<b>Sig.</b>	0,317	0,206	0,655	1,000	0,014	0,005

Die Teststatistik der Wilcoxon-Tests zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung von Regressionsgradingsystem nach Werner und Höfler mit den zu vergleichenden Regressionsgradingsystemen ist in Tabelle 3-84 dargestellt.

**Tabelle 3-84: Teststatistik: Vergleich von Regressionsgradingsystem nach Werner und Höfler mit anderen Regressionsgradingsystemen**

<b>RGS</b>	<b>Dworak</b>	<b>Five-point TRG nach Ryan</b>	<b>Three-point TRG nach Ryan</b>	<b>Rödel</b>	<b>JSCCR</b>	<b>Baldus</b>
<b>U</b>	-2,000	-3,162	-2,236	-2,236	-2,449	-1,414
<b>Sig.</b>	0,046	0,002	0,025	0,025	0,014	0,157

Die Teststatistik der Wilcoxon-Tests zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung von Regressionsgradingsystem nach Baldus et al. mit den zu vergleichenden Regressionsgradingsystemen ist in Tabelle 3-85 dargestellt.

**Tabelle 3-85: Teststatistik: Vergleich von Regressionsgradingsystem nach Baldus et al. mit anderen Regressionsgradingsystemen**

<b>RGS</b>	<b>Dworak</b>	<b>Five-point TRG nach Ryan</b>	<b>Three-point TRG nach Ryan</b>	<b>Rödel</b>	<b>JSCCR</b>	<b>Werner</b>
<b>U</b>	-2,236	-2,449	-2,449	-2,646	-2,828	-1,414
<b>Sig.</b>	0,025	0,014	0,014	0,008	0,005	0,157

Die statistische Überprüfung auf Übereinstimmung der einzelnen Regressionsgradingsysteme untereinander, ergab statistisch signifikante Unterschiede für die Regressionsgradingsysteme nach Werner und Höfler sowie nach Baldus et al. mit allen übrigen Regressionsgradingsystemen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Regressionsgrading und klinische Parameter

Bereits seit den 1970er Jahren ist vom epidemiologischen Gesichtspunkt her bekannt, dass vorzugsweise Männer an Rektumkarzinomen erkranken [3], [4]. Es handelt sich hierbei um eine Erkrankung des alternden Menschen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 71 beziehungsweise 75 Jahren bei Männern respektive Frauen [1]. Die Entwicklung von Maßnahmen der Früherkennung und Prävention sowie verbesserte Therapieoptionen haben zu einem Anstieg der Überlebensraten geführt [6].

Das etablierte Therapiekonzept der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie ermöglicht trotz fortgeschrittenem Stadium eine R0-Resektion oder kontinenzershaltend zu operieren [100]. Das therapieinduzierte Regressionsverhalten wird, wie in der Einleitung erläutert, anhand von Regressionsgradingsystemen in Kategorien eingestuft.

Eine der Aufgabenstellungen der vorliegenden Arbeit hat darin bestanden, Korrelationen zwischen Regressionsgrading und klinischen Parametern wie Geschlecht und Alter des Patienten sowie Lokalisation des Primärtumors zu bestimmen. Es soll also untersucht werden, ob das Regressions- und somit Therapieverhalten von Geschlecht, Alter und Lokalisation abhängt.

Insgesamt handelt es sich bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektiv um 43 Männer (63,2%) und um 25 Frauen (36,8%). Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und Geschlecht der Patienten konnte für das System nach Werner und Höfler ( $p=0,029$ ) respektive für das System nach Baldus et al. ( $p=0,042$ ) festgestellt werden. Für alle anderen Regressionsgradingsysteme konnte kein Zusammenhang diesbezüglich konstatiert werden.

Die Relation von Regressionsgrading und Geschlecht des Patienten ist in mehreren Studien mit dem übereinstimmenden Ergebnis untersucht worden, dass keine Korrelation besteht [120], [125], [126], [127]. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit in Bezug auf die Regressionsgradingsysteme nach Baldus et al. sowie nach Werner und Höfler. Das in den Studien untersuchte Patientenkollektiv hat sich vergleichbar mit dem Patientenkollektiv von der vorliegenden Arbeit in zwei Drittel männliche und ein Drittel weibliche Patienten aufgeteilt [120], [125], [126], [127]. Allerdings hat es sich jeweils um ein zahlenmäßig größeres Patientenkollektiv gehandelt. Zudem haben de Campos-Lobato et al. sowie Belluco et al., im Gegensatz zu den in der vorliegenden Arbeit genutzten mehrstufigen Kategorien, lediglich unter „ypCR“ und „No ypCR“ differenziert [126], [127]. Die in vorliegender Arbeit festgestellte statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und Geschlecht des Patienten ist deshalb nur bedingt aussagekräftig, da sie nicht einheitlich für alle Systeme eruiert werden konnte. Eine mögliche Erklärung für das im Widerspruch zu umfangreicheren durchgeführten Studien stehende Ergebnis könnte die verhältnismäßig geringe Anzahl an Patienten sein ( $n=68$ ). Letztlich stimmen die Ergebnisse bezüglich Korrelation zwischen Regressionsgrading und Geschlecht für die angewendeten Regressionsgradingsysteme nach Dworak et al., nach dem *Five-point* und dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al., nach Rödel et al. und die Ergebnisse für das Regressionsgradingsystem der JSCCR mit den Ergebnissen der zitierten Studien überein [120], [125], [126], [127].

Im Durchschnitt beträgt das Alter für beide Geschlechter in der vorliegenden Arbeit am Zeitpunkt der Erstdiagnose 67,8 Jahre. Es ist keine Korrelation zwischen Regressionsgrading und Alter des Patienten registriert worden. Diverse veröffentlichte Studien haben ebenfalls keinen Zusammenhang ermitteln können [120], [125], [126], [127], [128], [129]. Eich et al. haben allerdings im Vergleich zur Patientengruppe der über 65 Jährigen ein statistisch signifikant stärkeres Regressionsverhalten in der Patientengruppe der unter 65 Jährigen eruiert können ( $p=0,036$ ) [130]. Die vorliegenden Ergebnisse stimmen demnach mit den in der Literatur bereits ermittelten Daten überein. Ob das von Eich et al. eruierte statistisch signifikant stärkere Regressionsverhalten in der Patientengruppe der unter 65 Jährigen tatsächlich am Alter oder eher an der bei jungen Patienten

häufig vorliegenden spezifischen Genetik der Tumorzellen (wie bei FAP und HNPCC) liegt, bleibt ungeklärt [130], [131]. So kann beispielsweise bei Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität eine Chemotherapie mit 5-FU als wirksame Therapie eingesetzt und demnach das Regressionsverhalten positiv beeinflusst werden [132], [133], [134].

Den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zufolge ist davon auszugehen, dass weder das Geschlecht noch das Alter des Patienten einen Einfluss auf das Regressionsverhalten des tumorösen Gewebes haben.

Unter Berücksichtigung der Lokalisation ab Anokutanlinie wird zwischen unterem, mittlerem und oberem Rektumkarzinom unterschieden [10]. Insgesamt sind in der vorliegenden Arbeit 17 Patienten (25,0%) mit Karzinom des unteren, 35 Patienten (51,5%) mit Karzinom des mittleren und 12 Patienten (17,60%) mit Karzinom des oberen Rektumdrittels untersucht worden. Wie in Kapitel 3.1.3 erläutert, konnte in 4 Fällen (5,9%) die Lokalisation nicht beurteilt werden. Die Korrelation zwischen Regressionsgrading und Lokalisation ist berechnet worden, um einerseits Patientengruppen mit besonders effektivem Therapieansprechen definieren und andererseits die Lokalisation als prognostischen Faktor isolieren zu können. Die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit haben für keines der angewendeten Regressionsgradingsysteme einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Regressionsgrading und Lokalisation des Primärtumors ermitteln können. Die vorliegenden Ergebnisse stimmen demnach mit den Ergebnissen der Studien von Beddy et al., Theodoropoulos et al. sowie Maas et al. überein [125], [128], [129]. Folglich ist davon auszugehen, dass die Lokalisation keinen Einfluss auf das Regressionsverhalten hat.

Die in der vorliegenden Arbeit angewendeten Therapiekonzepte unterscheiden sich neben der Gesamtstrahlendosis und dem Fraktionierungsschema auch in Bezug auf den Abstand zwischen R(C)T und Operation. Bei dem KZK erfolgt die Operation unmittelbar nach der RT. Im Gegensatz dazu erfolgt die Operation nach dem LZK in der Regel 4 bis 6 Wochen nach Beendigung der RCT [10].

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit hat darin bestanden, zu überprüfen, ob der zeitliche Abstand zwischen Beendigung der R(C)T und Durchführung der

Operation einen Einfluss auf das Regressionsverhalten hat. Es soll also untersucht werden, in welchem Zeitraum nach der R(C)T die Tumorregression am stärksten ausgeprägt ist, um somit den idealen Zeitpunkt für den chirurgischen Eingriff bestimmen zu können. Durchschnittlich hat der Abstand zwischen R(C)T und Operation 36 Tage für das gesamte Patientenkollektiv betragen. In der KZK-Patientengruppe hat der Abstand zwischen RT und Operation durchschnittlich 9 Tage (von 3 bis 27) und in der LZK-Patientengruppe hat der Abstand zwischen RCT und Operation durchschnittlich 42 Tage (von 16 bis 179) betragen. In der vorliegenden Arbeit ist das Regressionsverhalten innerhalb Patientengruppen mit unterschiedlich langem Abstand zwischen R(C)T und Operation untersucht worden. Wie in Kapitel 3.1.4 erläutert, sind die Patienten in drei Gruppen entsprechend dem zeitlichen Abstand zwischen R(C)T und Operation eingeteilt worden: kurze Dauer (1 bis 2 Wochen), mittlere Dauer (3 bis 6 Wochen) und lange Dauer (> 6 Wochen). Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und Abstand zwischen R(C)T und Operation konnte für alle Regressionsgradingsysteme herausgearbeitet werden (Dworak et al.:  $p=0,025$ , *Five-point* TRG-System nach Ryan et al.:  $p=0,005$ , *Three-point* TRG-System nach Ryan et al.:  $p=0,031$ , Rödel et al.:  $p<0,001$ , JSCCR:  $p=0,001$ , Werner und Höfler:  $p=0,010$  und Baldus et al.:  $p=0,004$ ). In der Patientengruppe mit kurzer Dauer zur Operation ist die Tumorregression demnach signifikant schwächer ausgeprägt als in den anderen beiden Gruppen. Allerdings ist in den statistischen Berechnungen nicht zwischen KZK- und LZK-Patientengruppe unterschieden, sondern das komplette Patientenkollektiv einkalkuliert worden. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Therapiegruppen konnte im Gegensatz zu oben eruierten Ergebnissen keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und Abstand zwischen R(C)T und Operation konstatiert werden. Innerhalb der LZK-Patientengruppe konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Regressionsverhalten für Patienten mit kurzem Zeitintervall (< 6 Wochen) oder langem Zeitintervall (> 6 Wochen) zwischen RCT und Operation ermittelt werden (Dworak et al.:  $p=0,395$ , *Five-point* TRG-System nach Ryan et al.:  $p=0,157$ , *Three-point* TRG-System nach Ryan et al.:  $p=0,936$ , Rödel et al.:  $p=0,389$ , JSCCR:  $p=0,265$ , Werner und Höfler:  $p=0,488$ , Baldus et al.:  $p=0,339$ ). Innerhalb der KZK-Patientengruppe konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter

Unterschied im Regressionsverhalten von Patienten, die vor oder nach dem 9. Tag nach Beendigung der RT operiert worden sind, eruiert werden.

Es ist demzufolge davon auszugehen, dass die in dieser Arbeit ermittelte schwächere Tumorregression in der Patientengruppe mit kurzem Zeitintervall bis zur Operation eher auf das Therapiekonzept als auf den Abstand zwischen R(C)T und Operation zurückzuführen ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit den Ergebnissen veröffentlichter Studien überein:

Rödel et al. sowie Moore et al. haben keine statistisch signifikante Differenz im Regressionsverhalten von Patienten mit Kurzzeit- oder Langzeitintervall zwischen RCT und Operation feststellen können ( $p=0,69$  respektive  $p=0,27$ ) [120], [135]. Dabei hat das Kurzzeitintervall, vergleichbar wie in der vorliegenden Arbeit, 35 respektive 44 Tage betragen [120], [135]. Hingegen haben Kalady et al. sowie Tulchinsky et al. eine statistisch signifikant erhöhte Rate kompletter pathologischer Regression für Patienten ermitteln können, die in einem Abstand von mindestens 8 Wochen respektive 7 Wochen zur RCT operiert worden sind ( $p=0,02$  respektive  $p=0,03$ ) [136], [137]. Francois et al. haben in der Lyon R90-01-Studie Tumorregressionsverhalten von Patienten mit kurzem (2 Wochen) und langem Zeitintervall (6 bis 8 Wochen) zwischen RT und Operation miteinander verglichen. Dabei ist ein statistisch signifikant stärkeres *Downstaging* in der Patientengruppe mit langem Zeitintervall bis zur Operation ermittelt worden ( $p=0,005$ ) [138]. Die Rate sphinktererhaltender Operationen konnte hingegen nicht durch das längere Zeitintervall gesteigert werden [138]. Marijnen et al. haben in Übereinstimmung zu den Ergebnissen von Francois et al. ebenfalls kein *Downstaging* bei Patienten mit kurzem Zeitintervall bis zur Operation feststellen können [139]. Das etablierte KZK von fünf aufeinanderfolgenden Fraktionen von 5Gy wird in erster Linie daher zur Devitalisierung der Tumorzellen und eine dadurch vermeidbare intraoperative Tumorzell dissemination eingesetzt [110], [140], wohingegen ein längeres Zeitfenster bis zur Operation das Ziel der Tumorremission und der verbesserten Resektabilität verfolgt [140].

Später haben Glehen et al. nachweisen können, dass kein statistisch signifikanter Unterschied in der 5-Jahresüberlebensrate für beide Patientengruppen der Lyon R90-01-Studie besteht ( $p=0,880$ ) [141]. Stein et al. sowie Habr-Gama et al. haben



bestätigen können, dass eine Hinauszögerung der Operation bis zu 12 respektive 14 Wochen nach der RCT keine negativen Auswirkungen auf die Überlebensrate der Patienten hat [142], [143]. Zusätzlich konnte herausgestellt werden, dass bei Patienten, die innerhalb der ersten 12 Wochen nach der RCT operiert werden, im Vergleich zu Patienten, die nach der 12. Woche operiert werden, statistisch signifikant häufiger fortgeschrittene ypN-Stadien sowie fortgeschrittene UICC-Stadien diagnostiziert werden ( $p=0,015$  respektive  $p=0,009$ ) [143].

Unter Berücksichtigung der oben erörterten Daten, können folgende Schlussfolgerungen abgeleitet werden: Das Regressionsverhalten der KZK-Patientengruppe ist aufgrund der hypofraktionierten RT mit der sich daran anschließenden chirurgischen Sanierung schwächer ausgeprägt als das Regressionsverhalten der Patientengruppen mit längerem Zeitintervall zwischen RCT und Operation. Auf die unterschiedliche Wirksamkeit der RT-Konzepte wird in Kapitel 4.2 näher eingegangen. Innerhalb der LZK-Patientengruppe konnte jedoch in Bezug auf das Zeitintervall zwischen RCT und Operation kein statistisch signifikanter Unterschied im Regressionsverhalten evaluiert werden. Die Ergebnisse stimmen somit mit den Ergebnissen von Rödel et al. sowie von Moore et al. überein [120], [135]. Da allerdings publizierte Studien eine erhöhte Rate an kompletter Tumorregression in Patientengruppen ermitteln konnten, bei denen die Operation frühestens 7 bis 8 Wochen nach Beendigung der RT erfolgt ist, kann eine verzögerte Operation im Hinblick auf eine R0-Resektion vertreten sowie bei Patienten mit strahlenbedingten Komplikationen empfohlen werden [126], [136], [137]. Die Erfassung des optimalen Zeitpunktes der Resektion von Primärtumor und Lymphknoten ist von entscheidender Bedeutung unter anderem für die Ausbildung der anti-Tumor Immunität und ist daher Gegenstand aktueller Studien [144].

## **4.2 Regressionsgrading und Therapiekonzept**

Prä- und postoperative adjuvante Therapien haben sich in den letzten Jahrzehnten zu einem festen Bestandteil des multimodalen Therapiekonzeptes des lokal fortgeschrittenen rektalen Karzinoms entwickelt. Die präoperative adjuvante Therapie wird mittlerweile international aufgrund guter

Studienergebnisse und der besseren Compliance und Toleranz der postoperativen adjuvanten Therapie vorgezogen [140].

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte neoadjuvant therapierte Patientenkollektiv soll hinsichtlich des therapieinduzierten Tumorregressionsverhaltens auf Unterschiede überprüft werden. Von 68 Patienten haben 54 (79,4%) das LZK und 14 (20,6%) das KZK erhalten. Eine komplette Regression des Tumorgewebes konnte für die LZK-Patientengruppe in 8 (14,8%) Fällen und für die KZK-Patientengruppe in 0 (0,0%) Fällen diagnostiziert werden.

Für jedes der benutzten Regressionsgradingsysteme konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Regressionsverhalten und Therapiekonzept festgestellt werden. Das Ausmaß der Regression ist im Vergleich zur KZK-Patientengruppe in der LZK-Patientengruppe signifikant stärker ausgeprägt (Dworak et al.:  $p = 0,041$ , *Five-point* TRG-System nach Ryan et al.:  $p = 0,007$ , *Three-point* TRG-System nach Ryan et al.:  $p = 0,010$ , Rödel et al.:  $p < 0,001$ , JSCCR:  $p = 0,001$ , Werner und Höfler:  $p = 0,006$ , Baldus et al.:  $p = 0,002$ ). Dies stimmt mit den Ergebnissen diverser Studien überein, die eine Tumorschrumpfung primär nach einer konventionell durchgeführten Radiochemotherapie konstatieren. Eine komplette Tumorregression ist in der FFCD 9203-Studie signifikant häufiger in der RCT-Gruppe als in der RT-Gruppe festgestellt worden ( $p < 0,0001$ ) [101]. Die EORTC 22921-Studie konnte in einem umfangreichen Patientenkollektiv ( $n=1011$ ) unterschiedliche Auswirkungen von präoperativer RCT und RT ermitteln [104]. Demnach ist nach einer neoadjuvanten RCT die Tumorgroße signifikant kleiner ( $p < 0,0001$ ) sowie eine lymphatische, venöse und perineurale Invasion signifikant seltener als nach neoadjuvanter RT ( $p=0,008$ ,  $p=0,008$  respektive  $p=0,001$ ). Weniger fortgeschrittene ypT- und ypN-Stadien sind signifikant häufiger in der präoperativen RCT-Patientengruppe als in der RT-Patientengruppe diagnostiziert worden ( $p < 0,001$  respektive  $p < 0,001$ ). Außerdem ist der Anteil muzinöser Adenokarzinome signifikant größer in der präoperativen RCT-Patientengruppe, was für ein besseres Ansprechen des rektalen Karzinoms auf die RCT spricht [104], [110], [111], [116].

An *Downsizing* und *Downstaging* ist zu einem wesentlichen Teil die Chemotherapie beteiligt, da sowohl in der FFCD 9203-Studie als auch in der

EORTC 22921-Studie beide Patientengruppen ein identisches Radiotherapiekonzept erhalten haben und sich die RCT-Gruppe nur in der zusätzlichen Verabreichung von 2 Zyklen 5-FU von der RT-Gruppe unterschieden hat [101], [104].

In der Studie von Marijnen et al. wurde das Tumorregressionsverhalten nach präoperativer Kurzzeit-Radiotherapie untersucht. Demnach führt die 5-mal 5Gy Kurzzeit-Radiotherapie zwar zu einer statistisch signifikanten Tumorschrumpfung ( $p < 0,001$ ) allerdings führt diese nicht zu *Downstaging* [139].

Bujko et al. haben die Auswirkungen des präoperativen KZK und des konventionellen LZK auf Unterschiede überprüft: Im Gegensatz zu der in dieser Arbeit untersuchten Auswirkungen von zwei Kursen 5-FU in Kombination mit einer hyperfraktionierten RT, haben Bujko et al. die Effekte einer aus zwei Kursen 5-FU mit Folinsäure zusammengesetzten Chemotherapie in Kombination mit einer hyperfraktionierten RT untersucht. Demnach sind in der konventionellen LZK-Patientengruppe kleinere Tumorgröße häufiger, komplette Tumorregression häufiger und CRM-positive Befunde seltener eruiert worden als in der KZK-Patientengruppe ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  respektive  $p = 0,017$ ). Einen Einfluss auf die Rate sphinktererhaltender Operationen konnte allerdings nicht konstatiert werden. Es wurde davon ausgegangen, dass die Entscheidung des chirurgischen Eingriffs primär vom Operateur abhängt, der sich häufig am präoperativen klinischen Tumorstatus orientiert [145].

Vauthey et al. sowie Sauer et al. haben allerdings in umfangreichen retrospektiv durchgeführten Studien im Vergleich zu einer alleinigen präoperativen RT respektive einer postoperativen RCT erhöhte Raten sphinktererhaltender Operationen für präoperativ radiochemotherapeutisch vorbehandelte Patienten ermitteln können [102], [146]. Stipa et al. konnten eine statistisch signifikant erhöhte Rate an sphinktererhaltender Operationen bei Patienten mit kompletter pathologischer Tumorregression konstatieren [147]. Indirekt kann daraus geschlossen werden, dass bei konventionell durchgeführter RCT mit im Vergleich zum KZK häufiger auftretendem *Downsizing* die Rate sphinktererhaltender Operationstechniken positiv beeinflusst wird.

Die Wirksamkeit der Radiotherapie und die verschiedene Effektivität von KZK und LZK sind auf die unterschiedlichen Wirkmechanismen der ionisierenden Strahlen zurückzuführen, welche an dieser Stelle erläutert werden: Auf der einen Seite wirkt ionisierende Strahlung durch diverse Schädigungen der DNS-Struktur direkt und über entstandene reaktive Sauerstoffspezies indirekt destruktiv auf Tumorzellen. Die DNS-Schädigungen können zu Proliferationsstopp oder Zelltod führen [148]. Auf der anderen Seite werden durch die Strahlenbelastung anti-Tumor Immunantworten induziert [115], [148].

Strahlen führen zu stressinduzierten Veränderungen an der Tumorzelloberfläche, welche in der Regel von apoptotischen Zellen exponiert werden. Somit wird das Immunsystem auf kanzerogene Zellen aufmerksam und beginnt diese zu bekämpfen [115]. Strahlenmodifizierte Tumorzellen generieren also die Entwicklung einer Anti-Tumor-Immunität [148].

Apoptotische Tumorzellen mit modifizierter Oberflächenproteinstruktur können von Makrophagen und natürlichen Killerzellen (NK) beseitigt werden [115], [149]. Durch NK sezernierte Zytokine und Chemokine, unter anderem das IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  sowie durch primär und sekundär nekrotische Tumorzellen ausgeschüttete Tumorantigene und Gefahrensignale, wie beispielsweise das Hitzeschockprotein 70 (Hsp70), können zu einer Rekrutierung und Ausreifung weiterer Immunzellen führen [115], [148].

Bei der Verknüpfung von angeborener und adaptiver Immunität sind dendritische Zellen (DC) als antigenpräsentierende Immunzellen von essenzieller Bedeutung [148]. Dendritische Zellen nehmen Tumorzellmaterial auf und wandern in regionale Lymphknoten, wo sie mit T-Lymphozyten in Verbindung treten [148], [150]. Aktivierte T-Helferzellen unterstützen B-Lymphozyten bei der Produktion von Tumorantigen-spezifischen Antikörpern [148]. Zytotoxische T-Lymphozyten sind nach der Antigenpräsentation durch DC in der Lage Tumorzellen zu vernichten [150].

Ionisierende Strahlung kann entweder als ablative oder als fraktionierte Radiotherapie eingesetzt werden. Bei der ablativen RT, die Einzeldosen von 10Gy anwendet, kommt es hauptsächlich durch primäre und sekundäre Nekrose der

Tumorzellen zu einer IFN $\alpha$ -, IFN $\beta$ - und insbesondere einer IFN $\gamma$ -vermittelten anti-Tumor Immunität mit ausgeprägter T-Zell Aktivierung, Inhibition von Tumorzellproliferation und Angiogenese sowie Induktion von Apoptose [144], [151]. Lee et al. konnten im Tierversuch eine T-Zell abhängige Tumorreduktion nur für hohe Strahlendosen von 15 bis 25Gy auslösen [151]. Aufgrund der hohen Strahlenbelastung für anatomische Nachbarstrukturen werden ablative Strahlendosen nur in Ausnahmesituationen, wie beispielsweise bei der stereotaktischen ablativen Radiotherapie (SABR) zur Behandlung von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen [152] oder der lokalen Brachytherapie zur Behandlung von Zervixkarzinomen angewendet [153].

Bei der fraktionierten RT werden niedrigdosierte Fraktionen von je 1,5 bis 3Gy am Tag verabreicht [151]. Eine konventionelle hyperfraktionierte RT beinhaltet die tägliche Dosis von 1,6 bis 2Gy über mehrere Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 40 bis 50,4Gy [140]. Bei der hypofraktionierten RT werden größere Einzeldosen von 2 bis 5Gy täglich verabreicht [140]. Das von Marijnen et al. eingesetzte Therapiekonzept mit einer täglichen Dosis von 5Gy bis zu einer Gesamtdosis von 25Gy stellt ein etabliertes Schema einer hypofraktionierten RT als KZK dar [10], [139], [140], [154]. Durch niedrige Strahlenbelastung kommt es bei fraktionierter RT primär zu Apoptose der Tumorzellen [144]. Im Vergleich zur ablativen RT führt die fraktionierte RT aufgrund nicht massiv auftretender Nekrosen zu weniger intensiv ablaufenden anti-Tumor Immunantworten [144], [148], [155]. Allerdings konnten Lugade et al. im Tierversuch auch bei fraktionierter Strahlentherapie erhöhte Raten an antigenpräsentierenden Immunzellen in regionalen Lymphknoten feststellen [155]. Somit findet auch bei niedrig dosierter Strahlenbelastung Antigenpräsentation und Aktivierung von T-Lymphozyten statt [148], [155]. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein Teil der in das Tumorgewebe eingewanderten aktivierten Lymphozyten durch die täglich wiederholte Bestrahlung abgetötet werden [115]. Weiterhin kann eine frühzeitig durchgeführte Lymphadenektomie die Ausreifung der adaptiven Immunität beeinträchtigen [144].

Grundsätzlich ist die hypofraktionierte RT mit Einzeldosen von mehr als 2Gy mit einem höheren Risiko von Früh- und Spätfolgen assoziiert [140]. Die Häufigkeit

des Auftretens von Nebenwirkungen kann allerdings durch die gewählte Behandlungstechnik beeinflusst werden [140]. So konnten im Vergleich zur ventrodorsalen Zweifelder-Technik, welche in der Stockholm-I-Studie angewendet worden ist, eine Drei- oder Vierfelder-Technik bessere Ergebnisse bezüglich Komplikationen, postoperativer Mortalität und Gesamtüberleben erzielt werden [140], [154], [156], [157], [158]. Die optimale Position des Patienten während der Bestrahlung und die damit verbundene Verlagerung des Dünndarmes sind essentiell für die Minimierung akuter und chronischer Toxizität [140], [159].

Eine Gesamtdosis oberhalb von 32Gy bei Verwendung kleiner Einzeldosen sowie eine Gesamtdosis von 25Gy unter Verwendung großer Einzeldosen konnte mit einer statistisch signifikanten Reduktion der Lokalrezidive assoziiert werden [154].

Unter Berücksichtigung der oben erläuterten strahleninduzierten Effekte auf zellulärer und molekularer Ebene können hinsichtlich der in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse nachstehende Folgerungen gezogen werden:

Die Tumorregression nach dem LZK kann einerseits durch die wiederholten Strahlenschäden und andererseits durch induzierte anti-Tumor Immunität bedingt sein [148]. Die zusätzliche Chemotherapie kann die Wirkung der RT unterstützen und zu einer weiteren Tumorregression führen [101], [104]. Die insgesamt schwächer ausgeprägte Tumorregression nach dem KZK kann dadurch erklärt werden, dass eine adäquate Ausbildung der anti-Tumor Immunität aufgrund des verhältnismäßig kurzen Zeitraumes zwischen Strahlenbehandlung und Operation beeinträchtigt sein kann und die Tumorregression primär auf direkte und indirekte Strahlenschädigungen zurückzuführen ist [144], [148].

Zusammenfassend führt das LZK im Vergleich zum KZK häufiger zu ausgeprägtem *Downsizing* und *Downstaging* [10], [139], [145]. Das Einschmelzen der Tumormasse durch die RCT erlaubt die erfolgreiche Resektion von lokal fortgeschrittenen primär nicht operablen Tumoren [100], [110], [147], [154]. Weiterhin kann durch das *Downsizing* ein größerer Abstand zu den Resektionsrändern erreicht und somit eine R0-Resektion ermöglicht werden [10], [110], [154]. Bei tiefsitzenden rektalen Karzinomen konnte durch das Einführen der präoperativen RCT die Rate sphinktererhaltender Operationsverfahren verdoppelt

werden [10], [102], [146]. Folglich sollte aufgrund des häufigeren Auftretens von kompletter Regression, *Downsizing* und *Downstaging* die konventionell fraktionierte RCT zur präoperativen Maximierung der Tumorschrumpfung dem hypofraktionierten Kurzzeitschema vorgezogen werden [10], [100], [101], [104], [139], [145], [146], [147].

### 4.3 Regressionsgrading und pathologische Parameter

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind Zusammenhänge zwischen Regressionsgrading und pathologischen Parametern überprüft worden.

Von insgesamt 68 Fällen sind 4 (5,9%) als ypT0, 1 (1,5%) als ypT1, 27 (39,7%) als ypT2, 33 (48,5%) als ypT3 und 3 (4,4%) als ypT4 eingestuft worden. Für alle angewendeten Regressionsgradingsysteme konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und ypT-Stadien eruiert werden (Dworak et al.:  $p=0,001$ , *Five-point* TRG-System nach Ryan et al.:  $p=0,005$ , *Three-point* TRG-System:  $p=0,003$ , Rödel et al.:  $p=0,003$ , JSCCR:  $p=0,003$ , Werner und Höfler:  $p=0,005$ , Baldus et al.:  $p=0,002$ ). Eine starke bis komplette pathologische Tumorregression ist statistisch signifikant häufiger in wenig fortgeschrittenen ypT-Stadien diagnostiziert worden. Somit stimmen die in vorliegender Arbeit ermittelten Ergebnisse mit den Daten in publizierten Studien überein:

Bouzourene et al. sowie Rödel et al. konnten fortgeschrittene ypT-Stadien, wie ypT3 und ypT4 im Vergleich zu ypT0-, ypT1- oder ypT2-Stadien statistisch signifikant häufiger mit keiner oder schwach ausgeprägter Tumorregression assoziieren ( $p=0,01$  respektive  $p=0,03$ ) [120], [160]. Beddy et al. konnten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Tumorregressionsgrading und pathologischem T-Status ermitteln ( $p<0,01$ ) [125].

Bezüglich ypN-Status haben 54 Patienten (79,4%) einen negativen Befund (ypN0) und 14 Patienten (20,6%) einen positiven Befund (ypN1 oder ypN2). Einen Zusammenhang zwischen Regressionsgrading und ypN-Status konnte nicht ermittelt werden. Dies steht im Widerspruch zu oben erwähnten Studien von Rödel et al. und Beddy et al. die eine statistisch signifikante Korrelation zwischen

Regressionsgrading und Lymphknotenbefall eruieren konnten ( $p=0,001$  respektive  $p<0,01$ ) [120], [125]. Belluco et al. haben zwar eine Tendenz für komplette Tumorregression innerhalb ypN0-Stadien herausarbeiten, diesbezüglich allerdings keine statistisch signifikante Korrelation eruieren können ( $p=0,097$ ) [127].

Eine mögliche Erklärung für die im Widerspruch zu oben erläuterten Daten stehenden Ergebnisse bezüglich Korrelation zwischen Regressionsgrading und ypN-Status könnten die geringe Patientenzahl ( $n=68$ ) sowie die quantitativ ungleichen Gruppen für ypN0 und ypN1/N2 sein.

Innerhalb der LZK-Patientengruppe konnte in Übereinstimmung mit oben eruierten Ergebnissen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und ypT-Status ermittelt werden (Dworak et al.:  $p=0,008$ , *Five-point* TRG-System nach Ryan et al.:  $p=0,013$ , *Three-point* TRG-System nach Ryan et al.:  $p=0,019$ , Rödel et al.:  $p=0,005$ , JSCCR:  $p=0,010$ , Werner und Höfler:  $p=0,042$ , Baldus et al.:  $p=0,018$ ). Eine Korrelation zwischen Regressionsgrading und ypT-Status konnte allerdings nicht in der KZK-Patientengruppe bestätigt werden. Vermutlich ist die Patientenzahl ( $n=14$ ) zu gering, um eine aussagekräftige Berechnung durchzuführen.

Insgesamt sind 4 Patienten (5,9%) in Stadium 0, jeweils 25 Patienten (36,8%) in Stadium I und II sowie 14 Patienten (20,6%) in Stadium III eingestuft worden. Es konnte, mit Ausnahme des *Five-point* TRG-Systems nach Ryan und des Regressionsgradingsystems nach Rödel, für alle Regressionsgradingsysteme eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und dem UICC-Stadium eruiert werden (Dworak et al.:  $p=0,013$ , *Three-point* TRG-System nach Ryan et al.:  $p=0,014$ , JSCCR:  $p=0,040$ , Werner und Höfler:  $p=0,037$ , Baldus et al.:  $p=0,028$ ).

Somit stimmen die Ergebnisse zum überwiegenden Teil mit den Ergebnissen aus der von Rödel et al. publizierten Studie überein, welche eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und pathologischem Stadium ermitteln konnte ( $p<0,001$ ). Rödel et al. haben für die Berechnungen die Kategorien zur Beurteilung der Tumorregression gruppiert und dadurch quantitativ große Einheiten konzipiert. Die angewendete Einteilung ist vergleichbar mit dem *Three-*



*point* TRG-System nach Ryan et al., welches wie oben erläutert eine statistisch signifikante Korrelation in Bezug auf die UICC-Stadien vorzeigt [120].

Um Aussagen über *Downstaging* treffen zu können, müssen die präoperativ klinisch konstatierten Stadien mit den postoperativ pathologisch diagnostizierten Stadien verglichen werden. Diverse Studien konnten ein *Downstaging* bei bis zu 67% aller Patienten ermitteln [128], [130], [160], [161]. Eine Überprüfung des *Downstaging*s in vorliegender Arbeit ist aufgrund der fehlenden klinischen UICC-Stadien nicht erfolgt.

Zusammenfassend ist für alle angewendeten Regressionsgradingsysteme eine Korrelation zwischen Regressionsgrading und ypT-Status sowie für die überwiegende Mehrzahl der angewendeten Regressionsgradingsysteme eine Korrelation zwischen Regressionsgrading und UICC-Stadium festgestellt worden. Eine in der Literatur nicht eindeutig reproduzierbare Korrelation zwischen Regressionsgrad und ypN-Status konnte in vorliegender Arbeit nicht bestätigt werden. Auf die prognostische Bedeutung von Tumorgröße, Lymphknotenbefall sowie UICC-Stadium wird im folgenden Kapitel eingegangen.

#### **4.4 Prognose**

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit hat darin bestanden zu überprüfen, ob das Regressionsgrading im Rahmen der Therapie von Rektumkarzinomen sowie ypT-Status, ypN-Status und pathologisches Stadium als prädiktive Marker für die Prognose des Patienten herangezogen werden können. Anhand Überlebenskurven nach der Methodik von Kaplan und Meier sind Einfluss von oben genannten Parametern auf das Überleben des Patienten und Überlebenswahrscheinlichkeiten ermittelt worden.

Der Medianwert für den Nachbeobachtungszeitraum beträgt 20 Monate. Insgesamt sind 6 von 64 Studienteilnehmern während des Beobachtungszeitraumes verstorben (9,4%). Vier von den ursprünglich 68 untersuchten Patienten sind aufgrund mangelnder Kenntnis betreffend Person und Verbleib nicht in den statistischen Auswertungen berücksichtigt worden.

Der pathologischen Regression konnte in vorliegender Arbeit keine prognostische Relevanz zugeordnet werden. Mit Ausnahme des *Five-point* TRG-Systems nach Ryan et al. ( $p=0.047$ ) hat sich keine statistisch signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit kompletter, starker oder moderat starker Tumorregression im Vergleich zu Patienten mit schwach ausgeprägter oder fehlender Tumorregression gezeigt.

Die 2-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit beträgt  $87,8\% \pm 5,1\%$ . Dies entspricht in etwa den Ergebnissen von Eich et al. die ein 2-Jahres-Gesamtüberleben von  $93\% \pm 3,2\%$  ermitteln konnten [130]. Allerdings ergab sich bei Eich et al. im Vergleich zu Patienten mit schwacher oder fehlender Tumorregression eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit starker oder kompletter Tumorregression ( $p=0,024$ ). Beddy et al. sowie Rödel et al. haben ebenfalls eine signifikant höhere 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit kompletter oder nahezu kompletter Tumorregression im Vergleich zu Patienten mit schwacher oder fehlender Tumorregression feststellen können ( $p=0,01$  respektive  $p=0,006$ ) [120], [125].

In den letzten Jahren sind zahlreiche Studien zur Überprüfung der Bedeutung der Tumorregression als prädiktiven Marker bei Rektumkarzinom publiziert worden. So konnte die starke bis komplette Tumorregression in vielen Studien als unabhängiger prognostischer Faktor für das langfristige krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben identifiziert werden [110], [120], [122], [125], [130], [147], [162] - [166]. Die Ergebnisse erfordern allerdings eine kritische Bewertung, da unterschiedliche Regressionsgradingsysteme benutzt worden sind sowie Patientenzahl und Nachbeobachtungszeit teils stark variieren. Folglich ist die Vergleichbarkeit der Studien nur bedingt gegeben. Ruo et al. und Machiels et al. konnten der Tumorregression keine statistisch signifikant prognostische Bedeutung zuordnen [167], [168]. Machiels et al. begründeten die zu Rödel et al. kontrovers stehenden Ergebnisse mit der vergleichsweise geringen Anzahl an Patienten [120], [168]. Darüber hinaus könnte die Zuverlässigkeit der Ergebnisse durch eine mehrfach durchgeführte unabhängige Evaluation gesteigert werden. Die Reproduzierbarkeit histopathologischer Datenerhebung stellt somit einen relevanten Faktor zur Gewährleistung der Komparabilität dar [168]. Dies setzt

allerdings ein national und international einheitlich genutztes Regressionsgradingsystem voraus.

Die in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich Regressionsgrading als Prognose-Faktor stehen somit im Widerspruch zu umfangreich durchgeführten Studien. Mögliche Erklärungen hierfür sind die geringe Anzahl an Fällen ( $n=64$ ) und die verhältnismäßig kurze Nachbeobachtungszeit.

Neben der kompletten Tumorregression konnten in der Literatur ebenfalls CRM, Tumorgroße, Lymphknotenbefall und UICC-Stadium als wichtige prädiktive Marker ermittelt werden [120], [161] - [171]. Machiels et al. konnten eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens sowohl für ypN0-Patienten ( $p=0,0003$ ) als auch für CRM-negative Patienten ( $p=0,016$ ) herausarbeiten [168]. Rödel et al. haben den ypT-Status ( $p<0,0001$ ) sowie den ypN-Status ( $p<0,0001$ ) und Kim et al. haben zusätzlich die pathologische Stadieneinteilung ( $p=0,0000$ ) als prognostische Faktoren bestimmen können [120], [170]. Lymphatische und venöse Infiltrationen konnten ebenfalls als prädiktive Faktoren für die 5-JÜR ermittelt werden [120], [166], [171].

In vorliegender Arbeit konnte indessen keine statistisch signifikante Verbesserung der Lebenserwartung in Abhängigkeit von ypT-Wert ( $p = 0,614$ ), ypN-Wert ( $p = 0,167$ ) und UICC-Stadium ( $p = 0,489$ ) festgestellt werden. Eine Tendenz für eine höhere 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit kann jedoch sowohl für kleinere ypT-Werte (2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit: ypT0, ypT1 und ypT2-Wert=  $90,0\% \pm 5,5\%$ ; versus ypT3 und ypT4-Wert=  $85,3\% \pm 8,3$ ) als auch für nicht fortgeschrittene UICC-Stadien (2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit: UICC-Stadium 0 und I =  $89,3\% \pm 5,8\%$  versus UICC-Stadium II und III =  $86,7\% \pm 7,5$ ) beobachtet werden. Auch hier sollte als möglicher beeinflussender Faktor die geringe Patientenanzahl und die kurze Nachbeobachtungszeit in Erwägung gezogen werden.

Hinsichtlich Überlebenswahrscheinlichkeit nach neoadjuvanter Therapie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LZK-Patientengruppe und KZK-Patientengruppe ermittelt werden ( $p = 0,211$ ). Die Ergebnisse stimmen dementsprechend mit den aus der Literatur recherchierten Daten überein. Studien

wie die EORTC-22921 und FFCD-9203 haben zwar eine statistisch signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate durch die neoadjuvante RCT im Vergleich zu einer alleinigen präoperativen Radiotherapie ergeben, konnten allerdings keine Erhöhung der Überlebensraten eruieren [101], [172]. Bei identisch durchgeführter Radiotherapie konnten Gérard et al. eine signifikant reduzierte Rate an Lokalrezidiven in der Gruppe mit zusätzlich verabreichter Chemotherapie feststellen [101]. Auch Bosset et al. haben die bessere Lokalkontrolle der zusätzlichen Chemotherapie zugeschrieben [172].

Bujko et al. haben das konventionelle LZK mit dem KZK verglichen und haben weder einen Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit noch in der Lokalrezidivrate für beide Therapieoptionen erfassen können [173]. Akute Toxizität tritt indessen signifikant häufiger bei präoperativer RCT als bei präoperativer Radiotherapie auf [101], [172], [173], [174]. Bujko et al. konnten ebenfalls eine signifikant niedrigere Rate an Nebenwirkungen sowie eine bessere Compliance der Patienten für die präoperative Radiotherapie im Vergleich zur präoperativen RCT konstatieren [173]. Eine Tendenz für bessere Compliance bei alleiniger Radiotherapie konnte auch von Bosset et al. beobachtet werden [172].

Im Vergleich zur postoperativen RCT konnte bei der präoperativen RCT in einigen Studien sowohl eine signifikant reduzierte Rate der Lokalrezidive als auch eine reduzierte Rate von Fällen mit akuter Toxizität festgestellt werden [100], [102], [103], [175]. Die reduzierte Rate akuter und chronischer Gewebetoxizität der Beckenorgane und des Gastrointestinaltraktes ist auf die präoperativ bestehende physiologische Beckenanatomie zurückzuführen [100]. Dementsprechend können die zu bestrahlende Region gezielt ermittelt sowie angrenzende Strukturen konsequent geschont werden [100], [102], [140]. Man geht unter anderem davon aus, dass die höhere biologische Wirksamkeit der präoperativen RCT auf das vor dem Eingriff vorhandene intakte Gefäßbett und der damit verbundenen besseren Sauerstoffversorgung der Tumorzellen zurückzuführen ist [176]. Demnach weist das präoperative Tumorgewebe eine höhere Strahlensensibilität als das postoperativ entstandene Narbengewebe auf [102], [176].

Mit dem Einsetzen der neoadjuvanten Therapie (RCT oder Radiotherapie) als Standard-Therapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom konnte im

Vergleich zur alleinigen chirurgischen Sanierung die Lokalrezidivrate signifikant gesenkt und die 5-Jahresüberlebensrate signifikant gesteigert werden [156], [157], [158], [177], [178]. Allerdings konnten Holm et al. eine statistisch signifikante Zunahme von postoperativer Komplikationsrate und eine daraus resultierende Steigerung der langfristigen Morbiditätsrate feststellen [179]. Postoperative Komplikationen wie Wundinfektion und Dehiszenz der Wundränder treten häufiger bei vorbehandelten Patienten auf [156]. Die zahlreichen spätauftretenden Nebenwirkungen und Komplikationen wie beispielsweise Stuhl- und Urininkontinenz, anale Blutabgänge, sexuelle Dysfunktion, kardiovaskuläre Spätfolgen und das Auftreten von Zweitkarzinomen in der bestrahlten Region sollten dem Patienten akkurat erläutert sowie Vor- und Nachteile einer präoperativen Therapie gegeneinander abgewogen werden [156], [157], [180] - [183].

Die bis dato vorliegenden umfangreichen Studien bilden die Grundlage der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ der DGVS [10]. Sie sollten jedoch aus Gründen der Komparabilität und Reliabilität auch kritisch beurteilt werden. Der Therapieentschluss sollte in dafür vorgesehenen spezialisierten Zentren für jeden Patienten individuell gefasst werden. Die Therapieentscheidung sollte unter Berücksichtigung sowohl von Lokalisation des Tumors, TNM-Status und UICC-Stadium als auch im Hinblick auf Strahlenschäden, Compliance, individuellem Leidensdruck und Allgemeinzustand gemeinsam mit Patient und Angehörigen getroffen werden.

#### **4.5 Vergleich der Regressionsgradingsysteme**

Die ersten etablierten Regressionsgradingsysteme zur Beurteilung der strahleninduzierten histologischen Veränderungen bei rektalen Karzinomen sind wie in der Einleitung erläutert das Regressionsgradingsystem nach Dworak et al. sowie das Regressionsgradingsystem der JSCCR [117], [118]. Neben Aussagen über Wirksamkeit der neoadjuvanten Therapie können anhand Regressionsgrading in prospektiven Studien auch Aussagen über Prognose und Überlebenszeit des Patienten getroffen werden. So gilt die komplette

pathologische Remission wie in Kapitel 4.4 erörtert als wichtiger prädiktiver Marker für das langfristige krankheitsfreie Überleben [105], [120], [125], [130], [161].

Mittlerweile sind zahlreiche Systeme eingeführt worden die sich im Wesentlichen in Bezug auf die prozentsatzorientierten „teils gegenläufigen Graduierungen“ von den ursprünglichen Systemen unterscheiden [110], [116]. Wittekind und Oberschmid haben bei Betrachtung, Anwendung und Beurteilung der Systeme mehrere Probleme aufgeworfen: unterschiedliches Ausmaß der Zwischenstände, Unterschiede in der Designation der Regressionsgrade und ungenügende Angaben bezüglich Ausmaß der notwendigen Untersuchungen [114], [116].

Trotz der großen Vielfalt an Regressionsgradingsystemen konnten bislang gute Übereinstimmungen zwischen verschiedenen Beurteilern erzielt werden [114]. Dabei verbessert sich die Reproduzierbarkeit, wenn Regressionsgradingsysteme mit wenigen Kategorien angewendet werden [119], [184]. Zur Einschätzung der Interrater-Reliabilität für die einzelnen Systeme sind diverse Studien unter anderem von Ryan et al., Morgan et al. und Bateman et al. durchgeführt worden mit insgesamt guten bis sehr guten Übereinstimmungen [119], [184], [185].

Derzeit gibt es weder ein national noch ein international einheitlich genutztes Kategoriensystem, wodurch die Vergleichbarkeit von Studien insbesondere in Bezug auf die Korrelation zwischen Regressionsgrading und Prognose erschwert wird [114].

Ein wesentlicher Teil der Fragestellung vorliegender Arbeit betrifft den Vergleich der angewendeten Regressionsgradingsysteme. Es sind insgesamt 6 Regressionsgradingsysteme zur Beurteilung der histopathologischen Präparate angewendet worden. Als einzige Kategorie mit vollständiger Übereinstimmung für alle Systeme hat sich die komplette Tumorregression bewährt. Diskrepanzen gibt es in den Stufen für „moderate bis mäßige“ sowie für „schlechte bis fehlende“ Tumorregression.

Die Regressionsgradingsysteme sind paarweise miteinander verglichen worden. Um die Ergebnisse statistisch auswerten zu können, sind die Klassifikationskategorien der beiden zu vergleichenden Regressionsgradingsysteme in ein dafür neu definiertes System transkribiert

worden. Die dadurch neu erhobenen Daten der beiden vergleichenden Stichproben sind anhand nicht-parametrischer Wilcoxon-Tests auf Gleichheit überprüft worden.

Die Übereinstimmungen der Ergebnisse variieren zwischen 85% für den Vergleich des *Five-point* TRG-Systems nach Ryan et al. mit dem Regressionsgradingsystem nach Rödel et al. und 100% für den Vergleich des *Five-point* TRG-Systems nach Ryan et al. mit dem *Three-point* TRG-System nach Ryan et al..

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Testverhalten zwischen den Regressionsgradingsystemen nach Dworak et al., nach Ryan et al., nach Rödel et al. sowie dem Regressionsgrading-System der JSCCR ermittelt werden.

Im Vergleich zu allen anderen Regressionsgradingsystemen zeigte sich allerdings einen statistisch signifikanten Unterschied in der Verteilungsrichtung der Ergebnisse in höhere Regressionsgrade für das Regressionsgradingsystem nach Werner und Höfler sowie für das Regressionsgradingsystem nach Baldus et al.. Somit werden bei Anwendung dieser Regressionsgradingsysteme signifikant häufiger Kategorien mit stärkerem Regressionsverhalten gewählt. Ein Unterschied zwischen Verteilungsrichtung der Ergebnisse beider Systeme konnte nicht festgestellt werden ( $p=0,157$ ). Die Übereinstimmung beträgt 97%. Eine Erklärung für die Befundeinstufung in tendenziell höhere Regressionsgrade bei Anwendung der Regressionsgradingsysteme nach Werner und Höfler sowie nach Baldus et al. ist die Konstellation der Kategorien beider Systeme. Im Vergleich zu allen anderen Regressionsgrading-Systemen fokussieren das RGS nach Werner und Höfler sowie das RGS nach Baldus et al. auf mehrere Stufen der starken bis kompletten Regression wohingegen eine Einstufung in schwächeres Regressionsverhalten in einer respektive zwei Kategorien erfolgt. Durch das jeweilige Übertragen der Daten in ein neu erstelltes System kann es zu Verlust von Informationsgehalt kommen. Insbesondere die Rationierung von Kategorien bei der Umkodierung in ein System mit weniger Stufen kann zu Verlust von Daten und dadurch zu einer nur bedingt aussagekräftigen Interpretation der Ergebnisse führen.

Einige Autoren befürworten die einheitliche Anwendung eines einfach durchführbaren und niedrigskalierten Regressionsgrading-Systems, welches die

Beobachter-Reproduzierbarkeit optimieren und somit die Vergleichbarkeit von Studien ermöglichen soll. Oberschmid und Wittekind schlagen das *Three-point* TRG-System nach Ryan et al. vor mit einer zusätzlichen Einstufung des Anteils vitaler Tumorzellen in 10%-Schritten [114], [116], [119]. Von anderen Autoren wird das Regressionsgradingsystem nach Werner und Höfler als Erweiterung des von Becker et al. konzipierten Systems zur Beurteilung gastrointestinaler Tumore vorgeschlagen [110], [121].

Wittekind und Tannapfel schlagen die Regressionsgrading-Systeme nach Dworak et al., nach Werner und Höfler sowie das Regressionsgrading-System der JSCCR vor [111]. Das Regressionsgrading-System nach Dworak et al. hat sich in Deutschland bewährt und wird auch von Tischoff und Tannapfel sowie von den S3-Leitlinien „Kolorektales Karzinom“ der DGVS empfohlen [10], [113].

Neid et al. empfehlen mehrere Regressionsgrading-Systeme im Pathologiebefund anzugeben, damit in prospektiven Studien das am besten geeignete System zur Beurteilung von therapeutischen Auswirkungen und Prognose isoliert werden kann [110].

In unklaren Situationen können mittels immunhistochemischen Untersuchungen Tumorexpressionsfaktoren wie beispielsweise p53, EGFR oder CEA auf molekulargenetischer Ebene isoliert und folglich einzelne Tumorzellen im Präparat sichtbar gemacht werden [105], [116], [186], [187], [188]. In diversen Studien wurde bereits die Bedeutung der Expressionsfaktoren in Bezug auf Vorhersage der Wirksamkeit der neoadjuvanten RCT und Prognose des Patienten untersucht. So können spezifische Patientengruppen definiert werden, die in ihrer Biomarker-Expression und den Therapiemöglichkeiten eine Einheit bilden [186], [187], [188].

Zusammenfassend konnten in vorliegender Arbeit statistisch signifikante Unterschiede in Testverhalten und Verteilungsrichtung der Ergebnisse bei zwei Regressionsgradingsystemen ermittelt werden. Dies ist auf deren Kategorisierung zurückzuführen. Klinische Relevanz haben die Ergebnisse insofern, als dass falsch negative oder falsch positive Befunde durch einzelne Tests ermittelt werden sowie entweder zu streng oder nachlässig kategorisiert wird und somit das Therapieverhalten beeinflusst werden kann. Eine komplette Regression ist mit



vollständiger Übereinstimmung für alle Regressionsgradingsysteme die zuverlässigste Kategorie. Da wiederholt gezeigt werden konnte, dass in erster Linie Patienten mit kompletter oder beinahe kompletter Tumorregression eine verbesserte Prognose in puncto Rezidivrate und Überlebensrate haben, sollten Regressionsgradingsysteme angewendet werden, die eben diese Kategorisierungen beinhalten und damit Patientengruppen mit ähnlichem Krankheitsverlauf früh identifiziert werden können [120], [125], [130], [161]. Weiterhin kann ein niedrigskaliertes einfach anzuwendendes Regressionsgrading die Interrater-Reproduzierbarkeit verbessern und die Vergleichbarkeit von Studien ermöglichen [114], [161].

## 5 Schlussfolgerungen

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse zu Korrelationen zwischen Regressionsgrading und klinischen Parametern stimmen mit den Daten aus umfangreich durchgeführten publizierten Studien überein. Es kann davon ausgegangen werden, dass weder Geschlecht und Alter des Patienten noch Lokalisation des Primärtumors einen Einfluss auf das Regressionsverhalten haben. Es konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und zeitlichem Abstand zwischen Beendigung der neoadjuvanten Therapie und chirurgischem Eingriff eruiert werden. Allerdings ist diese eher auf die unterschiedlichen Therapiekonzepte zurückzuführen, da innerhalb der einzelnen Therapiegruppen das Zeitintervall zwischen R(C)T und Operation keinen Einfluss auf das Regressionsverhalten zeigte.

Des Weiteren konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und Therapiekonzept festgestellt werden. Innerhalb der LZK-Patientengruppe zeigte sich häufiger ein stärkeres Regressionsverhalten als in der KZK-Patientengruppe. Vor- und Nachteile beider Therapiekonzepte wie *Downsizing*, *Downstaging*, Ermöglichung der Resezierbarkeit sowie Verbesserung der Lokalkontrolle und Überlebensrate wurden in Kapitel 4.2 ausführlich erläutert.

Weiterhin konnte in der vorliegenden Arbeit eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Regressionsgrading und ypT-Status ermittelt werden. Somit geht starke Tumorregression mit eher kleinen Tumoren einher. Um Aussagen über *Downstaging* treffen zu können, müssen allerdings präoperativ klinisch ermittelte und postoperativ konstatierte Tumorgrößen miteinander verglichen werden. Eine in der Literatur ermittelte Korrelation zwischen Regressionsgrading und ypN-Status konnte nicht bestätigt werden.

In puncto Überlebensanalyse konnte in der vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu den Ergebnissen publizierter Studien weder Regressionsgrading noch ypTNM-Status und UICC-Stadium als prognostische Faktoren identifiziert werden. Mögliche Erklärung hierfür sind die geringe Anzahl an Fällen (n=64) und die

verhältnismäßig kurze Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 20 Monaten. Weiterhin konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit beider unterschiedlich therapierten Patientengruppen herausgearbeitet werden.

Ein wesentlicher Teil der vorliegenden Arbeit hat darin bestanden, die unterschiedlichen angewendeten Regressionsgradingsysteme miteinander zu vergleichen. Insgesamt konnten gute bis sehr gute Übereinstimmungen für alle Regressionsgradingsysteme eruiert werden, wobei sich die komplette Regression bezüglich der Reproduzierbarkeit als zuverlässigste Kategorie herausgestellt hat. Ein statistisch signifikanter Unterschied in Testverhalten mit einer Verteilungsrichtung der Ergebnisse in höhere Regressionsgrade konnte für das Regressionsgradingsystem nach Werner und Höfler sowie für das Regressionsgradingsystem nach Baldus et al. registriert werden. Eine mögliche Erklärung für die Befundeinstufung in tendenziell höhere Regressionsgrade könnte in der Konstellation der Kategorien beider Systeme liegen. Allerdings sind die Ergebnisse wegen des Transkribierens in ein neu erstelltes System und dem daraus resultierenden möglichen Datenverlust nur bedingt aussagekräftig. Wie bereits in Kapitel 4.5 ausführlich diskutiert, kann die Nutzung eines einfachen niedrigskalierten Regressionsgradingsystems zu einer Verbesserung von Reproduzierbarkeit und Komparabilität von Studien führen sowie Qualitätssicherung und klinische Abläufe optimieren.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013
- [2] Zimmermann PD D FB & Papachristofilou A: Epidemiologie, Pathologie und Diagnostik des Rektumkarzinoms. *Coloproctology*, 29(4): 215-224, 2007
- [3] Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K & Powell J (eds): Cancer incidence in five continents, Vol. IV. IARC, Lyon, 1982
- [4] Wagner G: Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms. In: Frühmorgen P, Hrsg. Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms. Berlin Heidelberg New York Tokyo Springer-Verlag: 1-18, 1984
- [5] Robert Koch-Institut (Hrsg.) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin, 2010
- [6] Knöpnadel J, Altenhofen L & Brenner G: Epidemiologie und gesundheitsökonomische Bedeutung des Darmkrebses in Deutschland. *Der Internist*, 44(3), 268-277, 2003
- [7] Parkin M, Bray F, Ferlay J & Pisani P: Global Cancer Statistics 2002, *CA Cancer J Clin*, 55(2): 74–108, 2005
- [8] Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012
- [9] Statistisches Bundesamt: Gesundheit, Todesursachen in Deutschland 2011; Fachserie 12 Reihe 4, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden (Hrsg.), 2012
- [10] Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, P. Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kopp I, Kühnbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, C. Rödel C, Sauer R, Sauerbruch T, Schmitt W, Schmoll HJ, Zeitz M & Selbmann HK: S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII). *Z Gastroenterol* 46: 1-73, 2008
- [11] Bonelli L, Martines H, Conio M, Bruzzi P & Aste H: Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study *International journal of cancer*, 41(4): 513-517, 1988

- [12] Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE & Willett WC: A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 331(25): 1669-1674, 1994
- [13] Johns LE & Houlston RS: A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *The American journal of gastroenterology*, 96(10): 2992-3003, 2001
- [14] Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paoletti C & Gignoux M: Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study. *European Journal of Cancer*, 39(13): 1904-1911, 2003
- [15] Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Bond JH, Waye JD, Schapiro M, Panish JF, Kurtz RC, Shike M, Ackroyd FW, Stewart ET, Skolnick M, Bishop T & the National Polyp Study Workgroup: Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. *New England Journal of Medicine*, 334(2): 82-87, 1996
- [16] Lynch HT, Lanspa S, Smyrk T, Boman B, Watson P & Lynch J: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I & II): Genetics, pathology, natural history, and cancer control, part I. *Cancer genetics and cytogenetics*, 53(2): 143-160, 1991
- [17] Lynch HT, Watson P, Lanspa SJ, Marcus J, Smyrk T, Fitzgibbons RJ Jr, Kreigler M & Lynch JF: Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Diseases of the colon & rectum*, 31(6): 439-444, 1988
- [18] Vasen HF, Watson P, Mecklin JP & Lynch HAT: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*, 116(6): 1453-1456, 1999
- [19] Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Meijers-Heijboer EH, Bertario L, Varesco L, Bisgaard ML, Mohr J, Fodde R & Khan PM: Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology*, 110(4): 1020-1027, 1996
- [20] Vasen HFA, Mecklin JP, Meera Khan P & Lynch HT: The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Diseases of the colon & rectum*, 34(5): 424-425, 1991
- [21] Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L & Srivastava S: A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *Journal of the National Cancer Institute*, 89(23): 1758-1762, 1997
- [22] Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HFA, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN & Srivastava S: Revised Bethesda Guidelines for hereditary

- nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(4): 261-268, 2004
- [23] Möslein G: Hereditäres kolorektales Karzinom. *Der Chirurg*, 79(11): 1038-1046, 2008
- [24] Schmiegel W, Adler G, Frühmorgen P, Fölsch U, Graeven U, Layer P, Petrasch S, Porschen R, Pox C, Sauerbruch T, Schmoll HJ & Zeitz M: Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung: Vorsorge bei Risikopatienten: Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 38(1): 49-75, 2000
- [25] King JE, Dozois RR, Lindor NM & Ahlquist DA: Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. In *Mayo Clinic Proceedings*, 75(1): 57-67, Elsevier, 2000
- [26] Bertario L, Presciuttini S, Sala P, Rossetti C & Pietroiusti M: Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. In *Seminars in surgical oncology*, 10 (3): 225-234, John Wiley & Sons, Inc., 1994
- [27] Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S & Simmang C: Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale - update based on new evidence. *Gastroenterology*, 124(2): 544-560, 2003
- [28] Church JM, McGannon E, Burke C & Clark B: Teenagers with familial adenomatous polyposis. *Diseases of the colon & rectum*, 45(7): 887-889, 2002
- [29] Campbell WJ, Spence RA J & Parks TG: Familial adenomatous polyposis. *British journal of surgery*, 81(12): 1722-1733, 1994
- [30] Welling DR & Beart RW: Surgical alternatives in the treatment of polyposis coli. In *Seminars in surgical oncology*, 3(2): 99-104, John Wiley & Sons, Inc., 1987
- [31] Eaden JA, Abrams KR & Mayberry JF: The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 48(4): 526-535, 2001
- [32] Porschen R & Strohmeyer G: Dysplasie und Karzinomrisiko bei Colitis ulcerosa. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 116(44): 1682-1688, 1991
- [33] Ekobom A, Helmick C, Zack M & Adami HO: Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *New England Journal of Medicine*, 323(18): 1228-1233, 1990
- [34] Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ & Willett WC: Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Annals of internal medicine*, 122(5): 327-334, 1995
- [35] Larsson SC & Wolk A: Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *The American journal of clinical nutrition*, 86(3): 556-565, 2007

- [36] Slattery ML, Potter J, Caan B, Edwards S, Coates A, Ma KN & Berry TD: Energy balance and colon cancer—beyond physical activity. *Cancer Research*, 57(1): 75-80, 1997
- [37] Giovannucci E: Diet, body weight, and colorectal cancer: A summary of the epidemiologic evidence. *Journal of women's health*, 12(2): 173-182, 2003
- [38] Holdstock DJ, Misiewicz JJ, Smith T & Rowlands EN: Propulsion (mass movements) in the human colon and its relationship to meals and somatic activity. *Gut*, 11(2): 91-99, 1970
- [39] Oetllé GJ: Effect of moderate exercise on bowel habit. *Gut*, 32(8): 941-944, 1991
- [40] Slattery ML, Schumacher MC, Smith KR, West DW & Abd-Elghany N: Physical activity, diet, and risk of colon cancer in Utah. *American Journal of Epidemiology*, 128(5): 989-999, 1988
- [41] Bischoff SC: Kolorektales Karzinom—der Einfluss der Ernährung. *Der Onkologe*, 8(3): 271-276, 2002
- [42] McKeown-Eyssen G: Epidemiology of colorectal cancer revisited: Are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 3(8): 687-695, 1994
- [43] Bruce WR, Giacca A & Medline A: Possible mechanisms relating diet and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 9(12): 1271-1279, 2000
- [44] Kune GA & Vitetta L: Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutrition and cancer*, 18(2): 97-111: 1992
- [45] Hsing AW, McLaughlin JK, Chow WH, Schuman LM, Co Chien HT, Gridley G, Bjelke E, Wacholder S & Blot WJ: Risk factors for colorectal cancer in a prospective study among US white men. *International journal of cancer*, 77(4): 549-553, 1998
- [46] Heineman EF, Zahm SH, McLaughlin JK & Vaught JB: Increased risk of colorectal cancer among smokers: Results of a 26-year follow-up of us veterans and a review. *International journal of cancer*, 59(6), 728-738, 1994
- [47] Seitz HK, Simanowski UA, Homann N & Waldherr R: Cell proliferation and its evaluation in the colorectal mucosa: effect of ethanol. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 36(8): 645-655, 1998
- [48] Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC., Kampman E & Norat T: Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *British Medical Journal*, 343: 1-20, 2011
- [49] van Duijnhoven FJB, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, Casagrande C, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Thorlacius-Ussing O, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Nöthlings U, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Misirli G, Palli D, Sieri S, Panico S,

- Tumino R, Vineis P, Peeters PHM, van Gils CH, Ocké MC, Lund E, Engeset D, Skeie G, Rodríguez Suárez L, González CA, Sánchez MJ, Dorransoro M, Navarro C, Barricarte A, Berglund G, Manjer J, Hallmans G, Palmqvist R, Bingham SA, Khaw KT, Key TJ, Allen NE, Boffetta P, Slimani N, Rinaldi S, Gallo V, Norat T & Riboli E: Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *The American journal of clinical nutrition*, 89(5): 1441-1452, 2009
- [50] Jacobs LR: Fiber and colon cancer. *Gastroenterology Clinics of North America*, 17(4): 747-760, 1988
- [51] Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH Jr, Beck GJ, Bond JH, Colacchio TA, Collier JA, Frankl HD, Haile RW, Mandel JS, Nierenberg DW, Rothstein R, Snover DC, Stevens MM, Summers RW & van Stolk RU for the Polyp Prevention Study Group: A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *New England Journal of Medicine*, 331(3): 141-147, 1994
- [52] Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG & Gluud C: Systematic review: primary and secondary prevention of gastrointestinal cancers with antioxidant supplements. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 28(6): 689-703, 2008
- [53] Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA & Speizer FE: Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *New England Journal of Medicine*, 323(24): 1664-1672, 1990
- [54] Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A & Willett WC: Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer research*, 54(9): 2390-2397, 1994
- [55] Bartsch H, Nair J & Owen RW: Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis*, 20(12): 2209-2218, 1999
- [56] Kossoy G, Madar Z, Ben-Hur H, Gal R, Stark A, Cohen O & Zusman I: Transplacental effect of a 15% olive-oil diet on functional activity of immune components in the spleen and colon tumors of rat offspring. *Oncology reports*, 8(5): 1045-1049, 2001
- [57] Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD & Heath CW Jr: Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Research*, 53(6): 1322-1327, 1993
- [58] Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, Petrelli N, Pipas JM, Karp DD, Loprinzi CL, Steinbach G & Schilsky R: A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *New England Journal of Medicine*, 348(10): 891-899, 2003
- [59] Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, Petrelli N, Pipas JM, Karp DD, Loprinzi CL, Steinbach G & Schilsky R: A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 348(10): 883-890, 2003



- [60] Fernandez E, La Vecchia C, Franceschi S, Braga C, Talamini R, Negri E & Parazzini F: Oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. *Epidemiology*, 9(3): 295-300, 1998
- [61] Jao SW, Beart RW Jr, Reiman HM, Gunderson LL & Ilstrup DM: Colon and anorectal cancer after pelvic irradiation. *Diseases of the Colon & Rectum*, 30(12): 953-958, 1987
- [62] Black III WC & Ackerman LV: Carcinoma of the large intestine as a late complication of pelvic radiotherapy. *Clinical radiology*, 16(3): 278-281, 1965
- [63] Herold G & Mitarbeiter: Innere Medizin, eine vorlesungsorientierte Darstellung. Hrsg. Gerd Herold, Köln: 482ff, 2012
- [64] Muto T, Bussey HJR and Morson BC: The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 36(6): 2251-2270, 1975
- [65] Morson BC: Die Adenom-Karzinom-Sequenz im Dickdarm. In: Gall FP, Hermanek P, Schweiger M (Hrsg): Das Rektumkarzinom, Geschichte, Epidemiologie, Pathologie, Diagnose und Therapie. Perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen, 1982
- [66] Hermanek P: Histopathologie kolorektaler Polypen und Karzinome (Adenom-Karzinom-Sequenz. In: Frühmorgen P, Hrsg. Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms. Berlin Heidelberg New York Tokyo Springer-Verlag: 31-41, 1984
- [67] Gillespie PE, Chambers TJ, Chan KW, Doronzo F, Morson BC & Williams CB: Colonic adenomas--a colonoscopy survey. *Gut*, 20(3): 240-245, 1979
- [68] Hermanek, P: Evolution and pathology of rectal cancer. *World journal of surgery*, 6(5): 502-509, 1982
- [69] Shamsuddin AM, Kato YO, Kunishima N, Sugano H & Trump BF: Carcinoma in situ in nonpolypoid mucosa of the large intestine report of a case with significance in strategies for early detection. *Cancer*, 56(12): 2849-2854, 1985
- [70] Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, Matsui T, Aizawa S & Ishikawa E: Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. *Cancer*, 64(5): 1138-1146, 1989
- [71] Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Cauvin JM & Hillon P: Adenoma-carcinoma sequence or "de novo" Carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. *Cancer*, 69(4): 883-888, 1992
- [72] Fearon ER & Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5): 759-767, 1990
- [73] Lengauer C, Kinzler KW & Vogelstein B: Genetic instabilities in human cancers. *Nature*, 396(6712): 643-649, 1998
- [74] Peinado MA, Malkhosyan S, Velazquez A & Perucho M: Isolation and characterization of allelic losses and gains in colorectal tumors by

- arbitrarily primed polymerase chain reaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(21): 10065-10069, 1992
- [75] Ionov J, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D & Perucho M: Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 363: 558-561, 1993
- [76] Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin JP, Järvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR, Petersen GM, Kinzler KW, Vogelstein B & de la Chapelle A: Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*, 260(5109): 812-816, 1993
- [77] Thibodeau SN, Bren G & Schaid D: Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*, 260(5109): 816-819, 1993
- [78] Peltomäki P, Lothe RA, Aaltonen LA, Pylkkänen L, Nystrom-Lahti M, Seruca R, David L, Holm R, Ryberg D, Haugen A, Brøgger A, Børresen AL & de la Chapelle A: Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer Research*, 53(24): 5853-5855, 1993
- [79] Rüschoff J, Bocker T, Schlegel J, Stumm G & Hofstaedter F: Microsatellite instability: new aspects in the carcinogenesis of colorectal carcinoma. *Virchows Archiv*, 426(3): 215-222, 1995
- [80] Peltomäki P, Aaltonen LA, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin JP, Järvinen H, Green JS, Jass JR, Weber JL, Leach FS, Petersen GM, Hamilton SR, de la Chapelle A & Vogelstein B: Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science*, 260(5109): 810-812, 1993
- [81] Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, Kane M & Kolodner R: The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*, 75(5): 1027-1038, 1993
- [82] Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, Kane M, Earabino C, Lipford J, Lindblom A, Tannergard P, Bollag DC, Nordenskjöld M, Fishel R, Kolodner R & Liskay RM: Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH 1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature*, 368(6468): 258-261, 1994
- [83] Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei YF, Carter KC, Ruben SM, Rosen CA, Haseltine WA, Fleischmann RD, Fraser CM, Adams MD, Venter JC, Dunlop MG, Hamilton SR, Peterson GM, de la Chapelle A, Vogelstein B & Kinzler KW et al.: Mutations of two P/WS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature*, 371(6492): 75-80, 1994
- [84] Papadopoulos N: Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science*, 263(5153): 1625-1629, 1994
- [85] Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parson R, Peltomäki P, Sistonen P, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M, Guan XY, Zhang J, Meltzer PS, Yu JW, Kao FT, Chen DJ, Cerosaletti KM, Fournier REK, Todd S, Lewis T, Leach RJ, Naylor SL, Weissenbach J,

- Mecklin JP, Järvinen H, Petersen GM, Hamilton SR, Green J, Jass J, Watson P, Lynch HT & Trent JM: Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell*, 75(6): 1215-1225, 1993
- [86] Lindblom A, Tannergård P, Werelius B & Nordenskjöld M: Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature genetics*, 5(3): 279-282, 1993
- [87] Lynch HT & de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*, 348(10): 919-932, 2003
- [88] Leong AF: Selective total mesorectal excision for rectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*, 43(9): 1237-1240, 2000
- [89] Heald RJ, Moran BJ, Ryall RH, Sexton R & MacFarlane JK: Rectal Cancer: The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978-1997. *Arch Surg*, 133(8): 894-899, 1998
- [90] Heald RJ, Husband EM & Ryall RD: The mesorectum in rectal cancer surgery- the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*, 69(10): 613-616, 1982
- [91] Daniels IR & RJ Heald: The surgical principles of managing colorectal cancer. In: Cassidy J, Johnston P, Van Cutsem E (eds): Colorectal Cancer. New York: informa healthcare USA inc.: 151-161, 2007
- [92] Havenga K, Enker WE, McDermott K, Cohen AM, Minsky BD & Guillem J: Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *Journal of the American College of Surgeons*, 182(6): 495-502, 1996
- [93] Wibe A, Møller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, Langmark F, Myrvold HE & Søreide O for the Norwegian rectal cancer group: A national strategic change in treatment policy for rectal cancer - Implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 45(7): 857-866, 2002
- [94] Schlag PM: Kolorektales Karzinom, Teil1: Chirurgie. *Der Onkologe*, 8(suppl 1): 6-8, 2002
- [95] Hermanek P: Onkologische und histopathologische Grundlagen einer lokalen Therapie in kurativer Intention. In: Lokale Therapie des Rektumkarzinoms. Berlin Heidelberg Springer-Verlag: 7-14, 1994
- [96] Matzel KE, Merkel S & Hohenberger W: Lokale Therapieprinzipien beim Rektumkarzinom. *Chirurg*, 74(10): 897-904, 2003
- [97] Krook JE, Moertel CG, Gunderseon LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA, Twito DI, Morton RF, Veeder MH, Witzig TE, Cha S & Vidyarthi SC: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 324(11): 709-715, 1991
- [98] Berardi R: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N engl j Med*, 312 (23): 1465-1472, 1985

- [99] Thomas PR & Lindblad AS: Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiotherapy and Oncology*, 13(4): 245-252, 1988
- [100] Hatfield P & Sebag-Montefiore D: The use of radiotherapy in rectal cancer. *Scandinavian journal of surgery*, 92(1): 65-73, 2003
- [101] Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M & Bedenne L: Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *Journal of Clinical Oncology*, 24(28): 4620-4625, 2006
- [102] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H & Raab R for the german rectal cancer study group: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 351(17): 1731–1740, 2004
- [103] Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T & Rödel C: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *Journal of Clinical Oncology*, 30(16): 1926-1933, 2012
- [104] Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A & Collette L: Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results—EORTC 22921. *Journal of Clinical Oncology*, 23(24): 5620-5627, 2005
- [105] Tischoff I & Tannapfel A: Die Pathologie in Therapiekontrolle und-planung beim Rektumkarzinom. *Der Onkologe*, 16(8): 764-770, 2010
- [106] Hermanek P: Aufgaben des Pathologen bei Diagnose und Therapie. In: Gall FP, Hermanek P, Schweiger M (Hrsg): *Das Rektumkarzinom, Geschichte, Epidemiologie, Pathologie, Diagnose und Therapie*. Perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen, 1982
- [107] Sinn HP, Hermanek P, Wagner G & Wittekind C: *Organspezifische Tumordokumentation*. 3. Aufl. Empfehlungen zu Dokumentationsinhalten für Studien, Internetfassung („OTD-3-Internet“, Version 1.20, Dezember 2007), Deutsche Krebsgesellschaft E.V., 2002
- [108] World Health Organization: *International statistical classification of diseases and related health problems, ICD-10*. Third edition, Tenth revision, Geneva, 1994
- [109] Wittekind C & Meyer HJ: *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. John Wiley & Sons, 2010

- [110] Neid M, Tannapfel A & Wittekind CH: Gastrointestinale Tumoren, Histologisches Regressionsgrading nach neoadjuvanter Therapie. *Der Onkologe*, 14(4): 409-418, 2008
- [111] Wittekind C & Tannapfel A: Regressionsgrading des präoperativ-radiochemotherapierten Rektumkarzinoms, Eine Bestandsaufnahme. *Der Pathologe*, 24(1): 61-65, 2003
- [112] Wittekind C & Meyer HJ (Eds.): TNM: Klassifikation maligner Tumoren. John Wiley & Sons, 2013
- [113] Tischoff I & Tannapfel A: Regressionsgrading bei gastrointestinalen Tumoren. *Der Pathologe*, 33(1): 53-60, 2012
- [114] Wittekind C & Oberschmid B: Pathologisches Staging und Response-Evaluation beim Rektumkarzinom. *Der Chirurg*, 83(5): 423-429, 2012
- [115] Multhoff G, Gaipf US & Niedermann G: Die Rolle der Strahlentherapie bei der Induktion von Antitumor-Immunantworten. *Strahlentherapie und Onkologie*, 188(3): 312-315, 2012
- [116] Wittekind C & Oberschmid B: Nutzung von Tumorklassifikationen nach neoadjuvanter Therapie. *Der Onkologe*, 15(11): 1155-1166, 2009
- [117] Dworak O, Keilholz L & Hoffmann A: Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *International journal of colorectal disease*, 12(1): 19-23, 1997
- [118] Japanese society for cancer of the colon and rectum: Japanese classification of colorectal carcinoma, First English edition, Kanehara & Co., Ltd., Tokyo: 81-82, 1997
- [119] Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, O'Donoghue DP, Moriarty M, Fennelly D & Sheahan K: Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*, 47(2): 141-146, 2005
- [120] Rödel C, Martus P, Papadoupoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R & Wittekind C: Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(34): 8688-8696, 2005
- [121] Werner M und Höfler H: Pathologie. In Roder JD, Stein HJ & Fink U (Hrsg): Therapie gastrointestinaler Tumoren. Prinzipien der chirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 45-53, 2000
- [122] Baldus SE, Mönig SP, Schröder W, Metzger R, Lang S, Zirbes TK, Thiele J, Müller RP, Dienes HP, Hölscher AH & Schneider PM: Regression von Ösophaguskarzinomen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie. Kriterien der histopathologischen Evaluation. *Der Pathologe*, 25(6): 421-427, 2004
- [123] Becker K, Fumagalli U, Mueller JD, Fink U, Siewert JR & Höfler H: Neoadjuvant chemotherapy for patients with locally advanced gastric carcinoma. *Cancer*, 85(7): 1484-1489, 1999

- [124] Weiß C: Basiswissen Medizinische Statistik. Springer DE, 2010
- [125] Beddy D, Hyland JMP, Winter DC, Lim C, White A, Moriarty M, Armstrong J, Fennelly D, Gibbons D & Sheahan K: A simplified tumor regression grade correlates with survival in locally advanced rectal carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Annals of Surgical Oncology*, 15(12): 3471-3477, 2008
- [126] de Campos-Lobato LF, Stochhi L, da Luz Moreira A, Geisler D, Dietz DW, Lavery IC, Fazio VW & Kalady MF: Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence. *Annals of Surgical Oncology*, 18(6): 1590-1598, 2011
- [127] Belluco C, De Paoli A, Canzonieri V, Sigon R, Fornasarig M, Buonadonna A, Boz G, Innocente R, Perin T, Cossaro M, Polesel J & De Marchi F: Long-term outcome of patients with complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for cT3 rectal cancer: implications for local excision surgical strategies. *Annals of surgical oncology*, 18(13): 3686-3693, 2011
- [128] Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Taylor CW, Aguilar PS & Khanduja KS: T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Diseases of the colon & rectum*, 45(7): 895-903, 2002
- [129] Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, Calvo FA, García-Aguilar J, Glynne-Jones R, Haustermanns K, Mohiuddin M, Pucciarelli S, Small W Jr, Suárez J, Theodoropoulos G, Biondo S, Beets-Tan RG & Beets GL: Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *The lancet oncology*, 11(9): 835-844, 2010
- [130] Eich HT, Stipien A, Zimmermann C, Hellmich M, Metzger R, Hölscher A & Müller RP: Neoadjuvant radiochemotherapy and surgery for advanced rectal cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 187(4): 225-230, 2011
- [131] Weitz J, Schalhorn A, Kadmon M, Krempien R & Büchler M: Kolon- und Rektumkarzinom. In Hiddemann W. & Bartram C (Hrsg.): *Die Onkologie*. 2., aktualisierte Auflage, Springer-Verlag: 848-897, 2010
- [132] Al-Taie O, Mörk H, Seufert J, Treis H, Jakob F & Scheurlen M: Hereditäres Non-Polyposis kolorektales Karzinom (HNPCC) Aktuelle Übersicht zur Ätiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie. *Medizinische Klinik*, 96(9): 529-538, 2001
- [133] Elsaleh H, Joseph D, Grieco F, Zeps N, Spry N & Iacopetta B: Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *The Lancet*, 355(9217): 1745-1750, 2000
- [134] Hemminki A, Mecklin JP, Järvinen H, Aaltonen LA & Joensuu H: Microsatellite instability is a favorable prognostic indicator in patients

- with colorectal cancer receiving chemotherapy. *Gastroenterology*, 119(4): 921-928, 2000
- [135] Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, Wong D, Paty PB, Weiser M, Temple L, Saltz L, Jinru S & Guillem JG: Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Diseases of the colon & rectum*, 47(3): 279-286, 2004
- [136] Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery I C & Fazio VW: Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Annals of surgery*, 250(4): 582-589, 2009
- [137] Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM & Rabau M: An Interval > 7 Weeks between Neoadjuvant Therapy and Surgery Improves Pathologic Complete Response and Disease-Free Survival in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Annals of surgical oncology*, 15(10): 2661-2667, 2008
- [138] Francois Y: Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 17(8): 2396-2396, 1999
- [139] Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Hermans J, van de Velde CJH, Leer JWH & van Krieken JHJM: No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol*, 19(7): 1976-1984, 2001
- [140] Zimmermann F & Molls M: Indikationen zur neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom. *Der Chirurg*, 74(10): 887-896, 2003
- [141] Glehen O, Chapet O, Adham M, Nemoz JC & Gerard JP: Long-term results of the Lyons R90-01 randomized trial of preoperative radiotherapy with delayed surgery and its effect on sphincter-saving surgery in rectal cancer. *British journal of surgery*, 90(8): 996-998, 2003
- [142] Stein DE, Mahmoud NN, Anné PR, Rose DG, Isenberg GA, Goldstein SD, Mitchell E & Fry RD: Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Diseases of the colon & rectum*, 46(4): 448-453, 2003
- [143] Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Nunes dos Santos RM, Kiss D, Gama-Rodrigues J & Ceconello I: Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 71(4): 1181-1188, 2008
- [144] Lauber K, Ernst A, Orth M, Herrmann M & Belka C: Dying cell clearance and its impact on the outcome of tumor radiotherapy. *Frontiers in oncology*, Volume 2 (article 116): 1-14, 2012
- [145] Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, Kryj M, Oledzki J, Szmeja J, Sluszniaik J,

- Serkies K, Kladny J, Pamucka M & Kukolowicz P: Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 72(1): 15–24, 2004
- [146] Vauthey JN, Marsh R de W, Zlotecki RA, Abdalla EK, Solorzano CC, Bray EJ, Freeman ME, Lauwers GY, Kubilis PS, Mendenhall WM, & Copeland EM: Recent advances in the treatment and outcome of locally advanced rectal cancer. *Annals of surgery*, 229(5): 745-754, 1999
- [147] Stipa F, Chessin DB, Shia JS, Paty PB, Weiser M, Temple LKF, Minsky BD, Wong wD & Guillem JG: A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Annals of surgical oncology*, 13(8): 1047-1053, 2006
- [148] Frey B, Rubner Y, Wunderlich R, Weiss EM, Pockley, AG, Fietkau R & Gaipl US: Induction of abscopal anti-tumor immunity and immunogenic tumor cell death by ionizing irradiation-implications for cancer therapies. *Current medicinal chemistry*, 19(12): 1751-1764, 2012
- [149] Vivier E, Tomasello, E, Baratin M, Walzer T & Ugolini S: Functions of natural killer cells. *Nature immunology*, 9(5): 503-510, 2008
- [150] Schnurr M, Galambos P, Scholz C, Dauer M, Krug A, Hartmann G, Eigler A & Endres S: Dendritische Zellen–Träger tumorgerichteter Immuntherapie. *Deutsches Ärzteblatt*, 99(37): A2408-2416, 2002
- [151] Lee Y, Auh SL, Wang Y, Burnette B, Wang Y, Meng Y, Beckett M, Sharma R, Chin R, Tu T, Weichselbaum RR & Fu YX: Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood*, 114(3): 589-595, 2009
- [152] Senan S, Palma DA & Lagerwaard FJ: Stereotactic ablative radiotherapy for stage I NSCLC: recent advances and controversies. *Journal of thoracic disease*, 3(3), 189-196, 2011
- [153] Sturdza A, Dimopoulos J & Lettmayer A: Brachytherapie des Zervixkarzinoms. *Der Gynäkologe*, 42(12): 941-948, 2009
- [154] Budach W, Belka C & Bamberg M: Stellenwert der Radio-und Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom. *Der Onkologe*, 4(suppl 1): S40-S48, 1998
- [155] Lugade AA, Moran JP, Gerber SA, Rose RC, Frelinger JG & Lord EM: Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor. *The Journal of Immunology*, 174(12): 7516-7523, 2005
- [156] Cedermark B, Johansson H & Rutqvist LE: The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. *Cancer*, 75(9): 2269-2275, 1995



- [157] Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE & Cedermark B: The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Cancer*, 92(4): 896-902, 2001
- [158] Pahlman L & Glimelius B: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *New Engl J Med*, 336(14): 980-987, 1997
- [159] Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA, Zero JM, Zekoski DA, Poysse LF, Richter MP & Kligerman MM: A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 12(9): 1565-1573, 1986
- [160] Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M & Coucke P: Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer*, 94(4): 1121-1130, 2002
- [161] Losi L, Luppi G, Gavioli M, Iachetta F, Bertolini F, D'Amico R, Jovic G, Bertoni F, Falchi AM & Conte PF: Prognostic value of Dworak grade of regression (GR) in patients with rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy. *International journal of colorectal disease*, 21(7): 645-651, 2006
- [162] Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert R & Höfler H: Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*, 98(7): 1521-1530, 2003
- [163] Janjan NA, Crane C, Feig BW, Cleary K, Dubrow R, Curley S, Vauthey JN, Lynch P, Ellis LM, Wolff R, Lenzi R, Abbruzzese J, Pazdur R, Hoff P, Allen P, Brown T & Skibber J: Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *American journal of clinical oncology*, 24(2): 107-112, 2001
- [164] Rosenberg R, Nekarda H, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Höfler H, Molls M & Siewert JR: Histopathological response after preoperative radiochemotherapy in rectal carcinoma is associated with improved overall survival. *Journal of surgical oncology*, 97(1): 8-13, 2008
- [165] Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Saltz LB, Goodman KA, Minsky BD, Wong WD & Weiser MR: Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer*, 113(1): 57-64, 2008
- [166] Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, Shia J, Mazumdar M, Enker W, Paty PB, Weiser MR, Klimstra D, Saltz L, Minsky BD & Wong WD: Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Annals of surgery*, 241(5): 829, 2005
- [167] Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Madhu M, Paty PB, Wong WD, Larson SM, Cohen AM & Guillem JG: Long-term prognostic

- significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Annals of surgery*, 236(1): 75-81, 2002
- [168] Machiels JP, Aydin S, Bonny MA, Hammouch F & Sempoux C: What is the best way to predict disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer patients: tumor regression grading, nodal status, or circumferential resection margin invasion? *Journal of clinical oncology*, 24(8): 1319-1319, 2006
- [169] Mawdsley S: Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 63(3): 745-752, 2005
- [170] Kim NK, Baik SH, Seong JS, Kim H, Roh JK, Lee KY, Sohn SK & Cho CH: Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer: Impact of postirradiated pathologic downstaging on local recurrence and survival. *Annals of surgery*, 244(6): 1024-1030, 2006
- [171] Bouzourene H, Bosman FT, Matter M & Coucke P: Predictive factors in locally advanced rectal cancer treated with preoperative hyperfractionated and accelerated radiotherapy. *Human pathology*, 34(6): 541-548, 2003
- [172] Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic –Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A & Ollier JC: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 355(11), 1114-1123, 2006
- [173] Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M & Kryj M: Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *British Journal of Surgery*, 93(10): 1215-1223, 2006
- [174] Bosset JFCalais G, Daban A, Berger C, Radosevic-Jelic L, Maingon P, Bardet E, Pierart M & Briffaux A: Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance: report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *European Journal of Cancer*, 40(2): 219-224, 2004
- [175] Pålman L & Glimelius B: Pre-or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Annals of surgery*, 211(2): 187-195, 1990
- [176] Sauer R, Fietkau M, Raab R & Wittekind C: Adjuvante und neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. Protokoll CAO/ARO/AIO 94. *Der Onkologe*, 6(6): 584-586, 2000
- [177] Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJT, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken HJM, Leer JWH & van de Velde CJH: Preoperative radiotherapy combined with total

- mesorectal excision for resectable rectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 345(9): 638-646, 2001
- [178] Peeters KC, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW & van de Velde CJH: The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Annals of surgery*, 246(5): 693-701, 2007
- [179] Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE & Cedermark B: Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma: Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer*, 78(5): 968-976, 1996
- [180] Ulrich A, Weitz J & Büchler MW: Strahlentherapie bei Rektumkarzinom. *Der Chirurg*, 80(4): 266-273, 2009
- [181] Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U & Glimelius B: Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *Journal of clinical oncology*, 23(25): 6126-6131, 2005
- [182] Pollack J, Holm T, Cedermark B, Altman D, Holmström B, Glimelius B & Mellgren A: Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer. *British Journal of surgery*, 93(12): 1519-1525, 2006
- [183] Peeters KCMJ, van de Velde CJH, Leer JWH, Martijn H, Junggeburst JMC, Kranenbarg EK, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ & Marijnen CAM: Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients - A Dutch colorectal cancer group study. *Journal of Clinical Oncology*, 23(25): 6199-6206, 2005
- [184] Bateman AC, Jaynes E & Bateman AR: Rectal cancer staging post neoadjuvant therapy—how should the changes be assessed? *Histopathology*, 54(6): 713-721, 2009
- [185] Morgan MJ, Koorey DJ, Painter D, Findlay M, Tran K, Stevens G & Solomon MJ: Histological tumour response to pre-operative combined modality therapy in locally advanced rectal cancer. *Colorectal disease*, 4(3): 177-183, 2002
- [186] Kuremsky JG, Tepper JE & McLeod HL: Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 74(3): 673-688, 2009
- [187] Zlobec I, Vuong T, Compton CC, Lugli A, Michel RP, Hayashi S & Jass JR: Combined analysis of VEGF and EGFR predicts complete tumour response in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy. *British journal of cancer*, 98(2): 450-456, 2008
- [188] Bengala C, Bettelli S, Bertolini F, Sartori G, Fontana A, Malavasi N, Depenni R, Zironi S, Del Giovane C, Luppi G & Conte PF: Prognostic role of EGFR gene copy number and KRAS mutation in patients with locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *British journal of cancer*, 103(7): 1019-1024, 2010

## **Danksagung**

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. H. E. Gabbert und Frau Universitätsprofessorin Dr. med. I. Esposito danke ich für die Möglichkeit meine Dissertation im Institut für Pathologie und Funktionsbereich Cytopathologie im Universitätsklinikum Düsseldorf durchführen zu können.

Weiterhin danke ich Herrn Universitätsprofessor Dr. med. W. Budach sowie allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Universitätsklinikums Düsseldorf für das Bereitstellen der klinischen Daten sowie die Unterstützung bei Fragen.

Besonders herzlich danke ich Herrn Universitätsprofessor Dr. med. S. E. Baldus für die ausgezeichnete Betreuung, die konstruktiven Ratschläge sowie die ergiebigen Gespräche. Seine beständige Unterstützung hat maßgeblich zum Gelingen der Doktorarbeit beigetragen.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. med. C. Matuschek für Ihren entschlossenen Einsatz und das Einbringen wertvoller Gedanken.

Ein weiterer Dank gilt allen Mitarbeitern des Institutes für Pathologie und Funktionsbereich Cytopathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Essen/Duisburg, des Institutes für Pathologie in Gerresheim und des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums in Köln, sowie allen Praxen für Pathologie, die die Gewebeproben zur Verfügung gestellt haben.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, 02.09.2015

Estelle Ihry