

Aus dem
Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie

**Outcome nach neoadjuvanter Therapie beim lokal
fortgeschrittenen Rektumkarzinom**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Salega, Adrian Jan

2022

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Steurer
2. Berichterstatter:	Professorin Dr. R. Ladurner
Tag der Disputation:	23.08.2022

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	7
ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	9
ABBILDUNGEN	9
TABELLEN	9
EINLEITUNG	11
ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE	11
DEFINITION DES REKTUMKARZINOMS	13
EPIDEMIOLOGIE	13
ÄTIOLOGIE	14
PATHOGENESE	15
KLINIK	16
DIAGNOSTIK.....	16
<i>Anamnese und Untersuchung.....</i>	<i>16</i>
<i>Koloskopie.....</i>	<i>17</i>
<i>Rektoskopie.....</i>	<i>17</i>
<i>Staging.....</i>	<i>18</i>
<i>Tumormarker.....</i>	<i>19</i>
<i>Stadien.....</i>	<i>20</i>
THERAPIE.....	20
<i>Stadium 0.....</i>	<i>20</i>
<i>Stadium I.....</i>	<i>21</i>
<i>Stadium II und III.....</i>	<i>22</i>
<i>Stadium IV.....</i>	<i>23</i>
<i>Neoadjuvante Therapie</i>	<i>24</i>
<i>Intervall nach neoadjuvanter Radiochemotherapie</i>	<i>30</i>
<i>Totale neoadjuvante Therapie.....</i>	<i>30</i>
<i>Restaging.....</i>	<i>31</i>
<i>Resektion</i>	<i>32</i>

Inhaltsverzeichnis

<i>Das Zeitalter der TME</i>	34
<i>Operatives Vorgehen: Laparotomie versus Laparoskopie</i>	35
<i>Laterale Lymphknotendissektion</i>	36
<i>Organ-erhaltende Strategien</i>	37
<i>Adjuvante Therapie</i>	40
NACHSORGE.....	42
PROGNOSE.....	43
METHODIK.....	47
PATIENTENKOLLEKTIV.....	47
NEOAJUVANTE RADIOCHEMOTHERAPIE	48
CHIRURGISCHE THERAPIE.....	48
LOKALREZIDIVE	49
STATISTISCHE AUSWERTUNG	49
FOLLOW-UP.....	49
ERGEBNISSE.....	51
PATIENTENKOLLEKTIV.....	51
INITIALE TUMORSTADIEN VOR NEOAJUVANTER BEHANDLUNG	51
TUMORSTADIEN POSTOPERATIV	52
OPERATION.....	52
ADJUVANTE THERAPIE.....	53
TUMOR-REZIDIVE.....	53
SPÄTREZIDIVE	55
KRANKHEITSFREIES- SOWIE GESAMTÜBERLEBEN	57
ZIRKUMFERENTIELLER RESEKTIONSRAND (CRM)	59
DISKUSSION.....	61
ZUSAMMENFASSUNG	74
TABELLEN	78
ABBILDUNGEN	86

Inhaltsverzeichnis

LITERATURVERZEICHNIS	91
ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL.....	113
DANKSAGUNGEN.....	115

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

AFAP	Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis
APC	Adenomatous-polyposis-coli (Gen)
APR	Abdomino-perineale Resektion
AR	Anteriore Rektumresektion
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma, Protoonkogen
CA19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9 (Tumormarker)
cCR	Clinical complete response
CEA	Carcinoembryonales Antigen (Tumormarker)
CRM	circumferential resection margin
CT	Computertomographie
DFS	Disease free survival
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
HNPCC	Hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma, Signaltransduktions-Protein, Proliferation
LAR	Low anterior resection
LLND	Lateral lymph node dissection
MLH1/2	MutL homolog 1/2, Protein des DANN-Mismatch-repair
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Overall survival
p53	Tumor-Protein p53
pCR	Pathological complete response
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie

Abkürzungsverzeichnis

SMAD2/4	Small MAD (mothers against decapentaplegic), Signaltransduktions-Proteine
TME	Totale mesorektale Exzision
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen (Tumorklassifikation)
UICC	Union for International Cancer Control

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

ABBILDUNG 1: REZIDIVE KUMULATIV.....	86
ABBILDUNG 2: INZIDENZ DER LOKALREZIDIVE.....	86
ABBILDUNG 3: 76Y, MÄNNLICH, YPT2YPN1.....	87
ABBILDUNG 4: 68Y, WEIBLICH, YPT3YPNO.....	87
ABBILDUNG 5: SURVIVAL NACH NODALSTATUS	88
ABBILDUNG 6: DFS NACH NODALSTATUS	88
ABBILDUNG 7: SURVIVAL NACH REZIDIV	89
ABBILDUNG 8: SURVIVAL NACH YPT-STATUS	89
ABBILDUNG 9: SURVIVAL NACH TUMORLOKALISATION.....	90

Tabellen

TABELLE 1: TNM-KLASSIFIZIERUNG.....	78
TABELLE 2: UICC-STADIEN DES REKTUMKARZINOMS	79
TABELLE 3: PATIENTENCHARAKTERISTIK	80
TABELLE 4: FOLLOW-UP.....	81
TABELLE 5: INITIALES STAGING.....	82
TABELLE 6: PATHOLOGISCHE RESULTATE.....	83
TABELLE 7: REZIDIVE.....	84
TABELLE 8: PATIENTEN MIT SPÄTREZIDIVEN.....	84
TABELLE 9: ÜBERLEBEN	85

Einleitung

Einleitung

Anatomie und Physiologie

Als Rektum (Mastdarm) wird der aborale Anteil des Colons (Dickdarmes) bezeichnet. Dabei liegt das Rektum zwischen den Abschnitten „Colon sigmoideum“ und „Anus“ im kleinen Becken. Die Grenzen werden hierbei unterschiedlich bewertet.¹ So ist in Deutschland das Rektum distal von 16cm ab Anokutanlinie, gemessen mit dem starren Rektoskop, definiert. Im angloamerikanischen Raum dagegen zählt das Rektum distal von 12cm ab Anokutanlinie.²

Nach UICC wird das Rektum in 3 Abschnitte unterteilt. Dabei liegt der orale Abschnitt bei 16-12cm und stellt den intraperitonealen Anteil dar. Der mittlere Abschnitt liegt zwischen 6 und 12cm, während der distale Abschnitt unterhalb von 6 cm definiert wird.³

Charakteristisch ist ein gekrümmter Verlauf entlang des Os sacrum und des Os coccygeum bis zum Levatorentrichter. Dorsalseitig liegt der Mastdarm in retroperitonealer Lage bis zum Promontorium, ventralseitig findet sich ein variabler Peritonealumschlag (Excavatio rectouterina bei der Frau bzw. rectovesicalis beim Mann).

Das Rektum wird embryologisch bedingt extraperitoneal von einem Mesorektum umschlossen, welches wiederum von Faszien umgeben ist. Die Fascia pelvis visceralis bildet die zirkumferentielle Begrenzung des Mesorektums. Dieses Faszienblatt schlägt am Beckenboden in die Fascia pelvis parietalis um. Dazwischen findet sich eine avaskuläre Trennschicht. Der dorsale Teil der parietalen Faszie wird synonym als Waldeyer-Faszie, der ventrale Anteil als Denonviller'sche Faszie bezeichnet. Der kaudale Anteil kommt ohne Mesorektum und fasziale Umhüllung aus.⁴

Einleitung

Die für die onkologische Resektion entscheidende arterielle Durchblutung erfolgt hauptsächlich durch die A. rectalis superior, die aus der A. mesenterica inferior entspringt. Der distale Abschnitt wird durch die A. rectalis inferior aus der A. pudenda versorgt.⁵ In lediglich 20% ist eine A. rectalis media aus den Iliacalgefäßen zu finden.⁶ Der venöse Abfluss erfolgt analog der arteriellen Versorgung.⁵

Für die Metastasierung ist die lymphatische Versorgung des Rektums entscheidend. Diese ist höhenabhängig unterschiedlich: so erfolgt im proximalen Rektum die Drainage nach kranial entlang der A. mesenterica inferior. Die ausgeprägte perirektale lymphatische Versorgung führt zu einer frühen Tumorausbreitung in die perirektalen Lymphknoten im Mesorektum.⁷

Unterhalb der Kohlrausch-Falte zeigt sich eine weit komplexere lymphatische Drainage. Zusätzlich zum nach kranial ausgerichteten Abfluss existiert auch ein lateraler Lymphabfluss entlang der Iliacalgefäße, der Theorie der mesorektalen Faszie entgegengesprechend.^{8,9}

Die sympathische Innervation erfolgt über entlang der A. mesenterica inferior ziehende Nerven, die über den Truncus mesentericus inferior zum Promontorium ziehen und hier präsakral den Plexus hypogastricus superior bilden. Hieraus ziehen die Nerven in einem rechten sowie linken N. hypogastricus dorsal des Mesorektums. Parasympathisch erfolgt die Innervation über die Nn. splanchnici pelvici, die sich mit den sympathischen hypogastrischen Nerven in Höhe der Samenbläschen vereinigen und den Plexus hypogastricus inferior bilden.¹⁰⁻¹²

Physiologisch dient der Mastdarm als Reservoir zur Ansammlung bzw. Speicherung von Darminhalt, so dass die Defäkation nicht ständig in kleinen Mengen erfolgen muss.¹³

Definition des Rektumkarzinoms

Das Rektumkarzinom wird als ein Kolonkarzinom distal von 16cm ab ano definiert.

Dabei gilt als Maßgabe die Messung mit dem starren Rektoskop.³

Im angloamerikanischen Raum dagegen werden als Rektumkarzinome Tumore distal von 12cm definiert.²

Hieraus können Schwierigkeiten in der Vergleichbarkeit von Arbeiten zwischen dem angloamerikanischen und europäischen Raum resultieren.

Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom ist die häufigste Form eines Karzinoms und die zweithäufigste, karzinom-assoziierte Todesursache in Deutschland. Dabei ist über ein Drittel im Rektum oder dem rektosigmoidalen Übergang lokalisiert (36,6%). Die Prognose des Rektumkarzinoms ist verglichen mit den anderweitig lokalisierten Karzinomen des Dickdarmes schlechter (61,2% 5-JÜR im Vergleich zu 63,8% bei Kolonkarzinomen).¹⁴

Im Jahr 2018 wurden weltweit mehr als 1,8 Millionen kolorektale Karzinome diagnostiziert. Es resultierten 881.000 Todesfälle. Damit ist das kolorektale Karzinom auf Platz drei aller Karzinome bezüglich Inzidenz sowie auf dem zweiten Platz der Karzinome mit Todesfolge hinter dem Lungenkarzinom.¹⁵

Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt bei 75 Jahren (Frauen) bzw. 72 Jahren (Männer).¹⁶

Einleitung

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms gelten Verzehr von verarbeitetem Fleisch, Genuss von Alkohol sowie Adipositas. Als protektiver Faktor wird unter anderem regelmäßige sportliche Aktivität angesehen.¹⁷

Insgesamt ist in den letzten Jahren ein Rückgang der Inzidenz zu beobachten. Seit 2005 sinkt die Inzidenzrate jährlich im Schnitt um 1,9% bei Männern und 2,1% bei Frauen.¹⁶

Ätiologie

Für die Entstehung des kolorektalen Karzinoms sind sowohl exogene als auch endogene Faktoren bekannt. Das sporadisch auftretende Karzinom stellt neben den hereditären Formen die Mehrzahl dar. Ersterem werden eine fettreiche und ballaststoffarme Diät sowie hoher Konsum an verarbeitetem Fleisch als Risikofaktoren zugeordnet, auch wenn der Verzehr von rotem Fleisch vermutlich nicht mehr zu den Risikofaktoren gezählt werden kann.¹⁸

Dagegen zählen regelmäßiger Alkoholkonsum sowie Adipositas weiterhin als Risikofaktoren.¹⁷

Nikotinkonsum ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome assoziiert.¹⁹

Zu den hereditären Formen zählen zum einen das hereditäre kolorektale Karzinom ohne Polyposis (Lynch-Syndrom, HNPCC), welches für etwa 3% der Neuerkrankungen verantwortlich ist. Zum anderen stellt die Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) mit einer Keimbahnmutation im APC-Gen bei 1% der Neuerkrankungen eine genetisch determinierte Ursache dar. Sehr seltene Ursachen sind die attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis (AFAP), das Peutz-Jeghers-Syndrom sowie das Cowden-Syndrom.²⁰

Pathogenese

Das kolorektale Karzinom ist als Endpunkt einer graduellen histologischen Veränderung beginnend von gutartigem Wachstum hin zu invasivem Tumorwachstum, der sogenannten Adenom-Karzinom-Sequenz zu sehen. Ursächlich hierfür werden Mutationen aufgrund chromosomaler Aberrationen im APC-Gen gesehen. Diese können bei den meisten sporadischen Karzinomen nachgewiesen werden. Das APC-Gen codiert einen für die Zellproliferation, Apoptose sowie Differenzierung entscheidenden Botenstoff (Transmitter).²¹

Ein weiterer Faktor für die Transformation zu malignem Wachstum ist die Aktivierung der onkogenen Signalwege durch Mutationen im KRAS sowie BRAF-Gen. Diese Mutationen sind im Fall von KRAS in 37%, bei BRAF in 13% der kolorektalen Karzinome nachweisbar.

Defekte in Reparatur-Genen der DNA, wie zum Beispiel beim HNPCC, stellen einen weiteren Faktor der Tumorgenese dar. Eine Inaktivierung von für die DNA-Reparatur benötigten Genen, wie MLH1 sowie MLH2, durch Keimbahnmutationen führt im Falle des HNPCC zu einem lebenslangen Risiko für ein kolorektales Karzinom von etwa 80%.²²

Am Beginn der Kaskade scheinen Mutationen im APC- sowie KRAS-Gen eine zunächst gutartige Entartung zu initiieren. Das Ausbleiben der Funktionen der Tumorsuppressorgene p53, SMAD4 und SMAD2 hingegen führt zur eigentlichen malignen Transformation. Die zeitliche Abfolge der entsprechenden Mutationen spielt hierbei eine größere Rolle als die reine Akkumulation der Mutationen.²¹

Die maligne Entartung eines Adenoms, meist in Form eines Polypen, ist ein lang andauernder Prozess, der durchschnittlich 6-8 Jahre bis zum Karzinomnachweis benötigt. Das Entartungsrisiko ist hierbei von der Größe des Polypen abhängig und

Einleitung

steigt von einem sehr niedrigen Risiko bei Polypen von 1 cm Größe auf ca. 50% bei Polypen, die 2 cm Größe überschreiten.²³

Klinik

In den meisten Fällen ist die Symptomatik eines Rektumkarzinoms unspezifisch. Als typische klinische Hinweise für ein Tumorwachstum im Enddarm können perianaler Blutabgang, Blutauflagerungen am Stuhl sowie Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, insbesondere das Auftreten von Bleistiftstühlen, gewertet werden. Schwäche, Appetitlosigkeit, ein ungewollter Gewichtsverlust sowie im fortgeschrittenen Stadium auch eine Ileus-Symptomatik können Hinweise für ein Rektumkarzinom sein.²⁴

Die Symptome korrelieren hierbei nicht notwendigerweise mit dem Stadium der Erkrankung.²⁵

Diagnostik

Anamnese und Untersuchung

Für die Auswahl der optimalen Therapie ist die primäre Diagnostik sowie das Tumor-Staging entscheidend. Hierzu zählt die Anamnese sowie die körperliche Untersuchung, gefolgt von laborchemischer Analyse des Blutbildes, der Leber- und Nierenfunktion sowie der Tumormarker (CEA, CA 19-9). Die klinische Untersuchung mit digital rektaler Untersuchung lässt bei tiefsitzenden Karzinomen bis ca. 6cm ab ano einen derben Tumor mit hellroten Blutauflagerungen am Fingerling tasten. Laborchemisch kann eine

Einleitung

Eisenmangelanämie sowie veränderte Leberwerte sowie ein derangierter Elektrolythaushalt vorliegen.²⁶

Koloskopie

Eine vollständige Koloskopie ist für die Therapieentscheidung ebenfalls Voraussetzung.²⁷ Diese kann in bis zu 7% der Fälle synchron bestehende Kolonkarzinome anderer Lokalisation detektieren, was mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.²⁸ Da die Koloskopie häufig die Untersuchung ist, die zur Erstdiagnose eines Rektumkarzinoms führt, liegt diese naturgemäß in den meisten Fällen vor. Sollte aufgrund eines stenosierenden Tumors eine Koloskopie prätherapeutisch nicht durchführbar sein, so sollte diese innerhalb von 3-6 Monaten postoperativ nachgeholt werden.²⁹

Rektoskopie

Eine starre Rektoskopie ist zur Höhenangabe des Tumors als Standarduntersuchung etabliert.²⁹ Hierbei wird der Abstand des Tumorunterrandes in Bezug zur Linea anocutanea gesetzt. Obwohl die Datenlage zur Genauigkeit der starren Rektoskopie spärlich ist, besteht dennoch Konsens unter den verschiedenen Leitlinien darüber, dass die Rektoskopie zur Höhenlokalisierung eine wichtige Untersuchungsmethode darstellt.²⁹⁻³²

Die Koloskopie zeigt bei distalen Rektumkarzinomen in der Lokalisationsbestimmung zwar nur eine geringe Differenz in der Genauigkeit verglichen mit der starren Rektoskopie, diese steigt jedoch mit der Höhe des Tumors an und kann hier im Vergleich zur starren Rektoskopie zu Ungenauigkeiten von bis zu 5 cm führen.³³⁻³⁵ Alternativ dazu ist die Höhenlokalisierung in der MRT mit vergleichbarer Genauigkeit durchführbar.^{31,36} Da in der MRT allerdings der Abstand vom Tumorunterrand zur

Einleitung

Linea anorectalis (Junctio anorectalis) und nicht zur Linea dentata gemessen wird, sind die Ergebnisse beider Untersuchungsmethoden nicht miteinander vergleichbar.^{36–38}

Staging

Neben einem leitliniengerechten Staging mittels Thorax-Röntgen sowie einer Sonographie der Leber hat sich in den allermeisten Zentren die Computertomographie der Lunge sowie des Abdomens und Beckens zur Detektion von Fernmetastasen etabliert.³⁹

Daneben ist eine MRT des Beckens zur weiteren Verifizierung des lokalen Ausmaßes entscheidend.⁴⁰ Unter anderem kann dadurch die Operabilität des Tumors prätherapeutisch eingeschätzt werden.⁴¹

Alternativ kann zur Bestimmung des lokalen Tumorausmaßes auch die Endosonographie hinzugezogen werden. Bezüglich der Differenzierung zwischen einem T1- und einem T2-Tumor ist die transrektale Endosonographie ein akkurates Hilfsmittel, in der Differenzierung zwischen T2- und T3-Tumoren scheinen beide Modalitäten gleichwertig zu sein.⁴² Bei fortgeschrittenen Tumoren sowie bei Vorliegen einer Stenose ist die MRT dem Ultraschall überlegen.⁴³ Insgesamt können aber beide Verfahren als gleichwertig angesehen werden.⁴⁴

Nach deutscher Leitlinie sollte für Tumoren mit einer Invasionstiefe über die Muscularis propria hinaus der MRT, bei mutmaßlichem T1-Tumor dagegen der Endosonographie der Vorzug gegeben werden.²⁹

Entscheidend für die operative onkologische Radikalität und damit die Prognose im weiteren Verlauf ist die Bestimmung der zirkumferentiellen Resektionsgrenze (CRM), also dem Abstand zwischen Tumor und der das Rektum umgebenden Hüllfaszie als Schicht der TME. Dieser Abstand kann mit der MRT exakt gemessen werden.⁴⁵

Einleitung

Anzumerken ist, dass trotz der hohen Genauigkeit der Untersuchungsmethoden etwa 22% der Patienten*, die präoperativ durch Endosonographie oder MRT in das Stadium T3N0 eingeordnet werden, trotzdem nodal positiv und somit fälschlicherweise einem niedrigeren Tumorstadium zugeordnet werden (Understaging). Deshalb ist eine neoadjuvante Therapie auch in diesem Stadium prätherapeutisch zu diskutieren.⁴⁶ Andererseits ist bei etwa 18% der Fälle ein Overstaging nicht zu vermeiden. Postoperativ zeigt sich bei diesen Patienten ein TNM Stadium I, obwohl präoperativ in der Endosonographie ein T3/T4-Tumor klassifiziert wurde.⁴⁷ Zusammenfassend bildet die klinische TNM-Klassifikation im Rahmen des prätherapeutischen Stagings die Grundlage zur weiteren Therapieentscheidung, hat aber, insbesondere nach neoadjuvanter Radiochemotherapie, nur bedingte Aussagekraft für die Prognose. Hierfür ist die pathologische TNM-Klassifikation geeigneter.⁴⁸

Tumormarker

Das CEA (Carzinoembryonales Antigen) ist ein tumorspezifischer Parameter, der im peripheren Blut gemessen wird. Er ist als Prognose- und Nachsorge-Parameter hilfreich.

Als Screening-Parameter kann das CEA nicht genutzt werden, da es lediglich in ca. 30% der Fälle prätherapeutisch erhöht ist.²⁹

Präoperativ erhöhte CEA-Werte scheinen mit einer erhöhten Rezidiv- sowie Mortalitäts-Rate assoziiert zu sein. Dabei zeigte sich bei Patienten mit erhöhtem CEA-Wert präoperativ eine Lokalrezidivrate von 13% in 5 Jahren und 21% in 8 Jahren

* Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

Einleitung

gegenüber 0% bei Patienten mit normwertigem CEA ($p=0.004$). Damit zeigt sich der CEA-Wert im Serum als wichtiger prognostischer Faktor. Dies könnte eine Rolle in der Entscheidung bezüglich einer postoperativen Chemotherapie spielen.⁴⁹

Stadien

Nach erfolgtem Staging dient die TNM-Klassifikation sowie das UICC-Stadium als Grundlage der Therapieentscheidung.³

Die aktuelle TNM-Klassifikation sowie die geltende Stadieneinteilung nach UICC können aus Tabelle 1 und Tabelle 2 entnommen werden.

Therapie

Die Therapie des Rektumkarzinoms unterscheidet sich wesentlich von der Therapie der Karzinome im oberen Dickdarm: Grund dafür ist die anatomisch/operativ bedingte erhöhte Lokalrezidivrate im postoperativen Verlauf sowie die insgesamt schlechtere Prognose im Vergleich zum Kolonkarzinom. Dabei bildet die initiale TNM-Klassifizierung die Grundlage der Entscheidungsfindung hinsichtlich der Stadiengerechten Therapie.⁵⁰

Stadium 0

Zum Stadium 0 werden nach der UICC-Klassifikation in situ Karzinome (pTis-Tumore) gezählt. Diese stellen die oberflächlichste Ausprägung einer Neoplasie dar und sind auf die Mukosa beschränkt ohne Invasion der Lamina propria, also ohne histologischen Durchbruch durch die Basalmembran.³

Einleitung

Die Therapie der Wahl stellt die lokale, endoskopische Exzision dar.⁵¹

Ist eine endoskopische Therapie nicht möglich oder unvollständig so ist eine chirurgische Resektion, analog zum Stadium I, unvermeidbar⁵²

Stadium I

T1- sowie T2-Karzinome, also Tumore mit Submukosa- und Muscularis propria-Infiltration ohne Lymphknoten- Beteiligung oder Fernmetastasen, werden dem Stadium I zugeordnet.³

T1-Karzinome werden nach der japanischen Klassifikation je nach Infiltrationstiefe der Submukosa in sm1 bis sm3 unterteilt. Dabei beziffert ein T1(sm1) -Tumor eine Infiltrationstiefe bis 500µm während ein T1(sm3) -Tumor über 1000µm Infiltrationstiefe aufweist.⁵³

Mit der Infiltrationstiefe steigt das Risiko für Lymphknotenmetastasen.⁵⁴

Als Therapieoptionen im Stadium I stehen die Lokale Exzision (T1) der radikalen Resektion des Rektums im Sinne einer anterioren Resektion bzw. auch der abdomino-perinealen Exstirpation gegenüber (T1/T2).

Dabei ist aus onkologischer Sicht bei T1-Karzinomen die lokale Abtragung bis zu einer Infiltration der Submukosa <1000µm ausreichend (pT1sm1/sm2).⁵⁵

Infiltriert der Tumor dagegen die Submukosa >1000µm(sm3) ist von einem Lymphknoten Metastasierungsrisiko von bis zu 20% auszugehen und die lokale Exzision onkologisch nicht ausreichend. Somit werden diese Tumore einer anterioren Rektumresektion oder je nach Höhenlokalisation einer abdomino-perinealen Exstirpation zugeführt. ^{52,56}

Einleitung

Stadium II und III

Im Stadium II werden T3- und T4 Tumore ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen zusammengefasst. Liegen Lymphknotenmetastasen ohne Fernmetastasen vor, so wird der Tumor als Stadium III klassifiziert.³

Die Therapie der Wahl im Stadium II ist die radikale Resektion. Zudem hat sich für Tumore des mittleren sowie distalen Drittels die neoadjuvante Radiochemotherapie als Standard etabliert, da hierdurch das Lokalrezidiv-Risiko deutlich gesenkt werden konnte.^{47,57}

Im oberen Drittel des Rektums lokalisierte Tumore sollten hingegen primär reseziert werden, da eine Reduktion der Lokalrezidive nach neoadjuvanter Therapie nicht hinreichend belegt ist sowie die Rate an Lokalrezidiven insgesamt mit Abstand zur Anokutanlinie abnimmt.^{58,59}

Alternativ zur Radiochemotherapie wird vor allem in den skandinavischen Ländern eine neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung durchgeführt. Diese zeigte im Rahmen der „Swedish Rectal Cancer Trial“ neben einer Reduktion der Lokalrezidive ein verlängertes Gesamtüberleben.⁶⁰

Ein Vergleich beider neoadjuvanter Therapiestrategien bei Patienten mit T3-Karzinomen konnte im Rahmen der TROG-Studie keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Lokalrezidivrate sowie des Gesamtüberlebens zeigen.⁶¹

Auch im Rahmen des „Polish Rectal Trial“ konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden.⁶²

Somit kann zusammenfassend festgestellt werden, dass die neoadjuvante Therapie sowohl in Form einer Kurzzeitbestrahlung als auch einer hyperfraktionierten Langzeit-Radiochemotherapie eine angemessene Therapiestrategie für Rektumkarzinome im Stadium II und III darstellt (siehe hierzu auch das Kapitel „Neoadjuvante Therapie“).^{27,63}

Einleitung

Stadium IV

Der Nachweis von Fernmetastasen wird als Stadium IV bezeichnet. Die Therapie erfolgt je nach Lokalisation der Fernmetastasen häufig unter Berücksichtigung individueller Parameter, da klinische Studien meist nur limitierte Aussagen erlauben. Als Alternativen stehen die chirurgische Resektion mit oder ohne Chemotherapie, die Chemotherapie als Erst- oder Zweitlinien-Therapie oder eine palliative Strahlen- bzw. Chemotherapie zur Verfügung.

Die Resektion sämtlicher Tumormanifestationen, wenn durchführbar, ist als einzige potentiell kurative Option etabliert.⁶⁴

Bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms zeigen sich in etwa 15-25% der Fälle (synchrone) Lebermetastasen, weitere 25-50% der Patienten entwickeln nach Resektion des Primarius metachrone Lebermetastasen.^{65,66}

Die Resektabilität hängt im Falle von Lebermetastasen von der Anzahl und Lokalisation der Metastasen, dem Fehlen extrahepatischer Manifestationen sowie der Invasion in Hauptgefäße ab. Liegt ein ausreichendes Leber-Restvolumen vor, so sind auch wiederholte Lebereingriffe sicher durchführbar.⁶⁷⁻⁶⁹

Ist eine primäre Resektion von Lebermetastasen nicht möglich, so kann dies im Rahmen eines multimodalen Konzeptes mit einer neoadjuvanten Chemotherapie bei 10-30% der Patienten erreicht werden.⁷⁰⁻⁷²

Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie nach erfolgreicher Leberresektion ist jedoch nicht gesichert.⁷³

Auch bei Vorliegen von Lungenmetastasen sollte primär die chirurgische Therapie angeboten werden.⁷⁴

Die Resektion von Lungenmetastasen stellt dabei einen sicheren und potentiell kurativen Therapieansatz dar.⁷⁵

Sind Metastasen einer operativen Sanierung nicht zugänglich, stellt die Mikrowellen-/Radiofrequenz Ablation der Herde eine lokal effektive Therapie dar.⁷⁶

Einleitung

Weiterhin kann in diesem Setting die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) sowie die Stereotaktische ablative Radiotherapie (SABR, Cyberknife) erfolgversprechend angewendet werden.⁷⁷⁻⁷⁹

Kann dem Patienten ein resezierendes oder ablatives Verfahren nicht angeboten werden, so verbleibt die systemische Chemotherapie als Therapieoption. Als Erstlinien-Therapie sind die Kombinationen aus Oxaliplatin, Fluorouracil und Leucovorin (FOLFOX) oder alternativ Irinotecan, Fluorouracil und Leucovorin (FOLFIRI) als Standard etabliert.^{80,81}

Neoadjuvante Therapie

Der Stellenwert einer Chemo- und/oder Radiotherapie als Ergänzung zur chirurgischen Resektion wird aufgrund der hohen Lokalrezidivrate nach primärer Resektion von Rektumkarzinomen im kleinen Becken bereits seit den 1990er Jahren klinisch intensiv geprüft. Die adjuvante, postoperative Radiochemotherapie zeigte dabei überzeugende Resultate hinsichtlich einer signifikanten Reduktion von Lokalrezidiven und Fernmetastasen, allerdings ohne wesentlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben.^{82,83}

Nachdem mehrere große Studien den Vorteil einer präoperativen Strahlentherapie im Vergleich zur adjuvanten Therapie durch deutliche Reduktion der Lokalrezidiv-Rate aufzeigen konnten, wurde die Strahlentherapie als neoadjuvantes Konzept etabliert.^{84,85}

In einer schwedischen Studie wurde der Vorteil einer präoperativen Radiotherapie anhand einer signifikanten Reduktion von Lokalrezidiven (12% versus 21%) gegenüber einer postoperativen Radiotherapie klar aufgezeigt, obwohl die Strahlendosis präoperativ deutlich kleiner als in der europäischen Vergleichsstudie war.⁸⁴

Darauf aufbauend konnte der „Swedish Rectal Cancer Trial“ einen Benefit nicht nur in Hinblick auf das Auftreten von Lokalrezidiven, sondern auch im Gesamtüberleben

Einleitung

aufzeigen: das 5-Jahres-Überleben betrug 58% nach neoadjuvanter Radiotherapie und 48% ohne neoadjuvante Behandlung.⁶⁰

Der niederländische „TME-Trial“ konnte die Ergebnisse der schwedischen Studie in der Reduktion von Lokalrezidiven nach präoperativer Strahlentherapie bestätigen.⁸⁵

Die neoadjuvante Strahlentherapie erfolgte hierbei in Form einer Kurzzeitbehandlung über 5 Tage mit einer Einzeldosis von 5 Gy (5x5, 25Gy total).

Neoadjuvante Langzeit-Strahlentherapie

Durch eine Erweiterung der neoadjuvanten Therapie in Form einer Langzeit-Strahlentherapie konnten im Vergleich zur Kurzzeitbehandlung Vorteile hinsichtlich der lokalen Tumor-Kontrolle gezeigt werden.⁸⁶⁻⁸⁸ Diese Form der Strahlentherapie erfolgt über einen Zeitraum von 5-6 Wochen mit fraktionierten Dosen von 1,8-2Gy in 25-30 Einzelgaben bis zu einer Gesamtdosis von 50.4 Gy (Hyperfraktionierung).

Insbesondere in Hinblick auf einen Erhalt der Funktion des Schließmuskels zeigten Studien einen Vorteil der Langzeit-Radiotherapie im Rahmen eines neoadjuvanten Konzeptes. Durch die Größenreduktion sphinkternaher Tumore nach Radiatio konnte in über 70% der Fälle der Schließmuskel unter der Voraussetzung einer adäquaten chirurgischen Radikalität mit tumorfreiem distalen Resektionsrand erhalten werden.⁸⁶⁻⁸⁸

Ein direkter Vergleich beider neoadjuvanter Strahlentherapie-Konzepte (Langzeit-versus Kurzzeit-RT) konnte allerdings keinen signifikanten Unterschied im Ansprechen aufzeigen.⁸⁹

Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die Zugabe einer Chemotherapie zur Strahlentherapie ist ohne Inkaufnahme unannehmbarer Toxizität zur Steigerung der lokalen Kontrolle eines Rektumkarzinoms ein weiterer neoadjuvanter Ansatz.⁹⁰

Dabei zeigte sich generell eine bessere lokale Tumor-Reduktion unter Zugabe einer Chemotherapie, unabhängig vom Zeitpunkt der Verabreichung (präoperativ versus

Einleitung

postoperativ). Das beste Therapieergebnis konnte unter neoadjuvanter Radiochemotherapie gefolgt von adjuvanter Chemotherapie erzielt werden (7,6% Lokalrezidiv-Rate verglichen mit 17% nach neoadjuvanter Strahlentherapie alleine).⁹¹ Eine weitere große prospektive Studie konnte ebenfalls zeigen, dass eine präoperative Radiochemotherapie im Gegensatz zur postoperativen Radiochemotherapie bessere Ergebnisse hinsichtlich des Entstehens von Lokalrezidiven (6% vs. 13%, $p=0.006$) sowie der lokalen Toxizität (27% vs. 40%, $p=0.001$) zeigt.⁴⁷ Ein negativer Einfluss der Chemotherapie auf die Rate von Anastomoseninsuffizienzen oder Blasenentleerungsstörungen konnte dabei nicht nachgewiesen werden.⁹²

Neoadjuvante Radiotherapie versus Radiochemotherapie

Die neoadjuvante Kurzzeit-Strahlentherapie sowie die neoadjuvante Radiochemotherapie gelten als etablierte Therapieverfahren und finden geologisch gesehen unterschiedliche Anwendung. Erstere wird dabei bevorzugt in Nordeuropa angewendet während letztere vor allem in Südeuropa sowie Nordamerika Anwendung findet. Hinsichtlich der Ergebnisse beider Verfahren zeigen sich neben den oben genannten Studien Daten, die im direkten Vergleich einen wesentlichen Unterschied beider Konzepte in Frage stellen. Ein randomisierter Vergleich der präoperativen Kurzzeitbestrahlung mit der neoadjuvanten Langzeit-Radiochemotherapie zeigte keinen signifikanten Unterschied im Überleben, dem Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen.^{61,62}

Ein signifikanter Vorteil in Bezug auf das Auftreten von Lokalrezidiven konnte der Langzeit-Radiochemotherapie nicht nachgewiesen werden, auch wenn einzelne Studien Tendenzen hierzu sehen.⁶¹

Allerdings fand sich eine signifikant höhere Rate an Tumor-Downstaging unter neoadjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zur Kurzzeit-Strahlentherapie.⁹³ Die Radiochemotherapie zeigt hierbei aber höhere akut-toxische Nebenwirkungen.^{27,63,94}

Einleitung

Lediglich beim initial nicht resektablen Rektumkarzinom konnten der präoperativen Radiochemotherapie im Vergleich zur neoadjuvanten Radiotherapie allein Vorteile nachgewiesen werden. Nach neoadjuvanter Behandlung ist die Rate der operablen Patienten, welche initial als inoperabel eingestuft wurden, signifikant höher: dies gilt sowohl für die anteriore Rektumresektion (47% vs. 29%, $p=0.009$) als auch eine RO-Resektion (84% vs. 68%, $p=0.009$). Ebenso fand sich ein höheres 5-Jahres-Überleben in der Gruppe neoadjuvant radiochemotherapierter Patienten, allerdings nicht statistisch signifikant.⁹⁵

Zusammenfassend findet sich kein überzeugender Unterschied im Outcome zwischen beiden neoadjuvanten Konzepten (Kurzzeit-Radiotherapie versus Langzeit-Radiochemotherapie) in Zusammenschau der bisher vorliegenden Arbeiten. Eine höhere Rate an Tumor-Downstaging und Downsizing und die dadurch resultierende Tumor-freie Resektionsgrenze im Sinne einer negativen CRM zeigt sich hierbei häufiger nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie, wird aber durch eine höhere Toxizität in Kauf genommen.^{27,62,63,94} Sowohl die neoadjuvante Radiochemotherapie als auch die neoadjuvante Radiotherapie resultieren in einer relativen Reduktion der Rate an Lokalrezidiven um 50% bei Patienten mit T3/T4-Tumoren.²⁷ Ein Unterschied im allgemeinen Überleben findet sich im direkten Vergleich beider neoadjuvanten Konzepte nicht.⁶¹⁻⁶³

Vom finanziellen Standpunkt kann der Vorteil der Kurzzeit-Radiotherapie (5x5) klar belegt werden.⁶³

Sphinktererhalt

Nach neoadjuvanter Langzeit-Radiotherapie konnten Sphinkter-erhaltende Eingriffe in über 70% durchgeführt werden.⁸⁶⁻⁸⁸

Obwohl ein Downsizing und Downstaging häufiger unter neoadjuvanter Radiochemotherapie beobachtet wird, ist die Rate sphinktererhaltender anteriorer

Einleitung

Resektionen nicht signifikant höher, sodass dieser Punkt weiterhin kontrovers diskutiert wird.⁹³

Im Rahmen einer prospektiven Studie von Sauer et. al. konnte bei den in Form einer RCT neoadjuvant vorbehandelten Patienten, welche initial als nicht sphinkter-erhaltend klassifiziert wurden, signifikant häufiger der Eingriff mittels anteriorer Resektion und Erhalt des Schließmuskels beendet werden. Diese Entscheidung oblag hierbei dem jeweiligen Chirurgen. Im direkten Vergleich beider Arme (präoperative versus postoperative RCT) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Sphinktererhalt.⁴⁷

Weitere Studien konnten hinsichtlich eines erhöhten Sphinktererhaltes allerdings keinen signifikanten Benefit der neoadjuvanten Radiochemotherapie aufzeigen.^{61,62,93,96}

Überlebensvorteil

Lediglich der „Swedish Rectal Cancer Trial“ konnte einen Benefit im Gesamtüberleben aufzeigen. Es fand sich hierbei ein 5-Jahres-Überleben von 58% nach neoadjuvanter Radiotherapie verglichen mit 48% ohne neoadjuvante Behandlung.⁶⁰

Dieses Ergebnis konnte nach 13 Jahren Follow-Up zwar noch als Trend gesehen werden, bezüglich des Gesamtüberlebens fehlte allerdings die statistische Signifikanz.⁵⁸

Weitere Studien konnten einen Überlebensvorteil allerdings nicht reproduzieren. Trotz verbesserter lokaler Tumor-Kontrolle durch die Kombination mit einer Chemotherapie zeigt sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens auch nach Langzeitbeobachtung kein Vorteil.^{97,98}

Lediglich bei Patienten mit einem kompletten Ansprechen sowie daraus resultierendem, fehlenden pathologischen Tumornachweis nach Vorbehandlung (ypT0) resultiert ein verbessertes Überleben.^{99,100}

Einleitung

Strahlentherapie-Technik

Verbesserungen der Bestrahlungs-Planung in den vergangenen Jahrzehnten weg von einfachen „Box field“-Techniken hin zu Computertomographie-basierter 3D-Planung führten zu einer signifikanten Optimierung der gezielten Dosisapplikation.¹⁰¹ Durch die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) konnte zudem eine Dosisreduktion außerhalb des geplanten Strahlenfeldes erreicht und die daraus resultierenden, dosisabhängigen Nebenwirkungen, wie die strahleninduzierte Diarrhoe, deutlich reduziert werden.^{102–104}

Indikationen zur neoadjuvanten Therapie

Die Indikationen zur neoadjuvanten Therapie sind leitliniengerecht für das Stadium II und III festgelegt.²⁹ Im Stadium I wird eine neoadjuvante Therapie nicht empfohlen, da das Lokalrezidiv-Risiko generell gering ist.⁸⁵

Wie bereits oben erwähnt, lässt sich eine gewisse diagnostische Unsicherheit im Staging nicht vermeiden, so dass in etwa 20% der Fälle ein Over- oder Understaging resultiert.⁴⁶

Deshalb kann bei T1- und T2-Tumoren mit pathologisch vergrößerten Lymphknoten in der Bildgebung eine primäre Operation angeboten werden. Ein potentielles Understaging, d.h. eine Unterschätzung des Tumorausmaßes, resultiert allerdings in schlechterem Outcome.¹⁰⁵

Auch der Abstand des Tumors zur mesorektalen Faszie kann in der Indikationsstellung der neoadjuvanten Therapie hilfreich sein, da eine Infiltration derselben eine Prognoseverschlechterung bedeutet und somit eine Indikation zur neoadjuvanten Bestrahlung darstellt.^{106,107}

Einleitung

Intervall nach neoadjuvanter Radiochemotherapie

Der optimale Zeitpunkt der chirurgischen Resektion nach neoadjuvanter Behandlung ist weiterhin nicht eindeutig geklärt. Ein Intervall von etwa 6-8 Wochen wird aktuell als angemessener Zeitabstand angesehen.¹⁰⁸

Dabei zeigt sich nach diesem Intervall im Vergleich zu einer, der neoadjuvanten Therapie direkt folgenden Operation, eine höhere Rate an Tumorregression¹⁰⁹ ohne negativen Einfluss auf die Komplikationsrate.¹¹⁰

Im Vergleich finden sich nach verlängertem Intervall höhere Raten an Patienten mit einer kompletten Remission sowie weniger postoperative Wundheilungsstörungen.¹¹¹

Ein längeres Intervall als die, in den initial publizierten Studien vorgeschlagenen 6 Wochen zwischen der neoadjuvanten Radiochemotherapie und der Resektion zeigt sich zudem als praktikabel, ohne jedoch Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben.¹¹²

Bei fortgeschrittenen Tumoren können dadurch höhere Raten an kompletten Remissionen im Vergleich zu dem traditionellen Intervall von 6 Wochen erreicht werden.¹¹³

Prospektive Studien zu diesem Thema liefern allerdings widersprüchliche Aussagen. Auf der einen Seite wird die höhere Rate an kompletten Remissionen mit längerem Intervall bestätigt,¹¹⁴ auf der anderen Seite wird der Effekt auf die Tumorregression kontrovers diskutiert und eine höhere chirurgische Komplikationsrate beschrieben.¹¹⁵ Insgesamt zeigt sich allerdings kein Einfluss auf die Rate an Lokalrezidiven oder das Gesamtüberleben.¹¹⁶

Totale neoadjuvante Therapie

Ein interessanter Ansatz ist die Verlagerung der adjuvanten Chemotherapie vor die Resektion im Sinne einer total neoadjuvanten Therapie. Die Applikation der Chemotherapie kann in diesem Fall entweder nach oder vor der Radiotherapie

Einleitung

erfolgen. Unabhängig von der Reihenfolge resultiert eine deutlich verbesserte Compliance im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie.^{117,118}

Diesen Unterschied konnte eine spanische Studie mit einer Compliance von 94% im Arm der totalen neoadjuvanten Therapie im Vergleich zu 57% im adjuvanten Arm ($p=0.0001$) eindrücklich aufzeigen.¹¹⁸ Auch für Deutschland liegen erschreckende Zahlen vor, die einen wesentlichen Faktor für das Ausbleiben der postoperativen Therapie in der Schnittstellen-Problematik zwischen stationärer und ambulanter Versorgung bestätigen.¹¹⁹

Die Rate kompletter Remissionen könnte durch ein derartiges Protokoll ebenfalls deutlich erhöht werden. (38%).¹¹⁷

Auch hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) ist die total neoadjuvante Therapie deutlich vorteilhafter.^{120–122}

Eine polnische Studie bestätigt in der Langzeitbeobachtung zudem einen Überlebensvorteil der totalen neoadjuvanten Therapie bestehend aus Kurzzeit-Radiotherapie gefolgt von neoadjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur Langzeit-Radiochemotherapie (73% vs. 65% im 3-Jahres-Überleben, $p=0.046$).¹²⁰

Zusammenfassend lassen die Daten über die totale neoadjuvante Therapie vielversprechende Resultate erwarten. Ob tatsächlich ein Überlebensvorteil hierdurch resultiert, ist Gegenstand laufender Studien.¹²³

Restaging

Ein Restaging nach neoadjuvanter Vorbehandlung macht nur dann einen Sinn, wenn sich daraus Konsequenzen für die weitere Therapie ergeben. Dies kann in bis zu 10% der Fälle aufgrund unter neoadjuvanter Therapie aufgetretener Fernmetastasierung der Fall sein. Nach einem Restaging mittels Computertomographie des Thorax und Abdomens können Fernmetastasen detektiert werden, so dass eine Anpassung der Therapie erfolgen sollte.¹²⁴

Einleitung

Ein lokales Restaging mittels MRT des Beckens zur Verifizierung der Tumorregression ist nicht zielführend, da die Bildgebung nach Strahlentherapie eine zu geringe Spezifität und Sensitivität bietet und auf Grund zu hoher Raten an Over- oder Understaging keine sinnvollen Konsequenzen abgeleitet werden können.^{125 126}

Das „diffusions-gewichtete“ MRT ist dem „morphologischen“ MRT überlegen, da eine Differenzierung zwischen Fibrose und Resttumor möglich wird und somit als Bildgebung zum lokalen Restaging geeignet ist.¹²⁷

Auch zur Planung des operativen Vorgehens im Hinblick auf eine Schonung des Schließmuskels kann das MRT bei tiefsitzenden Tumoren ein hilfreiches Tool darstellen.¹²⁸

Obwohl die PET-CT eine vielversprechende Untersuchungsmethode darstellt, scheint diese aufwendige und ressourcenintensive Untersuchungstechnik für ein akkurates Restaging zu ungenau zu sein.^{129–131}

Die modernen bildgebenden Verfahren haben zusammenfassend auf Grund der hohen Ungenauigkeit beim lokalen Restaging keinen Einzug in die Leitlinien gefunden.¹³²

Resektion

Die restaurative anteriore Resektion des Rektums ist als Standard-Eingriff international etabliert.¹³³

Aufgrund der Weiterentwicklung der chirurgischen Resektions-Techniken unter Berücksichtigung der mesorektalen Faszien Grenzen (TME) sowie moderner neoadjuvanter Therapiekonzepte konnte gezeigt werden, dass der sichere Resektionsabstand nach aboral nicht die entscheidende Rolle in der Entwicklung von Lokalrezidiven spielt.^{107,134} Somit konnte die Sphinkter-erhaltende Chirurgie auch bei tiefsitzenden Tumoren zunehmend zur Anwendung kommen.^{107,135}

Dabei gilt ein distaler Sicherheitsabstand von 1 cm aktuell als onkologisch ausreichend.^{136,137}

Einleitung

Dennoch ist auch die abdomino-perineale Exstirpation bei tiefsitzenden Tumoren mit einer Rate von bis zu 30% ein Bestandteil der Tumorchirurgie des ultratiefen Rektumkarzinoms. Bei Tumoren mit einem geringeren Abstand als 4 cm zum Schließmuskel steigt die Rate onkologisch notwendiger Exstirpationen auf bis zu 85%.¹³⁸

Eine absolute Indikation für das eine oder das andere Verfahren besteht nicht, solange die onkologische Radikalität eingehalten werden kann. Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie kann auch ein Sicherheitsabstand unter einem Zentimeter für ausreichende onkologische Radikalität und gleichzeitig die Möglichkeit einer Sphinkter-erhaltenden Operation sorgen.¹³⁹

Die definitive Evaluation, ob ein Schließmuskel-Erhalt chirurgisch-technisch möglich erscheint, sollte ca. 6 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie, also zum Zeitpunkt der Operationsplanung erfolgen.¹⁴⁰

Der Erhalt des Schließmuskels und damit verbunden die Vermeidung eines permanenten künstlichen Ausganges ist ein wesentlicher Faktor der postoperativen Lebensqualität.¹⁴¹

Die Tatsache, mit einem Anus praeter dauerhaft zu leben, wird in Lebensqualitätsstudien hinsichtlich der körperlichen und seelischen Verfassung als negativ bewertet. Probleme durch Gasbildung, Verstopfung, Einschränkung in der Bewegungsfreiheit, den sozialen sowie sexuellen Kontakten sind unvermeidbar.¹⁴²⁻¹⁴⁴

Allerdings kann im Falle distaler Tumoren die Lebensqualität nach einer Exstirpation durchaus höher sein als nach einer ultra-tiefen anterioren Rektumresektion.¹⁴⁵

Ein Grund hierfür liegt in häufiger auftretender hoher Stuhlfrequenz, Dranginkontinenz sowie Stuhlschmierer nach tiefen anterioren Resektionen, zusammengefasst als „low anterior resection syndrome (LARS)“ bezeichnet.^{146,147} Das funktionelle Ergebnis sowie entsprechend auch die Lebensqualität können durch die Konstruktion eines Reservoirs in Form eines J-Pouches zumindest teilweise verbessert werden.^{148,149}

Einleitung

Die abdomino-perineale Exstirpation ist bei älteren Patienten und tief gelegenen Tumoren mit einem hohen operativen Risiko sowie einer bereits bestehenden Sphinkterschwäche weiterhin ein etabliertes Verfahren und stellt neben der tiefen Diskontinuitätsresektion (Hartmann-Resektion) eine gute Therapiealternative dar.¹⁵⁰

Das Zeitalter der TME

Eine wichtige Entwicklung zur Reduktion der Lokalrezidiv-Rate stellt die durch Heald 1988 propagierte operative Technik der totalen mesorektalen Exzision (TME) dar. Die Präparationsebene ist streng dorsal des Rektums im Waldeyer-Raum zwischen der Fascia pelvis visceralis (Hüllfaszie des Rektums) und der Fascia pelvis parietalis (Beckenfaszie) angesiedelt. Unter Respektierung dieser anatomisch vorgegebenen Schicht ist eine stumpfe Präparation bis auf den Beckenboden unter Schonung der dorsal verlaufenden autonomen Nerven und präsakral liegenden Venen möglich. Ventral erfolgt die Präparation zwischen der Fascia pelvis visceralis und der Denonvillier-Faszie unter Schonung der ventral davon gelegenen autonomen Nerven. Dadurch ist die vollständige Entnahme des Rektums samt Mesorektum mit intakter Hüllfaszie möglich.¹⁵¹

Die konsequente Umsetzung der TME führte zu einer Senkung der lokalen Rezidivrate von vergleichbaren 38% auf 6% nach 5 Jahren und 8% nach 10 Jahren ohne neoadjuvante Therapie. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag hierbei bei 68%, nach 10 Jahren bei 66%.¹⁵²

In Kombination mit einer neoadjuvanten Therapie konnte das Lokalrezidiv-Risiko weiter auf unter 5% gesenkt werden.⁹⁸

Dabei ist das Lokalrezidiv-Risiko entscheidend von der Qualität der durchgeführten TME und der resultierenden Resektionsschicht abhängig und lässt bei intaktem Mesorektum im histologischen Präparat die besten Ergebnisse erwarten.^{153,154}

Einleitung

Die Angabe der histologischen Qualität inkludiert deshalb obligat die Beurteilung der Integrität der mesorektalen Faszie, analog zur Mercury-Klassifikation, von Grad 1 (gut) bis Grad 3 (schlecht).¹⁵⁵

Ein weiterer entscheidender Faktor für die Entwicklung von Lokalrezidiven ist die Größe der zirkumferentiellen Resektionsgrenze (CRM), also der Abstand zwischen Tumor und der das Rektum umgebenden Hüllfaszie. Hierbei ist ein Abstand des Tumors zur Resektionsgrenze von unter einem Millimeter mit einem schlechteren Gesamtüberleben sowie einer höheren Lokalrezidivrate einhergehend. Auch bezüglich des Auftretens von Fernmetastasen ist eine Infiltration des zirkulären Resektionsrandes durch Tumorausläufer ein prädiktiver Faktor.^{45,107,156}

Operatives Vorgehen: Laparotomie versus Laparoskopie

Laparoskopische Techniken haben in den vergangenen Jahrzehnten Einzug in die Viszeralchirurgie erhalten und sich insbesondere für die Therapie des Rektumkarzinoms als ein sicheres und weit verbreitetes Verfahren etabliert.¹⁵⁷

Die onkologischen Resultate der laparoskopischen Rektumresektion sind mit denen des konventionellen Zugangs hinsichtlich der Entwicklung von Lokalrezidiven sowie dem Gesamt- und krankheitsfreien Überleben vergleichbar.¹⁵⁸

Die zunächst angenommene höhere Rate positiver zirkumferentieller Resektionsgrenzen beim laparoskopischen Vorgehen¹⁵⁹ konnte in weiteren Studien widerlegt werden und ist sicherlich als Folge einer gewissen Lernkurve zu interpretieren.^{160–162}

Bei distal gelegenen Rektumkarzinomen zeigte sich sogar ein geringeres Auftreten von Lokalrezidiven, dies war jedoch statistisch nicht signifikant.¹⁶³

Die größten Vorteile der laparoskopischen Rektumchirurgie zeigen sich, wie für alle minimal invasiven Operationstechniken in der Viszeralchirurgie, in der kürzeren postoperativen Paralyse sowie dem schnelleren Kostenaufbau,¹⁶⁴ dem geringeren Bedarf

Einleitung

an Analgetika¹⁶⁵ und der daraus resultierenden Verkürzung des Krankenhausaufenthalts.¹⁶⁶

Auch die robotische Rektumchirurgie zeigt mit der Laparoskopie vergleichbare, vielversprechende Resultate.¹⁶⁷ Dies muss allerdings durch weitere Studien validiert werden.¹⁶⁸

Laterale Lymphknotendisektion

Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist international nicht standardmäßig etabliert.¹⁶⁹ So wird beispielsweise in Japan im Gegensatz dazu eine laterale Lymphknotendisektion bei tiefsitzenden Karzinomen favorisiert. Ob laterale Lymphknotenmetastasen eine signifikante Ursache für Lokalrezidive darstellen, ist nicht eindeutig geklärt. Vor allem japanische Arbeiten unterstützen diese These.¹⁷⁰ Es gibt allerdings Publikationen, die laterale Lymphknoten als Entstehungsort für Lokalrezidive nicht bestätigen.¹⁷¹

Japanische Publikationen berichten über Inzidenzen von lateralen Lymphknotenmetastasen in bis zu 18,1% bei T3- und T4-Karzinomen.¹⁷²

Eine randomisierte, kontrollierte Studie konnte bei vergleichbarer Komplikationsrate beider Verfahren keine Überlegenheit der Lymphknotendisektion mit TME gegenüber der alleinigen TME hinsichtlich des rezidiv-freien Überlebens in 5 Jahren aufzeigen (73,3% vs. 73,4%). Es zeigten sich jedoch in der Gruppe mit Lymphknotendisektion signifikant weniger Lokalrezidive in 5 Jahren (87,7% vs. 82,4% ohne Lokalrezidiv nach 5 Jahren, $p=0.024$). Hinsichtlich des Auftretens von lateralen Rezidiven gibt es allerdings widersprüchliche Daten zwischen dem europäischen und dem asiatischen Raum. Eine erweiterte Resektion mit lateraler Lymphknotendisektion (LLND) resultiert interessanterweise nicht zwingend in einem geringeren Auftreten lateral gelegener Lokalrezidive.

Stattdessen sind präsakral gelegene Rezidive deutlich seltener nach LLND im Vergleich zur klassischen TME mit neoadjuvanter Radiochemotherapie (0,6% vs. 3,7%)

Einleitung

festzustellen. Die Rate an Lokalrezidiven zeigt allerdings insgesamt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Vorgehensweisen (5,8% vs. 6,9%). Das Auftreten lokaler Rezidive war in beiden Gruppen (TME nach neoadjuvanter RT, TME mit LLND) deutlich verzögert verglichen mit der alleinigen TME mit dem spätesten Auftreten nach neoadjuvanter Radiotherapie (2,6 sowie 2,1 vs. 1,5 Jahre).¹⁷³

Die hohe Rate an sexueller Dysfunktion und Harnretention durch eine laterale Lymphknotenresektion¹⁷⁴ konnte durch nervenschonende chirurgische Verfahren auf ein mit der TME vergleichbares Niveau gesenkt werden.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷

Das Risiko lateraler Lymphknotenmetastasen hängt von der Anzahl positiver mesorektaler Lymphknoten, der Tumorlokalisierung sowie der histologischen Graduierung ab.^{178,179}

Somit könnte die laterale Lymphknotendissektion als Ergänzung zur TME einem selektionierten Patientenkollektiv zugutekommen.¹⁷²

Organ-erhaltende Strategien

Die onkologisch überzeugende anteriore Resektion mit TME nach neoadjuvanter Radiochemotherapie birgt das Risiko von Langzeitschäden mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Dysfunktion der Darmtätigkeit mit hoher Stuhlfrequenz und starkem Drang bis hin zur Inkontinenz sowie sexueller Dysfunktion.¹⁸⁰ Diese Symptome werden unter dem Synonym „low anterior resection syndrome“ zusammengefasst.¹⁴⁶ Das teilweise sehr gute Ansprechen bestimmter Patienten auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie erlaubt zunehmend, organ-erhaltende Therapien zu diskutieren.¹⁸¹

Hierzu zählt die lokale Exzision, die im Stadium T2N0 im Vergleich zur laparoskopischen TME hinsichtlich der Rezidiv-Entstehung (12% vs. 10%, $p=0.686$) sowie dem Gesamtüberleben (72% vs. 80%, $p=0.609$) vergleichbare Ergebnisse liefert.¹⁸²

Einleitung

Das Risiko von Lymphknotenmetastasen ist dabei vom Tumorstadium sowie der Tumorregression durch die Vorbehandlung abhängig und liegt im Falle eines ypT0-Tumors unter 2%.¹⁸³ Bei einer entsprechenden Patientenselektion kann somit eine lokale Exzision bei nodal-negativen T2-Tumoren nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eine gleichwertige onkologische Therapie mit deutlich verbesserter Lebensqualität darstellen.¹⁸⁴

In etwa 15-20% der Patienten ist nach neoadjuvanter Radiochemotherapie mit einem kompletten Ansprechen zu rechnen.¹⁸⁵ Ist ein solches nachweisbar, muss zwischen einem kompletten klinischen Ansprechen, also dem Fehlen von klinisch feststellbaren Tumorresten (cCR), und dem kompletten pathologischen Ansprechen, also dem histopathologischen Fehlen von Tumorresten (pCR), unterschieden werden.¹⁸⁶ Dabei muss ein klinisches Ansprechen (cCR) nicht unbedingt mit dem histologischen Ansprechen (pCR) korrelieren.¹⁸⁷ Mit diesem Wissen und der Tatsache, dass sich eine klinische Verkaufskontrolle eines cCR diffizil gestalten kann und entsprechender Expertise bedarf^{188,189}, stellt in diesem Setting eine engmaschige Überwachung, das sogenannte „watch-and-wait“, eine moderne Therapieoption dar und hat mittlerweile Einzug in die Leitlinie gefunden.²⁹

Werden Patienten mit vollständigem Ansprechen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie ohne folgende Resektion Patienten nach radikaler Resektion eines ypT0ypN0-Stadiums gegenübergestellt, so finden sich ähnliche Ergebnisse. Die Rezidiv-Rate, das 100%-ige Gesamtüberleben sowie das krankheitsfreie Überleben von 92% nach 5 Jahren waren in beiden Gruppen vergleichbar.^{186,190}

Es zeigten sich allerdings Unterschiede in der Darmfunktion nach Nahrungsaufnahme ($p=0.043$) sowie im Stuhlverhalten ($p=0.014$) zwischen der Gruppe nach radikaler Resektion gegenüber der „watch-and-wait“ Gruppe. Somit könnte bei diesem Patientenkollektiv auf eine radikale Resektion und den konsekutiven Folgen eventuell verzichtet werden.¹⁹⁰

Einleitung

Ein sogenanntes early Regrowth, also das Auftreten eines Lokalrezidives innerhalb von 12 Monaten, lässt sich in 11-19% der Fälle nach initial komplettem Ansprechen nachweisen. Zählt man nach 12 Monaten auftretende Rezidive hinzu, so sind in bis zu 31% der Fälle Lokalrezidive möglich.^{191,192} Dabei zeigt sich in über 90% der Fälle ein Lokalrezidiv intraluminal, so dass dieses im Rahmen einer klinischen Untersuchung detektiert und in über 90% einer onkologisch radikalen Resektion zugeführt werden kann.¹⁹¹

Die Patientenselektion ist in der watch-and-wait Strategie nicht unproblematisch. Ein Restaging mittels CT, MRT oder endorektalem Ultraschall ist für die Determinierung eines kompletten Ansprechens mit einer Genauigkeit von 75% im MRT, 82% im EUS sowie 83% im CT zu ungenau.¹⁸⁸

Das Diffusions-gewichtete MRT kann aufgrund hoher zellulärer Dichte in einem Residualtumor im Vergleich zu einer fibrotischen Narbe die Sensitivität des MRT vor allem bei ungeübten Untersuchern hinsichtlich eines kompletten Response zwar anheben, birgt mit einer Sensitivität von 52-64% und einer Spezifität von 90% dennoch eine Gefahr zum Overstaging.¹⁹³

Zudem bleibt die Rolle der Biopsie fragwürdig. Trotz einer Spezifität und einem positiven prädiktiven Wert von 100% findet sich eine Sensitivität von nur 50% sowie ein negativer prädiktiver Wert von 11%, da die Lokalisierung des Resttumors nach Vorbehandlung erschwert bis unmöglich ist.¹⁹⁴

Die klinische und endoskopische Untersuchung bleibt ein wesentlicher Faktor, der ein vollständiges Ansprechen aufzeigen kann und als Hilfsmittel zur Verlaufsbeobachtung hinzugezogen werden muss.¹⁸⁹

Das initiale Tumorstadium erlaubt keinen Rückschluss auf die Rate der Komplettremission, allerdings findet sich ein „Regrowth“ innerhalb von 12 Monaten vermehrt bei Patienten mit fortgeschrittenen cT3- und cT4-Tumoren (30,3% gegenüber 3,6% bei cT2), so dass auf eine engmaschige Beobachtung nicht verzichtet werden kann.¹⁹⁵

Einleitung

Unerkannte Lymphknotenmetastasen bergen bei einem „watch-and-wait“-Vorgehen eine potentielle Gefahr, da auch bei ypT0-Tumoren in bis zu 5% der Fälle positive Lymphknoten vorkommen.^{196,197}

Lokalrezidive außerhalb des Rektums sind jedoch eine Seltenheit (1%). Sollte dennoch ein Rezidiv einer operativen Behandlung zugeführt werden, ist eine TME nach „watch-and-wait“ ohne zusätzliches Risiko gut durchführbar.

Grundsätzlich ist die Entstehung von Fernmetastasen trotz Fehlen eines Lokalrezidives möglich. Die Rate ist vergleichbar mit der Rate nach onkologischen Resektionen.¹⁹²

Zusammenfassend lassen sich die Behandlungsergebnisse von Patienten mit komplettem Response nach neoadjuvanter Therapie und „watch-and-wait“ Strategie gegenüber Patienten nach klassischer TME vergleichen.^{198,199} Eine Resektion bleibt auch im Falle eines Rezidivs im Sinne einer Salvage-Therapie Mittel der Wahl.¹⁹²

Entscheidend für einen effektiven „watch-and-wait“-Therapieansatz bleibt die Patientenselektion, eine konsequente Nachsorge sowie entsprechende Compliance des Patienten.¹⁸⁹ Hierzu sind weitere Studien notwendig.

Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Chemotherapie sollte leitliniengerecht unabhängig vom histologischen Befund nach neoadjuvanter Behandlung angeschlossen werden.²⁹

Der Effekt einer adjuvanten Chemotherapie auf das krankheitsfreie- sowie das Gesamtüberleben bleibt nach wie vor diskussionswürdig und die Akzeptanz mit unter 50% schlecht.⁹¹

Ein signifikant verbessertes krankheitsfreies- sowie Gesamtüberleben durch eine adjuvante Chemotherapie konnte in einer Subgruppenanalyse an Patienten mit einem deutlichen Ansprechen unter neoadjuvanter Therapie und einem ypT0-2 Stadium aufgezeigt werden (DFS 76,7% vs. 65,6%, $p=0.008$; OS $p=0.03$). Dieser Effekt zeigte sich nicht bei Patienten mit ypT3-4 Tumoren. Somit kann das Ansprechen auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie als positive Selektion in Hinblick auf eine weitere

Einleitung

adjuvante Chemotherapie gewertet werden, sodass dieses Patientengut bezüglich rezidiv freiem- sowie Gesamtüberleben profitiert.²⁰⁰ Diese Ergebnisse können in der Langzeitbeobachtung allerdings nicht bestätigt werden.²⁰¹

Insgesamt haben mehrere große Studien den Benefit einer adjuvanten Chemotherapie im Hinblick auf das krankheitsfreie- sowie das Gesamtüberleben nicht eindeutig demonstrieren können.^{202–206}

Limitierend für die oben genannten Studien ist die Quote adjuvanter Therapien von nur 25-50% aufgrund einer hohen Ablehnungsrate von Seiten der Patienten.^{47,203,204,207}

Die aktuellen Empfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie basieren, unabhängig vom histologischen Befund, auf der Tatsache, dass eine adjuvante Chemotherapie Bestandteil der CAO/ARO/AIO-94-Studie sowie der FFCD 9203-Studie war.^{47,91} Zudem fließen in die Empfehlung die Resultate der EORTC (22921)-Studie ein. Trotz Fehlen einer statistischen Signifikanz im krankheitsfreien- sowie Gesamtüberleben fand sich ein Benefit von 6% beim DFS sowie 4% beim OS durch eine relativ gering toxische Therapie.⁹¹ Dieser Effekt ist insbesondere bei Patienten im Tumorstadium ypT0/1/2 am ausgeprägtesten.²⁰⁰

Insgesamt scheinen Patienten, die gut auf eine neoadjuvante Therapie ansprechen, auch von einer adjuvanten Chemotherapie in Form eines verlängerten Gesamtüberlebens zu profitieren.^{208–210}

Ein weiterer Aspekt der Datenanalyse der bereits genannten großen europäischen Studien ist ein Vorteil der adjuvanten Chemotherapie bei Patienten, die nur schlecht auf die neoadjuvante Therapie angesprochen haben (sog. „nonresponder“, z.B. ypT3N1) im Hinblick auf Lokalrezidive, Fernmetastasen sowie das Gesamtüberleben.²¹¹

Daraus resultieren unterschiedliche Empfehlungen im Hinblick auf die adjuvante Chemotherapie: Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt, ebenso wie die deutsche Leitlinie, eine adjuvante Chemotherapie unabhängig vom pathologischen Status.^{29,32} Die Empfehlung seitens der European Society for Medical Oncology (ESMO) ist dahingehend, dass Patienten mit einem UICC-Stadium III und „high-risk“ UICC-Stadium II eine adjuvante Chemotherapie erhalten sollten.²¹²

Einleitung

Experten im Rahmen einer europäischen Kolon- und Rektumkarzinom-Konferenz (EURECCA) konnten bei der vorliegenden Datenlage keine generelle Empfehlung aussprechen, legen allerdings eine multidisziplinäre Diskussion zur Bestimmung des Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie im Einzelfall nahe.^{31,213}

Nachsorge

Etwa 20% der Patienten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und onkologischer Resektion mit TME sowie einer adjuvanten Chemotherapie entwickeln ein Rezidiv.²¹⁴ Dieses tritt in den allermeisten Fällen in den ersten 3 Jahren nach Therapie auf. Im Unterschied zu Karzinomen des Colons, finden sich beim Rektumkarzinom Rezidive bevorzugt in der Lunge, gefolgt von Lebermetastasen sowie Lokalrezidiven.^{214,215} Um diese Rezidive zeitnah erkennen zu können, ist eine strukturierte Nachsorge von besonderer Wichtigkeit.²¹⁶

Die Intensivierung der Nachsorge durch die Bestimmung des CEA im Serum, der Sonographie sowie der CT-Diagnostik führt zu einer höheren Detektionsrate von Lokalrezidiven und erhöht damit die Möglichkeit einer erneuten, kurativen Resektion.^{217–220}

Die frühe Erkennung von Rezidiven führt zu Leber- und/oder Lungenresektionen, totalen Beckenexenterationen sowie multimodalen Therapieansätzen, die einen Einfluss auf das Überleben haben. Dies resultiert in einer Reduktion der Mortalität von 9-13%.^{221,222}

Die 5-Jahres-Überlebensrate kann durch eine erneute Resektion im Fall eines Rezidivs signifikant erhöht werden (51% vs. 13%, $p=0.001$).²¹⁵

Leber- und Lungenresektionen von metachronen Metastasen sind auch wiederholt sicher durchführbar und können in einem verlängerten Gesamtüberleben resultieren.^{67,72,75,223–225}

Einleitung

Auch im Falle von totalen Beckenexenterationen können durch Verbesserungen des operativen Managements heutzutage gute Resultate mit R0-Resektionen in bis zu 62% der Fälle, einem medianen Gesamtüberleben von 35 Monaten und einer 3-Jahres-Überlebensrate von bis zu 45% erreicht werden.^{226,227}

Das Auftreten von Fernmetastasen ist stark vom TNM-Status des Tumors abhängig und steigt mit der Anzahl befallener Lymphknoten an.^{211,228}

Deshalb ist leitlinien-gerecht eine Nachsorge in Deutschland im UICC Stadium II und III für 5 Jahre indiziert. Diese beinhaltet eine symptomorientierte Anamnese mit körperlicher Untersuchung, die Bestimmung des CEA, Sonographie der Leber, Röntgen des Thorax sowie eine Koloskopie nach einem Jahr.²⁹

Das CEA sollte im Rahmen der Nachsorge auch bei initialem Normwert bestimmt werden, da es in bis zu 50% der Fälle bei Patienten mit einem Rezidiv zu einem erhöhten Wert kommen kann.²²⁹

Obwohl die Computertomographie eine hohe Sensitivität zur Detektion von Leber- und Lungenmetastasen sowie von Lokalrezidiven aufweist^{230,231}, hat sie dennoch keinen überzeugenden Einfluss auf das Überleben und hat deshalb im Rahmen der Nachsorge, zumindest routinemäßig, keinen Einzug in die Leitlinie erhalten.^{216,232,233}

Prognose

Die Prognose des Rektumkarzinoms hat sich über die letzten Jahrzehnte deutlich verbessert. Lag in den 60iger Jahren das 5-Jahres-Überleben noch bei ca. 30%, so stieg das Überleben in den 90iger Jahren auf über 60%.²³⁴ Ursächlich wird neben dem Screening die multimodale Therapie mit, zur chirurgischen Resektion, additiver Chemo- sowie Radiotherapie angesehen.²³⁵

Einleitung

Durch die Kombination von TME mit neoadjuvanter Radiochemotherapie konnte in den letzten Jahren die Prognose auf eine 10-Jahres-Überlebensrate von etwa 58% weiter deutlich verbessert werden.²³⁶

Das Tumorstadium, basierend auf dem TNM-System, ist der wichtigste Prädiktor der individuellen Prognose.^{237,238} Über das TNM-System kann das individuelle Tumorstadium nach UICC angegeben werden.³

Ein weiterer signifikanter Prognosefaktor ist die zirkumferentielle Resektionsgrenze (circumferential resection margin, CRM), der Abstand zwischen Tumor und der das Rektum umgebenden Hüllfaszie als Schicht der TME. Zeigt sich diese positiv, findet sich ein deutlich erhöhtes Lokalrezidiv-Risiko mit in bis zu 56% der Fälle auftretenden Lokalrezidiven, verglichen zu 10% bei negativem CRM ($p=0.0001$).¹⁵⁶

Entscheidend für das Risiko von Lokalrezidiven ist somit auch die Schicht der Präparation für eine, den Standards entsprechende, TME sowie die Qualität des resultierenden Präparates. Durch eine adäquate Präparation in der mesorektalen Schicht kann die Lokalrezidivrate von 13% auf 4% gesenkt werden, gleichzeitig steigt dadurch das krankheitsfreie Überleben. Im Falle einer abdomino-perinealen Exstirpation ist die Rate von inadäquaten Exzisionen mit Tumorperforation und Präparation in der falschen Schicht im Vergleich zur anterioren Resektion deutlich häufiger.^{153,239–241} Aufgrund der höheren Anzahl positiver zirkumferentieller Resektionsgrenzen (CRM) resultiert daraus eine schlechtere Prognose für tief liegende Rektumkarzinome mit der Notwendigkeit zur abdomino-perinealen Exstirpation sowie konsekutiv mit einer höheren Lokalrezidivrate und schlechterem krankheitsfreiem Überleben.^{239,242}

Beim neoadjuvant vorbehandelten Rektumkarzinom korreliert im Gegensatz zum prätherapeutischen Stadium das posttherapeutische, pathologische Stadium weit mehr mit dem krankheitsfreien- sowie dem Gesamtüberleben sowie der Rate an Lokalrezidiven.^{48,243} Ausschlag gebend ist die Anzahl der tumorbefallenen

Einleitung

Lymphknoten sowie deren Verteilung. Zentraler gelegene tumorbefallene Lymphknoten sind mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert.^{228,244}

Neben der Anzahl positiver Lymphknoten ist insbesondere die Zahl der resezierten und histologisch erfassten Lymphknoten für die Prognose maßgeblich.^{245,246}

Es zeigt sich ein 5-Jahres-krankheitsfreies Überleben von 82% für das UICC Stadium I, von 69% für das Stadium II sowie von 51% für das Stadium III.⁴⁸

Ein pathologisch nachgewiesenes, komplettes Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie resultiert in einer exzellenten Prognose mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von bis zu 89% sowie einem krankheitsfreien Überleben von bis zu 98% in 10 Jahren.^{236,247}

Weitere ungünstige Risikofaktoren sind eine zum Zeitpunkt der Operation bestehende Obstruktion durch den Tumor sowie eine Perforation im Bereich des Tumors.²⁴⁸

Positive Resektionsränder (R1: histologischer Nachweis von Tumorzellen) sind ebenso prognostisch ungünstig wie²⁴⁹ eine perineurale sowie lymphovaskuläre Invasion des Tumors.^{250–252}

Anhand sogenannter Nomogramme kann das Risiko für ein Lokalrezidiv, Fernmetastasen sowie das Gesamtüberleben individuell festgelegt werden und als Grundlage für die Therapieplanung dienen.^{211,253}

Obwohl bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie die meisten Rezidive innerhalb von 3 Jahren auftreten, gibt es Berichte über lokale Rezidive in Zeiträumen lange nach den üblichen 5 Jahren der routinemäßigen Nachsorge.²¹⁵ Um die Rate sowie das zeitliche Auftreten an Lokalrezidiven und die Dauer der Nachsorge zu bewerten, haben wir unsere Patienten mit einem Rektumkarzinom nachverfolgt. In der vorliegenden Arbeit haben wir uns auf das zeitliche Auftreten von Lokalrezidiven konzentriert.

Einleitung

Methodik

Patientenkollektiv

Die Krankenakten aller Patienten, die mit neoadjuvanter Radiochemotherapie gefolgt von einer kurativen Resektion eines Rektumkarzinoms zwischen 2000 und 2017 an der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart in Behandlung standen, wurden in dieser Arbeit retrospektiv aufgearbeitet (n=206). Die Patienten wurden durch eine Suche in unserer prospektiven, institutionsbezogenen Datenbank identifiziert und extrahiert. Alle Patienten mit einer R1/R2-Resektion (n=17) wurden ausgeschlossen. Weiterhin wurden alle Patienten, die aufgrund einer Perforation oder Stenose einer unmittelbaren Resektion unterzogen werden mussten, ebenfalls ausgeschlossen (n=1). Insgesamt wurden somit 188 Patienten analysiert. Tabelle 3 zeigt die klinisch-pathologische Charakteristik des Patientenkollektivs auf.

Die durchgeführte Studie wurde von der Ethikkommission der Eberhard-Karls-Universität Tübingen genehmigt (149/2012BO2). Sie ist mit den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki 1964 und deren letzter Revision (2013) konform. Die Teilnahme aller Studierenden war freiwillig. Die Studierenden wurden schriftlich über Inhalt und Ablauf der Studie sowie ihr Recht, die Teilnahme jederzeit abubrechen, ohne negative Konsequenzen zu erfahren, informiert. Von den Teilnehmenden liegen unterschriebene Einverständniserklärungen vor.

Neoadjuvante Radiochemotherapie

Alle Patienten erhielten eine Strahlentherapie, entweder als 3D-konforme oder Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT). Das gängigste Regime bestand aus 28 Fraktionen mit je 1,8Gy und einer daraus folgenden Gesamtdosis von 50,4Gy. Alle Patienten erhielten begleitend eine 5-Fluorouracil (5-FU) -basierte Chemotherapie. Die überwiegende Mehrzahl an Patienten erhielt eine kontinuierliche Infusionstherapie mit 5-FU (225mg/m²/d) über einen sechswöchigen Zeitraum. Seit 2014 wird allen Patienten, die eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, die Empfehlung zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie ausgesprochen. Zwischen 2000 bis 2014 wurde die Empfehlung auf individueller Ebene über eine Entscheidung im interdisziplinären Tumorboard weitergegeben.

Chirurgische Therapie

Alle Patienten wurden einer onkologisch radikalen Resektion unterzogen. Rektumkarzinome, die oral von 10cm ab ano gelegen sind, wurden mittels partieller mesorektaler Exzision (PME) mit Dissektion des Mesorektums 5cm distal des aboralen Tumorrandes reseziert. Tumore unterhalb von 10cm ab ano wurden einer totalen mesorektalen Exzision (TME) zugeführt. Bei tief liegenden Tumoren oder einer Sphinkterinfiltration erfolgte eine abdomino-perineale Rektum-Exstirpation.

Lokalrezidive

Als Lokalrezidive wurden Raumforderungen im kleinen Becken unterhalb des Promontoriums definiert, die nicht als normale oder postoperative Veränderungen interpretiert werden konnten. Eine histologische Sicherung wurde angestrebt, wenn bildmorphologisch eine Größenprogredienz ausgeschlossen wurde.

Statistische Auswertung

Als Datenquelle diente das elektronische Krankenhaus-Dokumentationssystem GapIt sowie iMedOne (seit 2016). Die Informationen wurden gesammelt und in einer gesicherten, anonymisierten Datenbank verarbeitet. Die statistische Auswertung wurde mit Bias für Windows 11.06 und IBM SPSS Statistics Version 24 durchgeführt. Das Gesamt- sowie krankheitsfreie Überleben wurde mittels Überlebensanalyse nach Kaplan Meier durchgeführt.²⁵⁴ Die Gruppenvergleiche in der Überlebenszeitanalyse wurden mit dem Log-Rank-Test durchgeführt.²⁵⁵ Unterschiede zwischen einzelnen Subgruppen wurden mit dem Mann-Whitney-Test berechnet.²⁵⁶ Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Follow-Up

Die Nachsorge sämtlicher Patienten erfolgte analog zur Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie.²⁹ Eine Wiedervorstellung der Patienten erfolgte in halbjährlichen Intervallen innerhalb der ersten 2 Jahre nach Therapie zur Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung mit Bestimmung der Tumormarker sowie einer Computertomographie

Methodik

des Thorax, Abdomens und Beckens. Nach Ablauf von zwei Jahren erfolgte die Wiedervorstellung in jährlichen Intervallen. Siehe hierzu auch Tabelle 4.

Ergebnisse

Patientenkollektiv

Von den 188 eingeschlossenen Patienten waren etwas mehr als die Hälfte (n=104, 55%) männlich und 84 (45%) weiblich. Das mediane Alter betrug 63 Jahre (32-88). Die Tumorphöhe lag im Mittel bei 6cm ab ano (0-16cm) und wurde in drei Gruppen unterteilt (oberes, mittleres und unteres Drittel des Rektums). Dabei befanden sich 40% der Tumore unserer Patientenkohorte im unteren Drittel (n=75), 56% im mittleren Drittel (n=105) und 4% im oberen Drittel (n=8).

In 37,2% der Fälle (n=70) bestand ein arterieller Hypertonus, in 11,2% eine Adipositas (n=21) sowie in 10,1% ein Diabetes. 12 Patienten hatten eine COPD (6,4%), 9 eine benigne Prostatahyperplasie (4,8%) und 5 eine KHK (2,7%). Ein Zweitmalignom bestand in 15 Fällen als Vorerkrankung (n=15, 8,0%). Dabei war das Mammakarzinom am häufigsten (n=3), gefolgt von Lymphomen (n=2). In jeweils einem Fall bestanden ein Ovarialkarzinom, ein papilläres Schilddrüsenkarzinom, ein Endometriumkarzinom, ein Nierenzellkarzinom, ein Prostatakarzinom, ein Osteosarkom, ein Larynxkarzinom, ein Plasmozytom sowie ein Melanom in der Vorgeschichte (jeweils n=1).

Initiale Tumorstadien vor neoadjuvanter Behandlung

Die initial erhobenen, prätherapeutischen Tumorstadien sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Zirka zwei Drittel der Tumore wurden klinisch/radiologisch anhand

Ergebnisse

der Infiltrationstiefe einem T3- Stadium (n=145, 78%) zugeordnet. Beim Großteil der Patienten (n=133, 71%) lag ein UICC-Stadium III vor, mit Dominanz des Stadiums 3c (n=74, 39%).

Tumorstadien postoperativ

Die postoperative Tumorformel wurde, wie in Tabelle 6 dargestellt, entsprechend der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate häufig korrigiert. In den meisten Fällen fand sich ein Tumor-Downstaging, so dass bezüglich des UICC-Stadiums in 82% ein niedrigeres Stadium postoperativ vorlag (n=156) sowie bezüglich der T-Klassifikation in 66% der Fälle (n=124) ein Downstaging erreicht werden konnte.

Operation

Alle Patienten wurden einer onkologisch radikalen Resektion unterzogen.

In den meisten Fällen konnte dies durch eine anteriore Resektion erreicht werden (LAR, n=147, 78,2%). Ein protektives Ileostoma wurde in 106 (57,3%) Fällen angelegt.

Ab dem Jahr 2012 wurden die Eingriffe hauptsächlich laparoskopisch durchgeführt.

Dies konnte ab diesem Zeitpunkt in 88,2% der Fälle (n=60) erfolgen, in 7 Fällen (11,1%) musste eine Konversion auf ein offenes Vorgehen erfolgen.

Aufgrund sehr tief liegender Tumore unter 5 cm ab ano und/oder einer

Sphinkterinfiltration mussten 36 Patienten (19,5%) einer abdomino-perinealen

Exstirpation unterzogen werden. Die operativen Eingriffe wurden in einem Intervall von 6-8 Wochen (median 6,14) nach Abschluss der neoadjuvanten

Radiochemotherapie durchgeführt.

Ergebnisse

Der stationäre Aufenthalt betrug im Mittel 17,3 Tage (7-80 Tage, median 15 Tage). In 37,8% der Fälle zeigten sich postoperative Komplikationen (n=71). Davon zeigten sich behandlungsbedürftige Wundheilungsstörungen am häufigsten (n=29, 15,4%). Eine Anastomoseninsuffizienz fand sich in 14,4% der Fälle (n=27). Durch das Stoma bedingte Komplikationen fanden sich in 8% der Fälle (n=15).

Adjuvante Therapie

Insgesamt erhielten 100 Patienten in unserem Patientenkollektiv eine adjuvante Chemotherapie (n=100, 53%). Bei den übrigen Patienten erfolgte eine leitliniengerechte Nachsorge.

Tumor-Rezidive

Nach einem medianen Follow-Up von 88,5 Monaten fand sich bei 38 Patienten ein Rezidiv bzw. Tumorprogress (20,2%). Davon hatten 15 (8%) Patienten ein Lokalrezidiv. Dies entspricht einer Lokalrezidiv-Rate von 8%. Zwölf Patienten (6,4%) entwickelten Metastasen in der Leber und 7 (3,7%) Lungenmetastasen. Drei Patienten entwickelten simultan Rezidive unterschiedlicher Lokalisation in Lunge, Leber, Nebenniere sowie cerebral (1,6%). Bei einem Patienten wurde ausschließlich eine zervikale Lymphknotenmetastase als einzige Rezidivlokalisierung beobachtet. Das kumulative Auftreten von Rezidiven ist in Tabelle 7 dargestellt. Das kumulative Auftreten der distalen sowie lokalen Rezidive kann in Abbildung 1 eingesehen werden. In Abbildung 2 ist der zeitliche Verlauf der Inzidenz dargestellt.

Ergebnisse

Die mediane Zeit zwischen Resektion und dem Auftreten eines Lokalrezidives lag bei 23 Monaten (6-135 Monate, SD 45). Es fand sich kein signifikanter Unterschied im Mann-Whitney-U-Test im initialen T-Status zwischen Patienten ohne Lokalrezidiv und solchen, die ein Lokalrezidiv entwickelt haben ($p=0.46$).

Im postoperativen T-Status verteilten sich die Patienten mit einem Lokalrezidiv auf ein ypT2-Status und ypT3-Status in jeweils 7 Fällen ($n=7$, 3,7%). In einem Fall bestand postoperativ ein ypT4-Status ($n=1$, 0,5%). Bei Patienten mit einem ypT0- ($n=32$) und ypT1-Status ($n=17$) zeigten sich keine Lokalrezidive.

Der Nodalstatus war Ausschlag gebend für das Auftreten von Rezidiven. In der Subgruppe der Patienten mit positiven Lymphknoten ($n=44$, 23,4%) entwickelten 17 Patienten ein Rezidiv (38,6%) während in der Subgruppe der nodal-negativen Patienten ($n=144$, 76,6%) lediglich 14,6% ($n=21$) an einem Rezidiv erkrankten ($p=0.001$). Betrachtet man nur die Lokalrezidive, so fand sich eine Tendenz zum Auftreten bei nodal-positiven Patienten, auch wenn diese nicht statistisch signifikant war (13,6% Lokalrezidive bei nodal-positiven Patienten ($n=6$) im Vergleich zu 6,3% bei nodal-negativen Patienten ($n=9$, $p=0.16$).

Die meisten Lokalrezidive wurden in den ersten 3 Jahren postoperativ beobachtet ($n=9$, 60%), weitere zwei Lokalrezidive wurden nach 5 Jahren entdeckt (73,3%). Nach 9 Jahren Follow-Up fanden wir vier weitere Fälle mit einem Lokalrezidiv. Dies entspricht 26,7% der Lokalrezidive, die erst nach 9 Jahren aufgetreten sind. Im Zeitraum zwischen den frühen und späten Rezidiven fanden wir in unserem Patientenkollektiv interessanterweise keine Lokalrezidive. Patienten mit späten Lokalrezidiven sind in Tabelle 8 gelistet.

Ergebnisse

Die zeitliche Entwicklung der Rezidive war dabei signifikant unterschiedlich. Fernmetastasen entwickelten sich im Median nach 17 Monaten signifikant früher, während Lokalrezidive im median erst nach 23 Monaten auftraten ($p=0.022$).

Unsere Lokalrezidive fanden sich in den allermeisten Fällen als extraluminales Tumorwachstum ($n=14$). Lediglich in einem Fall zeigte sich ein intraluminales Tumorrezidiv 99 Monate nach der Resektion im Bereich der Anastomose ($n=1$).

Spätrezidive

Unter dem Begriff Spätrezidive summieren wir Rezidive, die nach dem Zeitraum einer regelhaften Nachsorge auftreten. Von den vier Patienten mit einem Spätrezidiv konnte in unserem Patientenkollektiv lediglich in einem Fall eine erneute kurative Resektion in Form einer abdomino-perinealen Exstirpation durchgeführt werden. Die Patientin ist weiterhin am Leben. Sie wurde im September 2008 einer anterioren Resektion im Alter von 73 Jahren unterzogen. Das initiale Staging ergab einen cT3N2-Tumor 5cm ab ano. Histologisch fand sich nach der Resektion ein ypT2-Tumor ohne Lymphknotenbefall (0/23 Lymphknoten). Aufgrund starker Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie wurde eine adjuvante Chemotherapie seitens der Patientin abgelehnt. Die reguläre, leitliniengerechte Nachsorge blieb ohne Hinweis für ein Rezidiv. Im Rahmen einer regulären Vorsorgekoloskopie fand sich schließlich im Januar 2017, 99 Monate nach dem Rektumeingriff, ein endoluminales Rezidiv im Bereich der Anastomose. Nach Ausschluss von Fernmetastasen wurde die abdomino-perineale Exstirpation durchgeführt. Nachdem sich histologisch eine Infiltration der Vagina-Hinterwand zeigte, musste eine Nachresektion erfolgen. Insgesamt konnte so eine R0-Resektion erreicht werden.

Im weiteren Verlauf fand sich im Mai 2018 eine präsakrale Formation, 16 Monate nach

Ergebnisse

der Rezidiv-Resektion. Eine CT-gesteuerte Biopsie war nicht durchführbar, ein PET-Scan konnte eine Malignität nicht sicher nachweisen, so dass im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards eine engmaschige Verlaufskontrolle empfohlen wurde. Nach weiteren 19 Monaten fand sich die Raumforderung weiterhin größenkonstant.

Eine zweite Patientin erhielt eine Strahlentherapie als Brachytherapie bei einem histologisch gesicherten Spätrezidiv. Initial wurde bei der Patientin im Alter von 68 Jahren eine anteriore Resektion im August 2004 nach neoadjuvanter Bestrahlung und Chemotherapie durchgeführt, nachdem das Staging eine T3N0-Situation ergeben hatte. Histologisch fand sich ein nodal negativer Tumor mit einem ypT2-Status. Die Patientin erhielt keine adjuvante Chemotherapie, die reguläre Nachsorge verlief ohne Anhalt für ein Rezidiv. Aufgrund vaginaler Blutungen im Jahr 2013 wurde die weitere Diagnostik eingeleitet. Eine Biopsie bestätigte ein Rezidiv am Introitus vaginae 108 Monate nach der anterioren Resektion. Nach palliativer Brachytherapie verstarb die Patientin nach weniger als einem Jahr im August 2014 an Ihrem Tumorleiden.

Ein drittes Spätrezidiv mit Infiltration des Ureters sowie der Harnblase wurde bei einem männlichen Patienten nach anteriorer Resektion, die im Juli 2001 erfolgt ist, diagnostiziert. Obwohl postoperativ ein ypT2ypN1-Tumor histologisch gesichert wurde, lehnte der damals 76-jährige Patient eine adjuvante Chemotherapie ab. Innerhalb der folgenden 5 Jahren zeigte sich die reguläre Nachsorge unauffällig. Aufgrund steigender Tumormarker, die außerhalb der Nachsorge bestimmt wurden, wurde im Jahr 2012 eine erneute Diagnostik durchgeführt. Eine Computertomographie bestätigte ein laterales Lokalrezidiv 135 Monate nach der Rektumresektion. Das entsprechende CT-Bild kann der Abbildung 3 entnommen werden. Eine histologische Sicherung erfolgte durch eine transanale Biopsie. Die darauffolgende Therapie bestand aus einer ausgedehnten Resektion unter Mitnahme der Urethra und Harnblase, nachdem eine erneute lokale Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie vorausgegangen war. Eine R0-Resektion war dennoch nicht möglich. Der Patient

Ergebnisse

entwickelte in der Folge pulmonale Metastasen und erhielt eine weitere Strahlentherapie. Schließlich verstarb der Patient 5 Jahre nach der Rezidiv-Diagnose im Jahr 2017 (im Alter von 92 Jahren).

Der vierte, männliche Patient entwickelte ein Spätrezidiv in Form einer präsakralen Raumforderung. Der zum Zeitpunkt der initialen Therapie 68-jährige Patient erkrankte an einem tief-sitzenden T4-Tumor mit bereits bestehender Stenose, so dass zunächst ein doppeläufiges Kolostoma angelegt wurde und die neoadjuvante Radiochemotherapie eingeleitet wurde. Die Resektion erfolgte in Form einer abdomino-perinealen Exstirpation im September 2001, nachdem das Restaging einen ypT3-Tumor ohne Hinweis auf Lymphknotenbefall aufzeigte. Eine adjuvante Chemotherapie lehnte der Patient ab, die reguläre Nachsorge war unauffällig. Aufgrund perinealer Schmerzen wurde im Jahr 2012 eine Computertomographie angefertigt. Hier fand sich eine neu aufgetretene, präsakrale Raumforderung. Das entsprechende Computertomographie-Bild kann in Abbildung 4 eingesehen werden. Eine CT-gesteuerte Biopsie sicherte das Spätrezidiv 126 Monate nach der abdomino-perinealen Exstirpation. Die empfohlene palliative Strahlentherapie wurde seitens des Patienten gut toleriert, eine Chemotherapie wurde abgeschlossen. Leider blieb der therapeutische Erfolg aus. Der Patient verstarb im September 2013, 18 Monate nach der Rezidiv-Diagnose.

Krankheitsfreies- sowie Gesamtüberleben

Das Überleben (OS) nach 5 Jahren im gesamten Patientenkollektiv lag bei 79,2%, nach 10 Jahren bei 58,5%. Es fand sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben abhängig vom pathologischen Nodalstatus mit einem deutlich schlechteren Überleben von Patienten mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen. Bei nodal-negativen

Ergebnisse

Patienten lag das 5-Jahres Gesamtüberleben bei 84,1% versus 63,0% bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Das 10 Jahres Überleben lag bei nodal-negativen Patienten bei 64,0% im Vergleich zu 40,9% bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Die Unterschiede der Subgruppen waren hierbei statistisch signifikant ($p=0.001$). Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Nodalstatus ist in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

Das krankheitsfreie Überleben des gesamten Patientenkollektivs lag nach 5 Jahren bei 72,6%, nach 10 Jahren bei 53,3%. Auch hier zeigte sich ein Unterschied abhängig vom Nodalstatus: Patienten mit Lymphknotenmetastasen zeigten ein krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren von 49,5% im Vergleich zu 79,7% bei Patienten mit einem ypN0-Status ($p<0,001$). Das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit des Nodalstatus ist in Abbildung 6 dargestellt.

Erwartungsgemäß schlechter zeigte sich das Gesamtüberleben von Patienten mit einem Rezidivtumor (metastasiert und/oder lokal) im Vergleich zu rezidiv-freien Patienten. Das 5-Jahres-Überleben bei Patienten ohne Rezidiv lag bei 89,6% im Vergleich zu 41,3% mit Rezidiv. Nach 10 Jahren waren von den rezidiv-freien Patienten noch 66,0% am Leben im Vergleich zu 26,7% der Patienten, die ein Rezidiv entwickelt haben. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($p<0,001$). Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einem Rezidiv (metastasiert und lokal) ist in Abbildung 7 graphisch dargestellt.

Ein postoperativ niedrigerer T-Status zeigte tendenziell ein besseres Überleben, auch wenn die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren ($p=0.257$). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug für das ypT0-Stadium 86,4%, während es bei ypT3 bei 72,7% lag. Es zeigte sich eine inhomogene Verteilung der unterschiedlichen Stadien mit einem Überwiegen des ypT3-Status ($n=77$, 41%) sowie einem geringeren Vorkommen von ypT1-Status ($n=17$, 9%) und ypT4-Status ($n=6$, 3%). Einen detaillierten Überblick

Ergebnisse

über die postoperativen Tumorstadien gibt Tabelle 6 wieder. Weiterhin ist das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom pathologischen T-Status in Abbildung 8 dargestellt.

Neben der Infiltrationstiefe und dem Lymphknotenstatus ist die Tumorlokalisierung (unteres/mittleres/oberes Drittel) für das Gesamtüberleben entscheidend. Im oberen Drittel lag die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 85,7% und im mittleren Drittel bei 83,8%, während sie im unteren Drittel mit 72,1% am schlechtesten ausfiel. Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen dem mittleren und dem unteren Drittel ($p=0.09$). Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung ist in Abbildung 9 graphisch dargestellt. Das krankheitsfreie Überleben zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem mittleren Drittel mit 77,3% und dem unteren Drittel mit 67,2% ($p=0.011$). Das obere Drittel lag bei 58,3% am schlechtesten, zeigte aber keine Signifikanz im Unterschied zwischen dem mittleren und unteren Drittel ($p=0.461$). (Tabelle 9).

Zirkumferentieller Resektionsrand (CRM)

Zur Infiltration des zirkumferentiellen Resektionsrandes (CRM) liegen aufgrund der weit in die Vergangenheit reichenden Zeitspanne lediglich in 46,3% der Fälle Daten vor ($n=87$). Davon konnten in 82 Fällen negative Resektionsränder mit einem Abstand des Tumors von über 1 mm zum Resektionsrand nachgewiesen werden (43,6%), in 5 Fällen war eine Infiltration des Resektionsrandes nachweisbar. In der Gruppe der Lokalrezidive waren in 2 Fällen positive zirkumferentielle Resektionsränder nachweisbar, in 4 Fällen lagen Daten zu negativen Resektionsrändern vor. In 9 Fällen ist der CRM aus dem pathologischen Befund nachträglich nicht eruierbar.

Ergebnisse

Auch bezüglich der TME-Qualität liegen Daten der histologischen Aufarbeitung nur in 46,8% der Fälle vor (n=88). Davon waren 51,1% als Mercury-Grad 1 (gut) (n=45), 33% als Mercury-Grad 2 (n=29) und 15,9% als Mercury-Grad 3 (schlecht) (n=14) eingestuft. Jene Patienten mit Lokalrezidiven wiesen in 3 Fällen ursprünglich eine qualitativ gute TME (Mercury-Grad 1), in jeweils einem Fall eine moderate und eine schlechte TME-Qualität (Grad 2 und 3 nach Mercury-Studie) auf. In 10 Fällen liegen dahingehend keine pathologischen Daten vor.

Diskussion

Der Focus dieser Arbeit ist auf die Analyse von Spätrezidiven bei Patienten mit Rektumkarzinomen gesetzt, die einer neoadjuvanten Vorbehandlung in Form von Radiochemotherapie gefolgt von einer kurativen Resektion unterzogen wurden. Die Vermutung liegt nahe, dass besonders neoadjuvant vorbehandelte Rektumkarzinome dazu neigen, Rezidive auch nach der vorgeschriebenen, routinemäßigen Zeitspanne der Nachsorge zu entwickeln. Insgesamt wurde ein Patientenkollektiv von n=188 in diese retrospektive Single-Center-Studie eingeschlossen und eine kleine Subgruppe identifiziert, die tatsächlich Spätrezidive entwickelt hat. Diese Arbeit sollte zu weiteren Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven Anlass geben.

Die Überlebensdaten des Patientenkollektivs sind im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien: Ein 5 Jahres-Gesamtüberleben (OS) aller Patienten von 79,2% liegt im Rahmen der Studienergebnisse von Sauer et al. (76%) sowie im Bereich der Daten des deutschen Krebsregisters mit 85,9% im Falle eines lokalisierten und 61,9% eines regional fortgeschrittenen Rektumkarzinoms.^{14,47} Auch das 3-Jahres-Überleben des Patientenkollektivs mit 85,5% ist vergleichbar mit 86,7% des laparoskopischen- und 83,6% des konventionellen Armes der COLOR-II-Studie.¹⁶³

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) der Studienpopulation liegt nach 5 Jahren bei 72,6% und ist damit im Einklang mit publizierten Daten von 68% im neoadjuvanten Arm der CAO/ARO/AIO-94-Studie.⁴⁷ Das krankheitsfreie Überleben liegt nach 3 Jahren in dieser Studie bei 76,9% und ist mit den Daten der COLOR-II-Studie (74,8% laparoskopisch, 70,8% konventionell) und der COREAN-Studie (79,2% laparoskopisch, 72,5% konventionell) ebenfalls vergleichbar.^{160,163}

Diskussion

Der signifikante Unterschied im Überleben in Abhängigkeit vom Nodalstatus bestätigt ebenfalls die Daten anderer Studien. Die gepoolten Daten der 5 großen europäischen Studien ergaben ein 5 Jahres-Überleben bei pathologisch nodal-negativen Patienten von 77,9%, während nodal-positive Patienten ein signifikant schlechteres Überleben von 53,1% zeigten. Unsere Ergebnisse spiegeln dies mit 84,1% und 63,0% sehr gut wider. Analog dazu lag das krankheitsfreie Überleben in den Studien bei 65,7% (N-) sowie 40,2 (N+) im Vergleich zu 79,7% bei nodal-negativen Patienten und 49,5% bei Patienten mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen.²¹¹

Im Hinblick auf das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben zeigen unseren Daten ein besseres Outcome für niedrige ypT-Stadien mit einem exzellenten 5-JÜR von 86,4% für ypT0-Stadien, allerdings ohne statistische Signifikanz ($p=0.257$).

Das Fehlen einer statistischen Signifikanz ist als Folge der inhomogenen Verteilung der unterschiedlichen Stadien mit einem Übergewicht an ypT3 ($n=77$, 41%) sowie der kleinen Zahl von ypT1- ($n=17$, 9%) und ypT4-Status ($n=6$, 3%) zu werten.

Das Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation zeigte in unserem Patientenkollektiv deutlich erkennbare Unterschiede. Es fand sich ein besseres Überleben bei Tumoren des mittleren Drittels (83,8% im Gesamtüberleben sowie 77,3% im krankheitsfreien Überleben) im Vergleich zu denen des unteren Drittels (72,1% OS; 67,2% DFS).

Auch hier findet sich eine inhomogene Verteilung des Kollektivs mit einer Tumorlokalisation in den meisten Fällen im mittleren Drittel ($n=105$, 56%) sowie in den seltensten Fällen im oberen Drittel ($n=8$, 4%). Dies ist größtenteils der Indikation zur neoadjuvanten Radiochemotherapie geschuldet, da die deutsche Leitlinie für die Durchführung der Therapie im oberen Drittel einen individuellen Spielraum lässt.²⁹ Diese statistische Unterrepräsentation der Tumore im oberen Drittel führt dazu, dass das 5-Jahres-Gesamtüberleben sowie das krankheitsfreie Überleben im oberen Rektumdrittel gleich bis schlechter zu den Ergebnissen der Tumore im mittleren Drittel

Diskussion

liegt. Einen signifikanten Überlebens-Unterschied nach Tumorlokalisation mit dem schlechtesten Ergebnis für distale Tumore bestätigten auch die gepoolten Daten der europäischen Studien mit einem 5 JÜR von 64,7%, 71,5% und 74,3% und einem krankheitsfreien Überleben von 52,6%, 60,8% und 55,6% für das untere, mittlere und obere Rektumdrittel.²¹¹

Eine Erklärung für diese Ergebnisse liegt in der Tatsache, dass distal gelegene Tumore operativ schlechter zugänglich sind sowie häufiger eine abdomino-perineale Exstirpation notwendig machen, die im Vergleich zur anterioren Resektion onkologisch häufig schlechtere Resultate ergibt.^{153,239,242}

Zudem stellt die tiefe Lokalisation des Primärtumors ein erhöhtes Risiko für laterale Lymphknotenmetastasen dar.^{172,179,257}

Im Gegensatz zur neoadjuvanten Radiochemotherapie wird in Japan die laterale Lymphknotendisektion als empfohlenes und etabliertes Vorgehen beim tief-
liegenden, fortgeschrittenen Rektumkarzinom angesehen. Der Hauptgrund hierfür wird in der hohen Rate an positiven lateralen Lymphknoten bei T3- und T4-Karzinomen von bis zu 18,1% gesehen.¹⁷²

Eine randomisiert-kontrollierte Studie konnte bei vergleichbarer Komplikationsrate die Überlegenheit der lateralen Lymphknotendisektion im Vergleich zur alleinigen TME im krankheitsfreien Überleben nach 5 Jahren nicht dokumentieren (73,3% versus 73,4%).

Allerdings fand sich eine signifikant geringere Rate an Lokalrezidiven in der Gruppe nach lateraler Lymphknotendisektion (87,7% im Vergleich zu 82,4%, $p=0.024$).¹⁶⁹

Diese Signifikanz konnte durch eine andere Arbeit nicht bestätigt werden (5,8% versus 6,9%). Präsakral gelegene Rezidive fanden sich seltener nach LLND im Vergleich zur klassischen TME mit neoadjuvanter Radiochemotherapie (0,6% vs. 3,7%). Lokale Rezidive traten nach neoadjuvanter Therapie deutlich verzögert im Vergleich zur alleinigen TME auf (2,6 vs. 1,5 Jahre).¹⁷³

Diese Ergebnisse stützen die Hypothese dieser Arbeit, dass durch eine neoadjuvante Therapie Lokalrezidive verzögert auftreten. Auf Grund der langen Beobachtungszeit bis in das Jahr 2000 zurück, fehlen in unserem Patientenkollektiv bei sehr vielen Patienten

Diskussion

prätherapeutische MRT-Untersuchungen. Deshalb ist es schwer, eine Aussage darüber zu treffen, ob laterale Lymphknotenmetastasen im untersuchten Kollektiv eine Rolle im Auftreten von Lokalrezidiven und besonders späten Lokalrezidiven spielen. Von den insgesamt 15 Patienten mit einem Lokalrezidiv liegen lediglich in 8 Fällen prätherapeutische MRT-Bilder vor, in 3 Fällen wurden dabei Metastasen-suspekte, laterale Lymphknoten beschrieben.

Es gibt allerdings unterschiedliche Angaben zum Auftreten von lateralen Lymphknotenmetastasen in Europa und Asien. Wie bereits erwähnt, ist eine neoadjuvante Radiochemotherapie im asiatischen Raum weit weniger Standard. Damit sind die Ergebnisse nur in begrenztem Ausmaß übertragbar.

Erwartungsgemäß trat die überwiegende Mehrzahl von Tumorrezidiven innerhalb der ersten 3 Jahre nach Resektion auf. Dabei fanden sich diese hauptsächlich in Form von Lebermetastasen sowie Lokalrezidiven wieder. Die meisten Fernmetastasen waren in der Leber (n=12, 6,4%) lokalisiert, gefolgt von Lungenmetastasen in 7 Fällen (3,7%). Reine Lokalrezidive fanden sich in 15 Fällen (8,0%).

Diese Rezidiv-Raten spiegeln die Ergebnisse anderer Studien wider. Eine Arbeit von Ikoma et al. beschreibt das Auftreten von Rezidiven nach einem Follow-Up von 8 Jahren bei 735 Patienten mit 20,8%, also vergleichbar zu den 20,2% dieser Arbeit. Hierbei fanden sich die Metastasen mit 9,6% hauptsächlich in der Lunge, gefolgt von Lebermetastasen in 5,9%. Lokalrezidive wurden in 5,1% der Fälle beschrieben. Auch in der Arbeit von Ikoma et al. traten die meisten Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre auf (63,6%). Nur in 7,3% (n=11) der Fälle fanden sich Rezidive erst nach 5 Jahren im Follow-Up wieder, fünf dieser Fälle waren reine Lokalrezidive.²¹⁵

Das spätere Auftreten von Lungenmetastasen wird häufig beobachtet. Eine koreanische Studie fand ein unterschiedliches Verteilungs-Muster von Fernmetastasen je nach Beobachtungszeitraum. Im Zeitraum nach 5 Jahren waren es hauptsächlich

Diskussion

Lungenmetastasen mit 58,3% (im Vergleich zu 32,8% innerhalb der ersten 5 Jahre), während Lebermetastasen nur in 12,5% der Fälle nach 5 Jahren gesehen wurden (im Vergleich zu 36% in den ersten 5 Jahren). Auch in der Arbeit von Seo et al. fanden sich 84,4% der Rezidive innerhalb der ersten 3 Jahre, vergleichbar mit den Daten der vorliegenden Arbeit (78,9% nach 3 Jahren, n=30). In nur 4,3% der Fälle traten Rezidive später als 5 Jahre auf.²⁵⁸

Im untersuchten Patientengut sind Fernmetastasen in der Lunge seltener als in der Leber aufgetreten. Insgesamt ist die Anzahl der Fernmetastasen jedoch gering, so dass in der Verteilung nicht ein Überwiegen von Lungenmetastasen, wie in den oben genannten Studien, resultiert.

Im untersuchten Patientenkollektiv fanden wir in 4 Fällen Rezidive, welche nach über 9 Jahren Follow-Up entdeckt wurden (n=4, 2,1%). In der Kohorte der Patienten mit einem Rezidiv entsprechen diese 4 sehr spät aufgetretenen Rezidive einem Prozentsatz von 10,5%. Dabei handelte es sich in allen 4 Fällen um Lokalrezidive. In der Kohorte der Patienten mit einem Lokalrezidiv sind 26,7% der Lokalrezidive nach 9 Jahren und somit sehr spät entstanden.

Interessant ist das zeitliche Auftreten der Rezidive. Unsere Daten zeigen ein signifikant späteres Auftreten von Lokalrezidiven im Vergleich zu Fernmetastasen. Erstere entstanden im median nach 23 Monaten, während Fernmetastasen schon nach 17 Monaten gesehen wurden (median, p=0.022).

Auch in der Arbeit von Ikoma et al. war das Auftreten von Rezidiven je nach Lokalisation deutlich unterschiedlich. So fanden sich zunächst Lebermetastasen im median nach 11,2 Monaten, danach Lungenmetastasen nach median 18,2 Monaten, schließlich gefolgt von Lokalrezidiven nach median 24,7 Monaten (p=0.001).²¹⁵ Dies entspricht nahezu exakt unseren Daten.

Diskussion

Langzeitergebnisse einer der größten Studien zur Radiochemotherapie von Sauer et al. unterstützen unsere Beobachtungen mit einer Zunahme der Lokalrezidive nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie im Verlauf der Beobachtungszeit. Nach fünf Jahren Beobachtungszeit fanden sich in dieser Publikation Lokalrezidive in 4,7%, nach 10 Jahren Beobachtungszeit stiegen diese auf 6,8%. In der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten zeigte sich gleichzeitig ein deutlich späteres Auftreten der Lokalrezidive mit einer annähernd doppelt so langen Zeit bis zur Detektion im median (30,7 im Vergleich zu 18,7 Monaten). Trotz der zahlenmäßig nur geringen prozentualen Zunahme der Lokalrezidive im Verlauf kann hierdurch eine Verzögerung der Lokalrezidive im Gegensatz zu einer vollständigen Vermeidung nach neoadjuvanter Therapie angenommen werden. Patienten nach Radiochemotherapie (prä- und postoperativ) zeigten eine Lokalrezidiv-Rate von 9% in einer Beobachtungszeit länger als 5 Jahre. Dies ist vergleichbar mit einer Lokalrezidiv-Rate der vorliegenden Studiengruppe von 8% nach 9 Jahren im Vergleich zu 5,9% nach 5 Jahren. Die TME-Gruppe ohne Radiochemotherapie in der Studie von Sauer et al. hatte im Vergleich dazu eine Lokalrezidivrate von 11% nach mehr als 5 Jahren.²⁵⁹

Eine Studie von Marin et al. zeigte ebenfalls späte Lokalrezidive nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und verglich diese Patienten mit einer Subgruppe ohne neoadjuvante Behandlung. Dabei zeigte sich der Benefit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie im Auftreten von Lokalrezidiven im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren als signifikant besser. Nach 10 Jahren des Follow-Up war der Benefit allerdings nicht mehr signifikant unterschiedlich, der Vorteil der neoadjuvanten Vorbehandlung nahm im zeitlichen Verlauf also ab. Die Lokalrezidiv-Rate lag bei 3,5% innerhalb von 5 Jahren in der Radiochemotherapie-Gruppe im Vergleich zu 9,2% in der Gruppe ohne neoadjuvante Behandlung. Nach 10 Jahren Beobachtungszeit stieg die Lokalrezidiv-Rate in der neoadjuvant vorbehandelten Gruppe auf 6,1%, während die nicht vorbehandelte Gruppe im selben Zeitraum keine weiteren Lokalrezidive entwickelte und die Rate konstant bei 9,2% hielt. Obwohl der Prozentsatz an Lokalrezidiven nach

Diskussion

Bestrahlung geringer war als in der Gruppe ohne Radiochemotherapie, konnte eine statistische Signifikanz nicht mehr nachgewiesen werden ($p=0.014$ nach 5 Jahren, $p=0.1$ nach 10 Jahren). Gleichzeitig sank der Benefit der neoadjuvanten Therapie im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben von 5,7% auf 3,1%.²⁶⁰

Zusammenfassend ist der Nutzen der neoadjuvanten Therapie für die Entstehung von Lokalrezidiven zeitlich begrenzt und verliert mit Zunahme der Beobachtungszeit an Relevanz. Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen ist auch die Beobachtung, dass eine neoadjuvante Strahlentherapie mit einer Ausnahme bisher keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben demonstrieren konnte. Als einzige Ausnahme ist die schwedische Rektumstudie zu nennen, die einen signifikanten Überlebensvorteil aufzeigen konnte.⁶⁰ Dieser Überlebensvorteil wurde auch nach Langzeitbeobachtung bestätigt.⁵⁸ Dennoch sollten diese Ergebnisse im Nachhinein aufgrund suboptimaler chirurgischer Therapie mit fehlender TME mit Vorsicht interpretiert werden. Die insgesamt hohe Lokalrezidivrate nach neoadjuvanter Vorbehandlung von 11% (im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv von 8%) sowie von 27% ohne neoadjuvante Vorbehandlung unterstützt diese Aussage. Auch das schlechte Gesamtüberleben nach 5 Jahren mit 58% nach neoadjuvanter Behandlung und 48% ohne Vorbehandlung im Vergleich zu 79,2% im untersuchten Patientengut (nach RCT) lässt Rückschlüsse auf eine suboptimale Therapie zu.

Interessanterweise zeigte der "Swedish Rectal Cancer Trial" keine Zunahme der Lokalrezidive nach Langzeitbeobachtung, was gegen unsere Annahme, dass die neoadjuvante Therapie Lokalrezidive lediglich verzögert, spricht. Auch hier sei vermerkt, dass die schwedische Studie eine recht hohe Lokalrezidiv-Rate bereits im kurzen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren aufweist und aufgrund der fehlenden TME die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden sollten. Die Rate an Lokalrezidiven mit 11% in der vorbehandelten Gruppe sowie 27% in der Gruppe ohne Vorbehandlung muss in Relation zu der Rate an „lokalen Fehlern“ (local failure) von Bujko et al. gesetzt werden. Als „lokale Fehler“ wurden in dieser Publikation R2-Resektionen sowie nicht-

Diskussion

resezierte Tumore den Lokalrezidiven subsummiert. Diese zeigten nach neoadjuvanter Strahlentherapie eine vergleichbare Rate von 14,4%.⁶² Eine Lokalrezidivrate von 11% zeigte auch die niederländische Rektumkarzinom-Studie, allerdings hierbei im nicht vorbehandelten Arm, also nach alleiniger TME, im Vergleich zu 5% nach neoadjuvanter Behandlung.⁹⁸

Die Daten dieser niederländischen Rektumkarzinom-Studie lassen zudem bei durchgeführter TME keine Zunahme an Lokalrezidiven in der Langzeitbeobachtung erkennen. Die Rate an lokalen Rezidiven blieb auch nach 12 Jahren proportional, da sowohl die vorbehandelte Gruppe (9%) als auch die Gruppe mit alleiniger TME (11%) eine parallele Zunahme an Lokalrezidiven nach 5 Jahren verzeichnete.⁹⁸ Diese Ergebnisse widersprechen natürlich der Hypothese im eigenen Patientengut, nach der lediglich die Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patienten späte Rezidive entwickelt. Die Vergleichbarkeit der beiden oben genannten Studien mit den eigenen Ergebnissen ist abschließend nur eingeschränkt möglich, weil die neoadjuvante Therapie aus einer alleinigen Kurzzeitbestrahlung ohne Chemotherapie, im Gegensatz zur eigenen Studie oder der von Sauer et al. mit Vorbehandlung durch eine kombinierte Radiochemotherapie bestand.²⁵⁹ Ein Effekt im Hinblick auf das Gesamtüberleben konnte auch in der niederländischen Studie von Willem van Gijn et al. für die neoadjuvante Behandlung nicht nachgewiesen werden.⁹⁸

Der neueste Ansatz einer total neoadjuvanten Therapie in Form einer neoadjuvanten Radio(chemo)therapie sowie der Verabreichung der adjuvanten Chemotherapie noch vor einer kurativen Resektion könnte hingegen tatsächliche Vorteile im krankheitsfreien Überleben erreichen, ist aber noch Gegenstand laufender Untersuchungen.^{123,261}

Ein Vergleich von Markinova et al. zeigte erstaunliche Ergebnisse bei Patienten nach total neoadjuvanter Therapie mit einem signifikanten Vorteil im krankheitsfreien Überleben (DFS) nach 3 Jahren von 85% gegenüber 68% nach neoadjuvanter

Diskussion

Radiochemotherapie und adjuvanter Chemotherapie nach Resektion als „klassischem“ Ansatz ($p=0.032$).¹²²

Durch die Verabreichung der adjuvanten Chemotherapie vor der chirurgischen Resektion verlängert sich das Intervall zwischen der neoadjuvanten Radiochemotherapie und der Resektion und führt dadurch zu einer höheren Rate an pathologischen kompletten Respondern (pCR). In der Arbeit von Garcia-Aguilar et al. fand sich durch die Verabreichung der systemischen Chemotherapie mit FOLFOX vor der Resektion das beste pathologische Ansprechen in der Gruppe mit 6 Zyklen im Vergleich zu 2 und 4 Zyklen in den total neoadjuvanten Behandlungsgruppen sowie der „klassischen“ neoadjuvanten Radiochemotherapie-Gruppe. Die Rate an Patienten mit einem pathologisch nicht mehr nachweisbaren Tumor im Resektat (pCR) stieg dabei auf 38%.¹¹⁷

Gleichzeitig erhöht das Vorziehen der systemischen Chemotherapie die Rate der Patienten, die eine solche Therapie überhaupt erhalten, da im „klassischen“ Ansatz die Compliance der Patienten im Hinblick auf die adjuvante Therapie deutlich sinkt. Dadurch erhalten, wie auch die vorliegende Studie belegt, lediglich ca. 50% der Patienten eine adjuvante Chemotherapie.^{47,203,204,207}

Im Rahmen einer total neoadjuvanten Therapie ist die Compliance signifikant höher und die Anzahl jener Patienten, die eine systemische Therapie erhalten steigt auf bis zu 94%.¹¹⁸

Ob diese Faktoren auch in ein verbessertes krankheitsfreies sowie Gesamtüberleben überfließen, ist allerdings noch Gegenstand laufender Studien.^{121,123,261}

Obwohl einige Risikofaktoren für späte Rezidive, wie Tumorlokalisierung, Tumorstadium, präoperative CEA-Spiegel, Lymphknotenstatus sowie Tumorperforation berichtet wurden, gibt es kein überzeugendes Argument für das Auftreten von Spätrezidiven.^{48,258}

Diskussion

Der signifikante prognostische Faktor für krankheitsfreies- sowie generelles Überleben ist der pathologische TNM-Status mit einem Focus auf die Anzahl der positiven Lymphknoten sowie eine negative zirkumferentielle Resektionsgrenze.^{48,107,156,243}

Weiterhin ist die Verteilung der befallenen Lymphknoten entscheidend für das Gesamtüberleben, wobei ein deutlich kürzeres Überleben (OS und DFS) mit zentral gelegenen positiven Lymphknoten korreliert ($p < 0,001$).^{228,244}

Auch die anteriore Position des Tumors, aufgrund der dadurch erschwerten Mobilisation, sowie eine Anastomoseninsuffizienz stellen Risikofaktoren für das Entstehen eines Lokalrezidives dar.^{262,263}

Die aktuellen Fassungen der deutschen S3-Leitlinie, der europäischen ESMO-Leitlinie, der amerikanischen NCCN-Leitlinie sowie der japanischen JSCCR-Leitlinie empfehlen übereinstimmend eine Nachsorge länger als 5 Jahre nach Resektion.^{29,30,53,264}

Eine intensivierete Nachsorge mit Bestimmung von CEA, Sonographie oder CT-Diagnostik an sich ist im Hinblick darauf sinnvoll, dass ein Rezidiv früher erkannt und operativ behandelt werden kann.²¹⁷⁻²¹⁹ Ein dadurch resultierender Benefit im Gesamtüberleben bleibt dabei allerdings umstritten, da ein Überlebensvorteil durch eine Nachsorge nicht in allen Arbeiten nachgewiesen wurde. So zeigte eine randomisierte, prospektive Studie von Ohlsson et al. vergleichbare Überlebensraten für Patienten, die eine strukturierte Nachsorge erhielten mit 75% im Vergleich zu 67% bei Patienten ohne strukturierte Nachsorge nach 5 Jahren ($p=0.264$) bei insgesamt jedoch wenig Patienten ($n=107$).²⁶⁵

Eine weitere Arbeit mit einem ähnlich großen Patientenkollektiv konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben durch eine intensivierete Nachsorge unter Zuhilfenahme von Endoskopie, Sonographie und Computertomographie verglichen mit einer einfachen Nachsorge (59% versus 54% im 5 JÜR) nachweisen.²⁶⁶

An einem größeren Patientenkollektiv ($n=597$) konnte eine prospektive Studie trotz früher erkannten Rezidiven sowie daraus resultierend häufiger durchgeführten

Diskussion

Rezidiv-Operationen in der Nachsorge-Gruppe ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben nachweisen. Es fand sich ein 5 Jahres Gesamtüberleben von 70% in der Nachsorge-Gruppe und 68% in der Gruppe ohne Nachsorge ($p=0.48$).²¹⁹

Zusammenfassend überwiegen jedoch die Arbeiten, die den Nutzen einer Nachsorge auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben belegen.

So fand sich ein Überlebensvorteil bei Patienten, die ihre Nachsorgeuntersuchungen regelmäßig in Anspruch nahmen (definiert als über 70% der geplanten Termine) gegenüber Patienten, die an ihren Untersuchungen unregelmäßig teilnahmen, sowie derer, die keinerlei Nachsorge durchführen ließen. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 79%, 76% und 54% für Patienten ohne Nachsorge ($p<0.001$). Dieser Effekt konnte auch im 10-Jahres-Gesamtüberleben eindeutig nachgewiesen werden.²⁶⁷

Eine Metanalyse von Renehan et al. konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einer Reduktion der Sterblichkeit um 9%-13% nachweisen.²²¹ Eine weitere Metaanalyse bestätigt das bessere Gesamtüberleben mit einer intensivierten Nachsorge im Vergleich zu keiner Nachsorge.²²²

Eine weitere prospektive, randomisierte Studie bestätigte diese Ergebnisse und belegte einen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Re-Operationen aufgrund eines Rezidivs sowie dem Gesamtüberleben.²¹⁸

Insbesondere nimmt die Bestimmung des CEA-Wertes im Serum sowie die Durchführung einer Computertomographie einen besonderen Stellenwert in der Nachsorge ein. Beide Tests führen zu einer früheren Erkennung von Rezidiven und folglich zu kurativen Resektionen. Interessanterweise konnte durch die Kombination beider Tests kein weiterer Benefit gezeigt werden.²²⁰

Der anfänglich erhebliche Kostenfaktor, den die CEA-Bestimmung im Rahmen der Nachsorge darstellte, ist durch die liberale, breite Nutzung mittlerweile nicht mehr ausschlaggebend.²⁶⁸ Es zeigte sich sogar, dass die CEA-Bestimmung einen kostengünstigen Indikator für Rezidive im Rahmen der Nachsorge darstellt.^{220,269}

Diskussion

Insgesamt sprechen die generell gute Akzeptanz sowie ein positiver psychischer Effekt und die daraus resultierende Lebensqualität von Patienten für eine strukturierte Nachsorge.²⁷⁰

Die Resektion von distalen Rezidiven ist technisch machbar und führt zu einem höheren Gesamtüberleben (51% vs. 13%, $p=0.001$). Selbst im Falle der Notwendigkeit einer totalen Beckenexenteration kann meist eine R0-Situation mit gutem Gesamtüberleben erreicht werden.^{226,227}

Nahezu sämtliche verfügbaren Daten über Langzeitergebnisse nach kurativer Rektumresektion sind durch ein Follow-Up von 5 Jahren limitiert. Nach neoadjuvanter Therapie treten Lokalrezidive aber deutlich später auf. Wir gehen davon aus, dass eine Verlängerung des bisher empfohlenen Nachsorge-Zeitraumes solche Spätrezidive früher erkennen lässt und eine höhere Rate an R0-Resektionen ermöglicht. In der vorliegenden Arbeit konnte nur einer von vier Patienten mit einem lokalen Spätrezidiv kurativ reseziert werden. Eine verlängerte Nachsorge hätte vermutlich diese Rate deutlich erhöht, auch wenn hierzu weitere Untersuchungen notwendig sind.

Natürlich muss in diesem Zusammenhang das Kosten-Nutzen-Verhältnis berücksichtigt werden. Es finden sich allerdings nur wenige publizierte Daten zu diesem Thema. Eine ältere Arbeit wertete das norwegische Programm in Form von jährlichen Röntgenuntersuchungen der Lunge sowie Sonographien der Leber und vierteljährlichen Rektoskopien mit Bestimmung des CEA -Wertes über 4 Jahre sowie einer kompletten Koloskopie nach einem Jahr als kosteneffektiv.²⁶⁸ Die Kosten für ein gewonnenes Lebensjahr wurden auf 9.525-16.192 £ berechnet, inflationsbereinigt entspricht dies heute etwa 20.000-24.000€. Das Nachsorgeprogramm ähnelt der aktuellen Empfehlung der deutschen Leitlinie, zeigt aber bezüglich des Einsatzes der Rektoskopie sowie der Bestimmung des CEA-Wertes eine deutlich höhere Frequenz, so dass die deutsche Empfehlung kostengünstiger ausfallen dürfte. Die intensiverte Nachsorge zeigt einen Mehraufwand von 3402 £ (ca. 4.800€ heute, Stand 2020) für

Diskussion

jedes dadurch gewonnene Lebensjahr und wird ebenfalls als kosteneffektiv gewertet.²⁷¹

Sollte die Nachsorge über die aktuell empfohlenen 5 Jahre verlängert werden, wird die Kosteneffektivität aufgrund insgesamt abnehmender Rezidive verständlicherweise auf die Probe gestellt und sollte Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein. Sinnvoll wäre eine zeitliche Expansion der Nachsorge in erster Linie für die Subgruppe von Patienten mit einem neoadjuvant vorbehandelten Rektumkarzinom im UICC-Stadium II-III und nicht die gesamte Patienten-Population der kolorektalen Karzinome. In der vorliegenden Studie ist der Großteil der Rezidive innerhalb von 5 Jahren aufgetreten (89,5%).

Dennoch zeigten sich 10,5% der beobachteten Rezidive in einem Zeitraum außerhalb der regulären Nachsorge. Nur die Hälfte der Patienten mit einem späten Lokalrezidiv fiel symptomatisch auf und wurde deshalb einer weiteren Diagnostik unterzogen.

Somit entgehen Spätrezidive häufig einer Früherkennung und dadurch einer kurativen Behandlungsoption.

Auch ohne vorgegebene Nachsorgeempfehlung sollte insbesondere bei Patienten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie frühzeitig an ein Lokalrezidiv gedacht werden und auch nach Jahren in die differenzialdiagnostischen Überlegungen mit einbezogen werden. Eine personalisierte Nachsorge sollte nach Ablauf der regulären, leitliniengerechten Nachsorge individuell und abhängig von Risikofaktoren angeboten werden.

Die hauptsächliche Limitierung dieser Arbeit ist ihr retrospektiver Charakter sowie die limitierte Zahl Patienten. Weiterhin besteht die potenzielle Möglichkeit für eine Bias, nachdem alle Patienten in unserem Zentrum behandelt wurden.

Zusammenfassung

Die Einführung und breite Akzeptanz der neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCT) bei Rektumkarzinomen hat die Rate an Lokalrezidiven im Vergleich zur alleinigen totalen mesorektalen Exzision (TME) deutlich verringert. Es ist jedoch nach wie vor fraglich, ob die Radiochemotherapie auch das krankheitsfreie- (DFS) und das Gesamtüberleben (OS) verbessert. Ein Lokalrezidiv findet sich meist innerhalb der ersten Jahre nach erfolgter Therapie, so dass eine Nachsorge nach der Resektion in den meisten Leitlinien für 5 Jahre empfohlen wird.

In dieser Arbeit wurden anhand einer prospektiv geführten Datenbank die Follow-Up-Daten aller Patienten mit einem Rektumkarzinom (n=206), die zwischen 2000 bis 2017 am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart eine RCT mit anschließender kurativer Resektion erhielten analysiert. Patienten mit R1/2-Resektionen sowie vorgezogener Operation aufgrund einer Stenose oder Perforation wurden ausgeschlossen (n=18). Die Nachbeobachtungszeit betrug 88,5 Monate im median.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 79,2%, das krankheitsfreie Überleben 72,6% für die gesamte Studienkohorte. Zehn Jahre nach der Operation waren 58,5% aller Patienten am Leben. Das 5-Jahres-OS war für Patienten mit nodal-positiven Tumorstadien (ypN+) mit 63,0% signifikant schlechter im Vergleich zu nodal-negativen mit 84,1%. Nach 10 Jahren betrug das OS 64,0% für nodal-negative Patienten im Vergleich zu 40,9% für nodal-positive Patienten (p=0.001). Das krankheitsfreie Überleben war auch in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich, mit einem 5-Jahres-DFS von 79,7% für nodal-negative Patienten und 49,5% für nodal-positive Patienten (p<0,001). OS und DFS zeigten auch Unterschiede in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius mit einem schlechteren OS und DFS für distale Tumore (<6 cm ab ano) im Vergleich zu Patienten mit einem Tumor im mittleren oder oberen

Zusammenfassung

Drittel. Patienten mit einem Tumor im unteren Drittel hatten ein OS von 72,1% und ein DFS von 67,2% im Vergleich zu einem OS von 83,8% und ein DFS von 77,3% bei Patienten mit einem Tumor im mittleren Drittel (OS $p=0.09$, DFS $p=0.011$).

Insgesamt zeigte sich bei 38 Patienten ein Rezidivtumor (einschließlich Fernmetastasen, entsprechend 20,2% der Patienten). Rezidive zeigten sich dabei vorrangig in Form von Lokalrezidiven ($n=15$, 8%), gefolgt von Leber- ($n=12$, 6,4%) und Lungenmetastasen ($n=7$, 3,7%). Alle Rezidive traten nach einem Median von 19 Monaten (Bereich 2-135, SD 33) auf. Dabei wurden 68,4% aller Rezidive und 53,3% der Lokalrezidive in den ersten zwei Jahren beobachtet. Innerhalb von fünf Jahren traten 89,5% der Rezidive auf ($n=34$). In der Beobachtungszeit zwischen 5 und 9 Jahren nach der Behandlung wurden keine Rezidivtumore beobachtet. Nach 9 Jahren Follow-Up wurden erneut 4 weitere Rezidive diagnostiziert, allesamt Lokalrezidive. Diese 4 späten Lokalrezidive entsprechen dabei 10,5% aller Patienten mit einem Rezidiv und 26,7% aller Patienten mit einem Lokalrezidiv.

Die Daten der vorliegenden Arbeit unterstützen die Hypothese, dass eine neoadjuvante Therapie das Auftreten von Lokalrezidiven von Rektumkarzinomen lediglich verzögert, aber nicht verhindert. Dieses Phänomen könnte so ausgeprägt sein, dass der Nutzen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie im zeitlichen Zusammenhang zu sehen ist und insgesamt seine Gültigkeit verlieren könnte. Eine Verlängerung des Nachsorgeintervalls sollte bei diesem Patientengut ernsthaft diskutiert werden, da eine Resektion im Frühstadium eines Rezidivs im Sinne einer Salvage-Resektion technisch machbar ist und selbst in Form einer Beckenexenteration gute Resultate erwarten lässt. In diesem Patientenkollektiv wurde lediglich die Hälfte der Patienten mit einem späten Lokalrezidiv symptomatisch. Durch eine gezielte Nachsorge könnten mehr Patienten detektiert und einer kurativen Resektion unterzogen werden.

Zusammenfassung

Weitere Untersuchungen sind allerdings notwendig, um den Stellenwert der lateralen Becken-Lymphknoten Dissektion bei der Entstehung von Lokalrezidiven zu definieren und die Rolle einer neoadjuvanten Therapie in Hinblick auf die Verhinderung bzw. den Ersatz für die laterale Lymphknotendissektion festzustellen.

Zusammenfassung

Tabellen

Tabellen

TNM-Klassifizierung	
TNM	Ausdehnung
Tis	Carcinoma in situ
T1	Infiltration der Submukosa
T2	Infiltration der Muscularis propria
T3	Infiltration der Subserosa (intraperitoneale Anteile), Infiltration des perikolischen, perirektalen Fettgewebes (sekundär retroperitoneale Anteile)
T4	Infiltration des viszeralen Peritoneums (T4a) oder anderer Organe/Strukturen (T4b)
N1	1–3 regionäre Lymphknoten
N2a	4–6 regionäre Lymphknoten
N2b	≥7 regionäre Lymphknoten
M1a	Fernmetastasen: Nur ein Organ betroffen
M1b	Fernmetastasen: Mehr als ein Organ betroffen oder Peritonealkarzinose

Tabelle 1: TNM-Klassifizierung

Tabellen

UICC-Stadien des Rektumkarzinoms			
Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
	T3a (< 1 mm)		
	T3b (1 - 5 mm)		
	T3c (5 – 15 mm)		
	T3d (> 15 mm)		
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1 – 2	N1 (1 - 3 betroffene LK)	M0
IIIB	T3 – 4	N1 (1 - 3 betroffene LK)	M0
IIIC	alle T	N2 (≥ 4 betroffene LK)	M0
IV	alle T	alle N	M1

Tabelle 2: UICC-Stadien des Rektumkarzinoms

Tabellen

Patientencharakteristik	
Anzahl Patienten	188
Alter (Jahre, median)	63 (32-88)
Follow-Up (Monate, median)	88,5
Entfernung zur Anocutan-Linie <6cm	75 (40%)
Sphinktererhalt	149 (81%)
Geschlecht	
männlich	104 (55%)
weiblich	84 (45%)
Komorbiditäten	
Arterieller Hypertonus	70 (37%)
Diabetes	19 (10%)
Adipositas	21 (11%)
Stationärer Aufenthalt (Tage, durchschnitt.)	17,3 (7-80)
Komplikationen	
Wundheilungsstörung	29 (15%)
Anastomoseninsuffizienz	27 (14%)
Stoma-assoziierte Komplikationen	15 (8%)

Tabelle 3: Patientencharakteristik

Tabellen

Follow-Up								
Monate	6	12	18	24	36	48	60	
Anamnese	X	X	X	X	X	X	X	X
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X
Bestimmung CEA/CA19-9	X	X	X	X	X	X	X	X
CT (Thorax/ Abdomen/ Becken)	X	X	X	X	X	X	X	X
Koloskopie	X*	X						
* nur bei Fehlen einer kompletten Koloskopie präoperativ								

Tabelle 4: Follow-Up

Tabellen

Staging	
cT Status	
cT1	0 (0%)
cT2	4 (2%)
cT3	145 (78%)
cT4	39 (21%)
UICC Stadium	
Stadium I	0 (0%)
Stadium IIa	40 (21%)
Stadium IIb	11 (6%)
Stadium IIIa	1 (1%)
Stadium IIIb	58 (31%)
Stadium IIIc	74 (40%)
Stadium IV	4 (2%)
Tumor-Lokalisation	
Oberes Drittel	8 (4%)
Mittleres Drittel	105 (56%)
Unteres Drittel	75 (40%)

Tabelle 5: Initiales Staging

Tabellen

Pathologische Resultate	
ypT Status	
ypT0	32 (17%)
ypT1	17 (9%)
ypT2	56 (30%)
ypT3	77 (41%)
ypT4	6 (3%)
ypN Status	
ypN+	44 (24%)
ypN-	144 (77%)
UICC Stadium	
Stadium 0	30 (16%)
Stadium I	60 (32%)
Stadium IIa	49 (26%)
Stadium IIb	4 (2%)
Stadium IIIa	12 (6%)
Stadium IIIb	20 (11%)
Stadium IIIc	10 (5%)
Stadium IV	3 (2%)

Tabelle 6: Pathologische Resultate

Tabellen

Rezidive	
Patienten mit Rezidiv	38 (20,2%)
Leber	12 (6,4%)
Lunge	7 (3,7%)
Lokal	15 (8%)
Multipel	3 (1,6%)
Auftreten der Rezidive (Monate, median)	19
Fernmetastasen	17
Lokalrezidive	23
Lokalrezidive	
Innerhalb 5 Jahren	11 (5,9%)
Zwischen 5 und 9 Jahren	11 (5,9%)
Nach 9 Jahren	15 (8%)

Tabelle 7: Rezidive

Patienten mit Spätrezidiven				
73 Jahre	weiblich	ypT2ypN0	99 Monate	endoluminal
68 Jahre	weiblich	ypT2ypN0	108 Monate	extraluminal
68 Jahre	männlich	ypT3ypN0	126 Monate	extraluminal
76 Jahre	männlich	ypT2ypN0	135 Monate	extraluminal

Tabelle 8: Patienten mit Spätrezidiven

Tabellen

Überleben	n	5 Jahre OS	10 Jahre OS	p
Alle Patienten	188	79,2%	58,5%	
Nodalstatus				p=0.001
ypN-	144 (76,6%)	84,1%	64,0%	
ypN+	44 (23,4%)	63,0%	40,9%	
Rezidiv				p<0.001
Ohne	150 (79,8%)	89,6%	66,0%	
Mit	38 (20,2%)	41,3%	26,7%	
Tumorlokalisation				p=0.03
Oberes Drittel	8 (4,3%)	85,7%	34,3%	
Mittleres Drittel	105 (55,9%)	83,8%	65,1%	
Unteres Drittel	75 (39,9%)	72,1%	51,7%	
T-Status				p=0.257
ypT0	32 (17,0%)	86,4%	60,6%	
ypT1	17 (9,0%)	100%	80,8%	
ypT2	56 (29,8%)	79,2%	59,4%	
ypT3	77 (41,0%)	72,7%	50,8%	
ypT4	6 (3,2%)	60%		

Tabelle 9: Überleben

Abbildungen

Abbildungen

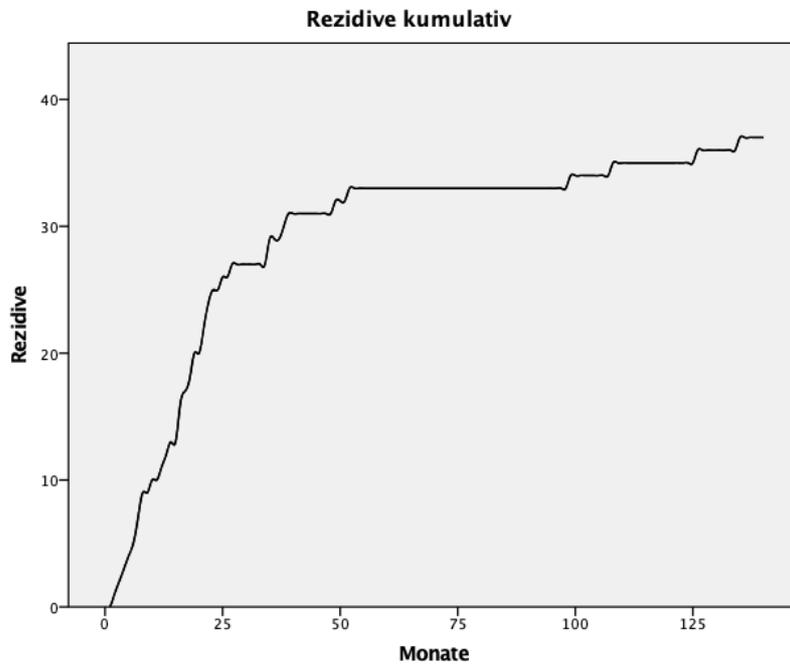


Abbildung 1: Rezidive kumulativ

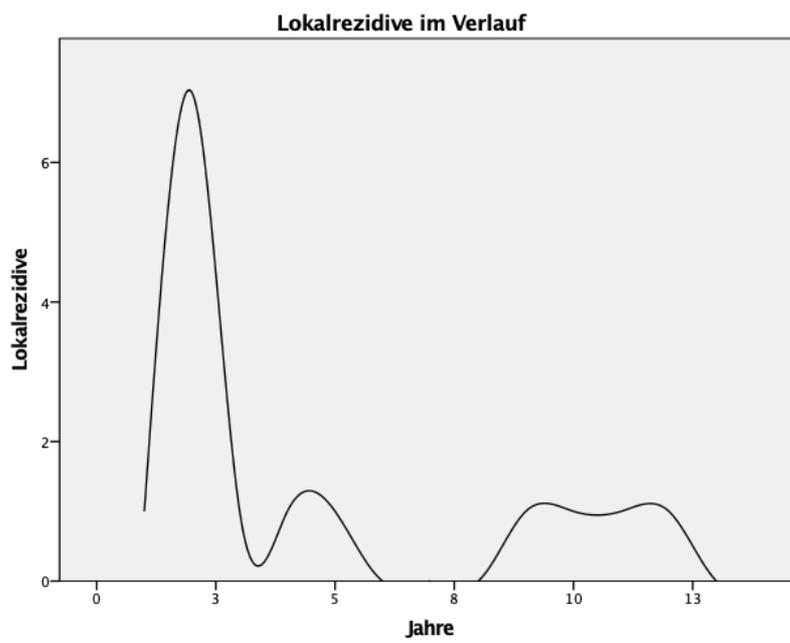


Abbildung 2: Inzidenz der Lokalrezidive

Abbildungen



Abbildung 3: 76y, männlich, ypT2ypN1



Abbildung 4: 68y, weiblich, ypT3ypN0

Abbildungen

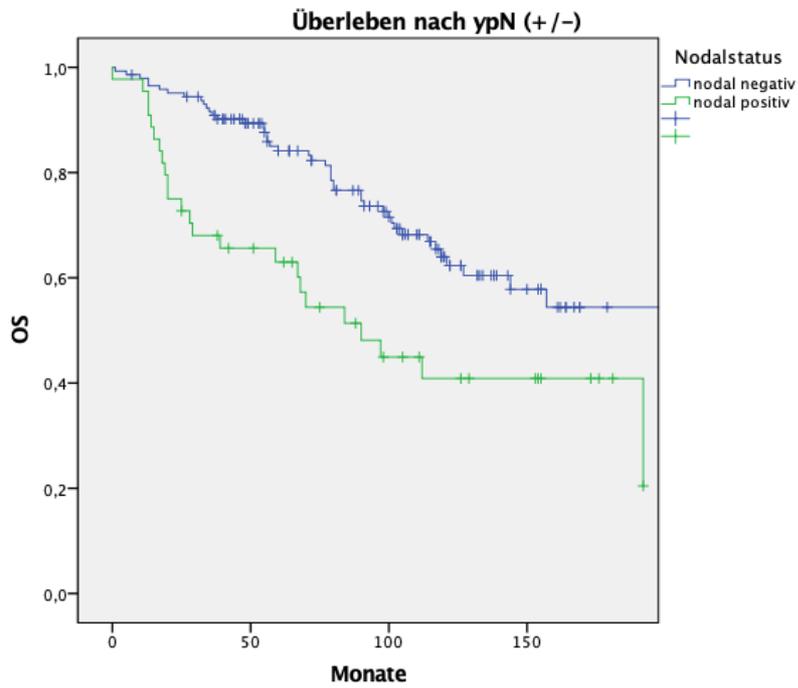


Abbildung 5: Survival nach Nodalstatus

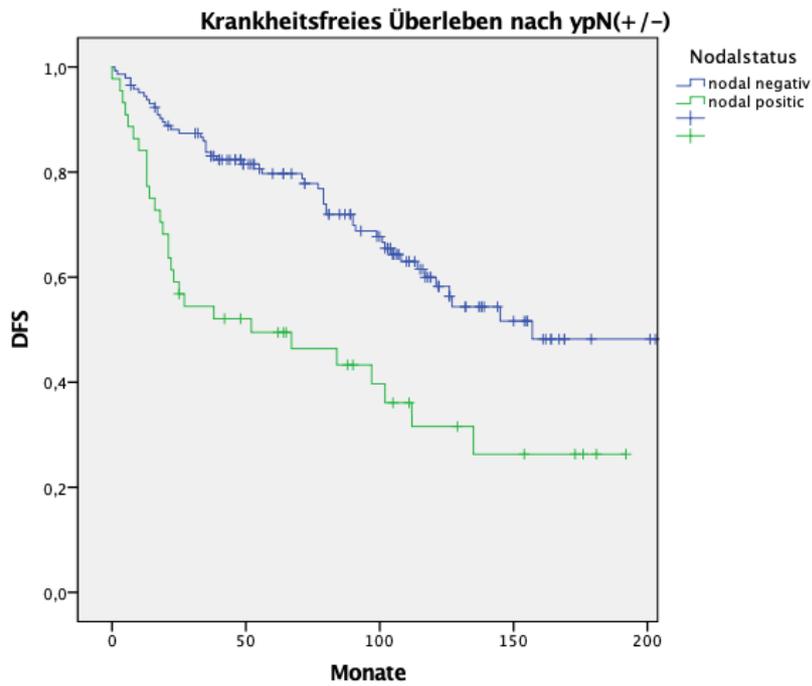


Abbildung 6: DFS nach Nodalstatus

Abbildungen

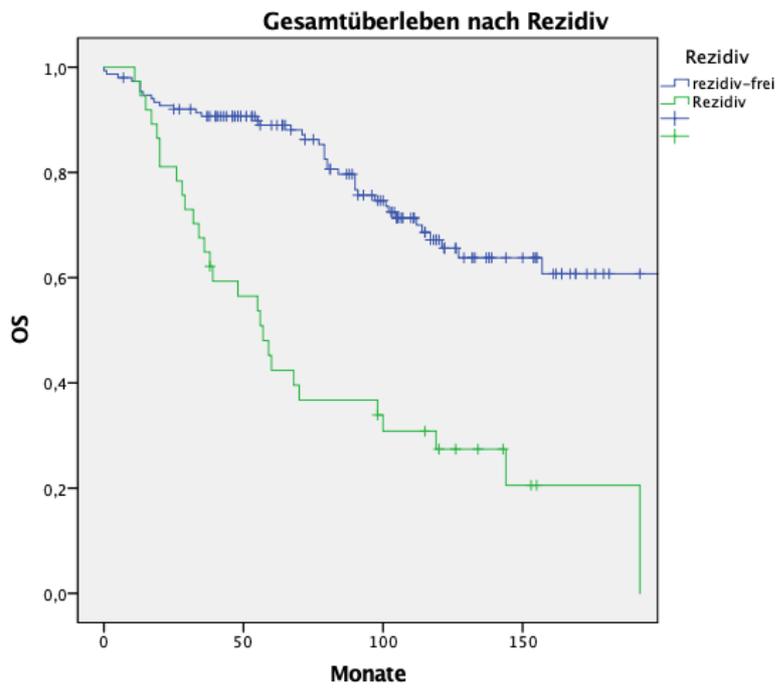


Abbildung 7: Survival nach Rezidiv

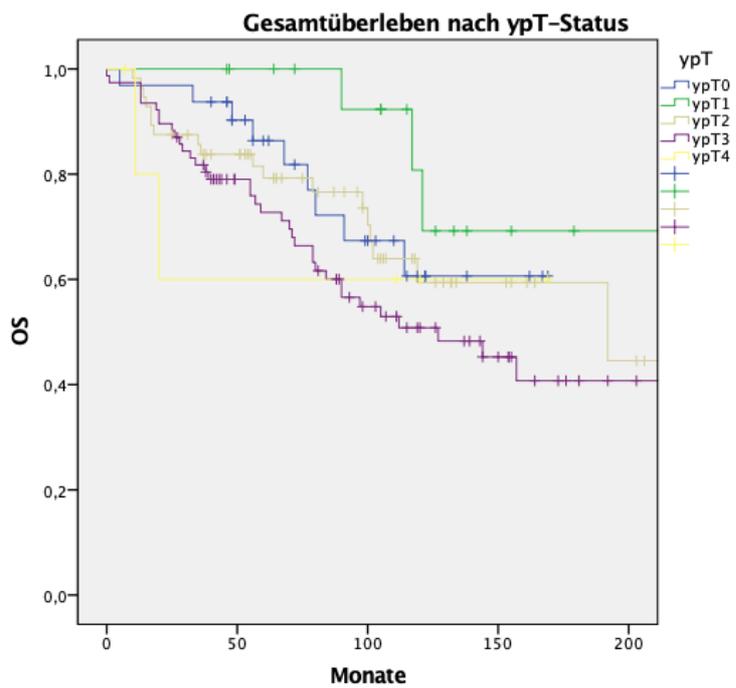


Abbildung 8: Survival nach ypT-Status

Abbildungen

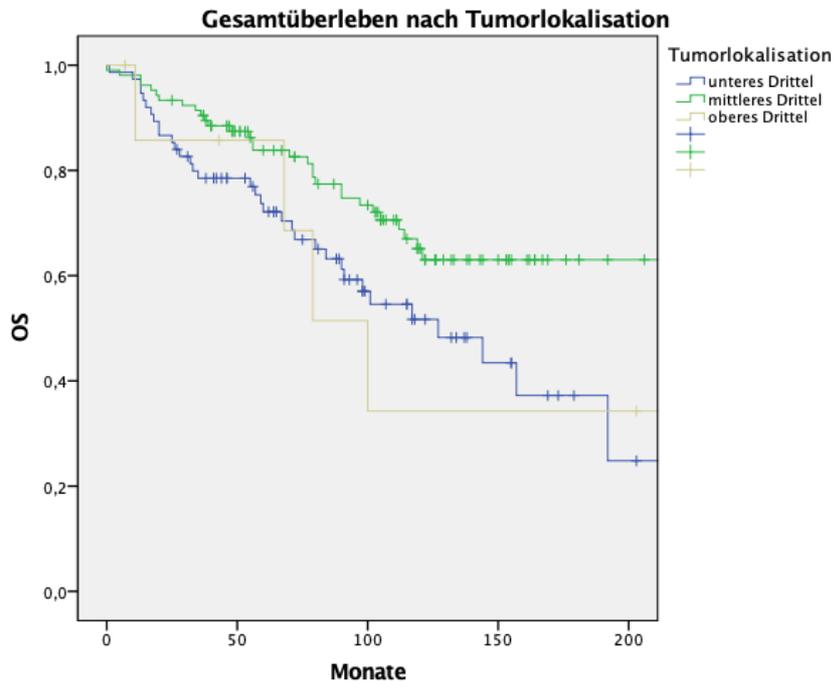


Abbildung 9: Survival nach Tumorlokalisierung

Literaturverzeichnis

1. D'Souza N, de Neree tot Babberich MPM, d'Hoore A, u. a. Definition of the rectum: An International, expert-based Delphi consensus. *Ann Surg.* 2019;270(6):955–959. doi:10.1097/SLA.0000000000003251
2. Frederick L Greene American Joint Co. *AJCC Cancer Staging Atlas.* (Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK, Hrsg.). New York, NY: Springer New York; 2012. doi:10.1007/978-1-4614-2080-4
3. Wittekind C. *TNM Klassifikation maligner Tumoren.* John Wiley & Sons; 2019.
4. Höer J, Roegels A, Prescher A, Klosterhalfen B, Töns C, Schumpelick V. Schonung autonomer Nerven in der Rectumchirurgie Ergebnisse der Präparation an Leichen und fixierten Beckenpräparaten. *Der Chir.* 2000;71(10):1222–1229. doi:10.1007/s001040051206
5. Krones CJ, Stumpf M, Schumpelick V. Chirurgie des Rektumkarzinoms. *Chirurg.* 2009;80(4):303–310. doi:10.1007/s00104-008-1621-8
6. Sato K, Sato T. The vascular and neuronal composition of the lateral ligament of the rectum and the rectosacral fascia. *Surg Radiol* 1991;13(1):17–22.
7. Heald RJ, Moran BJ. Embryology and anatomy of the rectum. *Semin Surg Oncol.* 1998;15(2):66–71.
8. Sauer I, Bacon HE. Influence of lateral spread of cancer of the rectum on radicability of operation and prognosis. *Am J Surg.* 1951;81(1):111–120. doi:10.1016/0002-9610(51)90196-1
9. Sterk P, Keller L, Jochims H, u. a. Lymphoscintigraphy in patients with primary rectal cancer: The role of total mesorectal excision for primary rectal cancer - A lymphoscintigraphic study. *Int J Colorectal Dis.* 2002;17(3):137–142. doi:10.1007/s00384-001-0378-z
10. Kirkham APS, Mundy AR, Heald RJ, Scholefield JH. Cadaveric dissection for the rectal surgeon. *Ann R Coll Surg Engl.* 2001;83(2):89–95.
11. Church JM, Raudkivi PJ, Hill GL. The surgical anatomy of the rectum — a review with particular relevance to the hazards of rectal mobilisation. *Int J Colorectal Dis.* 1987;2(3):158–166. doi:10.1007/BF01648000
12. Grama FA, Burcoş T, Bordea A, Cristian D. Localisation and preservation of the autonomic nerves in rectal cancer surgery - Technical details. *Chir.* 2014;109(3):375–382.
13. Lippert H, Herbold D, Lippert-Burmester W. *Anatomie.;* 2010.
14. Majek O, Gondos A, Jansen L, u. a. Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *Br J Cancer.* 2012;106(11):1875–1880. doi:10.1038/bjc.2012.189

15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492
16. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A. Krebs in Deutschland | 2013/2014 | Magen C16. *Krebs Deutschl für 2013/2014 Robert Koch-Institut, 2017.* 2013;(11):76–82.
17. World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. *Contin Updat Proj.* 2018:1–62.
18. Alexander DD, Weed DL, Miller PE, Mohamed MA. Red Meat and Colorectal Cancer: A Quantitative Update on the State of the Epidemiologic Science. *J Am Coll Nutr.* 2015;34(6):521–543. doi:10.1080/07315724.2014.992553
19. Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: A prospective Danish cohort study. *BMJ.* 2010;341(7780):978. doi:10.1136/bmj.c5504
20. Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, Attard T. Hereditary colorectal cancer syndromes: Molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam Cancer.* 2008;7(1):27–39. doi:10.1007/s10689-007-9165-5
21. Fodde R, Smits R, Clevers H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer.* 2001;1(1):55–67. doi:10.1038/35094067
22. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular Basis of Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2449–2460. doi:10.1056/NEJMra0804588
23. Morson B. The polyp cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med.* 1974;67(6 (I)):451–457.
24. Stein W, Farina A, Gaffney K, Lundeen C, Wagner K, Wachtel T. Characteristics of colon cancer at time of presentation. *Fam Pract Res J.* 1993;13(4):355–363.
25. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(10):3039–3045. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01454.x
26. Libutti SK, Willett CG, Saltz LB, Levine RA. Cancer of the rectum. In: *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology: Tenth Edition.* ; 2015.
27. Fleming FJ, Pahlman L, Monson JRT. Neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(7):901–912. doi:10.1007/DCR.0b013e31820eeb37
28. Arakawa K, Hata K, Nozawa H, u. a. Prognostic significance and clinicopathological features of synchronous colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2018;38(10):5889–5895. doi:10.21873/anticancerres.12932
29. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe A, Onkologie L. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. *AWMF Regist 021/007OL.* 2019:1–328.
30. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, u. a. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv263.

31. Van De Velde CJH, Boelens PG, Borrás JM, u. a. EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):1.e1-1.e34. doi:10.1016/j.ejca.2013.06.048
32. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, u. a. Rectal cancer, version 2.2018 clinical practice guidelines in Oncology. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(7):874–901. doi:10.6004/jnccn.2018.0061
33. Tanaka A, Sadahiro S, Suzuki T, Okada K, Saito G. Comparisons of rigid proctoscopy, flexible colonoscopy, and digital rectal examination for determining the localization of rectal cancers. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(2):202–206. doi:10.1097/DCR.0000000000000906
34. Schoellhammer HF, Gregorian AC, Sarkisyan GG, Petrie BA. How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer? *Am J Surg*. 2008;196(6):904–908. doi:10.1016/j.amjsurg.2008.08.005
35. Piscatelli N, Hyman N, Osler T. *Localizing colorectal cancer by colonoscopy*. Bd 140.; 2005. doi:10.1001/archsurg.140.10.932
36. Attenberger UI, Winter J, Harder FN, u. a. Height of Rectal Cancer: A Comparison between Rectoscopic and Different MRI Measurements. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/2130705
37. Keller DS, Paspulati R, Kjellmo A, u. a. MRI-defined height of rectal tumours. *Br J Surg*. 2014;101(2):127–132. doi:10.1002/bjs.9355
38. Baatrup G, Bolstad M, Mortensen JH. Rigid sigmoidoscopy and MRI are not interchangeable in determining the position of rectal cancers. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1169–1173. doi:10.1016/j.ejso.2009.02.004
39. Dighe S, Purkayastha S, Swift I, u. a. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: A meta-analysis. *Clin Radiol*. 2010;65(9):708–719. doi:10.1016/j.crad.2010.01.024
40. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of rectal cancer: An overview and update on recent advances. *Am J Roentgenol*. 2015;205(1):W42–W55. doi:10.2214/AJR.14.14201
41. Brown G. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: Prospective observational study. *Br Med J*. 2006;333(7572):779–782. doi:10.1136/bmj.38937.646400.55
42. Bipat S, Glas AS, Slors FJM, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Rectal cancer: Local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging - A meta-analysis. *Radiology*. 2004;232(3):773–783. doi:10.1148/radiol.2323031368
43. Balyasnikova S, Brown G. Optimal Imaging Strategies for Rectal Cancer Staging and Ongoing Management. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(6). doi:10.1007/s11864-016-0403-7
44. Chan BPH, Patel R, Mbuagbaw L, Thabane L, Yaghoobi M. EUS versus magnetic resonance imaging in staging rectal adenocarcinoma: a diagnostic test accuracy meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(2):196-203.e1. doi:10.1016/j.gie.2019.04.217

45. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, u. a. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-Year follow-up results of the MERCURY Study. *J Clin Oncol.* 2014. doi:10.1200/JCO.2012.45.3258
46. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, u. a. cT3N0 Rectal Cancer: Potential Overtreatment With Preoperative Chemoradiotherapy Is Warranted. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):368–373. doi:10.1200/JCO.2007.13.5434
47. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, u. a. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731–1740. doi:10.1056/NEJMoa040694
48. Kuo LJ, Liu MC, Jian JJM, u. a. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? *Ann Surg Oncol.* 2007;14(10):2766–2772. doi:10.1245/s10434-007-9471-z
49. Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, u. a. Predictors of Recurrence in Patients With T2 and Early T3, N0 Adenocarcinoma of the Rectum Treated by Surgery Alone. *J Clin Oncol.* 2006;24(25):4078–4084. doi:10.1200/JCO.2006.06.2968
50. Paschke S, Jafarov S, Staib L, u. a. Are colon and rectal cancer two different tumor entities? A proposal to abandon the term colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9). doi:10.3390/ijms19092577
51. Graham RA, Garnsey L, Jessup JM. Local excision of rectal carcinoma. *Am J Surg.* 1990;160(3):306–312. doi:10.1016/S0002-9610(06)80030-9
52. Naqvi S, Burroughs S, Chave H, Branagan G. Management of colorectal polyp cancers. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012;94(8):574–578. doi:10.1308/003588412X13373405387771
53. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, u. a. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2019. doi:10.1007/s10147-019-01485-z
54. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, u. a. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2004;51(58):998–1000.
55. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, u. a. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 2004. doi:10.1053/j.gastro.2004.04.022
56. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, u. a. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(11):1789–1797. doi:10.1007/s10350-004-0680-2
57. Roh MS, Colangelo LH, O’Connell MJ, u. a. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5124–5130. doi:10.1200/JCO.2009.22.0467
58. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: Long Lasting Benefits From Radiotherapy on Survival and Local Recurrence Rate. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5644–5650. doi:10.1200/JCO.2005.08.144

59. Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, u. a. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007;246(5):693–701.
60. Pålman L. Improved Survival with Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 1997;336(14):980–987. doi:10.1056/nejm199704033361402
61. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, u. a. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3827–3833. doi:10.1200/JCO.2012.42.9597
62. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93(10):1215–1223. doi:10.1002/bjs.5506
63. Bujko K, Bujko M. Point: Short-Course Radiation Therapy Is Preferable in the Neoadjuvant Treatment of Rectal Cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2011;21(3):220–227.
64. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, u. a. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3):975–980. doi:10.1016/S0003-4975(00)02522-4
65. Bengmark S, Hafström L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer.* 1969;23(1):198–202. doi:10.1002/1097-0142(196901)23:1<198::AID-CNCR2820230126>3.0.CO;2-J
66. van der Pool AEM, Lalmahomed ZS, Özbay Y, u. a. „Staged“ liver resection in synchronous and metachronous colorectal hepatic metastases: Differences in clinicopathological features and outcome. *Color Dis.* 2010;12(10):e229–35. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.02135.x
67. Taylor M, Forster J, Langer B, Taylor BR, Greig PD, Mahut C. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg.* 1997;173(6):467–471. doi:10.1016/S0002-9610(97)00020-2
68. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, u. a. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Br J Surg.* 1997;84(7):977–980. doi:10.1002/bjs.1800840719
69. Fernández-Trigo V, Shamsa F, Sugarbaker PH, other members of the Repeat Hepatic Metastases Registry. Repeat liver resections from colorectal metastasis. *Surgery.* 1995;117(3):296–304. doi:10.1016/S0039-6060(05)80205-3
70. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):2038–2048. doi:10.1200/JCO.2005.00.349
71. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, u. a. Long-term survival of patients with

- unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1999;10(6):663–669. doi:10.1023/a:1008347829017
72. Nikfarjam M, Shereef S, Kimchi ET, u. a. Survival outcomes of patients with colorectal liver metastases following hepatic resection or ablation in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1860–1867. doi:10.1245/s10434-008-0225-3
73. Kemeny MM, Adak S, Gray B, u. a. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: Surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy - An intergroup study. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1499–1505. doi:10.1200/JCO.20.6.1499
74. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: Results of surgical excision. *Ann Thorac Surg*. 1992;53(5):780–786. doi:10.1016/0003-4975(92)91435-C
75. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, u. a. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113(1):37–49. doi:10.1016/S0022-5223(97)70397-0
76. Curley SA, Izzo F, Delrio P, u. a. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: Results in 123 patients. *Ann Surg*. 1999;230(1):1–8. doi:10.1097/00000658-199907000-00001
77. Palma DA, Olson R, Harrow S, u. a. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET Phase II randomized trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2830–2838. doi:10.1200/JCO.20.00818
78. Gruber-Rouh T, Naguib NNN, Eichler K, u. a. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: Long-term results over a 10-year period. *Int J Cancer*. 2014;134(5):1225–1231. doi:10.1002/ijc.28443
79. Martin RCG, Scoggins CR, Schreeder M, u. a. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer*. 2015;121(20):3649–3658. doi:10.1002/cncr.29534
80. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, u. a. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5721–5727. doi:10.1200/JCO.2008.17.7147
81. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, u. a. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C study. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4779–4786. doi:10.1200/JCO.2007.11.3357
82. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the Disease-Free Interval

- in Surgically Treated Rectal Carcinoma. *N Engl J Med*. 1985;312(23):1465–1472. doi:10.1056/NEJM198506063122301
83. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. *Lancet*. 1996;348(9042):1610–1614.
 84. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 1990;211(2):187–195. doi:10.1097/00000658-199002000-00011
 85. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW van de VCDCCG. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *New Engl*. 2001;345(9):638–646.
 86. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, Guillem JG, Paty PP. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol*. 1998;42(1):51–57.
 87. Rouanet P, Saint-Aubert B, Lemanski C, u. a. Restorative and nonrestorative surgery for low rectal cancer after high-dose radiation: Long-term oncologic and functional results. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(3):305–313. doi:10.1007/s10350-004-6172-6
 88. Rengan R, Paty P, Wong WD, u. a. Distal cT2N0 Rectal Cancer: Is There an Alternative to Abdominoperineal Resection? *J Clin Oncol*. September 2016.
 89. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, u. a. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):336–346. doi:10.1016/S1470-2045(17)30086-4
 90. Bosset JF, Magnin V, Maingon P, u. a. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(2):323–327.
 91. Bosset J-F, Collette L, Calais G, u. a. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114–1123. doi:10.1056/NEJMoa060829
 92. Garlipp B, Ptok H, Schmidt U, Meyer F, Gastinger I, Lippert H. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: Effects on anastomotic leak rate and postoperative bladder dysfunction after non-emergency sphincter-preserving anterior rectal resection: Results of the quality assurance in rectal cancer surgery multic. *Langenbeck's Arch Surg*. 2010;395(8):1031–1038. doi:10.1007/s00423-010-0708-0
 93. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, u. a. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol*. 2004;72(1):15–24. doi:10.1016/j.radonc.2003.12.006
 94. Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, u. a. Acute Adverse Events and Postoperative

- Complications in a Randomized Trial of Preoperative Short-course Radiotherapy Versus Long-course Chemoradiotherapy for T3 Adenocarcinoma of the Rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg*. 2017;265(5):882–888.
95. Morten Brændengen, Kjell M. Tveit, Åke Berglund, Elke Birkemeyer, Gunilla Frykholm LP, Johan N. Wiig, Per Byström, Krzysztof Bujko ABG. Randomized Phase III Study Comparing Preoperative Radiotherapy With Chemoradiotherapy in Nonresectable Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3687–3694. doi:10.1200/JCO.2007.15.3858.A
 96. Park IJ, Yu CS, Lim SB, u. a. Is preoperative chemoradiotherapy beneficial for sphincter preservation in low-lying rectal cancer patients? *Med (United States)*. 2016;95(18):e3463. doi:10.1097/MD.0000000000003463
 97. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, u. a. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4620–4625. doi:10.1200/JCO.2006.06.7629
 98. Van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, u. a. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):575–582. doi:10.1016/S1470-2045(11)70097-3
 99. García-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD R DA. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(3):298–304. doi:10.1097/01.DCR.0000054637.75996.DF
 100. Jalilian M, Davis S, Mohebbi M, u. a. Pathologic response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer and impact on outcome. *J Gastrointest Oncol*. 2016;77(44). doi:10.21037/jgo.2016.05.03
 101. Appelt AL, Sebag-Montefiore D. Technological advances in radiotherapy of rectal cancer. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(4):353–358. doi:10.1097/CCO.0000000000000306
 102. Huang CM, Huang MY, Tsai HL, u. a. A retrospective comparison of outcome and toxicity of preoperative image-guided intensity-modulated radiotherapy versus conventional pelvic radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. In: *Journal of Radiation Research*. Bd 58. Oxford University Press; 2017:247–259. doi:10.1093/jrr/rrw098
 103. Arbea L, Isaac Ramos L, Martínez-Monge R, Moreno M, Aristu J. *Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs. 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications.*; 2010.
 104. Tho LM, Glegg M, Paterson J, u. a. Acute small bowel toxicity and preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: Investigating dose-volume relationships and role for inverse planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(2):505–513. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.05.005

105. Dinaux AM, Leijssen LGJ, Bordeianou LG, Kunitake H, Amri R, Berger DL. The negative impact of understaging rectal cancer patients. *Am J Surg*. 2018;216(1):93–98. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.11.004
106. Smith N, Brown G. Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2008;47(1):20–31. doi:10.1080/02841860701697720
107. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, u. a. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89(3):327–334. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.02024.x
108. Calvo FA, Morillo V, Santos M, u. a. Interval between neoadjuvant treatment and definitive surgery in locally advanced rectal cancer: impact on response and oncologic outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(10):1651–1660. doi:10.1007/s00432-014-1718-z
109. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, u. a. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2396–2402. doi:10.1200/jco.1999.17.8.2396
110. Pettersson D, Holm T, Iversen H, Blomqvist L, GLIMELIUS B, Martling A. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99(4):577–583.
111. Pettersson D, Lörinc E, Holm T, u. a. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*. 2015. doi:10.1002/bjs.9811
112. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, u. a. Interval Between Surgery and Neoadjuvant Chemoradiation Therapy for Distal Rectal Cancer: Does Delayed Surgery Have an Impact on Outcome? *Int J Radiat Oncol*. 2008;71(4):1181–1188. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.035
113. Rombouts AJM, Huguen N, Elferink MAG, Nagtegaal ID, de Wilt JHW. Treatment Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer Patients: A Population-Based Study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3593–3601. doi:10.1245/s10434-016-5294-0
114. Akgun E, Caliskan C, Bozbiyik O, u. a. Randomized clinical trial of short or long interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2018;105(11):1417–1425. doi:10.1002/bjs.10984
115. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, u. a. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3773–3780. doi:10.1200/JCO.2016.67.6049
116. Wasserberg N. Interval to surgery after neoadjuvant treatment for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(15):4256. doi:10.3748/wjg.v20.i15.4256
117. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, u. a. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):957–966. doi:10.1016/S1470-

- 2045(15)00004-2
118. Fernández-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, u. a. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: Long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1722–1728. doi:10.1093/annonc/mdv223
 119. Grothey A, Kellermann L, Schmoll H-J. Defizite in der Behandlung von Patienten mit kolorektalem Karzinom in Deutschland Ergebnisse einer multizentrischen Dokumentation von Therapiealgorithmen. *Med Klin.* 2002;97(5):270–277. doi:10.1007/s00063-002-1153-9
 120. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, u. a. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: Results of a randomized phase III study. *Ann Oncol.* 2016;27(5):834–842. doi:10.1093/annonc/mdw062
 121. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne P-L, u. a. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):4007–4007. doi:10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4007
 122. Markovina S, Youssef F, Roy A, u. a. Improved Metastasis- and Disease-Free Survival With Preoperative Sequential Short-Course Radiation Therapy and FOLFOX Chemotherapy for Rectal Cancer Compared With Neoadjuvant Long-Course Chemoradiotherapy: Results of a Matched Pair Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(2):417–426. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.05.048
 123. Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GAP, u. a. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer - the RAPIDO trial. *BMC Cancer.* 2013;13. doi:10.1186/1471-2407-13-279
 124. Ayez N, Alberda WJ, Burger JWA, u. a. Is Restaging with Chest and Abdominal CT Scan after Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer Necessary? *Ann Surg Oncol.* August 2012.
 125. Chen C-C, Lee R-C, Lin J-K, Wang L-W, Yang S-H. How Accurate is Magnetic Resonance Imaging in Restaging Rectal Cancer in Patients Receiving Preoperative Combined Chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum.* 2005;48(4):722–728.
 126. Kuo L-J, Chern M-C, Tsou M-H, u. a. Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(1):23–28.
 127. Lambregts DMJ, Boellaard TN, Beets-Tan RGH. Response evaluation after neoadjuvant treatment for rectal cancer using modern MR imaging: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2019;10(1). doi:10.1186/s13244-019-0706-x
 128. Krdzalic J, Beets-Tan RGH, Engelen SME, u. a. MRI predicts increased eligibility for sphincter preservation after CRT in low rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2020;145:223–228.

129. Perez RO, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, u. a. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation: Long-term results of a prospective trial (National Clinical Trial 00254683). *Cancer*. 2012;118(14):3501–3511. doi:10.1002/cncr.26644
130. Hopkins S. Positron emission tomography as predictor of rectal cancer response during or following neoadjuvant chemoradiation. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2(5):213.
131. Ruby JA, Leibold T, Akhurst TJ, u. a. FDG-PET assessment of rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy is not associated with long-term prognosis: A prospective evaluation. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(4):378–386. doi:10.1097/DCR.0b013e318244a666
132. De Nardi P, Carvello M. How reliable is current imaging in restaging rectal cancer after neoadjuvant therapy? *World J Gastroenterol*. 2013;19(36):5964–5972. doi:10.3748/wjg.v19.i36.5964
133. Dixon CF. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. *Dis Colon Rectum*. 1984;27(6):419–429.
134. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, u. a. A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: Implications for sphincter preservation. *Ann Surg*. 2007;245(1):88–93. doi:10.1097/01.sla.0000232540.82364.43
135. Goligher JC, Dukes CE, Bussey HJR. Local recurrences after sphincter-saving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Br J Surg*. 1951;39(155):199–211. doi:10.1002/bjs.18003915504
136. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg*. 1983;198(2):159–163. doi:10.1097/00000658-198308000-00008
137. Miles WE. A Method of Performing Abdomino-Perineal Excision for Carcinoma of the Rectum and of the Terminal Portion of the Pelvic Colon (1908). *CA Cancer J Clin*. 1971;21(6):361–364. doi:10.3322/canjclin.21.6.361
138. Marusch F, Koch A, Schmidt U, u. a. Stellenwert der Rektumexstirpation im Therapiekonzept des tief sitzenden Rektumkarzinoms. *Der Chir*. 2003;74(4):341–352. doi:10.1007/s00104-002-0579-1
139. Kiran RP, Lian L, Lavery IC. Does a subcentimeter distal resection margin adversely influence oncologic outcomes in patients with rectal cancer undergoing restorative proctectomy? *Dis Colon Rectum*. 2011;54(2):157–163. doi:10.1007/DCR.0b013e3181fc9378
140. Hohenberger W, Lahmer G, Fietkau R, u. a. Neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. *Der Chir*. 2009;80(4):294–302. doi:10.1007/s00104-009-1707-y
141. Sprangers MA, Taal BG, Aaronson NK, te Velde A. Quality of life in colorectal cancer. Stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(4):361–369.

142. Anaraki F, Vafaie M, Behboo R, Maghsoodi N, Esmaeilpour S, Safaee A. Quality of life outcomes in patients living with stoma. *Indian J Palliat Care*. 2012;18(3):176–180.
143. Krouse RS, Herrinton LJ, Grant M, u. a. Health-related quality of life among long-term rectal cancer survivors with an ostomy: Manifestations by sex. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):1664–4670. doi:10.1200/JCO.2008.20.9502
144. Kald A, Juul KN, Hjortsvang H, Sjødahl RI. Quality of life is impaired in patients with peristomal bulging of a sigmoid colostomy. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(5):627–633.
145. Grumann MM, Noack EM, Hoffmann IA, Schlag PM. Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg*. 2001;233(2):149–156. doi:10.1097/00000658-200102000-00001
146. Ziv Y, Zbar A, Bar-Shavit Y, Igov I. Low anterior resection syndrome (LARS): cause and effect and reconstructive considerations. *Tech Coloproctol*. 2013;17(2):151–162. doi:10.1007/s10151-012-0909-3
147. Juul T, Ahlberg M, Biondo S, u. a. International validation of the low anterior resection syndrome score. *Ann Surg*. 2014;259(4):728–734. doi:10.1097/SLA.0b013e31828fac0b
148. Park JG, Lee MR, Lim SB, u. a. Colonic J-pouch anal anastomosis after ultralow anterior resection with upper sphincter excision for low-lying rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2005;11(17):2570–2573. doi:10.3748/wjg.v11.i17.2570
149. Parc R, Tiret E, Frileux P, Moszkowski E, Loygue J. Resection and colo-anal anastomosis with colonic reservoir for rectal carcinoma. *Br J Surg*. 1986;73(2):139–141.
150. Rodríguez JLM, Flor-Lorente B, Frasson M, u. a. Low rectal cancer: Abdominoperineal resection or low Hartmann resection? A postoperative outcome analysis. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(8):958–962. doi:10.1097/DCR.0b013e31821c4b95
151. Heald RJ. The „Holy Plane“ of rectal surgery. *J R Soc Med*. 1988;81(9):503–508.
152. Heald RJ. *Rectal Cancer*. (Czito BG, Willett CG, Hrsg.). Totowa, NJ: Humana Press; 1998. doi:10.1007/978-1-60761-567-5
153. Quirke P, Steele R, Monson J, u. a. 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. doi:10.1016/S0140-6736(09)60485-2
154. Leite JS, Martins SC, Oliveira J, Cunha MF, Castro-Sousa F. Clinical significance of macroscopic completeness of mesorectal resection in rectal cancer. *Color Dis*. 2011;13(4):381–386. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.02153.x
155. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JHJM. Macroscopic Evaluation of Rectal Cancer Resection Specimen: Clinical Significance of the Pathologist in Quality Control. *J Clin Oncol*. 2002;20(7):1729–1734. doi:10.1200/JCO.2002.07.010

156. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, u. a. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol*. 2011. doi:10.1200/JCO.2011.34.9068
157. Green BL, Marshall HC, Collinson F, u. a. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100(1):75–82. doi:10.1002/bjs.8945
158. Fleshman J, Branda ME, Sargent DJ, u. a. Disease-free Survival and Local Recurrence for Laparoscopic Resection Compared With Open Resection of Stage II to III Rectal Cancer: Follow-up Results of the ACOSOG Z6051 Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2019;269(4). doi:10.1097/SLA.0000000000003002
159. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, u. a. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes. *JAMA*. 2015;314(13):1346. doi:10.1001/jama.2015.10529
160. Jeong SY, Park JW, Nam BH, u. a. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): Survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):767–774. doi:10.1016/S1470-2045(14)70205-0
161. Liang X, Hou S, Liu H, u. a. Effectiveness and safety of laparoscopic resection versus open surgery in patients with rectal cancer: A randomized, controlled trial from China. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2011;21(5):381–385. doi:10.1089/lap.2010.0059
162. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2010;97(11):1638–1645. doi:10.1002/bjs.7160
163. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, u. a. A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2015. doi:10.1056/NEJMoa1414882
164. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, u. a. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(3):413–424. doi:10.1245/ASO.2006.05.045
165. Ng SSM, Leung KL, Lee JFY, Yiu RYC, Li JCM, Hon SSF. Long-Term Morbidity and Oncologic Outcomes of Laparoscopic-Assisted Anterior Resection for Upper Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(4):558–566. doi:10.1007/DCR.0b013e31819ec20c
166. Braga M, Frasson M, Vignali A, Zuliani W, Capretti G, Di Carlo V. Laparoscopic Resection in Rectal Cancer Patients: Outcome and Cost-Benefit Analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(4):464–471. doi:10.1007/s10350-006-0798-5
167. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, u. a. Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer. *JAMA*. 2017;318(16):1569.

- doi:10.1001/jama.2017.7219
168. Holmer C, Kreis ME. Systematic review of robotic low anterior resection for rectal cancer. *Surg Endosc.* 2018;32(2):569–581. doi:10.1007/s00464-017-5978-y
 169. Fujita S, Mizusawa J, Kanemitsu Y, u. a. Mesorectal Excision with or Without Lateral Lymph Node Dissection for Clinical Stage II/III Lower Rectal Cancer (JCOG0212). *Ann Surg.* 2017. doi:10.1097/SLA.0000000000002212
 170. Kim TH, Jeong SY, Choi DH, u. a. Lateral lymph node metastasis is a major cause of locoregional recurrence in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(3):729–737. doi:10.1245/s10434-007-9696-x
 171. Syk E, Torkzad MR, Blomqvist L, Ljungqvist O, Glimelius B. Radiological findings do not support lateral residual tumour as a major cause of local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93(1):113–119. doi:10.1002/bjs.5233
 172. Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, u. a. Indication and Benefit of Pelvic Sidewall Dissection for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(11):1663–1672. doi:10.1007/s10350-006-0714-z
 173. Kusters M, Beets GL, Van De Velde CJH, u. a. A comparison between the treatment of low rectal cancer in japan and the netherlands, focusing on the patterns of local recurrence. *Ann Surg.* 2009;249(2):229–235. doi:10.1097/SLA.0b013e318190a664
 174. Georgiou P, Tan E, Gouvas N, u. a. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1053–1062. doi:10.1016/S1470-2045(09)70224-4
 175. Sugihara K, Moriya Y, Akasu T, Fujita S. Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma: Oncologic and functional outcome. *Cancer.* 1996;78(9):1871–1880. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19961101)78:9<1871::AID-CNCR5>3.0.CO;2-I
 176. Saito S, Fujita S, Mizusawa J, u. a. Male sexual dysfunction after rectal cancer surgery: Results of a randomized trial comparing mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for patients with lower rectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0212. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(12):1851–1858. doi:10.1016/j.ejso.2016.07.010
 177. Ito M, Kobayashi A, Fujita S, u. a. Urinary dysfunction after rectal cancer surgery: Results from a randomized trial comparing mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or III lower rectal cancer (Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0212). *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(4):463–468. doi:10.1016/j.ejso.2018.01.015
 178. Ueno H, Yamauchi C, Hase K, Ichikura T, Mochizuki H. *Clinicopathological study of intrapelvic cancer spread to the iliac area in lower rectal adenocarcinoma by serial sectioning.* Bd 86.; 1999.
 179. Ueno M, Oya M, Azekura K, Yamaguchi T, Muto T. Incidence and prognostic significance of lateral lymph node metastasis in patients with advanced low

- rectal cancer. In: *British Journal of Surgery*. Bd 92. ; 2005:756–763.
doi:10.1002/bjs.4975
180. Marijnen CAM. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer*. 2014;50(14):2390–2398.
doi:10.1016/j.ejca.2014.06.020
181. Hingorani M, Hartley JE, Greenman J, Macfie J. Avoiding radical surgery after pre-operative chemoradiotherapy: A possible therapeutic option in rectal cancer? *Acta Oncol (Madr)*. 2012;51(3):275–284.
doi:10.3109/0284186X.2011.636756
182. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, Paganini AM, Gesuita R, Guerrieri M. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg*. 2012;99(9):1211–1218. doi:10.1002/bjs.8821
183. Coco C, Manno A, Mattana C, u. a. The role of local excision in rectal cancer after complete response to neoadjuvant treatment. *Surg Oncol*. 2007;16:101–104. doi:10.1016/j.suronc.2007.10.008
184. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, u. a. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): Results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(15):1537–1546. doi:10.1016/S1470-2045(15)00215-6
185. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, u. a. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):835–844.
doi:10.1016/S1470-2045(10)70172-8
186. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, u. a. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711–718.
doi:10.1097/01.sla.0000141194.27992.32
187. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, u. a. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *ACS*. 2002;194(2):131–136.
188. De Jong EA, Ten Berge JCEM, Dwarkasing RS, Rijkers AP, Van Eijck CHJ. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. *Surg (United States)*. 2016;159(3):688–699.
doi:10.1016/j.surg.2015.10.019
189. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: Characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(12):1692–1698.
doi:10.1007/DCR.0b013e3181f42b89

190. Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, u. a. Wait-and-See Policy for Clinical Complete Responders After Chemoradiation for Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4633–4640. doi:10.1200/JCO.2011.37.7176
191. Habr-Gama A, Perez RO. Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Br J Surg*. 2009;96(2):125–127. doi:10.1002/bjs.6470
192. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, u. a. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(4):822–828. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.012
193. Lambregts DMJ, Vandecaveye V, Barbaro B, u. a. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: A multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(8):2224–2231. doi:10.1245/s10434-011-1607-5
194. Perez RO, Habr-Gama A, Pereira G V., u. a. Role of biopsies in patients with residual rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation after downsizing: can they rule out persisting cancer? *Color Dis*. 2012;14(6):714–720. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02761.x
195. Habr-Gama A, São Julião GP, Gama-Rodrigues J, u. a. Baseline T Classification Predicts Early Tumor Regrowth After Nonoperative Management in Distal Rectal Cancer After Extended Neoadjuvant Chemoradiation and Initial Complete Clinical Response. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(6):586–594. doi:10.1097/DCR.0000000000000830
196. Smith FM, Waldron D, Winter DC. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *Br J Surg*. 2010;97(12):1752–1764. doi:10.1002/bjs.7251
197. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, u. a. Prediction of mesorectal nodal metastases after chemoradiation for rectal cancer: Results of a randomised trial. Implication for subsequent local excision. *Radiother Oncol*. 2005;76(3):234–240. doi:10.1016/j.radonc.2005.04.004
198. Franke AJ, Parekh H, Starr JS, Tan SA, Iqbal A, George TJ. Total Neoadjuvant Therapy: A Shifting Paradigm in Locally Advanced Rectal Cancer Management. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):1–12. doi:10.1016/j.clcc.2017.06.008
199. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, u. a. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):174–183. doi:10.1016/S1470-2045(15)00467-2
200. Collette L, Bosset JF, Den Dulk M, u. a. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: Does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007. doi:10.1200/JCO.2007.11.9685
201. Bosset JF, Calais G, Mineur L, u. a. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy

- after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: Long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol.* 2014. doi:10.1016/S1470-2045(13)70599-0
202. Breugom AJ, Van Gijn W, Muller EW, u. a. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: A Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2015. doi:10.1093/annonc/mdu560
203. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, u. a. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol.* 2014;113(2):223–229. doi:10.1016/j.radonc.2014.10.006
204. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, u. a. Chronicle: Results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1356–1362. doi:10.1093/annonc/mdu147
205. 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. doi:10.1093/annonc/mdq054
206. Fietkau R, Barten M, Klautke G, u. a. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006. doi:10.1007/s10350-006-0570-x
207. Nelson VM, Benson AB. Pathological Complete Response After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer and the Role of Adjuvant Therapy. *Curr Oncol Rep.* 2013;15(2):152–161. doi:10.1007/s11912-013-0297-5
208. Turner MC, Keenan JE, Rushing CN, u. a. Adjuvant Chemotherapy Improves Survival Following Resection of Locally Advanced Rectal Cancer with Pathologic Complete Response. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(8):1614–1622. doi:10.1007/s11605-018-04079-8
209. Dossa F, Acuna SA, Rickles AS, u. a. Association Between Adjuvant Chemotherapy and Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol.* 2018;4(7):930. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5597
210. Janjan NA, Crane C, Feig BW, u. a. Improved Overall Survival Among Responders to Preoperative Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials.* 2001;24(2):107–112. doi:10.1097/00000421-200104000-00001
211. Valentini V, Van Stiphout RGPM, Lammering G, u. a. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of european randomized clinical

- trials. *J Clin Oncol*. 2011. doi:10.1200/JCO.2010.33.1595
212. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, u. a. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28:iv22–iv40. doi:10.1093/annonc/mdx224
 213. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, u. a. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). In: *Radiotherapy and Oncology*. Bd 92. Cattedra di Radioterapia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario A. Gemelli, largo Gemelli 8, Rome, Italy. vvalentini@rm.unicatt.it; 2009:148–163. doi:10.1016/j.radonc.2009.06.027
 214. Ding P, Liska D, Tang P, u. a. Pulmonary recurrence predominates after combined modality therapy for rectal cancer: An original retrospective study. *Ann Surg*. 2012. doi:10.1097/SLA.0b013e31825b3a2b
 215. Chang GJ, Ikoma N, You YN, u. a. Impact of recurrence and salvage surgery on survival after multidisciplinary treatment of rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2017. doi:10.1200/JCO.2016.72.1464
 216. Abir F, Alva S, Longo WE, Audiso R, Virgo KS, Johnson FE. The postoperative surveillance of patients with colon cancer and rectal cancer. *Am J Surg*. 2006;192(1):100–108. doi:10.1016/j.amjsurg.2006.01.053
 217. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(9):1127–1133.
 218. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, u. a. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28(4):418–423. doi:10.1053/ejso.2001.1250
 219. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 1997;84(5):666–669. doi:10.1002/bjs.1800840523
 220. Primrose JN, Perera R, Gray A, u. a. Effect of 3 to 5 Years of Scheduled CEA and CT Follow-up to Detect Recurrence of Colorectal Cancer. *JAMA*. 2014;311(3):263. doi:10.1001/jama.2013.285718
 221. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O’Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br Med J*. 2002;324(7341):813–816. doi:10.1136/bmj.324.7341.813
 222. Pita-Fernández S, Alhayek-Aí M, González-Martín C, López-Calviño B, Seoane-Pillado T, Pérttega-Díaz S. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015. doi:10.1093/annonc/mdu543
 223. Bellier J, De Wolf J, Hebbar M, u. a. Repeated Resections of Hepatic and Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer Provide Long-Term Survival. *World J Surg*. 2018;42(4):1171–1179. doi:10.1007/s00268-017-4265-3

224. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, u. a. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? *Surg (United States)*. 2018;163(6):1238–1244. doi:10.1016/j.surg.2018.01.004
225. Sponholz S, Bölükbas S, Schirren M, Oguzhan S, Kudelin N, Schirren J. Leber- und Lungenmetastasen des kolorektalen Karzinoms: Langzeitüberleben und prognosefaktoren. *Chirurg*. 2016;87(2):151–156. doi:10.1007/s00104-015-0024-x
226. Solomon MJ, Brown KGM, Koh CE, Lee P, Austin KKS, Masya L. Lateral pelvic compartment excision during pelvic exenteration. *Br J Surg*. 2015;102(13):1710–1717. doi:10.1002/bjs.9915
227. Bhangu A, Mohammed Ali S, Brown G, Nicholls RJ, Tekkis P. Indications and outcome of pelvic exenteration for locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *Ann Surg*. 2014;259(2):315–322. doi:10.1097/SLA.0b013e31828a0d22
228. Huh JW, Kim YJ, Kim HR. Distribution of lymph node metastases is an independent predictor of survival for sigmoid colon and rectal cancer. *Ann Surg*. 2012. doi:10.1097/SLA.0b013e31823785f6
229. Grossmann I, de Bock GH, Meershoek-Klein Kranenbarg WM, van de Velde CJH, Wiggers T. Carcinoembryonic antigen (CEA) measurement during follow-up for rectal carcinoma is useful even if normal levels exist before surgery. A retrospective study of CEA values in the TME trial. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(2):183–187. doi:10.1016/j.ejso.2006.10.035
230. Chau I, Allen MJ, Cunningham D, u. a. The Value of Routine Serum Carcino-Embryonic Antigen Measurement and Computed Tomography in the Surveillance of Patients After Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1420–1429. doi:10.1200/JCO.2004.05.041
231. Bleeker WA, Mulder NH, Hermans J, Otter R, Plukker JTM. Value and cost of follow-up after adjuvant treatment of patients with Dukes' C colonic cancer. *Br J Surg*. 2001;88(1):101–106. doi:10.1046/j.1365-2168.2001.01638.x
232. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver ct, and chest radiography do not influence 5- year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*. 1998;114(1):7–14. doi:10.1016/S0016-5085(98)70626-2
233. Jeffery G, Hickey B, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. In: Jeffery M, Hrsg. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002. doi:10.1002/14651858.cd002200
234. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin*. 1998;48(1):6–29. doi:10.3322/canjclin.48.1.6
235. Vauthey J-N, Marsh R de W, Zlotecki RA, u. a. Recent Advances in the Treatment and Outcome of Locally Advanced Rectal Cancer. *Ann Surg*. 1999;229(5):745. doi:10.1097/00000658-199905000-00018
236. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, u. a. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally

- advanced rectal cancer. *Ann Surg.* 2005;241(5):828–829.
237. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin.* 2004;54(6):295–308.
238. Amin MB, Greene FL, Edge SB, u. a. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93–99. doi:10.3322/caac.21388
239. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, Marijnen CAM, van Krieken JHJM, Quirke P. Low Rectal Cancer: A Call for a Change of Approach in Abdominoperineal Resection. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9257–9264. doi:10.1200/JCO.2005.02.9231
240. Wibe A, Syse A, Andersen E, u. a. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(1):48–58.
241. Chuwa EWL, Seow-Choen F. Outcomes for abdominoperineal resections are not worse than those of anterior resections. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(1):41–49.
242. Marr R, Birbeck K, Garvican J, u. a. The modern abdominoperineal excision: The next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg.* 2005;242(1):74–82. doi:10.1097/01.sla.0000167926.60908.15
243. Quah H-M, Chou JF, Gonen M, u. a. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer.* 2008;113(1):57–64. doi:10.1002/cncr.23516
244. Leibold T, Shia J, Ruo L, u. a. Prognostic implications of the distribution of lymph node metastases in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2106–2111.
245. Prandi M, Lionetto R, Bini A, u. a. *Prognostic Evaluation of Stage B Colon Cancer Patients is Improved by an Adequate Lymphadenectomy Results of a Secondary Analysis of a Large Scale Adjuvant Trial.* Bd 235.; 2002.
246. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The Prognosis of T3N0 Colon Cancer Is Dependent on the Number of Lymph Nodes Examined. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(1):65–71. doi:10.1245/ASO.2003.03.058
247. Jalilian M, Davis S, Mohebbi M, u. a. Pathologic response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer and impact on outcome. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(4):603–608.
248. Griffin MR, Bergstralh EJ, Coffey RJ, Beart RW, Melton LJ. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer.* 1987;60(9):2318–2324. doi:10.1002/1097-0142(19871101)60:9<2318::AID-CNCR2820600934>3.0.CO;2-B
249. Tilly C, Lefèvre JH, Svrcek M, u. a. R1 rectal resection: Look up and don’t look down. *Ann Surg.* 2014;260(5):794–800. doi:10.1097/SLA.0000000000000988
250. Fujita S, Nakanisi Y, Taniguchi H, u. a. Cancer invasion to Auerbach’s plexus is an important prognostic factor in patients with pT3-pT4 colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(11):1860–1866. doi:10.1007/s10350-007-9072-8

251. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Prognostic value of perineural invasion in patients with stage II colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2066–2072. doi:10.1245/s10434-010-0982-7
252. Yang Y, Huang X, Sun J, u. a. Prognostic Value of Perineural Invasion in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(6):1113–1122. doi:10.1007/s11605-015-2761-z
253. Van Gijn W, Van Stiphout RGPM, Van de Velde CJH, u. a. Nomograms to predict survival and the risk for developing local or distant recurrence in patients with rectal cancer treated with optional short-term radiotherapy. *Ann Oncol*. 2015;26(5):928–935. doi:10.1093/annonc/mdv023
254. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958.
255. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):163–170.
256. Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann Math Stat*. 1947;18(1):50–60. doi:10.1214/aoms/1177730491
257. Takahashi T, Ueno M, Azekura K, Ohta H. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(10 SUPPL.). doi:10.1007/bf02237228
258. Seo SI, Lim S-B, Yoon YS, u. a. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and > 5 years after curative operations in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol*. 2013;108(1):9–13. doi:10.1002/jso.23349
259. Sauer R, Liersch T, Merkel S, u. a. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1926–1933. doi:10.1200/JCO.2011.40.1836
260. Marin G, Suárez J, Vera R, Balén E, Viudez A, Mata E. Local recurrence after five years is associated with preoperative chemoradiotherapy treatment in patients diagnosed with stage II and III rectal cancer. *Int J Surg*. 2017. doi:10.1016/j.ijso.2017.05.070
261. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Operable rectal cancer: survey of current practice and proposed phase III trial. <https://www.acpgbi.org.uk/content/uploads/2014/07/CREATE-Survey-2014.pdf>. 2016.
262. Chan CLH, Bokey EL, Chapuis PH, Renwick AA, Dent OF. Local recurrence after curative resection for rectal cancer is associated with anterior position of the tumour. *Br J Surg*. 2005;93(1):105–112.
263. Bell SW, Walker KG, Rickard MJFX, u. a. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg*. 2003;90(10):1261–1266.
264. Benson AB, Bekaii-Saab T, Chan E, u. a. Rectal cancer. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2012;10(12):1528–1564. doi:10.6004/jnccn.2012.0158

265. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma - Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(6):619–626. doi:10.1007/BF02054122
266. Mäkelä JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-Year Follow-up After Radical Surgery for Colorectal Cancer: Results of a Prospective Randomized Trial. *Arch Surg*. 1995;130(10):1062–1067. doi:10.1001/archsurg.1995.01430100040009
267. Laubert T, Bader F, Oevermann E, u. a. Intensified surveillance after surgery for colorectal cancer significantly improves survival. *Eur J Med Res*. 2010;15(1):25. doi:10.1186/2047-783X-15-1-25
268. Norum J, Olsen JA. A cost-effectiveness approach to the Norwegian follow-up programme in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 1997;8(11):1081–1087. doi:10.1023/A:1008265614183
269. Graham RA, Wang S, Catalano PJ, Haller DG. *Postsurgical Surveillance of Colon Cancer Preliminary Cost Analysis of Physician Examination, Carcinoembryonic Antigen Testing, Chest X-Ray, and Colonoscopy*. Bd 228.; 1998.
270. Papagrigroriadis S, Heyman B. Patients' views on follow up of colorectal cancer: Implications for risk communication and decision making. *Postgrad Med J*. 2003;79(933):403–407. doi:10.1136/pmj.79.933.403
271. Renehan AG, O'dwyer ST, Whynes DK. *Cost effectiveness analysis of intensive versus conventional follow up after curative resection for colorectal cancer*.

Erklärungen zum Eigenanteil

Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Robert-Bosch-Krankenhaus unter Betreuung von Prof. Dr. med. Steurer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Tobias Leibold, ltd. Oberarzt der Viszeralchirurgie.

Die Datenaufnahme und -verarbeitung wurde von mir mit Unterstützung durch Dr. Leibold durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 13.02.2022



Adrian Jan Salega

Danksagungen

Danksagungen

Bis zur Vervollständigung dieser Arbeit benötigte es ein hohes Maß an Geduld von Seiten meiner Umgebung. Insbesondere mein Betreuer, Dr. Leibold, zeigte stets genug Geduld und die Überzeugung, dass diese Arbeit zu einem Ende kommen wird. Auf dem Weg musste er nicht selten Kurskorrekturen sowie neue Impulse setzen. Vielen Dank hierfür!

Auch Prof. Steurer möchte ich für die Unterstützung in Form von reichlich Zeit und Muße in der inhaltlichen, darstellerischen und nicht zuletzt sprachlichen Korrektur, zutiefst danken!

Der größte Dank allerdings gebührt meiner Familie, die mich zu jeder, auch erdenklich schweren, Zeit unterstützt, zu mir gehalten und nie die Hoffnung aufgegeben hat. Danke an meine Eltern, meinen Bruder und am allermeisten an meine Frau und den besten Sohn, den sich ein Vater nur wünschen kann!

Vielen Dank!