

Aus der Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und
Transplantationschirurgie der Medizinischen Fakultät der
Universität Rostock

Erkenntnisse zur klinischen Versorgung von Patienten mit kolorektalem Karzinom

Kumulative HABILITATIONSSCHRIFT

zur

Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae habilitatus (Dr. med. habil.)
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von: Dr. med. Leif Schiffmann
geb. am 7. Oktober 1970 in Berlin
wohnhaft in 18211 Ostseebad Nienhagen

Rostock, den 7. Oktober 2013

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Henning Dralle, Direktor, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie Universitätsklinikum Halle (Saale), Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle (Saale)
2. Prof. Dr. med. Ernst Klar, Direktor, Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin Rostock, Schillingallee 35, 18057 Rostock
3. Prof. Dr. med. Stefan Post, Direktor, Chirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 68167 Mannheim

Die öffentliche Verteidigung fand am 28. April 2014 statt.

Die öffentliche Lehrprobe fand am 27. Juni 2014 statt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	4
2. Fragestellung	9
3. Originalarbeiten	10
1. Untersuchung der Operationsergebnisse bei alten Patienten im Vergleich zu jungen Patienten beim kolorektalen Karzinom.	10
Schiffmann L , Ozcan S, Schwarz F, Lange J, Prall F, Klar E. Colorectal cancer in the elderly – surgical treatment and long term survival. Int J Colorectal Dis, 23: 601-10 (2008)	
2. Entwicklung eines neuen Sialyl-LeX Expressionsskores als potentieller Prognosemarker beim kolorektalen Karzinom.	12
Schiffmann L , Schwarz F, Linnebacher M, Prall F, Pahnke J, Krentz H, Vollmar B, Klar E. A novel sialyl LeX expression score as a potential prognostic tool in colorectal cancer. World J Surg Oncol, 10: 95 (2012)	
3. Klinische Analyse, ob eine Umstellung vom etablierten TNM System hin zur Lymphknoten-Ratio empfehlenswert ist.	15
Schiffmann L , Eiken AK, Gock M, Klar E. Is the lymph node ratio superior to the Union for International Cancer Control (UICC) TNM system in prognosis of colon cancer? World J Surg Oncol, 11: 79 (2013)	
4. Matched Pair Analyse zur Untersuchung der Langzeitergebnisse von Rektumkarzinompatienten nach intensivierter Radiochemotherapie.	17
Schiffmann L , Klautke G, Wedermann N, Gock M, Prall F, Fietkau R, Rau BM, Klar E. Prognosis of Rectal Cancer Patients improves with Downstaging by intensified neoadjuvant Radiochemotherapy - a matched pair analysis. BMC Cancer, 13: 388 (2013)	
5. Die Intensivierung der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom geht mit einer erhöhten Rate an chirurgischen Komplikationen einher.	19
Schiffmann L , Wedermann N, Gock M, Prall F, Klautke G, Fietkau R, Rau BM, Klar E. Intensified Neoadjuvant Radiochemotherapy for Rectal Cancer Enhances Surgical Complications. BMC Surgery, 13: 43 (2013)	
4. Diskussion	21
5. Zusammenfassung und Ausblick	30
6. Selbständigkeitserklärung	31
7. Literaturverzeichnis	32

1. Einleitung

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom ist nach den geschlechterspezifischen Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung in Deutschland [1]. Die Inzidenz dieser Erkrankung hat in den letzten 25 Jahren leicht zugenommen. 2008 traten in der Bundesrepublik Deutschland etwa 65.000 Neuerkrankungen auf (Tabelle 1)[1].

Tabelle 1: Anzahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland nach Geschlecht und Lokalisation 2008 [1]

Lokalisation	Männer	Frauen
Brustdrüse	520	71.660
Prostata	63.440	
Darm	35.350	30.040
Übrige Lokalisationen	14.760	15.870
Lunge	33.960	15.570
Gebärmutterkörper		11.820
Malignes Melanom der Haut	8.910	8.890
Eierstöcke		7.790
Bauchspeicheldrüse	7.390	7.570
Magen	9.210	6.600
Non-Hodgkin-Lymphome	7.270	6.430
Niere	8.960	5.540
Leukämien	6.340	5.080
Gebärmutterhals		4.880
Harnblase	11.460	4.510
Schilddrüse	1.710	4.160
Hoden	3.970	
Mundhöhle und Rachen	9.520	3.490
Zentrales Nervensystem	3.810	2.990
Gallenblase und Gallenwege	2.270	2.890
Plasmozytom	2.980	2.650
Leber	5.270	2.340
Speiseröhre	4.800	1.380
Morbus Hodgkin	1.160	920
Kehlkopf	3.610	510
Krebs gesamt	246.700	223.100

Die Inzidenz der Tumorerkrankung nimmt altersabhängig bei beiden Geschlechtern stetig zu (Abbildung 1). Die Lebenserwartung hat in den letzten Jahrzehnten ebenfalls stetig zugenommen. Während diese für Neugeborene 1960 66,9 bzw. 72,4 Jahre (m/w) betrug, nahm diese bis 2010 auf 77,7 bzw. 82,7 Jahre (m/w) zu [2]. Mit zunehmend älter werdender Bevölkerung nimmt daher auch die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms zu.

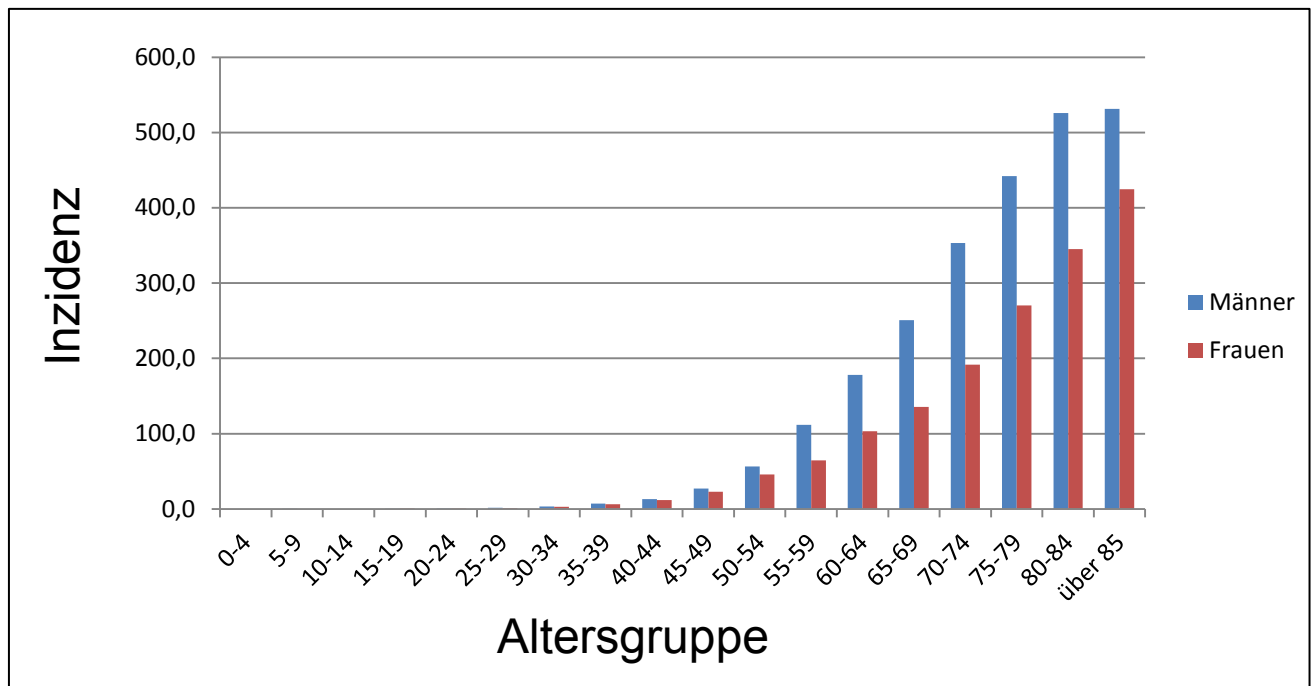


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate für ICD-10 C18-21, Deutschland 2007 – 2008 [1]

Andererseits kann aus diesen Daten abgeleitet werden, dass wir zunehmend mit älteren Patienten konfrontiert werden, die an einem kolorektalen Karzinom erkranken.

Chirurgische Therapie

Die Prognose nach chirurgischer Therapie hat sich in den letzten 50 Jahren um ca. 20% in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate verbessert und lag 2008 für alle Stadien bei ca. 50% [1]. Diese Prognoseverbesserung geht vor allen Dingen auf eine Standardisierung der operativen Resektion zurück. Die systematische Lymphadenektomie unter der Entnahme von mindestens 12 Lymphknoten [3], die radikal onkologische Resektion auch in der Notfallsituation [4], die multiviscerale en-bloc Resektion bei T3 und T4

Tumoren [5], und die totale mesorektale Exzision beim Rektumkarzinom [6,7] bilden die Basis, um adäquate onkologische Ergebnisse zu erreichen. Der Chirurg ist nach dem Tumorstadium der wichtigste prognostische Faktor.

Die Operation wird flankiert von additiven Therapien oder tritt im Falle einer fortgeschrittenen Metastasierung sogar in die zweite Linie der Therapie [8]. So werden in diesem Falle nur noch Komplikationen chirurgisch therapiert und die wesentliche Therapie wird chemotherapeutisch bzw. als Radiochemotherapie durchgeführt. Auch ist es bei sehr frühen Stadien nicht mehr notwendig, eine radikale Operation durchzuführen; vielmehr haben lokale Resektionen eine ausreichende Radikalität bei niedriger Morbidität.

In Bezug auf die therapeutischen Möglichkeiten muss zwischen dem Kolonkarzinom und dem Rektumkarzinom unterschieden werden.

Multimodale Therapiekonzepte

Adjuvante Therapie

Beim Kolonkarzinom sollte in der Regel eine adjuvante Therapie ab dem UICC Stadium IIb angedacht werden und diese stellt ab dem UICC Stadium III die Regel dar. Andererseits wird in der palliativen Situation häufig auf eine radikale Operation verzichtet und stattdessen eine palliative Chemotherapie zur Kontrolle der Metastisierung durchgeführt. Diese Entscheidung sollte interdisziplinär in einem Tumorboard zustande kommen [8].

In der adjuvanten Situation sind wir ständig auf der Suche nach weiteren prognostischen Markern, um die Entscheidungsgrundlage zur adjuvanten Therapie zu verbessern und damit weniger Patienten umsonst zu behandeln. Die Problematik der prognostischen Aussagekraft der UICC Klassifikation spiegelt sich in der Tatsache wider, dass selbst in dem prognostisch günstigen UICC Stadium II nach fünf Jahren etwa 30% der Patienten nach vermeintlich kurativer R0-Resektion tumorbedingt versterben, obwohl nur etwa 5% ein lokoregionäres Rezidiv erleiden [9]. Die UICC Klassifikation ist nur das Ergebnis einer Momentaufnahme zum Zeitpunkt der Diagnose beziehungsweise der Tumorresektion. Die Biologie des individuellen Karzinoms geht darin nicht ein. Biologisch aggressive Karzinome, die zufälligerweise zu einem sehr frühen Zeitpunkt diagnostiziert und operiert werden, führen trotz Resektion im Stadium UICC Stadium I oder II in 20-30% zu einem

Rezidiv [10,11]. Biologisch weniger aggressive Tumore können auch im fortgeschrittenen Tumorstadium alleine durch die chirurgische Resektion dauerhaft geheilt werden [5].

Die Identifikation eines hohen metastatischen Potentials durch Bestimmung molekularer Prognoseparameter am Primärtumor bzw. der Biopsie könnte die UICC Klassifikation ergänzen. Patienten mit aggressiven Tumoren würden sich dann potentiell auch bei niedrigem Tumorstadium (I und II) für eine adjuvante Therapie oder aber im Stadium III oder IV für eine aggressivere Erstlinientherapie qualifizieren. Andererseits könnte bei niedrigem Potential auf die Durchführung einer adjuvante Therapie im Stadium III verzichtet werden ohne eine Verschlechterung im Langzeitverlauf befürchten zu müssen. Einige Ergebnisse sind vielversprechend. Allerdings gelang es auch mit Routinemethoden wie der Immunhistochemie, neue prognoserelevante Marker in kolorektalen Primärtumoren zu detektieren. Bisher fand limitierend keiner dieser Marker Einzug in die Routinediagnostik. Ein vielversprechender Marker ist das terminale Tetrasaccharid Sialyl-Le X. Die Expression steigt mit zunehmendem Tumorstadium und innerhalb jedes Tumorstadiums mit schlechter werdendem Verlauf.

Andererseits wurde auch wiederholt vorgeschlagen, die pN-Kategorie aus dem TNM-System durch die Lymphknoten-Ratio zu ersetzen und damit eine bessere Abbildung des Rezidivrisikos zu erzielen [35-40]. Bei der Lymphknoten-Ratio wird der Quotient aus positiven Lymphknoten über der Anzahl aller untersuchter Lymphknoten gebildet.

Neoadjuvante Therapie beim Rektumkarzinom

Im Stadium II und III des Rektumkarzinoms im unteren und mittleren Rektumdrittel ist die neoadjuvante Radiochemotherapie der Standard vor einer radikalen Operation. Im oberen Rektumdrittel kann im Falle eines T4-Karzinoms eine Radiochemotherapie durchgeführt werden, im Stadium IV sollte in Abhängigkeit vom Gesamtzustand des Patienten sowie der Tumorverteilung die Entscheidung interdisziplinär im Tumorboard getroffen werden.

Die neoadjuvante Radiochemotherapie führt zu einer Reduktion der Lokalrezidivrate im Vergleich zur postoperativen Radiochemotherapie [41] oder zur alleinigen präoperativen Radiatio [69,70]. Postoperativ schließt sich eine ergänzende Chemotherapie an. In Abhängigkeit vom Karzinom und der Verfassung des Patienten kann alternativ eine Kurzzeitbestrahlung erfolgen.

Da das Konzept der neoadjuvanten Radiochemotherapie lediglich die Lokalrezidivrate halbiert ohne einen Einfluss auf das tumorbedingte und tumorfreie Überleben zu haben, wurden Konzepte zur Intensivierung der neoadjuvanten Radiochemotherapie eingeführt [17-23,42,59,60,71]. Die Zugabe einer zweiten chemotherapeutischen Substanz zur präoperativen Radiochemotherapie führte zu einer Steigerung der Rate an Komplettremissionen und des Grades der Tumorregression [72,12,73]. Eine komplette Remission wird als prognostischer Marker für ein tumorfreies und tumorbedingtes Überleben angesehen.

Sowohl die Auswirkungen dieser Intensivierung auf die chirurgische Therapie wie auch auf das onkologische Langzeitergebnis sind bisher nicht ausreichend untersucht worden.

2. Fragestellung

Es werden im Folgenden mehrere Arbeiten zum kolorektalen Karzinom dargestellt. Dabei steht im Fokus, Kenntnisse zur besseren klinischen Versorgung der Patienten zu erlangen.

1. Die Patienten werden wie in der Einleitung dargestellt stetig älter. Am eigenen Krankengut soll untersucht werden, ob ältere Patienten in gleicher Weise von einer radikalen onkologischen Operation profitieren wie jüngere Patienten. Einerseits wird die postoperative Komplikationsrate betrachtet, andererseits ist der Verlauf in Bezug auf das Tumorleiden mit in die Betrachtung einzubeziehen. Aus diesen beiden Punkten ergibt sich dann ein Nutzen/Risikoverhältnis. Bestenfalls ist dieses im Vergleich zu jüngeren Patienten nicht verschoben.
2. Es soll ein einfacher, gut reproduzierbarer Sialyl-Le X Expressionssskore entwickelt werden und am eigenen Patientenkollektiv untersucht werden. Dazu werden Paraffinschnitte mit einem kommerziell erhältlichen Antikörper gefärbt und ein Expressionsmuster beschrieben. Aus diesem wird ein Skore entwickelt. Der Cut-Off wird errechnet und die Gruppen in Bezug auf die Prognose getestet.
3. Anhand des eigenen Krankengutes wird untersucht, ob die Lymphknoten-Ratio bei gleicher Gruppenanzahl einen Vorteil gegenüber der pN-Kategorie des TNM-Systems in Bezug auf die Prognosevorhersage aufweist.
4. In unserer Klinik wurden im Rahmen von mehreren Machbarkeitsstudien Patienten mit einem Rektumkarzinom mit einer intensivierten neoadjuvanten Radiochemotherapie über einen 10-Jahreszeitraum behandelt. Dieses Kollektiv wurde erfasst, nachgesorgt und in Hinblick auf die perioperativen Komplikationen sowie das onkologische Langzeitergebnis ausgewertet.

3. Originalarbeiten

1. Untersuchung der Operationsergebnisse bei alten Patienten im Vergleich zu jungen Patienten beim kolorektalen Karzinom.

Schiffmann L, Ozcan S, Schwarz F, Lange J, Prall F, Klar E. Colorectal cancer in the elderly – surgical treatment and long term survival. Int J Colorectal Dis, 23: 601-610 (2008)

Problemstellung: Die Prognose von radikal operierten älteren Patienten mit kolorektalem Karzinom wird kontrovers diskutiert. In dieser Studie sollen die perioperativen sowie die Langzeitergebnisse von über 74-jährigen Patienten mit einer Gruppe von jüngeren Patienten verglichen werden.

Methoden und Patienten: Es wurde eine retrospektive Studie durchgeführt um zu untersuchen, ob sich mit zunehmendem Alter das chirurgische Risiko im Rahmen von Operationen wegen eines kolorektalen Karzinoms sowie die Langzeitprognose verändert. Die folgenden Parameter wurden in 2 Altersgruppen (<75 Jahre und ≥75 Jahre) untersucht: Komorbiditäten, Tumorcharakteristika, Resektionsart, postoperative Morbidität und Mortalität, Rezidivrate, Gesamtüberleben sowie tumorbedingtes und krankheitsfreies Überleben.

Ergebnisse: Insgesamt wurden in diese Studie 517 Patienten eingeschlossen. Es bestanden altersabhängige Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das Geschlecht, die ASA-Klassifikation und das Auftreten von Nebenerkrankungen. Die Tumorcharakteristika waren gleich, jedoch war die Tumorlokalisation signifikant unterschiedlich. Unterschiede in Bezug auf die postoperative Morbidität fanden sich lediglich bei der Nachblutungsrate; die 30-Tage Mortalität war in der älteren Gruppe signifikant höher. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug ca. 32 Monate. In der Gruppe der älteren Patienten wurde seltener eine adjuvante oder palliative (Radio-) Chemotherapie durchgeführt. Während das tumorbedingte Überleben in der Gruppe der älteren Patienten niedriger war, fand sich kein Unterschied in Hinblick auf das tumorfreie Überleben.

Schlussfolgerung: Das Alter scheint per se kein prognostischer Faktor in Hinblick auf die perioperativen Resultate zu sein. Die Langzeitprognose ist

abhängig vom Stadium des Tumorleidens sowie mehr von der Durchführung einer adjuvanten oder palliativen Zusatztherapie als vielmehr vom Alter per se.

2. Entwicklung eines neuen Sialyl-LeX Expressionskores als potentieller Prognosemarker beim kolorektalen Karzinom.

Schiffmann L, Schwarz F, Linnebacher M, Prall F, Pahnke J, Krentz H, Vollmar B, Klar E. A novel sialyl LeX expression score as a potential prognostic tool in colorectal cancer. *World J Surg Oncol*, 10: 95 (2012)

Problemstellung: Therapieentscheidungen werden beim kolorektalen Karzinom bisher auf der Basis des TNM-Systems getroffen. Bei bis dato nicht zufriedenstellenden Langzeitergebnissen bei der Behandlung kommt der Untersuchung neuer Marker für eine Optimierung der Therapieplanung ein hoher Stellenwert zu. Es konnte gezeigt werden, dass Sialyl-LeX mit steigendem UICC Stadium zunehmend exprimiert wird und mit einer Prognoseverschlechterung einhergeht. Eine Bestimmung von Sialyl-LeX hat sich in der Klinik bisher nicht durchgesetzt. Deshalb haben wir die prognostische Wertigkeit der immunhistochemisch detektierten Expression des auf den Zellwänden kolorektaler Karzinome auftretenden Glykoproteinepitops Sialyl-LeX in unserem eigenen Krankengut anhand eines neuen, einfachen Färbescores analysiert.

Material und Patienten: In die retrospektive Untersuchung wurden 215 Patienten einbezogen, die sich zwischen 1/00 und 12/04 in unserer Klinik der primären Resektion eines kolorektalen Karzinoms im UICC-Stadium III oder IV unterzogen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug 34 Monate. Die immunhistochemische Darstellung der Sialyl-LeX-Expression erfolgte mittels eines kommerziell erhältlichen Antikörpers am Tumormaterial aus Paraffin-eingebetteten Resektatblöcken. Die Färbung erfolgte automatisiert mit dem Leica Bond Max® fully integrated IHC System. Für die Auswertung der Färbung wurde ein fünfstufiger, einfach anzuwendender Score neu entwickelt und etabliert.

Ergebnisse: Zunächst erfolgte die Bestimmung des Cutoff-Färbescores zur Differenzierung zwischen hohem und niedrigem Risiko eines tumorbedingten Todes mittels Bestimmung martingaler Residuen. Die ermittelten Werte wurden über dem Färbescore aufgetragen und mittels der LOESS-Methode als Funktion des Scores dargestellt. Der Unterschied zwischen den

tumorbezogenen 5-Jahres-Überlebensraten der beiden Risikogruppen zeigte eine hohe Signifikanz ($p < 0,01$), wobei eine stärkere Sialyl-LeX-Expression mit einer im Mittel kürzeren Überlebenszeit einherging. Auch bei getrennter Betrachtung der Patienten im UICC-Stadium III bzw. IV unterschieden sich die tumorbedingten 5-Jahres-Überlebensraten jeweils signifikant (Diagramme 1 und 2). Hingegen konnte in Bezug auf das rezidivfreie Überleben im Stadium III nur ein tendentieller Unterschied zwischen der Patientengruppe mit starker und der mit schwacher Sialyl-LeX-Expression beobachtet werden. Die Gegenüberstellung von etablierten Prognosefaktoren wie Tumorinvasionstiefe, regionärem Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung oder histologischem Differenzierungsgrad und der Sialyl-LeX-Expression ergab keine signifikanten Zusammenhänge.

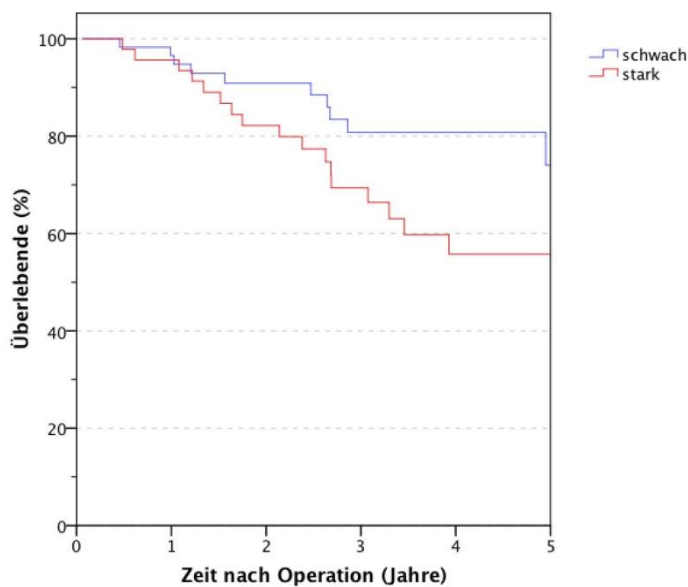


Diagramm 1: tumorbezogene 5-Jahres-Überlebensraten im UICC-Stadium III aufgeteilt nach starker und schwacher Sialyl-LeX-Expression ($p < 0,05$)

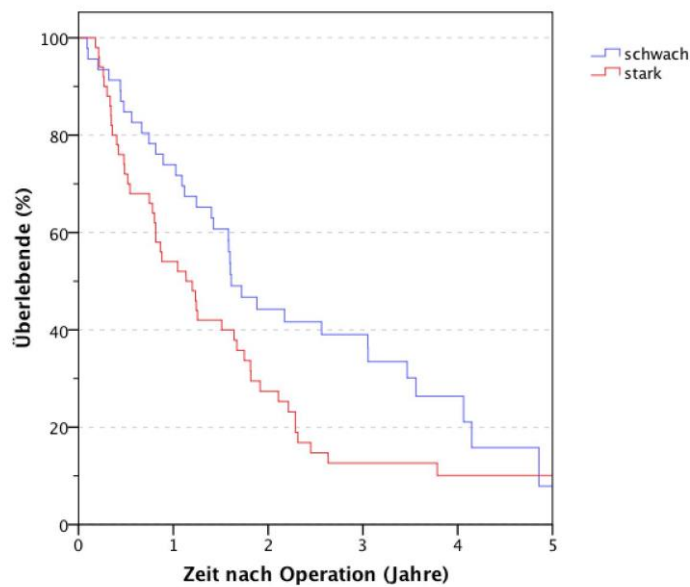


Diagramm 2: tumorbezogene 5-Jahres-Überlebensraten im UICC-Stadium IV aufgeteilt nach starker und schwacher Sialyl-LeX-Expression ($p < 0,05$)

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse bestätigen die inverse Beziehung einer starken Sialyl-LeX-Expression kolorektaler Karzinome und dem tumorbedingten Überleben der Patienten. Mit der Entwicklung eines einfach anzuwendenden Färbescorers sowie der Nutzung eines kommerziell erhältlichen Antikörpers wurden wichtige Voraussetzungen für eine Bestimmung in der Routine geschaffen. Eine generelle Beurteilung der Sialyl-LeX-Expression im Rahmen der histopathologischen Untersuchung kolorektaler Karzinome kann somit durchaus empfohlen werden. Der Färbescore sollte an einer größeren Population prospektiv validiert werden.

3. Klinische Analyse, ob eine Umstellung vom etablierten TNM System hin zur Lymphknoten-Ratio empfehlenswert ist.

Schiffmann L, Eiken AK, Gock M, Klar E. Is the lymph node ratio superior to the Union for International Cancer Control (UICC) TNM system in prognosis of colon cancer? World J Surg Oncol, 11: 79 (2013)

Problemstellung: In mehreren Studien wurde suggeriert, dass die Lymphknoten-Ratio beim Kolonkarzinom einen prognostischen Vorteil gegenüber dem aktuell verwendeten TNM-System haben könnte. In dieser retrospektiven Analyse haben wir die Prognose der Lymphknoten-Ratio mit dem TNM-System in unserem eigenen Krankengut in Bezug auf das rezidivfreie und das tumorbedingte Überleben der Patienten im Stadium III miteinander verglichen.

Methoden und Patienten: 939 Patienten wurden in unserer Klinik wegen eines kolorektalen Karzinoms von 1/2000 bis einschließlich 12/2009 operiert. 142 Patienten mit einem UICC Stadium III Kolonkarzinom wurden identifiziert und in diese Studie eingeschlossen. Im Frühjahr 2011 wurde eine systematische Nachsorge der Patienten durchgeführt. Dabei wurden der aktuelle Status der Patienten inkl. möglicher Rezidive nebst Rezidivdatum sowie ein möglicher Tod und dessen Ursache erfasst. Die Daten wurden mittels der SPSS Software ausgewertet. Zunächst erfolgte die Bestimmung des Cutoff-Wertes der Lymphknoten-Ratio zur Differenzierung zwischen hohem und niedrigem Risiko eines Rezidivs sowie eines tumorbedingten Todes mittels Bestimmung martingaler Residuen. Die ermittelten Werte wurden über der Lymphknoten-Ratio aufgetragen und mittels der LOESS-Methode als Funktion der Ratio dargestellt.

Ergebnisse: Der Cutoff der Lymphknoten-Ratio wurde mit 0,2 ermittelt. Sowohl für die Lymphknoten-Ratio als auch für die pN-Kategorie des TNM-Systems konnte eine gute Prognosevorhersage in Bezug auf das tumorbedingte und das tumorfreie Überleben ermittelt werden. Zwischen den beiden Verfahren gab es keinen statistischen Unterschied.

Schlussfolgerung: Ohne die Einführung weiterer Gruppen erscheint die Lymphknoten-Ratio keinen Vorteil gegenüber der pN-Kategorie des TNM-

System zu haben. Unserer Einschätzung nach besteht aktuell daher keine Notwendigkeit, die pN-Kategorie des TNM-Systems durch die Lymphknoten-Ratio zu ersetzen.

4. Matched Pair Analyse zur Untersuchung der Langzeitergebnisse von Rektumkarzinompatienten nach intensivierter Radiochemotherapie.

Schiffmann L, Klautke G, Wedermann N, Gock M, Prall F, Fietkau R, Rau BM, Klar E. Prognosis of Rectal Cancer Patients improves with Downstaging by intensified neoadjuvant Radiochemotherapy - a matched pair analysis. BMC Cancer, 13: 388 (2013)

Problemstellung: Die neoadjuvante Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom führt zu einer Senkung der Lokalrezidivate ohne Beeinflussung des tumorabhängigen Überlebens oder der Metastasierung. In dieser Arbeit soll der Einfluss der Intensivierung dieser neoadjuvanten Radiochemotherapie auf den Langzeitverlauf untersucht werden.

Methoden und Patienten: 387 Patienten wurden wegen eines Rektumkarzinoms zwischen Januar 2000 und Dezember 2009 in unserer Klinik onkologisch reseziert. 106 Patienten (27,4%) erhielten eine intensivierete neoadjuvante Radiochemotherapie komplett und hatten keine Ausschlusskriterien (Studiengruppe). Eine Matched Pair Analyse wurde zwischen der Studiengruppe und Patienten durchgeführt, deren Rektumkarzinom direkt reseziert wurde und die in Abhängigkeit vom histopathologischen Stadium ggf. noch eine adjuvante Radiochemotherapie erhielten (Kontrollgruppe). Das Matching wurde in absteigender Priorität nach dem UICC Stadium, dem R-Status, der Tumorböhe sowie der T-, N-, V-, L-, M- und G-Kategorie des pTNM-System durchgeführt. Die Tumornachsorge enthielt Daten zum Lokalrezidiv, dem tumorbedingten und dem tumorfreien Überleben.

Ergebnisse: Die histopathologische Aufarbeitung ergab in der Studiengruppe ein Ansprechen auf die intensivierete neoadjuvante Radiochemotherapie im Sinne einer Tumorregression bei 92,5% der Patienten. In der Studiengruppe betrug das tumorbedingte Überleben 67,9%, das tumorfreie Überleben 70,4% (Stadium I-III) und die Lokalrezidivrate 5,7% nach einer Nachbeobachtungsdauer von 4,3 Jahren. In der Kontrollgruppe betrug das tumorbedingte Überleben 71,7%, das tumorfreie Überleben 82,7% und die Lokalrezidivrate 4,7% nach einer Nachbeobachtungsdauer von 3,8 Jahren.

Damit ergaben sich keine statistischen Unterschiede zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe. Die nach Kaplan Meier errechneten 5 Jahres-Ergebnisse betragen für das tumorbedingte Überleben 66,7% vs. 67,9% und für das tumorfreie Überleben 66,7% vs. 79,9%. In der Subgruppenanalyse ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede (UICC 0-III und UICC IV).

Schlussfolgerung: Beim Rektumkarzinom führt die Intensivierung der neoadjuvanten Radiochemotherapie zu einer hohen Rate an Tumorregressionen. Das resultierende, niedrigere histopathologische Tumorstadium zeigt die gleichen guten Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe mit dem primär niedrigeren Tumorstadium.

5. Die Intensivierung der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom geht mit einer erhöhten Rate an chirurgischen Komplikationen einher.

Schiffmann L, Wedermann N, Gock M, Prall F, Klautke G, Fietkau R, Rau BM, Klar E. Intensified Neoadjuvant Radiochemotherapy for Rectal Cancer Enhances Surgical Complications. *BMC Surgery*, 13: 43 (2013)

Problemstellung: Beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom wird die Lokalrezidivrate durch die neoadjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur postoperativen Radiochemotherapie gesenkt. Allerdings hat diese neoadjuvante Therapie keinen Einfluss auf die Fernmetastasierung und das tumorbedingte Überleben. Es sollte nun retrospektiv untersucht werden, ob eine Intensivierung der neoadjuvanten Radiochemotherapie zu einer Erhöhung der chirurgischen Komplikationsrate führt.

Methoden und Patienten: 387 Patienten wurden wegen eines Rektumkarzinoms zwischen Januar 2000 und Dezember 2009 in unserer Klinik onkologisch reseziert. 106 Patienten (ohne ausgeschlossene Patienten) erhielten eine intensiverte neoadjuvante Radiochemotherapie. Die postoperative Morbidität und Mortalität wurde retrospektiv nach intensivierter neoadjuvanter Therapie analysiert. Dafür wurde jedem intensiviert neoadjuvant vorbehandelten Patienten ein nicht vorbehandelter Patient zugeordnet in absteigender Priorität nach Tumorböhe, Kontinuitätserhalt, T-Kategorie des TNM-Systems, der Anlage eines protektiven Stomas sowie dem UICC-Stadium.

Ergebnisse: 27,4% der Patienten erhielten eine intensiverte neoadjuvante Radio-Chemotherapie. Von den in die Untersuchung eingegangenen Patienten hatten 55,2% das Karzinom im unteren Drittel, 41,0% im mittleren und 3,8% im oberen Drittel des Rektums. Die chirurgische postoperative Komplikationsrate war in der vorbehandelten Gruppe höher als in der unbehandelten Gruppe. In der Subgruppe der konitinenzerhaltenden Operationen betrug die Anastomoseninsuffizienzrate 26,6% gegen 9,7%. In der Untergruppe der Rektumexstirpationen betrug die perineale

Wundinfektionsrate 42,2% nach Vorbehandlung im Vergleich zu 18,8% in der Kontrollgruppe.

Schlussfolgerung: Die intensivierte neoadjuvante Radiochemotherapie erhöht die chirurgische Komplikationsrate. Die daraus resultierende potentielle Einschränkung der Lebensqualität sollte gegenüber der potentiellen Verbesserung des onkologischen Ergebnisses durch die intensivierte Radio-Chemotherapie abgewogen werden.

4. Diskussion

Der Chirurg begegnet dem kolorektalen Karzinom unausweichlich. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter und die durchschnittliche Lebenserwartung steigt weiter an. Trotz aller Bemühungen, die Inzidenz durch geeignete Vorsorgemaßnahmen zu reduzieren, steigt die Patientenzahl insgesamt an und insbesondere der Anteil der betagten Patienten.

Es erscheint logisch, dass das perioperative Risiko mit zunehmendem Alter aufgrund der abnehmenden Reserven sowie der zunehmenden Komorbiditäten [26] zunimmt. In der chirurgischen Universitätsklinik Rostock wurde bis dato beim kolorektalen Karzinom kein Unterschied in Bezug auf die Indikationsstellung und das Operationsausmaß zwischen verschiedenen Altersgruppen gemacht. Es stellte sich demzufolge zunächst die Frage, ob ältere Patienten weiterhin dieselbe Therapie erhalten sollten wie junge Patienten. Es bot sich an, die perioperativen Ergebnisse sowie die Langzeitergebnisse zu evaluieren und das Vorgehen kritisch zu analysieren:

Untersuchung der Operationsergebnisse bei alten Patienten im Vergleich zu jungen Patienten beim kolorektalen Karzinom.

Schiffmann L, Ozcan S, Schwarz F, Lange J, Prall F, Klar E. Colorectal cancer in the elderly – surgical treatment and long term survival. Int J Colorectal Dis, 23: 601-610 (2008)

Die Altersgrenze zwischen den 2 Gruppen wurde aufgrund einer Untersuchung von Gatta et. al. gewählt, in der gezeigt wurde, dass europaweit bei 75-jährigen und älteren Patienten eine eingeschränkte Therapie des kolorektalen Karzinoms durchgeführt wird [25]. Während es bei intrathorakalen [27] und Eingriffen am Pankreas [28] zu schlechteren perioperativen Ergebnissen bei älteren Patienten kommt, sind die Ergebnisse auch beim Magenkarzinom altersunabhängig [29]. In der eigenen Untersuchung fanden sich keine Unterschiede in Hinblick auf die Morbidität. Die Mortalität war erhöht, was allerdings auf die Limitation der intensivmedizinischer Therapie bei fortgeschrittenem Tumorstadium in Kombination mit einem komplikationsbehafteten Verlauf zurückzuführen war. Auch in unserem Krankengut war

die Pneumonierate bei den älteren Patienten erhöht; die Unterschiede erreichten aber kein signifikantes Niveau. Aufgrund der Komorbiditäten steht die Pneumonieprophylaxe im Fokus des perioperativen Managements [27], um bei reduzierter Reservekapazität ein vergleichbares Ergebnis zu erzielen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde das Langzeitergebnis untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die älteren Patienten genauso wie jüngere von der Durchführung einer additiven Therapie profitieren, sie allerdings deutlich weniger erhalten. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Honecker et. al. [30]. Gerade den Gesunden unter den älteren Patienten wurde im eigenen Krankengut die adjuvante oder palliative Therapie vorenthalten, so dass hier ein direkter Handlungsbedarf bestand. Die klinischen Abläufe im Universitätsklinikum Rostock wurden daher geändert und alle Patienten vor Entlassung einem Onkologen vorgestellt. Unabhängig von der Arbeit fand diese Idee im Folgenden Einzug in die Zertifizierungsvoraussetzungen für Darmkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft.

Es lässt sich schlussfolgern, dass alte Patienten analog zu jungen Patienten radikal operiert werden sollten unter besonderer Berücksichtigung eventuell vorliegender Begleitkrankheiten.

Das onkologische Ergebnis der Patienten mit kolorektalem Karzinom ist im Wesentlichen von der Fernmetastasierung und nur in Einzelfällen vom Primärtumor abhängig. Daher verschlechtert es sich vom UICC I bis IV Stadium; aber auch innerhalb jedes Stadiums gibt es erhebliche Unterschiede. Diese sind vermutlich auf unterschiedliche Phenotypen der Tumore zurückzuführen. Die entscheidende Herausforderung liegt in der Identifikation von Prognosemarkern für ein schlechtes Langzeitergebnis, die über die Prognose des TNM-Systems hinausgehen.

Das terminale Tetrasaccharid Sialyl-Le X wurde wiederholt als ein solcher Prognosemarker [24,31,32] vorgeschlagen, ohne dass seine Bestimmung Einzug in die klinische Routine gefunden hat. Die Expression nimmt mit jedem Stadium zu und korreliert ebenfalls innerhalb jedes Stadiums mit einer schlechteren Prognose.

Physiologisch bindet Sialyl-Le X an E-Selektin und ist an der Extravasation von Entzündungszellen ins Gewebe beteiligt [33,34]. Der routinemäßigen Bestimmung von Sialyl-Le X stand bisher ein komplizierter Skore in Kombination mit der Verwendung nicht kommerziell erhältlicher Antikörper entgegen. Deshalb wurde ein einfach

anzuwendender Skore unter Verwendung eines kommerziell erhältlichen Antikörpers entwickelt und am eigenen Patientenkollektiv getestet:

Entwicklung eines neuen Sialyl-LeX Expressionsskores als potentieller Prognosemarker beim kolorektalen Karzinom.

Schiffmann L, Schwarz F, Linnebacher M, Prall F, Pahnke J, Krentz H, Vollmar B, Klar E. A novel sialyl LeX expression score as a potential prognostic tool in colorectal cancer. World J Surg Oncol, 10: 95 (2012)

Es gelang, einen einfach anzuwendenden 5-stufigen auf der Immunhistologie basierenden Skore zu entwickeln und diesen am eigenen Krankengut zu testen. Die Immunhistologie ist optimal, um die Expression von Sialyl-Le X zu bestimmen, da Kohlenhydrate nicht mittels PCR quantifizierbar sind und mittels Western Blot nicht zwischen verschiedenen Zellkompartimenten unterschieden werden kann. Auch kann Sialyl-Le X positiver extrazellulärer Schleim von der Zellwand unterschieden werden. Nur das letztgenannte Expressionsmuster wird für die Extravasation der Zellen verantwortlich gemacht [66]. Da es aufgrund von unterschiedlichen Antikörperkonzentrationen, Alter der Färbekomponenten oder Variationen in den Zeiten zu unterschiedlicher Intensität der Färbungen kommen könnte, haben wir einen intensitätsunabhängigen Skore entwickelt.

In unserer Untersuchung konnte eine Gruppe mit niedriger Expression von einer Gruppe mit hoher Expression abgegrenzt werden. Diese unterschieden sich signifikant in Bezug auf das tumorbedingte Überleben – auch bei individueller Betrachtung der Stadien III und IV. Im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen [24] halten wir die Zunahme im Stadium IV für prognoserelevant – analog zur Feststellung, dass eine diffuse Lebermetastasierung eine Limitation für das Überleben des Patienten darstellt im Gegensatz zu einer singulären peripheren Lebermetastase.

Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl erreichte der Unterschied in Bezug auf das tumorfreie Überleben kein signifikantes Niveau. Diesbezüglich kann sich die Situation nach längerem Follow up oder der Vergrößerung der Patientenzahl verändern. Andere Arbeitsgruppen definierten mehrere Gruppen [32] oder verwendeten einen schlechter reproduzierbaren Skore [24]. In Übereinstimmung mit den anderen Arbeitsgruppen ließ sich feststellen, dass Sialyl-Le X ein negativer unabhängiger Prognosemarker ist.

Beim Kolonkarzinom zeigten mehrere Studien eine vermeintliche Überlegenheit der Lymphknoten-Ratio gegenüber der pN-Kategorie des TNM-Systems auf [35-40]. Die Lymphknoten-Ratio ist dabei definiert als der Anteil der tumorbefallenden Lymphknoten an den untersuchten Lymphknoten. Im eigenen Krankengut sollten die Lymphknoten-Ratio im Vergleich zur pN-Kategorie des TNM-Systems untersucht werden:

Klinische Analyse, ob eine Umstellung vom etablierten TNM System hin zur Lymphknoten-Ratio empfehlenswert ist.

Schiffmann L, Eiken AK, Gock M, Klar E. Is the lymph node ratio superior to the Union for International Cancer Control (UICC) TNM system in prognosis of colon cancer? World J Surg Oncol, 11: 79 (2013)

Es zeigte sich, dass sowohl die Lymphknoten-Ratio wie auch die pN-Kategorie des TNM-Systems eine gute Prognosevorhersage in Bezug auf das tumorbedingte und tumorfreie Überleben hatten. Im Vergleich zu anderen Studien war im eigenen Krankengut der UICC Stadium III Anteil am gesamten Krankengut relativ klein [35] und die Anzahl der durchschnittlich pro Patient untersuchten Lymphknoten relativ groß [37,39]. Weiterhin ist im eigenen Krankengut der Prozentsatz der Patienten, die eine adjuvante Therapie erhielten, verhältnismäßig groß [67]. Um einen besseren Vergleich zwischen den beiden methodischen Ansätzen ziehen zu können, wurden in Bezug auf die Lymphknoten-Ratio nur 2 Gruppen gebildet. Allerdings hatte die Lymphknoten-Ratio bei nun gleicher Gruppenanzahl keinen Vorteil gegenüber dem etablierten System. In anderen Studien [35-38,40] wurden mehr als 2 Gruppen in Bezug auf die Lymphknoten-Ratio gebildet. Somit war die Vergleichbarkeit in diesen Studien im Gegensatz zu der eigenen Studie nicht gegeben. Es erscheint logisch, dass mit zunehmender Gruppenanzahl die Vorhersagegenauigkeit heraufgesetzt wird.

Andere Untersuchungen wurden anhand von Patientenkohorten inkl. Rektumkarzinomen oder Stadien I-IV durchgeführt [40]. Im ersten Fall ist mit einer geringeren Anzahl von untersuchten Lymphknoten zu rechnen [68] oder es wurden im zweiten Fall viele Patienten untersucht, die gar keine Lymphknotenmetastasen hatten [40].

Mit diesem einfachen Ansatz ließ sich feststellen, dass eine Umstellung vom bewährten TNM System zur Lymphknoten-Ratio bei gleicher Gruppenanzahl keinen Vorteil bietet.

Beim Rektumkarzinom ist es gelungen, durch die flächenhafte Einführung der neoadjuvanten Radiochemotherapie die Lokalrezidivrate im Vergleich zur adjuvanten Durchführung der Radiochemotherapie zu halbieren. Grundlage der Therapie ist die deutsche Rektumkarzinomstudie von Sauer et. al. [41]. Daneben hat allerdings auch die Verbesserung der chirurgischen Technik in Sinne der TME einen Einfluß auf die Reduktion der Lokalrezidivrate gehabt [6]. Allerdings hat die neoadjuvante Radiochemotherapie bisher in Hinblick auf die Verbesserung des tumorfreien sowie des tumorbedingten Überlebens versagt. Um auch diesbezüglich einen Fortschritt zu erzielen, wurde ein intensiviertes Regime unter Hinzunahme von Irinotecan oder Oxaliplatin in mehreren Einrichtungen eingeführt [12-23]. Darunter verbesserte sich das Downstaging erheblich mit beschriebenen kompletten Remissionen bis zu 23% und Downstaging in Bezug auf den Tumor und die Lymphknoten von bis zu 65% [42]. Jedoch gab es bisher nur wenige Daten in Bezug auf die Verbesserung der onkologischen Prognose, möglicher Einflussnahme auf die chirurgischen Ergebnisse oder die Funktion und die Lebensqualität.

Matched Pair Analyse zur Untersuchung der Langzeitergebnisse von Rektumkarzinompatienten nach intensivierter Radiochemotherapie.

Schiffmann L, Klautke G, Wedermann N, Gock M, Prall F, Fietkau R, Rau BM, Klar E. Prognosis of Rectal Cancer Patients improves with Downstaging by intensified neoadjuvant Radiochemotherapy - a matched pair analysis. BMC Cancer, 13: 388 (2013)

Die Intensivierung der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom geht mit einer erhöhten Rate an chirurgischen Komplikationen einher.

Schiffmann L, Wedermann N, Gock M, Prall F, Klautke G, Fietkau R, Rau BM, Klar E. Intensified Neoadjuvant Radiochemotherapy for Rectal Cancer Enhances Surgical Complications. BMC Surgery, 13: 43 (2013)

Im Universitätsklinikum Rostock wurden über einen 10 Jahreszeitraum viele Patienten mit einem Rektumkarzinom im Rahmen mehrerer Phase II Studien mit einem intensivierten Radiochemotherapie regime behandelt. Im genannten Zeitraum wurden in der chirurgischen Universitätsklinik 387 Patienten mit einem Rektumkarzinom radikal operiert. Diese wurden im Folgenden in Bezug auf den Einfluss der intensivierten Radiochemotherapie auf die chirurgischen Komplikationen und das onkologische Ergebnis analysiert. Die Abbildung 2 zeigt die Ausschlusskriterien der Studien.

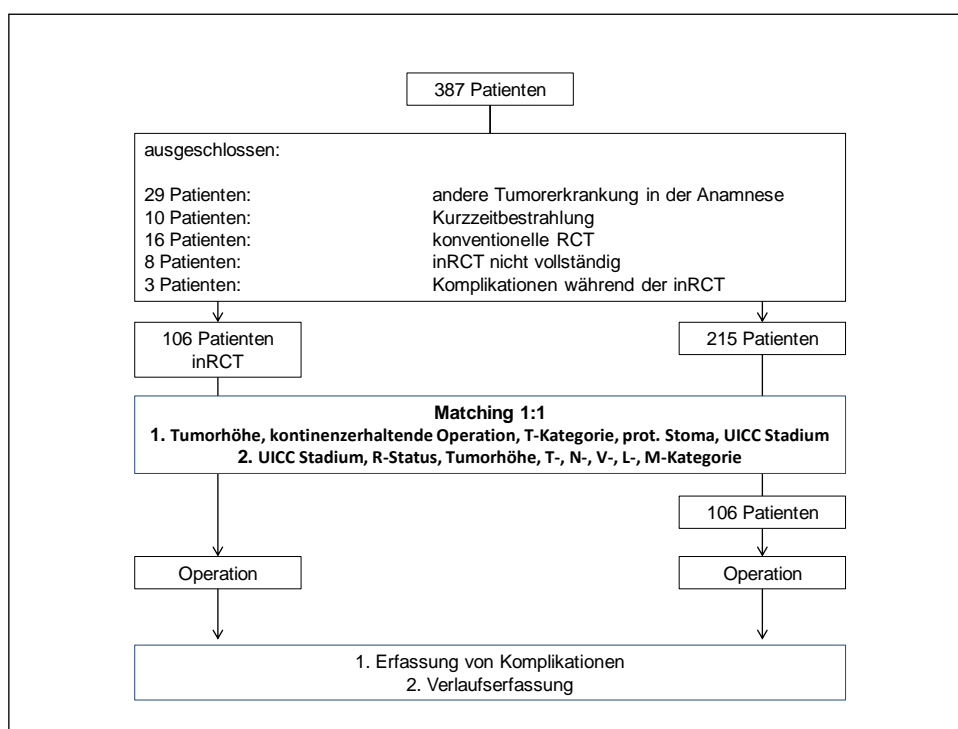


Abbildung 2: Der Flowchart zeigt das Matching sowie die Ausschlusskriterien aus den Studien.

Insgesamt blieben so 106 Patienten, die eine vollständige intensiviert neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten. Diese war bei 98 Patienten irinotecan- und bei 8 Patienten oxaliplatinbasiert. Das Matching wurde je nach Fragestellung (1. Komplikationen nach intensierter neoadjuvanter Radiochemotherapie oder 2. onkologische Ergebnisse nach intensivierter neoadjuvanter Radiochemotherapie) wie in Abbildung 2 gezeigt durchgeführt. Es ist in beiden Studien erfolgreich gewesen. Die Radikalität der Operation kann anhand der im histologischen Präparat untersuchten Lymphknoten abgeschätzt werden und entspricht der anderer Gruppen [43]. Die Anzahl

der untersuchten Lymphknoten insgesamt war erwartungsgemäß und mit der Literatur vereinbar [68] niedriger in der Gruppe der vorbehandelten Patienten. In beiden Studien waren die Patienten der Kontrollgruppe älter und hatten eine höhere Rate an Komorbiditäten.

Dieses ist vermutlich der Grund für eine signifikant erhöhte nicht-chirurgische Komplikationsrate in der Kontrollgruppe. Insbesondere traten Harnwegsinfektionen signifikant häufiger auf. Tendenziell kam es auch vermehrt zu Pneumonien. Nach intensivierter neoadjuvanter Radiochemotherapie kam es zu einer erhöhten chirurgischen Komplikationsrate. Im Falle der tiefen anterioren Rektumresektion stieg die Anastomoseninsuffizienz von 9,7% auf 26,6%, bei der Exstirpation stieg die Wundinfektionsrate von 18,8% auf 42,2%. Die Anastomoseninsuffizienzrate in der nicht vorbehandelten Gruppe ist mit 9,7% vergleichbar mit anderen publizierten Ergebnissen [74,75]. Andererseits gibt es mehrere Publikationen [15,21,46,47], in denen eine eher niedrige Anastomoseninsuffizienzrate zwischen 0% und 6,4% beschrieben wird. Diese haben allerdings im Wesentlichen nicht auf die chirurgischen Komplikationen fokussiert, so dass insbesondere die Arbeiten von Ascherle et. al. [46] und Sato et. al. [47] diesbezüglich fragwürdig erscheinen. Die allgemein anerkannten Anastomoseninsuffizienzraten aus führenden chirurgischen Einrichtungen liegen zwischen 5,5% und 37,5% [41,49-57]. Die Datenlage in Bezug auf die Exstirpation ist noch dünner. Allerdings gibt es diesbezüglich einige wenige Berichte über eine erhöhte Wundinfektionsrate nach intensivierter neoadjuvanter Radiochemotherapie [15,21]. Durch die Zugabe einer zweiten chemotherapeutischen Substanz scheint es zu einer Erhöhung der Komplikationsrate zu kommen [44]. Wie von Horisberger und Kollegen gezeigt wurde, ist diese abhängig vom Ansprechen auf die Therapie. Bisher gibt es keine hinreichende Erklärung, wie die Zugabe des zweiten Chemotherapeutikums Einfluß auf die operativen Komplikationen hat – insbesondere aufgrund der Tatsache, dass die Operation gewöhnlicherweise erst 6 Wochen nach Abschluss der intensivierten neoadjuvanter RCT durchgeführt wird. Die Autoren [44] vermuten, dass es aufgrund von Kollageneinlagerungen, der Depression von Blutzellen und Wundheilungselementen sowie der Auswirkungen auf die Darmmukosa zur vermehrten Insuffizienz käme. Auch könnte die unterschiedliche Definition der Anastomoseninsuffizienz einen Einfluss auf die unterschiedlichen Ergebnisse haben.

Dem gegenüber steht eine Verbesserung der Prognose: Die Intensivierung der neoadjuvanter Radiochemotherapie führt zu einer hohen Rate an Tumorregressionen.

Das resultierende, niedrigere histopathologische Tumorstadium zeigt die gleichen guten Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe mit dem primär niedrigeren Tumorstadium.

Kurz: die Prognose der Patienten korreliert mit dem Downstaging, ein Patient mit der Tumorformel ypT1N0M0 hat die gleich gute Prognose wie ein nicht vorbehandelter Patient mit einem pT1N0M0 Tumor. Aufgrund der während des 10-Jahres-Rekrutierungszeitraumes nicht unerheblichen Veränderungen in der Qualität des präoperativen Stagings ist das Matching anhand des histopathologischen Befundes am genauesten. Hiermit werden sowohl Over- wie auch Understaging systematisch ausgeschlossen. Eine genaue Quantifizierung des Downstagings durch die intensiviertere neoadjuvante RCT ist allerdings nicht möglich. In der deutschen Rektumkarzinomstudie betrug das Overstaging 18% [41]. Die Lokalrezidivrate - auch als Ausdruck der chirurgischen Expertise - liegt im Vergleich zu anderen Gruppen im eigenen Krankengut eher niedrig [41,61]. Die neue deutsche Rektumkarzinomstudie zeigt nach intensivierter neoadjuvanter RCT eine erhöhte Rate an kompletten Remissionen [58] ohne eine Erhöhung der Toxizität des Regimes. Die komplette Remission gilt als positiver prognostischer Marker. Als weiterer positiver prognostischer Faktor wird die erreichte ypN0 Kategorie angesehen. Wenn die Patienten mit einem Stadium II und III ohne neoadjuvante Therapie verglichen werden, so unterscheiden sich die Langzeitergebnisse erheblich. Wenn das Downstaging bei einem Patienten mit dem Shift vom Stadium III in das Stadium II die Prognose entsprechend verbessert, so handelt es sich dabei um ein exzellentes Resultat. Dieses ist exakt das Ergebnis, das in dieser Arbeit gezeigt werden konnte. Das tumorbedingte Überleben im Stadium 0-III beträgt in dieser Studie 82,7% nach intensivierter neoadjuvanter RCT verglichen mit 76% im Behandlungsarm der deutschen Rektumkarzinomstudie [41].

Vergleichbare Resultate finden sich auch in der Behandlung anderer gastrointestinaler Tumore [45,48].

Trotz der erhöhten Komplikationsrate sind die onkologischen Langzeitergebnisse nach inRCT in der untersuchten Patientenkohorte gut. Die Anastomosensuffizienz galt bisher als prognostisch ungünstig [62,63], wobei dieses aktuell kontrovers diskutiert wird [64, 65]. Die Rate an Komplettremissionen ist im untersuchten Krankengut relativ niedrig im Vergleich zu anderen Arbeiten [58]. Dieses erscheint insbesondere wichtig, da die Tumorregression als auch die komplette Remission positive prognostische Faktoren sind [59,60]. Eine Erklärung könnte sein, dass unser Pathologe aufgrund eines persönlichen

Forschungsschwerpunktes in diesem Bereich die Aufarbeitung über das übliche Maß hinausgehend durchführte. In diesem Zusammenhang sollte auch darauf hingewiesen werden, dass die Aufarbeitung beim Rektumkarzinom weitestgehend nicht standardisiert erfolgt und es diesbezüglich keine Vorgaben im Sinne von Leitlinien gibt.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In den dieser kumulativen Habilitationsschrift zugrunde liegenden Arbeiten wurden mehrere Aspekte der klinischen Versorgung von Patienten mit kolorektalem Karzinom betrachtet. Zunächst konnte festgestellt werden, dass die Patienten nicht aufgrund ihres Alters von einer radikalen Resektion ausgeschlossen werden sollten und dass ältere genauso wie junge Patienten von einer additiven Therapie profitieren.

Daran anschließend gelang es, einen neuen, einfachen Skore zu entwickeln, um den Einzug der Sialyl-Le X Evaluation in die Routinediagnostik zu erleichtern. Weiterhin konnten bekannte Daten bzgl. der Prognosevorhersage durch die Evaluation von Sialyl-Le X bestätigt und ergänzt werden.

Die theoretische Auseinandersetzung und praktische Testung am Krankengut der chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Rostock mit der Lymphknoten-Ratio beim Kolonkarzinom ergab keinen Vorteil gegenüber dem etablierten TNM-System.

Abschließend wurden zwei Matched Pair Analysen zur intensivierten neoadjuvanten RCT beim Rektumkarzinom durchgeführt. Es zeigte sich, dass es im Vergleich zu nicht vorbehandelten Patienten zu einer erhöhten chirurgischen Komplikationsrate einerseits, andererseits aber zu einer mit der Tumorregression und einem möglichen Downstaging einhergehenden Prognoseverbesserung kommt.

Ergänzend wird es zukünftig notwendig werden, sich mit den funktionellen Ergebnissen zu befassen.

Zusammenfassend läßt sich in Bezug auf die intensivierte neoadjuvante Radiochemotherapie feststellen, dass diese einen entscheidenden Beitrag in der Behandlung bei vielen Patienten mit Rektumkarzinom darstellt, aber andererseits die Folgen von Komplikationen nicht außer Acht gelassen werden dürfen. Die funktionellen Ergebnisse sind bisher noch unzureichend untersucht und müssen zukünftig ergänzt werden.

Im Fokus der Forschung in den nächsten Jahren sollte die Identifikation von Patienten stehen, die tatsächlich von der intensivierten Radiochemotherapie profitieren, damit sich das Verhältnis von Nutzen und Risiko durch die Eingrenzung der Therapie auf die profitierenden Patienten zugunsten des „Nutzens“ verschiebt.

6. Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, diese Arbeit selbständig angefertigt, alle verwendeten Ergebnisse und Daten anderer vollständig angegeben und korrekt zitiert sowie jedwede weitere Mitwirkung Dritter offengelegt zu haben.

Ostseebad Nienhagen, den 7. Oktober 2013

Dr. med. Leif Schiffmann

7. Literaturverzeichnis

1. RKI - Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, ISBN: 978-3-89606-214-7, 2012, pp. 12-38
2. Statistische Bundesamt: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabellen/Lebenserwartung.pdf?__blob=publicationFile; eingesehen 29.08.2013
3. Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL, Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Potvin M, Davies RJ, Jones J. Tumor size and regional lymph node metastases in colorectal cancer. A preliminary analysis of the NSABP clinical trials. *Cancer* 1983, 51:1315-1322
4. Runkel N, Hinz U, Lehnert T, Buhr HJ, Herfarth Ch. Outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg* 1991, 78: 3632-3637
5. Hunter JA, Ryan JA Jr, Schultz P. En bloc resection of colon cancer adherent to other organs. *Am J Surg* 1987, 154: 67-71
6. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998, 133: 894-899
7. Cawthorn SJ, Parums DV, Gibbs NM, Athern RP, Caffarey SM, Broughton CI, Marks CG. Extend of mesorectal spread and involvement of lateral resection margins as prognostic factors after surgery for rectal cancer. *Lancet* 1990, 335: 1055-1059
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
9. Mroczkowski P, Schmidt U, Sahm M, Gastinger I, Lippert H, Kube R. Prognostic Factors Assessed for 15,096 Patients with Colon Cancer in Stages I and II. *World J Surg* 2012, 36: 1693-1698
10. Hermanek P jr, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P. Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Colocarzinoms. *Chirurg* 1994, 65: 287-297
11. Gall FP, Hermanek P. Wandel und derzeitiger Stand der chirurgischen Therapie des colorectalen Carcinoms. *Chirurg* 1992, 63: 227-236
12. Weiss C, Arnold D, Dellas K, Liersch T, Hipp M, Fietkau R, Sauer R, Hinke A, Rödel C. Preoperative radiotherapy of advanced rectal cancer with capecitabine

- and oxaliplatin with or without cetuximab: A pooled analysis of three prospective phase I-II trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010, 78: 472-478
13. Rödel C, Bruch HP, Hofheinz R, Lang H, Arnold D. Therapie des Rektumkarzinoms. *Onkologie* 2010, 33: 19-23
 14. Hacker U, Hallek M, Kubicka S. Multimodale Therapie des kolorektalen Karzinoms. *Internist* 2010, 51: 1366-1373
 15. Voelter V, Zouhair A, Vuilleumier H, Matter M, Bouzourene H, Leyvraz S, Bauer J, Coucke P, Stupp R. CPT-11 and concomitant hyperfractionated accelerated radiotherapy induce efficient local control in rectal cancer patients: results from a phase II. *British Journal of Cancer* 2006, 95: 710-716
 16. Rödel C, Sauer R. Integration of Novel Agents into Combined-Modality Treatment of Rectal Cancer Patients. *Strahlenther Onkol* 2007, 183: 227-235
 17. Chitapanarux I, Kamnerdsupaphon P, Lorvidhaya V, Siriwittayakorn P, Tharavichitkul E, Somwangprasert A, Sukthomya V. Preoperative irinotecan/5FU/leucovorin plus concurrent radiotherapy in rectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008, 35: 77-82
 18. Rödel C, Knoefel WT, Schlitt HJ, Staib L, Höhler T. Neoadjuvante und operative Therapie des Rektumkarzinoms. *Onkologie* 2009, 32: 17-20
 19. Klautke G, Küchenmeister U, Foitzik T, Ludwig K, Prall F, Klar E, Fietkau R. Concurrent chemoradiation with capecitabine and weekly irinotecan as randomized treatment for rectal cancer: results from a phase I/II study. *Br J Cancer* 2006, 94: 976-981
 20. Klautke G, Küchenmeister U, Foitzik T, Ludwig K, Semrau S, Prall F, Klar E, Fietkau R. Intensified irinotecan-based neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: four consecutive designed studies to minimize acute toxicity and to optimize efficacy measured by pathologic complete response. *Radiother Oncol* 2007, 85: 379-384
 21. Gollins SW, Myint S, Susnerwala S, Haylock B, Topham C, Samuel L, Swindell R, Morris J, Mason L, Levine E. Preoperative downstaging chemoradiation with concurrent irinotecan and capecitabine in MRI-defined locally advanced rectal cancer: a phase I trial (NWCOG-2). *Br J Cancer* 2009, 101: 924-934
 22. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Montoto-Grillot C, Conroy T. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for

locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010, 28: 1638 – 1644

23. Dionisi F, Musio D, Raffetto N, Codacci-Pisanelli G, Iannacone E, Caiazzo R, Banelli E. Preoperative intensified radiochemotherapy for rectal cancer: experience of a single institution. *Int J Colorectal Dis* 2011, 26: 153-164
24. Grabowski P, Mann B, Mansmann U, Lövin N, Foss HD, Berger G, Scherübl H, Riecken EO, Buhr HJ, Hanski C. Expression of SIALYL-Le(x) antigen defined by MAb AM-3 is an independent prognostic marker in colorectal carcinoma patients. *Int J Cancer* 2000, 88: 281-286
25. Gatta G, Sant M, Coebergh JW, Hakulinen T. Substantial Variation in Therapy for Colorectal Cancer Across Europe: EURO CARE Analysis of Cancer Registry Data for 1987. *Eur J of Cancer* 1996, 32: 831A–835
26. De Marco MF, Janssen-Heijden ML, van der Heijden LH, Coebergh JW. Comorbidity and colorectal cancer according to subsite and stage: a population-based study. *Eur J Cancer* 2000, 36: 95–99
27. Polanczyk CA, Marcantonio E, Goldman L, Rohde LE, Orav J, Mangione CM, Lee TH. Impact of age on perioperative complications and length of stay in patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001, 134:637–643
28. Sukharamwala P, Thoens J, Szuchmacher M, Smith J, DeVito P. Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review. *HPB (Oxford)*. 2012, 14: 649-657
29. Gretschel S, Estevez-Schwarz L, Hunerbein M, Schneider U, Schlag PM. Gastric cancer surgery in elderly patients. *World J Surg* 2006, 30: 1468–1474
30. Honecker F, Kolb G, Bokemeyer C. Therapie älterer Patienten mit kolorektalem Karzinom. *Wien Med Wschr* 2002, 152: 170–176
31. Nakamori S, Kameyama M, Imaoka S, Furukawa H, Ishikawa O, Sasaki Y, Kabuto T, Iwanaga T, Matsushita Y, Irimura T. Increased expression of sialyl Lewis x antigen correlates with poor survival in patients with colorectal carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical study. *Cancer Res* 1993, 53: 3632–3637
32. Nakagoe T, Fukushima K, Hirota M, Kusano H, Ayabe H, Tomita M, Kamihira S. Immunohistochemical expression of sialyl Lex antigen in relation to survival of patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1993, 72: 2323–2330
33. Sperandio M. Selectins and glycosyltransferases in leukocyte rolling in vivo. *FEBS J* 2006, 273: 4377–4389

34. Zimmerman BJ, Paulson JC, Arrhenius TS, Gaeta FCA, Granger DN. Thrombin receptor peptide-mediated leukocyte rolling in rat mesenteric venules: roles of P-selectin and sialyl Lewis X. *Am J Physiol* 1994, 267: H1049–H1053
35. Thomas M, Biswas S, Mahamed F, Chandrakumaran K, Jha M, Wilson R. Dukes C colorectal cancer: Is the metastatic lymph node ratio important? *Int J Colorectal Dis* 2012, 27: 309–317
36. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2010, 17: 2847–2855
37. Parsons HM, Tuttle TM, Kuntz KM, Begun JW, McGovern PM, Virnig BA. Association between lymph node evaluation for colon cancer and node positivity over the past 20 years. *JAMA* 2011, 306: 1089–1097
38. Powell AG, Wallace R, McKee RF, Anderson JH, Going JJ, Edwards J, Horgan PG. The relationship between tumour site, clinicopathological characteristics and cancer-specific survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2012, 14: 1463–1469
39. Sjo O, Merok M, Svindland A, Nesbakken A. Prognostic impact of lymph node harvest and lymph node ratio in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2012, 55: 307–315
40. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, Grebner A, Ulm K, Höfler H, Nekarda H, Siewert JR. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg* 2008, 248: 968–978
41. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R, German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004, 351: 1731–1740
42. Koerberle D, Burkhard R, von Moos R, Winterhalder R, Hess V, Heitzmann F, Ruhstaller T, Terraciano L, Neuweiler J, Bieri G, Rust C, Toepfer M. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin given prior to and concurrently with preoperative pelvic radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *BJC* 2008, 98: 1204–1209
43. Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, Van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ, Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001, 345: 638–646
44. Horisberger K, Hofheinz RD, Palma P, Volkert AK, Rothenhoefer S, Wenz F, Hochhaus A, Post S, Willeke F. Tumor response to neoadjuvant chemoradiation

in rectal cancer: predictor for surgical morbidity? *Int J Colorectal Dis* 2008, 23: 257–264

45. Zhao L, Bai C, Shao Y, Guan M, Jia N, Xiao Y, Qiu H, Zhang F, Yang T, Zhong G, Chen S. A phase II study of neoadjuvant chemoradiotherapy with oxaliplatin and capecitabine for rectal cancer. *Cancer Lett* 2011, 310: 134-139
46. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, Artale S, Tagliagambe A, Ambrosini G, Rosetti P, Bonetti A, Negru ME, Tronconi MC, Luppi G, Silvano G, Corsi DC, Bochicchio AM, Chiaulon G, Gallo M, Boni L. Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2011, 29: 2773–2780
47. Sato T, Ozawa H, Hatate K, Onosato W, Naito M, Nakamura T, Ihara A, Koizumi W, Hayakawa K, Okayasu I, Yamashita K, Watanabe M. A Phase II Trial of Neoadjuvant Preoperative Chemoradiotherapy with S1 Plus Irinotecan and Radiation in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: Clinical Feasibility and Response Rate. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011, 79: 677–683
48. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009, 27: 851-856
49. 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. *Langenbecks Arch Surg* 2010, 395: 1031–1038
50. Fucini C, Pucciani F, Elbetti C, Gattai R, Russo A. Preoperative Radiochemotherapy in T3 Operable Low Rectal Cancers: A Gold Standard? *World J Surg* 2010, 34: 1609–1614
51. Ulrich A, Weitz J, Slodczyk M, Koch M, Jaeger D, Münter M, Büchler MW. Neoadjuvant treatment does not influence perioperative outcome in rectal cancer surgery. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009, 75: 129–136
52. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, van de Velde CJ, Dutch Colorectal Cancer Group. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *BJS* 2005, 92: 211–216

53. Eckmann C, Kujath P, Schiedeck THK, Shekarriz H, Bruch HP. Anastomotic leakage following low anterior resection: results of a standardized diagnostic and therapeutic approach. *Int J Colorectal Dis* 2004, 19: 128–133
54. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegard J, Sjødahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004, 6: 462–469
55. Ulrich A, Seiler C, Rahbari N, Weitz J, Büchler M. Diverting Stoma after low anterior Resection: More Arguments in favor. *Dis Col Rectum* 2009, 52: 412–418
56. Gastinger I, Marusch F, Steinert R, Wolff S, Koeckerling F, Lippert H, Working Group 'Colon/Rectum Carcinoma. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *BJS* 2005, 92: 1137–1142
57. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegard J, Simert G, Sjødahl R. Defunctioning Stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer. *Ann Surg* 2007, 246: 207–214
58. Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab HR, Sülberg H, Wittekind C, Potapov S, Staib L, Hess C, Weigang-Köhler K, Grabenbauer GG, Hoffmanns H, Lindemann F, Schlenska-Lange A, Folprecht G, Sauer R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012, 13: 679-687
59. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23:8688-86896
60. Lim SB, Yu CS, Hong YS, Kim TW, Park JH, Kim JH, Kim JC. Failure patterns correlate with the tumor response after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J Surg Oncol* 2012, doi: 10.1002/jso.23198
61. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJ, Dutch Colorectal Cancer Group. 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: 693–701
62. Merkel S, Wang WY, Schmidt O, Dworak O, Witteking Ch, Hohenberger W, Hermanek P. Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Disease* 2001, 3: 154-160

63. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased Local Recurrence and Reduced Survival From Colorectal Cancer Following Anastomotic Leak. *Annals of Surgery* 2011, 253: 890-899
64. Smith JD, Paty PB, Guillem JG, Temple LK, Weiser MR, Nash GM. Anastomotic Leak is not associated with oncologic outcome in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer. *Annals of Surgery* 2012, 256: 1034-1038
65. Mrak K, Eberl T, Laske A, Jagoditsch M, Fritz J, Tschmelitsch J. Impact of Postoperative Complications on Long-term Survival After Resection for Rectal Cancer. *Dis Col Rectum* 2013, 56: 20-28
66. St Hill CA, Baharo-Hassan D, Farooqui M. C2-O-sLeX glycoproteins are E-selectin ligands that regulate invasion of human colon and hepatic carcinoma cells. *PLoS One* 2011, 6: e16281
67. El Shayeb M, Scarfe A, Yasui Y, Winget M. Reasons physicians do not recommend and patients refuse adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a population based chart review. *BMC Res Notes* 2012, 5: 269
68. Doll D, Gertler R, Maak M, Friedrichs J, Becker K, Geinitz H, Kriner M, Nekarda H, Siewert JR, Rosenberg R. Reduced lymph node yield in rectal carcinoma specimen after neoadjuvant radiochemotherapy has no prognostic relevance. *World J Surg* 2009, 33: 340-347
69. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, issue 1. Art No: CD006041
70. Fiorica F, Cartei F, Licata A, Enea M, Ursino S, Colosimo C, Cammà C. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta analysis of literature data. *Cancer Treat Rev* 2010, 36: 539-549
71. Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, Rutten HJ, Pählman L, Glimelius B, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011, 12: 575-582
72. Prall F, Wöhlke M, Klautke G, Schiffmann L, Fietkau R, Barten M. Tumour regression and mesorectal lymph node changes after intensified neoadjuvant chemoradiation for carcinoma of the rectum. *APMIS* 2006, 114: 201 – 210
73. Hartley A, Ho KF, McConkey C, Geh JI. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol* 2005, 78: 934-938

74. Alves A, Panis Y, Mathieu P, Kwiatkowski F, Slim K, Manton G, Association Française de Chirurgie. Mortality and morbidity after surgery of mid and low rectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2005, 29: 509–514
75. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis* 2008, 23: 265–270