

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel

**Ist der Abstand zur mesorektalen Faszie bei T3N0 Rektumkarzinomen
ein unabhängiger Risikofaktor für ein Lokalrezidiv oder das Lang-
zeitüberleben.**

Dissertation

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

vorgelegt von
Atosa Hosseini

2019

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. N. Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. W. T. Knoefel

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. S. vom Dahl

Meiner geliebten Familie gewidmet.

Zusammenfassung

Die Subentität T3N0 (UICC-Stadium IIA) tritt unter den kolorektalen Karzinomen zu 30% auf und wird derzeit neoadjuvant und adjuvant therapiert sowie in kurativer Intention mithilfe einer adäquaten TME operativ versorgt [3]. Der CRM wird bislang nicht berücksichtigt, hat aber möglicherweise einen hohen prädiktiven Wert für das Auftreten eines Lokalrezidives, für die Metastasenentwicklung und für das Gesamtüberleben [27; 38]. Für die Indikationsstellung zur neoadjuvanten Therapie ist der CRM gut geeignet, da dieser präoperativ im MRT präzise bestimmt werden kann [27]. Aufgrund der Nichtbeachtung des CRM kommt es möglicherweise zu einer Übertherapie der Patienten mit entsprechenden Nebenwirkungen.

In der vorliegenden Dissertationsschrift wird am eigenen Patientengut die Subentität T3N0 dahingehend untersucht, ob der CRM einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Lokalrezidives darstellt. Außerdem untersuchten wir das Langzeitüberleben sowie das rezidivfreie Überleben des Gesamtkollektivs. Hierzu wurden alle Patienten (n = 35) mit einem T3N0M0-Rektumkarzinom eingeschlossen, die kurativ im Sinne einer R0-Resektion von 1997 bis 2009 operiert wurden. Die histopathologischen Schnittpräparate wurden retrospektiv untersucht, der CRM ausgemessen und mit den klinischen *Follow up* Daten verglichen. Die 5-Jahres-Überlebensrate für das Gesamtkollektiv betrug 82,7%. Statistische Signifikanz lag nicht vor. Tendenziell wurde eine Verbesserung der kurativen Behandlung bei Erreichen eines CRM ≥ 5 mm festgestellt.

Summary

The subentity T3N0 (UICC-Stadium IIA) makes 30% of colorectal cancer. These patients receive preoperative and postoperative (chemo-) radiotherapy as well as adequate surgical resection (total mesorectal excision) [3]. Circumferential resection margin is not considered, although it probably is a high predictor for local recurrence, distant metastases and overall survival [27; 38]. CRM can be measured accurately via MRI and can be used to indicate preoperative (chemo-) radiotherapy [27]. Because CRM was not considered probably appropriate side effects appear due to an overtreatment.

In this retrospective study T3N0-patients were analysed to answer if CRM is an independent prognostic factor for local recurrence, disease-free survival and overall survival. We assessed all patients (n = 35) showing T3N0-rectal cancer being curatively treated by R0 resection from 1997 to 2009. Histopathological slide preparations were examined to measure CRM and to compare the results to clinical follow up data. The overall five-year survival rates were 82,7%. Statistical significance was not performed. A tendency to improve curative treatment was found for a CRM clearance of 5 mm or more.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AFAP	attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis
APC	adenomatöse Polyposis coli
APR	abdominoperineale Rektumexstirpation
ASA	American Society of Anesthesiologists
CEA	Carcinoembryonales Antigen
cm	Zentimeter
CRM	zirkumferentieller Resektionsrand
CS	clinical staging
CT	Computertomographie
cTNM	computertomographische TNM-Beurteilung
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
ff.	nachfolgend
FOBT	fecal occult blood test
Gy	Gray
HNPCC	hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom
i.v.	intravenös
M.	Musculus
MAP	MUTYH-assoziierte Polyposis
mm	Millimeter
mrCRM	im MRT prädizierter CRM
mrCRM+	im MRT prädizierter positiver CRM
MRT	Magnetresonanztomographie
MSS	Mikrosatelliteninstabilität
n	Anzahl der Merkmalsausprägungen
Nn.	Nervi
p.o.	per os
pCRM	pathohistologisch ermittelter CRM
PME	partielle mesorektale Exzision
pTNM	histopathologische TNM-Beurteilung
s.	siehe
TAR	tiefe anteriore Rektumresektion
TME	totale mesorektale Exzision
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
uTNM	sonographische TNM-Beurteilung
V.	Vena

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Das Rektumkarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese	1
1.1.2 Anatomie und Histopathologie	3
1.1.3 Stadieneinteilung und Tumor-Grading	5
1.1.4 Diagnostik.....	9
1.1.4.1 Screening	9
1.1.4.2 Staging	10
1.1.5 Therapie	11
1.1.5.1 Kurative operative Therapie.....	12
1.1.5.2 Neoadjuvante Therapie	13
1.1.5.3 Adjuvante Therapie.....	14
1.1.6 Prognose	15
1.1.7 Nachsorge	16
1.1.8 Die Subentität T3N0	17
1.1.9 Die Bedeutung des zirkumferentiellen Resektionsrandes (CRM)	18
1.2 Ziel der Arbeit.....	19
2 Patienten und Methoden	21
2.1 Patientenkollektiv	21
2.2 Methoden	22
2.2.1 Datenerhebung.....	22
2.2.1.1 Klinische Daten.....	22
2.2.1.2 Bestimmung des CRM.....	23
2.2.1.3 Statistische Auswertung	23
2.2.2 Operationstechniken.....	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Patientenkollektiv	26
3.1.1 Alter und Geschlecht	26

3.1.2	Komorbiditäten und ASA-Physical Status	27
3.1.3	Stadium und Höhenlokalisierung des Rektumkarzinoms	29
3.2	Operative Therapie	30
3.2.1	Operationstechniken	30
3.2.2	Intraoperative und postoperative Komplikationen	31
3.2.3	Perioperative Mortalität	32
3.2.4	Hospitalisierungsdauer	32
3.2.5	Verweildauer auf der Intensivstation	33
3.2.6	Histologie mit Anzahl der entfernten Lymphknoten.....	34
3.2.7	CRM	35
3.3	Adjuvante und Neoadjuvante Therapie	35
3.4	Outcome und Langzeitergebnisse	38
3.4.1	Lokalrezidive	38
3.4.2	Rezidivfreies Überleben	51
3.4.3	Langzeitüberleben	78
3.4.4	Outcome und Langzeitergebnisse - Fazit	104
4	Diskussion	106
4.1	Diskussion der eigenen Ergebnisse	106
4.2	Patientenkollektiv	108
4.3	Stadium und Höhenlokalisierung	109
4.4	Lokalrezidivrate	110
4.5	CRM als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs und das Langzeitüberleben	114
4.6	Indikationsstellung zur neoadjuvanten Therapie anhand des CRM	122
4.7	Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie	124
4.8	Schlussfolgerung: Ist der Abstand zur mesorektalen Faszie bei T3N0 Rektumkarzinomen ein unabhängiger Risikofaktor für ein Lokalrezidiv oder das Langzeitüberleben	126
4.9	Beschränkungen der Studie	129
5	Literaturverzeichnis	130

1 Einleitung

1.1 Das Rektumkarzinom

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

Das kolorektale Karzinom stellt in Deutschland aktuell die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Frauen und die dritthäufigste Tumorerkrankung bei Männern sowie die dritthäufigste Todesursache bei Frauen und die zweithäufigste Todesursache bei Männern dar [1]. Dabei wird zwischen Kolon und Rektum nicht unterschieden.

55-60% der kolorektalen Karzinome sind im Rektum lokalisiert, in Rektum und Sigma zusammen 80%.

Die Verteilung der kolorektalen Karzinome weist deutliche geographische Unterschiede auf: In den westlichen Industrienationen zeigt sich eine erheblich höhere Inzidenz als in anderen Regionen [4].

Epidemiologisch werden vor allem exogene Faktoren als ursächlich angesehen. So wird die geringere Inzidenz in Entwicklungsländern auf eine kalorienärmere Ernährung zurückgeführt, während in den Industrienationen die proteinreiche und ballaststoffarme Kost zu einer erhöhten Rate an Neuerkrankungen führt [5; 6].

Das Risiko des Auftretens von Adenomen und Karzinomen konnte bei täglicher moderater körperlicher Aktivität und ballaststoffreicher Ernährung (30 g pro Tag) deutlich gesenkt werden. Ein erhöhter BMI, häufiger Verzehr von rotem Fleisch und hoher Alkoholkonsum bei geringer Folsäure- und / oder Methionineinnahme dagegen führten zu deutlich gehäufterem Auftreten [3; 8].

Die Mehrzahl aller kolorektaler Karzinome entwickelt sich über eine Adenom-Karzinom-Sequenz. Dabei handelt es sich um einen mehrstufigen Prozess genetischer Veränderungen, bei dem zunächst benigne Tumoren wie tubuläre, villöse oder tubulovillöse Adenome maligne transformieren

[3]. Neben dem histologischen Wachstumstyp werden diese Adenome zudem nach dem Ausprägungsgrad ihrer intraepithelialen Neoplasie klassifiziert [3]. Initiiert wird die Transformation insbesondere durch eine Mutation im APC (*Adenomatous-polyposis-coli*)-Tumorsuppressorgen. Resultat dessen ist eine unkontrollierte Proliferation der Zelle [16].

Neben der Adenom-Karzinom-Sequenz gibt es vermehrt Hinweise darauf, dass ein kolorektales Karzinom bis zu 30% auch über den ‚*serrated pathway*‘ entstehen kann [3]. Dabei wird zwischen hyperplastischen Polypen, sessilen serratierten Adenomen, gemischten Polypen und traditionellen serratierten Adenomen unterschieden. Der Grad der intraepithelialen Neoplasie muss bei den gemischten Polypen und den traditionell serratierten Adenomen angegeben werden [3].

Ein allgemein erhöhtes Risiko für das Auftreten kolorektaler Karzinome besteht für Personen mit einer genetischen Prädisposition:

Für Angehörige im ersten Grad der Verwandtschaft von Patienten mit kolorektalem Karzinom oder vor dem 50. Lebensjahr nachgewiesenem kolorektalem Adenom, für Patienten mit kolorektalen Adenomen (v.a. bei multiplen (≥ 3) oder großen (> 1 cm) Adenomen), mit (unbehandelter) familiärer adenomatöser Polyposis (FAP), mit attenuierter familiärer adenomatöser Polyposis (AFAP), mit MUTYH-assoziiierter Polyposis (MAP), mit HNPCC (hereditäres Non-Polyposis-Coli-Kolonkarzinom), bei vorliegender Mikrosatelliteninstabilität (MSS), mit nicht-adenomatösen Polyposis-Syndromen (hamartomatösen Polyposis-Syndromen (Peutz-Jeghers-Syndrom, juvenile Polyposis coli, Cowden-Syndrom), hyperplastischen Polyposis-Syndrom, erblich gemischte Polyposis) mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere mit Colitis ulcerosa [3].

1.1.2 Anatomie und Histopathologie

Die anatomischen Besonderheiten des Rektums, wie die spezielle anatomische Lage, die nahezu ausschließlich unidirektionale Blutversorgung und die Faszienvhältnisse bedingen dessen Sonderstellung.

Das Rektum ist ca. 16 cm lang, beginnt am Oberrand des dritten Sakralwirbels mit dem Übergang aus dem Colon sigmoideum und endet am Anus.

Histologisch zeigt sich Dickdarmepithel (einschichtiges Zylinderepithel mit Mikrovillisaum) mit Becherzellen und Krypten.

Die Grenze zum Canalis analis wird durch die Junctio anorectalis (= Linea anorectalis) gebildet.

Der Canalis analis besteht aus drei Stockwerken: Zona columnaris (oral), Pecten analis und Zona cutanea (aboral). Die Linea anocutanea grenzt die aus mehrschichtigem, verhorntem Plattenepithel mit Talgdrüsen bestehende Zona cutanea vom unverhornten Plattenepithel des Pecten analis und der Zona columnaris ab [9].

Präoperativ wird die Grenze zwischen Kolon und Rektum bzw. die Höhenangabe des Tumors nach dem internationalen Dokumentationssystem mithilfe des starren Rektoskops gemessen. Dabei bildet die Linea anocutanea den distalen Messpunkt. Zu den Rektumkarzinomen werden Tumore gerechnet, deren aboraler Rand höchstens 16 cm von der Linea anocutanea entfernt ist. Die Linea anocutanea dient also als Nullpunkt [3].

Innerhalb der Rektumkarzinome wird nach der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) 2003 zwischen solchen des oberen, mittleren und unteren Drittels unterschieden. Der distale makroskopische Tumorrand ist bei Lokalisation im oberen Rektumdrittel von der Anokutanlinie 12 bis 16 cm, im mittleren 6 bis < 12 cm und im unteren weniger als 6 cm entfernt [3 7; 11; 18].

Auch aus anatomischer Sicht erfolgt infolge der Gefäßversorgung eine Aufteilung des Rektums in drei Abschnitte [9; 10]:

Die A. mesenterica inferior speist die ebenfalls unpaare A. rectalis superior, die sich erst am Rektum in zwei Äste aufzweigt. Sie ist für die Versorgung des oberen und mittleren Rektumdrittels verantwortlich.

Die paarige A. rectalis media erhält ihr Blut aus der A. iliaca interna (bei der Frau auch oft aus der A. uterina) und versorgt das mittlere Rektumdrittel oberhalb des M. levator ani (= supradiaphragmaler Weg).

Die A. pudenda interna liefert ihr Blut schließlich an die paarig angelegte A. rectalis inferior, die die Versorgung des unteren Rektumdrittels unterhalb des M. levator ani (infradiaphragmaler Weg) übernimmt [9; 10].

Die Venae rectales verlaufen zumeist parallel zu den entsprechenden Arterien.

Dabei drainiert die V. rectalis superior in die V. mesenterica inferior, die V. rectalis media in die V. iliaca interna und die V. rectalis inferior in die V. pudenda interna. Die V. rectalis superior ist über die V. mesenterica inferior mit dem Portalvenensystem verbunden [9; 10].

Die Lymphabflusswege folgen den Arterien.

Aus dieser Gegebenheit werden die Wege der lymphatischen und der hämatogenen Metastasierung abgeleitet [4; 10].

Die mesorektale Hüllfaszie wird dabei zumeist nicht penetriert. So kann eine Ausbreitung lokal in das perikolische und perirektale Fettgewebe und in benachbarte Organe erfolgen, lymphogen in parakolische, paraaortale und vereinzelt in die inguinalen Lymphknoten. Außerdem kann eine hämatogene oder kavitäre Metastasierung auftreten.

Kolorektale Karzinome metastasieren zumeist über den portalvenösen Kreislauf in die Leber (75%) und von dort zu 15% in die Lunge und zu 5% in das Skelett. Bei tief sitzenden Rektumkarzinomen erfolgt die Metastasierung in erster Linie über die Vena cava in die Lunge.

Zumeist findet eine Metastasierung entlang der A. mesenterica inferior statt [4].

Zu 95% finden sich im Rektum Adenokarzinome, wobei vereinzelt Paneth- bzw. endokrine Zellen und Plattenepithelmetaplasien eingestreut sein können. Extrazelluläre muzinöse Anteile dürfen bis zu 50% der Tumormasse betragen.

Muzinöse Adenokarzinome liegen im Rektum in 5-10% der Fälle vor, wobei dort die extrazelluläre Verschleimung mindestens über 50% der Tumormasse ausmacht.

Andere Entitäten, wie undifferenzierte Karzinome sowie Gewebe mit Siegelringzellkomponente, Plattenepithel-, adeno-squamöse und kleinzellige Karzinome, maligne Lymphome und benigne bzw. maligne mesenchymale Tumoren sind selten. Bei Vorliegen einer Siegelringzellkomponente muss das Vorliegen eines weiteren Siegelringzellkarzinoms an einem anderen Ort ausgeschlossen werden [4].

1.1.3 Stadieneinteilung und Tumor-Grading

Im Laufe der Zeit haben sich verschiedene Klassifikationssysteme etablieren können, wobei die Klassifikation nach Dukes von der TNM-Klassifikation weitgehend abgelöst wurde, jedoch vielfach noch verwendet wird. Die Stadien der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) richten sich nach der TNM-Klassifikation.

Die erste TNM-Klassifikation für kolorektale Karzinome erschien 1966, wobei klinische und histopathologische Kriterien berücksichtigt wurden. Im Verlauf wurde das System 1977 um die Residual-Tumor-Klassifikation ergänzt und bearbeitet.

Dabei werden der Infiltrationsgrad des Karzinoms in die Darmwand und dessen Ausdehnung in benachbarte Strukturen (T), der Lymphknotenbefall (N) und die Fernmetastasierung (M) in die Klassifikation einbezogen.

Mithilfe dieser Komponenten kann eine Einschätzung der Prognose erfolgen.

Die Klassifizierung im TNM-System erfolgt postoperativ histopathologisch am Operationspräparat (pTNM). Eine präoperative Einschätzung kann zur Therapieplanung mithilfe von klinischen, endoskopischen und radiologischen Befunden vorgenommen werden [4; 12].

Aktuell findet als Standardklassifikationssystem in Europa die 8. Auflage der UICC-TNM-Klassifikation von 2017 Anwendung [12; 67]:

T – Primärtumor

- Tx Beurteilung des Primärtumors nicht möglich
- T0 Kein Nachweis eines Primärtumors
- Tis Carcinoma in situ: Nachweis intraepithelialer / intramuköser Tumorzellen ohne Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa. (intraepithelial: innerhalb der Basalmembran der Drüsen; intramukös: in der Lamina propria)
- T1 Tumorinfiltration der Submukosa
- T2 Tumorinfiltration der Muscularis propria
- T3 Tumorinfiltration durch die Muscularis propria in Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
- T4 Direkte Tumorinfiltration in andere Organe oder Strukturen und / oder Perforation des viszeralen Peritoneums durch Tumorzellen
 - T4a Perforation des viszeralen Peritoneums durch Tumorzellen
 - T4b Tumorinfiltration anderer Organe oder Strukturen

N - Regionäre Lymphknoten

- Nx Beurteilung der regionären Lymphknoten nicht möglich
- N0 Kein Tumorzellbefall der regionären Lymphknoten
- N1 Tumorzellbefall von 1-3 regionären, perikolischen bzw. perirektalen, Lymphknoten
 - N1a 1 regionäre Lymphknotenmetastase

- N1b 2 bis 3 regionäre Lymphknotenmetastasen
- N1c Tumorknötchen (Satelliten) im subserösen oder im nicht-peritonealisierten perikolischen bzw. perirektalen Fettgewebe ohne Metastasen der regionären Lymphknoten
- N2 Tumorzellbefall von 4 oder mehr regionären, perikolischen bzw. perirektalen Lymphknoten
 - N2a 4 bis 6 regionäre Lymphknotenmetastasen
 - N2b mehr als 6 regionäre Lymphknotenmetastasen

M - Fernmetastasen

- Mx Beurteilung des Vorliegens von Fernmetastasen nicht möglich
- M0 Kein Anhalt für Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen (meist in Leber, Peritoneum, Lunge, Skelett, Nebennieren, Ovar, Gehirn)
 - M1a Fernmetastasen in einem Organ
 - M1b Fernmetastasen in mehreren Organen
 - M1c Fernmetastasen im Peritoneum

Wie bereits erwähnt richtet sich die UICC-Klassifikation nach der TNM-Klassifikation. Die Zuordnung zu den Stadien basiert auf statistischen Untersuchungen. Dabei wird sie zur stadiengerechten Therapie und Prognoseeinschätzung herangezogen.

UICC 2009	TNM-Klassifikation			Dukes
Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I	T1, T2	N0	M0	A
Stadium IIA	T3	N0	M0	B1
Stadium IIB	T4a	N0	M0	B2
Stadium IIC	T4b	N0	M0	B2
Stadium IIIA	T1, T2	N1a	M0	C
Stadium IIIB	T3, T4a	N1	M0	C
Stadium IIIC	T4a	N2	M0	C
	T4b	N1, N2	M0	C
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a	D
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b	D

Tabelle 1-1: UICC-Stadium (2009), TNM- und Dukes-Klassifikation [4; 15].

Der Differenzierungsgrad eines Tumors weist auf die biologische Qualität von Karzinomen hin. So zeigen niedrig differenzierte Karzinome eine höhere Progressionsneigung und damit eine schlechtere Prognose [4].

Es werden 4 Differenzierungsgrade unterschieden [4]:

- Gx Beurteilung des Differenzierungsgrades nicht möglich
- G1 Gut differenziert
- G2 Mäßig differenziert
- G3 Schlecht differenziert
- G4 Undifferenziert

Dabei kann zwischen niedrig malignen (G1-G2) und hoch malignen (G3-G4) Adenokarzinomen unterschieden werden.

Lassen sich unterschiedliche Differenzierungsgrade nachweisen, so sind die Zonen mit dem geringsten Differenzierungsgrad für die Beurteilung maßgeblich [4, S. 56 / 57].

1.1.4 Diagnostik

Hinweise auf das Vorliegen eines Rektumkarzinoms kann bereits die Anamnese des Patienten liefern. Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, wie eine erhöhte Stuhlfrequenz oder Tenesmen, Blut- und Schleimabgang, eine ungewollte Körpergewichtsabnahme und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes gelten als malignitätsverdächtig.

Die digital-rektale Untersuchung ist zur klinischen Diagnostik unerlässlich. Dabei lassen sich mehr als 50% der Rektumkarzinome erkennen, Aussagen zur Sphinkterfunktion treffen, sowie unter Berücksichtigung der Mason Klassifikation Angaben zur Verschieblichkeit und Tiefeninfiltration des Tumors machen [3; 18; 19; 23].

Klinische Tumorklassifikation nach Mason (CS: clinical staging)	
CS I	Freie Beweglichkeit des Tumors mit der Mukosa
CS II	Beweglichkeit des Tumors zusammen mit der Darmwand
CS III	Einschränkung der Tumormobilität
CS IV	Fixierung von Tumor- und Rektumwand

Tabelle 1-2: Klinische Tumorklassifikation nach Mason [19].

1.1.4.1 Screening

Häufig bleiben Rektumkarzinome asymptomatisch und werden erst in fortgeschrittenen Stadien mit Schmerzen oder einer Ileussympomatik auffällig [18]. Deshalb fällt der Vorsorge eine besondere Bedeutung zu.

Die Inzidenz kolorektaler Karzinome steigt ab dem 50. Lebensjahr signifikant an, weshalb Maßnahmen zur Früherkennung bei asymptomatischen Personen ohne Risikofaktoren ab dem 50. Lebensjahr durchgeführt werden sollten [3, S. 38].

Zum Goldstandard mit der höchsten Sensitivität und Spezifität gehört dabei die Koloskopie, die ab dem 50. Lebensjahr bei unauffälligem Befund im 10 jährigen Abstand durchgeführt werden sollte. Steht der Patient diesem Verfahren ablehnend gegenüber, empfiehlt sich die jährliche Durchführung eines FOBT (*fecal occult blood test*), sowie eine qualitätsgesicherte Sigmoidoskopie [3, S. 40].

Neben der Koloskopie, Sigmoidoskopie und FOBT können momentan keine anderen Verfahren zur Früherkennung kolorektaler Karzinome empfohlen werden [3].

Bei Personen, die einer der unter 1.1.1 aufgeführten Risikogruppen angehören, werden im Vergleich zur Normalbevölkerung und in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit engmaschigere Intervalle zur Vorsorgeuntersuchung empfohlen [3].

1.1.4.2 Staging

Die Therapieplanung des Rektumkarzinoms sollte basierend auf der histologischen Untersuchung erfolgen. Präoperativ sind zur Ausbreitungsdiagnostik folgende Untersuchungen relevant:

- digital-rektale Untersuchung [3, S. 109]
- starre Rektoskopie zur Höhenlokalisierung und Ausdehnung des Tumors im Rektum sowie zur bioptischen Sicherung [3, S. 109 / 117; 23; 53]
- rektale Endosonographie bei lokaler Begrenzung zur Beurteilung der lokalen Karzinomausdehnung und der Tiefeninfiltration (uT-Status), sowie der lokalen Lymphknotenmetastasierung (uN-Status) zur Abklärung der Notwendigkeit einer neoadjuvanten Therapie [3, S. 109 / 117; 23], insbesondere beim frühen Rektumkarzinom [53]
- komplette Koloskopie mit Biopsie vor Therapiebeginn zur möglichen Detektion multipler Tumore des Kolon (in circa 5% der Fälle) [3, S. 109]. Bei inkompletter Koloskopie aufgrund einer unpassierbaren

- Stenose: CT- / MR-Kolonografie. Durchführung der kompletten Koloskopie 3-6 Monate postoperativ [3, S. 110]
- Abdomensonographie zur Detektion hepatischer Filiae, Aszites und gestauter Ureteren [3, S. 109; 23]
 - Röntgen-Thorax in 2 Ebenen zum Ausschluss von Lungenmetastasen [3, S. 109]
 - CEA-Bestimmung als unabhängiger prognostischer Parameter präoperativ und zur Verlaufsdiagnostik [3, S. 109 / 116; 24]
 - Becken-MRT: Beurteilung der Beziehung des Tumors zur mesorektalen Hüllfaszie mit Angabe des Abstandes zur mesorektalen Faszie (CRM) [3, S. 109; 53]

Im Einzelfall nützliche Untersuchungen [3, S. 111 / 119]:

- Sphinktermanometrie
- Gynäkologische Untersuchungen bei möglichem Befall von Vagina, Uterus, Adnexe
- Zystoskopie bei möglicher Infiltration der Blase
- Mehrzeilen-CT des Abdomen / Beckens
- CT des Thorax zur Abklärung eines radiologischen Verdachts auf Lungenmetastasen

1.1.5 Therapie

Therapeutisches Ziel ist neben der vollständig radikalen Entfernung des Tumors die Reduktion des Auftretens von Fernmetastasen und der Lokalrezidivrate sowie die Steigerung des Gesamtüberlebens, des Kontinzenzerhaltes und damit der Lebensqualität.

Die Voraussetzung für eine patientenorientierte Therapie bildet das präoperativ durchgeführte *Staging* [18, 23]. Ein intraoperatives *Staging* mit Inspektion und bei Laparotomie mit Palpation der Leber ist dabei obligat [3, S.120].

1.1.5.1 Kurative operative Therapie

Die einzig mögliche Therapie mit kurativem Ansatz ist die vollständige R0-Resektion des Rektumkarzinoms inklusive einer partiellen (PME) oder totalen mesorektalen Exzision (TME) mit Entfernung der regionären Lymphknoten im Sinne einer „radikalen Resektion nach internationalem Dokumentationssystem für das kolorektale Karzinom“ [3, S. 125 ff.; 23].

Für onkologisch gleichwertig werden die folgenden Operationsverfahren erachtet:

„Die tiefe anteriore Rektumresektion, die abdomino-perineale Rektumexstirpation und die intersphinktere Rektumresektion (= abdominoperianale Rektumresektion)“ [3, S. 126]. Die Indikationsstellung ist abhängig von der Lokalisation des Tumors und dessen Abstand zur Linea dentata und dem Levatorschenkel, dessen Tiefeninfiltration und der Funktion des M. sphincter ani [3, S. 126].

Die von Heald etablierte TME wird vorwiegend bei Tumoren des oberen und mittleren Rektumdrittels sowie bei T2 und T3 Karzinomen des unteren Rektumdrittels mit ausreichendem distalem Sicherheitsabstand durchgeführt [25].

Die operative Therapie erfolgt unter Berücksichtigung der onkologischen Grundsätze: Das regionäre Lymphabflussgebiet wird entfernt sowie die A. mesenterica inferior abgesetzt. Bei Rektumkarzinomen des oberen Drittels reicht eine partielle Entfernung des Mesorektums (PME) mit horizontaler Durchtrennung ohne *Coning* aus, während bei Rektumkarzinomen des mittleren und unteren Drittels eine totale Exzision des Mesorektums (TME) zwischen Fascia pelvis visceralis und parietalis bis zum Beckenboden unter Schonung des „Plexus hypogastricus superior, der Nn. Hypogastrici und der Plexus hypogastrici inferiores“ erfolgen muss [3, S. 126 ff.]. Im oberen Rektumdrittel sollte in situ ein Sicherheitsabstand von 5 cm (am nicht aufgespannten Präparat 3 cm), im mittleren und unteren Rektumdrittel einer von 2 cm eingehalten werden. Um eine lokale Tumorzell dissemination zu verhindern, bedient man sich bei der Präparation der *No-Touch*-Technik sowie der *En-bloc*-Resektion von infiltrierten Nachbarorganen im

Sinne einer multiviszeralen Operation. Außerdem müssen wie aufgeführt die autonomen Nerven im Becken geschont werden [3, S. 127 ff.; 23].

Die kontinenserhaltende Chirurgie mithilfe der tiefen anterioren Rektumresektion (TAR) ist bei Rektumkarzinomen mit einem Abstand von mehr als 2 cm zur Anokutanlinie immer anzustreben. Ein Sicherheitsabstand von 1-2 cm in situ ist bei Low-Grade-Rektumkarzinomen im unteren Drittel mit guter bis mäßiger Differenzierung ausreichend [3, S. 126 ff.].

Bei tief sitzenden Rektumkarzinomen mit Unterschreiten des Sicherheitsabstandes von 2 cm zur Anokutanlinie sowie bei Infiltration des Sphinkter kann keine kontinenserhaltende Operation mehr erfolgen. Die Abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) stellt die radikalste Form der operativen Versorgung des Rektumkarzinoms dar und beinhaltet die TME mit Exstirpation des Sphinkter sowie des Beckenbodens „im Sinne einer ‚zylindrischen‘ Resektion“ [3, S. 131; 23]. Hierbei kann zur Vermeidung der Exstirpation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie auch ein aboraler Sicherheitsabstand von 0,5 cm hingenommen werden. Ein intraoperativer Schnellschnitt zur Sicherung der Tumorfreiheit des resezierten Randes ist zwingend erforderlich [3, S. 128; 55].

1.1.5.2 Neoadjuvante Therapie

Die Indikation zur neoadjuvanen Radiatio oder Radiochemotherapie besteht für Rektumkarzinome des unteren und mittleren Rektumdrittels im UICC-Stadium II und III [3].

Eine primäre Resektion kann bei cT3a / b-Rektumkarzinomen des mittleren Drittels bei im MRT nachgewiesener limitierter Infiltration (cT3a: < 1 mm, cT3b: 1-5 mm) des perirektalen Fettgewebes erfolgen. Voraussetzung dafür ist, dass in der Bildgebung kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen oder für eine extramurale Gefäßinvasion, sowie eine „adäquate Qualitätssicherung der MRT-Diagnostik und der TME-Chirurgie“ bestehen [3, S. 166]. Die Entscheidung zur primären Operation soll unabhängig vom

Abstand des entarteten Gewebes zur mesorektalen Faszie (CRM) getroffen werden [3, S. 168].

Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels sollte nach Ausschluss eines erhöhten Lokalrezidivrisikos (Ausschluss T4 und mrCRM+, bildgebender Ausschluss einer Nodalpositivität) eine primäre Resektion erfolgen [3, S. 169].

Die neoadjuvante Radiochemotherapie soll eine Monochemotherapie mit 5-Fluorouracil (i.v.) oder Capecitabin (p.o.) enthalten. Dabei kann die Rate an Lokalrezidiven, bei gleichzeitig unverändertem Auftreten postoperativer Komplikationen, auf 5-10% gesenkt werden, wobei der Effekt bei der Radiochemotherapie den Effekt bei der alleinigen Radiotherapie übersteigt [3, S. 172; 28]. Das Gesamtüberleben und das Auftreten hepatischer Metastasen bei 35-45% bleiben von der neoadjuvanten Therapie allerdings unbeeinflusst [3, S.172; 28].

Wird ein ‚Downsizing‘ und zum Teil ein ‚Downstaging‘ mit Verkleinerung des Tumors angestrebt (T4-Tumore, CRM \leq 1-2 mm, angestrebter Sphinktererhalt bei tiefliegenden Tumoren), soll eine präoperative Radiochemotherapie erfolgen [3]. So kann häufig bei initial nur unvollständig resezierbaren Tumoren (T4) eine R0-Resektion erfolgen [27] oder ein sphinktererhaltende Operationsverfahren durchgeführt werden [3]. Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie sollte die Operation innerhalb von 6 - 8 Wochen erfolgen [3, S. 174].

Die Kurzzeitbestrahlung erfolgt an 5 Tagen hintereinander mit je 5 Gy und einer Gesamtdosis von 25 Gy. Die Operation folgt entweder innerhalb von 10 Tagen, ohne dass ein relevantes *Downsizing* erreicht wird, oder nach 4-8 Wochen [3, S. 174].

1.1.5.3 Adjuvante Therapie

Patienten im UICC-Stadium II und III ohne zuvor erfolgte neoadjuvante Therapie sollten nach primärer Operation, sofern keine adjuvante Radiochemotherapie erfolgt ist, aktuell einer adjuvanten Chemotherapie zuge-

führt werden, während für Patienten im UICC-Stadium I keine Indikation besteht, sofern eine R0-Resektion möglich war [3, S. 177 ff.].

Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels sollte nach Ausschluss eines erhöhten Lokalrezidivrisikos (Ausschluss T4 und mrCRM+, bildgebender Ausschluss einer Nodalpositivität) eine primäre Resektion erfolgen und eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen werden [3, S. 169].

Die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie besteht bei Vorliegen von Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv, die histopathologisch gesichert wurden: „u.a. R1-Resektion, intraoperativer Tumoreinriss, pCRM+, unzureichende TME-Qualität, pT4, pT3c / d, pN2, extranodale Tumorherde im Mesorektum, pT3 im unteren Rektumdrittel“ [3, S. 177].

Im UICC-Stadium II kann nach R0-Resektion und nach Ausschluss einer Mikrosatelliteninstabilität eine adjuvante Chemotherapie erfolgen [3, S. 152, 156].

Nach erfolgter neoadjuvanter Radio- / Radiochemotherapie und bei hoher Qualität der TME-Chirurgie kann eine adjuvante Radiochemotherapie derzeit nicht generell empfohlen werden. Hierzu fehlen im UICC-Stadium II Studien mit hoher Qualität der TME-Chirurgie [3, S. 179 ff.].

1.1.6 Prognose

Für das Gesamtkollektiv aller Rektumkarzinome kann eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50% erreicht werden. Dabei ist die Prognose insbesondere abhängig vom initialen *Staging* sowie von der Qualität der chirurgischen Therapie, die erst durch den Pathologen endgültig beurteilt werden kann. Im UICC-Stadium I beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 80-90%, im UICC-Stadium II 70% und im UICC-Stadium III 30-40%.

Die kontinenzerhaltende Chirurgie mit Sphinktererhalt ist in 85% der Fälle möglich. Bei elektiver Operation liegt die Letalität unter 5% [18].

1.1.7 Nachsorge

Mithilfe der Nachsorge sollen Rezidive sowie Nebenwirkungen der Therapie frühzeitig erkannt und behandelt werden. Deren Beginn ermittelt sich direkt ab dem „Zeitpunkt der Operation“ [3]. Dabei kann die strukturiert durchgeführte Nachsorge zu einer verlängerten Überlebenszeit beitragen, wobei auch eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten erreicht werden soll [3; 29].

Unabhängig vom initial bestimmten Stadium ist die Gefahr für das Auftreten von Lokalrezidiven um 3-24%, von Fernmetastasen um 25% und von später aufgetretenen Zweittumoren um 1,5-10% für 5 Jahre erhöht [3].

Das Ziel einer strukturierten Nachsorge ist, ein mögliches Rezidiv so früh zu detektieren, dass ein erneuter operativer Eingriff in kurativer Intention möglich ist.

Die Empfehlungen zur Nachsorge richten sich nach dem UICC-Stadium [3]:

Im Stadium I kann nach R0-Resektion die regelmäßige Nachsorge entfallen, da aufgrund der niedrigen Rezidivrate kein prognostischer Gewinn zu erwarten ist. Eine komplette Koloskopie sollte präoperativ oder innerhalb von 6 Monaten postoperativ erfolgen, nach einem Jahr erneut durchgeführt und bei unauffälligem Befund im 5 Jahres Abstand wiederholt werden [3].

Im UICC-Stadium II und III ist die Nachsorge indiziert, sofern bei Detektion eines Rezidivs auch eine Therapie erfolgen soll [3]. Die Durchführung der strukturierten Nachsorge erfolgt nach Abschluss der primären Tumorthherapie (operative Therapie oder adjuvante Strahlen- und Chemotherapie) [3].

3 Monate nach Abschluss der Tumorthherapie wird eine Spiralcomputertomographie als Ausgangsbefund angefertigt.

Im jeweils 6 monatigen Abstand bis 24 Monate nach der Primärtherapie werden folgende Untersuchungen durchgeführt: Anamnese, körperliche Untersuchung, Bestimmung des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) und Abdomensonographie [3]. Eine Röntgenuntersuchung des Thorax kann

bei Patienten im UICC II und III jährlich bis 5 Jahre postoperativ erfolgen [3].

Eine vollständige Koloskopie wird 6 Monate nach Primärtherapie nur dann durchgeführt, wenn präoperativ keine erfolgt ist; dann erfolgt die Wiederholung postoperativ nach 12 Monaten und erneut nach 5 Jahren. Konnte die vollständige Koloskopie präoperativ erfolgen, wird diese 12 Monate postoperativ und bei unauffälligem Befund nach 5 Jahren wiederholt [3].

Eine ergänzende Sigmoidoskopie kann bei Rektumkarzinomen im UICC-Stadium II und III erfolgen, sofern diese weder einer neoadjuvanten noch adjuvanten Therapie zugeführt worden sind. Alternativ kann auch die Rektoskopie erfolgen [3].

Nachfolgend erfolgen jährliche Untersuchungen mit Anamnese, körperlicher Untersuchung, CEA-Bestimmung, Röntgen Thorax und Abdomensonographie [3].

Strukturierte Nachsorge								
	MONATE							
UNTERSUCHUNG	3	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperl. Untersuchung, CEA		X	X	X	X	X	X	X
Koloskopie		(X)	X					X
Abdomensonographie		X	X	X	X	X	X	X
Spiral-CT	X							
Röntgen Thorax			X		X	X	X	X

Tabelle 1-3: Strukturierte Nachsorge [3, S. 235].

1.1.8 Die Subentität T3N0

30% der Rektumkarzinome gehören zur Subentität T3N0 mit Tumordinfiltration durch die Muscularis propria [40]. Entsprechend der S3-Leitlinien wird diese aktuell neoadjuvant und adjuvant therapiert sowie in kurativer Intention mithilfe einer adäquaten TME operativ versorgt. Dabei wird im Sinne

einer tiefen anterioren Rektumresektion (TAR) möglichst sphinktererhaltend operiert, so dass auch die Kontinenz postoperativ erhalten bleibt [3].

1.1.9 Die Bedeutung des zirkumferentiellen Resektionsrandes (CRM)

Der zirkumferentielle Resektionsrand (CRM) hat neben der T- und N-Kategorie bei Rektumkarzinomen einen hohen prädiktiven Wert für das Auftreten eines Lokalrezidives und stellt damit einen wichtigen Risikofaktor dar [27].

Zudem kann mithilfe des Abstands des Tumors zur mesorektalen Faszie, der bei der pathohistologischen Untersuchung ermittelt wurde (pCRM), das Risiko einer Metastasenentwicklung und das Gesamtüberleben abgeschätzt werden, wobei die Prognose mit dem pCRM besser korreliert als mit dem T-Status [27; 38]. Den pCRM kann man im MRT vorhersagen, da pCRM und im MRT prädzierter CRM sehr gut miteinander korrelieren. Von Bedeutung ist dies insbesondere bei der Planung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie: Das Lokalrezidivrisiko bei Patienten mit einem CRM von 2 mm oder weniger ist signifikant erhöht. Diese Patienten profitieren somit von einer neoadjuvanten Therapie, während bei größerem CRM (> 2 mm) auf die neoadjuvante Therapie möglicherweise verzichtet werden kann [27].

1.2 Ziel der Arbeit

Aktuell stellt das kolorektale Karzinom die zweithäufigste Krebserkrankung dar, deren einzige kurative Behandlung die operative Versorgung darstellt. Schon ab dem UICC-Stadium II kommt die neoadjuvante Therapie zum Einsatz [3].

Diese ermöglicht durch ‚*Downsizing*‘ häufig eine tumorfreie Resektion (R0) und senkt beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom die Lokalrezidivrate [27]. Therapieassoziierte Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind allerdings nicht zu unterschätzen. Dabei kommt es als Frühkomplikationen zu einem erhöhten intraoperativen Blutverlust [30] und einer erhöhten Rate postoperativer Komplikationen [31]. Spätkomplikationen, wie die subjektive Zufriedenheit mit der Darmfunktion, Abgang von Blut und Schleim und eine erhöhte Rate an Stuhlinkontinenzen [32] können die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen.

Verschiedene Studien belegen, dass mithilfe der neoadjuvanten Strahlentherapie zwar die Lokalrezidivrate gesenkt, nicht jedoch das Gesamtüberleben verlängert werden konnte [28]. Daher muss der onkologische *Benefit* gegenüber der Lebensqualität abgewogen werden.

Prognostisch relevant ist bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom der T- und N-Status, sowie der bei der pathologischen Untersuchung ermittelte Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie (pCRM) [28]. Einige Autoren stellen die Behauptung auf, dass der CRM einen höheren prädiktiven Wert für das Auftreten eines Lokalrezidives hat, als das T-Stadium [25; 34-36]. Neben der Lokalrezidivrate können auch das Auftreten von Metastasen und das Gesamtüberleben abgeschätzt werden [26]. Außerdem zeigt sich im Vergleich zum T-Status eine bessere Korrelation des pCRM mit der Prognose des Patienten [38]. Der CRM kann präoperativ sehr exakt mittels MRT-Untersuchung bestimmt werden (mrCRM) [28], wobei dieser sehr gut mit dem pCRM des Resektats korreliert [27]. Wann genau ein positiver CRM vorliegt wird noch rege diskutiert. Zumeist wird ein CRM von 1 mm und kleiner als positiv erachtet. Zur prognostischen

Einschätzung eines Lokalrezidivs bedient man sich häufig eines CRMs von mindestens 2 mm. Dabei ist die Prognose umso besser, je größer der Abstand des Tumors zum CRM ist. Infiltrieren Zellen den Resektionsrand, ist die Prognose am schlechtesten [26]. Nach den Interpretationen von RJ Heald ist ein Abstand von < 5 mm mit einer erhöhten Lokalrezidivrate verbunden, während ein Abstand von > 5 mm mit einer niedrigeren Lokalrezidivrate verbunden ist. Voraussetzung ist eine TME in hoher Qualität [25; 59].

Entsprechend der S3-Leitlinien wird aktuell auch die Subentität T3N0M0 (UICC Stadium II A) mit Tumorinfiltration durch die Muscularis propria neoadjuvant und adjuvant therapiert [3]. Dabei wird der CRM bislang nicht berücksichtigt.

In der vorliegenden Dissertationsschrift wird am eigenen Patientengut die Subentität T3N0, die immerhin 30% aller Rektumkarzinome ausmacht, dahingehend untersucht, ob der Abstand zur mesorektalen Faszie (circumferential resection margin, CRM) einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Lokalrezidives darstellt. Außerdem werden das Langzeitüberleben sowie das rezidivfreie Überleben des Gesamtkollektivs untersucht.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie untersuchten wir T3N0-Rektumkarzinome ohne Fernmetastasen, die kurativ im Sinne einer R0-Resektion im Zeitraum von 1997 bis 2009 operiert wurden. Es wurden Patienten mit neoadjuvanter, adjuvanter Therapie sowie ohne perioperative Radio- / und Chemotherapie eingeschlossen. Da die Leitlinien in den vergangenen Jahren Änderungen unterlagen, konnte keine homogene Patientengruppe generiert werden. Im Rahmen der Studie wurden retrospektiv histopathologische Schnittpräparate von 47 Patienten untersucht, die an T3N0-Rektumkarzinomen litten. Die Schnittpräparate wurden im Rahmen der klinischen Untersuchung postoperativ im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf angefertigt. Anhand dieser Schnittpräparate wurde der geringste Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie (CRM) ausgemessen und mit den klinischen *Follow up* Daten verglichen.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit histopathologisch ermittelter Nodalpositivität ($n = 0$) sowie Patienten mit Metastasen ($n = 0$), Patienten bei denen das Operationspräparat nicht tuschemarkiert ($n = 4$) und so die Bestimmung des CRM unmöglich war, Patienten bei denen es intraoperativ zu einer Tumorinzision ($n = 0$) oder Verletzung der mesorektalen Faszie ($n = 1$) gekommen war und Patienten bei denen die Datenerhebung nicht möglich war, weil entweder Akten ($n = 3$) oder histopathologische Schnittpräparate ($n = 0$) unauffindbar waren. 4 Patienten mussten aufgrund fehlender *Follow up* Daten ausgeschlossen werden.

Insgesamt wurden somit 35 Patienten in die Studie eingeschlossen.

2.2 Methoden

2.2.1 Datenerhebung

2.2.1.1 Klinische Daten

Für die vorliegende Arbeit wurde eine retrospektive Analyse der Daten von 35 Patienten durchgeführt, die zwischen 1997 und 2009 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf an einem Rektumkarzinom im Stadium pT3 N0 operiert wurden.

Mithilfe des Medico-Systems des Universitätsklinikums Düsseldorf, das alle elektronisch gespeicherten Daten der Patienten bereitstellt, sowie mithilfe der Krankenakten und Ambulanzkarten, die im Archiv der Klinik eingesehen werden konnten, erfolgte eine gezielte Erhebung aller erforderlichen Daten der Patienten. Diese Daten stammten aus dem regelrechten klinischen Verlauf und der Tumornachsorge. Alle Daten wurden anonymisiert, nicht außerhalb der Klinik gespeichert und nicht an Dritte weitergegeben. Die erhobenen Daten wurden tabellarisch in einer SPSS-Datei (SPSS® für Windows® Version 21.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA)) und einer Microsoft Excel-Datei für Windows zusammengetragen und statistisch ausgewertet.

Dabei waren insbesondere das Geschlecht der Patienten, das Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt, Komorbiditäten, die Höhenlokalisierung des Rektumkarzinoms nach Angaben im Pathologie-Befund, die durchgeführte Operationstechnik, Komplikationen, perioperative Mortalität, Hospitalisierungsdauer, Verweildauer auf Intensivstation, die Durchführung einer adjuvanten und / oder neoadjuvanten Therapie, Langzeitüberleben und die Rezidivrate von Interesse. Außerdem mussten die Histologie mit Anzahl der entfernten Lymphknoten und eine Bestimmung des CRM erfolgen.

2.2.1.2 Bestimmung des CRM

Die Untersuchung der Operationspräparate erfolgte am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Dabei wurden sowohl die vorhandenen histopathologischen Untersuchungsbefunde als auch die am Institut für Pathologie angefertigten histologischen Schnittpräparate gesichtet.

Die Ausmessung des zirkumferentiellen Resektionsrandes (CRM) erfolgte anhand der histologischen Schnittpräparate am Institut für Pathologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Dabei wurde der Abstand der Tumorzellen zur Faszie in allen 93 angefertigten Schnitten, die die mit Tusche eingefärbte mesorektale Faszie enthielten, ausgemessen und auf diese Weise der geringste Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie (CRM) bestimmt.

Die Grenze zwischen entartetem und gesundem Gewebe wurde lichtmikroskopisch eruiert und manuell markiert. Daraufhin konnte die tumorfreie Strecke zur tuschemarkierten mesorektalen Faszie unter dem Lichtmikroskop mit einem Millimetermaß ausgemessen werden.

Relevante Parameter wurden aus den histopathologischen Untersuchungsbefunden tabellarisch gemäß Verschlüsselung protokolliert oder als fehlend vermerkt.

2.2.1.3 Statistische Auswertung

Zur Datenverwaltung und statistischen Auswertung wurden SPSS® Version 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp) und Microsoft Excel für Windows eingesetzt.

Für Analysen verwendeten wir den Chi-Quadrat-Test. Das Langzeitüberleben wurde anhand der Kaplan-Meier Methode dargestellt [39]. Hierzu wurde die Gesamtüberlebenszeit bei aktuell lebenden Patienten aus dem

Operationsdatum und dem Datum der letzten Vorstellung bzw. dem Datum der letzten telefonischen Kontaktaufnahme mit dem Patienten ermittelt. Die Berechnung der Gesamtüberlebenszeit verstorbener Patienten erfolgte aus dem Operationsdatum und dem Datum des Todes. Zensiert wurden Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Das rezidivfreie Überleben wurde analog zur Gesamtüberlebenszeit anhand der Kaplan-Meier Methode dargestellt [39]. Die rezidivfreie Überlebenszeit wurde aus dem Operationsdatum und dem Datum des Auftretens eines Lokalrezidives bzw. des Auftretens von Fernmetastasen ermittelt. Zensiert wurden verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Zum Vergleich der Ergebnisse diente der *Likelihood*-Quotienten-Test. Das Konfidenzintervall lag bei 95%. Als statistisch signifikant galt bei den statistischen Untersuchungen ein p-Wert von kleiner als 0,05.

Die Angabe der statistischen Ergebnisse erfolgt gerundet auf eine Nachkommastelle. Abweichungen von 100% in der Summierung der Teilparameter resultieren dabei aus dieser Rundung.

2.2.2 Operationstechniken

Alle untersuchten Patienten mit T3N0M0-Rektumkarzinom wurden in kurativer Intention operiert. Dabei wurden folgende standardisierte Operationsverfahren eingesetzt:

- 1) Tiefe anteriore Rektumresektion (TAR)
- 2) Abdominoperineale Rektumexstirpation (APR)

Die Operation erfolgte bei allen 35 Patienten mit adäquater TME in hoher Qualität mit Entfernung des Mesorektums in den anatomischen Trennschichten ohne Verletzung der TME-Schicht (n = 35). Ein Patient war zuvor aufgrund der Verletzung der mesorektalen Faszie nicht in die Studie eingeschlossen worden (n = 1)

Mögliche Diskrepanzen bezüglich der Therapie ergeben sich aus dem von 1997 bis 2009 eingeschlossenen Patientenkollektiv.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Alter und Geschlecht

Von den 47 Patienten, die kurativ im Sinne einer R0-Resektion von 1997 bis 2009 operiert wurden, konnten 35 mit T3N0-Rektumkarzinom in die Studie eingeschlossen werden. Unter den 35 Patienten befanden sich 12 Frauen (34,3%) und 23 Männer (65,7%), s. Abb. 3-1.

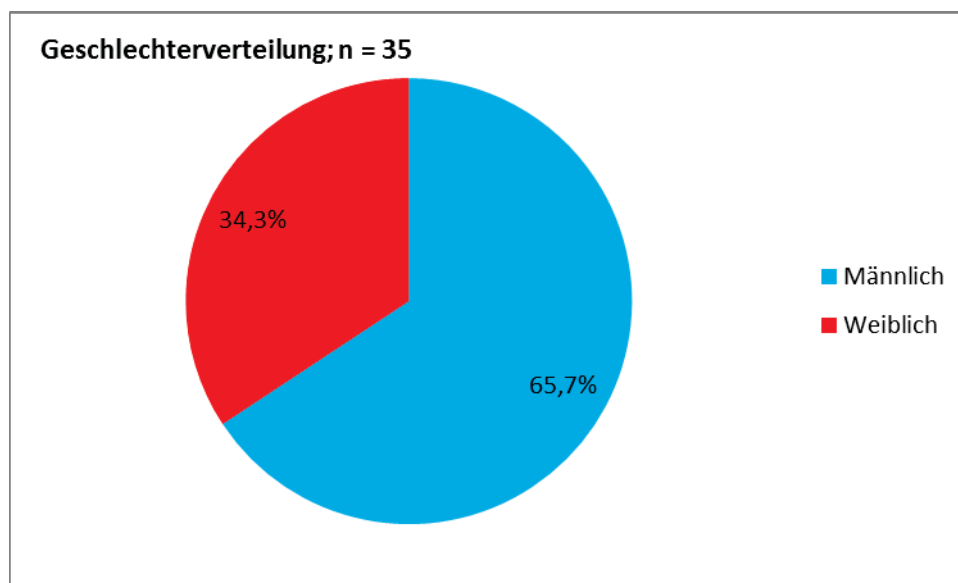


Abb. 3-1: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag zwischen dem 42. und 80. Lebensjahr (Durchschnittsalter 64,5 Jahre), s. Abb. 3-2.

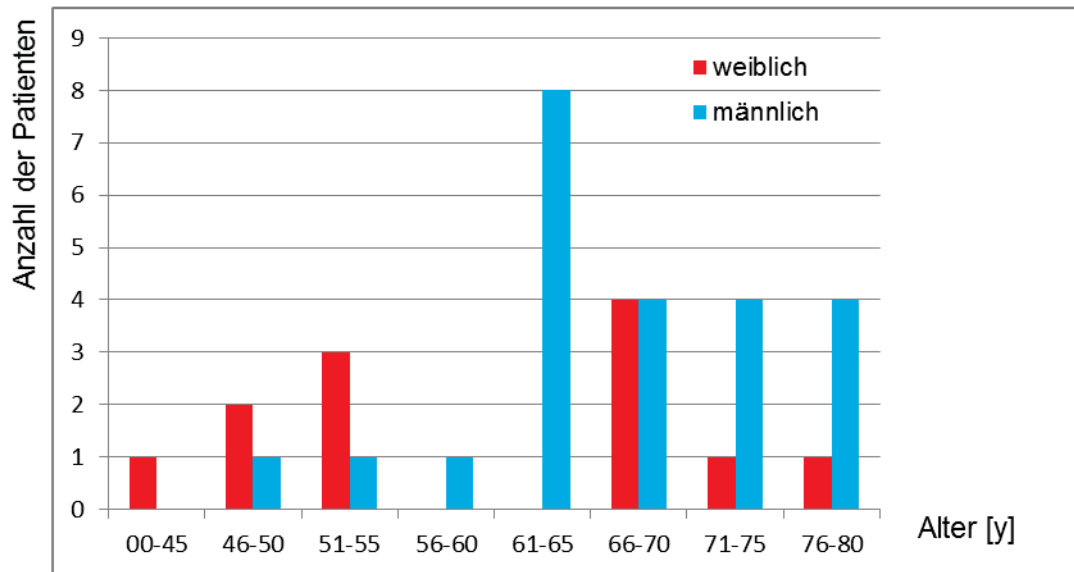


Abb. 3-2: Altersverteilung im Gesamtkollektiv.

Die Stellung der Erstdiagnose erfolgte beim männlichen Kollektiv im Durchschnittsalter von 67 Jahren, während sie beim weiblichen Kollektiv bereits im Durchschnittsalter von 59,7 Jahren getroffen wurde.

Altersverteilung	weiblich	männlich	Total
Anzahl	12	23	35
Prozent	34,3	65,7	100,0
Altersdurchschnitt [Jahren]	59,7	67	64,5

Tabelle 3-1: Altersverteilung der Patienten bei der Erstdiagnose in Abhängigkeit vom Geschlecht.

3.1.2 Komorbiditäten und ASA-Physical Status

Die Komorbidität des Gesamtkollektivs belief sich zum Zeitpunkt der Aufnahme auf 71,4% (25 Patienten). 7 Patienten (20,0%) wiesen zum Zeit-

punkt der Diagnosestellung keine Begleiterkrankungen auf. Bei 3 Patienten (8,6%) fehlten Angaben zu deren Begleiterkrankungen (s. Abb. 3-3).

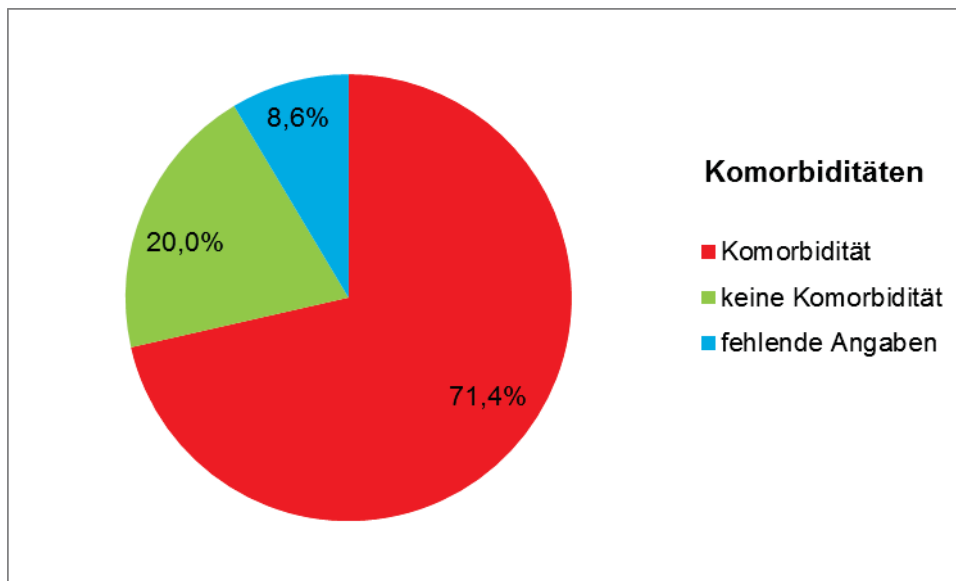


Abb. 3-3: Komorbiditäten im Gesamtkollektiv.

Tabelle 3-2 gibt einen Überblick über die bei Aufnahme vorliegenden Begleiterkrankungen, wobei auch Mehrfachnennungen möglich waren.

Erkrankung	Häufigkeit	Prozent [%]
Kardiale Erkrankungen	15	42,9%
Pulmonale Erkrankungen	4	11,4%
Diabetes Mellitus	2	5,7%
Sonstige	10	28,6%

Tabelle 3-2: Komorbiditäten im Gesamtkollektiv.

Zur Beurteilung des körperlichen Zustandes der Patienten kam das Klassifikationssystem der American Society of Anesthesiologists (ASA) zum Einsatz [68].

Im vorliegenden Patientenkollektiv befanden sich 9 Patienten (25,7%) in einem normalen Gesundheitszustand (ASA 1), 7 Patienten (20,0%) wie-

sen leichte Allgemeinerkrankungen (ASA 2) auf. Bei 16 Patienten (45,7%) waren schwere Allgemeinerkrankungen (ASA 3) zu verzeichnen. Der präoperative Gesundheitszustand von 3 Patienten (8,6%) konnte nicht erhoben werden.

ASA-Physical-Status	Häufigkeit	Prozent
ASA 1	9	25,7%
ASA 2	7	20,0%
ASA 3	16	45,7%

Tabelle 3-3: ASA-Physical-Status im Gesamtkollektiv.

3.1.3 Stadium und Höhenlokalisierung des Rektumkarzinoms

Bei allen 35 Patienten lag ein Rektumkarzinom des Stadiums T3N0M0 vor. Diese waren bei 8 Patienten (22,9%) im oberen (12 - 16 cm ab Anokutanlinie), bei 15 (42,9%) im mittleren (6 - <12 cm ab Anokutanlinie) und bei 12 Patienten (34,3%) im unteren (<6 cm ab Anokutanlinie) Rektumdrittel lokalisiert. Die Angaben zur Höhenlokalisierung entstammen dem jeweiligen Pathologie-Befund.

Rektumdrittel	weiblich	männlich	Total	Prozent [%]
Oberes	2	6	8	22,9
Mittleres	5	10	15	42,9
Unteres	5	7	12	34,3

Tabelle 3-4: Höhenlokalisierung des Rektumkarzinoms im Gesamtkollektiv.

3.2 Operative Therapie

3.2.1 Operationstechniken

Von den 35 Patienten wurden alle (30 ohne und 5 mit neoadjuvanter Therapie) im Zeitraum von 1997 bis 2009 einer operativen Therapie zugeführt. Bei 29 Patienten (82,9%) erfolgte die Resektion durch eine tiefe anteriore Rektumresektion (TAR) mit totaler mesorektaler Exzision (TME), bei einem dieser Patienten zusätzlich mit linksseitiger Hemikolektomie. In 6 Fällen (17,1%) wurde eine abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) durchgeführt.

Rektumdrittel	weiblich	männlich	Total	Prozent [%]
Tiefe anteriore Rektumresektion				
Oberes	2	6	8	22,9
Mittleres	5	10	15	42,9
Unteres	2	4	6	17,1
Total	9	20	29	82,9
abdominoperineale Rektumexstirpation				
Unteres	3	3	6	17,1

Tabelle 3-5: Operationstechnik in Abhängigkeit von der Höhenlokalisierung des Rektumkarzinoms.

Insgesamt konnte bei 9 Patienten (25,7%) eine direkte Kontinuität ohne Anlage eines protektiven Stomas hergestellt werden. 14 Patienten (40,0%) erhielten protektive Stomata und bei 8 Patienten (inklusive der per APR versorgten Patienten; 22,9%) wurde ein endständiger Anus praeter angelegt. Bei 4 Patienten (11,4%) konnten im Operationsbericht und auch im Entlassbrief keine Angaben bezüglich einer Stomaanlage gefunden werden.

3.2.2 Intraoperative und postoperative Komplikationen

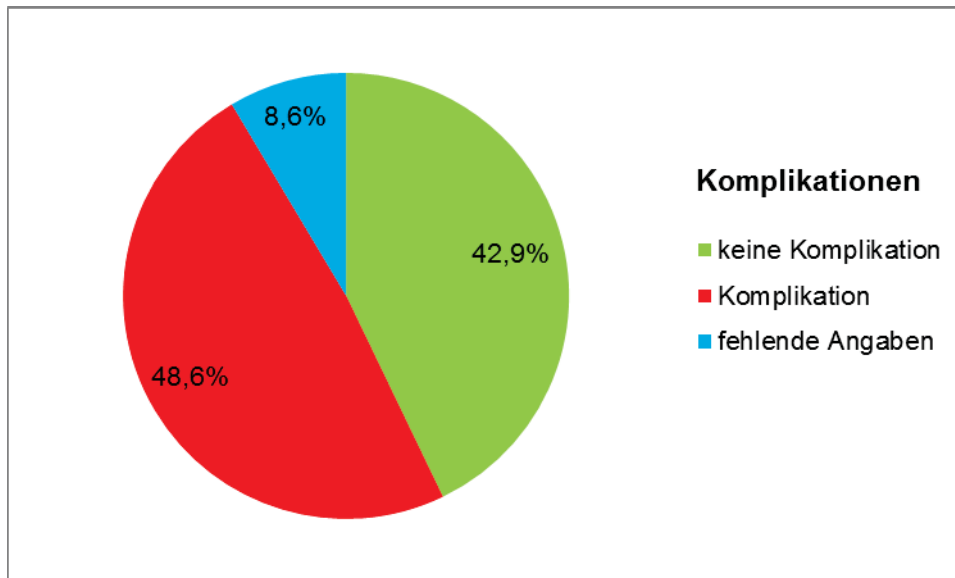


Abb. 3-4: Komplikationen im Gesamtkollektiv.

In 15 Fällen (42,9%) konnte eine komplikationslose Operation durchgeführt werden.

Bei 17 Patienten (48,6%) kam es zu intra- bzw. postoperativen Komplikationen (s. Abb. 3-4).

Tabelle 3-6 gibt einen Überblick über die erfassten Komplikationen, wobei auch zeitgleich mehrere Komplikationen auftraten:

Komplikation	Häufigkeit	Prozent [%]
Transfusionspflichtige Blutverluste	13	37,1%
Anastomoseninsuffizienz	4	11,4%
Wundheilungsstörungen	5	14,3%

Tabelle 3-6: Intra- und postoperative Komplikationen im Gesamtkollektiv.

Insgesamt kam es bei 13 Patienten (37,1%) intra- bzw. postoperativ zu transfusionspflichtigen Blutverlusten, wobei auf die transfusionspflichtigen Patienten bezogen durchschnittlich 5,8 Erythrozytenkonzentrate zum Einsatz kamen. Die Spannweite lag zwischen 2 bis 14 Erythrozytenkonzentrat. Auf das Gesamtkollektiv bezogen lag die durchschnittliche Gabe bei 2,1 Erythrozytenkonzentrat.

Zu postoperativen Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienz und Wundheilungsstörungen kam es bei 8 Patienten. 3 Patienten entwickelten solitär eine Anastomoseninsuffizienz, in 4 Fällen trat einzig eine Wundheilungsstörung auf. Bei einem Patienten kam es zu beiden Komplikationen. Bei 3 Patienten (8,6%) konnten diese Daten aufgrund fehlender Angaben nicht erhoben werden.

3.2.3 Perioperative Mortalität

Als Zeitraum für die perioperative Mortalität wurden 60 Tage nach erfolgter operativer Therapie definiert. Die perioperative Mortalität für das Gesamtkollektiv betrug 0%.

3.2.4 Hospitalisierungsdauer

Durchschnittlich mussten die Patienten 20,0 Tage hospitalisiert werden. Die maximale Hospitalisierungsdauer betrug 61 Tage. Hierbei handelte es sich um eine Patientin, bei der bei pulmonaler Insuffizienz bei Pneumonie eine Tracheotomie notwendig geworden war. Die kürzeste Aufenthaltsdauer betrug 7 Tage. Die Aufenthaltsdauer zweier Patienten (1 Frau, 1 Mann) konnte nicht ermittelt werden.

Hospitalisierungsdauer in Tagen	weiblich	männlich	Total
Minimal	9	7	7
Mittelwert	23,2	18,4	20
Maximal	61	40	61

Tabelle 3-7: Hospitalisierungsdauer in Tagen im Gesamtkollektiv.

3.2.5 Verweildauer auf der Intensivstation

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug durchschnittlich 2,3 Tage. 7 Patienten (20,0%) mussten nicht intensivstationär betreut werden. Eine Patientin mit pulmonaler Insuffizienz konnte dagegen erst nach 21 Tagen in die normalstationäre Versorgung entlassen werden. Die Verweildauer von vier Patienten auf der Intensivstation konnte nicht ermittelt werden (s. Abb. 3-5).

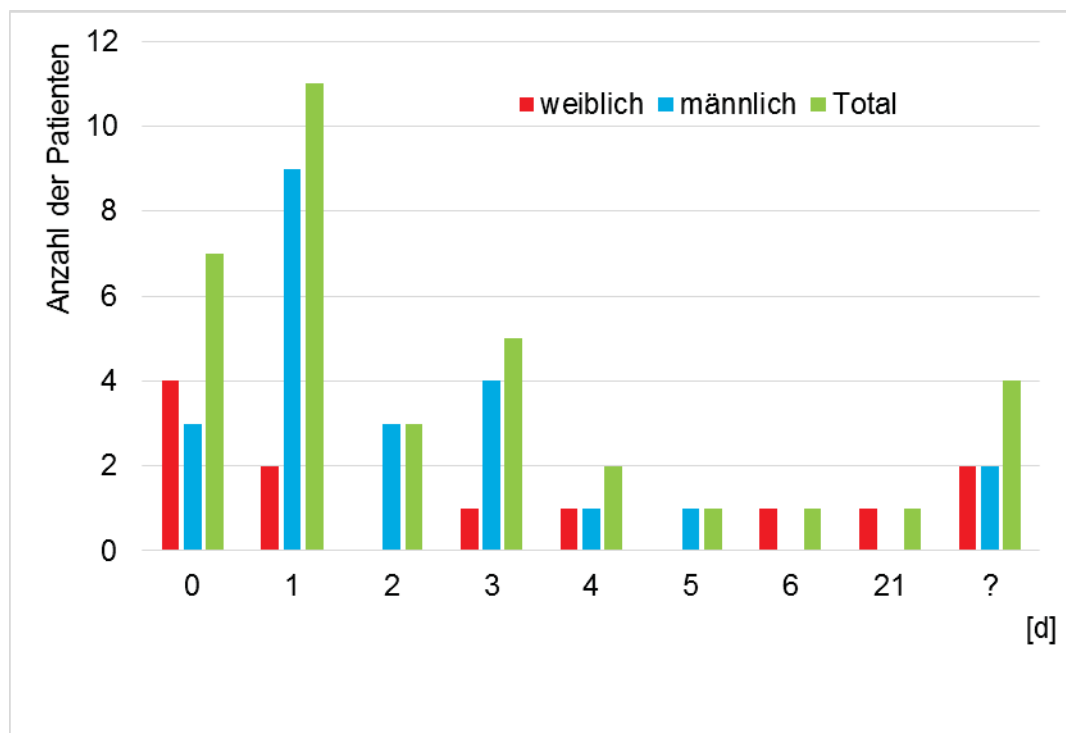


Abb. 3-5: Verweildauer in Tagen [d] auf Intensivstation im Gesamtkollektiv.

3.2.6 Histologie mit Anzahl der entfernten Lymphknoten

Bei allen Patienten lag ein Adenokarzinom des Rektums vor. Andere Entitäten wie das prognostisch ungünstige Siegelringzellkarzinom oder seltenerer Formen wie Plattenepithelkarzinome kamen im beobachteten Kollektiv nicht vor.

Bei allen Präparaten wurde der Differenzierungsgrad bestimmt. In 2,9% der Fälle lag ein gut differenziertes (G1) Adenokarzinom vor. Den Hauptanteil bildeten mit 82,9% mäßig differenzierte (G2) Adenokarzinome. Schlecht differenzierte (G3) Adenokarzinome fanden sich bei 14,3% (s. Abb. 3-6). Undifferenzierte (G4) Adenokarzinome wurden im untersuchten Kollektiv nicht entdeckt.

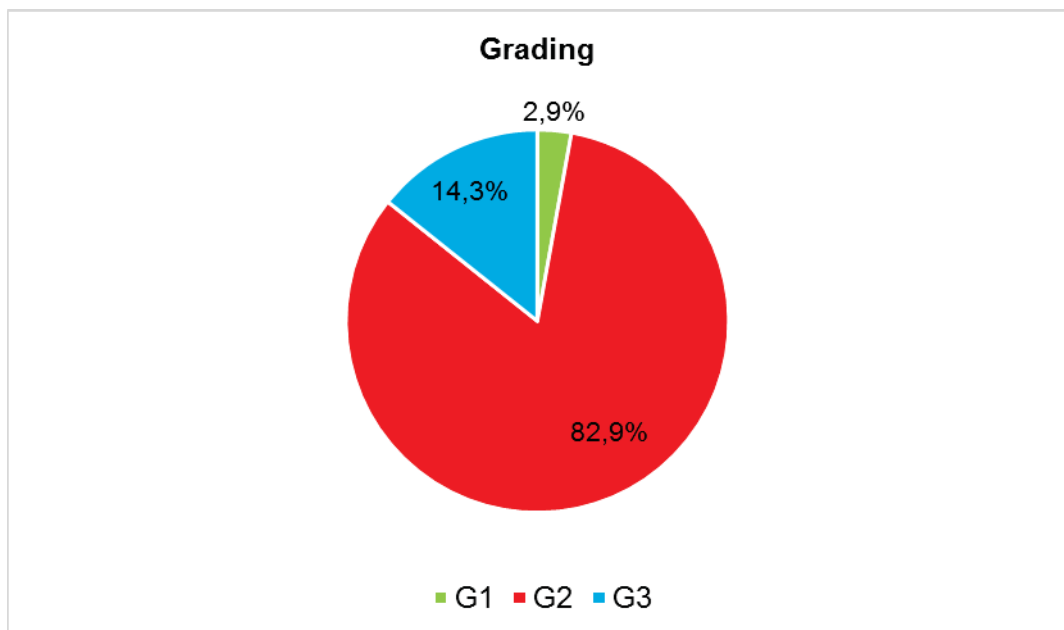


Abb. 3-6: Differenzierungsgrad der Rektumkarzinome im Gesamtkollektiv.

Insgesamt wurden 639 Lymphknoten untersucht. Ein Tumorzellnachweis (Ausschlusskriterium) erfolgte nicht.

3.2.7 CRM

Der zirkumferentielle Resektionsrand konnte bei allen 93 Präparaten von 35 Patienten ermittelt werden. Bei Vorliegen mehrerer Schnittpräparate desselben Operationspräparates, war der geringste Abstand der Tumorzellen zur mesorektalen Faszie maßgeblich.

In 42,9% fand sich ein CRM von mindestens 5 mm, in 62,9% von mindestens 2 mm. Bei 37,1% war der CRM kleiner als 2 mm, bei 37,1% betrug der CRM maximal 1 mm.

CRM im Gesamtkollektiv	CRM \geq 5 mm	CRM < 5 mm	CRM \geq 2 mm	CRM < 2 mm	CRM > 1 mm	CRM \leq 1 mm
weiblich	5	7	9	3	9	3
männlich	10	13	13	10	13	10
Total	15	20	22	13	22	13
	42,9%	57,1%	62,9%	37,1%	62,9%	37,1%

Tabelle 3-8: CRM im Gesamtkollektiv.

3.3 Adjuvante und Neoadjuvante Therapie

Im vorliegenden Patientenkollektiv von 35 Patienten erhielten 17 Patienten eine Radio- / Chemotherapie. 12 Patienten erhielten ausschließlich eine adjuvante Therapie und 3 Patienten ausschließlich eine neoadjuvante Therapie. 2 Patienten wurden sowohl neoadjuvant als auch adjuvant einer Radio- / Chemotherapie zugeführt. Ausschließlich operativ versorgt wurden 18 Patienten des Gesamtkollektivs (s. Abb. 3-7).

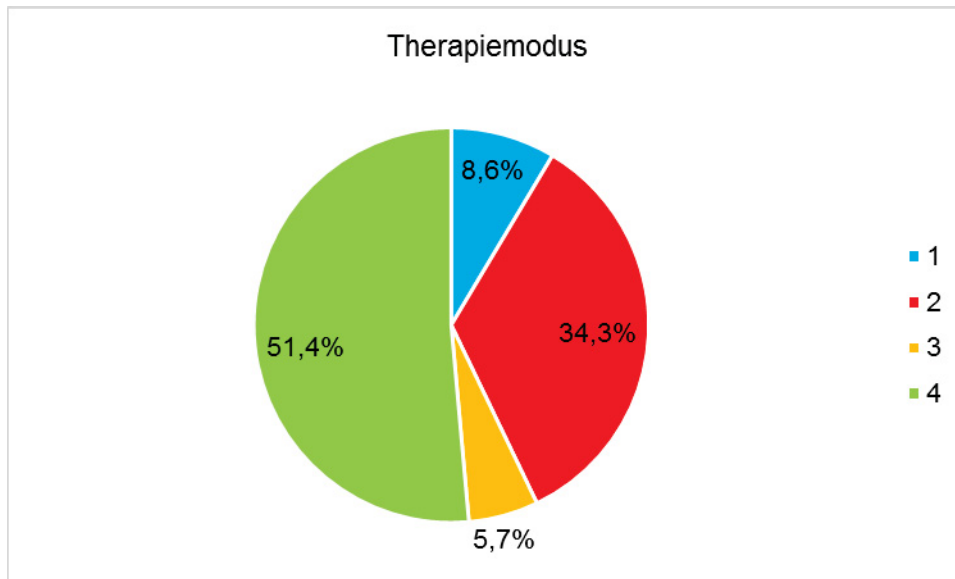


Abb. 3-7: Verteilung der Patienten nach Therapiemodus im Gesamtkollektiv: 1: ausschließlich neoadjuvant therapierte Patienten; 2: ausschließlich adjuvant therapierte Patienten; 3: neoadjuvant und adjuvant therapierte Patienten; 4: ausschließlich operativ versorgte Patienten.

Bei den Patienten, die ausschließlich operativ versorgt wurden lag der CRM bei 38,9% (n = 7) der Patienten bei ≥ 5 mm und bei 61,1% (n = 11) der Patienten bei ≥ 2 mm.

Bei Patienten, die ausschließlich neoadjuvant therapiert wurden, konnte in 100% (n = 3) der Fälle sowohl ein CRM ≥ 2 mm als auch ein CRM ≥ 5 mm erreicht werden.

In der Gruppe der Patienten, die ausschließlich eine adjuvante Therapie erhalten hatten, lag der CRM in 33,3% (n = 4) der Fälle bei ≥ 5 mm und in 50% (n = 6) der Fälle bei ≥ 2 mm.

Für diejenige Patientengruppe, die adjuvant und neoadjuvant therapiert wurde, zeigte sich in 50% (n = 1) der Fälle ein CRM ≥ 5 mm und in 100% (n = 2) der Fälle ein CRM ≥ 2 mm.

Insgesamt zeigte sich für das Gesamtkollektiv ein CRM ≥ 5 mm für 42,9% (n = 15) sowie ein CRM ≥ 2 mm für 62,9% (n = 22) der Patienten.

	Patientenanzahl	CRM \geq 5 mm	CRM < 5 mm	CRM \geq 2 mm	CRM < 2 mm	CRM > 1 mm	CRM \leq 1 mm
ausschließlich operativ versorgt	18	7	11	11	7	11	7
		38,9%	61,1%	61,1%	38,9%	61,1%	38,9%
ausschließlich neoadjuvant therapiert	3	3	-	3	-	3	-
		100,0%	-	100,0%	-	100,0%	-
ausschließlich adjuvant therapiert	12	4	8	6	6	6	6
		33,3%	66,7%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
neoadjuvant und adjuvant therapiert	2	1	1	2	-	2	-
		50,0%	50,0%	100,0%	-	100,0%	-
Total	35	15	20	22	13	22	13
		42,9%	57,1%	62,9%	37,1%	62,9%	37,1%

Tabelle 3-9: Darstellung der Abhängigkeit des CRM zu den Therapiemodalitäten im Gesamtkollektiv.

Bei Patienten, die keine neoadjuvante Therapie erhalten hatten ($n = 30$), war in 36,7% ($n = 11$) der Fälle ein CRM \geq 5 mm und in 56,7% ($n = 17$) der Fälle ein CRM \geq 2 mm gegeben. Dagegen betrug in 80% ($n = 4$) der Fälle bei Patienten mit zuvor durchgeführter neoadjuvanter Therapie ($n = 5$) der CRM \geq 5 mm und bei allen Patienten ($n = 5$) der CRM \geq 2 mm.

Bei Patienten, die keine adjuvante Therapie erhalten hatten ($n = 21$), lag der CRM in 47,6% ($n = 10$) der Fälle bei \geq 5 mm und in 66,7% ($n = 14$) der Fälle bei \geq 2 mm. In der Gruppe der Patienten, die eine adjuvante Therapie erhalten hatten ($n = 14$), betrug in 35,7% ($n = 5$) der Fälle der CRM \geq 5 mm und bei 57,1% ($n = 8$) der Patienten der CRM \geq 2 mm.

3.4 Outcome und Langzeitergebnisse

3.4.1 Lokalrezidive

Insgesamt entwickelten 10 Patienten (28,6%) ein Tumorrezidiv (Lokalrezidiv, Fernmetastasen oder zeitgleich beides).

In 3 Fällen (8,6%) traten solitär Lokalrezidive, in 4 anderen Fällen (11,4%) solitär Fernmetastasen auf. 3 Patienten (8,6%) entwickelten sowohl ein Lokalrezidiv als auch Fernmetastasen. Insgesamt trat ein Lokalrezidiv bei 6 (17,1%) Patienten auf (s. Abb. 3-8).

Fernmetastasen konnten bei insgesamt 7 Patienten (20%) detektiert werden. Dabei fanden sich diese bei je 3 Patienten in Leber bzw. Lunge, bei einem Patienten zeigten sich hepatische und pulmonale Metastasen.

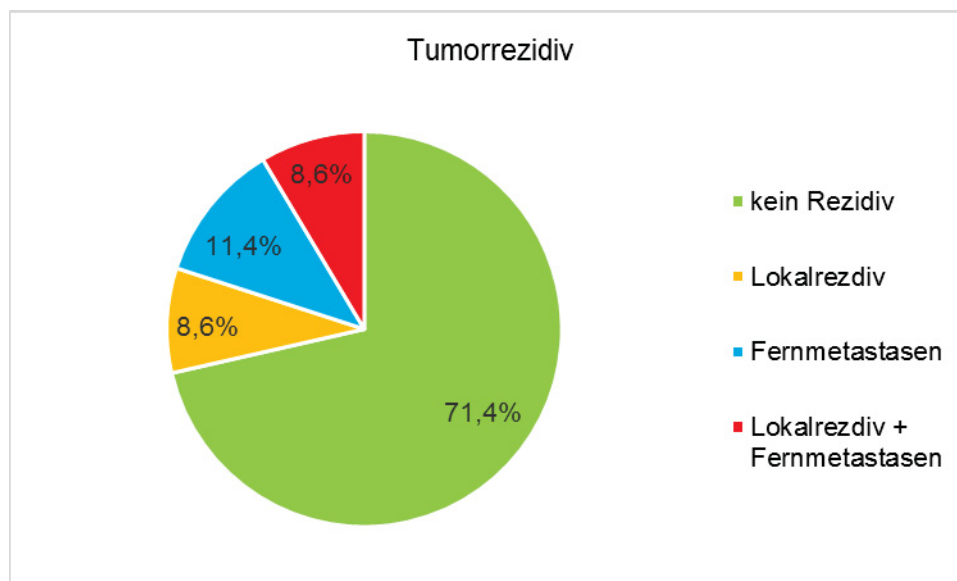


Abb. 3-8: Auftreten von Rezidiven im Gesamtkollektiv.

Ausschließlich operativ wurden 18 Patienten versorgt. 7 (38,9%) Patienten entwickelten ein Tumorrezidiv (Lokalrezidive bei 2 (11,1%) Patienten, Fernmetastasen bei 2 (11,1%) Patienten, Lokalrezidiv und Fernmetastasen bei 3 (16,7%) Patienten). Von den neben der Operation ausschließlich

neoadjuvant therapierten Patienten entwickelte kein Patient (0%) ein Rezidiv. 12 Patienten wurden ausschließlich adjuvant therapiert, bei insgesamt 2 Patienten aus dieser Gruppe fand sich ein Tumorrezidiv (Fernmetastasen bei 2 (16,7%) Patienten). Von den 2 Patienten, die neoadjuvant und adjuvant behandelt wurden, entwickelte 1 (50,0%) Patient ein Lokalrezidiv.

Rezidive	Total	Lokalrezidiv	Lokalrezidiv + Fernmetastase	Fernmetastase
ausschließlich operativ versorgt	18	2	3	2
		11,1%	16,7%	11,1%
ausschließlich neoadjuvant therapiert	3	-	-	-
		-	-	-
ausschließlich adjuvant therapiert	12	-	-	2
		-	-	16,7%
neoadjuvant und adjuvant therapiert	2	1	-	-
		50,0%	-	-
Total	35	3	3	4
		8,6%	8,6%	11,4%

Tabelle 3-10: Auftreten von Tumorrezidiven im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom Therapiemodus.

adjuvante Chemotherapie * Tumorrezidiv Kreuztabelle					
		Tumorrezidiv			Gesamt
		nein	ja		
adjuvante Chemotherapie	nein	Anzahl	14	7	21
		% innerhalb von adjuvante Chemotherapie	66,7%	33,3%	100,0%
		% innerhalb von Tumorrezidiv	56,0%	70,0%	60,0%
	ja	Anzahl	11	3	14
		% innerhalb von adjuvante Chemotherapie	78,6%	21,4%	100,0%
		% innerhalb von Tumorrezidiv	44,0%	30,0%	40,0%
Gesamt		Anzahl	25	10	35
		% innerhalb von adjuvante Chemotherapie	71,4%	28,6%	100,0%
		% innerhalb von Tumorrezidiv	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3-11: Kreuztabelle: Rezidive zu adjuvant / nicht-adjuvant therapierten Patienten.

Chi-Quadrat-Tests				
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,583 ^a	1	0,445	
Exakter Test nach Fisher				0,704
Anzahl der gültigen Fälle	35			
a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,00.				

Tabelle 3-12: Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Rezidive zu adjuvant / nicht-adjuvant therapierten Patienten.

Ein Lokalrezidiv entwickelte sich bei 5 der 21 nicht adjuvant therapierten Patienten sowie bei einem der 14 adjuvant therapierten Patienten. Dabei

zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Lokalrezidivrate und der adjuvanten Therapie.

Abhängig von der Höhenlokalisierung des Rektumkarzinoms erfolgte eine tiefe anteriore Rektumresektion oder eine abdominoperineale Rektumexstirpation.

Bei 29 Patienten (82,9%) erfolgte die Resektion durch eine (tiefe) anteriore Rektumresektion (TAR) mit totaler mesorektaler Exzision (TME), bei einem dieser Patienten zusätzlich mit linksseitiger Hemikolektomie. In 6 Fällen (17,1%) wurde eine abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) durchgeführt.

Der Primärtumor befand sich bei 12 Patienten im unteren Rektumdrittel, davon entwickelten 5 Patienten ein Lokalrezidiv, wobei 2 der Patienten per tiefer anteriorer Rektumresektion und 3 Patienten per abdominoperinealer Rektumexstirpation versorgt wurden. Bei 15 Patienten befand sich der Primärtumor im mittleren Rektumdrittel, wobei ein Lokalrezidiv bei einem Patienten auftrat. Unter den 8 Patienten mit Primärtumor im oberen Rektumdrittel war kein Lokalrezidiv nachweisbar

Insgesamt trat ein Lokalrezidiv bei 6 (17,1%) Patienten auf. Von den 29 Patienten, die durch eine tiefe anteriore Rektumresektion versorgt wurden, trat ein Lokalrezidiv bei 3 (10,3%) Patienten auf. Dagegen trat bei 3 (50,0%) der insgesamt 6 Patienten, die einer abdominoperinealen Rektumexstirpation zugeführt worden waren, ein Lokalrezidiv auf (s. Abb 3-9).

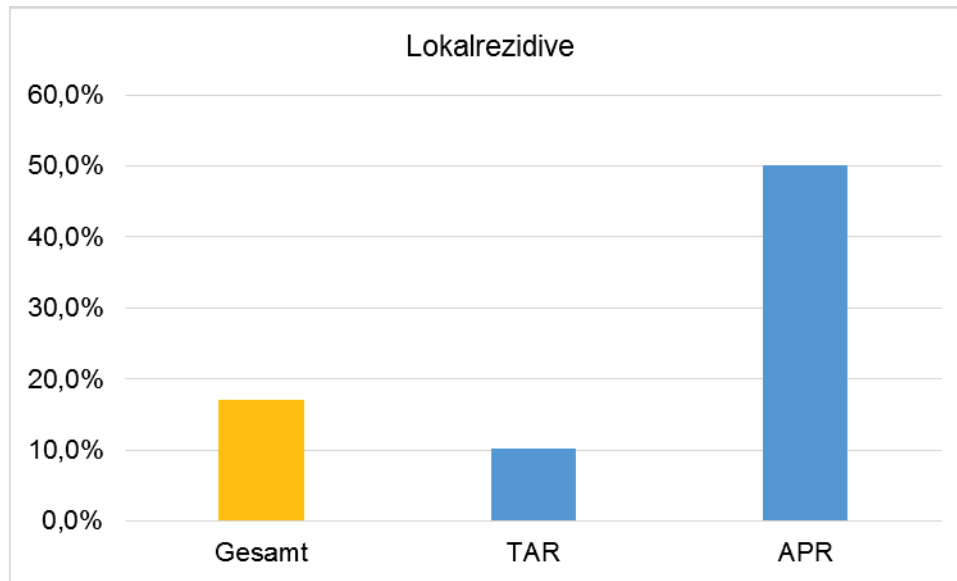


Abb. 3-9: Auftreten von Lokalrezidiven im Gesamtkollektiv, abhängig vom OP-Verfahren: Lokalrezidivrate Gesamt, Lokalrezidivrate bei tiefer anteriorer Resektion (TAR), Lokalrezidivrate bei abdominoperinealer Resektion (APR).

Abhängig vom zirkumferentiellen Resektionsrand entstanden die Lokalrezidive in der Gruppe der ausschließlich einer operativen Behandlung zugeführten 18 Patienten bei 2 von 7 Patienten mit einem CRM ≥ 5 mm sowie bei 3 von 11 Patienten mit einem CRM ≥ 2 mm. 2 von 7 Patienten mit einem CRM < 2 mm entwickelten ein Lokalrezidiv.

ausschließlich operativ versorgt	Patientenanzahl	CRM ≥ 5 mm	CRM < 5 mm	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm	CRM > 1 mm	CRM ≤ 1 mm
Anzahl Total	18	7	11	11	7	11	7
		38,9%	61,1%	61,1%	38,9%	61,1%	38,9%
Anzahl der Lokalrezidive	5	2	3	3	2	3	2
		28,6%	27,3%	27,3%	28,6%	27,3%	28,6%

Tabelle 3-13: Die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom CRM bei ausschließlich operativ versorgten Patienten.

In der Gruppe der Patienten, die zudem eine neoadjuvante Therapie erhalten hatten, traten keine Lokalrezidive auf.

ausschließlich neoadjuvant therapiert	Patientenanzahl	CRM \geq 5 mm	CRM < 5 mm	CRM \geq 2 mm	CRM < 2 mm	CRM > 1 mm	CRM \leq 1 mm
Anzahl Total	3	3	-	3	-	3	-
		100,0%	-	100,0%	-	100,0%	-
Anzahl der Lokalrezidive	0	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-

Tabelle 3-14: Die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom CRM bei ausschließlich neoadjuvant therapierten Patienten.

In der Gruppe der adjuvant therapierten Patienten trat kein Lokalrezidiv auf.

ausschließlich adjuvant therapiert	Patientenanzahl	CRM \geq 5 mm	CRM < 5 mm	CRM \geq 2 mm	CRM < 2 mm	CRM > 1 mm	CRM \leq 1 mm
Anzahl Total	12	4	8	6	6	6	6
		33,3%	66,7%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Anzahl der Lokalrezidive	0	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-

Tabelle 3-15: Die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom CRM bei ausschließlich adjuvant therapierten Patienten.

In der univariaten Analyse war die adjuvante Therapie mit dem Auftreten eines Lokalrezidives nicht korreliert.

In der Gruppe der Patienten, die sowohl neoadjuvant als auch adjuvant therapiert wurden, trat ebenfalls nur ein Lokalrezidiv auf, wobei ein CRM \geq 2 mm zu verzeichnen war.

neoadjuvant und adjuvant therapiert	Patientenanzahl	CRM \geq 5 mm	CRM < 5 mm	CRM \geq 2 mm	CRM < 2 mm	CRM > 1 mm	CRM \leq 1 mm
Anzahl Total	2	1	1	2	-	2	-
		50,0%	50,0%	100,0%	-	100,0%	-
Anzahl der Lokalrezidive	1	-	1	1	-	1	-
		-	100,0%	50,0%	-	50,0%	-

Tabelle 3-16: Die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom CRM bei neoadjuvant und adjuvant therapierten Patienten.

Insgesamt entstanden die Lokalrezidive bei 2 von 15 Patienten mit einem CRM \geq 5 mm sowie bei 4 von 22 Patienten mit einem CRM \geq 2 mm. Nur 2 von 13 Patienten mit einem CRM < 2 mm entwickelten ein Lokalrezidiv. Aufgrund der zu geringen Fallzahl sind die Ergebnisse nicht signifikant.

Gesamtkollektiv	Patientenanzahl	CRM \geq 5 mm	CRM < 5 mm	CRM \geq 2 mm	CRM < 2 mm	CRM > 1 mm	CRM \leq 1 mm
Anzahl Total	35	15	20	22	13	22	13
		42,9%	57,1%	62,9%	37,1%	62,9%	37,1%
Anzahl der Lokalrezidive	6	2	4	4	2	4	2
		13,3%	20,0%	18,2%	15,4%	18,2%	15,4%

Tabelle 3-17: Die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom CRM im Gesamtkollektiv.

Unter den 14 adjuvant therapierten Patienten trat 1 Lokalrezidiv bei einem CRM von 4mm auf. Es fand sich kein Patient mit einem Lokalrezidiv mit einem CRM < 2 mm in dieser Gruppe.

Adjuvant therapierte Patienten	Patientenanzahl	CRM \geq 5 mm	CRM < 5 mm	CRM \geq 2 mm	CRM < 2 mm	CRM > 1 mm	CRM \leq 1 mm
Anzahl Total	14	5	9	8	6	8	6
		35,7%	64,3%	57,1%	42,9%	57,1%	42,9%
Anzahl der Lokalrezidive	1	-	1	1	-	1	-
		-	11,1%	12,5%	-	12,5%	-

Tabelle 3-18: Die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom CRM bei allen adjuvant therapierten Patienten des Gesamtkollektivs.

Von den 21 nicht-adjuvant therapierten Patienten (60% vom Gesamtkollektiv) traten bei 5 Patienten Lokalrezidive auf. Abhängig vom zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM) entstanden die Lokalrezidive bei 2 von 10 Patienten mit einem CRM \geq 5 mm sowie bei 3 von 14 Patienten mit einem CRM \geq 2 mm. 2 von 7 Patienten mit einem CRM < 2 mm entwickelten ein Lokalrezidiv.

Nicht-adjuvant therapierte Patienten	Patientenanzahl	CRM \geq 5 mm	CRM < 5 mm	CRM \geq 2 mm	CRM < 2 mm	CRM > 1 mm	CRM \leq 1 mm
Anzahl Total	21	10	11	14	7	14	7
		47,6%	52,4%	66,7%	33,3%	66,7%	33,3%
Anzahl der Lokalrezidive	5	2	3	3	2	3	2
		20,0%	27,3%	21,4%	28,6%	21,4%	28,6%

Tabelle 3-19: Die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom CRM bei nicht-adjuvant therapierten Patienten des Gesamtkollektivs.

In der Gruppe der nicht-adjuvant therapierten Patienten zeigte sich eine Lokalrezidivrate für einen CRM \geq 5 mm von 20,0% versus 0% in der

Gruppe der adjuvant therapierten Patienten. Auch für einen CRM ≥ 2 mm zeigte sich für nicht-adjuvant therapierte Patienten eine erhöhte Lokalrezidivrate von 21,4% versus 12,5% bei adjuvant therapierten Patienten. Auch für einen CRM < 2 mm lag diese bei den nicht-adjuvant therapierten Patienten bei 28,6%, bei den adjuvant therapierten Patienten fand sich hier kein Lokalrezidiv.

Bei Betrachtung aller 5 neoadjuvant therapierter Patienten (14,3% vom Gesamtkollektiv) trat bei einem Patienten ein Lokalrezidiv auf. Abhängig vom zirkumferentiellen Resektionsrand entstand dieses Lokalrezidiv bei keinem der 4 Patienten mit einem CRM ≥ 5 mm sowie bei 1 von 5 Patienten mit einem CRM ≥ 2 mm. Es fand sich kein Patient mit einem CRM < 2 mm in dieser Gruppe.

neoadjuvant therapiert	Patientenanzahl	CRM ≥ 5 mm	CRM < 5 mm	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm	CRM > 1 mm	CRM ≤ 1 mm
Anzahl Total	5	4	1	5	-	5	-
		80,0%	20,0%	100,0%	-	100,0%	-
Anzahl der Lokalrezidive	1	-	1	1	-	1	-
		-	100,0%	20,0%	-	20,0%	-

Tabelle 3-20: Die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom CRM bei neoadjuvant therapierten Patienten des Gesamtkollektivs.

Von den 30 nicht-neoadjuvant therapierten Patienten (85,7% vom Gesamtkollektiv) traten bei 5 Patienten Lokalrezidive auf. Abhängig vom zirkumferentiellen Resektionsrand entstanden die Lokalrezidive bei 2 von 11 Patienten mit einem CRM ≥ 5 mm sowie bei 3 von 17 Patienten mit einem CRM ≥ 2 mm. 2 von 13 Patienten mit einem CRM < 2 mm entwickelten ein Lokalrezidiv.

Nicht-neoadjuvant therapierte Patienten	Patientenanzahl	CRM ≥ 5 mm	CRM < 5 mm	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm	CRM > 1 mm	CRM ≤ 1 mm
Anzahl Total	30	11	19	17	13	17	13
		36,7%	63,3%	56,7%	43,3%	56,7%	43,3%
Anzahl der Lokalrezidive	5	2	3	3	2	3	2
		18,2%	15,8%	17,6%	15,4%	17,6%	15,4%

Tabelle 3-21: Die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom CRM bei nicht-neoadjuvant therapierten Patienten des Gesamtkollektivs.

In der vergleichsweise großen Gruppe der nicht-neoadjuvant therapierten Patienten zeigte sich für einen CRM ≥ 5 mm eine Lokalrezidivrate von 18,2%, während sich in der entsprechend kleineren Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten kein Lokalrezidiv zeigte. Für einen CRM ≥ 2 mm zeigten sich in beiden Gruppen vergleichbare Lokalrezidivraten mit 17,6% versus 20,0%. Für einen CRM < 2 mm dagegen lag diese bei den nicht-neoadjuvant therapierten Patienten bei 15,4%, bei den neoadjuvant therapierten Patienten fand sich hier kein Lokalrezidiv. Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz lassen diese Ergebnisse keine Rückschlüsse zu.

Wie oben bereits aufgeführt, erfolgte in Abhängigkeit von der Höhenlokalisierung des Rektumkarzinoms entweder eine tiefe anteriore Rektumresektion oder eine abdominoperineale Rektumexstirpation. Im Folgenden werden die Ergebnisse sortiert nach den Rektumabschnitten und dem OP-Verfahren, so dass die aufgetretenen Lokalrezidive in Zusammenschau mit einer erfolgten neoadjuvanten und / oder adjuvanten Therapie und mit verschiedenen CRM dargestellt werden können.

Insgesamt unterzogen sich 5 Patienten einer neoadjuvanten Therapie (eingeschlossen wurden Patienten, die ausschließlich eine neoadjuvante Therapie, aber auch eine kombinierte neoadjuvante und adjuvante Therapie erhalten hatten). Bei insgesamt 14 Patienten erfolgte eine adjuvante Therapie (eingeschlossen wurden Patienten, die ausschließlich eine adjuvante Therapie, aber auch eine kombinierte adjuvante und neoadjuvante Therapie erhalten hatten).

12 Patienten (34,3%) wiesen ein Rektumkarzinom des unteren Rektumdrittels auf, wobei 6 davon mithilfe einer tiefen anterioren Rektumresektion (TAR), 6 mithilfe einer abdominoperinealen Rektumexstirpation (APR) versorgt wurden. In der Gruppe der TAR traten bei 2 Patienten Lokalrezidive auf, in der Gruppe der APR zeigten 3 Patienten ein Lokalrezidiv. In der Gruppe der Patienten, die eine tiefe anteriore Rektumresektion erhalten hatten, konnte bei 5 Patienten ein CRM ≥ 2 mm erreicht werden, während dies bei 3 Patienten aus der Gruppe der Patienten möglich war, die per abdominoperinealer Rektumexstirpation versorgt wurden. Unter der

Gruppe der TAR war kein Patient einer neoadjuvanten Therapie, jedoch 4 Patienten einer adjuvanten Therapie zugeführt worden. Unter der Gruppe der APR wurde 1 Patient neoadjuvant und 3 Patienten adjuvant therapiert. Bei Lokalisation des Rektumkarzinoms im mittleren bzw. oberen Rektumdr Drittel erfolgte ausnahmslos bei 23 Patienten (65,7%) eine tiefe anteriore Rektumresektion (TAR).

Unter den 15 Patienten (42,9%) mit Lokalisation des Rektumkarzinoms im mittleren Rektumdr Drittel trat ein Lokalrezidiv auf, wobei sich bei diesem ein CRM \geq 5 mm zeigte. Bei 10 Patienten zeigte sich ein CRM \geq 2 mm, bei 9 Patienten ein CRM \geq 5 mm. Jeweils 4 Patienten wurden neoadjuvant und / oder adjuvant therapiert.

Unter den 8 Patienten (22,9%) mit Lokalisation des Rektumkarzinoms im oberen Rektumdr Drittel trat kein Lokalrezidiv auf. Bei 4 Patienten zeigte sich ein CRM \geq 2 mm, bei 2 Patienten ein CRM \geq 5 mm. Neoadjuvant wurde kein Patient versorgt; 3 Patienten wurden adjuvant therapiert.

Höhenlokalisierung / OP-Verfahren	TAR/APR - Aufteilung	Lokalrezidiv	CRM \geq 2mm	CRM \geq 5mm	alle neoadjuvant therapierten	alle adjuvant therapierten
unteres Rektumdr Drittel (n=12; 34,3%)						
TAR	6	2	5	4	-	4
		33,3%	83,3%	66,7%	-	66,7%
APR	6	3	3	-	1	3
		50,0%	50,0%	-	16,7%	50,0%
mittleres Rektumdr Drittel (n=15; 42,9%)						
TAR	15	1*	10	9	4	4
		100%	6,7%	66,7%	60,0%	26,7%
oberes Rektumdr Drittel (n=8; 22,9%)						
TAR	8	-	4	2	-	3
		100%	-	50,0%	25,0%	-
* beim aufgetretenen Lokalrezidiv: CRM \geq 5mm						

Tabelle 3-22: Die Höhenlokalisierung mit OP-Verfahren und die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom CRM bei neoadjuvant und / oder adjuvant therapierten Patienten des Gesamtkollektivs.

Im Folgenden soll ausschließlich das Augenmerk auf die Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens eines Lokalrezidives bei erfolgter oder nicht erfolgter adjuvanter Therapie gelegt werden:

Lokalrezidive im Gesamtkollektiv	nicht adjuvant therapiert	adjuvant therapiert
Anzahl Total	21	14
	60,0%	40,0%
Anzahl der Lokalrezidive	5	1
	23,8%	7,1%

Tabelle 3-23: Lokalrezidive bei nicht-adjuvant und adjuvant therapierten Patienten im Gesamtkollektiv.

Im Gesamtkollektiv hatten 6 Patienten ein Lokalrezidiv. 82,9% der Patienten dagegen entwickelten kein Lokalrezidiv. Für nicht-adjuvant therapierte Patienten zeigte sich eine Lokalrezidivrate von 23,8%, während adjuvant therapierte in 7,1% der Fälle ein Lokalrezidiv entwickelten. Für das Gesamtkollektiv liegt die Lokalrezidivrate bei 17,1%.

adjuvante Chemotherapie * Lokalrezidiv Kreuztabelle					
			Lokalrezidiv		Gesamt
			nein	ja	
adjuvante Chemotherapie	nein	Anzahl	16	5	21
		% innerhalb von adjuvante Chemotherapie	76,2%	23,8%	100,0%
		% innerhalb von Lokalrezidiv	55,2%	83,3%	60,0%
	ja	Anzahl	13	1	14
		% innerhalb von adjuvante Chemotherapie	92,9%	7,1%	100,0%
		% innerhalb von Lokalrezidiv	44,8%	16,7%	40,0%
Gesamt		Anzahl	29	6	35
		% innerhalb von adjuvante Chemotherapie	82,9%	17,1%	100,0%
		% innerhalb von Lokalrezidiv	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3-24: Kreuztabelle: Lokalrezidiv zu adjuvant / nicht-adjuvant therapierten Patienten.

Chi-Quadrat-Tests				
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,643 ^a	1	0,200	
Exakter Test nach Fisher				0,366
Anzahl der gültigen Fälle	35			
a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,40.				

Tabelle 3-25: Chi-Quadrat-Test nach Pearson: Lokalrezidiv zu adjuvant / nicht-adjuvant therapierten Patienten.

Anhand des durchgeführten Chi-Quadrat-Tests nach Pearson konnte die Nullhypothese nicht verworfen werden, womit die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der Fehlerwahrscheinlichkeit eingeschränkt wird. Tendenziell ist die Lokalrezidivrate in der Gruppe der nicht-adjutant therapierten Patienten mit 23,8% erhöht, in der Gruppe der adjutant-therapierten Patienten zeigt sich mit 7,1% im Vergleich zur Lokalrezidivrate des Gesamtkollektivs ein *Benefit*.

Bei Betrachtung der Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens eines Lokalrezidives bei erfolgter oder nicht erfolgter neoadjuvanter Therapie zeigte sich Folgendes:

Lokalrezidive im Gesamtkollektiv	nicht neoadjuvant therapiert	neoadjuvant therapiert
Anzahl Total	30	5
	85,7%	14,3%
Anzahl der Lokalrezidive	5	1
	16,7%	20,0%

Tabelle 3-26: Lokalrezidive bei nicht-neoadjuvant und neoadjuvant therapierten Patienten im Gesamtkollektiv.

Im Gesamtkollektiv hatten 6 Patienten ein Lokalrezidiv. 82,9% der Patienten dagegen entwickelten kein Lokalrezidiv. Für nicht-neoadjuvant therapierte Patienten zeigte sich eine Lokalrezidivrate von 16,7%, während neoadjuvant therapierte in 20,0% ein Lokalrezidiv entwickelten. Hier konnte keine Signifikanz gezeigt werden. Für das Gesamtkollektiv liegt die Lokalrezidivrate bei 17,1%.

3.4.2 Rezidivfreies Überleben

Im Folgenden soll das rezidivfreie Überleben für die verschiedenen Gruppen in unserem Patientenkollektiv betrachtet werden, wobei hier das Auftreten von Lokalrezidiven und von Fernmetastasen in die Analyse eingehen.

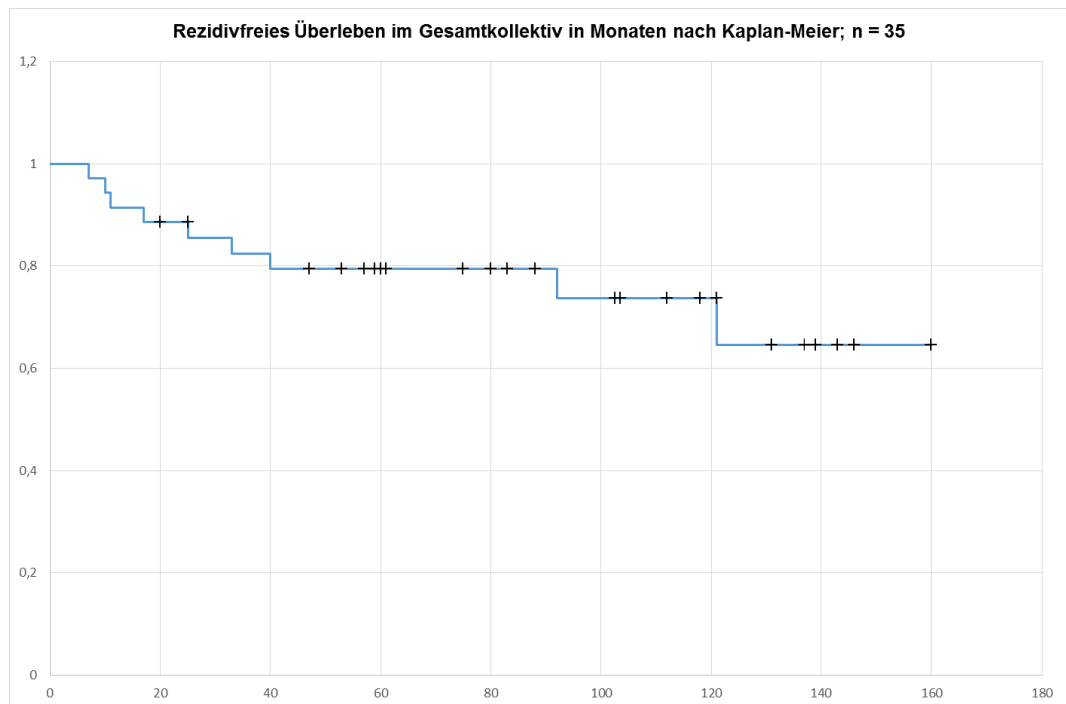


Abb. 3-10: Rezidivfreies Überleben im Gesamtkollektiv (n = 35) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben für das Gesamtkollektiv lag bei 79,4%, das rezidivfreie 10-Jahres-Überleben bei 73,7% (s. Abb. 3-10).

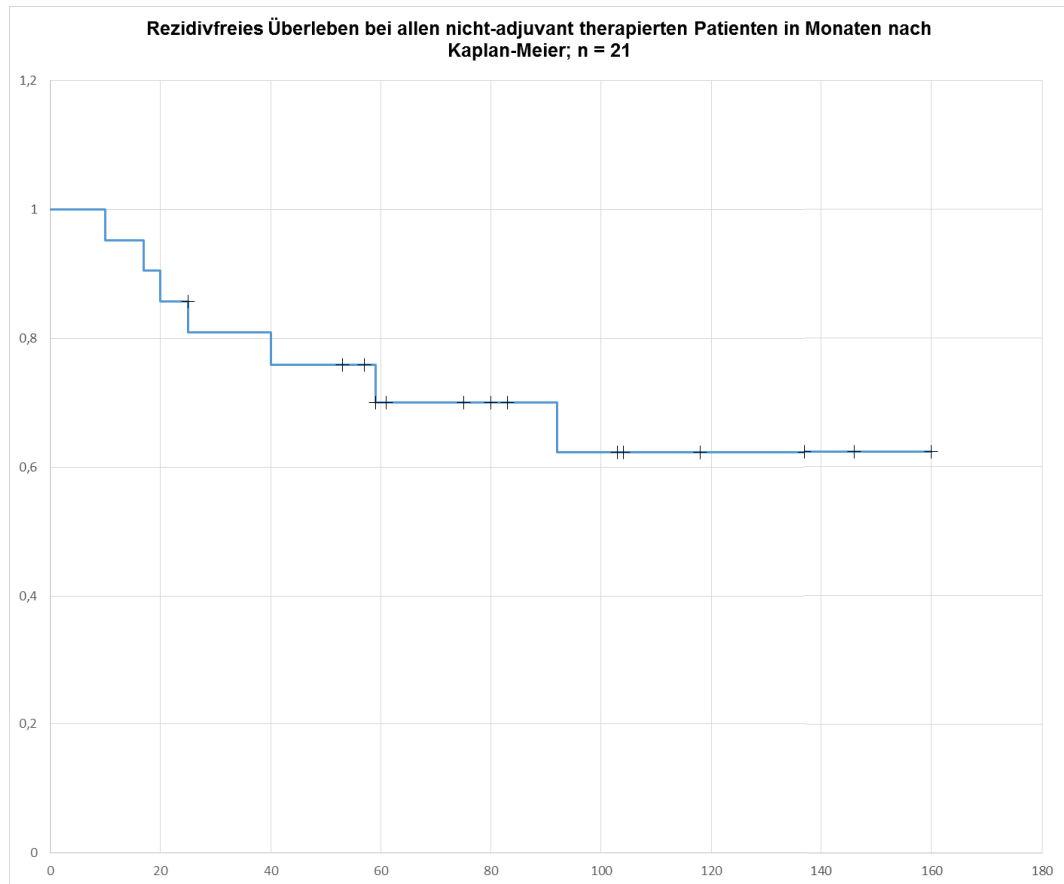


Abb. 3-11: Rezidivfreies Überleben bei allen nicht-adjuvant therapierten Patienten (n = 21) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Das rezidivfreie Überleben lag in der Gruppe aller nicht-adjuvant behandelten Patienten nach 5 Jahren bei 70,1%, nach 10 Jahren bei 60,0% (s. Abb. 3-11).

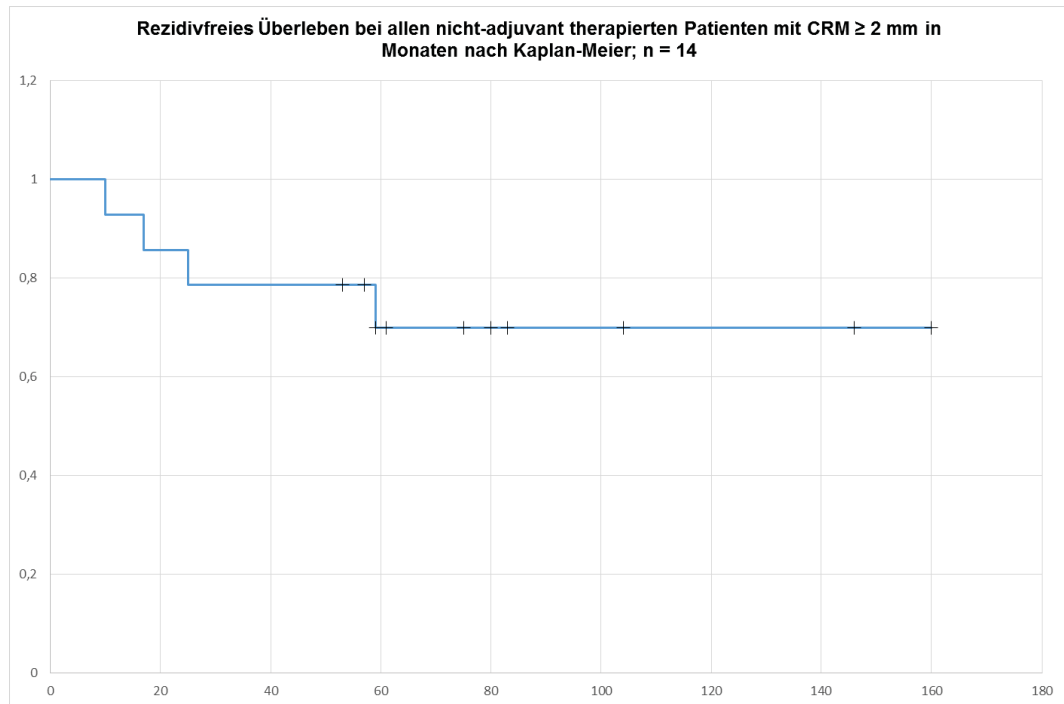


Abb. 3-12: Rezidivfreies Überleben bei nicht adjuvant therapierten Patienten mit CRM ≥ 2 mm (n = 14) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Das rezidivfreie Überleben lag in der Gruppe aller nicht-adjuvant behandelten Patienten nach 5 und 10 Jahren für die Gruppe der Patienten mit einem CRM ≥ 2 mm bei 69,8% (s. Abb. 3-12).

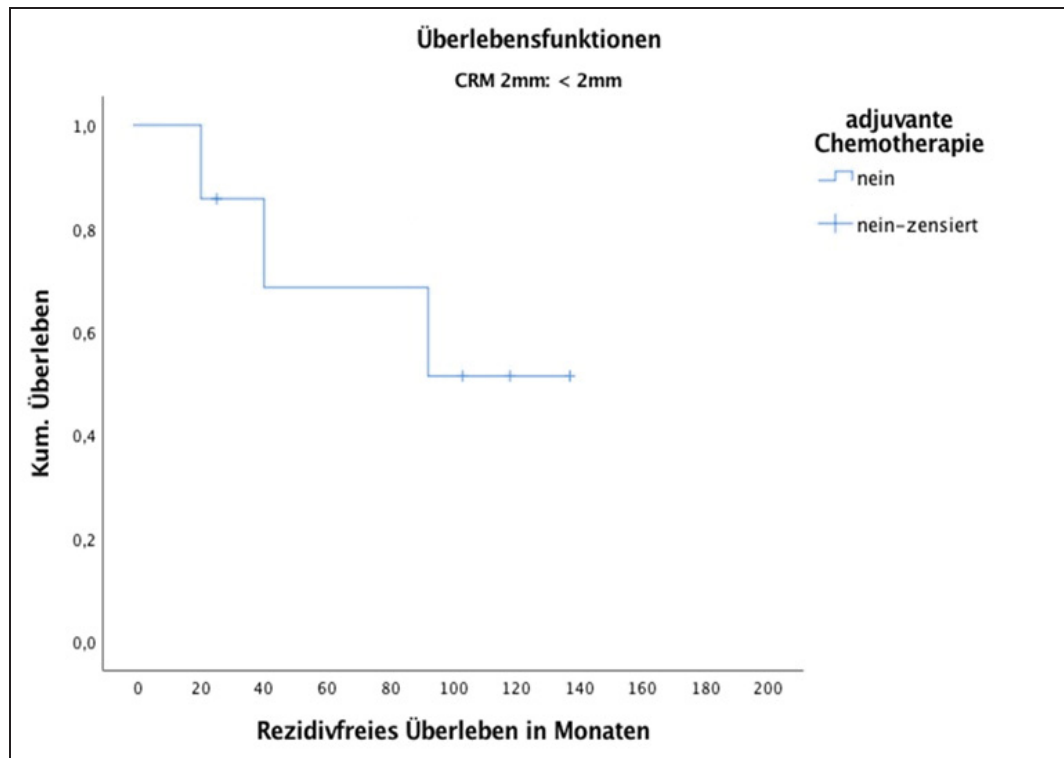


Abb. 3-13: Rezidivfreies Überleben bei nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm (n = 7) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Das rezidivfreie Überleben lag in der Gruppe der nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm nach 5 Jahren bei 68,6% und nach 10 Jahren bei 51,4% (s. Abb. 3-13).

Unter der Gruppe der nicht-adjuvant therapierten Patienten zeigt sich für einen CRM < 2 mm im Vergleich zu einem CRM \geq 2 mm ein tendenziell kürzeres rezidivfreies Überleben nach 5 Jahren (68,6% versus 69,8%) und nach 10 Jahren (51,4% versus 69,8%), s. Abb. 3-14. Es konnte, wie im Folgenden aufgeführt, kein signifikanter Unterschied bezüglich des rezidivfreien Überlebens gezeigt werden.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
CRM 2mm	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
< 2mm	7	3	4	57,1%
≥ 2mm	14	4	10	71,4%
Gesamt	21	7	14	66,7%

Tabelle 3-27: Rezidivfreies Überleben bei nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm verglichen mit CRM ≥ 2 mm: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.

Überlebenstabelle										
CRM 2mm		Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	95%-Konfidenzintervall		
				Schätzer	Std.-Fehler			Untere Grenze	Obere Grenze	
< 2mm	1	20	ja	0,857	0,132	1	6	0,598	1,000	85,7% [95%CI: 59,8%; 100,0%]
	3	40	ja	0,686	0,186	2	4	0,321	1,000	68,6% [95%CI: 32,1%; 100,0%]
	4	92	ja	0,514	0,204	3	3	0,115	0,914	51,4% [95%CI: 11,5%; 91,4%]
	7	137	nein			3	0			
≥ 2mm	1	10	ja	0,929	0,069	1	13	0,794	1,000	92,9% [95%CI: 79,4%; 100,0%]
	2	17	ja	0,857	0,094	2	12	0,674	1,000	85,7% [95%CI: 67,4%; 100,0%]
	3	25	ja	0,786	0,110	3	11	0,571	1,000	78,6% [95%CI: 57,1%; 100,0%]
	6	59	ja	0,698	0,128	4	8	0,448	0,948	69,8% [95%CI: 44,8%; 94,8%]
	14	160	nein			4	0			

Tabelle 3-28: Rezidivfreies Überleben bei nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm verglichen mit CRM ≥ 2 mm: 95%-Konfidenzintervall.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit					
		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
CRM 2mm				Untere Grenze	Obere Grenze
Mittelwert ^a	< 2mm	95,943	18,837	59,023	132,863
	≥ 2mm	120,611	16,657	87,963	153,260
	Gesamt	114,179	13,979	86,780	141,578
Median	< 2mm				
	≥ 2mm				
	Gesamt				
a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.					
Achtung: es kann kein Median bestimmt werden, da das Überlebensrisiko im gesamten Beobachtungszeitraum nicht auf bzw. unter 50% (0,50) gefallen ist.					

Tabelle 3-29: Rezidivfreies Überleben bei nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm verglichen mit CRM ≥ 2 mm: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit.

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,114	1	0,736
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von CRM 2mm.			

Tabelle 3-30: Rezidivfreies Überleben bei nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm verglichen mit CRM ≥ 2 mm: Log Rank Test.

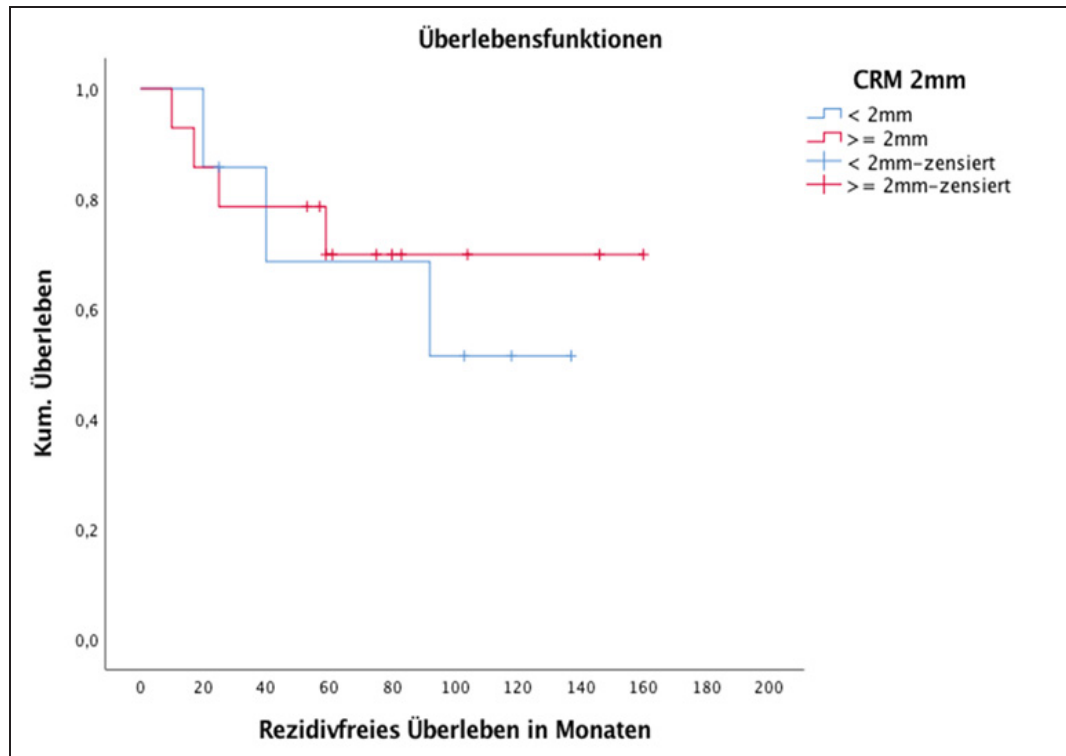


Abb. 3-14: Rezidivfreies Überleben bei nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm verglichen mit CRM ≥ 2 mm in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

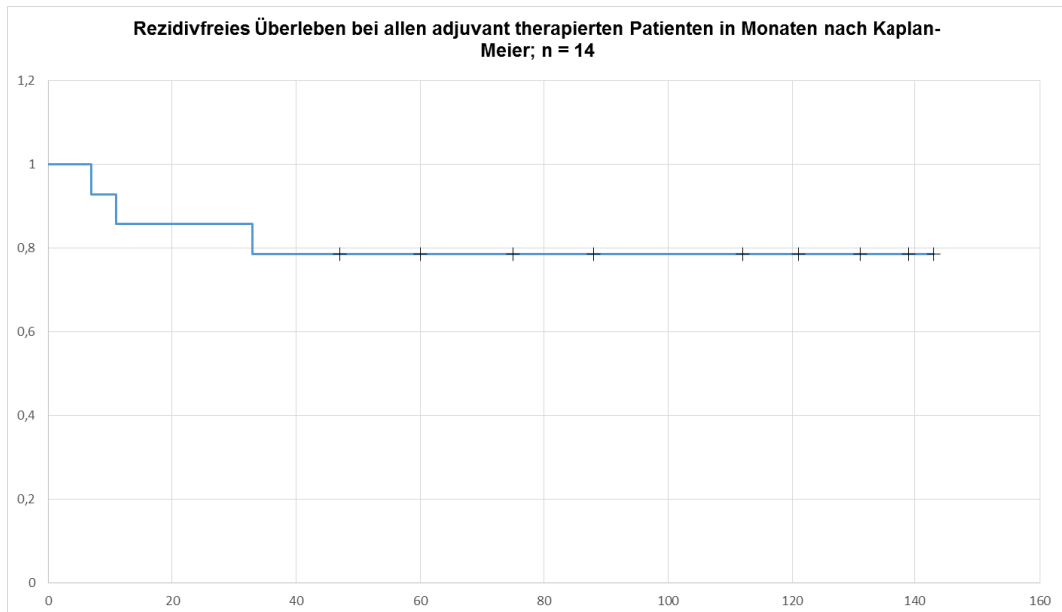


Abb. 3-15: Rezidivfreies Überleben bei allen adjuvant therapierten Patienten (n = 14) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

In der Gruppe der adjuvant therapierten Patienten lag die rezidivfreie Überlebensrate nach 5 und nach 10 Jahren bei 78,6% (s. Abb. 3-15).

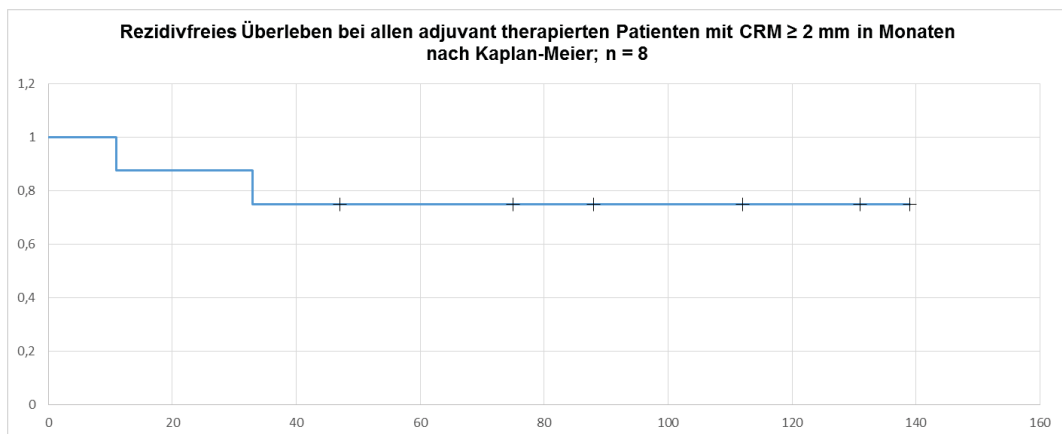


Abb. 3-16: Rezidivfreies Überleben bei allen adjuvant therapierten Patienten mit CRM ≥ 2 mm (n = 8) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

In der Gruppe der adjuvant therapierten Patienten lag die rezidivfreie Überlebensrate nach 5 und nach 10 Jahren für einen CRM ≥ 2 mm bei 75,0% (s. Abb. 3-16).

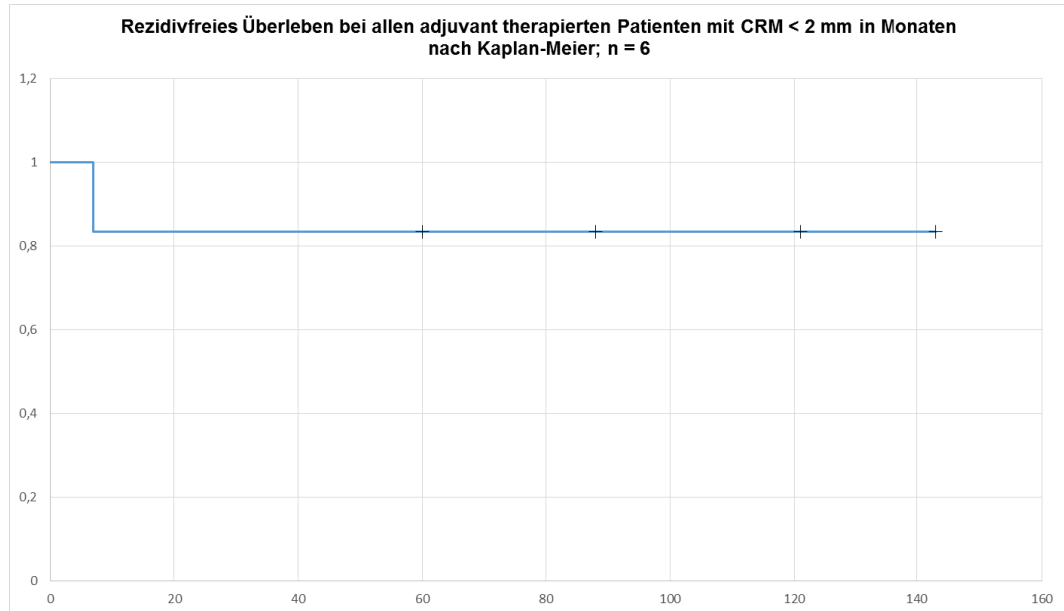


Abb. 3-17: Rezidivfreies Überleben bei allen adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm (n = 6) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

In der Gruppe der adjuvant therapierten Patienten lag die rezidivfreie Überlebensrate nach 5 und nach 10 Jahren für einen CRM < 2 mm bei 83,3% (s. Abb. 3-17).

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass in unserem Patientenkollektiv adjuvant therapierte Patienten hinsichtlich des rezidivfreien 5-Jahres-Überlebens tendenziell ein besseres *Outcome* von 78,6% versus 70,1% bei nicht-adjuvant therapierten Patienten hatten. Bei Betrachtung des rezidivfreien 10-Jahres-Überlebens profitieren adjuvant therapierte Patienten tendenziell stärker von der Therapie (78,6% versus 60,0%), s. Abb. 3-18. Dabei konnte keine statistische Signifikanz, wie im Folgenden aufgeführt, gezeigt werden.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
adjuvante Chemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	21	7	14	66,7%
ja	14	3	11	78,6%
Gesamt	35	10	25	71,4%

Tabelle 3-31: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.

Überlebenstabelle										
adjuvante Chemotherapie	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	95%-Konfidenzintervall			
			Schätzer	Std.-Fehler			Untere Grenze	Obere Grenze		
nein	1	10	ja	0,952	0,046	1	20	0,861	1,000	95,2% [95%CI: 86,1%; 100,0%]
	2	17	ja	0,905	0,064	2	19	0,779	1,000	90,5% [95%CI: 77,9%; 100,0%]
	3	20	ja	0,857	0,076	3	18	0,707	1,000	85,7% [95%CI: 70,7%; 100,0%]
	4	25	ja	0,810	0,086	4	17	0,642	0,977	81,0% [95%CI: 64,2%; 97,7%]
	6	40	ja	0,759	0,094	5	15	0,575	0,943	75,9% [95%CI: 57,5%; 94,3%]
	9	59	ja	0,701	0,103	6	12	0,498	0,903	70,1% [95%CI: 49,8%; 90,3%]
	15	92	ja	0,600	0,128	7	6	0,349	0,852	60,0% [95%CI: 34,9%; 85,2%]
	21	160	nein			7	0			
ja	1	7	ja	0,929	0,069	1	13	0,794	1,000	92,9% [95%CI: 79,4%; 100,0%]
	2	11	ja	0,857	0,094	2	12	0,674	1,000	85,7% [95%CI: 67,4%; 100,0%]
	3	33	ja	0,786	0,110	3	11	0,571	1,000	78,6% [95%CI: 57,1%; 100,0%]
	14	143	nein			3	0			

Tabelle 3-32: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten: 95%-Konfidenzintervall.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit					
adjuvante Chemotherapie		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Mittelwert ^a	nein	114,179	13,979	86,780	141,578
	ja	116,000	13,890	88,776	143,224
	Gesamt	120,606	10,527	99,973	141,238
Median	nein				
	ja				
	Gesamt				
a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.					

Tabelle 3-33: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit.

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,476	1	0,490
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei erfolgter bzw. nicht erfolgter adjuvanter Chemotherapie.			

Tabelle 3-34: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten: Log Rank Test.

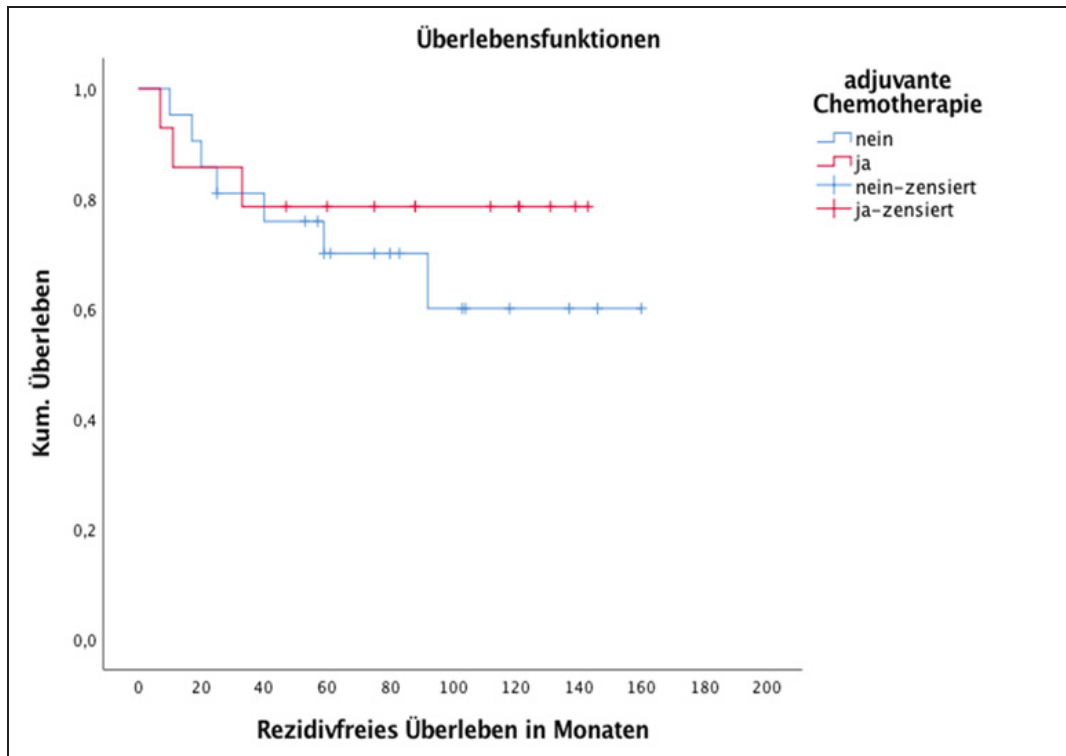


Abb. 3-18: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Bei Erreichen eines CRM ≥ 2 mm und bei Verzicht auf eine adjuvante Therapie zeigt sich tendenziell eine geringere rezidivfreie Überlebensrate im Vergleich zur Gruppe der adjuvant therapierten Patienten mit einem CRM ≥ 2 mm (nach 5 und 10 Jahren: (nicht adjuvant therapierte Patienten | adjuvant therapierte Patienten): 69,8% versus 75,0% (s. Abb. 3-19). Eine statistische Signifikanz besteht nicht.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung ^a				
adjuvante Chemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	14	4	10	71,4%
ja	8	2	6	75,0%
Gesamt	22	6	16	72,7%

a. CRM \geq 2 mm

Tabelle 3-35: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.

Überlebenstabelle ^a										
adjuvante Chemotherapie	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	95%-Konfidenzintervall			
			Schätzer	Std.-Fehler			Untere Grenze	Obere Grenze		
nein	1	10,000	ja	0,929	0,069	1	13	0,794	1,000	92,9% [95%CI: 79,4%; 100,0%]
	2	17,000	ja	0,857	0,094	2	12	0,674	1,000	85,7% [95%CI: 67,4%; 100,0%]
	3	25,000	ja	0,786	0,110	3	11	0,571	1,000	78,6% [95%CI: 57,1%; 100,0%]
	6	59,000	ja	0,698	0,128	4	8	0,448	0,948	69,8% [95%CI: 44,8%; 94,8%]
	14	160,000	nein			4	0			
ja	1	11,000	ja	0,875	0,117	1	7	0,646	1,000	87,5% [95%CI: 64,6%; 100,0%]
	2	33,000	ja	0,750	0,153	2	6	0,450	1,000	75,0% [95%CI: 45,0%; 100,0%]
	8	139,000	nein			2	0			

a. CRM \geq 2 mm

Tabelle 3-36: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Überlebenstabelle.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit ^a					
adjuvante Chemotherapie		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Mittelwert ^b	nein	120,611	16,657	87,963	153,260
	ja	109,750	18,017	74,436	145,064
	Gesamt	122,425	13,119	96,713	148,138
Median	nein				
	ja				
	Gesamt				
a. CRM \geq 2 mm					
b. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.					

Tabelle 3-37: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit.

Gesamtvergleiche ^a			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,031	1	0,860
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei erfolgter bzw. nicht erfolgter adjuvanter Chemotherapie.			
a. CRM \geq 2 mm			

Tabelle 3-38: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Log Rank Test.

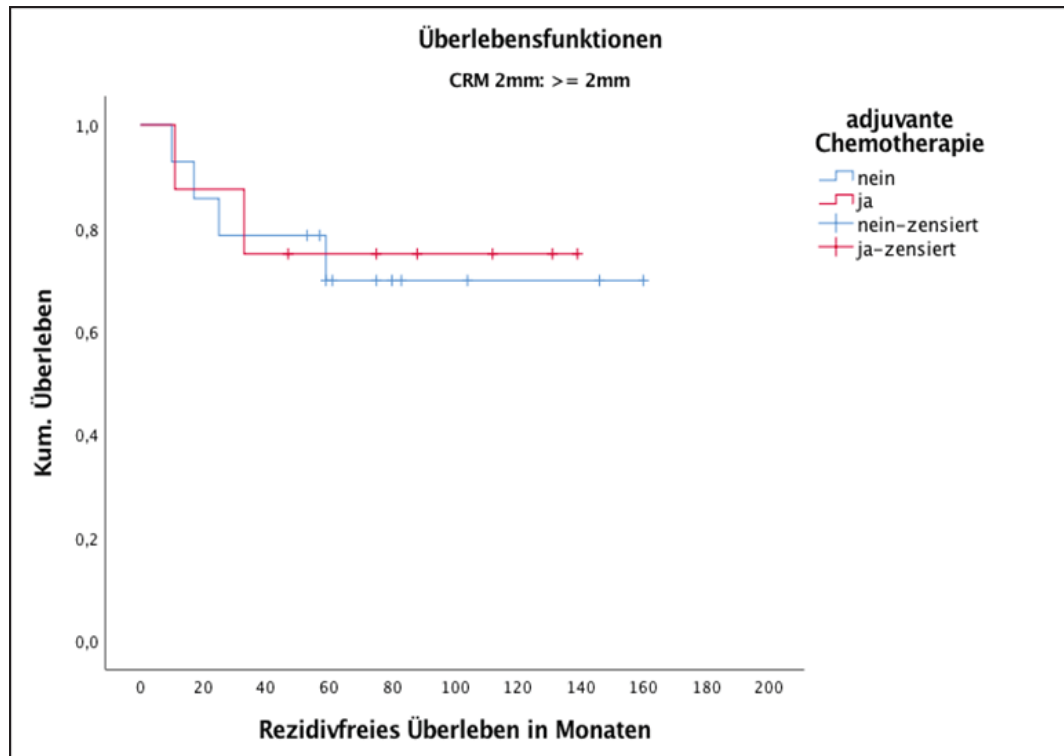


Abb. 3-19: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM ≥ 2 mm in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Bei einem CRM < 2 mm zeigen die adjuvant therapierten Patienten tendenziell ein besseres *Outcome* (nach 5 Jahren: (nicht adjuvant therapierte Patienten | adjuvant therapierte Patienten): 68,6% versus 83,3%; nach 10 Jahren 51,4% versus 83,3% (s. Abb. 3-20). Ein statistisch signifikanter Vorteil konnte nicht gezeigt werden:

Zusammenfassung der Fallverarbeitung ^a				
adjuvante Chemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	7	3	4	57,1%
ja	6	1	5	83,3%
Gesamt	13	4	9	69,2%

a. CRM < 2 mm

Tabelle 3-39: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.

Überlebenstabelle ^a										
adjuvante Chemotherapie	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	95%-Konfidenzintervall			
			Schätzer	Std.-Fehler			Untere Grenze	Obere Grenze		
nein	1	20	ja	0,857	0,132	1	6	0,598	1,000	85,7% [95%CI: 59,8%; 100,0%]
	3	40	ja	0,686	0,186	2	4	0,321	1,000	68,6% [95%CI: 32,1%; 100,0%]
	4	92	ja	0,514	0,204	3	3	0,115	0,914	51,4% [95%CI: 11,5%; 91,4%]
	7	137	nein			3	0			
ja	1	7	ja	0,833	0,152	1	5	0,535	1,000	83,3% [95%CI: 53,5%; 100,0%]
	6	143	nein			1	0			

a. CRM < 2 mm

Tabelle 3-40: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm: Überlebenstabelle.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit ^a					
adjuvante Chemotherapie		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Mittelwert ^b	nein	95,943	18,837	59,023	132,863
	ja	120,333	20,692	79,778	160,889
	Gesamt	108,813	14,594	80,209	137,417
Median	nein				
	ja				
	Gesamt				
a. CRM < 2 mm					
b. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.					

Tabelle 3-41: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit.

Gesamtvergleiche ^a			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,660	1	0,417
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei erfolgter bzw. nicht erfolgter adjuvanter Chemotherapie.			
a. CRM < 2mm			

Tabelle 3-42: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm: Log Rank Test.

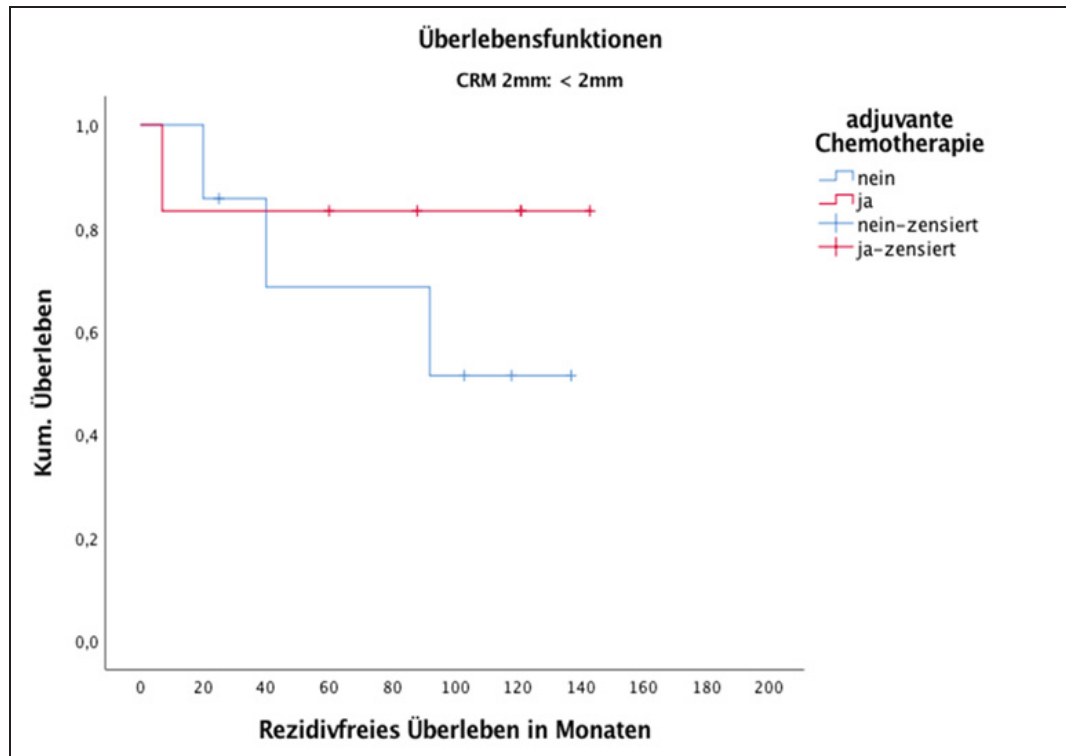


Abbildung 3-20: Rezidivfreies Überleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

5-Jahres-rezidivfreies Überleben [%]	Gesamt	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm
adjuvant therapiert	78,6%	75,0%	83,3%
	[95%CI: 57,1%; 100,0%]	[95%CI: 45,0%; 100,0%]	[95%CI: 53,5%; 100,0%]
nicht-adjuvant therapiert	70,1%	69,8%	68,6%
	[95%CI: 49,8%; 90,3%]	[95%CI: 44,8%; 94,8%]	[95%CI: 32,1%; 100,0%]
10-Jahres-rezidivfreies Überleben [%]	Gesamt	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm
adjuvant therapiert	78,6%	75,0%	83,3%
	[95%CI: 57,1%; 100,0%]	[95%CI: 45,0%; 100,0%]	[95%CI: 53,5%; 100,0%]
nicht-adjuvant therapiert	60,0%	69,8%	51,4%
	[95%CI: 34,9%; 85,2%]	[95%CI: 44,8%; 94,8%]	[95%CI: 11,5%; 91,4%]

Tabelle 3-43: Rezidivfreies Überleben im Beobachtungszeitraum von 5 bzw. 10 Jahren bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten in unterschiedlichen CRM-Gruppen von CRM ≥ 2 mm und CRM < 2 mm.

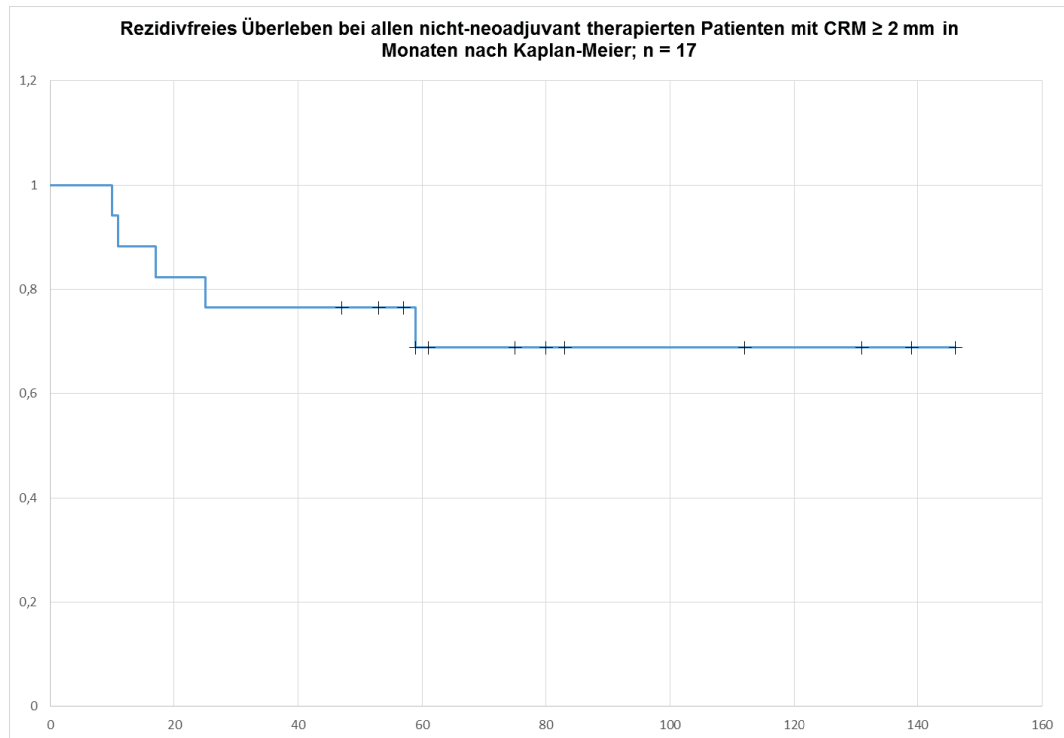


Abb. 3-21: Rezidivfreies Überleben bei nicht neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM ≥ 2 mm (n = 17) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Nicht neoadjuvant therapierte Patienten unseres Gesamtkollektivs haben mit einem CRM ≥ 2 mm ein rezidivfreies Überleben nach 5 und 10 Jahren von 68,8% (s. Abb. 3-21).

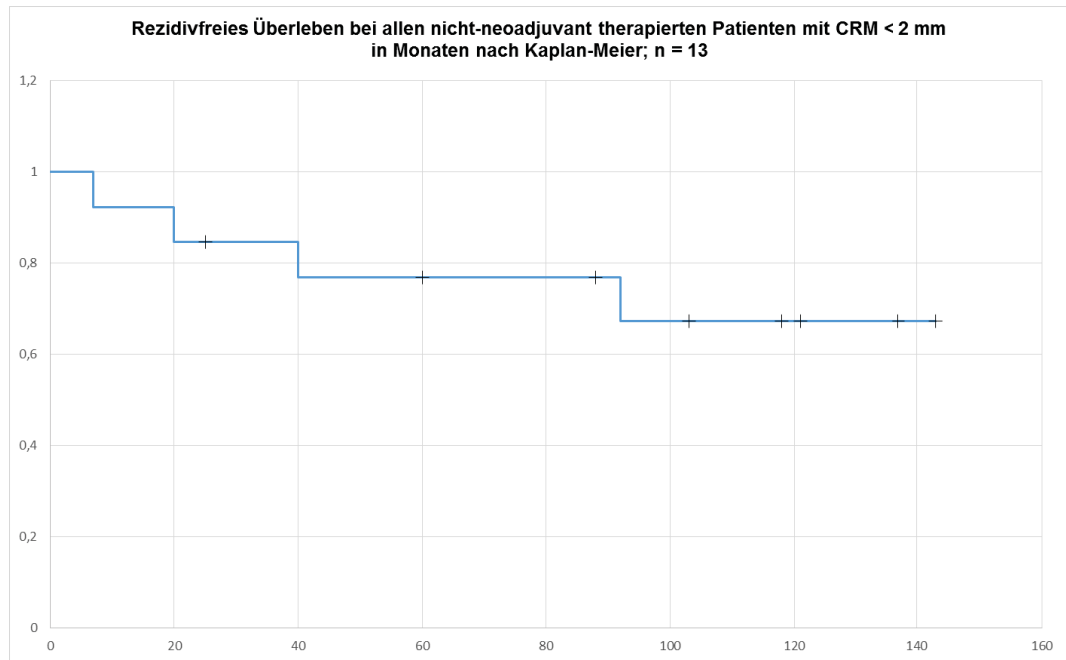


Abb. 3-22: Rezidivfreies Überleben bei nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm (n = 13) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Nicht neoadjuvant therapierte Patienten unseres Gesamtkollektivs haben mit einem CRM < 2 mm ein rezidivfreies Überleben nach 5 Jahren von 76,2% und nach 10 Jahren von 65,3% (s. Abb. 3-22).

Zusammenfassung der Fallverarbeitung ^a				
neoadjuvante Chemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	13	4	9	69,2%
Gesamt	13	4	9	69,2%
a. CRM < 2 mm				

Tabelle 3-42: Rezidivfreies Überleben bei nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.

Überlebenstabelle ^a										
neoadjuvante Chemotherapie	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	95%-Konfidenzintervall			
			Schätzer	Std.-Fehler			Untere Grenze	Obere Grenze		
nein	1	7,000	ja	0,923	0,074	1	12	0,778	1,000	92,3% [95%CI: 77,8%; 100,0%]
	2	20,000	ja	0,846	0,100	2	11	0,650	1,000	84,6% [95%CI: 65,0%; 100,0%]
	4	40,000	ja	0,762	0,121	3	9	0,525	0,998	76,2% [95%CI: 52,5%; 99,8%]
	7	92,000	ja	0,653	0,144	4	6	0,370	0,936	65,3% [95%CI: 37,0%; 93,6%]
	13	143,000	nein			4	0			

a. CRM < 2 mm

Tabelle 3-43: Rezidivfreies Überleben bei nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm: Überlebenstabelle.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit ^a					
neoadjuvante Chemotherapie		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Mittelwert ^b	nein	108,813	14,594	80,209	137,417
	Gesamt	108,813	14,594	80,209	137,417
Median	nein				
	Gesamt				

a. CRM 2mm = < 2mm

b. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 3-44: Rezidivfreies Überleben bei nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit.

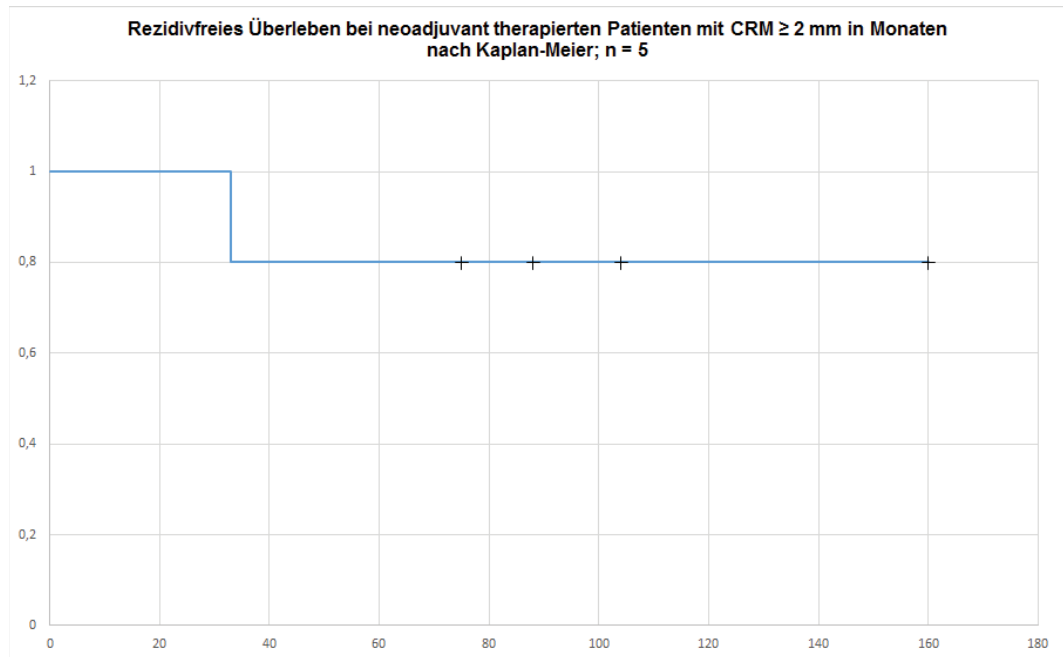


Abb. 3-23: Rezidivfreies Überleben bei neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM ≥ 2 mm (n = 5) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Das rezidivfreie Überleben lag in der Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM ≥ 2 mm nach 5 und 10 Jahren bei 80,0% (s. Abb. 3-23).

Für die Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten lag kein Patient mit einem CRM < 2 mm vor, so dass hier keine rezidivfreie Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier erfolgen konnte.

5-Jahres-rezidivfreies Überleben [%]	Gesamt	CRM \geq 2 mm	CRM < 2 mm
neoadjuvant therapiert	80,0%	80,0%	-
	[95%CI: 44,9%; 100,0%]	[95%CI: 44,9%; 100,0%]	
nicht-neoadjuvant therapiert	72,5%	68,8%	76,2%
	[95%CI: 56,1%; 88,8%]	[95%CI: 45,8%; 91,9%]	[95%CI: 52,5%; 99,8%]
10-Jahres-rezidivfreies Überleben [%]	Gesamt	CRM \geq 2 mm	CRM < 2 mm
neoadjuvant therapiert	80,0%	80,0%	-
	[95%CI: 44,9%; 100,0%]	[95%CI: 44,9%; 100,0%]	
nicht-neoadjuvant therapiert	65,9%	68,8%	65,3%
	[95%CI: 46,6%; 85,2%]	[95%CI: 45,8%; 91,9%]	[95%CI: 37,0%; 93,6%]

Tabelle 3-45: Rezidivfreies Überleben im Beobachtungszeitraum von 5 bzw. 10 Jahren bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten in unterschiedlichen CRM-Gruppen von CRM \geq 2 mm und CRM < 2 mm.

Die rezidivfreie Überlebenszeit der nicht neoadjuvant therapierten Patienten unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Größe des CRM wie folgt: Bei Betrachtung des rezidivfreien 5-Jahres-Überlebens tritt bei einem größeren CRM tendenziell eine geringere rezidivfreie Überlebensrate auf als bei einem kleineren CRM; beim rezidivfreien 10-Jahres-Überleben zeigen sich für die beiden Gruppen kaum Unterschiede. Diese Diskrepanz ist auf die zu geringe Fallzahl in unserem Patientenkollektiv zurückzuführen. Wir konnten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit in den Gruppen der neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten zeigen.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
neoadjuvante Chemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	30	9	21	70,0%
ja	5	1	4	80,0%
Gesamt	35	10	25	71,4%

Tabelle 3-46: Rezidivfreies Überleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.

Überlebenstabelle										
neoadjuvante Chemotherapie	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	95%-Konfidenzintervall			
			Schätzer	Std.-Fehler			Untere Grenze	Obere Grenze		
nein	1	7	ja	0,967	0,033	1	29	0,902	1,000	96,7% [95%CI: 90,2%; 100,0%]
	2	10	ja	0,933	0,046	2	28	0,844	1,000	93,3% [95%CI: 84,4%; 100,0%]
	3	11	ja	0,900	0,055	3	27	0,793	1,000	90,0% [95%CI: 79,3%; 100,0%]
	4	17	ja	0,867	0,062	4	26	0,745	0,988	86,7% [95%CI: 74,5%; 98,8%]
	5	20	ja	0,833	0,068	5	25	0,700	0,967	83,3% [95%CI: 70,0%; 96,7%]
	6	25	ja	0,800	0,073	6	24	0,657	0,943	80,0% [95%CI: 65,7%; 94,3%]
	8	40	ja	0,765	0,078	7	22	0,613	0,918	76,5% [95%CI: 61,3%; 91,8%]
	12	59	ja	0,725	0,083	8	18	0,561	0,888	72,5% [95%CI: 56,1%; 88,8%]
	20	92	ja	0,659	0,098	9	10	0,466	0,852	65,9% [95%CI: 46,6%; 85,2%]
	30	146	nein			9	0			
ja	1	33	ja	0,800	0,179	1	4	0,449	1,000	80,0% [95%CI: 44,9%; 100,0%]
	5	160	nein			1	0			

Tabelle 3-47: Rezidivfreies Überleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten: 95%-Konfidenzintervall.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit					
neoadjuvante Chemotherapie		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Mittelwert ^a	nein	109,050	10,329	88,806	129,294
	ja	134,600	22,718	90,072	179,128
	Gesamt	120,606	10,527	99,973	141,238
Median	nein				
	ja				
	Gesamt				

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 3-48: Rezidivfreies Überleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit.

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,253	1	0,615
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei erfolgter bzw. nicht erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie.			

Tabelle 3-49: Rezidivfreies Überleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten: Log Rank Test.

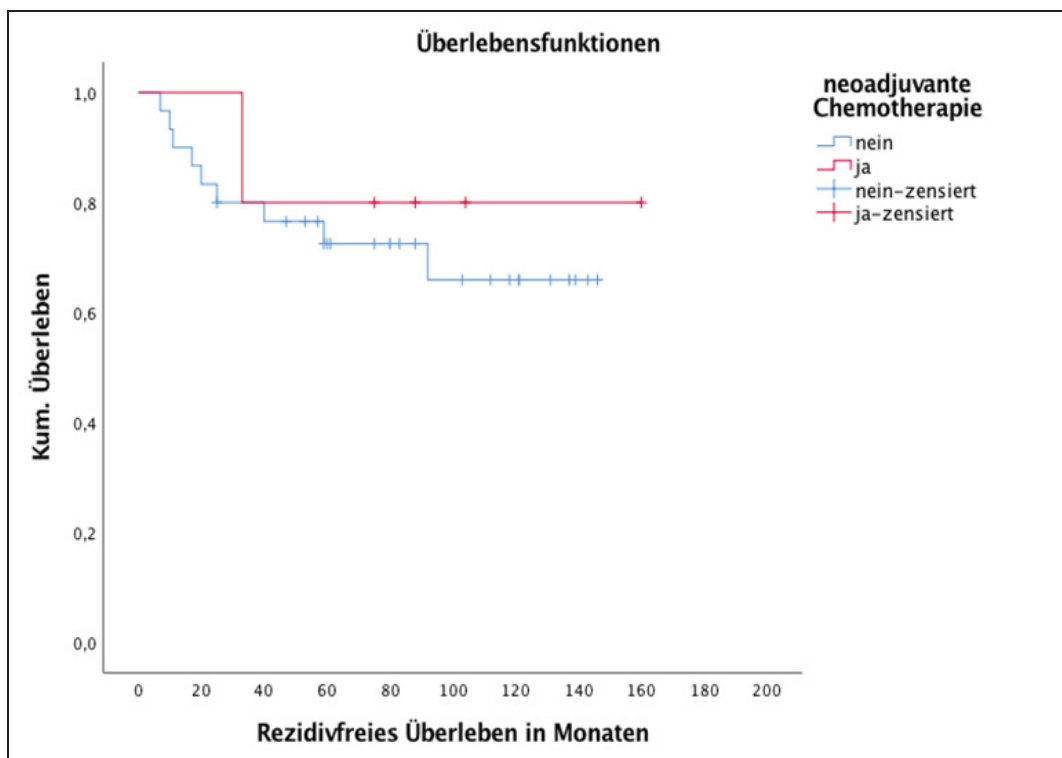


Abb. 3-24: Rezidivfreies Überleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

In unserem Patientenkollektiv weisen neoadjuvant therapierte Patienten mit einem CRM ≥ 2 mm hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens tendenziell ein besseres *Outcome* auf als nicht-neoadjuvant therapierte Patienten (s. Abb. 3-25). Ein statistisch signifikanter Vorteil konnte nicht gezeigt werden:

Zusammenfassung der Fallverarbeitung ^a				
neoadjuvante Chemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	17	5	12	70,6%
ja	5	1	4	80,0%
Gesamt	22	6	16	72,7%

a. CRM \geq 2 mm

Tabelle 3-50: Rezidivfreies Überleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.

Überlebenstabelle ^a										
neoadjuvante Chemotherapie	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	95%-Konfidenzintervall			
			Schätzer	Std.-Fehler			Untere Grenze	Obere Grenze		
nein	1	10,000	ja	0,941	0,057	1	16	0,829	1,000	94,1% [95%CI: 82,9%; 100,0%]
	2	11,000	ja	0,882	0,078	2	15	0,729	1,000	88,2% [95%CI: 72,9%; 100,0%]
	3	17,000	ja	0,824	0,092	3	14	0,642	1,000	82,4% [95%CI: 64,2%; 100,0%]
	4	25,000	ja	0,765	0,103	4	13	0,563	0,966	76,5% [95%CI: 56,3%; 96,6%]
	8	59,000	ja	0,688	0,118	5	9	0,458	0,919	68,8% [95%CI: 45,8%; 91,9%]
	17	146,000	nein			5	0			
ja	1	33,000	ja	0,800	0,179	1	4	0,449	1,000	80,0% [95%CI: 44,9%; 100,0%]
	5	160,000	nein			1	0			

a. CRM \geq 2 mm

Tabelle 3-51: Rezidivfreies Überleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Überlebenstabelle.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit ^a					
adjuvante Chemotherapie		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Mittelwert ^b	nein	108,700	14,025	81,211	136,189
	ja	134,600	22,718	90,072	179,128
	Gesamt	122,425	13,119	96,713	148,138
Median	nein				
	ja				
	Gesamt				
a. CRM \geq 2 mm					
b. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.					

Tabelle 3-52: Rezidivfreies Überleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit.

Gesamtvergleiche ^a			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,257	1	0,612
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei erfolgter bzw. nicht erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie.			
a. CRM \geq 2 mm			

Tabelle 3-53: Rezidivfreies Überleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Log Rank Test.

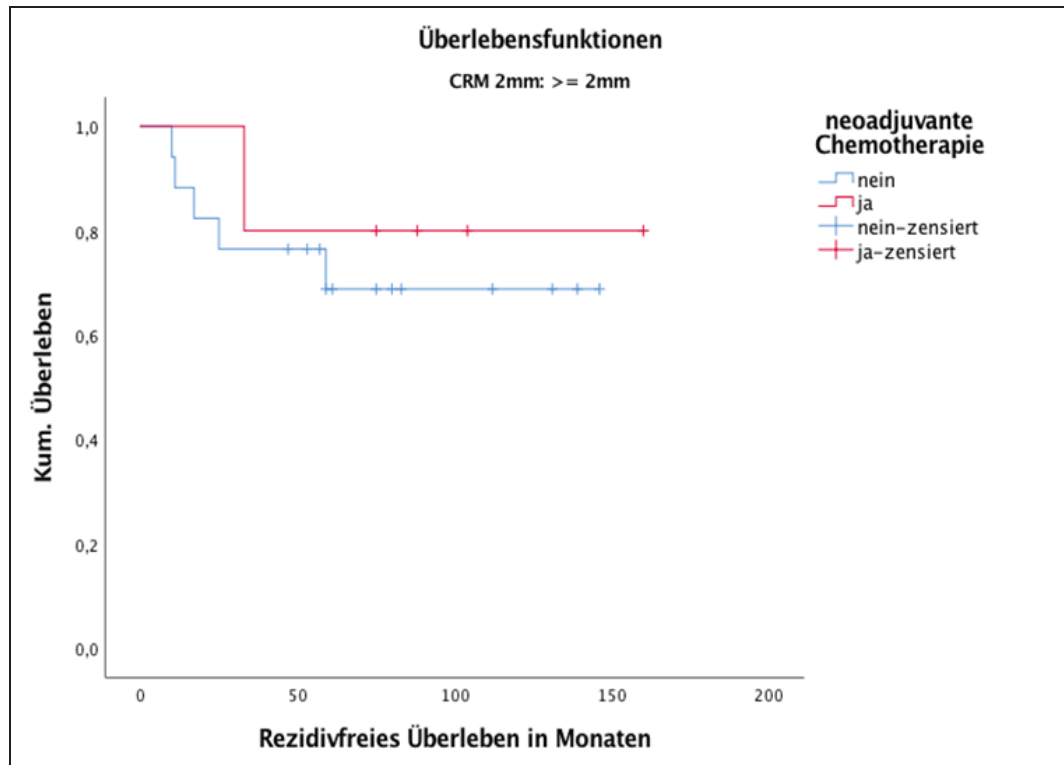


Abb. 3-25: Rezidivfreies Überleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM ≥ 2 mm in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Aufgrund fehlender Patienten in der Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten mit einem CRM < 2 mm kann für diese Gruppe keine Aussage getroffen werden.

3.4.3 Langzeitüberleben

Im Beobachtungszeitraum bis zum 31.12.2012 verstarben 13 Patienten (37,1%), davon 4 Frauen und 9 Männer. 6 Patienten (17,1%) erlagen ihrer Tumorerkrankung, 5 Patienten (14,3%) verstarben an einer anderen, nicht tumorassoziierten Ursache. Bei 2 Patienten (5,7%) konnte die Todesursache nicht eruiert werden.

Durchschnittlich erreichten die Patienten ein Alter von 73,5 Jahren, wobei der jüngste Patient im Alter von 53,2 Jahren verstarb und der älteste im Alter von 86,9 Jahren verstarb.

Postoperativ verstarben die Patienten durchschnittlich nach 65,6 Monaten (1967,5 Tage) bei einer postoperativen Lebensdauer zwischen 22,2 Monaten (666 Tage) und 124 Monaten (3721 Tage).

Überlebenszeit Verstorbener	weiblich	männlich	Total
Minimal	25,3	22,2	22,2
Mittelwert	65,4	65,6	65,6
Maximal	90	124	124

Tabelle 3-54: Überlebenszeit der verstorbenen Patienten in Monaten.

Die Überlebenden erreichten im Durchschnitt eine postoperative Überlebenszeit von 99,1 Monaten bei einer Zeitspanne von 47,2 bis 160,4 Monaten. Das Ende der Beobachtungszeit am 31.12.2012 bildete den Endpunkt für die Berechnung der Überlebenszeit.

Überlebenszeit Überlebender	weiblich	männlich	Total
Minimal	47,2	53,5	47,2
Mittelwert	89,9	101	97,1
Maximal	160,4	142,9	160

Tabelle 3-55: Überlebenszeit der überlebenden Patienten in Monaten bis zum 31.12.2012.

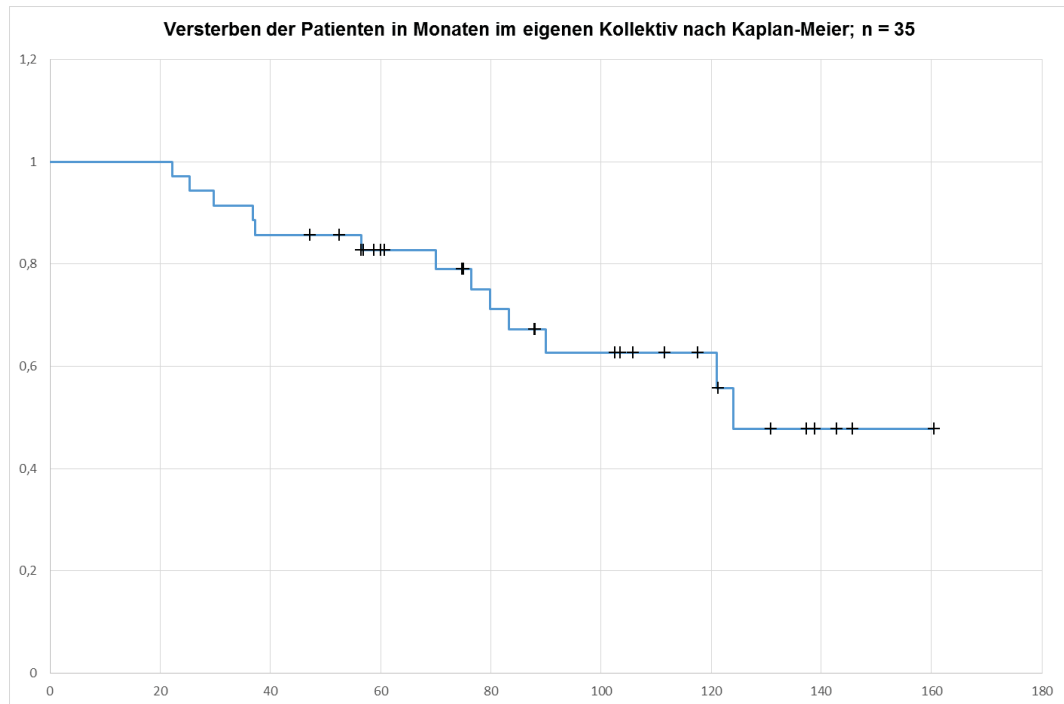


Abb. 3-26: Versterben der Patienten im Gesamtkollektiv (n = 35) nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Die 5-Jahres-Überlebensrate für das Gesamtkollektiv betrug 82,7%, die 10-Jahres-Überlebensrate lag für das Gesamtkollektiv bei 62,7% (s. Abb. 3-26).

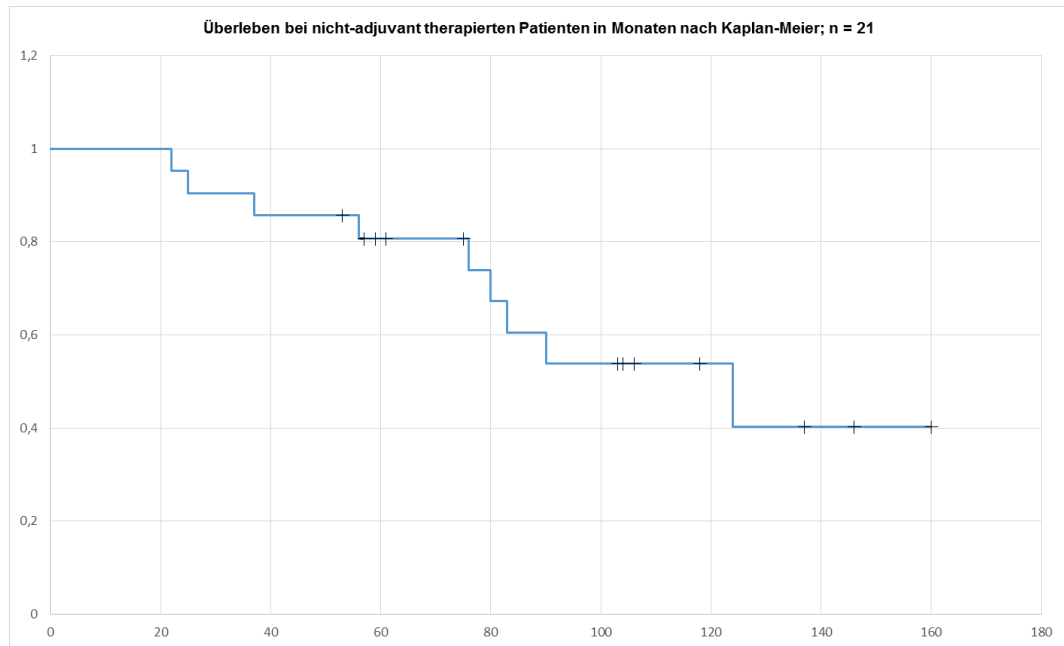


Abb. 3-27: Langzeitüberleben bei nicht-adjuvant therapierten Patienten (n = 21) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

In der Gruppe der nicht-adjuvant therapierten Patienten liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 80,7% und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 53,8% (s. Abb. 3-27).

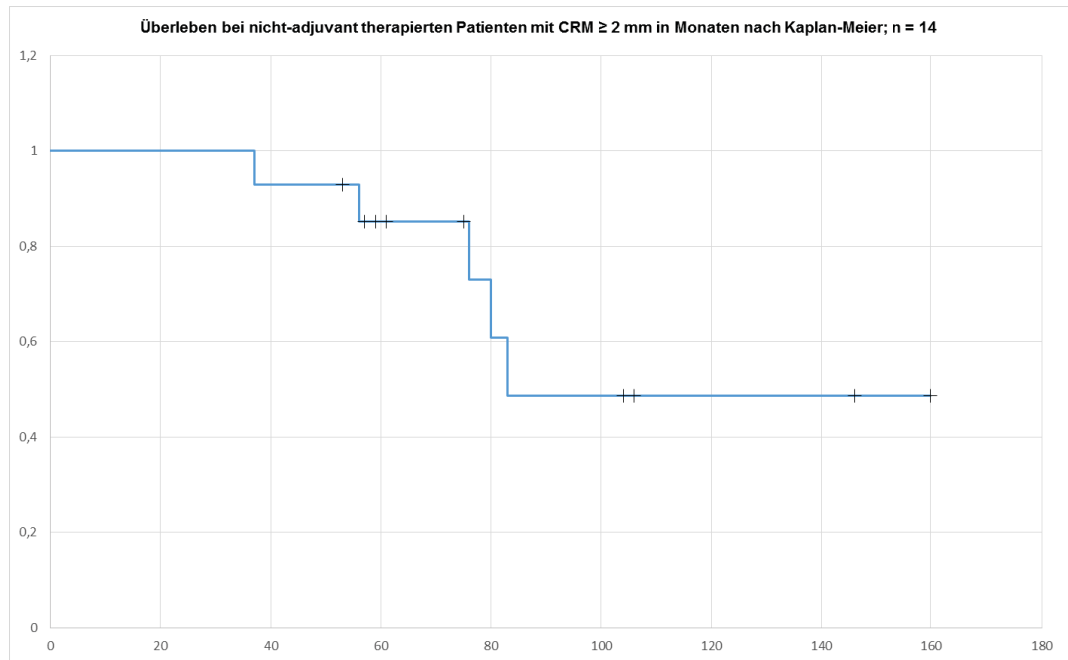


Abb. 3-28: Langzeitüberleben bei nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm (n = 14) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

In der Gruppe der nicht-adjuvant therapierten Patienten mit einem CRM \geq 2 mm liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 85,1% und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 48,6% (s. Abb. 3-28).

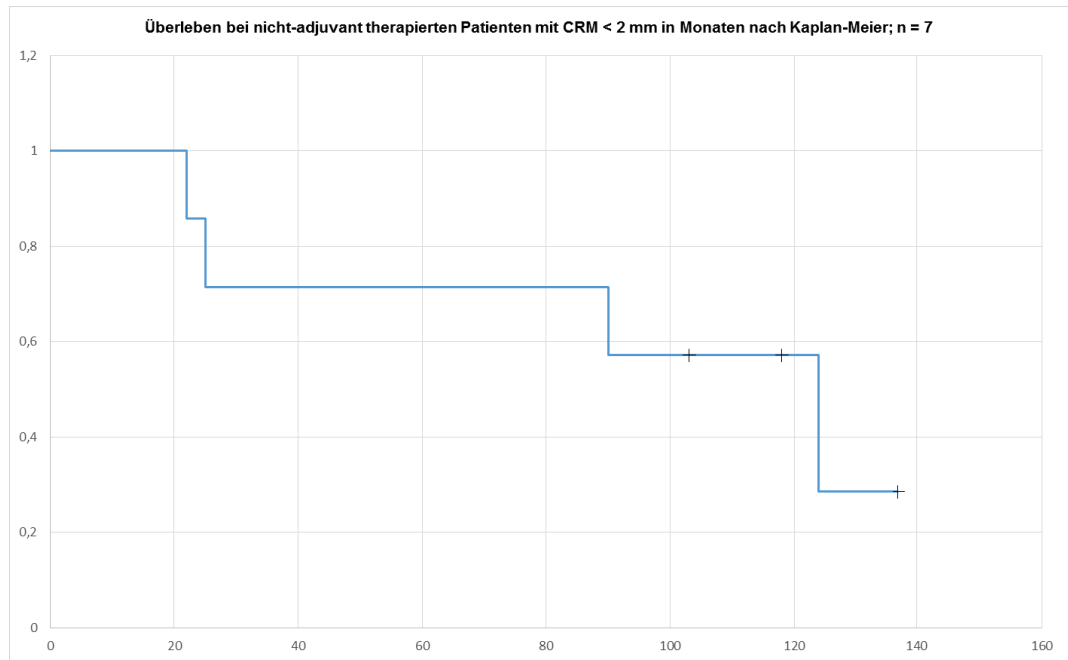


Abb. 3-29: Langzeitüberleben bei nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm (n = 7) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

In der Gruppe der nicht-adjuvant therapierten Patienten mit einem CRM < 2 mm liegt das Langzeitüberleben nach 5 und 10 Jahren bei 71,4% und 57,1% (s. Abb. 3-29).

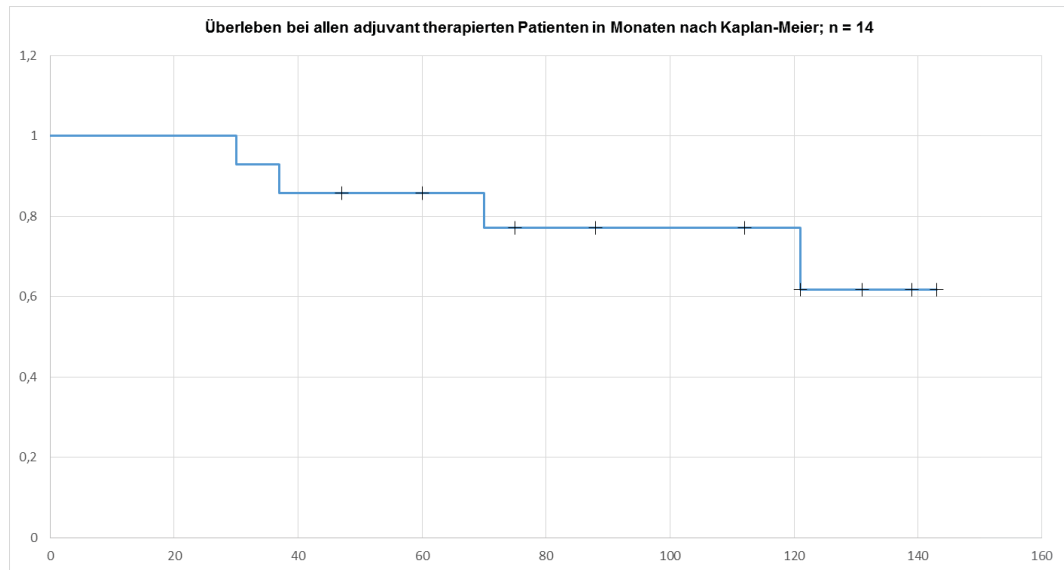


Abb. 3-30: Langzeitüberleben bei allen adjuvant therapierten Patienten (n = 14) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

In der Gruppe der adjuvant therapierten Patienten liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 85,7% und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 77,1% (s. Abb. 3-30).

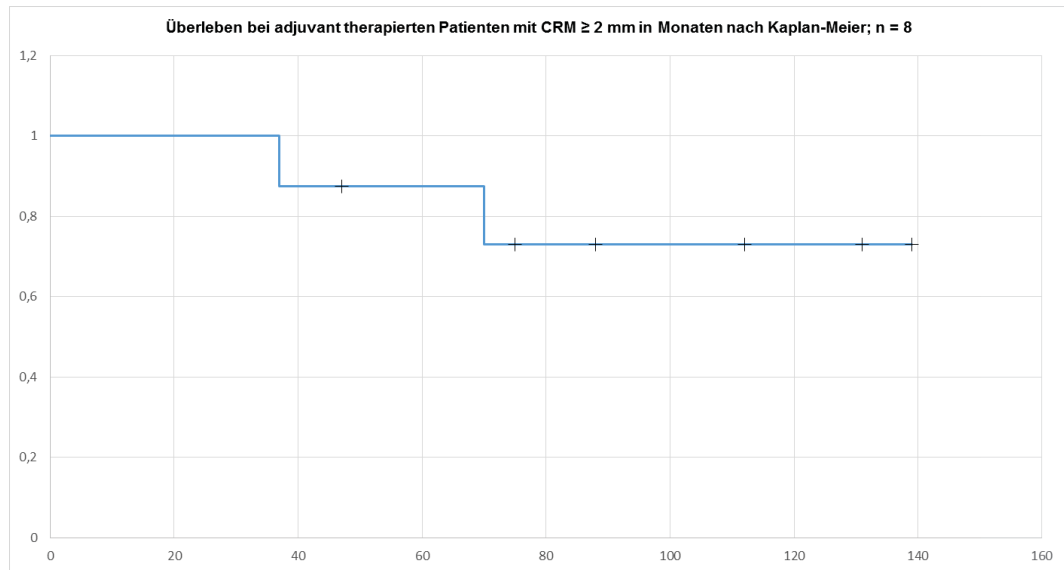


Abb. 3-31: Langzeitüberleben bei adjuvant therapierten Patienten mit CRM ≥ 2 mm (n = 8) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

In der Gruppe der adjuvant therapierten Patienten mit einem CRM ≥ 2 mm liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 87,5% und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 72,9% (s. Abb. 3-31).

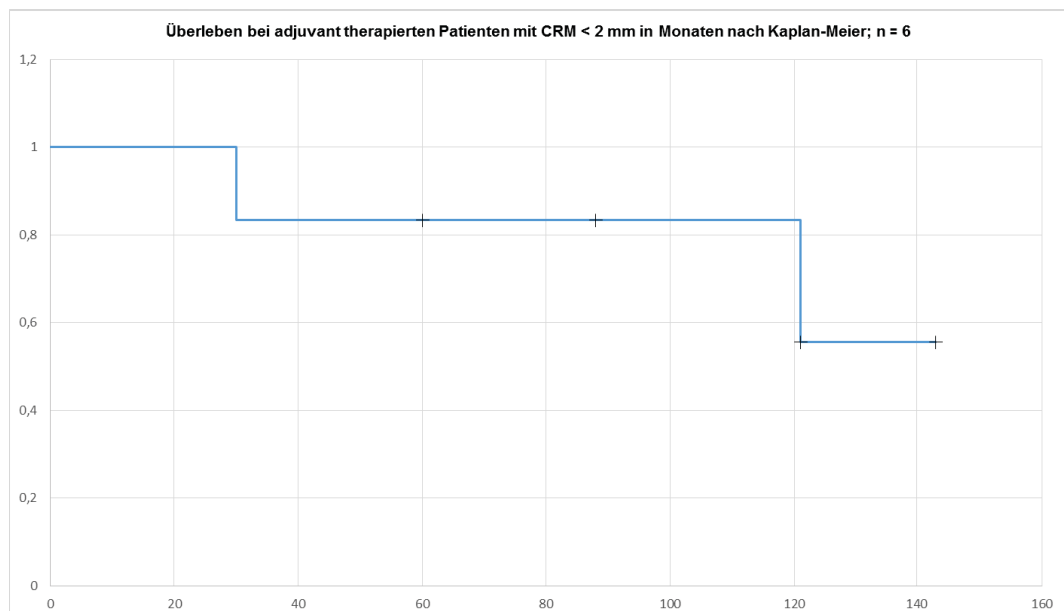


Abb. 3-32: Langzeitüberleben bei adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm (n = 6) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

In der Gruppe der adjuvant therapierten Patienten mit einem CRM < 2 mm liegt das Langzeitüberleben nach 5 und 10 Jahren bei 83,3% (s. Abb. 3-32).

5-Jahres-Überleben [%]	Gesamt	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm
adjuvant therapiert	85,7%	87,5%	83,3%
	[95%CI: 67,4%; 100,0%]	[95%CI: 64,6%; 100,0%]	[95%CI: 53,5%; 100,0%]
nicht-adjuvant therapiert	80,7%	85,1%	71,4%
	[95%CI: 63,6%; 97,7%]	[95%CI: 66,0%; 100,0%]	[95%CI: 38,0%; 100,0%]
10-Jahres-Überleben [%]	Gesamt	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm
adjuvant therapiert	77,1%	72,9%	83,3%
	[95%CI: 54,2%; 100,0%]	[95%CI: 40,6%; 100,0%]	[95%CI: 53,5%; 100,0%]
nicht-adjuvant therapiert	53,8%	48,6%	57,1%
	[95%CI: 29,4%; 78,1%]	[95%CI: 15,6%; 81,7%]	[95%CI: 20,5%; 93,8%]

Tabelle 3-56: Langzeitüberleben im Beobachtungszeitraum von 5 bzw. 10 Jahren bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten in unterschiedlichen CRM-Gruppen von CRM ≥ 2 mm und CRM < 2 mm.

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass in unserem Patientenkollektiv in beiden CRM-Gruppen bei Verzicht auf eine adjuvante Therapie tendenziell ein geringeres Langzeitüberleben im Vergleich zur Gruppe der adjuvant therapierten Patienten zu verzeichnen ist (s. Abb. 3-33, 3-34, 3-35). Eine statistische Signifikanz konnten wir nicht zeigen.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
adjuvante Chemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	21	9	12	57,1%
ja	14	4	10	71,4%
Gesamt	35	13	22	62,9%

Tabelle 3-57: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.

Überlebensstabelle										
adjuvante Chemotherapie	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	95%-Konfidenzintervall			
			Schätzer	Std.-Fehler			Untere Grenze	Obere Grenze		
nein	1	22,000	ja	0,952	0,046	1	20	0,861	1,000	95,2% [95%CI: 86,1%; 100,0%]
	2	25,000	ja	0,905	0,064	2	19	0,779	1,000	90,5% [95%CI: 77,9%; 100,0%]
	3	37,000	ja	0,857	0,076	3	18	0,707	1,000	85,7% [95%CI: 70,7%; 100,0%]
	5	56,000	ja	0,807	0,087	4	16	0,636	0,977	80,7% [95%CI: 63,6%; 97,7%]
	10	76,000	ja	0,739	0,102	5	11	0,539	0,940	73,9% [95%CI: 53,9%; 94,0%]
	11	80,000	ja	0,672	0,113	6	10	0,451	0,894	67,2% [95%CI: 45,1%; 89,4%]
	12	83,000	ja	0,605	0,120	7	9	0,370	0,840	60,5% [95%CI: 37,0%; 84,0%]
	13	90,000	ja	0,538	0,124	8	8	0,294	0,781	53,8% [95%CI: 29,4%; 78,1%]
	18	124,000	ja	0,403	0,149	9	3	0,111	0,696	40,3% [95%CI: 11,1%; 69,6%]
21	160,000	nein			9	0				
ja	1	30,000	ja	0,929	0,069	1	13	0,794	1,000	92,9% [95%CI: 79,4%; 100,0%]
	2	37,000	ja	0,857	0,094	2	12	0,674	1,000	85,7% [95%CI: 67,4%; 100,0%]
	5	70,000	ja	0,771	0,117	3	9	0,542	1,000	77,1% [95%CI: 54,2%; 100,0%]
	10	121,000	ja	0,617	0,167	4	4	0,290	0,944	61,7% [95%CI: 29,0%; 94,4%]
	14	143,000	nein			4	0			

Tabelle 3-58: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten: 95%-Konfidenzintervall.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit					
adjuvante Chemotherapie		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Mittelwert ^a	nein	110,151	11,887	86,854	133,449
	ja	117,706	11,175	95,804	139,608
	Gesamt	116,791	9,165	98,829	134,754
Median	nein	124,000	30,308	64,596	183,404
	ja				
	Gesamt	124,000			

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 3-59: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit.

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,741	1	0,389
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei erfolgter bzw. nicht erfolgter adjuvanter Chemotherapie.			

Tabelle 3-60: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten: Log Rank Test.

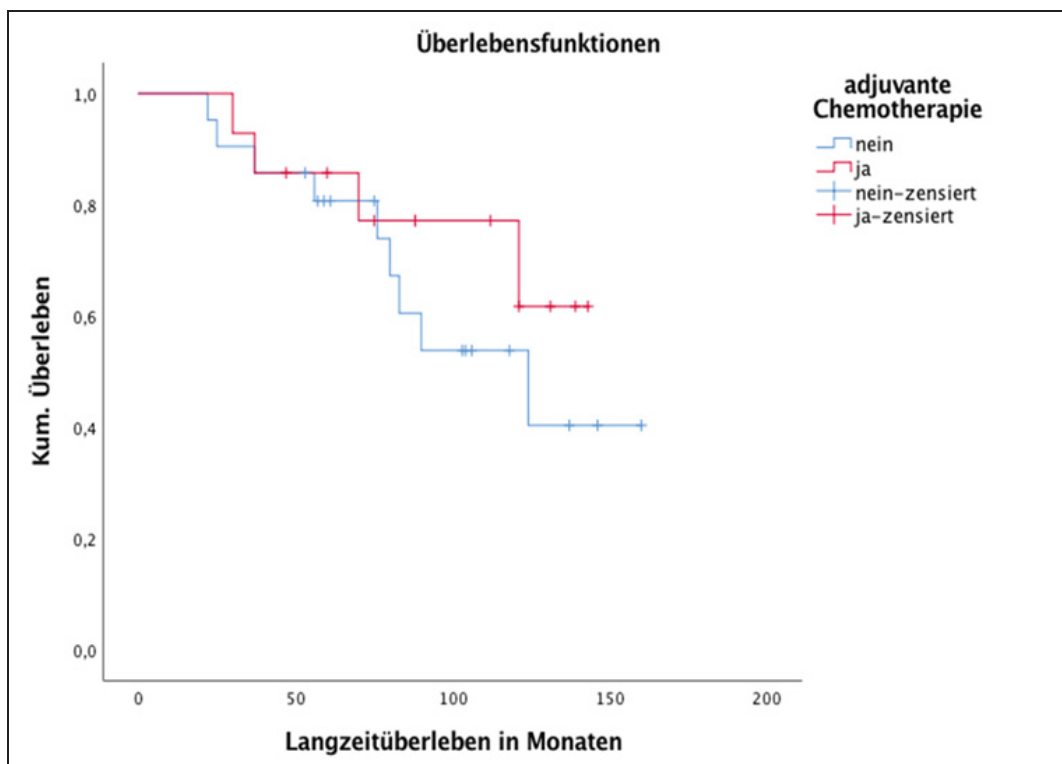


Abb. 3-33: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung ^a				
adjuvante Chemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	14	5	9	64,3%
ja	8	2	6	75,0%
Gesamt	22	7	15	68,2%

a. CRM \geq 2 mm

Tabelle 3-61: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.

Überlebenstabelle ^a										
adjuvante Chemotherapie	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	95%-Konfidenzintervall			
			Schätzer	Std.-Fehler			Untere Grenze	Obere Grenze		
nein	1	37	ja	0,929	0,069	1	13	0,794	1,000	92,9% [95%CI: 79,4%; 100,0%]
	3	56	ja	0,851	0,097	2	11	0,660	1,000	85,1% [95%CI: 66,0%; 100,0%]
	8	76	ja	0,730	0,140	3	6	0,455	1,000	73,0% [95%CI: 45,5%; 100,0%]
	9	80	ja	0,608	0,161	4	5	0,292	0,924	60,8% [95%CI: 29,2%; 92,4%]
	10	83	ja	0,486	0,169	5	4	0,156	0,817	48,6% [95%CI: 15,6%; 81,7%]
	14	160	nein			5	0			
ja	1	37	ja	0,875	0,117	1	7	0,646	1,000	87,5% [95%CI: 64,6%; 100,0%]
	3	70	ja	0,729	0,165	2	5	0,406	1,000	72,9% [95%CI: 40,6%; 100,0%]
	8	139	nein			2	0			

a. CRM \geq 2 mm

Tabelle 3-62: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Überlebenstabelle.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit ^a					
adjuvante Chemotherapie		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Mittelwert ^b	nein	113,861	14,932	84,594	143,129
	ja	116,188	14,013	88,723	143,652
	Gesamt	120,579	11,679	97,688	143,470
Median	nein	83,000			
	ja				
	Gesamt				
a. CRM \geq 2 mm					
b. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.					

Tabelle 3-63: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit.

Gesamtvergleiche ^a			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,299	1	0,585
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei erfolgter bzw. nicht erfolgter adjuvanter Chemotherapie.			
a. CRM \geq 2 mm			

Tabelle 3-64: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Log Rank Test.

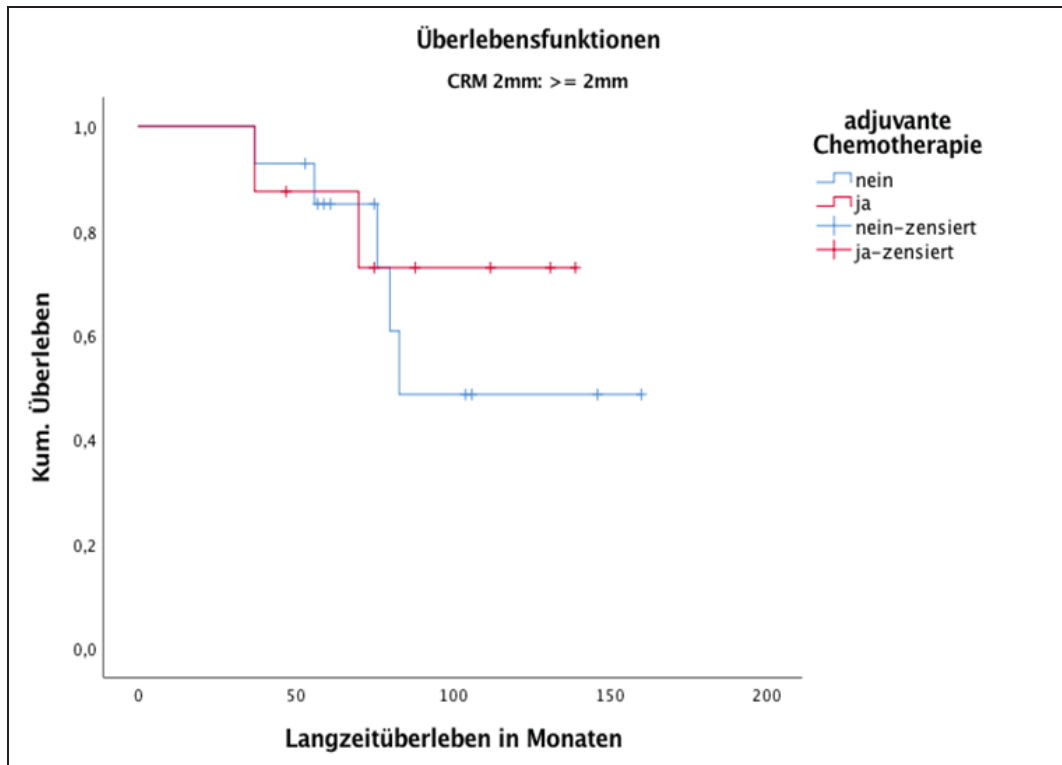


Abb. 3-34: Langzeitüberleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung ^a				
adjuvante Chemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	7	4	3	42,9%
ja	6	2	4	66,7%
Gesamt	13	6	7	53,8%

a. CRM < 2 mm

Tabelle 3-65: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.

Überlebenstabelle ^a										
adjuvante Chemotherapie	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	95%-Konfidenzintervall			
			Schätzer	Std.-Fehler			Untere Grenze	Obere Grenze		
nein	1	22	ja	0,857	0,132	1	6	0,598	1,000	85,7% [95%CI: 59,8%; 100,0%]
	2	25	ja	0,714	0,171	2	5	0,380	1,000	71,4% [95%CI: 38,0%; 100,0%]
	3	90	ja	0,571	0,187	3	4	0,205	0,938	57,1% [95%CI: 20,5%; 93,8%]
	6	124	ja	0,286	0,223	4	1	0,000	0,722	28,6% [95%CI: 0,0%; 72,2%]
	7	137	nein			4	0			
ja	1	30	ja	0,833	0,152	1	5	0,535	1,000	83,3% [95%CI: 53,5%; 100,0%]
	4	121	ja	0,556	0,248	2	2	0,069	1,000	55,6% [95%CI: 6,9%; 100,0%]
	6	143	nein			2	0			
a. CRM < 2 mm										

Tabelle 3-66: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm: Überlebenstabelle.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit ^a					
adjuvante Chemotherapie		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Mittelwert ^b	nein	94,143	17,859	59,140	129,146
	ja	118,056	16,833	85,062	151,049
	Gesamt	104,455	13,042	78,893	130,017
Median	nein	124,000	26,493	72,075	175,925
	ja				
	Gesamt	124,000	19,722	85,345	162,655
a. CRM < 2 mm					
b. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.					

Tabelle 3-67: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit.

Gesamtvergleiche ^a			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,461	1	0,497
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei erfolgter bzw. nicht erfolgter adjuvanter Chemotherapie.			
a. CRM < 2 mm			

Tabelle 3-68: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm: Log Rank Test.

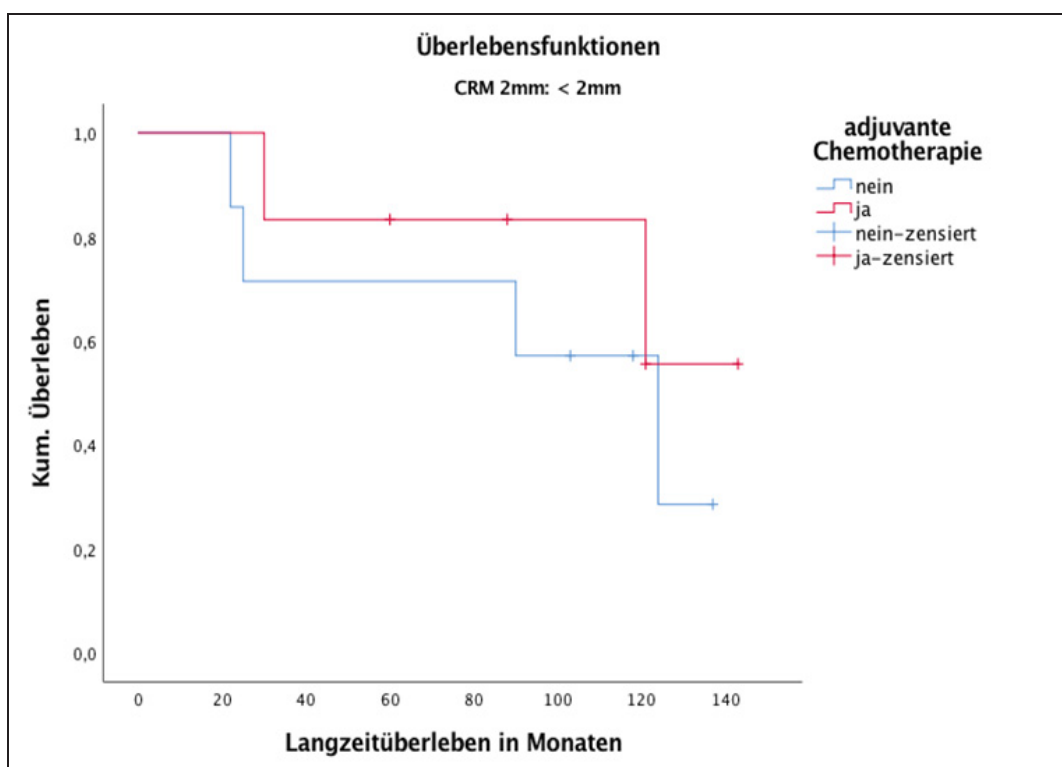


Abb. 3-35: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

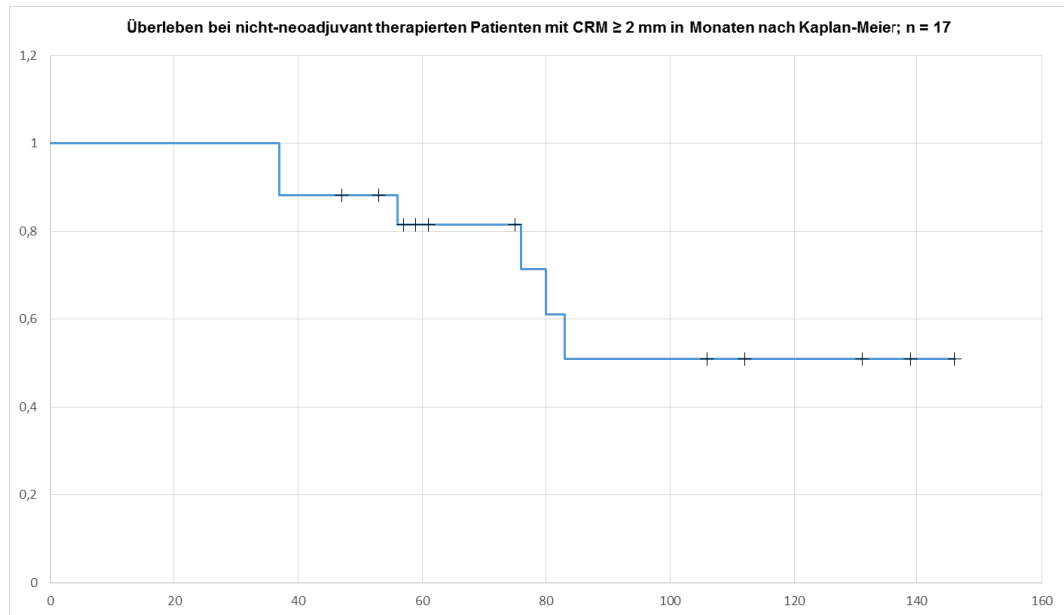


Abb. 3-36: Langzeitüberleben bei nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM ≥ 2 mm (n = 17) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Nicht-neoadjuvant therapierte Patienten mit einem CRM ≥ 2 mm leben nach 5 Jahren zu 81,4% und nach 10 Jahren noch zu 50,9% (s. Abb. 3-36).

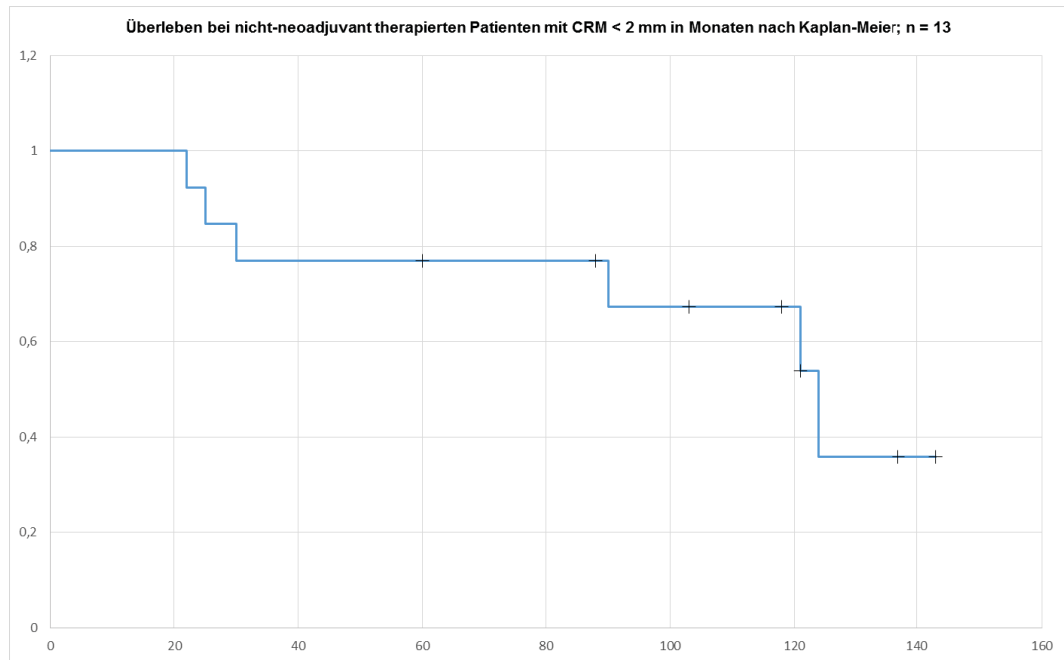


Abb. 3-37: Langzeitüberleben bei nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm (n = 13) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Nicht neoadjuvant therapierte Patienten mit einem CRM < 2 mm hatten ein Langzeitüberleben von 76,9% nach 5 Jahren und von 67,3% nach 10 Jahren (s. Abb. 3-37).

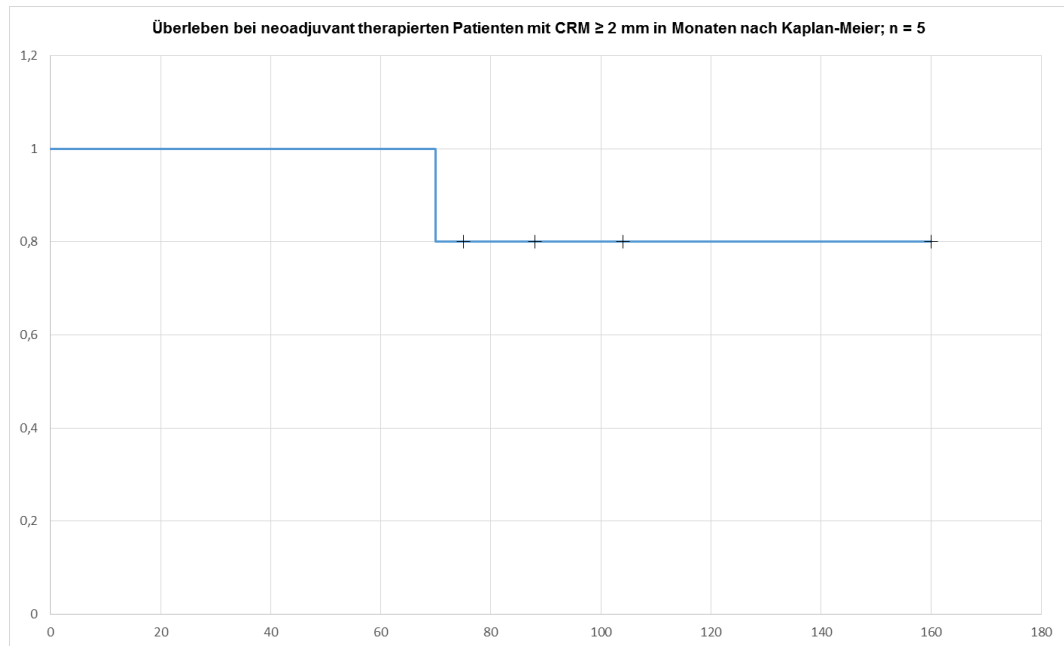


Abb. 3-38: Langzeitüberleben bei neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm (n = 5) in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

In der Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten mit einem CRM \geq 2 mm liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 100,0% und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 80,0% (s. Abb. 3-38).

In der Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten gab es in unserem Studienkollektiv keinen Patienten mit einem CRM $<$ 2 mm, so dass hier keine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan Meier erfolgen konnte.

5-Jahres-Überleben [%]	Gesamt	CRM \geq 2 mm	CRM < 2 mm
neoadjuvant therapiert	80,0%	100,0%	-
	[95%CI: 44,9%; 100,0%]		
nicht-neoadjuvant therapiert	79,7%	81,4%	76,9%
	[95%CI: 65,2%; 94,2%]	[95%CI: 62,4%; 100,0%]	[95%CI: 54,0%; 99,8%]
10-Jahres-Überleben [%]	Gesamt	CRM \geq 2 mm	CRM < 2 mm
neoadjuvant therapiert	80,0%	80,0%	-
	[95%CI: 44,9%; 100,0%]	[95%CI: 44,9%; 100,0%]	
nicht-neoadjuvant therapiert	60,6%	50,9%	67,3%
	[95%CI: 40,8%; 80,3%]	[95%CI: 21,1%; 80,7%]	[95%CI: 40,6%; 94,0%]

Tabelle 3-69: Langzeitüberleben im Beobachtungszeitraum von 5 bzw. 10 Jahren bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten in unterschiedlichen CRM-Gruppen von CRM \geq 2 mm und CRM < 2 mm.

Im Vergleich zu nicht-neoadjuvant therapierten Patienten weisen in unserem Patientenkollektiv neoadjuvant therapierte Patienten mit einem CRM \geq 2 mm hinsichtlich des Langzeitüberlebens tendenziell ein besseres Ergebnis auf (s. Abb. 3-39, 3-40). Aufgrund fehlender Fälle in der Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten mit einem CRM < 2 mm kann für diese Gruppe keine Aussage getroffen werden. Eine statistische Signifikanz konnte, wie im Folgenden dargestellt, nicht gezeigt werden.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung				
neoadjuvante Chemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	30	12	18	60,0%
ja	5	1	4	80,0%
Gesamt	35	13	22	62,9%

Tabelle 3-70: Langzeitüberleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.

Überlebenstabelle										
neoadjuvante Chemotherapie	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	95%-Konfidenzintervall			
			Schätzer	Std.-Fehler			Untere Grenze	Obere Grenze		
nein	1	22	ja	0,967	0,033	1	29	0,902	1,000	96,7% [95%CI: 90,2%; 100,0%]
	2	25	ja	0,933	0,046	2	28	0,844	1,000	93,3% [95%CI: 84,4%; 100,0%]
	3	30	ja	0,900	0,055	3	27	0,793	1,000	90,0% [95%CI: 79,3%; 100,0%]
	5	37	ja	0,833	0,068	5	25	0,700	0,967	83,3% [95%CI: 70,0%; 96,7%]
	8	56	ja	0,797	0,074	6	22	0,652	0,942	79,7% [95%CI: 65,2%; 94,2%]
	14	76	ja	0,750	0,083	7	16	0,587	0,913	75,0% [95%CI: 58,7%; 91,3%]
	15	80	ja	0,703	0,090	8	15	0,526	0,880	70,3% [95%CI: 52,6%; 88,0%]
	16	83	ja	0,656	0,096	9	14	0,469	0,844	65,6% [95%CI: 46,9%; 84,4%]
	18	90	ja	0,606	0,101	10	12	0,408	0,803	60,6% [95%CI: 40,8%; 80,3%]
	23	121	ja	0,530	0,113	11	7	0,308	0,752	53,0% [95%CI: 30,8%; 75,2%]
	25	124	ja	0,442	0,124	12	5	0,199	0,685	44,2% [95%CI: 19,9%; 68,5%]
	30	146	nein			12	0			
ja	1	70	ja	0,800	0,179	1	4	0,449	1,000	80,0% [95%CI: 44,9%; 100,0%]
	5	160	nein			1	0			

Tabelle 3-71: Langzeitüberleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten: 95%-Konfidenzintervall.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit					
neoadjuvante Chemotherapie		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Mittelwert ^a	nein	107,443	8,635	90,519	124,367
	ja	142,000	16,100	110,445	173,555
	Gesamt	116,791	9,165	98,829	134,754
Median	nein	124,000	25,704	73,620	174,380
	ja				
	Gesamt	124,000			

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 3-72: Langzeitüberleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit.

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,608	1	0,436
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei erfolgter bzw. nicht erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie.			

Tabelle 3-73: Langzeitüberleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten: Log Rank Test.

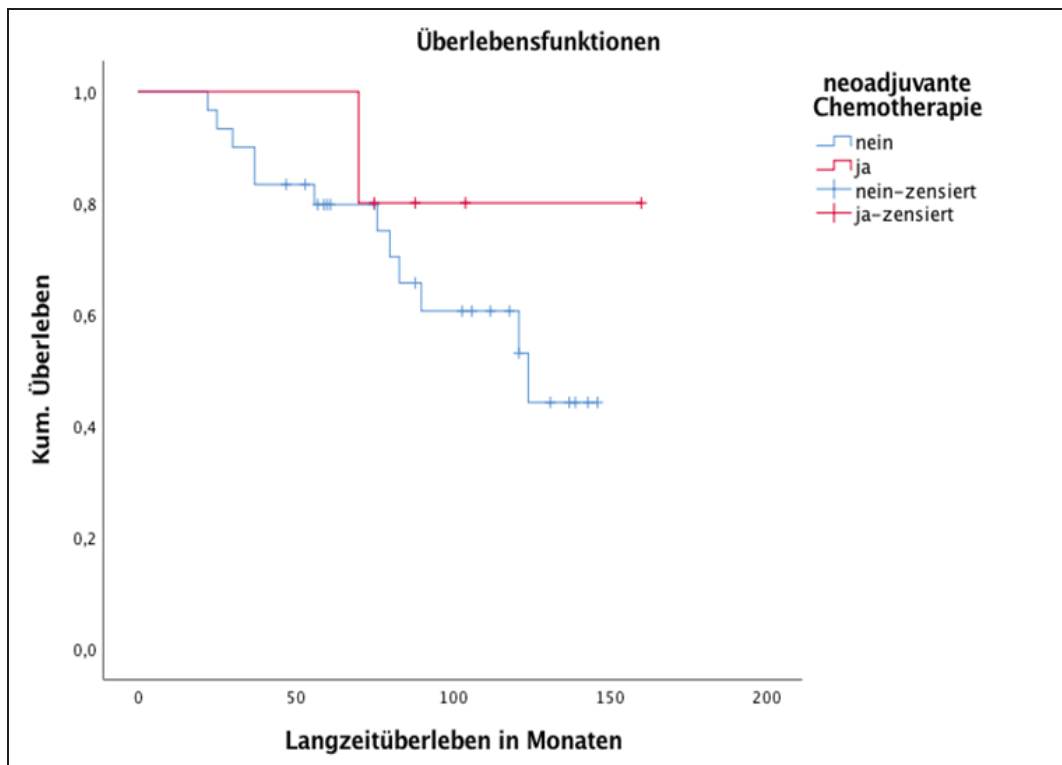


Abb. 3-39: Langzeitüberleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung ^a				
neoadjuvante Chemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	17	6	11	64,7%
ja	5	1	4	80,0%
Gesamt	22	7	15	68,2%

a. CRM \geq 2 mm

Tabelle 3-74: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.

Überlebenstabelle ^a										
neoadjuvante Chemotherapie	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	95%-Konfidenzintervall			
			Schätzer	Std.-Fehler			Untere Grenze	Obere Grenze		
nein	2	37	ja	0,882	0,078	2	15	0,729	1,000	88,2% [95%CI: 72,9%; 100,0%]
	5	56	ja	0,814	0,097	3	12	0,624	1,000	81,4% [95%CI: 62,4%; 100,0%]
	10	76	ja	0,713	0,128	4	7	0,462	0,963	71,3% [95%CI: 46,2%; 96,3%]
	11	80	ja	0,611	0,144	5	6	0,328	0,894	61,1% [95%CI: 32,8%; 89,4%]
	12	83	ja	0,509	0,152	6	5	0,211	0,807	50,9% [95%CI: 21,1%; 80,7%]
	17	146	nein			6	0			
ja	1	70	ja	0,800	0,179	1	4	0,449	1,000	80,0% [95%CI: 44,9%; 100,0%]
	5	160	nein			1	0			

a. CRM \geq 2 mm

Tabelle 3-75: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Überlebenstabelle.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit ^a					
adjuvante Chemotherapie		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Mittelwert ^b	nein	106,808	11,918	83,449	130,166
	ja	142,000	16,100	110,445	173,555
	Gesamt	120,579	11,679	97,688	143,470
Median	nein				
	ja				
	Gesamt				
a. CRM \geq 2 mm					
b. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.					

Tabelle 3-76: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit.

Gesamtvergleiche ^a			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,710	1	0,399
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen bei erfolgter bzw. nicht erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie.			
a. CRM \geq 2 mm			

Tabelle 3-77: Langzeitüberleben bei adjuvant und nicht-adjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm: Log Rank Test.

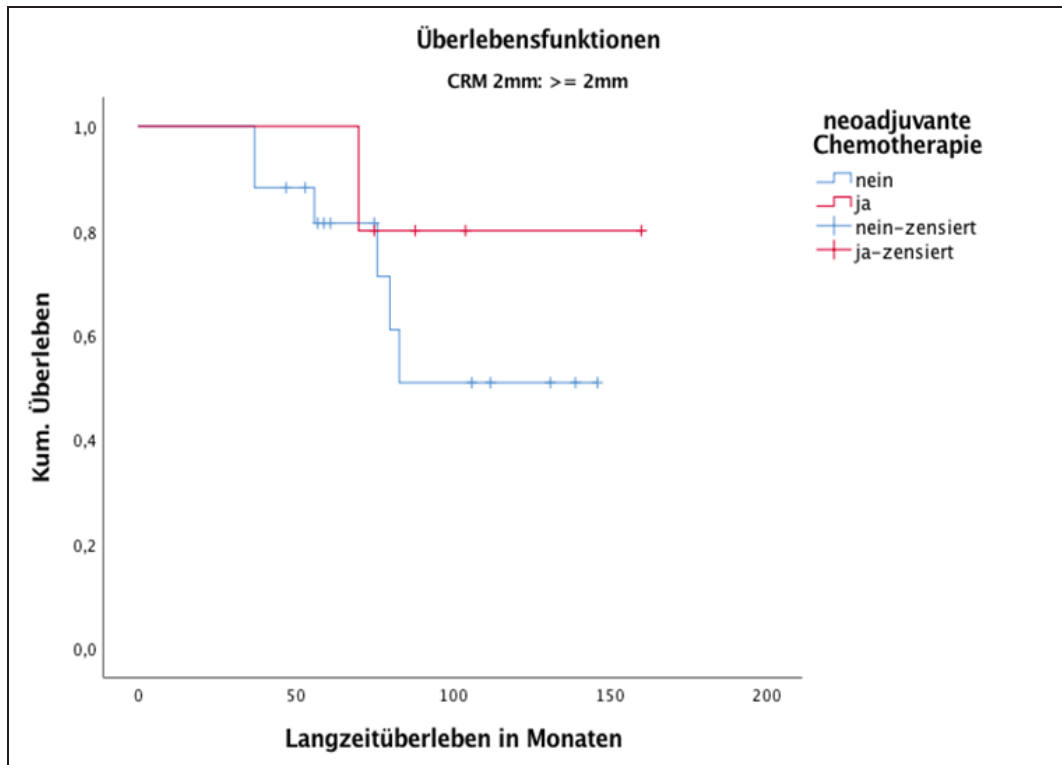


Abb. 3-40: Langzeitüberleben bei neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM \geq 2 mm in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung ^a				
neoadjuvante Chemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nein	13	6	7	53,8%
Gesamt	13	6	7	53,8%
a. CRM < 2 mm				

Tabelle 3-78: Langzeitüberleben bei nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.

Überlebenstabelle ^a										
neoadjuvante Chemotherapie	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	95%-Konfidenzintervall			
			Schätzer	Std.-Fehler			Untere Grenze	Obere Grenze		
nein	1	22	ja	0,923	0,074	1	12	0,778	1,000	92,3% [95%CI: 77,8%; 100,0%]
	2	25	ja	0,846	0,100	2	11	0,650	1,000	84,6% [95%CI: 65,0%; 100,0%]
	3	30	ja	0,769	0,117	3	10	0,540	0,998	76,9% [95%CI: 54,0%; 99,8%]
	6	90	ja	0,673	0,136	4	7	0,406	0,940	67,3% [95%CI: 40,6%; 94,0%]
	9	121	ja	0,538	0,162	5	4	0,220	0,857	53,8% [95%CI: 22,0%; 85,7%]
	11	124	ja	0,359	0,182	6	2	0,002	0,716	35,9% [95%CI: 0,2%; 71,6%]
	13	143	nein			6	0			

a. CRM < 2 mm

Tabelle 3-79: Langzeitüberleben bei nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm: Überlebenstabelle.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit ^a					
neoadjuvante Chemotherapie		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Mittelwert ^b	nein	104,455	13,042	78,893	130,017
	Gesamt	104,455	13,042	78,893	130,017
Median	nein	124,000	19,722	85,345	162,655
	Gesamt	124,000	19,722	85,345	162,655

a. CRM < 2 mm

b. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 3-80: Langzeitüberleben bei nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit.

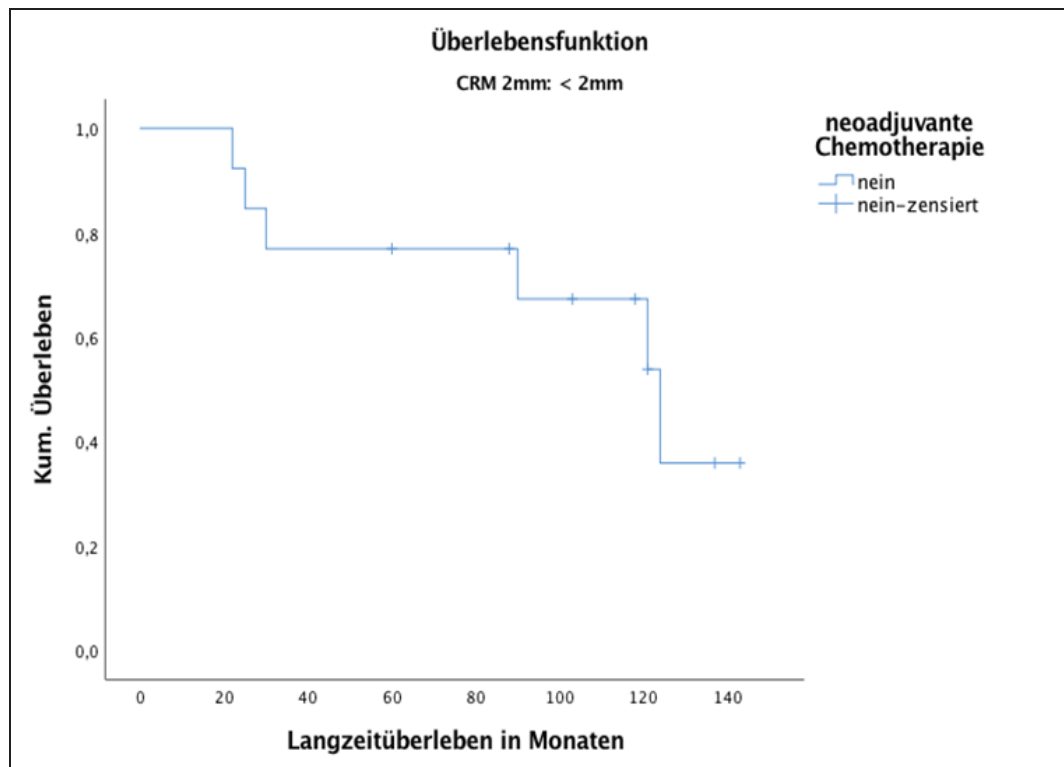


Abb. 3-41: Langzeitüberleben bei nicht-neoadjuvant therapierten Patienten mit CRM < 2 mm in Monaten nach Kaplan-Meier, x-Achse = Zeit t [Monate], y-Achse = Überlebenswahrscheinlichkeit, +: zensiert: verstorbene Patienten oder Patienten, bei denen der Beobachtungszeitraum früher endete.

3.4.4 Outcome und Langzeitergebnisse - Fazit

In unserem Patientenkollektiv profitierten die Patienten mit einem CRM ≥ 2 mm hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens tendenziell nur wenig von einer adjuvanten Therapie. Das 5- und 10-Jahres-Überleben lag in dieser Gruppe der Patienten mit einem CRM ≥ 2 mm um ca. 5% höher als in der Gruppe der nicht-adjuvant therapierten Patienten mit einem CRM ≥ 2 mm. Patienten mit einem CRM < 2 mm profitierten tendenziell alle hinsichtlich des rezidivfreien und Langzeitüberlebens von einer adjuvanten Therapie. Alle in unserem Kollektiv neoadjuvant therapierten Patienten hatten bei einem CRM ≥ 2 mm tendenziell ein besseres *Outcome* hinsichtlich des rezidivfreien und des Langzeitüberlebens. Ein Vergleich für die Gruppe

von Patienten mit einem CRM < 2 mm entfiel, da hier kein Patient eine neoadjuvante Therapie erhalten hatte.

5-Jahres-rezidivfreies Überleben [%]	Gesamt	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm	5-Jahres-rezidivfreies Überleben [%]	Gesamt	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm
adjuvant therapiert	78,6%	75,0%	83,3%	neoadjuvant therapiert	80,0%	80,0%	-
	[95%CI: 57,1%; 100,0%]	[95%CI: 45,0%; 100,0%]	[95%CI: 53,5%; 100,0%]		[95%CI: 44,9%; 100,0%]	[95%CI: 44,9%; 100,0%]	
nicht-adjuvant therapiert	70,1%	69,8%	68,6%	nicht-neoadjuvant therapiert	72,5%	68,8%	76,2%
	[95%CI: 49,8%; 90,3%]	[95%CI: 44,8%; 94,8%]	[95%CI: 32,1%; 100,0%]		[95%CI: 56,1%; 88,8%]	[95%CI: 45,8%; 91,9%]	[95%CI: 52,5%; 99,8%]
10-Jahres-rezidivfreies Überleben [%]	Gesamt	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm	10-Jahres-rezidivfreies Überleben [%]	Gesamt	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm
adjuvant therapiert	78,6%	75,0%	83,3%	neoadjuvant therapiert	80,0%	80,0%	-
	[95%CI: 57,1%; 100,0%]	[95%CI: 45,0%; 100,0%]	[95%CI: 53,5%; 100,0%]		[95%CI: 44,9%; 100,0%]	[95%CI: 44,9%; 100,0%]	
nicht-adjuvant therapiert	60,0%	69,8%	51,4%	nicht-neoadjuvant therapiert	65,9%	68,8%	65,3%
	[95%CI: 34,9%; 85,2%]	[95%CI: 44,8%; 94,8%]	[95%CI: 11,5%; 91,4%]		[95%CI: 46,6%; 85,2%]	[95%CI: 45,8%; 91,9%]	[95%CI: 37,0%; 93,6%]
5-Jahres-Überleben [%]	Gesamt	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm	5-Jahres-Überleben [%]	Gesamt	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm
adjuvant therapiert	85,7%	87,5%	83,3%	neoadjuvant therapiert	80,0%	100,0%	-
	[95%CI: 67,4%; 100,0%]	[95%CI: 64,6%; 100,0%]	[95%CI: 53,5%; 100,0%]		[95%CI: 44,9%; 100,0%]		
nicht-adjuvant therapiert	80,7%	85,1%	71,4%	nicht-neoadjuvant therapiert	79,7%	81,4%	76,9%
	[95%CI: 63,6%; 97,7%]	[95%CI: 66,0%; 100,0%]	[95%CI: 38,0%; 100,0%]		[95%CI: 65,2%; 94,2%]	[95%CI: 62,4%; 100,0%]	[95%CI: 54,0%; 99,8%]
10-Jahres-Überleben [%]	Gesamt	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm	10-Jahres-Überleben [%]	Gesamt	CRM ≥ 2 mm	CRM < 2 mm
adjuvant therapiert	77,1%	72,9%	83,3%	neoadjuvant therapiert	80,0%	80,0%	-
	[95%CI: 54,2%; 100,0%]	[95%CI: 40,6%; 100,0%]	[95%CI: 53,5%; 100,0%]		[95%CI: 44,9%; 100,0%]	[95%CI: 44,9%; 100,0%]	
nicht-adjuvant therapiert	53,8%	48,6%	57,1%	nicht-neoadjuvant therapiert	60,6%	50,9%	67,3%
	[95%CI: 29,4%; 78,1%]	[95%CI: 15,6%; 81,7%]	[95%CI: 20,5%; 93,8%]		[95%CI: 40,8%; 80,3%]	[95%CI: 21,1%; 80,7%]	[95%CI: 40,6%; 94,0%]

Tabelle 3-81: Rezidivfreies und Langzeit-Überleben im Beobachtungszeitraum von 5 bzw. 10 Jahren bei adjuvant und nicht-adjuvant sowie neoadjuvant und nicht-neoadjuvant therapierten Patienten in unterschiedlichen CRM-Gruppen von CRM ≥ 2 mm und CRM < 2 mm.

Anhand der mit SPSS durchgeführten Signifikanztests zum Zusammenhang von adjuvanter Therapie und Lokalrezidiven sowie Rezidiven der Auswertung wurde keine statistische Signifikanz nachgewiesen, wodurch die Aussagekraft der Studienergebnisse limitiert wird.

Insgesamt konnte im vorliegenden Patientenkollektiv ein gutes Langzeitüberleben mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 83% und eine gute Prognose für das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben von ca. 79% gezeigt werden.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Das kolorektale Karzinom stellt in Deutschland aktuell die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Frauen und die dritthäufigste Tumorerkrankung bei Männern sowie die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen und die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache bei Männern dar [1]. Dabei fällt den Rektumkarzinomen der Subentität T3N0M0 ein Anteil von 30% zu [40]. Nach der UICC-Klassifikation fallen die T3N0M0-Rektumkarzinome unter das UICC-Stadium II A [15] und werden stadiengerecht folgendermaßen therapiert:

Bei Tumoren des unteren und mittleren Rektumdrittels sollte eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Kurzzeit-Radiotherapie erfolgen. Eine primäre Resektion kann bei cT3a / b-Rektumkarzinomen des mittleren Drittels bei im MRT nachgewiesener limitierter Infiltration (cT3a: < 1 mm, cT3b: 1-5 mm) des perirektalen Fettgewebes erfolgen. Voraussetzung dafür ist, dass in der Bildgebung kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen oder für eine extramurale Gefäßinvasion, sowie eine „adäquate Qualitätssicherung der MRT-Diagnostik und der TME-Chirurgie“ bestehen [3, S. 166]. Die Entscheidung zur primären Operation soll unabhängig vom Abstand des entarteten Gewebes zur mesorektalen Faszie (CRM) getroffen werden [3, S. 168].

Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels sollte nach Ausschluss eines erhöhten Lokalrezidivrisikos (Ausschluss T4 und mrCRM+, bildgebender Ausschluss einer Nodalpositivität) eine primäre Resektion erfolgen und eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen werden [3, S. 169].

Die Indikation zur präoperativen Radiochemotherapie sollte bei geringem Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie von < 1-2 mm und bei tief sitzenden Rektumkarzinomen mit angestrebtem Sphinktererhalt gestellt werden [3, S. 170].

Nach erfolgter neoadjuvanter Radio- / Radiochemotherapie und bei hoher Qualität der TME-Chirurgie kann eine adjuvante Radiochemotherapie derzeit nicht generell empfohlen werden. Hierzu fehlen im UICC-Stadium II Studien mit hoher Qualität der TME-Chirurgie [3, S.179 ff.].

Nach primärer Operation sollte, sofern keine adjuvante Radiochemotherapie erfolgt ist, eine adjuvante Chemotherapie indiziert werden [3, S178]. Im UICC-Stadium II kann nach R0-Resektion und nach Ausschluss einer Mikrosatelliteninstabilität eine adjuvante Chemotherapie erfolgen [3, S. 152, 156].

Diese Studie umfasst eine Periode großer Veränderungen im Bereich der Therapie sowie der Diagnostik des Rektumkarzinoms. So wurde die TME als Standard-Operationsverfahren eingeführt, das MRT standardmäßig zum präoperativen Staging eingesetzt sowie die präoperative neoadjuvante Strahlentherapie etabliert.

Diese Studie gehört zu einer der wenigen, in die eine große Anzahl nicht neoadjuvant therapierter Patienten eingeschlossen werden konnte [41].

Dadurch konnte bezüglich des CRM, der Lokalrezidivrate sowie des Gesamtüberlebens ein unverändertes Ergebnis ermittelt werden, das einen guten Vergleich zwischen den verschiedenen Gruppen und Therapieformen ermöglicht.

4.2 Patientenkollektiv

35 Patienten mit T3N0-Rektumkarzinom, die von 1997 bis 2009 im Sinne einer R0-Resektion operiert wurden, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Bezüglich der Geschlechtsverteilung war das vorliegende Patientenkollektiv mit den in der Literatur angegebenen Zahlen vergleichbar: Nach den Krebsregisterdaten des statistischen Bundesamtes von 2013 lag die Geschlechtsverteilung der Erkrankungsrate kolorektaler Karzinome bei 38,35% Frauen und 61,65% Männern [1]. In unserem Patientenkollektiv, das ausschließlich Patienten mit T3N0-Rektumkarzinomen berücksichtigte, zeigte sich mit 65,7% (n = 23) eine Präferenz des männlichen Geschlechts gegenüber den Frauen mit 34,3% (n = 12).

Das vom Robert-Koch-Institut beschriebene mittlere Manifestationsalter der kolorektalen Karzinome liegt für Frauen bei 72,9 Jahren, während es bei Männern bei 70,3 Jahren liegt [1]. Bei unserem weiblichen Patientenkollektiv wurde die Erstdiagnose im Durchschnittsalter von 59,7 Jahren getroffen, bei unserem männlichen Patientenkollektiv im Alter von 67 Jahren.

4.3 Stadium und Höhenlokalisierung

Bei allen 35 Patienten lag ein Rektumkarzinom des Stadiums T3N0M0 vor. Diese waren bei 8 Patienten (22,9%) im oberen (12 - 16 cm ab Anokutanlinie), bei 15 (42,9%) im mittleren (6 - <12 cm ab Anokutanlinie) und bei 12 Patienten (34,3%) im unteren (<6 cm ab Anokutanlinie) Rektumdrittel lokalisiert. Die jeweiligen Angaben zur Höhenlokalisierung wurden dem Pathologie-Befund entnommen.

Autor	Jahr	n	Rektumdrittel			
			oberes 1/3 (12-16cm; *>10cm)	mittleres 1/3 (6 bis <12cm; *5-10cm)	unteres 1/3 (<6cm, *<5cm)	fehlend
Wibe [35]	2002	686	26,0%	45,0%	24,0%	5,0%
Sauer [63] - 1	2004	405	11,6%*	41%*	38,8%*	8,6%
Sauer [63] - 2	2004	394	17,5%*	42,6%*	29,7%*	10,2%
Bernstein [42]	2009	2891	31,8%	42,2%	25,5%	0,6%
Eigene Ergebnisse	2017	35	22,9%	42,9%	34,3%	-

[63] - 1: präoperative Radiochemotherapie; -2: postoperative Radiochemotherapie

Tabelle 4-1: Höhenlokalisierung des Tumors im Gesamtkollektivs im Vergleich zur internationalen Literatur.

Im Vergleich zur internationalen Literatur lag die Verteilung unserer Patienten in Bezug auf die Höhenlokalisierung des Rektumkarzinoms der Studiengruppe von Sauer et al. mit präoperativer Radiochemotherapie am nächsten.

Insgesamt trat ein Lokalrezidiv bei 6 Patienten (17,1%) auf. Dabei befand sich bei 5 Patienten der Primärtumor im unteren Rektumdrittel, bei einem Patienten befand sich dieser im mittleren Rektumdrittel. Unter den 8 Patienten mit Primärtumor im oberen Rektumdrittel trat kein Lokalrezidiv auf.

4.4 Lokalrezidivrate

Die Lokalrezidivrate im Gesamtkollektiv unserer Studie lag in einem medianen Beobachtungszeitraum von 84 (24 bis 143) Monaten bzw. einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 83 Monaten bei 17,1% (6 / 35 Patienten). Dabei trat das Lokalrezidiv im Median nach 29 (9 - 58) Monaten, durchschnittlich nach 31 Monaten auf.

Bei genauerer Betrachtung der unterschiedlichen Operationsverfahren fällt auf, dass die durch eine abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) behandelte Patientengruppe eher zu einem Lokalrezidiv neigt als die Gruppe der Patienten, die durch eine tiefe anteriore Rektumresektion (TAR) versorgt wurden. In der TAR-Gruppe trat ein Lokalrezidiv im Median nach 25 Monaten (9 - 58), durchschnittlich nach 31 Monaten auf. In der APR-Gruppe wurde ein Lokalrezidiv im Median nach 33 Monaten (20 - 40), durchschnittlich nach 31 Monaten detektiert. Es ergab sich für die Gruppe der Patienten, die durch eine tiefe anteriore Rektumresektion versorgt wurden, eine Lokalrezidivrate von 10,3% (3 / 29 Patienten), während sich die Lokalrezidivrate in der Gruppe der Patienten, die durch eine abdominoperineale Rektumexstirpation versorgt wurden, auf 50,0% (3 / 6 Patienten) belief. Auch in Vergleichsstudien zeigte sich eine erhöhte Rate an Lokalrezidiven in der Gruppe der abdominoperinealen Rektumexstirpation verglichen mit der tiefen anterioren Rektumresektion: 23,8% versus 13,5% [57].

Dagegen postulierte Heald 1985 eine vergleichbare Lokalrezidivrate sowie Überlebenswahrscheinlichkeit bei (tiefer) anteriorer Resektion für Patienten mit Rektumkarzinomen im unteren Rektumdrittel verglichen mit Patienten mit Rektumkarzinomen im oberen Rektumdrittel. Allerdings betrug die Beobachtungszeit lediglich 24 Monate [25]. In einer Studie von 1998 von Heald et al. mit einem Beobachtungszeitraum von ca. 5 Jahren zeigte sich eine vergleichbare Lokalrezidivrate von 3% [59].

Ursächlich für diese erhöhte Lokalrezidivrate könnte die Anatomie des unteren Rektumdrittels sein, da hier durch die abdominoperineale Rektumexstirpation von sehr tief sitzenden Rektumkarzinomen mit muskulärer Tumorf infiltration eine höhere Rate an positiven CRM auftritt [53; 57]. Modifizierte Operationsverfahren der abdominoperinealen Rektumexstirpation wie die „zylindrische extralevatorische Variante (ELAPE)“ [53] konnten die Rate an negativen CRM deutlich steigern [53; 58; 3, S.114, 129]. Zudem kam es durch die verbesserte Übersicht auf das Operationsfeld im Bereich der perinealen Exzision seltener zu einer intraoperativen Perforation [53; 3, S.129]. Eindeutige Ergebnisse hinsichtlich des onkologischen *Benefits* liegen derzeit noch nicht vor [53; 3, S.114]. Allerdings ist anzunehmen, dass ein größerer CRM sowie die Vermeidung der intraoperativen Perforation des Tumors zu einer erniedrigten Lokalrezidivrate beitragen sollten [51; 53; 58].

In unserem Patientenkollektiv zeigten sich für einen CRM ≥ 2 mm für die Gruppe der neoadjuvant therapierten Patienten tendenziell eine etwas höhere Lokalrezidivrate im Vergleich zur Gruppe der nicht-neoadjuvant therapierten Patienten von 20% versus 17,6%. Für einen CRM < 2 mm lag diese bei den nicht-neoadjuvant therapierten Patienten tendenziell bei 15,4%, bei den neoadjuvant therapierten Patienten fand sich hier kein Lokalrezidiv. Eine statistische Signifikanz konnte nicht gezeigt werden. Daher scheint die neoadjuvante Therapie bei Erreichen eines CRM von 2 mm keinen Vorteil zu bringen, für einen CRM < 2 mm jedoch einen deutlichen *Benefit*. Allerdings muss diese Hypothese in künftigen Studien aufgrund der kleinen Stichprobe der vorliegenden Studie verifiziert werden. Hinsichtlich der Entstehung von Lokalrezidiven wurde auch im Rahmen der German Rectal Cancer Study Group eine Überlegenheit der neoadjuvanten Therapie gezeigt [63].

Für die Gruppe der adjuvant therapierten Patienten zeigte sich, verglichen mit der Gruppe der nicht-adjuvant therapierten Patienten, tendenziell eine niedrigere Lokalrezidivrate bei einem CRM ≥ 5 mm (0% versus 20%) und einem CRM ≥ 2 mm (12,5% versus 21,4%). Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Für einen CRM < 2 mm lag die Lokalrezidivrate bei den nicht-adjuvant therapierten Patienten bei 28,6%, bei den adjuvant therapierten Patienten fand sich hier kein Lokalrezidiv. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz.

Insgesamt liegt die Lokalrezidivrate von 17,1% in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zu den internationalen Studien im oberen Bereich [25; 34; 30; 35; 42; 59; 60; 63], wobei der sehr lange Beobachtungszeitraum mit unterschiedlichen Therapien des von uns beobachteten Patientenkollektivs beachtet werden muss.

Dabei muss die außerordentliche Varianz der Studienkonzepte beachtet werden: Die Lokalrezidivrate kann dabei durch die Auswahl des Studienkollektivs hinsichtlich der TNM- bzw. UICC-Stadien, der Höhenlokalisierung des Tumors im Rektum, die Durchführung einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapie oder isolierten chirurgischen Therapie beeinflusst werden. Intraoperative Tumorperforationen sowie der CRM haben ebenfalls einen maßgeblichen Einfluss auf die Lokalrezidivrate.

Autor	Jahr	n	Operationsverfahren	Lokalrezidivrate	Beobachtungszeit
Heald [25]	1985	115	TAR + APR	2,60%	24 Monate
Quirke [34]	1986	52	APR + SSR	23,00%	mediane: 23 Monate
		23	APR	26,00%	
		29	SSR	21,00%	
Ahmad [30]	1997	74	TAR + APR	20,00%	5y local recurrence
Heald [59]	1998	405	TAR + APR	3,00%	5y local recurrence
		380	TAR	2,00%	
Wibe [35]	2002	686	TAR + APR + HP	7,00%	mediane: 29 (14-60) Monate
		488	TAR		
		176	APR		
		22	HP		
Leroy [60]	2004	90	TAR + APR	6,00%	36 Monate
		77	TAR		
		13	APR		
Sauer [63] - 1	2004	405	TAR + APR	6,00%	mediane: 46 Monate
		69%	TAR		
		26%	APR		
Sauer [63] - 2	2004	394	TAR + APR	13,00%	mediane: 46 Monate
		71%	TAR		
		23%	APR		
Bernstein [42]	2009	2891	TAR + APR + HP	10,70%	5y local recurrence
		2010	TAR		
		702	APR		
		179	HP		
Eigene Ergebnisse	2017	35	TAR + APR	17,10%	mediane: 84 Monate; mittlere: 83 Monate
		29	TAR	n=3	
		6	APR	n=3	
[63] - 1: präoperative Radiochemotherapie; -2 postoperative Radiochemotherapie					
SSR = sphincter saving resection					
HP = Hartmann-Prozedur					
TAR = tiefe anteriore Rektumresektion					
APR = abdominoperineale Rektumexstirpation					

Tabelle 4-2: Lokalrezidivrate des Gesamtkollektivs im Vergleich zur internationalen Literatur.

4.5 CRM als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs und das Langzeitüberleben

In dieser Studie konzentrierten wir uns auf die Bedeutung des CRM in Bezug auf die Lokalrezidivrate sowie das Gesamtüberleben.

Das Patientenkollektiv der vorhandenen Vergleichsstudien umfasste, im Gegensatz zu der nun vorliegenden Studie, nicht ausschließlich T3N0 Rektumkarzinome, worauf bei direkten Vergleichen von Ergebnissen zu achten ist.

Traditionell wird ein CRM ≤ 1 mm als von Tumorzellen infiltriert bzw. positiv erachtet. In unserem Patientenkollektiv wiesen 37,1% (n = 13) der Patienten mit kurativer Rektumresektion einen positiven CRM auf. Damit liegt die Rate oberhalb der Raten anderer Studien, bei denen in 7,8 - 24,8% der Fälle von einem positiven CRM berichtet wird [35, 41 - 48].

Die Größe des Abstandes zwischen Rektumtumor und der mesorektalen Hüllfaszie zum Erhalt eines negativen CRM wird in vielen Studien noch rege diskutiert [41].

Einige Autoren postulierten, dass die Korrelation zwischen der Beteiligung des CRM sowie dem *Outcome* nicht auf den traditionellen CRM ≤ 1 mm beschränkt werden kann. So sei ein CRM ≤ 2 mm von gleichwertiger Bedeutung [42, 43, 49, 50].

In unserer Studie wurde deshalb für jedes Präparat der geringste Abstand zwischen Tumor und mesorektaler Faszie ermittelt. Die Rate an positiven CRM (CRM ≤ 1 mm) war mit 37,1% um ca. 20% (je nach Vergleichsstudie) zwar erhöht, insgesamt jedoch nicht die Rate an Lokalrezidiven.

In Abhängigkeit vom zugrunde gelegten zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM) verzeichneten wir folgende Lokalrezidivraten: Bei Patienten mit

einem CRM ≥ 2 mm ($n = 22$) trat ein Lokalrezidiv in 18,2% der Fälle ($n = 4$) auf, während nur 15,4% ($n = 2$) der Patienten mit einem CRM < 2 mm ($n = 13$) an einem Lokalrezidiv litten.

Patienten mit einem CRM ≥ 5 mm ($n = 15$) entwickelten in 13,3% ($n = 2$) der Fälle ein Lokalrezidiv, mit einem CRM < 5 mm ($n = 20$) trat es in 20% ($n = 4$) der Fälle auf. Tendenziell konnten wir eine Verbesserung der kurativen Behandlung bei Erreichen eines CRM > 5 mm, wie von Kelly et al. [41] bereits postuliert, bestätigen:

Kelly et al. zeigten, dass bei der Analyse der 5-Jahres-Überlebensrate Patienten mit einem CRM > 5 mm ein besseres *Outcome* hatten, als Patienten mit einem geringeren CRM. Eine Assoziation zwischen dem CRM sowie dem Geschlecht, dem Alter, Komorbiditäten, Dringlichkeit der Operation oder präoperativ eingesetzter Radiotherapie bestand nicht [41].

Nagtegaal et al. dagegen berichteten von 2-Jahres-Überlebensraten [% / CRM] von 69,7% bei einem CRM < 1 mm, 84,8% / 1,1 - 2 mm, 87,0% / 2,1-5 mm, 91,2% / 5,1-10 mm und 92,8% / > 10 mm. Deren Studie schloss 656 Patienten ein und vertrat die Auffassung eines positiven CRM bei 2 mm [45].

In der Studie von Wibe et al. [35] unterzogen sich 686 Patienten einer TME. Die Lokalrezidivrate betrug für Patienten mit einem positiven CRM 22%, wohingegen Patienten mit einem negativen CRM eine Lokalrezidivrate von 5% aufwiesen.

In unserer Studie lag der Anteil der Patienten mit einem CRM ≤ 1 mm bei 37,1% ($n = 13$) und damit im Vergleich zu anderen Studien mit gemischtem Patientenkollektiv hinsichtlich der Durchführung einer adjuvanten bzw. neoadjuvanten Therapie tendenziell wesentlich höher. Dagegen traten im von uns betrachteten Patientenkollektiv für einen CRM ≤ 1 mm tendenziell wesentlich weniger Lokalrezidive (15,4% versus 21,5%) und auch Fernmetastasen (23,1% versus 39,9%) auf als im Studienkollektiv von Wibe et al. Für die Gruppe der Patienten mit einem CRM > 1 mm zeigte sich in unserer Studie verglichen mit der Studie von Wibe et al. ein prozentual tendenziell höherer Anteil für Lokalrezidive (18,2% versus 5,2%) und für Fernmetastasen (18,2% versus 11,9%) [35].

CRM * Studie Kreuztabelle					
			Studie		Gesamt
			Eigene Ergebnisse	Wibe	
CRM	≤ 1 mm	Anzahl	13	65	78
		% innerhalb von Studie	37,1%	9,5%	10,8%
	> 1 mm	Anzahl	22	621	643
		% innerhalb von Studie	62,9%	90,5%	89,2%
Gesamt		Anzahl	35	686	721
		% innerhalb von Studie	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 4-3: Vergleich zur Referenzstudie von Wibe et al.: Kreuztabelle: CRM-Verteilung.

Chi-Quadrat-Tests				
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	26,422 ^a	1	0,000	
Exakter Test nach Fisher				0,000
Anzahl der gültigen Fälle	721			
a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,79.				

Tabelle 4-4: Vergleich zur Referenzstudie von Wibe et al.: Chi-Quadrat-Test nach Pearson: CRM-Verteilung.

Lokalrezidiv * Studie * CRM Kreuztabelle							
CRM				Studie		Gesamt	
				Eigene Ergebnisse	Wibe		
≤ 1mm	Lokalrezidiv	nein	Anzahl	11	51	62	
			% innerhalb von Studie	84,6%	78,5%	79,5%	
		ja	Anzahl	2	14	16	
			% innerhalb von Studie	15,4%	21,5%	20,5%	
	Gesamt			Anzahl	13	65	78
				% innerhalb von Studie	100,0%	100,0%	100,0%
> 1mm	Lokalrezidiv	nein	Anzahl	18	589	607	
			% innerhalb von Studie	81,8%	94,8%	94,4%	
		ja	Anzahl	4	32	36	
			% innerhalb von Studie	18,2%	5,2%	5,6%	
	Gesamt			Anzahl	22	621	643
				% innerhalb von Studie	100,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Lokalrezidiv	nein	Anzahl	29	640	669	
			% innerhalb von Studie	82,9%	93,3%	92,8%	
		ja	Anzahl	6	46	52	
			% innerhalb von Studie	17,1%	6,7%	7,2%	
	Gesamt			Anzahl	35	686	721
				% innerhalb von Studie	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 4-5: Vergleich zur Referenzstudie von Wibe et al.: Kreuztabelle: CRM-Verteilung zu Lokalrezidiven.

Chi-Quadrat-Tests					
CRM		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)
≤ 1mm	Chi-Quadrat nach Pearson	0,252 ^d	1	0,616	
	Exakter Test nach Fisher				1,000
	Anzahl der gültigen Fälle	78			
> 1mm	Chi-Quadrat nach Pearson	6,824 ^f	1	0,009	
	Exakter Test nach Fisher				0,029
	Anzahl der gültigen Fälle	643			
Gesamt	Chi-Quadrat nach Pearson	5,421 ^a	1	0,020	
	Exakter Test nach Fisher				0,034
	Anzahl der gültigen Fälle	721			
a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,52.					
d. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,67.					
f. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,23.					

Tabelle 4-6: Vergleich zur Referenzstudie von Wibe et al.: Chi-Quadrat-Test nach Pearson: CRM-Verteilung zu Lokalrezidiven.

Fernmetastasen * Studie * CRM Kreuztabelle							
CRM				Studie		Gesamt	
				Eigene Ergebnisse	Wibe		
≤ 1mm	Fernmetastasen	nein	Anzahl	10	39	49	
			% innerhalb von Studie	76,9%	60,0%	62,8%	
		ja	Anzahl	3	26	29	
			% innerhalb von Studie	23,1%	40,0%	37,2%	
	Gesamt			Anzahl	13	65	78
				% innerhalb von Studie	100,0%	100,0%	100,0%
> 1mm	Fernmetastasen	nein	Anzahl	18	547	565	
			% innerhalb von Studie	81,8%	88,1%	87,9%	
		ja	Anzahl	4	74	78	
			% innerhalb von Studie	18,2%	11,9%	12,1%	
	Gesamt			Anzahl	22	621	643
				% innerhalb von Studie	100,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Fernmetastasen	nein	Anzahl	28	586	614	
			% innerhalb von Studie	80,0%	85,4%	85,2%	
		ja	Anzahl	7	100	107	
			% innerhalb von Studie	20,0%	14,6%	14,8%	
	Gesamt			Anzahl	35	686	721
				% innerhalb von Studie	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 4-7: Vergleich zur Referenzstudie von Wibe et al.: Kreuztabelle: CRM-Verteilung zu Fernmetastasen.

Chi-Quadrat-Tests					
CRM		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)
<= 1mm	Chi-Quadrat nach Pearson	1,328 ^d	1	0,249	
	Exakter Test nach Fisher				0,351
	Anzahl der gültigen Fälle	78			
> 1mm	Chi-Quadrat nach Pearson	0,783 ^f	1	0,376	
	Exakter Test nach Fisher				0,327
	Anzahl der gültigen Fälle	643			
Gesamt	Chi-Quadrat nach Pearson	0,775 ^a	1	0,379	
	Exakter Test nach Fisher				0,338
	Anzahl der gültigen Fälle	721			
a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,19.					
d. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,83.					
f. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,67.					

Tabelle 4-8: Vergleich zur Referenzstudie von Wibe et al.: Chi-Quadrat-Test nach Pearson: CRM-Verteilung zu Fernmetastasen.

Auch im Vergleich zum Patientenkollektiv von Bernstein et al. fiel die Diskrepanz hinsichtlich der CRM Verteilung von 54,3% versus 14,2% in der Gruppe von CRM 0-2 mm mit einer Lokalrezidivrate von 15,8% versus 23,7% und einer Fernmetastasenrate von 15,8% versus 43,9% auf [42].

Insgesamt ist es naheliegend, diese Diskrepanz auf das kleine Patientenkollektiv in unserer Studie zurückzuführen.

In Fällen mit einem CRM \leq 10 mm verglichen mit einem CRM > 20 mm wiesen Wibe et al. ein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben oder für das Auftreten eines Lokalrezidives nach [35]. In unserem Patientenkollektiv trat in der Gruppe der Patienten mit einem CRM > 10 mm kein Lokalrezidiv auf, so dass unser Ergebnis das von Wibe et al. hinsichtlich der Lokalrezidivrate tendenziell stützt. In dieser Gruppe fanden sich in unserem Patientenkollektiv jedoch 25% der Fernmetastasen. Kelly et al. konnten

dagegen in ihrer Studie, die 1561 Patienten einschloss, für Patienten mit einem CRM > 10 mm im Vergleich zu Patienten mit einem CRM von 6 - 10 mm keinen Überlebensvorteil ausmachen [41].

Relative Verteilung	CRM				Lokalrezidiv in Abhängigkeit vom CRM			Fernmetastasen in Abhängigkeit vom CRM		
	Eigene Ergebnisse	Wibe [35]	Bernstein [42]	Kelly [41]	Eigene Ergebnisse	Wibe [35]	Bernstein [42]	Eigene Ergebnisse	Wibe [35]	Bernstein [42]
Autor										
Jahr	2017	2002	2009	2011	2017	2002	2009	2017	2002	2009
n	35	686	2891	1561						
CRM + (≤ 1mm)	37,1%	9,5%	-	14,9%	15,4%	21,5%	-	23,1%	39,9%	-
CRM - (> 1 mm)	62,9%	90,5%	-	-	18,20%	5,2%	-	18,20%	11,9%	-
CRM 0-2 mm	54,3%	-	14,2%	-	15,8%	-	23,7%	15,8%	-	43,9%
CRM 3-5 mm	2,9%	-	15,9%	-	100,0%	-	11,7%	-	-	28,2%
CRM 2-5 mm	20,0%	24,8%	-	23,7%	28,6%	7,6%	-	-	14,1%	-
CRM 6-10 mm	31,4%	24,5%	24,2%	18,4%	18,2%	7,1%	10,4%	27,3%	17,3%	24,2%
CRM > 10,0 mm	11,4%	-	45,7%	43,0%	-	-	7,1%	25,0%	-	18,1%
CRM 11-19 mm	11,4%	18,5%	-	-	-	3,9%	-	25,0%	5,5%	-
CRM ≥ 20,0 mm	-	22,7%	-	-	-	1,3%	-	-	9,0%	-

Eigene Berechnung der relativen CRM-Verteilung bei Bernstein

Tabelle 4-9: Auftreten von Lokalrezidiven bzw Fernmetastasen in Abhängigkeit vom CRM des Gesamtkollektivs im Vergleich zur internationalen Literatur.

4.6 Indikationsstellung zur neoadjuvanten Therapie anhand des CRM

Das MRT bietet die genaueste Methode des präoperativen Staging von Rektumkarzinomen [52]. Präoperativ kann der CRM mithilfe eines Dünnschicht-MRTs mit einer Übereinstimmung von 92,5% bestimmt werden [56]. Außerdem kann so die Tumordinvasion und das mögliche Ausmaß der chirurgischen Therapie vorhergesagt werden [52]. Die Lokalrezidivrate ist bei einem CRM von weniger als 1 mm stark erhöht [26]. Der Einsatz einer neoadjuvanten Radiochemotherapie wird aufgrund der Ergebnisse im MRT erwogen [41]. Die präoperativ eingesetzte Radio(chemo)therapie hat zum Ziel, den Tumor soweit einzuschmelzen, um eine vollständige Tumoresektion sowie Vergrößerung des CRM zu ermöglichen [41]. Bei der Indikationsstellung zur neoadjuvanten Therapie sollte man sich des CRM bedienen [41]. Aktuell wird die neoadjuvante Therapie ab einem präoperativ im MRT bestimmten CRM von ≤ 5 mm empfohlen [41]. Damit kann der operativ erreichbare CRM vergrößert und so die rezidivfreie Überlebensrate erhöht werden [41]. Metaanalysen zeigen hier eine Überlegenheit des neoadjuvanten Therapieregimes gegenüber der adjuvanten Radiotherapie mit geringerem Auftreten von Lokalrezidiven auch bei vollständiger Resektion [62]. Unter dem Einsatz der neoadjuvanten Radiochemotherapie trat gehäuft, insbesondere im Bereich des unteren Rektumdrittels, eine so genannte ‚*Pelvic Sepsis*‘ auf. Darunter wird eine nekrotisierende anorektale Infektion verstanden, die oftmals lebensbedrohlich verläuft [61]. Im Rahmen der German Rectal Cancer Study Group konnte ebenfalls eine Überlegenheit der neoadjuvanten Therapie hinsichtlich der Entstehung von Lokalrezidiven gezeigt werden [63]. Auch Quirke et al. wiesen eine Reduktion der Lokalrezidivrate um fast 50% nach erfolgter präoperativer Radiochemotherapie nach [2]. Zudem zeigte sich eine Reduktion der Toxizität. Das Gesamtüberleben blieb durch den Einsatz einer neoadjuvanten The-

rapie allerdings unbeeinflusst [63]. Daher scheint es gerechtfertigt die neoadjuvante Therapie strenger zu indizieren.

In unserer Studie untersuchten wir auch den Effekt der Radiotherapie im Hinblick auf den CRM und die Überlebensrate. In der Gruppe der Patienten, die einer neoadjuvanten Therapie zugeführt wurden, ist eine Beeinflussung des CRM anzunehmen. Eine präoperative Erfassung des CRM mittels MRT ist in unserem Patientenkollektiv nicht erfolgt. Bei Patienten, die präoperativ einer Radiochemotherapie zugeführt worden waren, konnte in 80% der Fälle ein CRM ≥ 5 mm, bzw. in 100% der Fälle ein CRM ≥ 2 mm erreicht werden, während bei Patienten, die keine neoadjuvante Therapie erhalten hatten, der CRM nur in 36,7% der Fälle ≥ 5 mm, bzw. in 56,7% der Fälle ≥ 2 mm betrug. Die Ergebnisse könnten ein Hinweis darauf sein, dass eine neoadjuvante Therapie zu einem erhöhten CRM beiträgt.

Quirke et al. weisen den CRM als prognostisch bedeutsamen Faktor aus, fanden jedoch keinen Hinweis darauf, dass der *Benefit* einer Kurzzeitradiotherapie sich in Bezug auf den CRM unterscheidet [2].

4.7 Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie

In der vorliegenden Studie entwickelten 28,6% (n=10) des Gesamtkollektivs ein Tumorrezidiv (Lokalrezidiv, Fernmetastasen oder beides). Davon waren 30,0% (n = 3) einer adjuvanten Therapie zugeführt worden, während bei 70,0% (n = 7) keine adjuvante Therapie erfolgte. Durch die postoperative Chemotherapie konnte in unserem Patientenkollektiv tendenziell ein Überlebensvorteil erzielt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für die adjuvant therapierten Patienten (n = 14) 85,7%, für die nicht-adjuvant therapierten Patienten (n = 21) 80,7%. Bei Betrachtung der 10-Jahres-Überlebensrate zeigte sich ein deutlicher Unterschied von 77,1% versus 53,8%, wobei hier erneut auf die geringe Anzahl der Patienten unseres Gesamtkollektivs hingewiesen werden muss. Lichthardt et al. zeigten für ihre Patienten, die alle einer neoadjuvanten Therapie zugeführt worden waren, einen signifikanten Überlebensvorteil durch die adjuvante Therapie mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 87,4% [64]. Bei Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensrate der adjuvant therapierten Patienten verhält sich die 5-Jahres-Überlebensrate unseres Patientenkollektivs fast gleich.

Bujko et al. verglichen randomisierte Studien systematisch und konnten bei Studien mit neoadjuvanter Radiochemotherapie keinen durch eine postoperative Chemotherapie auf 5-Fluorouracil-Basis signifikanten Überlebensvorteil ausmachen [66]. Teilweise gingen Bujko et al. auch von einer Übertherapie aus [66].

Gaedcke et al. empfehlen die Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei Rektumkarzinomen, die keiner neoadjuvanten Therapie zugeführt oder nicht vollständig reseziert werden konnten [28]. Hier zeigt sich nach erfolgter adjuvanter Therapie eine Verbesserung des *Outcomes* im Vergleich zur solitären Operation [63]. Sauer et al. konnten mit der German Rectal Cancer Study Group keinen Überlebensvorteil für präoperativ

therapierte Patienten im Vergleich zu postoperativ therapierten Patienten ausmachen, sahen die präoperative Therapie hinsichtlich der *Compliance*, der Lokalrezidivrate und des Sphinktererhalts jedoch im Vorteil [63].

Die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie nach erfolgter neoadjuvanter Therapie mit Radio- / Radiochemotherapie ist derzeit hinsichtlich der Verbesserung des *Outcomes* bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen umstritten [28; 64; 66] und wird in den aktuellen S3-Leitlinien im UICC-Stadium II nicht generell empfohlen [3]. Hierzu sollten weitere prospektiv randomisierte Studien durchgeführt werden.

Die aktuellen S3-Leitlinien sprechen derzeit hinsichtlich eines positiven CRM keine Empfehlungen zur adjuvanten Therapie aus [3].

Quirke et al. nutzten dies in ihrer Studie und behandelten Patienten mit positivem CRM ($\text{CRM} \leq 1 \text{ mm}$) adjuvant [2]. Bei positivem CRM zeigte sich eine erhöhte Lokalrezidivrate und auch eine verminderte Überlebensrate für beide Studienarme (neoadjuvante Therapie versus adjuvante Therapie). In multivariaten Analysen konnte der CRM nicht als unabhängiger Faktor für die Lokalrezidivrate identifiziert werden [2].

4.8 **Schlussfolgerung: Ist der Abstand zur mesorektalen Faszie bei T3N0 Rektumkarzinomen ein unabhängiger Risikofaktor für ein Lokalrezidiv oder das Langzeitüberleben**

In der vorliegenden Dissertationsschrift wurde am eigenen Patientengut die Subentität T3N0 dahingehend untersucht, ob der Abstand zur mesorektalen Faszie (*circumferential resection margin*, CRM) einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Lokalrezidives darstellt. Außerdem untersuchten wir das Langzeitüberleben sowie das rezidivfreie Überleben des Gesamtkollektivs.

Diese Studie umfasst eine Periode großer Veränderungen im Bereich der Therapie sowie der Diagnostik des Rektumkarzinoms. So wurde die TME als Standard-Operationsverfahren eingeführt, das MRT standardmäßig zum präoperativen *Staging* eingesetzt sowie die präoperative neoadjuvante Strahlentherapie etabliert.

Diese Studie gehört zu einer der wenigen, in die eine große Anzahl nicht neoadjuvant therapierter Patienten eingeschlossen werden konnte.

Dadurch konnte bezüglich des CRM, der Lokalrezidivrate sowie des Gesamtüberlebens ein unverändertes Ergebnis ermittelt werden, das einen guten Vergleich zwischen den verschiedenen Gruppen und Therapieformen ermöglicht.

Bei Betrachtung der Lokalrezidivrate in unserem kleinen Patientenkollektiv kann die Behauptung abgeleitet werden, dass die neoadjuvante Therapie bei Erreichen eines CRM von 2 mm lediglich einen geringen Vorteil erbringt, für einen CRM < 2 mm einen deutlichen *Benefit*. Tendenziell profitieren die neoadjuvant therapierten Patienten hinsichtlich der Lokalrezidivrate von einer Therapie. Hinsichtlich der Entstehung von Lokalrezidiven

wurde auch im Rahmen der German Rectal Cancer Study Group eine Überlegenheit der neoadjuvanten Therapie gezeigt [63].

In unserem Patientenkollektiv haben Patienten mit einem CRM < 2 mm bezüglich der Lokalrezidivrate von einer adjuvanten Therapie tendenziell profitiert. Innerhalb des Patientenkollektivs mit einem CRM ≥ 2 mm ergab sich ein uneinheitliches Bild.

Alle in unserem Kollektiv neoadjuvant therapierten Patienten hatten bei einem CRM ≥ 2 mm tendenziell ein besseres *Outcome* hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens und Langzeitüberlebens. Ein Vergleich für die Gruppe von Patienten mit einem CRM < 2 mm entfiel, da hier kein Patient eine neoadjuvante Therapie erhalten hatte. Das Gesamtüberleben blieb im Rahmen der German Rectal Cancer Study Group durch den Einsatz einer neoadjuvanten Therapie allerdings unbeeinflusst [63].

In unserem Patientenkollektiv profitierten die Patienten mit einem CRM ≥ 2 mm hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens tendenziell von einer adjuvanten Therapie: rezidivfreie Überlebensrate nach 5 und 10 Jahren bei adjuvant versus nicht-adjuvant therapierten Patienten: 75% versus 69,8%. Das 5-Jahres-Überleben lag tendenziell in der Gruppe der adjuvant therapierten Patienten lediglich um ca. 2% (87,5% versus 85,1%), das 10-Jahres-Überleben jedoch um ca. 24% (72,9% versus 48,6%) höher als in der Gruppe der nicht-adjuvant therapierten Patienten mit einem CRM ≥ 2 mm. Die Patienten mit einem CRM < 2 mm profitierten tendenziell alle hinsichtlich des rezidivfreien und Langzeit-Überlebens von einer adjuvanten Therapie.

Durch die postoperative Chemotherapie konnte in unserem Patientenkollektiv tendenziell ein Überlebensvorteil erzielt werden, wobei hier erneut auf die geringe Anzahl der Patienten unseres Gesamtkollektivs hingewiesen werden muss. Lichthardt et al. stützen unsere Ergebnisse und zeigten für ihre Patienten, die alle einer neoadjuvanten Therapie zugeführt worden waren, einen signifikanten Überlebensvorteil durch die adjuvante Therapie [64]. Bujko et al. dagegen konnten bei Studien mit neoadjuvanter Radiochemotherapie keinen durch eine postoperative Chemotherapie auf 5-Fluorouracil-Basis signifikanten Überlebensvorteil ausmachen [66].

Insgesamt konnten wir tendenziell eine Verbesserung der kurativen Behandlung bei Erreichen eines CRM > 5 mm, wie von Kelly et al. [41] bereits postuliert, bestätigen.

Aufgrund der kleinen Fallzahl konnte der CRM in der vorliegenden Studie analog zur Studie von Quirke et al. nicht als unabhängiger Faktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs [2] bzw. das rezidivfreie Überleben und nicht als unabhängiger Faktor für das Langzeitüberleben identifiziert werden.

4.9 Beschränkungen der Studie

Bei der vorliegenden Studie traten Einschränkungen auf. Da in die Studie nur Patienten mit einem Rektumkarzinom des Stadiums T3N0M0 eingeschlossen wurden, konnte nur ein kleines Patientenkollektiv zusammengestellt werden. Außerdem bildeten Angaben zum CRM die Grundlage für die Studie, so dass Patienten, bei denen die CRM-Messung nicht möglich war (insbesondere bei vor dem Jahr 2000 operierten Patienten, weil die Erhebung des CRM zum Zeitpunkt des Beginns der Erhebungen noch nicht verpflichtend waren), nicht eingeschlossen werden konnten. Auch in anderen Studien fehlten gehäuft Daten zum CRM, wobei dort zum Teil mehr als die Hälfte der geeigneten Patienten aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen werden mussten [35, 43].

Die Ergebnisse der Studie wurden aufgrund der Ergebnisse der Signifikanztests zum kleinen Patientenkollektiv als statistisch nicht signifikant klassifiziert. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit und des geringen Patientenkollektivs sollten weitere prospektiv randomisierte Studien erfolgen, um die Hinweise der vorliegenden Studie zu validieren.

5 Literaturverzeichnis

Publikationen

- [1] Epidemiologie von Krebserkrankungen. In: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, Ruksaldruck, 2016; 17-31.
- [2] Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ, Sebag-Montefiore D; MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009 Mar 7;373(9666):821-8.
- [3] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.0, 2017, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogrammmonkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 31.05.2018]
- [4] Sterk P. 2003. Epidemiologie, präoperative Diagnostik und Kontrolle des operierten Mastdarms. In: Klein P, Schlag P.M, Stelzner F, Sterk P, Hrsg. Rektumkarzinom. 1te Aufl. München: Elsevier GmbH, Urban et Fischer Verlag, 51-92.
- [5] Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:906-916.
- [6] Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, Potter JD, Ma KN; (1998): Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol*, 148; 4-16.
- [7] Hermanek P. 2006. Anal- und Rektumtumoren: Klassifikation. In: Lange J, Mölle B, Girona J, Hrsg. Chirurgische Proktologie. 1te Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 379.
- [8] Choe E, Smith-Warner SA, Rith J, Van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm A, Graham S, Holmberg L, Kim D-H, Malila N, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE,

- Sellers TE, Speizer FE, Willett WC, Wolk A and Hunter DJ. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 140: 603-613 (2004).
- [9] Schiebler T.H, Schmidt W 2003. Rectum und Anus. In: Schiebler T.H, Schmidt W, Hrsg. *Anatomie*. 8te Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 634-639.
- [10] Schünke M, Schulte E, Schumacher U 2005. Arterien und Venen des Rectum. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Hrsg. *Prometheus. Hals und Innere Organe*. 1te Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 288-289.
- [11] Ulrich A, Weitz J, Büchler MW. 2009. Strahlentherapie bei Rektumkarzinom. Wird zu viel bestrahlt? *Chirurg* 80 (4); 266-273.
- [12] TNM-Klassifikation maligner Tumoren. TNM classification of malignant tumours <dt.> Wittekind, Christian [Hrsg.]; International Union against Cancer; 7. Aufl.; 2010.
- [13] Dukes CE 1932 The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932, 35: 323-332.
- [14] Astler VB, Collier FA 1954. The Prognostic Significance of Direct Extension of Carcinoma of the Colon and Rectum. *Ann Surg*. 1954 June; 139(6): 846-851.
- [15] Klassifikationstabellen:
<http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/zentren/cccu/home/fuer-patienten-und-angehoerige/krebsbehandlung/krebs-spezifisch/kolonkarzinom.html>
am 11.12.2012.
- [16] Andrew B. Sparks, Patrice J. Morin, Bert Vogelstein, et al. 1998. Mutational Analysis of the APC/b-Catenin/Tcf Pathway in Colorectal Cancer. *Cancer Res* 1998;58:1130-1134.
- [17] Mayer JM. 2009. Rektum. In: Schwarz NT, Reutter KH, Hrsg. *Allgemeine und Viszeralchirurgie essentials: Intensivkurs zur Weiterbildung*. 6te Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- [18] Müller M. 2011. *Chirurgie für Studium und Praxis*. 11te Auflage. Breisach am Rhein: Medizinische Verlags- und Informationsdienste.
- [19] Mason AY. 1976. President's address. Rectal cancer: The spectrum of selective surgery. *Proc R Soc Med* 1976; 69: 237-244.

- [20] D. H. Greigor: Occult blood testing for detection of asymptomatic colon cancer. *Cancer*, 1971. 28(1): S. 131-134.
- [21] D. A. Lieberman, D. G. Weiss, Veterans Affairs Cooperative Study Group 380: One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med*. 2001 Aug 23; 345(8), S. 555-560. PMID 11529208.
- [22] Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. 2001. Long-lasting reduction of risk of colorectal cancer following screening endoscopy. *British Journal of Cancer* 2001; 85 (7): 972-976.
- [23] Becker H, Liersch T. 2006. Rektumkarzinom. In: Becker H, Encke A, Röher HD, Hrsg. *Viszeralchirurgie*. 2te Aufl. München: Urban und Fischer Verlag; 601-631.
- [24] Hammarström S. 1999. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol*. 1999 Apr; 9(2): 67-81.
- [25] Heald R J, Ryall RDH. 1986. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1(8496): 1479-1482.
- [26] Nagtegaal JD, Quirke P. 2008. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:303-12.
- [27] Kreis ME, Junginger T, Rödel C, Heinemann V, Nikolaou K., Mansmann U., Jauch KW. 2010. Das Optimum-Studienkonzept - Grundlage für selektiven Einsatz neoadjuvanter Radiochemotherapie auf MRT-Basis? *Zentralbl Chir* 2010; 135:302-306.
- [28] Gaedcke J, Liersch T, Hess C, Becker H, Rödel C, Ghadimi BM. 2011. Rektumkarzinom: Aktueller Stand der multimodalen Therapie - wann und wie? *Zentralbl Chir* 136:334-342, 2011.
- [29] Wörmann B, Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi M, Graeven U, Hebart H, Hegewisch-Becker S, Meybier T, Rödel C, Scheithauer W, Schmoll HJ, Thaler J. 2012. Leitlinie Rektumkarzinom. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. 2012.
- [30] Ahmad NR, Nagle D. 1997. Long-term results of preoperative radiation therapy alone for stage T3 and T4 rectal cancer. *Br J Surg*. 1997 Oct; 84 (10): 1445-8.
- [31] Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, Kranenburg EK, Leer JW; Cooperative Investigators of the

- Dutch Colorectal Cancer Group. 2002. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002 Feb 1; 20(3):817-25.
- [32] Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenburg EK, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Marijnen CA. 2005. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients - a Dutch colorectal cancer group study. *Journal of clinical oncology*. 2005 Sep 1; 23(25):6199-206.
- [33] Lange MM, den Dulk M, Bossema ER, Maas CP, Peeters KCMJ, Rutten HJ, Klein Kranenburg E, Marijnen CAM, van de Velde CJH. 2007. Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. *British Journal of Surgery*. 2007 Oct; 94 (10); 1278-1284.
- [34] Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. 1986. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *The Lancet*. 1986 Nov 1; 2(8514):996-9.
- [35] Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Søreide O. 2002. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2002 Mar; 89(3):327-34.
- [36] Bernick PE, Wong WD. 2000. Staging: what makes sense? Can the pathologist help? *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2000 Oct; 9(4):703-20; discussion 721-3.
- [37] Beets-Tan RG, Lettinga T, Beets GL. 2005. Pre-operative imaging of rectal cancer and its impact on surgical performance and treatment outcome. *European Journal of Surgical Oncology*. 2005 Aug; 31(6):681-8.
- [38] Nagtegaal ID, Gosens MJEM, Marijnen CAM, Rutten HJ, van de Velde CJH, van Krieken JHJM. 2007. Combinations of tumor and treatment parameters are more discriminative for prognosis than the present TNM system in rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25:1647-1650.
- [39] Kaplan EL and Meier P. 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 53: 457-481 (1958).

- [40] Leithäuser M. [zitiert am 01.02.13]. Kolon- und Rektumkarzinom. [Internet]. URL http://www.onkologie-rostock.de/_downloads/080121_krk.pdf
- [41] Kelly SB, Mills SJ, Bradburn DM, Ratcliffe AA, Borowski DW; Northern Region Colorectal Cancer Audit Group. 2011. Effect of the circumferential resection margin on survival following rectal cancer surgery. *The British Journal of Surgery* 2011 Apr; 98(4):573-81.
- [42] Bernstein TE, Endreth BH, Romundstad P, Wibe A; Norwegian Colorectal Cancer Group. 2009. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *The British Journal of Surgery* 2009; 96:1348-1357.
- [43] Tilney HS, Rasheed S, Northover JM, Tekkis PP. 2009. The influence of circumferential resection margins on long-term outcomes following rectal cancer surgery. *Diseases of the Colon&Rectum* 2009; 52:1723-1729.
- [44] Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D et al. 1994. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344:707-710.
- [45] Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH; Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators. 2002. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *The American Journal of Surgical Pathology* 2002; 26:350-357.
- [46] Hall NR, Finan PJ, al-Jaberi T, Tsang CS, Brown SR, Dixon MF et al. 1998. Circumferential margin involvement after total mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? *Diseases of the Colon&Rectum* 1998; 41:979-983.
- [47] Ng IO, Luk IS, Yuen ST, Lau PW, Pritchett CJ, Ng M et al. 1993. Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas. A multivariate analysis of clinicopathological features. *Cancer* 1993; 71:1972-1976.
- [48] de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, Langendijk JA, Schouten LJ, Volovics A et al. Prognostic significance of radial margin clearance in rectal cancer. *The British Journal of Surgery* 1996; 83:781-785.
- [49] Marks CG, Reid FDA, Lewis CE, Jackson PA, Cook MG. 2000. What determines the outcome after total mesorectal excision for rectal car-

- cinoma - 15 years experience of a specialist surgical unit. *Colorectal Disease* 2000; 2:270-276.
- [50] Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenburg EK, Noordijk EM, van Krieken JH et al. 2003. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multi-centre randomised trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2003; 55:1311-1320.
- [51] Baik SH, Kim NK, Lee YC, Kim H, Lee KY, Sohn SK, Cho CH. 2007. Prognostic significance of circumferential resection margin following total mesorectal excision and adjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):462-9.
- [52] Brown G, Daniels IR. Preoperative staging of rectal cancer: the MERCURY research project. *Recent Results Cancer Res* 2005; 165: 58-74.
- [53] Bork U, Bogner A. Chirurgie des Rektumkarzinoms; *Der Onkologe* 2015; 21:103-110.
- [54] Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology.* 2013 Feb; 62(3):367-86.
- [55] Pahlman L, Bujko K, Rutkowski A, Michalski W. Altering the therapeutic paradigm towards a distal bowel margin of < 1 cm in patients with low-lying rectal cancer: a systematic review and commentary. *Colorectal Disease* 2013; 15(4):e166-e174.
- [56] Group MS. 2007. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology* 243:132–139]
- [57] Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons WJ, Dixon MF, Mapstone NP, Sebag-Montefiore D, Scott N, Johnston D, Sagar P, Finan P, Quirke P. 2005. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg.* 2005 Jul;242(1):74-82.
- [58] West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. 2008. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3517-22.

- [59] Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. 1998. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg.* 1998 Aug; 133(8):894-9.
- [60] Leroy J, Jamali F, Forbes L, Smith M, Rubino F, Mutter D, Marescaux J. Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery: longterm outcomes. *Surg Endosc.* 2004 Feb;18(2):281-9.
- [61] Buie WD, MacLean AR, Attard JA, Brasher PM, Chan AK. Neoadjuvant chemoradiation increases the risk of pelvic sepsis after radical excision of rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005 Oct;48(10):1868-74.
- [62] Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *Jama* 2000; 284 (8): 1008–1015.
- [63] 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; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (17): 1731–1740.
- [64] Lichthardt S, Kunzmann V, Germer CT, Pelz J, Wiegering A. Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie nach neoadjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom. *Zeitschrift für Gastroenterologie; Ausgabe 05, 2017 Z Gastroenterol* 2017; 55(05): e1-e27 DOI: 10.1055/s-0037-1603032.
- [65] Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620–4625.
- [66] Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Ann Oncol* 2010; 21:1743–1750.
- [67] Siegert S. 2017 [zitiert am 30.09.2017]. Achte Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren - was gibt es Neues? [Internet]. URL <http://www.trillium.de/heft-12017/dido-achte-auflage-der-tnm-klassifikation-maligner-tumoren-was-gibt-es-neues.html>.
- [68] ASA House of Delegates/Executive Committee [zitiert am 01.10.2018]. ASA Physical Status Classification System [Internet].

URL

<http://www.asahq.org/quality-and-practice-management/standards-guidelines-and-related-resources/asa-physical-status-classification-system>.