Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Chirurgie

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Nuh Rahbari

Überlebenszeitanalyse und Bestimmung der Lokalrezidivhäufigkeit des Rektumkarzinoms am Universitätsklinikum Ulm

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Birgitta Lutz, geboren in Ravensburg

Vorgelegt 2024

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marko Kornmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Benjamin Walter

Tag der Promotion: 11.04.2025

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung 2

2. Material und Methoden 5

2.1 Auswahl des Patientenguts 5

2.2 Methode der Datengewinnung 5

2.3 Stichprobenselektion 6

2.4 Aufbereitung der Basisdaten 7

2.5 Datenexploration zur Charakterisierung der Stichprobe 9

2.6 Im Rahmen der Datenexploration erhobene Patienten- und Tumorcharakteristika 9

2.7 Überlebenszeitanalyse 19

3. Ergebnisse 20

3.1 Ermittlung der Lokalrezidivpatienten 20

3.2 Charakterisierung der Patienten, Tumormerkale und Therapien 21

3.2.1 Geschlechterverteilung 21

3.2.2 Altersstruktur bei Erstdiagnose 21

3.2.3 Histologische Beurteilung 23

3.2.4 Postoperative Tumorklassifikation nach TNM 23

3.2.5 Postoperative Lymphknoteninvasion nach TNM 24

3.2.6 Postoperativer Metastasenstatus nach TNM 24

3.2.7 Fernmetastasenlokalisation 24

3.2.8 Postoperatives Tumorgrading 26

3.2.9 Resektionsgrad R nach TNM 26

3.2.10 Postoperatives UICC-Stadium 27

3.2.11 Primäre Tumortherapie 28

3.2.12 Klinische Verläufe 31

3.2.13 Zusammenfassung der erhobenen Patienten- und Tumorcharakteristika sowie ausgewählter Therapiemerkmale 33

3.2.14 Spezifische Merkmale der Lokalrezidivpatienten 36

3.2.15 Klinische Verläufe der Lokalrezidivpatienten 38

3.2.16 Patienten- und Tumorcharakteristika extern und intern operierter Lokalrezidivpatienten 40

3.2.17 Gegenüberstellung der klinischen Verläufe der extern und intern operierten Lokalrezidivpatienten 43

3.3 Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode 46

3.3.1 Überlebenszeitanalyse aller Patienten 46
3.3.2 Überlebenszeitanalyse der Patienten ohne Lokalrezidiv 47
3.3.3 Überlebenszeiten der Patienten ohne Lokalrezidiv unter Berücksichtigung der Patienten- und Tumorcharakteristika 48
3.3.4 Überlebenszeiten der Patienten ohne Lokalrezidiv unter Berücksichtigung der durchgeführten Tumortherapie 63
3.3.5 Überlebenszeitanalyse der Lokalrezidivpatienten 71
3.3.6 Überlebenszeitanalyse der Lokalrezidivpatienten unter Berücksichtigung der Patienten- und Tumorcharakteristika 72
3.3.7 Überlebenszeiten der Lokalrezidivpatienten unter Berücksichtigung der Primärtumortherapie 89
3.3.8 Überlebenszeiten der Lokalrezidivpatienten unter Berücksichtigung der spezifischen Lokalrezidivtherapie 96
3.3.9 Überlebenszeitanalyse der Patienten mit und ohne Lokalrezidiv unter gesonderter Betrachtung der am Lokalrezidiv operierten Patienten 103
4. Diskussion 109
4.1 Ausblick 123
4.2 Schlussfolgerung 125
5. Zusammenfassung 127
6. Literaturverzeichnis 129
Danksagung 139
Lebenslauf 140

Abkürzungsverzeichnis

AJCC ..... *American Joint Comittee on Cancer*
APC-Gen ..... *Adenomatöses Polyposis Coli-Gen*
apre abdominoperineale Rektumexstirpation/-resektion .....
asre ..... *abdominosakrale Rektumexstirpation*
CCCU ..... *Comprehensive Cancer Center Ulm*
CREDOS ..... *Cancer Retrieval Evaluation and Documentation System*
CRM ..... *Circumferential Resection Margin*
CT ..... *Computertomographie oder in Abbildungen: Chemotherapie*
ECOG ..... *Eastern Cooperative Oncology Group*
FOGT ..... *Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinaler Tumoren*
G *Grading*
GIST ..... gastrointestinaler Stromatumor
Gy ..... *Gray*
hohe ar ..... *hohe anteriore Rektumresektion*
IBM ..... International Business Machines Corporation
ICD ..... International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KI *Konfidenzintervall*
Ki67 ..... *Kiel Antigen Nummer 67*
LARS ..... *Low Anterior Resection Syndrome*
m *männlich*
MRT ..... *Magnetresonanztomographie*
o. n. A. ..... ohne nähere Angaben
PET ..... *Positronen-Emissions-Tomographie*
R *Residualtumor*
RCT ..... *Radiochemotherapie*
Rez. ..... *Rezidiv*
RT ..... *Radiotherapie*
S1 ..... *erster Sakralwirbel*
SPSS ..... Statistical Package für Social Sciences
tar ..... *tiefe anteriore Rektumresektion*
taV ..... *transanales Verfahren (Domäne der transanalen endoskopischen Mikrochirurgie)*
Tis ..... *Carcinoma in situ*
TNM ..... *Tumor Node Metastasis*
TNT ..... *Totale Neoadjuvante Therapie*
UICC ..... *Union Internationale Contre le Cancer*
USA ..... *United States of America*
V. *Vena*
VEGF-C ..... *Vascular Endothelial Growth Factor C*
Vv. ..... *Venae*
w *weiblich*
WHO ..... *World Health Organisation*
Wnt ..... *Wingless-type*
Y *years*

1. Einleitung

Das Rektumkarzinom zählt zu den drei häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland und zusammen mit Tumoren des Kolons und des Rektosigmoids mit einer jährlichen Anzahl an 61000 Neuerkrankungen neben Prostata-, Brust- und Lungenkrebs zu den vier häufigsten Tumorentitäten der Deutschen.[55] Weltweit repräsentieren kolorektale Tumoren (nach Lungentumoren) die zweithäufigste Krebstodesursache.[3]

In der onkologischen Forschung hat die präzise Analyse und Kenntnis von Überlebensdaten eine zentrale Rolle für die Patientenberatung, Festlegung einer optimalen Therapiestrategie und die Verbesserung der Patientenversorgung.

Die Formulierung einer Prognose gegenüber dem Patienten gehört zu den Schlüsselqualifikationen und ist gleichzeitig Alleinstellungsmerkmal des onkologischen Chirurgen.[18]

Auch nach kompletter Remission und vollständiger chirurgischer Resektion kann es zum Tumorrezidiv kommen, was für die Patienten eine die Lebensqualität erheblich einschränkende und ggf. langwierige Tumortherapie bedeutet oder im ungünstigsten Fall einen zunehmenden Bedarf palliativer Maßnahmen. Diese Maßnahmen sollten mit dem Patienten frühzeitig im Sinne einer informierten Entscheidungsfindung thematisiert werden[2] und erfordern ein fundiertes Wissen über die zu erwartende Prognose auf Seiten des Behandlers.

Bei Rektumkarzinomen bedeutet die onkologische Therapie eine große Herausforderung für die Betroffenen und behandelnden Personen. Insbesondere chirurgischerseits ist die Wahl des operativen Verfahrens und dessen präzise Umsetzung entscheidend für die spätere Lebensqualität und damit auch die Adhärenz gegenüber der weiteren onkologischen Therapie. Nach Möglichkeit sollten die befallenen Strukturen vollständig entfernt und wichtige Strukturen wie das Kontinenzorgan und die Sakralnerven erhalten werden.

Das Rektumkarzinom ist im deutschsprachigen Raum durch einen in der starren Rektoskopie gemessenen Abstand zur Anocutanlinie von maximal 16cm definiert, weshalb im Rahmen eines kurativen Therapieansatzes ein Kontinenzerhalt insbesondere bei Befall des unteren Rektumdrittels nicht immer ermöglicht werden kann. Kontinenzerhaltende chirurgische Strategien sind beispielsweise die sphinktererhaltende abdominoperineale

Rektumexstirpation sowie die tiefe anteriore Rektumresektion. Kommt es zum Lokalrezidiv, ist die einzige kurative Therapieoption die Reoperation, die gegebenenfalls mit anderen Therapieformen wie der Chemo- und/oder Strahlentherapie kombiniert wird. Auch hier wird ein Kompromiss zwischen einer ausreichend radikalen und gleichzeitig schonenden Resektion erforderlich. Im Vergleich zur Primäroperation wird der Eingriff zusätzlich erschwert durch das fortschreitende Patientenalter im Laufe der Erkrankung, die damit einhergehende Komorbidität sowie die veränderte Anatomie und Narbenbildung durch den Primäreingriff inklusive dessen möglicherweise komplikationsträchtigem Verlauf und adjuvante Begleittherapien, die ebenfalls Gewebsveränderungen und Fibrosen nach sich ziehen.

Anfang der 1980er Jahre wurde durch den britischen Chirurgen Ronald Heald die Technik der totalen mesorektalen Exzision publik[29], welche die Lokalrezidivrate deutlich senken konnte. Beispielsweise ergab eine 2011 veröffentlichte Untersuchung der Langzeitergebnisse nach Einführung der totalen mesorektalen Exzision von Maurer et al. eine signifikante Senkung der Lokalrezidivrate verglichen mit der konventionellen Chirurgie (20.8% versus 11.9%).[41] Weiterhin stellt eine neoadjuvante Therapie für Patienten der UICC-Stadien II und III (cT3/4 und/oder cN+) bei Karzinomen der unteren zwei Drittel eine gute Möglichkeit dar, das Tumorvolumen zu reduzieren und häufiger einen Sphinktererhalt zu ermöglichen (sogenanntes „Downsizing“).[71]

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach Erstdiagnose (gemeint ist der Anteil der Überlebenden in Bezug auf die Erkrankten) in Deutschland wird für beide Geschlechter um etwa 62% angegeben, die 10-Jahres-Überlebensrate zwischen 56% und 59%.[2] Laut Robert Koch-Institut wird jährlich mit einer um etwa 2% sinkenden Inzidenz an Rektumkarzinomen und um etwa 2,5-3% sinkenden Sterberaten infolge der Erkrankung gerechnet.[55] Umso wichtiger ist daher die Durchführung und Kenntnis regelmäßiger Evaluationen der Überlebensdaten.

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Häufigkeit und der Überlebenszeitprognose des lokal rezidivierenden Rektumkarzinoms nach primär chirurgischer, kurativ intendierter Intervention am Patientengut der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm und die Gegenüberstellung der Überlebenszeit mit der von im gleichen Zeitraum am Universitätsklinikum Ulm in kurativer Absicht operierten Rektumkarzinompatienten ohne nachgewiesenes Lokalrezidiv.

Hierfür wurden im Rahmen einer explorativen Datenanalyse Patienten- und Tumorcharakteristika sowie die durchgeführten Therapien erfasst und anschließend die Überlebenszeit unter Berücksichtigung dieser Charakteristika, Therapien und des Vorhandenseins eines Lokalrezidivs nach der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Weiterhin wurde untersucht, ob hierbei erfasste Unterschiede der Überlebenszeiten statistisch signifikant sind und es wurden die Patienten mit und ohne Lokalrezidiv anhand ihrer erfassten Charakteristika gegenübergestellt, um zu untersuchen, inwieweit sich die Patientengruppen unterscheiden.

2. Material und Methoden

2.1 Auswahl des Patientenguts

Zur näheren Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, die im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2020 (Zensurdatum) mit der Diagnose Rektumkarzinom in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Universitätsklinikum Ulm in primär kurativer Absicht behandelt wurden.

2.2 Methode der Datengewinnung

Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission (Antragsnummer 107/18) wurde mithilfe des Tumordokumentationssystems CREDOS (Cancer Retrieval Evaluation and Documentation System) ein Kollektiv an Patienten mit der Diagnose Rektumkarzinom (ICD-10=C20) identifiziert, das vom 01.01.2008 bis einschließlich 31.12.2020 (13 Jahre) am Universitätsklinikum Ulm operativ behandelt wurde. Das System CREDOS ist eine Eigenentwicklung des Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU) und wurde in einer SAP/R3-Umgebung in i.s.h*med realisiert und beinhaltet eine Basisversion (CREDOS-B), die seit dem 01.07.2000 eingesetzt wird, sowie eine Spezialversion (CREDOS-S).[62] In der Basisversion werden nach behördlichen Vorgaben und den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren klinische Daten zur Diagnose, Behandlung und zum Verlauf maligner Erkrankungen gesammelt. In CREDOS-S können die Daten durch Spezialdokumente ergänzt werden.[62] Die Daten können von einer Fachabteilung eingesehen werden, sobald ein Behandlungszusammenhang gegeben ist.[62] In diesem Fall handelt es sich um die Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, welche speziell geschulte Tumordokumentationskräfte für die Datenübertragung beschäftigt. Die so gesammelten Informationen werden in einer aktuellen Version des Programms Microsoft Excel (Microsoft Office XP Professional, Microsoft Corporation) in Tabellenform ausgegeben. Nach Erstellung der Patiententabelle wurde ein zeitlich begrenzter Zugang ins klinische

Dokumentationssystem und elektronische Archiv der Universität Ulm beantragt. Die über CREDOS ermittelten Daten wurden mit den klinischen Archivdaten, Befunden und aktuellen Arztbriefen des Universitätsklinikums Ulm manuell abgeglichen, auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft und entsprechend ergänzt bzw. korrigiert. Unvollständige oder fehlende Daten wurden nach Kontakt zum Hausarzt oder Zuweiser ergänzt.

2.3 Stichprobenselektion

Die nach den zuvor genannten Methoden erstellte Liste umfasst 320 Patienten und wurde folgendermaßen korrigiert: Einem Patienten wurden bei mehrfacher Vorstellung unterschiedliche Fallnummern zugeordnet (Dublette); er wurde einfach berücksichtigt. Außerdem wurde ein Patient mit Kolonkarzinom (ICD-10=C18) entfernt. Bei drei weiteren Patienten wurde die Diagnose anderweitig falsch zugeordnet. Sieben Patienten mit der Diagnose Rektumkarzinom waren notfallmäßig mit einer fachfremden Fragestellung vorstellig und erhielten alle Therapien und Operationen bezüglich der Diagnose Rektumkarzinom extern. Weiterhin wurden 45 Patienten ausgeschlossen, welche die erste (meist operative) Therapie nach Erstdiagnose in palliativer Absicht erhielten. Die folgende über Excel erstellte Grafik illustriert die Selektionskriterien.

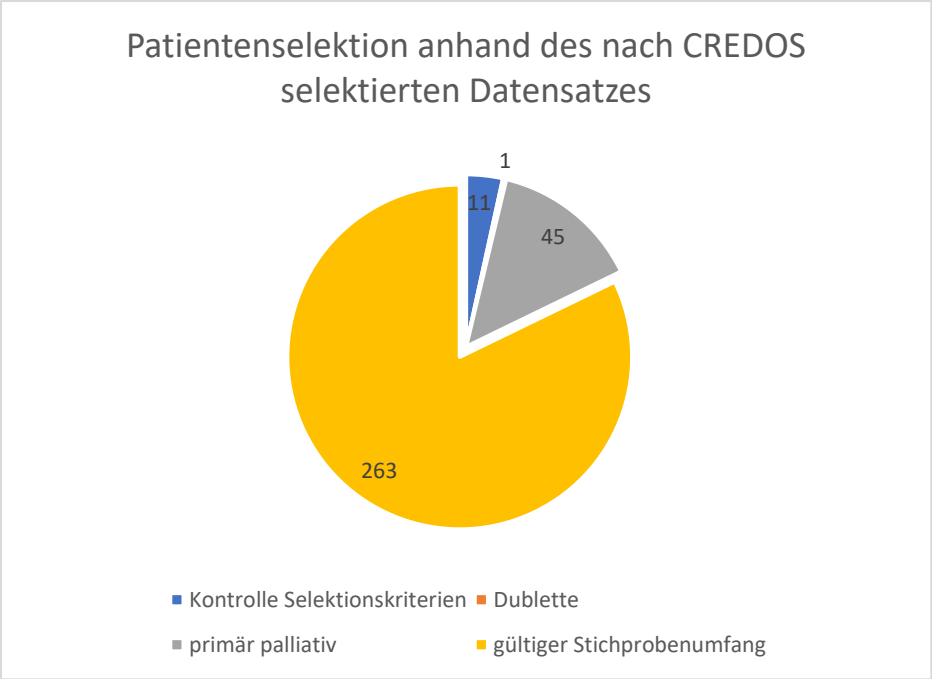

Abbildung 1: Kreisdiagramm der Selektionskriterien. In der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie behandelte Rektumkarzinompatienten des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, erfasst durch CREDOS (= Cancer Retrieval Evaluation and Documentation System). Die mitabgebildete Zahl entspricht der jeweiligen Anzahl an Patienten. Blau: Patienten, die kein Rektumkarzinom hatten oder nicht deswegen am Universitätsklinikum Ulm behandelt wurden ("Kontrolle Selektionskriterien"). Orange: zweifach gelisteter Patient ("Dublette"). Grau: „primär palliativ" behandelte Patienten. Gelb: eingeschlossene und damit gültige Stichproben.

2.4 Aufbereitung der Basisdaten

Die vervollständigte Patientenliste wurde nach Anonymisierung der Daten in die Statistiksoftware SPSS Statistics, Version 29.0.0.0 (241), der Firma International Business Machines Corporation (IBM) exportiert.

*Tabelle 1: Tabellarischer Auszug der Rohdaten der Patienten mit Rektumkarzinom, behandelt in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, nach Exportierung in das Programm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). N=absolute Patientenzahl; Percent=relativer Anteil in Bezug auf das selektierte Patientengut. Weitere Erläuterungen: Cases=Fallzahl; Valid= gültiger Stichprobenumfang; Missing=nicht eingeschlossene Fälle; Total=Gesamtzahl der Patienten; m=männlich; w=weiblich; UICCpostop= postoperatives Stadium der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC); GradingG= Tumordifferenzierungsgrad; pTNMT= postoperative Tumorklassifikation der Einteilung nach Tumor (T), Lymphknotenbefall und Metastasierung; pTNMN= postoperativer Lymphknotenbefall der Einteilung nach Tumor, Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung; pTNMM= postoperativer Metastasenstatus der Einteilung nach Tumor, Lymphknotenbefall und Metastasierung (M); neoadjT=neoadjuvante Therapie; MetastasenbED=Metastasen bei Erstdiagnose; OP1=primäre Tumoroperation; extintOP1= extern und intern primäroperierte Patienten; ROP1= Residualtumor nach Primäroperation; Chemo=Chemotherapie; AnzBestrahlungen=Anzahl an Bestrahlungen; weitereOps=zusätzliche tumorassoziierte Operationen nach Primäroperation; LifestatusletzteInfo=2020 noch lebend oder verstorben; OP1Text=Beschreibung der Primäroperation; DifferenzDiagnose1.Metastase=Zeitabstand zwischen Erstdiagnose und erster Metastase; GDRadiatio=Gesamtstrahlendosis; *Rezidivstatus=Patienten mit und ohne Lokalrezidiv.*

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Geschlecht (m, w) * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
UICCpostop * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
Histologietext * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
GradingG * Rezidivstatus	262	99.6%	1	0.4%	263	100.0%
pTNMT * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
pTNMN * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
pTNMM * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
neoadjT * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
Fernmetastasen * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
MetastasenbED * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
OP1 * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
extintOP1 * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
ROP1 * Rezidivstatus	260	98.9%	3	1.1%	263	100.0%
Chemo * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
Radiatio * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
Anz.Bestrahlungen * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
weitereOps * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
LifestatusletzteInfo * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
OP1Text * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
DifferenzDiagnose1.Metastase * Rezidivstatus	263	100.0%	0	0.0%	263	100.0%
GDRadiatio * Rezidivstatus	130	49.4%	133	50.6%	263	100.0%

2.5 Datenexploration zur Charakterisierung der Stichprobe

Da eine umfassende Plausibilitätsprüfung und sinnvolle Erstellung von Subgruppen frühestens nach ersten deskriptiven Datenanalysen (Datenexploration) möglich sind, wurden vor der Durchführung der Überlebenszeitanalysen und Ermittlung der Häufigkeit eines Lokalrezidivs die Patientencharakteristika und durchgeführten Therapien in der Gesamtstichprobe (n=263) erarbeitet. In einem zweiten Schritt wurden die Charakteristika derjenigen Patienten, die im Beobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv entwickelt haben, von denen der restlichen Patienten separiert und diesen gegenübergestellt. Die Analysen umfassten absolute und relative Häufigkeiten sowie die Ermittlung von Zeitintervallen. Sie wurden durch Säulendiagramme, Kreisdiagramme, Histogramme und Boxplots visuell unterstützt. Zum Teil wurde mit klassierten Daten gearbeitet. Für die Normalverteilungsprüfung wurde in einigen Diagrammen auf die Mitabbildung einer Normalverteilungskurve zurückgegriffen und/oder ein Q/Q-Plot erstellt. Fielen Subgruppen mit deutlich unterschiedlichen Merkmalen auf oder ergaben sich zusätzliche Fragen, wurden diese mithilfe von Kreuztabellen und gruppierten Säulendiagrammen aufgearbeitet.

2.6 Im Rahmen der Datenexploration erhobene Patienten- und Tumorcharakteristika

Lokalrezidivpatienten

Als Lokalrezidivpatienten wurden diejenigen definiert, bei welchen nach einer Primäroperation innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Tumorrezidiv im Bereich der ehemaligen Tumorloge mit demselben histologischen Subtyp klinisch, radiologisch und pathologisch diagnostiziert wurde.

Geschlecht

In den Originaldokumentationen wurden die Geschlechter allesamt als *männlich* oder *weiblich* beschrieben. Weitere Unterteilungen wurden nicht durchgeführt.

Alter bei Erstdiagnose

Um den unterschiedlichen Eintrittszeiträumen der Patienten Rechnung zu tragen und um altersadjustierte Überlebensdaten zu generieren, wurde bei jedem Patienten über das Diagnose- und Geburtsdatum mithilfe von SPSS das Alter in Jahren bei Erstdiagnose berechnet.

Zeit zwischen Erstdiagnose und erster Metastase

Bei Patienten mit dokumentierten Metastasen wurde das Diagnosedatum der ersten Metastase recherchiert und über SPSS das metastasenfreie Intervall ab Erstdiagnose in Jahren berechnet.

Zeit zwischen Erstdiagnose und Primäroperation in Monaten

Dieses Zeitintervall wurde analog zum Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und erster Metastase über SPSS berechnet. Zur Veranschaulichung wurde die Zeitangabe in Monaten bevorzugt.

Operative Verfahren der Primär- oder Rezidivoperation

Folgende Verfahren wurden retrospektiv ermittelt:

- Abdominoperineale Rektumresektion/Rektumexstirpation
- (hohe) anteriore Rektumresektion/tiefe anteriore Rektumresektion
- Endoskopische Abtragung
- Transanale Abtragung

Die abdominoperineale Rektumresektion und die tiefe anteriore Rektumresektion sind prinzipiell kontinenzerhaltend durchführbar. Die Indikationsstellung hängt von der

Tumorlokalisation und -ausdehnung sowie von der Sphinkterfunktion ab. Nicht kontinenzerhaltend ist die abdominoperineale Rektumexstirpation. Sie wird insbesondere bei tiefsitzenden Karzinomen des unteren Rektumdrittels durchgeführt, sofern kein ausreichender Sicherheitsabstand zum makroskopischen Tumorrand (mindestens 1-2cm bei Low-grade-Tumoren und bei High-grade-Tumoren mehr) eingehalten werden kann oder die Puborektalschlinge infiltriert ist.[71] Im klinischen Gebrauch wird teilweise nicht klar zwischen einer Rektumresektion und Rektumexstirpation differenziert, wobei letztere die vollständige Entfernung des Organs umfasst.

Bei der **abdominoperinealen Rektumresektion bzw. Rektumexstirpation** handelt es sich um ein Verfahren, bei dem von abdominal und von perineal präpariert wird, wobei der abdominelle Teil offen per Medianlaparotomie oder laparoskopisch durchgeführt werden kann. Hier wird bis zu den Levatoren präpariert, anschließend wird der Patient umgelagert und das Rektum von perineal her unter Mitnahme des Mesorektums reseziert. Wird kein Kontinenzerhalt angestrebt oder sind die Levatoren infiltriert, werden letztere im Rahmen einer zylindrischen Resektion mitentfernt. Dieses Verfahren ist vor allem bei Tumoren mit entsprechender Ausdehnung nach aboral (unteres Rektumdrittel) erforderlich.

Die **(tiefe) anteriore Rektumresektion** entspricht dem abdominellen Teil der abdominoperinealen Verfahren.[35] Es wird zwischen einer tiefen anterioren Rektumresektion und einer **anterioren Rektumresektion** (oder hohen anterioren Rektumresektion) differenziert. Die tiefe anteriore Rektumresektion beinhaltet die totale mesorektale Exzision vor allem tiefsitzender Karzinome des mittleren und unteren Rektumdrittels, während die anteriore Rektumresektion - sofern im klinischen Gebrauch gewissenhaft tituliert - eine partielle Entfernung des Mesorektums betont; hier wird üblicherweise ein Sicherheitsabstand von 5cm zum aboralen Tumorrand eingehalten, da es sich meist um Tumore des oberen Rektumdrittels handelt. Bei der tiefen anterioren Rektumresektion ist wegen des geringen Abstandes zum Analkanal bei Kontinenzerhalt ein protektives Stoma erforderlich.[35]

Im Rahmen der Überlebenszeitanalyse und weitergehenden Deskription wurden die tiefe anteriore Rektumresektion und die anteriore Rektumresektion im Sinne einer der Fallzahl angemessenen Klassierung und wegen teils unscharfer Differenzierung in den Arztbriefen sowie zur anschaulicheren Gegenüberstellung zusammengefasst. Analog wurde zwischen der

abdominoperinealen Rektumresektion und der abdominoperinealen Rektumexstirpation nicht näher differenziert und die beiden Vorgehensweisen zu einem Verfahren zusammengefasst.

Bei pT1-Karzinomen mit guter Differenzierung, das heißt low-grade bzw. G1-2, sind lokale Verfahren wie die endoskopische Abtragung oder ein transanales Verfahren ausreichend, wobei hier das Lokalrezidivrisiko erhöht ist und die Entscheidung zu dieser Therapie engmaschige Nachsorgen erfordert.[42] [12] In der folgenden Arbeit wurden die meisten transanalen Verfahren als Vollwandexzision durchgeführt, was bedeutet, dass die Tunica muscularis propria miterfasst wurde. Die Bezeichnung „transanales Verfahren“ umfasst die transanale endoskopische Mikrochirurgie, die transanale endoskopische Operation und die transanale minimalinvasive Chirurgie.

Die **transanale endoskopische Mikrochirurgie** stellt ein Verfahren dar, bei welchem mit einem idealerweise luftdicht angebrachten Rektoskop über ein Single-Port-System eine Optik, CO_2-Insufflation sowie die Einbringung eines chirurgischen Instrumentariums möglich sind. Rektumkarzinome oral der peritonealen Umschlagsfalte sind hierbei schwer zu erreichen und limitieren das Verfahren.

Die **transanale endoskopische Operation** kann als Vereinfachung der transanalen endoskopischen Mikrochirurgie angesehen werden, bei der das Instrumentarium weniger aufwändig anzubringen ist, da die Öffnung durch das Arbeitsrektoskop gewährleistet wird und auf die CO_2-Insufflation, die 3D-Optik und das Saug-Spül-System verzichtet wird.

Bei der **transanalen minimalinvasiven Chirurgie** wird ebenfalls über ein Single-Port-System gearbeitet, bei dem ähnlich wie bei der Endoskopie der Port nicht am Tisch sondern am Patienten fixiert wird.[35]

Histologie

Die histologische Zuordnung des Tumorgewebes wurde den pathologischen Befunden oder Arztbriefen wörtlich entnommen. In den meisten Fällen wurden Adenokarzinome beschrieben - seltener muzinöse Karzinome, maligne gastrointestinale Stromatumoren, neuroendokrine Tumoren und „Karzinome ohne nähere Angabe“.

TNM-Klassifikation der UICC und Stadieneinteilung

Zur Charakterisierung der Karzinome wurde die anatomisch basierte TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (oder Union for International Cancer Control - kurz „UICC“) gewählt, da sie ein international etabliertes Standardverfahren zur Beschreibung der Tumorausbreitung darstellt und beim vorhandenen Patientengut standardmäßig dokumentiert wurde. Weil alle selektierten Patienten eine operative Primärtherapie erhielten, wurde die pathologisch definierte TNM-Klassifikation (pTNM) zugrunde gelegt, auch wenn dies im Einzelfall nicht separat erwähnt ist.

Tabelle 2: Tabellarisch zu sehen sind die in dieser Arbeit verwendeten Kürzel der Einteilung nach Tumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M), abgekürzt mit TNM. Die jeweilige Erläuterung findet sich in der rechten Spalte. Ausführungen nach Wittekind und Meyer, 7. Auflage 2010.[67]

TNM-Kürzel	Erläuterung
Tx	Tumor nicht beurteilbar
Tis	Carcinoma in situ (intraepithelial oder Befall der lamina propria)
T0	Keine Evidenz für Primärtumor
T1	Befall der Submucosa
T2	Befall der Tunica muscularis propria
T3	Befall der Subserosa oder nicht peritonealisierten, perirectalen Gewebes
T4	Befall des peritonealen Gewebes oder anderer Organe
Nx	Lymphknoteninvasion nicht beurteilbar
N0	Kein nachweisbarer Lymphknotenbefall
N1	Befall von 1-3 lokoregionären Lymphknoten
N2	Befall von 4 oder mehr lokoregionären Lymphknoten
Mx	Fernmetastasenstatus nicht beurteilbar
M0	Kein Fernmetastasennachweis
M1a	Fernmetastasen in einem Organ und nicht im Peritoneum
M1b	Fernmetastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Die TNM-Klassifikation verschafft einen Überblick über die Tumorausdehnung in drei Bereichen, die den Tumor selbst, regionale Lymphknoten und andere Organe betreffen. Die Kombination der einzelnen TNM-Ziffern erlaubt eine Zuordnung zu verschiedenen UICC-Stadien.[67]

Tabelle 3: In Tabellenform dargestellt ist die in dieser Arbeit verwendete Stadieneinteilung der internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC beziehungsweise Union Internationale Contre le Cancer), nach Wittekind und Meyer, 7. Auflage 2010.[67] Das jeweilige mit römischen Ziffern nummerierte Stadium (links) kombiniert verschiedene, rechts dargestellte Merkmale der Einteilung nach Tumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M). Die Zahlen neben den Buchstaben beschreiben den Grad der jeweiligen Merkmalsausprägung. Tis=Carcinoma in situ.

UICC-Stadium	Zuteilungskriterien
0	Tis, N0, M0
I	T1-T2, N0, M0
II	T3-T4, N0, M0
III	Jedes T, N1-N2, M0
IV	Jedes T, jedes N, M1

Residualtumor (R-Klassifikation)

Inwieweit der Primärtumor bzw. das Lokalrezidiv vollständig entfernt werden konnte, ist das Resultat der vorhergehenden Therapie und kann die prognostische Aussagekraft des TNM-Systems ergänzen. Für die korrekte Erfassung der R-Klassifikation wurden insbesondere die pathologischen Befundberichte, OP-Berichte, Arztbriefe und - falls vorhanden - die postoperativen Bildgebungen aller Patienten überprüft. Es sei darauf hingewiesen, dass bei der R-Klassifikation nicht nur lokoregionäre Verhältnisse berücksichtigt werden, sondern auch distale Metastasen.[67]

Tabelle 4: Tabellarisch zu sehen ist die in dieser Arbeit verwendete Residualtumorklassifikation nach Wittekind und Meyer, 7. Auflage 2010.[67] Deren Abkürzungen, beginnend mit dem Buchstaben „R", finden sich in der linken Spalte und die jeweils zugehörige Erläuterung in der rechten Spalte.

Kürzel der Residualtumorklassifikation	Erläuterung
Rx	Beurteilung nicht möglich (meist wegen zerstückeltem Präparat)
R0	Kein Tumornachweis entlang der Schnittränder
R1	Histologisch Tumoranteile an den Schnitträndern
R2	Makroskopische Tumoranteile an den Schnitträndern

Postoperativer Tumordifferenzierungsgrad (Grading)

Inwieweit das resezierte Gewebe Tumormerkmale trägt, wird anhand des Tumordifferenzierungsgrades beschrieben. Für das am häufigsten vorkommende und auf die meisten der selektierten Patienten zutreffende Adenokarzinom des Rektums wird der Tumordifferenzierungsgrad („Grading") durch die WHO und UICC wie folgt definiert:[67]

Tabelle 5: Tabellarisch dargestellt ist die in dieser Arbeit verwendete Einteilung in die verschiedenen Tumordifferenzierungsgrade (Grading beziehungsweise „G“) mit der für den jeweiligen Differenzierungsgrad verwendeten Abkürzung (links) und zugehörigen Erläuterung (rechts), nach Wittekind und Meyer, 7. Auflage 2010. [67]

Tumordifferenzierungsgrad/Grading	Erläuterung
Gx	Keine Differenzierung möglich
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Bei neuroendokrinen Tumoren orientiert sich das Grading an der Mitoserate und an dem Anteil der Ki67-exprimierenden Zellen. Bei den malignen gastrointestinalen Stromatumoren wird das Grading durch die Mitoserate bestimmt.[67]

Metastasen bei Erstdiagnose und im Verlauf

Es wurde bei jedem Patienten die klinische Dokumentation im Rahmen der Erstdiagnose dahingehend untersucht, ob bereits bei den primären Staginguntersuchungen Metastasen auffielen. Falls im weiteren Krankheitsverlauf Metastasen erwähnt wurden, wurde über die Arztbriefe und Radiologiebefunde das Datum der Metastasendetektion ermittelt.

Fernmetastasenlokalisation

Bei jedem Patienten mit dokumentierten Fernmetastasen wurden die Lokalisationen dieser erfasst. Diese Herangehensweise ergänzt die TNM-Klassifikation, die nur zwischen einer und mehr als einer Fernmetastasenlokalisation unterscheidet. Folgende Lokalisationen konnten retrospektiv ermittelt werden:

- Hepatisch
- Pulmonal
- Ossär
- Cerebral/Cerebellär
- Adrenerg
- Renal
- Splenisch
- Mediastinal

- Peritoneal
- Muskulär
- Ovariell
- Konjunktival

Anzahl unterschiedlicher Metastasenlokalisationen

In der TNM-Klassifikation wird hauptsächlich das Vorhandensein und Nichtvorhandensein von Metastasen unterschieden. Um wiederzugeben, wie viele verschiedene Organe bei einem Patienten im Verlauf der Erkrankung von Metastasen durchsetzt waren und eventuelle Rückschlüsse auf die Lebensqualität zu ermöglichen, wurde bei den Metastasenträgern die Anzahl unterschiedlicher Fernmetastasenlokalisationen erfasst.

Chemotherapie

Es wurde erfasst, ob die Patienten eine Chemotherapie bekamen oder nicht. Die verabreichten Substanzen wurden in der Regel gemäß zum Zeitpunkt der Behandlung aktuellen Studienprotokollen oder Leitlinienempfehlungen gewählt. Eine separate Erfassung der Substanzen erbrachte deutliche Behandlungsunterschiede zwischen den selektierten Patienten, da bei einigen Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung mehrfach die Substanz gewechselt wurde und so unterschiedlichste Kombinationen an Wirkstoffen zustande kamen. Eine sinnvolle Klassierung gestaltete sich angesichts dieser individualisierten Therapieform schwierig, sodass darauf verzichtet wurde.

Radiatio und kumulative Strahlendosis

Es wurde bei jedem Patienten erfasst, ob eine Tumorbestrahlung stattfand. Die dokumentierten Strahlendosen wurden addiert, um die kumulative Strahlendosis in Gray (Gy) zu ermitteln.

Anzahl Radiotherapieeinheiten

Manche Patienten wurden im Falle eines Tumorprogresses mehrfach bestrahlt, für jeden Patienten wurde die Anzahl dieser Strahlentherapieeinheiten erfasst. Geplant fraktionierte Bestrahlungen wurden als eine Einheit betrachtet.

Neoadjuvante Therapie

Es wurde anhand der Datumsangaben recherchiert, welchen zeitlichen Bezug die applizierten Therapien zur Primäroperation hatten und in Zusammenschau mit den Arztberichten ermittelt, ob eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde.

Rezidivfreies Überleben

Dieses Zeitintervall wurde über SPSS aus dem Datum der Primäroperation und dem Datum der frühesten Dokumentation eines Lokalrezidivs berechnet, die Auswertung erfolgte in Monaten.

Lokalrezidivoperation

Die in den Operationsberichten angegebenen Verfahren der Lokalrezidivoperation wurden wörtlich übernommen und Subgruppen für die Datenaufbereitung gebildet. Außerdem wurde festgehalten, ob die Lokalrezidivpatienten an ihrem Lokalrezidiv operiert wurden oder ob darauf verzichtet wurde und ob die durchgeführten Lokalrezidivoperationen kurativ oder palliativ intendiert waren.

Externe und interne Operationen

Sowohl bei der Primäroperation als auch im Falle einer Lokalrezidivoperation wurden die Daten dahingehend überprüft, ob die jeweilige Operation am Universitätsklinikum Ulm („intern“) oder an einer anderen Klinik („extern“) durchgeführt wurde. Bei den Lokalrezidivpatienten wurde zusätzlich eine gegenüberstellende Subgruppenanalyse der intern und extern primäroperierten Patienten durchgeführt.

Lokalrezidivtherapie

Neben einer etwaigen Operation wurde anhand der Datumsangaben der klinischen Dokumentation erfasst, ob eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie nach bzw. vor der Lokalrezidivoperation durchgeführt wurde. Hierbei wurde separat dokumentiert, ob es sich um eine Radiochemotherapie, Radiatio oder Chemotherapie handelte. Außerdem wurde dokumentiert, ob neben einer Primär- und Lokalrezidivoperation weitere Operationen stattfanden. Die dabei angewandten Verfahren wurden den Operationsberichten entnommen und stichwortartig aufgelistet.

Lokalisation der Lokalrezidive

Die Lokalrezidivlokalisation wurde den klinischen und radiologischen Befunden entnommen, es wurden zentrale, ventrale, dorsale und laterale Lokalrezidive identifiziert.

2.7 Überlebenszeitanalyse

Die per Kaplan-Meier-Verfahren durchgeführten Überlebenszeitanalysen der Patienten mit und ohne Rezidiv erfolgten subgruppenspezifisch nach den erfassten Merkmalen und Therapien. Das Kaplan-Meier-Verfahren wurde gewählt, um die häufig in der Literatur verwendeten 3-, 5- (, 10-, 13- und 15-) Jahres-Überlebensraten zu ermitteln, um zensurbedingt unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen Rechnung zu tragen und den Nichteinschluss zensierter Patientendaten zu vermeiden. Durch die Wahl dieser Methode war es möglich, über SPSS mittels Cox-Regression Hazard-Ratios zu berechnen und die Ergebnisinterpretation zu erleichtern. Die Signifikanz vermuteter Unterschiede wurde per Log-Rank- und Tarone-Ware-Test überprüft. Insbesondere, wenn sich zwischen zwei Subgruppen die Kaplan-Meier-Kurven und Konfidenzintervalle schneiden, führt der Tarone-Ware-Test zu weniger Ergebnisverzerrungen; er gewichtet außerdem zu Beginn bestehende Unterschiede der Überlebenszeiten nicht stärker als im Verlauf eintretende, was bei den festgestellten Überlebensdaten relevant ist. Das Signifikanzniveau wurde konventionell und zweiseitig mit 5% definiert. Bei mehr als zwei Subgruppen pro Kaplan-Meier-Diagramm und dem visuellen sowie auf Grund des p-Wertes bestehenden Verdachts auf relevante Unterschiede der Überlebenszeiten wurden zusätzlich Post-Hoc-Analysen in Form von paarweisen Signifikanztests (Chi-Quadrat-Test, Log-Rank-Test und Tarone-Ware-Test) durchgeführt.

Das Kaplan-Meier-Verfahren ermöglicht durch den Einschluss zensierter Daten eine Überlebenszeitanalyse mit allen selektierten Patienten. Somit wird es dem begrenzten Beobachtungszeitraum und retrospektiven Charakter der Datenerhebung gerecht und ermöglicht weitere Berechnungen, wie beispielsweise Signifikanztests, um die Ergebnisse besser interpretieren zu können.

3. Ergebnisse

3.1 Ermittlung der Lokalrezidivpatienten

Hierfür wurden von jedem Patienten die medizinischen Befunde und Arztberichte, welche die Entwicklung eines Lokalrezidivs attestierten, herangezogen. Demnach bekamen 42 der 263 selektierten Patienten während des Beobachtungszeitraums ein Lokalrezidiv. Bei der Durchsicht aller verfügbaren klinischen Daten fielen vornehmlich zwei Kriterien auf, welche die Diagnose eines Lokalrezidivs nicht bei allen dieser 42 Patienten nachvollziehbar machten. Dies waren zum einen der Resektionsgrad R2 nach der Primäroperation und zum anderen ein vergleichsweise geringer Zeitabstand von 24 bzw. 36 Tagen zwischen der Primäroperation und der operativen Intervention am „Lokalrezidiv“ im Kontext eines Resektionsgrades > R0. Konkret wurde einer dieser „Lokalrezidivpatienten“ primär R2-reseziert und der Residualtumor fortan als „Lokalrezidiv“ beschrieben. Zwei weitere Patienten, die R1-reseziert wurden, erhielten als Primäroperation eine tiefe anteriore Rektumresektion bzw. ein transanales Verfahren und 24 bzw. 36 Tage später ohne bildmorphologischen Nachweis eines zunehmenden Lokalbefundes eine abdominoperineale Rektumexstirpation (bei letzterer konnte schließlich in beiden Fällen eine R0-Resektion erreicht werden). Konsequenterweise wurde für die weitere deskriptive Analyse und die Darstellung der Überlebenszeiten die Gruppe der 42 Lokalrezidivpatienten auf 39 Patienten korrigiert, was in Bezug auf die Gesamtstichprobe mit n=263 einer Lokalrezidivrate von 16,0% bzw. 14,8% entspricht (relative Häufigkeiten).

Nachstehend ist die Selektion der Lokalrezidivpatienten als Flussdiagramm veranschaulicht.

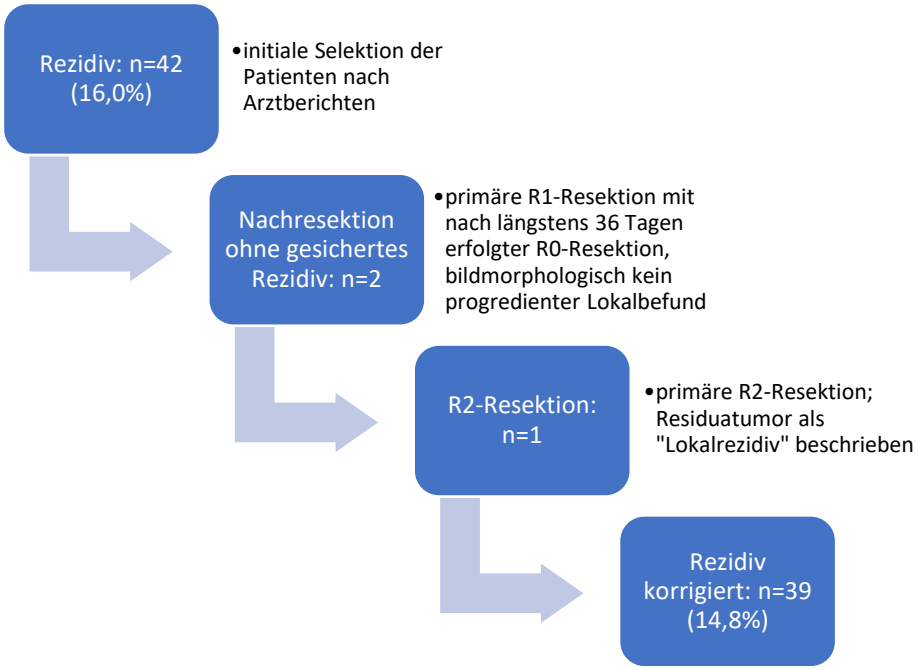

Abbildung 2: Flussschema zur Ermittlung der tatsächlichen Anzahl der Patienten mit Lokalrezidiv der in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm behandelten Patienten mit Rektumkarzinom, 2008-2020. „n" entspricht der jeweiligen Patientenzahl des im selben Kasten beschriebenen Merkmals. Die Prozentangaben in Klammern repräsentieren deren Anteil bezogen auf die Gesamtzahl der Rektumkarzinompatienten. R0, R1 und R2 entsprechen den Abkürzungen der Residualtumorklassifikation nach Wittekind und Meyer, 7. Auflage 2010.[67]

3.2 Charakterisierung der Patienten, Tumormerkmale und Therapien

3.2.1 Geschlechterverteilung

In dem Datensatz wurden die Geschlechtskategorien „männlich" und „weiblich" erfasst, weitere Geschlechtskategorien wurden nicht angegeben und waren auch in der anschließenden Datenbankrecherche nicht zu finden. 168 Patienten (63,9%) wurden als männlich bezeichnet, 95 (36,1%) als weiblich. Die relativen Anteile der Patientinnen und Patienten mit und ohne Lokalrezidiv unterscheiden sich unwesentlich.

3.2.2 Altersstruktur bei Erstdiagnose

Um dem Erfassungszeitraum der Daten von 13 Jahren Rechnung zu tragen, wird hier und zur weiteren Analyse das jeweilige Patientenalter bei Diagnosestellung dargelegt. Die

Altersstruktur der 263 Patienten reicht von 26-90 Jahren, der Median liegt bei 66 Jahren. Die Patienten wurden in fünf Altersgruppen klassiert. Die Altersverteilung unter den Patienten mit und ohne Lokalrezidiv unterscheidet sich kaum.

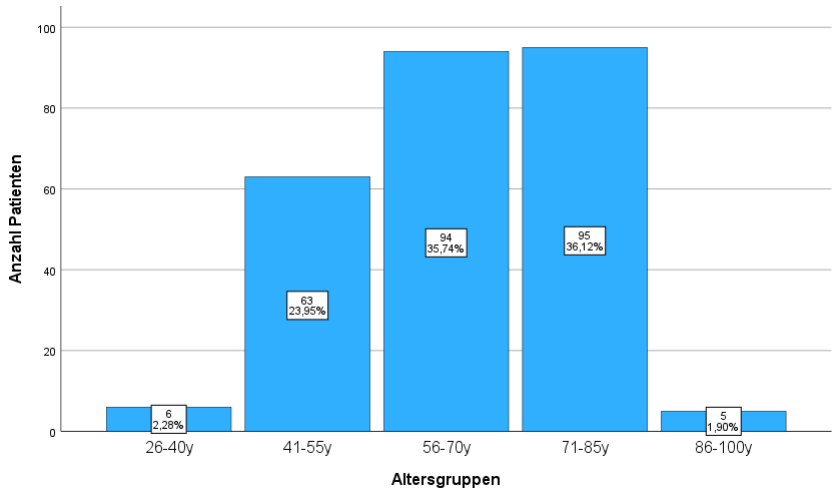

Abbildung 3: Balkendiagramm zur Altersverteilung in Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der 263 eingeschlossenen Patienten mit Rektumkarzinom der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Es wurden Altersgruppen zu je 15 Jahren gebildet, die jeweils einen Balken repräsentieren. y=Jahre (Years). Balkenbeschriftung: Absolute Patientenzahl (oben) und deren Anteil bezogen auf das Gesamtkollektiv (unten).

Ein Q/Q-Plot des Alters zur visuellen Prüfung auf Normalverteilung zeigt, dass es vor allem bei den jüngsten und ältesten Patienten zu Abweichungen von der Normalverteilungsgeraden kommt. Das sind bei den unter 41-jährigen sechs Patienten und bei den über 85-jährigen fünf Patienten. Die meisten beobachteten Werte liegen nahe der Geraden, der Altersmittelwert liegt bei 64,7 Jahren und damit nahe beim Median (66 Jahre), was die Annahme einer Normalverteilung unterstützt.

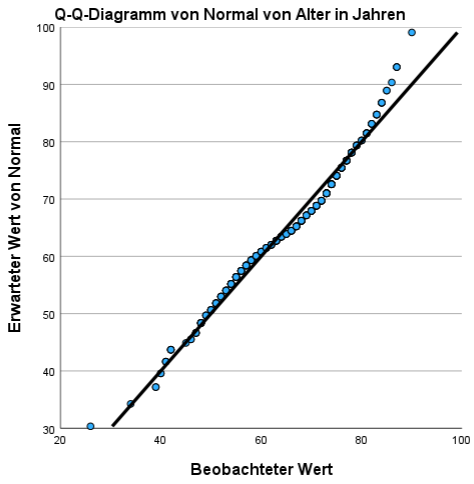

Abbildung 4: Q/Q-Plot zur Verteilung des Patientenalters in Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020.

3.2.3 Histologische Beurteilung

Die histologische Beurteilung der Zellart konnte bei allen Patienten aus dem pathologischen Befundbericht entnommen werden. Mit Abstand am häufigsten (n=253; 96,2%) handelte es sich um Adenokarzinome, am zweithäufigsten (vier Patienten) um neuroendokrine Tumoren. Bei zwei Patienten wurde ein maligner gastrointestinaler Stromatumor (GIST) festgestellt und bei jeweils einem Patienten ein Adenokarzinom in tubulovillösem Adenom, ein Adenokarzinom mit neuroendokriner Differenzierung, ein Karzinom ohne nähere Angabe und ein muzinöses Karzinom.

3.2.4 Postoperative Tumorklassifikation nach TNM

Die Zuweisung eines T nach TNM-Klassifikation wurde den histologischen Befundtexten entnommen; hier wurden die Stadien T0-T4 bzw. Tis und Tx zugewiesen. Da nicht bei jedem Patienten angegeben war, ob es sich beispielsweise um ein Stadium T2b oder T2c handelt, und um eine bessere Übersicht zu generieren, wurden solche „Substadien“ nur mit einer Ziffer (in dem Beispiel T2) für die untenstehende Analyse berücksichtigt. Bei acht Patienten wurde postoperativ das Stadium T0 analysiert, was bedeutet, dass kein Primärtumor nachweisbar war. Diese Patienten wurden allesamt vor der Primäroperation einer neoadjuvanten Therapie unterzogen und erhielten eine Biopsie zur Diagnosesicherung, sodass die Diagnose Rektumkarzinom dennoch gerechtfertigt und die erhobenen Daten plausibel scheinen. In

absteigender Häufigkeit kamen die Tumorkategorien T3 (n=113; 43%), T2 (n=74; 28,1%), T1 (n=46; 17,5%), T4 (n=19; 7,2%), T0 (n=8; 3,0%), Tis (n=2; 0,8%) und Tx (n=1; 0,4%) vor. Unter den Lokalrezidivpatienten kamen T4-Karzinome anteilsmäßig deutlich häufiger vor als bei den Patienten ohne Lokalrezidiv (23,1% vs. 4,5%). Dies verhält sich bei T1-Karzinomen umgekehrt (10,3% vs. 18,8%).

3.2.5 Postoperative Lymphknoteninvasion nach TNM

Analog zur Analyse der T-Spezifikation nach TNM wurden beim Lymphknotenbefall ebenfalls die Stadien N1a-c zu N1 und die Stadien N2a-b zu N2 zusammengefasst. Demnach ergibt sich folgende quantitative Verteilung der Patienten:

N0 (n=163; 62%), N1 (n=67; 25,5%), N2 (n=31; 11,8%), Nx (n=2; 0,8%). Das Lymphknotenstadium N2 war unter den Lokalrezidivpatienten relativ betrachtet deutlich häufiger als bei solchen ohne Lokalrezidiv (17,9% vs. 10,7%).

3.2.6 Postoperativer Metastasenstatus nach TNM

Nach der postoperativen TNM-Klassifikation waren 16 Patienten (6,1%) Metastasenträger. Im Rahmen der Diagnosestellung wurden bei 13 Patienten (4,9%) Metastasen beschrieben. Hier sei nochmals darauf verwiesen, dass primär in palliativer Absicht therapierte Patienten im Rahmen der Selektionskriterien ausgeschlossen wurden. Lokalrezidivpatienten wurden häufiger postoperativ als M1 klassifiziert als Patienten ohne Lokalrezidiv (relative Häufigkeiten: 15,4% vs. 4,5%). Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden bei 48,7% der Lokalrezidivpatienten Metastasen dokumentiert und bei 17,0% der Patienten ohne Lokalrezidiv.

3.2.7 Fernmetastasenlokalisation

Die Fernmetastasenlokalisationen waren bei den 13 Patienten, bei denen bereits im Rahmen der Diagnosestellung Fernmetastasen beschrieben wurden, hepatisch *oder* pulmonal; postoperativ wurden zusätzlich die Lokalisationen peritoneal und ossär (mit)erfasst. Insgesamt wurden bei 57 Patienten Fernmetastasen dokumentiert. Zusammen mit den im

weiteren Beobachtungszeitraum dokumentierten Fernmetastasen sind folgende Lokalisationen beschrieben:

- Hepatisch (n=34; 59,6%)
- Pulmonal (n=32; 56,1%)
- Ossär (n=10; 17,5%)
- Cerebral/Cerebellär (n=4; 7,0%)
- Peritoneal (n=4; 7,0%)
- Splenisch (n=2; 3,5%)
- Adrenerg (n=1; 1,8%)
- Renal (n=1; 1,8%)
- Mediastinal (n=1; 1,8%)
- Muskulär (n=1; 1,8%)
- Ovariell (n=1; 1,8%)
- Konjunktival (n=1; 1,8%)

Hepatische Metastasen repräsentierten unter den Patienten ohne Lokalrezidiv den größten Anteil (64,1%), gefolgt von pulmonalen Metastasen (9,8%). Bei den Lokalrezidivpatienten waren pulmonale (25,6%) und hepatische (23,1%) Metastasen in etwa gleich häufig und am häufigsten.

Die meisten Patienten hatten nicht mehr als zwei unterschiedliche Fernmetastasierungen - solitäre Fernmetastasen repräsentierten mit n=33 57,9% der Fernmetastasenträger und Fernmetastasen an zwei unterschiedlichen Lokalisationen mit n=14 24,6% der Fernmetastasenträger. Bei acht Patienten (14,0% der Fernmetastasenträger) wurden Fernmetastasen an drei unterschiedlichen Lokalisationen beschrieben. Bei einem Patienten (1,8% der Fernmetastasenträger) wurden vier verschiedene Lokalisationen beschrieben, bei einem weiteren Patienten (1,8% der Fernmetastasenträger) fünf verschiedene Lokalisationen (pulmonal, hepatisch, renal, mediastinal, ossär). Unter den Lokalrezidivpatienten waren solitäre Metastasen mit 33,4% häufiger als bei den Patienten ohne Lokalrezidiv (9,9%).

3.2.8 Postoperatives Tumorgrading

Bei 207 Patienten (78,7%) wurde der Tumordifferenzierungsgrad als G2 beurteilt, bei 34 Patienten (12,9%) als G3 und bei 21 Patienten (8%) als G1. Bei einem Patienten war histologisch die Differenzierung nicht beurteilbar. Lokalrezidivpatienten und solche ohne Lokalrezidiv unterschieden sich hinsichtlich des Gradings kaum.

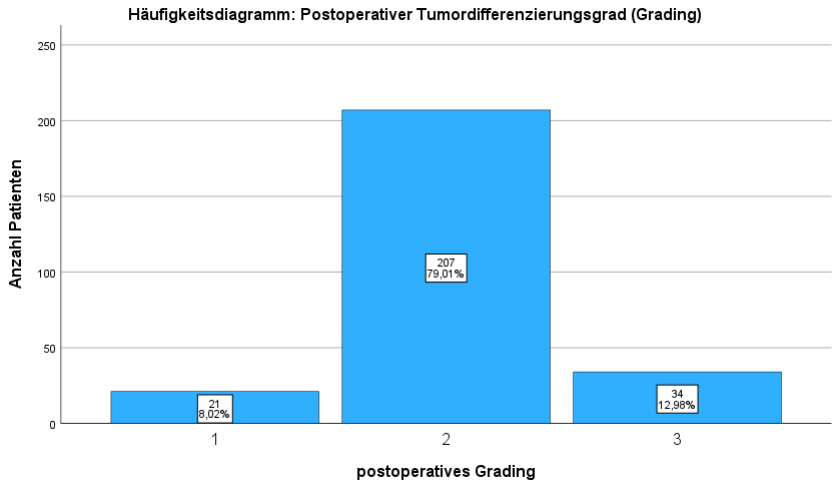

Abbildung 5: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung des Tumordifferenzierungsgrades (Grading beziehungsweise G) der Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Balkenbeschriftung: Absolute und bezogen auf das gesamte Kollektiv (n=263) relative (%) Patientenzahl.

3.2.9 Resektionsgrad R nach TNM

In vier Fällen konnte das Schnittpräparat hinsichtlich des Residualtumors nicht beurteilt werden (Rx). Bei einem weiteren Patienten war eine ausführliche Recherche bezüglich des Residualtumors mit den an anderer Stelle beschriebenen Methoden frustran. Die Aufteilung der verbleibenden 258 Patienten in die Kategorien R0, R1 und R2 zeigt die folgende Tabelle. Bei Patienten ohne Lokalrezidiv konnte deutlich häufiger eine R0-Resektion erzielt werden als bei Patienten mit Lokalrezidiv (95,5% vs. 74,4%).

Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeitsverteilung („Häufigkeit“ beziehungsweise „Prozent“) des jeweiligen Residualtumors R (linke Spalte) in der Gesamtstichprobe der 263 Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. OP1=Primäroperation.

Resektionsgrad OP1

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	R0	243	92,4	94,2	94,2
	R1	14	5,3	5,4	99,6
	R2	1	,4	,4	100,0
	Gesamt	258	98,1	100,0	
Fehlend	Rx (nicht beurteilbar)	4	1,5		
	fehlende Daten	1	,4		
	Gesamt	5	1,9		
Gesamt		263	100,0		

3.2.10 Postoperatives UICC-Stadium

In zwei Fällen kann aufgrund fehlender Daten eine nur unpräzise Aussage bezüglich des UICC-Stadiums getroffen werden. Diese Patienten können aufgrund einer fehlenden Metastasierung einem UICC-Stadium zwischen I und III zugeordnet werden und sind als solche gesondert aufgeführt. Die Häufigkeiten sind als Säulendiagramm dargestellt. Das UICC-Stadium IV trat bei den Lokalrezidivpatienten im Vergleich zu solchen ohne Lokalrezidiv häufiger auf (15,4% vs. 4,5%) und das UICC-Stadium I seltener (20,5% vs. 37,9%).

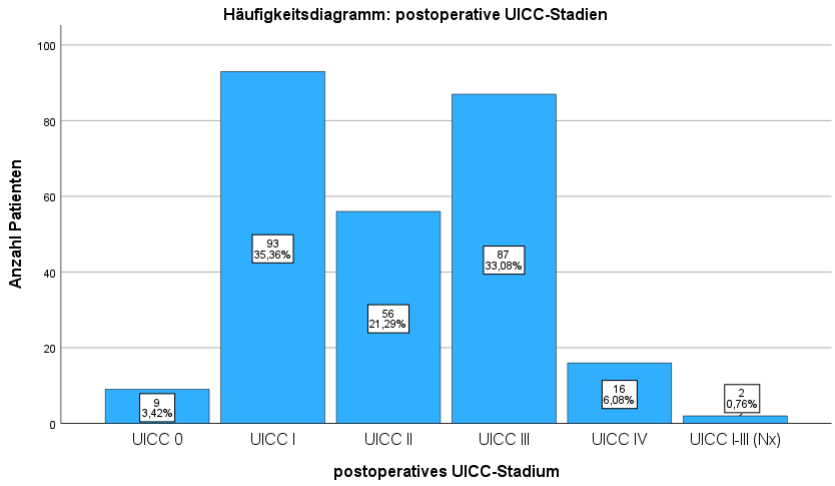

Abbildung 6: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der postoperativen UICC-Stadien der 263 Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Balkenbeschriftung: Absolute und auf das Gesamtkollektiv bezogen relative (%) Patientenzahl. UICC=Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer). Bei zwei Patienten konnte kein klares Stadium zugeordnet werden, da der Lymphknotenbefall nicht beurteilbar war=UICC I-III (Nx).

3.2.11 Primäre Tumortherapie

3.2.11.1 Primäroperatives Verfahren

In der folgenden Übersicht wurden die im Methodenteil beschriebenen chirurgischen Verfahren zur transanalen Vollwandexzision als transanale Verfahren zusammengefasst. Bei einem Patienten wurde das Verfahren im OP-Bericht als tiefste anteriore Rektumresektion bezeichnet. Dieser Patient wurde zur weiteren Deskription der Daten unter der Bezeichnung tiefe anteriore Rektumresektion subsumiert. Mehr als 80% (213 Patienten) wurden entweder mittels tief(st)er anteriorer Rektumresektion oder abdominoperinealer Rektumresektion bzw. -exstirpation behandelt, wobei das erstgenannte Verfahren mit Abstand am häufigsten durchgeführt wurde.

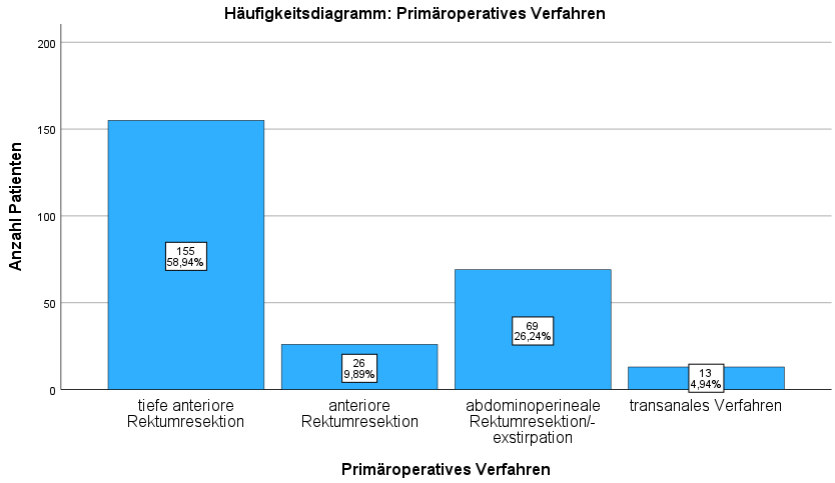

Abbildung 7: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der primäroperativen Verfahren der 263 Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Balkenbeschriftung: Absolute und bezogen auf das gesamte Kollektiv relative Patientenzahl.

3.2.11.2 Ausführende Klinik der Primäroperation

Bei 251 der 263 Patienten (95,4%) wurde die Primäroperation am Universitätsklinikum Ulm durchgeführt. Zwölf Patienten (4,6%) erhielten den Eingriff in einer externen Klinik. Der Anteil extern primäroperierter Patienten lag bei den Lokalrezidivpatienten mit 28,2% deutlich über dem der Patienten ohne Lokalrezidiv (0,4%).

3.2.11.3 Nichtoperative Therapien

Anhand der ergänzenden Recherche im klinikinternen Dokumentationssystem und nach Sicht der Berichte von externen Chemo- bzw. Strahlentherapieanbietern konnten die Daten soweit vervollständigt werden, dass die Durchführung einer begleitenden Tumortherapie bei allen Patienten sicher erfasst wurde. Auf eine separate Analyse der verschiedenen Chemotherapeutika wurde aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Substanzkombinationen, Behandlungsintensitäten sowie teils stark unterschiedlicher Patientenverträglichkeit und -akzeptanz und im Hinblick auf die zielgerechte Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit verzichtet.

3.2.11.4 Neoadjuvante Therapie

111 Patienten (42,2%) erhielten eine neoadjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie. Unter den Lokalrezidivpatienten waren es 13 Patienten (33,4%), unter den Patienten ohne Lokalrezidiv 98 (43,8%).

3.2.11.5 Chemotherapie

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (n=140 bzw. 53,2%) erhielten eine Chemotherapie, 74,4% der Lokalrezidivpatienten und 49,6% der Patienten ohne Lokalrezidiv.

3.2.11.6 Radiatio

Bei der Strahlentherapie verhielt es sich weitgehend wie bei der Chemotherapie, hier erhielt auch in etwa die Hälfte der Patienten (130 bzw. 49,4 %) eine Radiatio. Ein Patient, bei dem im gleichen Zeitraum ein Zweittumor in Form eines „B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms“ bekannt war, erhielt wegen letzterem als einzige strahlentherapeutische Maßnahme eine Involved-Field-Behandlung und wurde nicht berücksichtigt bzw. separat aufgeführt. 69,2% der Lokalrezidivpatienten wurden bestrahlt und 45,5% der Patienten ohne Lokalrezidiv.

3.2.11.7 Anzahl Bestrahlungen

Die Anzahl durchgeführter Strahlentherapien variierte zwischen null und drei. Geplant fraktionierte Bestrahlungen wurden als eine strahlentherapeutische Intervention gewertet. Zumeist, das heißt bei 99 Patienten oder 37,6% aller bzw. 76,2% der bestrahlten Patienten, wurde eine Kumulativdosis von 50,4 Gray in einem neoadjuvanten Rahmen appliziert. Am zweithäufigsten (n=10 bzw. 3,8% oder 7,7% der bestrahlten Patienten) wurde eine Kumulativdosis von 25,0 bis 25,4 Gray durchgeführt. Am dritt- und vierthäufigsten wurden Strahlendosen mit 80,4 bzw. 30,0 Gray dokumentiert (1,5% bzw. 1,1 % der Gesamtstichprobe und 3,1% bzw. 2,3% der bestrahlten Patienten). Die übrigen angegebenen Dosen variierten und beliefen sich mit jeweils einem Patienten sowohl in Bezug auf die Gesamtstichprobe als auch in Bezug auf die bestrahlten Patienten auf unter 1%. Die einzelnen Dosen und jeweilige Zahl der damit behandelten Patienten sind in Tabellenform abgebildet.

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeitsverteilung („Häufigkeit“ beziehungsweise „Prozent“) der kumulativen im Rahmen von Einzelbestrahlungen applizierten Energiedosis in Gray (linke Spalte) in dem Gesamtkollektiv der 263 Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. GDRadiatio=Übersicht über die Verteilung der kumulierten Energiedosen im Beobachtungszeitraum. Fehlend System=keine Zuordnung bezüglich der Strahlendosis möglich.

GDRadiatio

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	25,0	9	3,4	7,0	7,0
	25,4	1	,4	,8	7,8
	30,0	3	1,1	2,3	10,1
	35,0	1	,4	,8	10,9
	36,0	1	,4	,8	11,6
	39,6	1	,4	,8	12,4
	45,0	1	,4	,8	13,2
	48,6	1	,4	,8	14,0
	50,4	99	37,6	76,7	90,7
	61,0	1	,4	,8	91,5
	64,8	1	,4	,8	92,2
	70,4	1	,4	,8	93,0
	80,4	4	1,5	3,1	96,1
	87,9	1	,4	,8	96,9
	89,6	1	,4	,8	97,7
	95,4	1	,4	,8	98,4
	103,8	1	,4	,8	99,2
	140,4	1	,4	,8	100,0
	Gesamt	129	49,0	100,0	
Fehlend	keine Bestrahlung	133	50,6		
	System	1	,4		
	Gesamt	134	51,0		
Gesamt		263	100,0		

3.2.12 Klinische Verläufe

3.2.12.1 Zeit zwischen Erstdiagnose und Primäroperation

Bei einem Patienten konnte das Datum der Primäroperation nur ungenau bestimmt werden. Dieser Patient wurde für die Auswertung des in der Überschrift genannten Zeitintervalls nicht berücksichtigt. Die Spannweite der Zeitintervalle betrug zwischen 0 und 120 Monaten. Die meisten Patienten (96,4%; n=250) wurden binnen sechs Monaten operiert. 75% (n=224) der Patienten konnten ab Erstdiagnose in einem Zeitabstand von maximal vier Monaten operiert werden. Bei 50% (n=134) betrug der zeitliche Abstand maximal einen Monat, bei 25% (n=81) unter einem Monat.

Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeitsverteilungen („Häufigkeit" beziehungsweise „Prozent") des Zeitintervalls zwischen Erstdiagnose und Primäroperation in Monaten (linke Spalte) in dem Gesamtkollektiv der 263 Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Fehlend System= Zeitintervall retrospektiv nicht bestimmbar.

Zeit in Monaten zwischen Erstdiagnose und Primäroperation

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	81	30,8	30,9	30,9
	1	53	20,2	20,2	51,1
	2	20	7,6	7,6	58,8
	3	18	6,8	6,9	65,6
	4	52	19,8	19,8	85,5
	5	19	7,2	7,3	92,7
	6	7	2,7	2,7	95,4
	7	2	,8	,8	96,2
	8	1	,4	,4	96,6
	9	2	,8	,8	97,3
	11	1	,4	,4	97,7
	14	1	,4	,4	98,1
	16	2	,8	,8	98,9
	37	1	,4	,4	99,2
	38	1	,4	,4	99,6
	120	1	,4	,4	100,0
	Gesamt	262	99,6	100,0	
Fehlend	System	1	,4		
Gesamt		263	100,0		

Ein visueller Vergleich zwischen Metastasenträgern (57 Patienten) und Patienten ohne Metastasen (206 Patienten) zeigt ein ähnliches Verteilungsmuster der Zeitintervalle, wobei der Median in beiden Gruppen bei einem Monat liegt. Bei einem der Patienten ohne Metastasen und potenziellen „Ausreißer" betrug der Zeitabstand zwischen Erstdiagnose und Primäroperation 120 Monate.

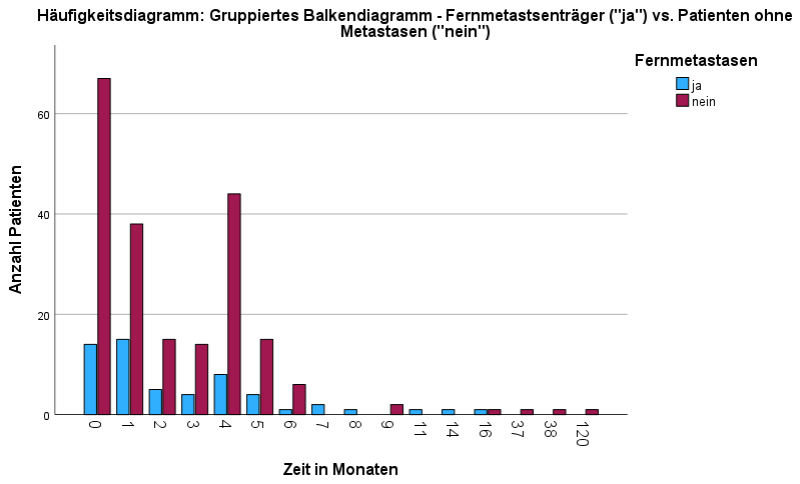

Abbildung 8: Gruppiertes Balkendiagramm zur Visualisierung des Zeitintervalls in Monaten zwischen Erstdiagnose und Primäroperation der Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Metastasierung: Patienten ohne Metastasen (rote Balken, „nein“) und Patienten mit Fernmetastasen (blaue Balken, „ja“). vs.=versus (gegenüber).

3.2.12.2 Metastasenentwicklung im Beobachtungszeitraum

57 Patienten (21,7%) entwickelten im Verlauf Metastasen oder gehörten zu den genannten 16 Patienten, welche bereits bei Erstdiagnose oder postoperativ als Metastasenträger klassifiziert wurden. Betrachtet man das Datum der Primäroperation als Ausgangszeitpunkt, verbleiben 41 Patienten (15,6%), die im Verlauf Metastasen entwickelten. Darunter waren 15 Lokalrezidivpatienten und 26 Patienten ohne Lokalrezidiv (38,4% der Lokalrezidivpatienten bzw. 11,6% der Patienten ohne Lokalrezidiv).

Die Zeitspanne zwischen der Primäroperation und der Erstbeschreibung einer Fernmetastase bei diesen 41 Patienten liegt zwischen 0,1 und 14,4 Jahren. Der Median liegt bei 1,4 Jahren. Bei 25% der Patienten vergingen maximal 0,6 Jahre, bei 75% maximal 3,0 Jahre und bei 95% maximal 4,6 Jahre. Zwei Patienten wiesen ein besonders langes metastasenfreies Intervall von 9,6 bzw. 14,4 Jahren auf. **Das relative Risiko eines Lokalrezidivpatienten, im Verlauf Metastasen zu entwickeln, ist 3,3-mal höher als das eines Patienten ohne Lokalrezidiv** (Odds Ratio: 4,69).

3.2.13 Zusammenfassung der erhobenen Patienten- und Tumorcharakteristika sowie ausgewählter Therapiemerkmale

Die folgenden Tabellen bieten eine Übersicht über die dargelegten und zusätzlich erhobenen Daten. Aus Gründen der Übersicht wurde hier auf eine präzise Differenzierung zwischen einer Tumorexstirpation und -resektion verzichtet.

Tabelle 9: Zusammenfassung der erhobenen Basisdaten und weiterer Merkmale der Rektumkarzinompatienten mit und ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020; dargestellt als Kreuztabelle. GIST=Gastrointestinaler Stromatumor. o. n. A.= ohne nähere Angabe. n=Patientenzahl. pTNM=postoperative (p) Klassifikation nach Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M). Nx und Tx=Tumor beziehungsweise Lymphknotenbefall nicht beurteilbar. Tis=Carcinoma in situ.

Merkmal	Kein Lokalrezidiv n (%)	Lokalrezidiv n (%)	Gesamt n (%)
Geschlecht			
männlich	141 (62,9%)	27 (69,2%)	168 (63,9%)
weiblich	83 (37,1%)	12 (31%)	95 (36,1%)
Alter bei Erstdiagnose			
26-40 Jahre	5 (2,2)	1 (2,6%)	6 (2,3%)
41-55 Jahre	54 (24,2%)	9 (23,1%)	63 (24,0%)
56-70 Jahre	80 (35,7%)	14 (35,9%)	94 (35,7%)
71-85 Jahre	81 (36,2%)	14 (35,9%)	95 (36,1%)
86-100 Jahre	4 (1,8%)	1 (2,6%)	5 (1,9%)
Histologie			
Adenokarzinom	218 (97,3%)	37 (94,9%)	253 (96,2%)
Neuroendokrines Karzinom	3 (1,3%)	1 (2,6%)	4 (1,5%)
Muzinöses Karzinom	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
Maligner GIST	2 (0,8%)	0	2 (0,8%)
Karzinom o. n. A.	0	1 (2,6%)	1 (0,4%)
pTNM			
T0	8 (3,6%)	0	8 (3,0%)
T1	42 (18,8%)	4 (10,3%)	46 (17,5%)
T2	67 (29,9%)	7 (17,9%)	74 (28,1%)
T3	94 (42,0%)	19 (48,7%)	113 (43,0%)
T4	10 (4,5%)	9 (23,1%)	19 (7,2%)
Tis	2 (0,9%)	0	2 (0,8%)
Tx	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
N0	143 (63,8%)	20 (51,3%)	163 (62,0%)
N1	55 (24,6%)	12 (30,8%)	67 (25,5%)
N2	24 (10,7%)	7 (17,9%)	31 (11,8%)
Nx	2 (0,9%)	0	2 (0,8%)
M0	214 (95,5%)	33 (84,6%)	247 (93,9%)
M1	10 (4,5%)	6 (15,4%)	16 (6,1%)
Metastasen gesamt			
01.01.2008-31.12.2020	38 (17,0%)	19 (48,7%)	57 (21,7%)
Zahl Metastasenlokalisationen			
1	20 (9,9%)	13 (33,4%)	33 (12,5%)
2	11 (4,9%)	3 (7,7%)	14 (5,3%)
3	5 (2,2%)	3 (7,7%)	8 (3,0%)
4	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
5	1 (0,4%)	0	1(0,4%)
Metastasenlokalisation			
hepatisch	25 (64,1%)	9 (23,1%)	34 (12,9%)
pulmonal	20 (9,8%)	10 (25,6%)	32 (82,1%)
ossär	9 (4,0%)	1 (2,6%)	10 (3,8%)
cerebral	2 (0,9%)	2 (5,1%)	4 (1,5%)
peritoneal	3 (1,3%)	1 (2,6%)	4 (1,5%)
splenisch	1 (0,4%)	1 (2,6%)	2 (0,8%)
adrenerg	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
renal	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
mediastinal	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
muskulär	0	1 (2,6%)	1 (0,4%)
konjunktival	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
ovariell	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)

Tabelle 10: Zusammenfassung der erhobenen Basisdaten und weiterer Merkmale der Rektumkarzinompatienten mit und ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020; dargestellt als Kreuztabelle. ED=Erstdiagnose. OP1=Primäroperation. n=Patientenzahl. Grading (G)=Tumordifferenzierungsgrad. R=Resektionsgrad. UICC=Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer). „Ja" entspricht einer durchgeführten Behandlung.

Merkmal	Kein Lokalrezidiv n (%)	Lokalrezidiv n (%)	Gesamt n (%)
Grading			
G1	21 (9,4%)	0	21 (8,0%)
G2	175 (78,1%)	32 (82,1%)	207 (78,7%)
G3	27 (12,1%)	7 (17,9%)	34 (12,9%)
Gx	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
Residualtumor OP1			
R0	214 (95,5%)	29 (74,4%)	243 (92,4%)
R1	8 (3,6%)	6 (15,4%)	14 (5,3%)
R2	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
Rx/fehlende Daten	1 (0,4%)	4 (10,3%)	5 (1,9%)
UICC-Stadium			
UICC 0	9 (4,0%)	0	9 (3,4%)
UICC I	85 (37,9%)	8 (20,5%)	93 (35,4%)
UICC II	46 (20,5%)	10 (25,6%)	56 (21,3%)
UICC III	72 (32,1%)	15 (38,5%)	87 (33,1%)
UICC IV	10 (4,5%)	6 (15,4%)	16 (6,1%)
UICC I-III (Nx)	2 (0,9%)	0	2 (0,8%)
Primäroperation			
Tiefe anteriore Resektion	133 (59,4%)	22 (56,4%)	155 (58,9%)
Abdominoperineale Resektion	56 (25,0%)	13 (33,5%)	69 (26,2%)
Hohe anteriore Resektion	24 (10,7%)	2 (5,1%)	26 (9,9%)
Transanales Verfahren	11 (4,9%)	2 (5,1%)	13 (4,9%)
Primäroperation extern			
Ja	1 (0,4%)	11 (28,2%)	12 (4,6%)
Neoadjuvante Therapie			
Ja	98 (43,8%)	13 (33,4%)	111 (42,2%)
Chemotherapie			
Ja	111 (49,6%)	29 (74,4%)	140 (53,2%)
Bestrahlung			
Ja	102 (45,5%)	27 (69,2%)	130 (49,4%)
Anzahl Bestrahlungen			
1	97 (43,3%)	21 (53,8%)	118 (44,9%)
2	4 (1,8%)	5 (12,8%)	9 (3,4%)
3	1 (0,4%)	1 (2,6%)	2 (0,8%)
Kumulative Strahlendosis			
Keine Bestrahlung	121 (54,0%)	12 (30,8%)	133 (50,6%)
<50,4 Gray	14 (6,3%)	4 (10,3%)	18 (6,8%)
50,4 Gray	83 (37,1%)	16 (41,0%)	99 (37,6%)
>50,4 Gray	5 (2,25)	7 (17,9%)	12 (4,6%)
Zeit zwischen ED und OP1			
0-1 Monat	110 (49,1%)	24 (61,5%)	134 (50,0%)
>1 Monat	113 (50,4%)	15 (38,5%)	128 (48,7%)
Metastasenentwicklung			
Metastasen bei Erstdiagnose	9 (4,0%)	4 (10,3%)	13 (4,9%)
Metastasen im Verlauf	26 (11,6%)	15 (38,4%)	41 (15,6%)
Keine Metastasen	186 (83,0%)	20 (51,3%)	206 (78,3%)

3.2.14 Spezifische Merkmale der Lokalrezidivpatienten

3.2.14.1 Lokalisationen der Lokalrezidive

Bei insgesamt elf Lokalrezidivpatienten (28,2%) konnte die Lokalisation des Lokalrezidivs retrospektiv nicht ermittelt werden. Es wurde vorwiegend zwischen zentralen, ventralen, dorsalen oder lateralen Lokalrezidiven unterschieden. Die zentralen Lokalrezidive wurden in extraluminal (sechs Patienten) und intraluminal (fünf Patienten) unterteilt und repräsentieren die zweithäufigste Lokalisation.

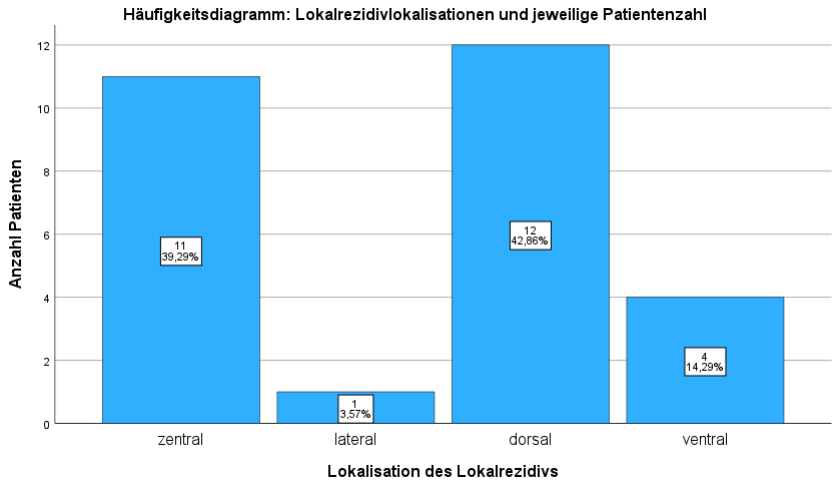

Abbildung 9: Balkendiagramm zur Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Lokalrezidivlokalisation der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Balkenbeschriftung: Absolute und bezogen auf die 28 für diese Auswertung eingeschlossenen Lokalrezidivpatienten relative Patientenzahl.

3.2.14.2 Therapie der Lokalrezidive

Verfahren der Lokalrezidivoperation

Etwas weniger als die Hälfte der Lokalrezidivpatienten (n=18 bzw. 46,2%) erhielten eine operative Lokalrezidivtherapie. Am häufigsten wurde dabei eine abdominoperineale Rektumexstirpation durchgeführt und etwas weniger häufig eine tiefe anteriore Rektumresektion. Jeweils ein Patient wurde mittels abdominosakraler bzw. (hoher) anteriorer Rektumresektion behandelt. Dies deutet darauf hin, dass lediglich eines der operationswürdigen Lokalrezidive unter Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes kontinenzerhaltend operiert werden konnte bzw. in einem für die (hohe) anteriore Rektumresektion zugänglichen Bereich lokalisiert war. Die operativ

therapierten Lokalrezidive waren zum Großteil zentral (n=8 bzw. 44,5%) und zu etwas mehr als einem Viertel dorsal lokalisiert (n=5 bzw. 27,8%). Eine der Lokalrezidivoperationen (5,6%) wurde bei einem ventral gelegenen Lokalrezidiv durchgeführt. Unter den konservativ therapierten Lokalrezidven waren die meisten und damit ein Drittel dorsal lokalisiert (n=7 bzw. 33,4%), jeweils drei Lokalrezidive (14,3%) in dieser Subgruppe waren ventral bzw. zentral lokalisiert und eines (4,8%) lateral. Weiterhin fiel auf, dass lediglich eine der 18 Lokalrezidivoperationen aus einer palliativen Indikationsstellung heraus erfolgte.

Zusammenfassung der durchgeführten Lokalrezidivtherapien

Analog zur Darstellung der Basisdaten sind nachfolgend die Therapien und Therapiemerkmale der Lokalrezidivpatienten tabellarisch dargestellt. Aus Gründen der Übersicht wurde hier auf die präzise Differenzierung zwischen einer Tumorexstirpation und -resektion verzichtet.

Tabelle 11: Tabellarische Zusammenfassung der durchgeführten Lokalrezidivtherapien der Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. n=Patientenzahl. R=Resektionsgrad.

Therapieform/-merkmal	n (%)
Operative Lokalrezidivtherapie	**18 (46,2%)**
Abdominoperineale Rektumexstirpation	10 (25,7%)
(hohe) anteriore Rektumresektion	1 (2,6%)
Tiefe anteriore Rektumresektion	7 (17,9%)
Therapieziel	
Kurativ intendierte Lokalrezidivoperation	17 (43,6%)
Palliativ intendierte Lokalrezidivoperation	1 (2,6%)
Resektionsgrad Lokalrezidivoperation	
R0	11 (28,2%)
R1	5 (12,8%)
R2	2 (5,1%)
Neoadjuvante Lokalrezidivtherapie	
Keine neoadjuvante Therapie	14 (77,8%)
Radiochemotherapie	2 (11,1%)
Radiotherapie	2 (11,1%)
Adjuvante Lokalrezidivtherapie	
Keine adjuvante Therapie	12 (30,8%)
Radiochemotherapie	3 (7,7%)
Radiotherapie	1 (2,6%)
Chemotherapie	2 (5,1%)

Weitere notwendige Operationen

Bis zu drei weitere Operationen, beispielsweise wegen Komplikationen oder Metastasen, wurden bei sechs Patienten, das heißt bei 15,6% der Lokalrezidivpatienten bzw. 33,3% der am Lokalrezidiv operierten Patienten, notwendig.

3.2.15 Klinische Verläufe der Lokalrezidivpatienten

3.2.15.1 Rezidivfreies Intervall: Zeit zwischen Primäroperation und Diagnose „Lokalrezidiv“

In drei Fällen konnte das Datum der Erstdiagnose „Lokalrezidiv“ nicht eindeutig ermittelt werden. Die betreffenden Patienten wurden jedoch am Lokalrezidiv operiert, sodass das in einer erweiterten Recherche ermittelte OP-Datum als Berechnungsgrundlage verwendet wurde.

Der Median des rezidivfreien Überlebens liegt zwischen 16 und 17 Monaten. Bei 25% der Patienten vergingen maximal 11 Monate, bei 75% maximal 44 Monate. Die Spannweite liegt bei 235 Monaten (es vergingen zwischen zwei und 237 Monate). Während zwischen zwei und 54 Monaten die Zeitintervalle recht nahe beieinander lagen, verging bei vier Patienten mit 71, 109, 173 und 237 Monaten vergleichsweise viel Zeit, bis ein Lokalrezidiv diagnostiziert wurde. Einen Überblick bietet der folgende Boxplot. Anhand des Kreises neben dem Boxplot und der weiter rechts dargestellten „*“-Zeichen wird ersichtlich, dass das rezidivfreie Intervall bei drei Patienten mindestens doppelt so lange war wie bei den verbleibenden 36 Patienten.

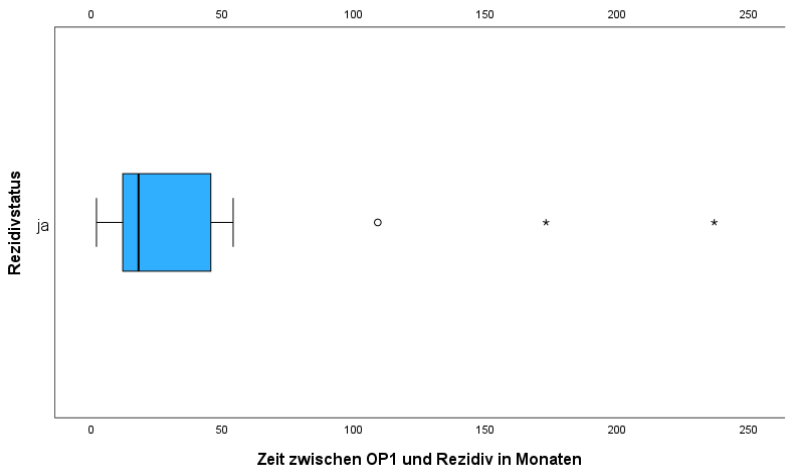

Abbildung 10: Rezidivfreies Zeitintervall in Monaten nach Primäroperation der Rektumkarzinompatienten mit späterem Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020; dargestellt als Boxplot. OP1=primäre Tumorresektion. „“ und „°“=Ausreißer. „ja“ bezieht sich auf das Vorhandensein eines Lokalrezidivs.*

3.2.15.2 Zeit in Monaten zwischen Erstdiagnose und Primäroperation

18 Patienten (46%) konnten in einem Zeitraum von unter einem Monat operiert werden, nachdem die Diagnose gestellt worden war. Weitere sechs Patienten konnten innerhalb eines Monats nach Diagnosestellung operiert werden. Somit wurden 61,5% der Patienten innerhalb maximal eines Monats nach Diagnosestellung operiert. 14 weitere Patienten (36%) konnten innerhalb von sieben Monaten operiert werden. Ein weiterer Patient (2,6%) wurde 38 Monate (!) nach Diagnosestellung operiert. Eine Gegenüberstellung der Patienten, bei welchen Fernmetastasen dokumentiert wurden (19 Patienten) und solchen ohne dokumentierte Metastasen (20 Patienten), zeigt, dass längere Zeitabstände zwischen Erstdiagnose und Primäroperation unter den Fernmetastasenträgern vorherrschen. Andererseits befindet sich der Patient mit der längsten Zeitspanne (38 Monate) unter den Patienten ohne dokumentierte Fernmetastasierung. Zehn der 19 Patienten (53%) mit dokumentierten Fernmetastasen und 14 der 20 Patienten (70%) ohne dokumentierte Fernmetastasen wurden innerhalb maximal eines Monats operiert.

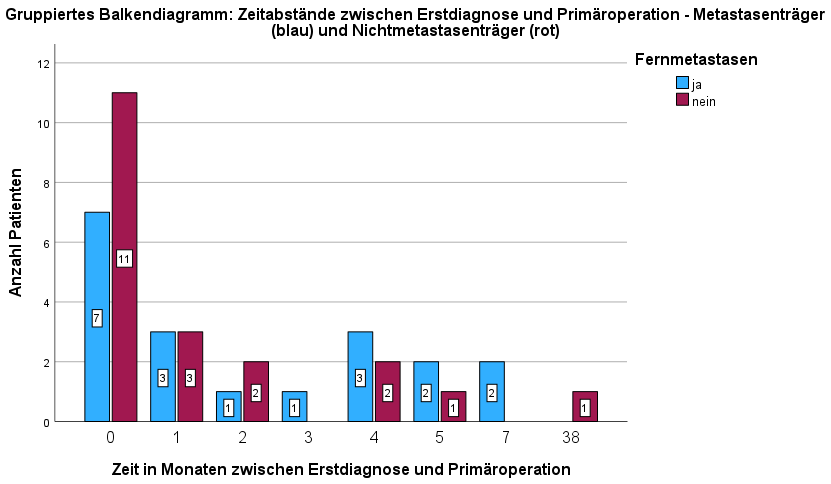

Abbildung 11: Gruppiertes Balkendiagramm zur Verteilung der Zeitintervalle in Monaten zwischen Erstdiagnose und Primäroperation der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Fernmetastasierung: Metastasenträger („ja“, blaue Balken) und Patienten ohne Metastasen („nein“, rote Balken). Die Balkenbeschriftung entspricht der absoluten Patientenzahl.

3.2.16 Patienten- und Tumorcharakteristika extern und intern operierter Lokalrezidivpatienten

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die dargestellten Merkmale, wobei zwischen extern und intern primäroperierten Lokalrezidivpatienten unterschieden wird. Besonders hervorstechend sind die Unterschiede bezüglich der TNM- und UICC-Stadien, der Tumordifferenzierung, der Metastasenentwicklung, der Resektionsgrade sowie der Zeit zwischen Erstdiagnose und Primäroperation. Auch hier wurde aus Übersichtsgründen auf eine Differenzierung zwischen einer Resektion und einer Exstirpation verzichtet.

Tabelle 12: Übersicht der Merkmale extern und intern primäroperierter Lokalrezidivpatienten der Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020; dargestellt als Kreuztabelle. OP1=primäre Tumorresektion. UICC= Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer). GIST=gastrointestinaler Stromatumor. o. n. A.=ohne nähere Angabe. pTNM=postoperative (p) Tumorklassifikation nach Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M). n=Patientenzahl. Grading (G)=Tumordifferenzierungsgrad. R=Resektionsgrad.

Merkmal	OP 1 extern n (%)	OP 1 intern n (%)	Gesamt n (%)
Histologie			
Adenokarzinom	10 (90,9%)	27 (96,4%)	37 (94,9%)
Neuroendokrines Karzinom	0	1 (3,6%)	1 (2,6%)
Muzinöses Karzinom	0	0	0
Maligner GIST	0	0	0
Karzinom o. n. A.	1 (9,1%)	0	1 (2,6%)
UICC-Stadium			
UICC 0	0	0	0
UICC I	2 (18,2%)	6 (21,4%)	8 (20,5%)
UICC II	5 (45,5%)	5 (17,9%)	10 (25,6%)
UICC III	4 (36,4%)	11 (39,3%)	15 (38,5%)
UICC IV	0	6 (21,4%)	6 (15,4%)
Geschlecht			
Männlich	9 (81,8%)	18 (64,3%)	27 (69,2%)
Weiblich	2 (18,2%)	10 (35,7%)	12 (30,8%)
Alter bei Erstdiagnose			
26-40 Jahre	0	1 (3,6%)	1 (2,6%)
41-55 Jahre	4 (36,4%)	5 (17,9%)	9 (23,1%)
56-70 Jahre	1 (9,1%)	13 (46,4%)	14 (35,9%)
71-85 Jahre	6 (54,5%)	8 (28,6%)	14 (35,9%)
86-100 Jahre	0	1 (3,6%)	1 (2,6%)
pTNM			
T1	1 (9,1%)	3 (10,7%)	4 (10,3%)
T2	1 (9,1%)	6 (21,4%)	7(17,9%)
T3	9 (81,8%)	10 (35,7%)	19 (48,7%)
T4	0	9 (32,1%)	9 (23,1%)
N0	7 (63,6%)	13 (46,4%)	20 (51,3%)
N1	3 (27,3%)	9 (32,1%)	12 (30,8%)
N2	1 (9,1%)	6 (21,4%)	7 (17,9%)
M0	11 (100%)	22 (78,6%)	33 (84,6%)
M1	0	6 (21,4%)	6 (15,4%)
Grading			
G1	0	0	0
G2	11 (100%)	21 (78,6%)	32 (82,1%)
G3	0	7 (25,0%)	7 (17,9%)
Resektionsgrad OP 1			
Rx	1 (9,1%)	2 (7,1%)	3 (7,7%)
R0	10 (90,9%)	19 (67,9%)	29 (74,4%)
R1	0	6 (21,4%)	6 (15,4%)

Tabelle 13: Übersicht der Merkmale extern und intern primäroperierter Lokalrezidivpatienten der Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020; dargestellt als Kreuztabelle. OP1=primäre Tumorresektion. n=Patientenzahl. R=Resektionsgrad.

Merkmal	OP 1 extern n (%)	OP 1 intern n (%)	Gesamt n (%)
Primäroperatives Verfahren			
Transanales Verfahren	0	2 (7,1%)	2 (5,1%)
Tiefe anteriore Resektion	7 (63,7%)	15 (53,6%)	22 (56,4%)
Hohe anteriore Resektion	1 (9,1%)	1 (3,6%)	2 (5,1%)
Abdominoperineale Resektion	3 (27,3%)	10 (35,7%)	13 (33,4%)
Neoadjuvante Therapie			
Neoadjuvante Therapie	2 (18,2%)	11 (39,3%)	13 (33,4%)
Keine neoadjuvante Therapie	9 (81,9%)	17 (60,7%)	26 (66,7%)
Adjuvante Chemotherapie			
Chemotherapie	10 (90,9%)	19 (67,9%)	29 (74,4%)
Keine Chemotherapie	1 (9,1%)	9 (32,1%)	10 (25,6%)
Adjuvante Bestrahlung			
Bestrahlung	10 (90,9%)	17 (60,7%)	27 (69,2%)
Keine Bestrahlung	1 (9,1%)	11 (39,3%)	12 (30,8%)
Kumulative Strahlendosis			
<50,4 Gray	1 (9,1%)	3 (10,7%)	4 (10,3%)
50,4 Gray	6 (54,5%)	10 (35,7%)	16 (41,0%)
>50,4 Gray	3 (27,3%)	4 (14,3%)	7 (17,9%)
Anzahl Bestrahlungen			
0	1 (9,1%)	11 (39,3%)	12 (30,8%)
1	8 (72,7%)	13 (46,4%)	21 (53,8%)
2	2 (18,2%)	3 (10,7%)	5 (12,8%)
3	0	1 (3,6%)	1 (2,6%)
Rezidivlokalisation			
Zentral	4 (36,4%)	7 (25,0%)	11 (28,2%)
Lateral	1 (9,1%)	0	1 (2,6%)
Dorsal	3 (27,3%)	9 (32,1%)	12 (30,8%)
Ventral	1 (9,1%)	3 (10,7%)	4 (10,3%)
Operative Lokalrezidivtherapie			
Operative Therapie	9 (81,8%)	9 (32,1%)	18 (46,2%)
Nichtoperative Therapie	2 (18,2%)	19 (67,9%)	21 (53,8%)
Resektionsgrad Lokalrezidivoperation			
R0	5 (45,5%)	6 (21,4%)	11 (28,2%)
R1	3 (27,3%)	2 (7,1%)	5 (12,8%)
R2	1 (9,1%)	1 (3,6%)	2 (5,1%)
Neoadjuvante Lokalrezidivtherapie			
Keine neoadjuvante Therapie	5 (45,5%)	9 (32,1%)	14 (35,9%)
Radiochemotherapie	2 (18,2%)	0	2 (5,1%)
Radiotherapie	2 (18,2%)	0	2 (5,1%)
Adjuvante Lokalrezidivtherapie			
Keine adjuvante Therapie	7 (63,6%)	5 (17,9%)	12 (30,7%)
Radiochemotherapie	0	3 (10,7%)	3 (7,7%)
Radiotherapie	0	1 (3,6%)	1 (2,6%)
Chemotherapie	2 (18,2%)	0	2 (5,1%)
Zeit zwischen Erstdiagnose und OP1			
0-1 Monat	8 (72,7%)	16 (57,1%)	24 (61,5%)
>1 Monat	3 (27,3%)	12 (42,9%)	15 (38,5%)
Metastasen gesamt			
Dokumentierte Metastasen	5 (45,5%)	14 (50,0%)	19 (48,7%)
Metastasenentwicklung			
Metastasen bei Erstdiagnose	0	4 (14,3%)	4 (10,3%)
Metastasen im Verlauf	5 (45,5%)	10 (35,7%)	15 (38,5%)
Keine Metastasen	6 (54,5%)	14 (50,0%)	20 (51,3%)

3.2.17 Gegenüberstellung der klinischen Verläufe der extern und intern operierten Lokalrezidivpatienten

3.2.17.1 Rezidivfreies Intervall der extern und intern primäroperierten Patienten

Stellt man bei der Ermittlung des rezidivfreien Intervalls die extern und intern primäroperierten Patienten gegenüber, zeigt sich die Tendenz, dass die intern primäroperierten Patienten früher ein Lokalrezidiv entwickelten. Allerdings war hier die längste Zeitspanne bis zur Lokalrezidiventwicklung größer als bei den extern primäroperierten Patienten (19,7 Jahre versus 14,4 Jahre). Die Spannweite beträgt bei den intern primäroperierten Patienten 19,5 Jahre (0,2 bis 19,7 Jahre), bei den extern primäroperierten Patienten 13,5 Jahre (0,8 Jahre bis 14,4 Jahre). Die Mediane liegen bei 1,2 Jahren (intern primäroperiert) bzw. 2,5 Jahren (extern primäroperiert), das jeweils erste Quartil bei 0,7 bzw. 1,2 Jahren und das jeweils dritte Quartil bei 2,7 bzw. 4,2 Jahren. Die Darstellung in gruppierten Boxplots verdeutlicht die genannten Tendenzen. Die äußersten Werte („Ausreißer“) sind in der Grafik mit „*“ markiert.

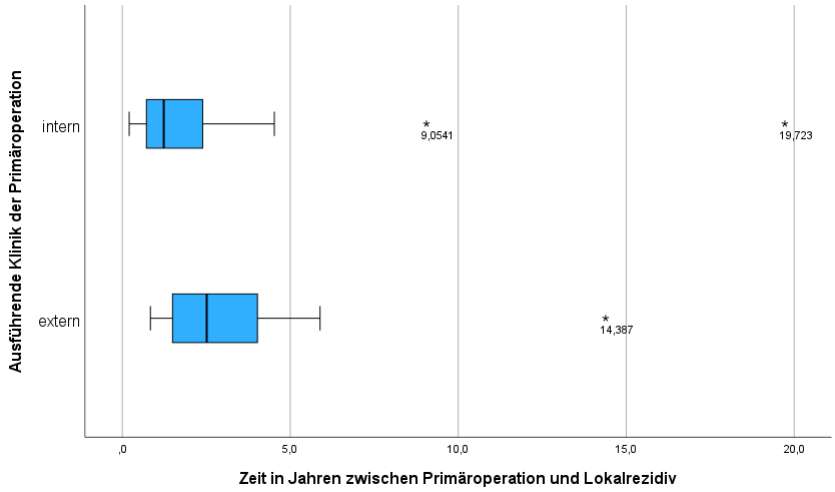

Abbildung 12: Rezidivfreie Zeitintervalle in Jahren der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Ort der Primäroperation; dargestellt in Form von gruppierten Boxplots. Oben: Intern primäroperierte Patienten. Unten: Extern primäroperierte Patienten. „“=Ausreißer, die mit dem zugehörigen rezidivfreien Zeitintervall in Jahren beschriftet wurden.*

3.2.17.2 Zeit zwischen Erstdiagnose und Primäroperation der extern und intern primäroperierten Lokalrezidivpatienten

Unter den elf extern primäroperierten Patienten verstrichen zwischen wenigen Wochen und vier Monaten von der Erstdiagnose bis zur Primäroperation. Sieben Patienten (63,4% der extern primäroperierten Lokalrezidivpatienten) wurden in einem Zeitraum von weniger als einem Monat nach Diagnosestellung operiert, sowie jeweils vier nach einem, zwei (3. Quartil), drei und vier Monaten.

Unter den 28 am Universitätsklinikum Ulm (intern) primäroperierten Patienten wurden die meisten innerhalb eines Monats ab Diagnosestellung primäroperiert und 25 % in weniger als einem Monat. Die Spannweite beträgt 38 Monate (0 bis 38 Monate), der Median liegt bei einem Monat, das dritte Quartil bei vier Monaten. 27 Patienten wurden spätestens sieben Monate nach Diagnosestellung operiert. Es imponiert ein Patient, bei dem 30 Monate zwischen Erstdiagnose und Primäroperation verstrichen.

Die Nebeneinanderstellung in Boxplots verdeutlicht, dass die primär extern operierten Patienten zügiger nach Erstdiagnose operiert wurden.

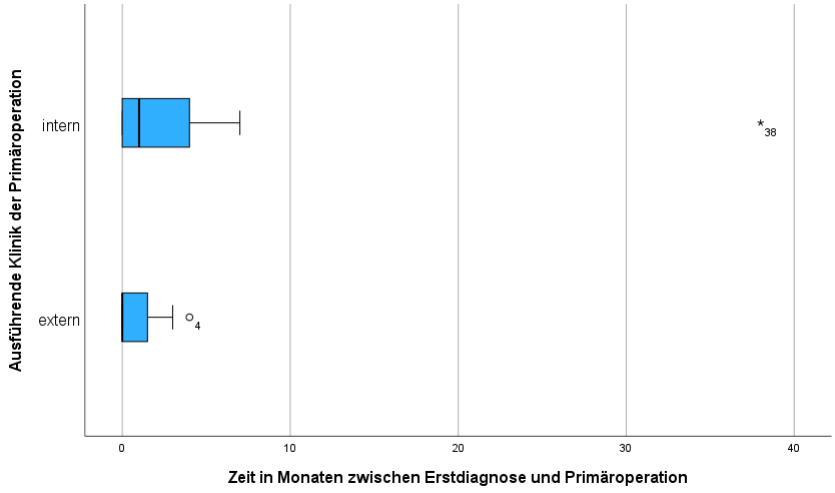

Abbildung 13: Zeitintervalle in Monaten zwischen Erstdiagnose und Primäroperation der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Ort der Primäroperation; dargestellt in Form von gruppierten Boxplots. Oben: Intern primäroperierte Patienten. Unten: Extern primäroperierte Patienten. „“ und „°“=Ausreißer, die mit dem zugehörigen rezidivfreien Zeitintervall in Monaten beschriftet wurden.*

3.2.17.3 Metastasenentwicklung ab Primäroperation unter den extern und intern primäroperierten Lokalrezidivpatienten

Von den extern primäroperierten Patienten entwickelten 45,5% im Verlauf Fernmetastasen, während 35,7% der intern primäroperierten Patienten im Verlauf Fernmetastasen entwickelten. Die Zeitspanne ab Primäroperation bis zur Erstdiagnose einer Fernmetastasierung betrug für letztere zwischen wenigen Monaten und 4,6 Jahren. Der Median unter den intern primäroperierten Patienten liegt bei 1,6 Jahren (1. Quartil: 0,9 Jahre; 3. Quartil: 3,2 Jahre). Die Spannweite unter den extern primäroperierten Patienten beträgt 12,1 Jahre (2,3 bis 14,4 Jahre), der Median liegt bei 3,0 Jahren (1. Quartil: 2,5 Jahre; 3. Quartil: 8,8 Jahre). Die Darstellung in gruppierten Boxplots verdeutlicht die kürzeren Zeitintervalle unter den intern primäroperierten Patienten.

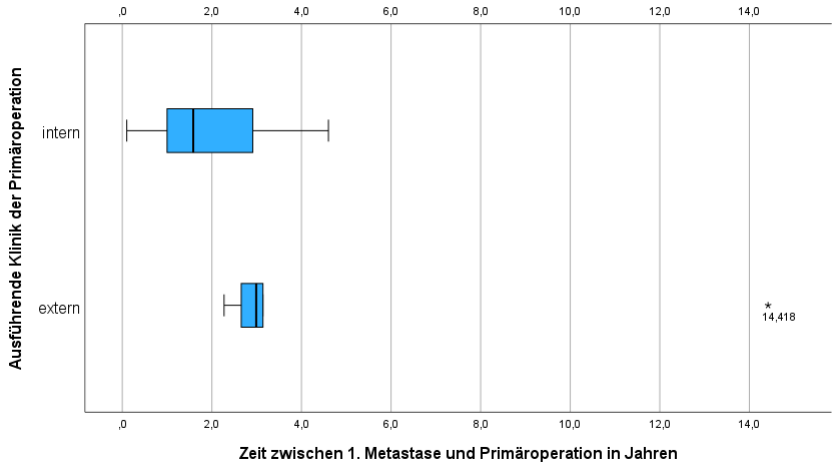

Abbildung 14: Zeitintervalle in Jahren zwischen Primäroperation und erster Metastase der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv und metachroner Metastasierung der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Ort der Primäroperation; dargestellt in Form von gruppierten Boxplots. Oben: Intern primäroperierte Patienten. Unten: Extern primäroperierte Patienten. „“=Ausreißer, der mit dem zugehörigen Zeitintervall in Jahren beschriftet wurde.*

3.2.17.4 Weitere Operationen nach Lokalrezidivoperation

Die bereits an anderer Stelle genannten weiteren Operationen wurden ausschließlich bei den primär intern operierten Lokalrezidivpatienten durchgeführt.

3.3 Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode

Alle nachfolgenden Überlebenszeitanalysen beziehen sich auf die Überlebenszeit in Jahren, gemessen ab Erstdiagnose eines Rektumkarzinoms. Als „Ereignis“ wurde das Versterben eines Patienten definiert.

3.3.1 Überlebenszeitanalyse aller Patienten

Um zunächst einen Eindruck der Überlebenszeiten im selektierten Patientengut zu erlangen und die nachfolgenden Subgruppenanalysen besser in den Gesamtkontext einordnen zu können, soll vorab die Überlebenszeit aller Patienten dargestellt werden. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt über die ersten fünf Jahre eine stabile Überlebensrate, gefolgt von einem signifikanten Abfall. Dies wird auch anhand der 3-, 5- , 10- und 15-Jahres-Überlebensraten von 99,6%, 96,9%, 63,8% und 15,5% deutlich. Die Patientenzahl erlaubt ein enges Konfidenzintervall mit verlässlichen Schätzungen.

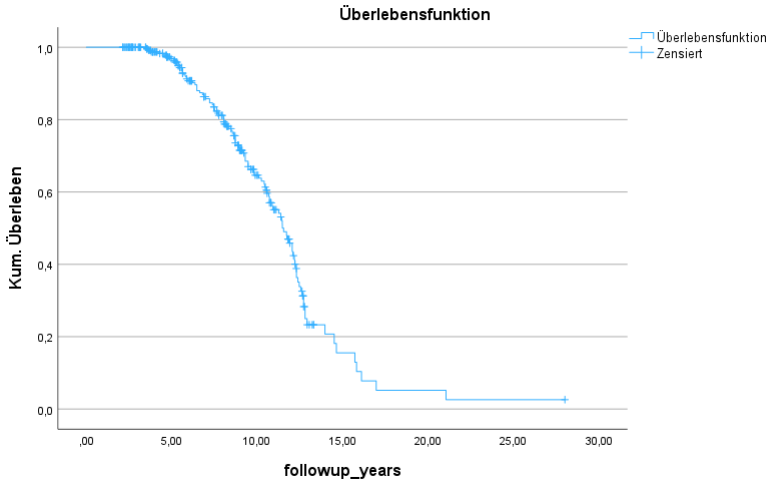

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des gesamten, eingeschlossenen Patientenguts der 263 Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose

Tabelle 14: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. KI=Konfidenzintervall. Mit „Ereignis“ ist das Ableben eines Patienten definiert.

Alle Patienten	
Fallzahl (n)	263
Medianes Überleben	11,5 Jahre (Mittelwert: 11,6 Jahre)
95%-KI medianes Überleben	[10,7;12,4]
Anzahl Ereignisse	105
Anzahl zensierter Fälle	158
Anteil zensierter Fälle	60,1%
Frühestes Ereignis	2,1 Jahre
Früheste Zensur	3,5 Jahre
Längstes Überleben	28,0 Jahre
3-Jahresgesamtüberleben	99,6% (Standardfehler 0.004)
5-Jahresgesamtüberleben	96,9% (Standardfehler 0.012)
10-Jahresgesamtüberleben	63,8% (Standardfehler 0.038)
13-Jahresgesamtüberleben	23,3% (Standardfehler 0.046)
15-Jahresgesamtüberleben	15,5% (Standardfehler 0.048)

3.3.2 Überlebenszeitanalyse der Patienten ohne Lokalrezidiv

Nachfolgend finden sich analog zur vorhergehenden Darstellung die Kaplan-Meier-Kurve und die Überlebensdaten der 224 Patienten ohne Lokalrezidiv.

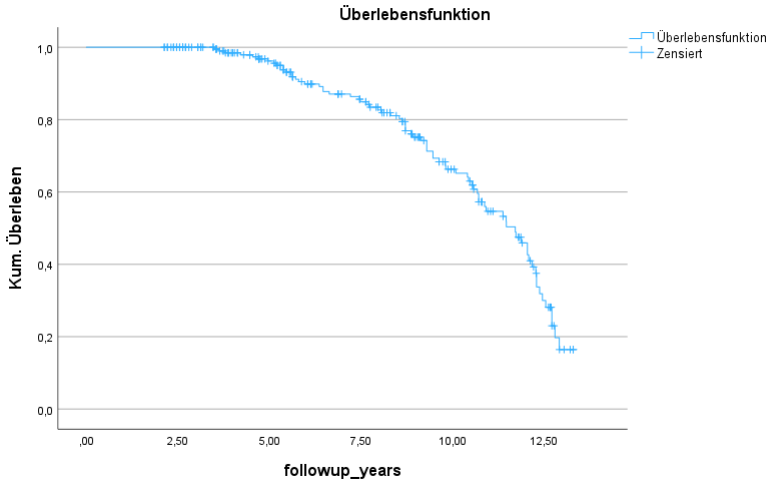

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der 224 Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 15: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Mit „Ereignis“ ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	
Fallzahl (n)	224
Medianes Überleben	11,7 Jahre
95%-Konfidenzintervall	[10,8;12,6]
Anzahl Ereignisse	75
Anzahl zensierter Fälle	149
Anteil zensierter Fälle	66,5%
Frühestes Ereignis	3,5 Jahre
Früheste Zensur	2,1 Jahre
Längstes Überleben	13,3 Jahre
3-Jahresgesamtüberleben	99,5% (Standardfehler 0.005)
5-Jahresgesamtüberleben	95,6% (Standardfehler 0.015)
10-Jahresgesamtüberleben	65,2% (Standardfehler 0.043)
13-Jahresgesamtüberleben	16,4% (Standardfehler 0.056)
15-Jahresgesamtüberleben	0%

3.3.3 Überlebenszeiten der Patienten ohne Lokalrezidiv unter Berücksichtigung der Patienten- und Tumorcharakteristika

3.3.3.1 Geschlecht

Die Kaplan-Meier-Kurven der männlichen und weiblichen Patienten ohne Rezidiv unterscheiden sich kaum, die gemeinsame mediane Überlebenszeit beträgt 11,7 Jahre. Anhand der p-Werte (0,784 und 0,988) lässt sich kein Überlebensvorteil für eines der Geschlechter ableiten. Die Subgruppen unterscheiden sich in ihrer Größe deutlich, ebenso die Zensurraten. Während die 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten ähnlich sind, weichen die 13-Jahres-Überlebensraten deutlich voneinander ab (32,5% bei Männern und 14,3% bei Frauen).

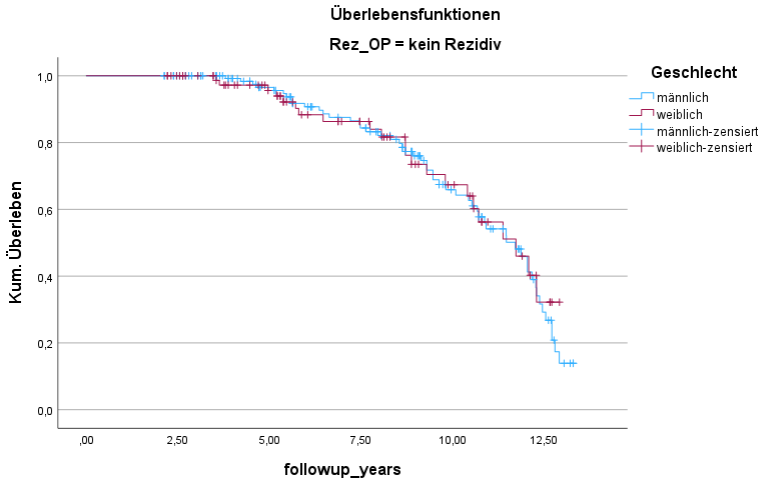

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Geschlecht: Männliche Patienten (blaue Kurve) und weibliche Patienten (rote Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 16: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Geschlecht. KI=Konfidenzintervall; JGÜR= Jahresgesamtüberleben; SF= Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	weiblich	männlich
Fallzahl (n)	83	141
Medianes Überleben	11,7 Jahre	11,7 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[10,1;13,3]	[10,8;12,7]
Anzahl Ereignisse	22	53
Anzahl zensierter Fälle	61	88
Anteil zensierter Fälle	73,5%	62,4%
Frühestes Ereignis	3,5 Jahre	3,8 Jahre
Früheste Zensur	2,2 Jahre	2,2 Jahre
Längstes Überleben	12,9 Jahre	13,3 Jahre
3-JGÜR	98,0% (SF 0.014)	99,4% (SF 0.008)
5-JGÜR	94,2% (SF 0.030)	95,1% (SF 0.019)
10-JGÜR	64,1% (SF 0.077)	64,4% (SF 0.047)
13-JGÜR	32,5% (SF 0.017)	14,3% (SF 0.057)
15-JGÜR	0%	0%

3.3.3.2 Alter

Sowohl der Tarone-Ware- als auch der Log-Rank-Test ergaben einen hochsignifikanten Unterschied in den Überlebenszeiten zwischen den verschiedenen Altersstufen (p<0,001), wobei jüngere Patienten bei Erstdiagnose längere Überlebenszeiten aufwiesen. Ein signifikanter Unterschied im 95%-Konfidenzintervall wurde zwischen den 81- bis 95-Jährigen und jüngeren Altersgruppen festgestellt: Mit p-Werten zwischen <0,001 und 0,043. Die 66- bis 80-Jährigen zeigten im Vergleich zu den 34- bis 50-Jährigen eine signifikant schlechtere Prognose (p=0,020 bzw. 0,025), während der Vergleich zu den 51- bis 65-Jährigen nur im Log-Rank-Test signifikant war (p=0,037). Die Fallzahlen variieren signifikant zwischen den Altersgruppen - mit den höchsten Zensurraten bei den jüngsten (90% bei den 34- bis 50-Jährigen) und den niedrigsten bei den ältesten Patienten (47,8% bei den 81- bis 95-Jährigen). Diese Resultate unterstützen die Hypothese einer besseren Prognose bei jüngeren Patienten. Die Hazard-Ratio zwischen den 81- bis 95-Jährigen und den 34- bis 50-Jährigen beträgt 7,9, was ein etwa achtfach erhöhtes Sterberisiko anzeigt. Für die 66- bis 80-Jährigen besteht im Vergleich zu den 34- bis 50-Jährigen ein 3,7-fach erhöhtes Risiko.

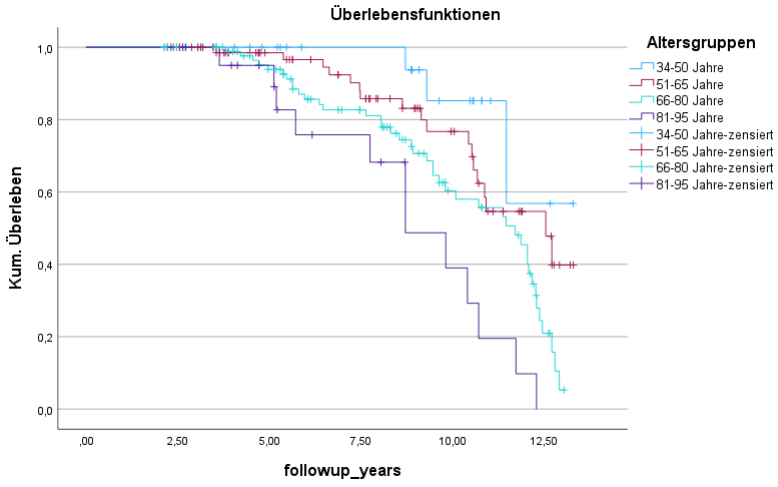

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose: 34-50-jährige Patienten (blaue Kurve), 51-65-jährige Patienten (rote Kurve), 66-80-jährige Patienten (türkisfarbene Kurve) und 81-95-jährige Patienten (lilafarbene Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years= Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 17: Übersicht über die paarweisen Signifikanztests bezüglich eines Unterschieds im Gesamtüberleben der verschiedenen Altersgruppen der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020; dargestellt in Form einer Kreuztabelle. Die Angaben beziehen sich auf das Alter bei Diagnosestellung. „Sig." entspricht dem p-Wert.

Paarweise Vergleiche

		34-50 Jahre		51-65 Jahre		66-80 Jahre		81-95 Jahre	
	Altersgruppen	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	34-50 Jahre			1,593	,207	5,378	,020	12,183	<,001
	51-65 Jahre	1,593	,207			4,340	,037	12,755	<,001
	66-80 Jahre	5,378	,020	4,340	,037			5,587	,018
	81-95 Jahre	12,183	<,001	12,755	<,001	5,587	,018		
Tarone-Ware	34-50 Jahre			1,968	,161	5,004	,025	12,003	<,001
	51-65 Jahre	1,968	,161			3,071	,080	10,234	,001
	66-80 Jahre	5,004	,025	3,071	,080			4,087	,043
	81-95 Jahre	12,003	<,001	10,234	,001	4,087	,043		

Tabelle 18: Tabellarische Übersicht über die altersadjustierten Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Die Angaben beziehen sich auf das Alter bei Diagnosestellung. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	34-50 Jahre	51-65 Jahre	66-80 Jahre	81-95 Jahre
Fallzahl (n)	30	93	23	93
Medianes Überleben	8,8 Jahre	12,5 Jahre	11,7 Jahre	8,7 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[11,1;13,2]	[10,6;14,5]	[10,5;12,9]	[6,7;10,7]
Anzahl Ereignisse	3	18	12	18
Anzahl zensierter Fälle	27	59	11	59
Anteil zensierter Fälle	90%	76,6%	47,8%	76,6%
Frühestes Ereignis	8,7 Jahre	3,5 Jahre	3,8 Jahre	3,6 Jahre
Früheste Zensur	2,1 Jahre	2,2 Jahre	2,1 Jahre	2,3 Jahre
Längstes Überleben	13,3 Jahre	13,3 Jahre	13,1 Jahre	12,3 Jahre
3-JGÜR	100% (SF 0.061)	98,5% (SF 0.015)	98,8% (SF 0.012)	95,0% (SF 0.049)
5- JGÜR	100% (SF 0.098)	96,6% (SF 0.024)	92,6% (SF 0.029)	89,1% (SF 0.073)
10- JGÜR	85,8% (SF 0.141)	73,2% (SF 0.073)	58,0% (SF 0.066)	39,0% (SF 0.145)
13- JGÜR	92,4% (SF 0.234)	39,8% (SF 0.112)	5,2% (SF 0.048)	0%
15- JGÜR	93,8% (SF 0.244)	0%	0%	0%

Bei großzügigerer Klassierung der Altersstufen zeigte sich ein signifikant längeres Überleben für Patienten unter 66 Jahren (p-Wert <0,001 bzw. 0,002). Über die Hazard-Ratio ergab sich ein um den Faktor 2,3 erhöhtes Sterberisiko für Patienten, die bei Erstdiagnose über 65 Jahre alt waren.

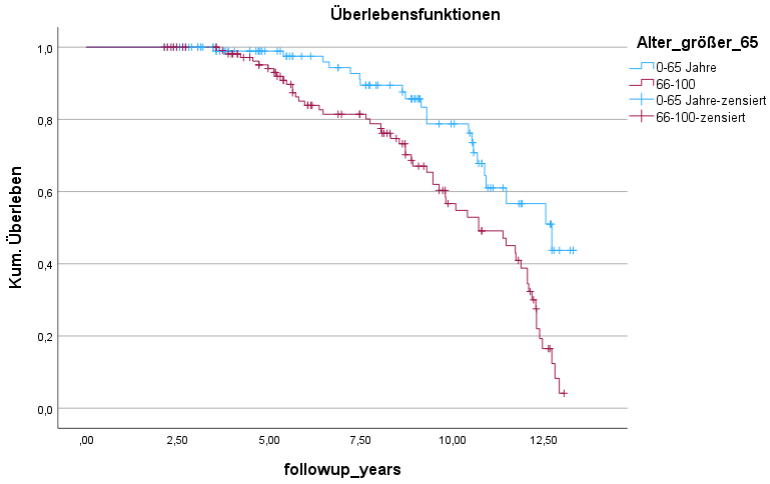

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose: 0-65-jährige Patienten (blaue Kurve) und 66- bis 100-jährige Patienten (rote Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. Alter_größer_65 beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe.

Tabelle 19: Tabellarische Übersicht über die altersadjustierten Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Die Angaben beziehen sich auf das Alter bei Diagnosestellung. KI=Konfidenzintervall. JGÜR= Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	0-65 Jahre	66-100 Jahre
Fallzahl (n)	108	116
Medianes Überleben	12,7 Jahre	10,7 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[10,8;14,7]	[9,0;12,4]
Anzahl Ereignisse	21	54
Anzahl zensierter Fälle	87	62
Anteil zensierter Fälle	80,6%	53,4%
Frühestes Ereignis	3,6 Jahre	3,6 Jahre
Früheste Zensur	2,1 Jahre	2,1 Jahre
Längstes Überleben	13,3 Jahre	13,0 Jahre
3-JGÜR	98,9% (SF 0.011)	99,1% (SF 0.009)
5-JGÜR	97,5% (SF 0.018)	94,1% (SF 0.024)
10-JGÜR	76,2% (SF 0.060)	54,8% (SF 0.061)
13-JGÜR	51,0% (SF 0.093)	4,1% (SF 0.038)
15-JGÜR	0%	0%

3.3.3.3 Postoperative Tumorklassifikation nach TNM

Unter den Patienten ohne Lokalrezidiv fanden sich zwei Patienten, bei denen die Tumorklassifikation nach TNM im histologischen Bericht „Tis“ lautete, bei einem Patienten „Tx“. Diese Patienten wurden bei der Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven nicht berücksichtigt. T0-Karzinome wurden mit T1-Karzinomen auf einer Überlebenskurve dargestellt („T0-T1“). T0-Karzinome traten bei acht Patienten auf, von denen zwei im Beobachtungszeitraum verstarben; von 42 T1-Karzinomen verstarben elf. Es besteht zwischen T4-Karzinomen im Vergleich zu allen anderen Gruppen ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten. Mit Ausnahme der Gruppe der T3-Karzinome war der Unterschied jeweils in beiden Tests signifikant (zwischen der Gruppe der T3- und T4-Karzinome war der Unterschied nur im Log-Rank-Test signifikant, nicht im Tarone-Ware-Test - p-Wert 0,036 bzw. 0,113). Die Unterschiede werden insbesondere bei Gegenüberstellung der 10-Jahres-Überlebensrate der T4-Karzinome (21,9%) im Vergleich zu derjenigen der T0-T1-Karzinome, der T2-Karzinome und der T3-Karzinome deutlich (83,7%, 59,1% und 60,4%). Der Vergleich der Kaplan-Meier-Schätzer bezüglich der medianen Überlebenszeiten - 12,1 Jahre (T0-T1), 12,4 Jahre (T2), 10,9 Jahre (T3) und 8,7 Jahre (T4) - unterstreicht die obigen Ausführungen.

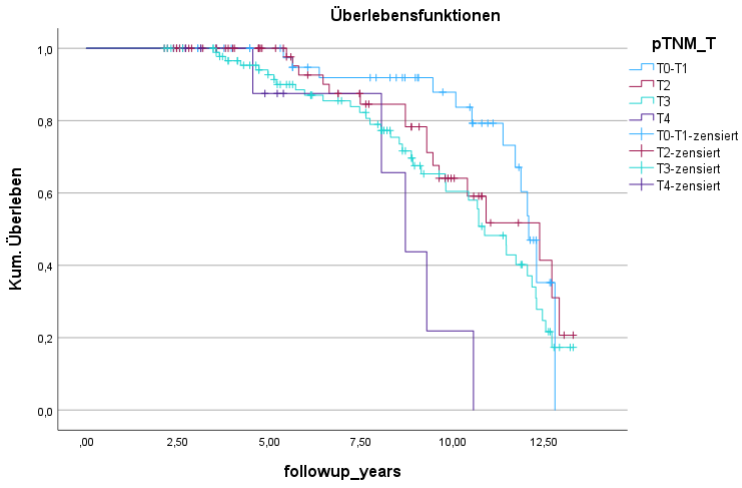

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Tumordifferenzierungsgrad: T0- und T1-Karzinome (blaue Kurve), T2-Karzinome (rote Kurve), T3-Karzinome (türkisfarbene Kurve) und T4-Karzinome (lilafarbene Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. pTNM_T beschreibt die Einteilung der Primärtumore anhand der postoperativen (p) TNM-Klassifikation, welche die Ausprägungen von Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M) erfasst.

Tabelle 20: Übersicht über die paarweisen Signifikanztests der unterschiedlichen Überlebenszeiten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Tumordifferenzierungsgrad (T); dargestellt in Form einer Kreuztabelle. „Sig." entspricht dem p-Wert. pTNM_T beschreibt die Einteilung anhand der postoperativen (p) TNM-Klassifikation, welche die Ausprägungen von Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M) erfasst.

Paarweise Vergleiche

		T0-T1		T2		T3		T4	
	pTNM_T	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	T0-T1			,567	,452	3,683	,055	18,181	<,001
	T2	,567	,452			1,103	,294	7,639	,006
	T3	3,683	,055	1,103	,294			4,379	,036
	T4	18,181	<,001	7,639	,006	4,379	,036		
Tarone-Ware	T0-T1			1,706	,192	5,603	,018	15,297	<,001
	T2	1,706	,192			1,412	,235	6,480	,011
	T3	5,603	,018	1,412	,235			2,514	,113
	T4	15,297	<,001	6,480	,011	2,514	,113		

Tabelle 21: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der postoperativen Primärtumorklassifikation nach TNM-System. Die TNM-Klassifikation erfasst die Ausprägungen von Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M). KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	T0-T1	T2	T3	T4
Fallzahl (n)	50	67	94	10
Medianes Überleben	12,1 Jahre	12,4 Jahre	10,9 Jahre	8,7 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[11,7;12,5]	[9,6;15,1]	[10,0;11,8]	[7,4;10,0]
Anzahl Ereignisse	13	17	39	5
Anzahl zensierter Fälle	37	50	55	5
Anteil zensierter Fälle	74,0%	74,6%	58,5%	50%
Frühestes Ereignis	5,4 Jahre	5,5 Jahre	3,5 Jahre	4,5 Jahre
Früheste Zensur	2,4 Jahre	2,1 Jahre	2,1 Jahre	2,7 Jahre
Längstes Überleben	12,7 Jahre	13,3 Jahre	13,3 Jahre	10,5 Jahre
3-JGÜR	100%	100%	98,9% (SF 0.011)	0%
5-JGÜR	97,4% (SF 0,026)	97,6% (SF 0,024)	91,3% (SF 0.031)	87,5% (SF 0.117)
10-JGÜR	83,7% (SF 0,069)	59,1% (SF 0,092)	60,4% (SF 0.066)	21,9% (SF 0.192)
13-JGÜR	53,7% (SF 0,118)	17,3% (SF 0,067)	17,3% (SF 0.067)	0%
15-JGÜR	0%	0%	0%	0%

3.3.3.4 Postoperative Lymphknoteninvasion nach TNM

Unter den Patienten ohne Rezidiv fanden sich bei zwei Patienten histologisch nicht beurteilbare Lymphknotenverhältnisse („Nx"). Anhand der Überlebenskurven und der p-Werte (p<0,001) fanden sich signifikante Unterschiede:

Es besteht ein Nachteil der Überlebenszeiten zwischen der Gruppe „N2" und allen anderen Gruppen (p-Werte <0,001 und 0,030). Der Anteil zensierter Fälle und die Fallzahlen differieren erheblich. Die längsten Überlebenszeiten mit jeweils 13,3 Jahren wurden in den Gruppen „N0"

und „N2“ beobachtet. Das früheste Ereignis wurde in der Gruppe „N2“ nach 3,5 Jahren beobachtet. In einem klassierten Modell mit der Gruppe „N0-N1“ wurde die Hazard-Ratio und damit ein um den Faktor 2,8 erhöhtes Sterberisiko für die Patienten mit einem Lymphknotenstadium, welches höher als N1 ist, berechnet.

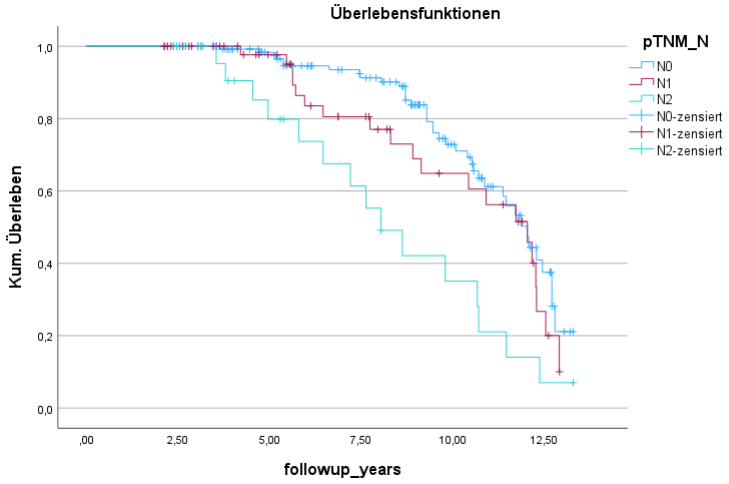

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Lymphknotenbefall (N). Patienten mit dem Lymphknotenstatus N0 (blaue Kurve), N1 (rote Kurve) und N2 (türkisfarbene Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. PTNM_N beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe des Lymphknotenbefalls. Dieser wurde der postoperativen TNM-Klassifikation entnommen, welche die Ausprägungen von Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M) erfasst.

Tabelle 22: Übersicht über die paarweisen Vergleiche der Überlebenszeiten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Lymphknotenbefall (N0 bis N2); dargestellt in Form einer Kreuztabelle. Die Einteilung erfolgte anhand der postoperativen TNM-Klassifikation, welche die Ausprägungen von Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M) erfasst. „Sig." entspricht dem p-Wert.

Paarweise Vergleiche

		N0		N1		N2	
	pTNM_N	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	N0			1,473	,225	15,175	<,001
	N1	1,473	,225			4,686	,030
	N2	15,175	<,001	4,686	,030		
Tarone-Ware	N0			1,848	,174	20,856	<,001
	N1	1,848	,174			6,081	,014
	N2	20,856	<,001	6,081	,014		

Tabelle 23: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Lymphknotenstatus (N) nach der TNM-Klassifikation, welche die Ausprägungen von Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M) erfasst. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	N0	N1	N2
Fallzahl (n)	143	55	24
Medianes Überleben	12,1 Jahre	12,1 Jahre	8,1 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[11,3;12,8]	[10,5;13,6]	[6,3;9,8]
Anzahl Ereignisse	39	20	15
Anzahl zensierter Fälle	104	35	9
Anteil zensierter Fälle	72,7%	63,6%	37,5%
Frühestes Ereignis	3,6 Jahre	4,2 Jahre	3,5 Jahre
Früheste Zensur	2,2 Jahre	2,1 Jahre	2,5 Jahre
Längstes Überleben	13,3 Jahre	12,9 Jahre	13, 3 Jahre
3-JGÜR	99,2% (SF 0.008)	97,7% (SF 0.023)	95,3% (SF 0.046)
5-JGÜR	97,4% (SF 0.015)	95,0% (SF 0.034)	73,7% (SF 0.102)
10-JGÜR	71,1% (SF 0.053)	60,5% (SF 0.093)	35,1% (SF 0.121)
13-JGÜR	10,0% (SF 0.086)	10,0% (SF 0.086)	7,0% (SF 0.067)
15-JGÜR	0%	0%	0%

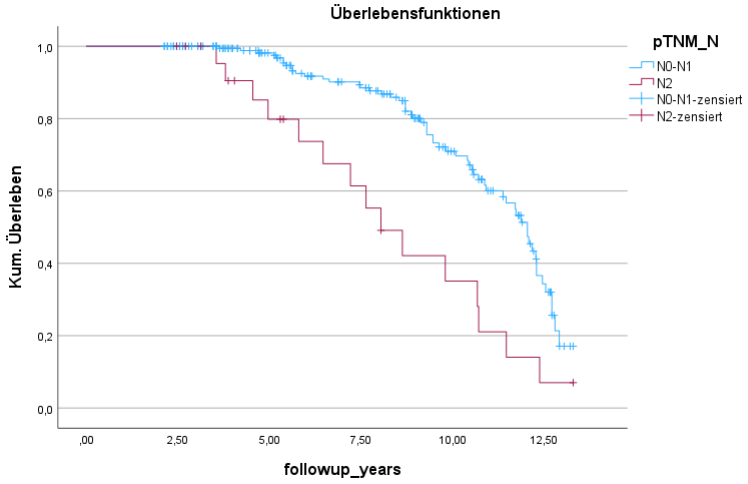

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der postoperativen Lymphknoteninvasion (N): N0-N1 (blaue Kurve) und N2 (rote Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. pTNM_N beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe anhand der postoperativen TNM-Klassifikation, welche die Ausprägungen von Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M) erfasst.

3.3.3.5 Postoperativer Metastasenstatus

Unter den Patienten ohne Rezidiv fanden sich zehn Patienten, die gemäß der postoperativen TNM-Klassifikation den Metastasenstatus M1 hatten, die übrigen Fälle wurden als M0 klassifiziert.

Anhand des Log-Rank-Tests und im Rahmen der visuellen Überprüfung der Überlebenskurven geht hervor, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestehen könnte ($p<0{,}001$). Dieser Eindruck wird durch die erhobenen Überlebensdaten unterstrichen: Die zwei längsten Überlebenszeiten mit jeweils 13,3 Jahren wurden in der Gruppe „M0“ beobachtet. In dieser Gruppe trat das früheste Ereignis nach 3,5 Jahren ein.

Die 10-Jahres-Überlebensraten und das mediane Überleben betrugen 67,2% bzw. 11,7 Jahre (M0) und 18,8% bzw. 7,5 Jahre (M1). Die eingeschränkte Beurteilbarkeit resultiert aus den differierenden Fallzahlen und Zensurraten.

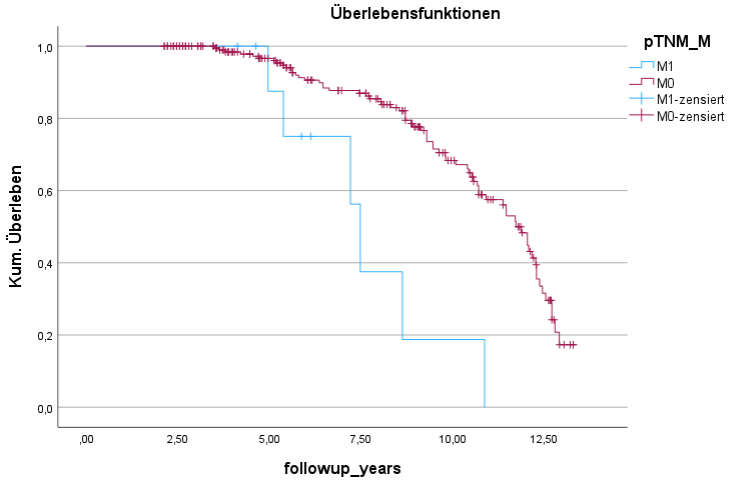

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Metastasierungsgrad (M): Metastasierungsgrad M0 (rote Kurve) und Metastasierungsgrad M1 (blaue Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. pTNM_M beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe anhand der postoperativen TNM-Klassifikation, welche die Ausprägungen von Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M) erfasst.

Tabelle 24: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Metastasierungsgrad (M) nach TNM-System. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. TNM beschreibt die Klassifikation nach Primärtumor (T), Lymphknotenstatus (N) und Metastasierung (M). Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	M0	M1
Fallzahl (n)	214	10
Medianes Überleben	11,7 Jahre	7,5 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[11,1;12,4]	[6,9;8,1]
Anzahl Ereignisse	69	6
Anzahl zensierter Fälle	145	4
Anteil zensierter Fälle	67,8%	40%
Frühestes Ereignis	3,5 Jahre	5,0 Jahre
Früheste Zensur	2,1 Jahre	4,1 Jahre
Längstes Überleben	13,3 Jahre	10,9 Jahre
3-Jahresgesamtüberleben	99,5% (SF 0.005)	100%
5-Jahresgesamtüberleben	96,0% (SF 0.015)	87,5% (SF 0.117)
10-Jahresgesamtüberleben	67,2% (SF 0.044)	18,8% (SF 0.167)
13-Jahresgesamtüberleben	17,3% (SF 0.059)	0%
15-Jahresgesamtüberleben	0%	0%

Es wurde die Hazard-Ratio berechnet; das Sterberisiko für Patienten mit postoperativem Metastasenstatus M1 ist im Vergleich zu M0 um das ca. 4,6-Fache erhöht (aufgrund der wenigen Patienten in dieser Gruppe (n=10) ist diese Aussage mit einem erhöhten Risiko für den Fehler 1. Art behaftet).

3.3.3.6 Grading

Anhand der p-Werte (0,306 im Log-Rank-Test bzw. 0,454 im Tarone-Ware-Test) und visuell anhand der Überlebenskurven besteht kein Überlebensvorteil in Abhängigkeit des Tumorgradings. Die Anteile zensierter Fälle sind mit 71,4% bzw. 68,0% und 55,6% variabel.

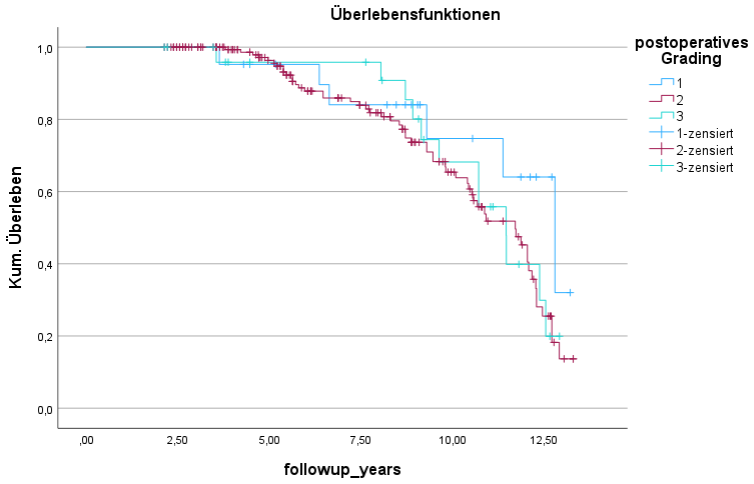

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Tumordifferenzierungsgrad (Grading). Grad 1 (blaue Kurve), Grad 2 (rote Kurve) und Grad 3 (türkisfarbene Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 25: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Tumordifferenzierungsgrad G (Grading). KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	G1	G2	G3
Fallzahl (n)	21	175	27
Medianes Überleben	12,8 Jahre	11,7 Jahre	11,5 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[10,7;14,9]	[10,7;12,8]	[10,3;12,6]
Anzahl Ereignisse	6	56	12
Anzahl zensierter Fälle	15	119	15
Anteil zensierter Fälle	71,4%	68,0%	55,6%
Frühestes Ereignis	3,6 Jahre	13,8 Jahre	3,5 Jahre
Früheste Zensur	4,2 Jahre	2,1 Jahre	2,1 Jahre
Längstes Überleben	13,2 Jahre	13,3 Jahre	12,9 Jahre
3-JGÜR	95,2% (SF 0.046)	99,3% (SF 0.007)	95,8% (SF 0.041)
5-JGÜR	89,6% (SF 0.070)	95,6% (SF 0.018)	93,3% (SF 0.052)
10-JGÜR	74,7% (SF 0.116)	63,8% (SF 0.052)	68,2% (SF 0.109)
13-JGÜR	32,0% (SF 0.237)	13% ,7 (SF 0.061)	19,9% (SF 0.118)
15-JGÜR	0%	0%	0%

3.3.3.7 Resektionsgrad der Primäroperation

Jeweils ein Patient wurde R2 bzw. Rx-reseziert. Diese Fälle wurden für die Überlebenskurven nicht berücksichtigt. Mit p-Werten von 0,004 und 0,008 lässt sich ein deutlicher Überlebensvorteil für R0-resezierte Patienten erkennen. Die Zensurraten (68,2% bzw. 12,5 %) unterscheiden sich ebenso wie die Fallzahlen pro Gruppe deutlich. Rechnerisch ergibt sich für

R1- gegenüber R0-resezierten Patienten ein 3,1-fach erhöhtes Sterberisiko (Hazard-Ratio: 3,018; p-Wert: 0,006).

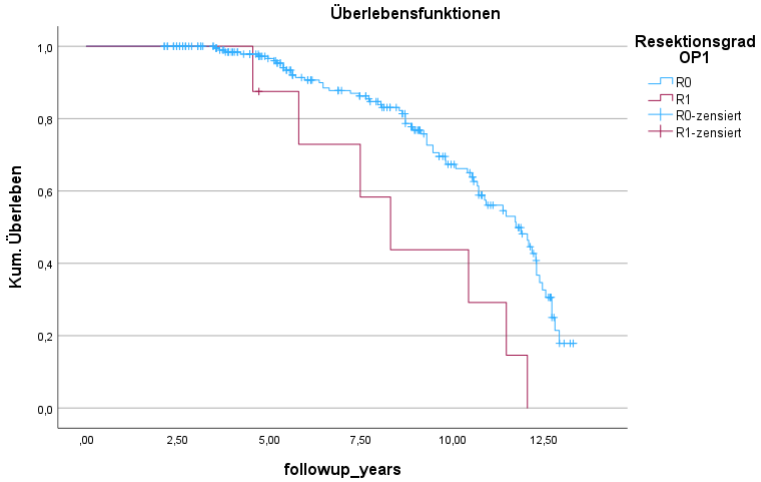

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Resektionsgrad (R) nach der primären Tumorresektion (OP1): Patienten mit dem Resektionsgrad R0 (blaue Kurve) und Patienten mit dem Resektionsgrad R1 (rote Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 26: Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Resektionsgrad (R) nach Primäroperation. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Beachte: Unter den R1-resezierten Patienten beträgt die maximale Überlebenszeit 12 Jahre, das hier nicht abgebildete 11-Jahresgesamtüberleben beträgt 19,9% (Standardfehler: 0.118). Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	R0	R1
Fallzahl (n)	214	27
Medianes Überleben	11,7 Jahre	11,5 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[10,7;12,8]	[10,3;12,6]
Anzahl Ereignisse	68	12
Anzahl zensierter Fälle	146	15
Anteil zensierter Fälle	68,2%	55,6%
Frühestes Ereignis	3,5 Jahre	3,5 Jahre
Früheste Zensur	2,1 Jahre	2,1 Jahre
Längstes Überleben	13,3 Jahre	12,9 Jahre
3-JGÜR	99,5% (SF 0.005)	95,8% (SF 0.041)
5-JGÜR	96,6% (SF 0.014)	93,3% (SF 0.052)
10-JGÜR	66,2% (SF 0.045)	68,2% (SF 0.109)
13-JGÜR	17,9% (SF 0.060)	0%
15-JGÜR	0%	0%

3.3.3.8 UICC-Stadium

Da bei den beiden Patienten, deren Lymphknotenbefall histologisch mit Nx nicht näher klassifiziert werden konnte, auch keine eindeutige Zuordnung zu einem UICC-Stadium möglich war, wurden diese Patienten bei der Auswertung des Überlebens nach UICC-Stadium nicht berücksichtigt. Die Zensurrate ist mit ca. 78% in den Stadien I und II vergleichbar, analog in den Stadien II und III (63% bzw. 56,9%). Im Stadium IV weicht sie mit 40% deutlich ab.

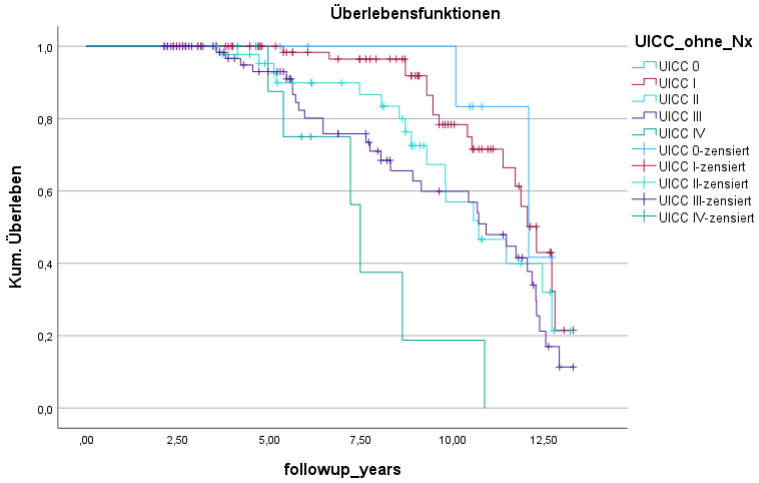

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen UICC-Stadium: Stadium 0 (blaue Kurve), Stadium I (rote Kurve), Stadium II (türkisfarbene Kurve), Stadium III (lilafarbene Kurve) und Stadium IV (grüne Kurve). UICC=Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer). Kum Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. UICC_ohne _Nx beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe, wobei Patienten mit unklarem Lymphknotenstatus (Nx) nicht berücksichtigt wurden.

Mit p-Werten von <0,001 fand sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben.

In einer Post-hoc-Analyse wiesen mit Ausnahme des Stadiums II im Vergleich zum Stadium IV alle vertretenen Stadien in beiden Tests (Log-Rank- und Tarone-Ware-Test) einen signifikanten Überlebensvorteil auf. Dieser wurde für das Stadium II nur im Log-Rank-Test attestiert. Weiterhin bestanden signifikante Überlebensvorteile in beiden Tests für das Stadium I im Vergleich zum Stadium III. Ein signifikanter Überlebensvorteil für das Stadium I gegenüber dem Stadium II erwies sich nur im Tarone-Ware- und nicht im Log-Rank-Test.

Hier wird deutlich, dass die vergleichsweise niedrige Zensurrate im Stadium IV am ehesten im Zusammenhang mit der schlechteren Prognose und einem damit früheren Ableben innerhalb des Beobachtungszeitraums in diesem Stadium zusammenhängen könnte.

Die 10-Jahres-Überlebensrate von 9,4% unterscheidet sich von derjenigen der anderen Stadien - mindestens 56,9% - erheblich. Betrachtet man die Hazard-Ratio, wird Folgendes deutlich: Unter den Patienten ohne Lokalrezidiv hatten jeweils im Vergleich zum UICC-Stadium 0 Patienten im UICC-Stadium I ein 1,4-fach erhöhtes Sterberisiko, Patienten im UICC-Stadium II ein 2,4-fach erhöhtes Sterberisiko, Patienten im UICC-Stadium III ein 2,9-fach erhöhtes Sterberisiko und Patienten im UICC-Stadium IV ein 9,6-fach erhöhtes Sterberisiko.

Tabelle 27: Übersicht über die paarweisen Signifikanztestungen der unterschiedlichen Überlebenszeiten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen UICC-Stadium. UICC=Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer); dargestellt in Form einer Kreuztabelle. „Sig." entspricht dem p-Wert.

Paarweise Vergleiche

		UICC 0		UICC I		UICC II		UICC III		UICC IV	
	UICC_ohne_Nx	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	UICC 0			,312	,576	1,721	,190	1,977	,160	8,388	,004
	UICC I	,312	,576			3,198	,074	6,671	,010	30,848	<,001
	UICC II	1,721	,190	3,198	,074			,692	,406	7,522	,006
	UICC III	1,977	,160	6,671	,010	,692	,406			4,932	,026
	UICC IV	8,388	,004	30,848	<,001	7,522	,006	4,932	,026		
Tarone-Ware	UICC 0			,506	,477	2,245	,134	2,413	,120	7,623	,006
	UICC I	,506	,477			5,284	,022	9,761	,002	31,100	<,001
	UICC II	2,245	,134	5,284	,022			,765	,382	6,401	,011
	UICC III	2,413	,120	9,761	,002	,765	,382			3,425	,064
	UICC IV	7,623	,006	31,100	<,001	6,401	,011	3,425	,064		

Tabelle 28: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom jeweiligen UICC-Stadium. UICC=Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer). KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	UICC 0	UICC I	UICC II	UICC III	UICC IV
Fallzahl (n)	9	85	46	72	10
Medianes Überleben	12,1 Jahre	12,3 Jahre	10,7 Jahre	10,9 Jahre	7,5 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[9,2;14,9]	[11,6;13,0]	[8,7;12,7]	[9,5;12,3]	[6,9;8,0]
Anzahl Ereignisse	2	18	46	31	10
Anzahl zensierter Fälle	7	67	17	41	6
Anteil zensierter Fälle	77,8%	87,8%	29%	56,9%	40%
Frühestes Ereignis	10,0 Jahre	5,4 Jahre	3,6 Jahre	3,5 Jahre	4,1 Jahre
Früheste Zensur	4,5 Jahre	2,2 Jahre	3,5 Jahre	2,1 Jahre	5,0 Jahre
Längstes Überleben	12,7 Jahre	13,8 Jahre	13,2 Jahre	13,3 Jahre	10,8 Jahre
3-JGÜR (SF)	100%	98,3% (0.046)	97,7% (0.022)	98,3% (0.017)	100%
5-JGÜR (SF)	100%	95,2% (0.017)	92,6% (0.041)	91,0% (0.039)	87,5% (0.117)
10-JGÜR (SF)	83,3% (0.152)	74,9% (0.071)	57,0% (0.101)	56,9% (0.078)	9,4% (0.083)
13-JGÜR (SF)	41,7% (0.304)	21,5% (0.121)	21,3% (0.115)	11,3% (0.067)	0%
15-JGÜR (SF)	0%	0%	0%	0%	0%

3.3.4 Überlebenszeiten der Patienten ohne Lokalrezidiv unter Berücksichtigung der durchgeführten Tumortherapie

3.3.4.1 Primäroperatives Verfahren

Bei Betrachtung des Kaplan-Meier-Diagramms lässt sich ein deutlicher Überlebensvorteil für Patienten erkennen, die mittels anteriorer Rektumresektion behandelt wurden. (p-Werte: 0,012 und 0,010). Post-hoc zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen dieser Gruppe und allen anderen Gruppen. Die Zensurrate in der Gruppe der per anteriorer Rektumresektion therapierten Patienten ist etwas höher als in den übrigen Gruppen (83,3% vs. etwa 64%). Die Hazard-Ratio gegenüber dieser Gruppe beträgt für die abdominoperineale Rektumresektion bzw. -exstirpation 1,7 und für die tiefe anteriore Rektumresektion 1,8.

Tabelle 29: Übersicht über die paarweisen Signifikanztestungen der unterschiedlichen Überlebenszeiten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom primäroperativen Verfahren; dargestellt in Form einer Kreuztabelle. „Sig." entspricht dem p-Wert.

Paarweise Vergleiche

		tiefe anteriore Rektumresektion		anteriore Rektumresektion		abdominoperineale Rektumresektion/-exstirpation		transanales Verfahren	
	Primäroperatives Verfahren	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	tiefe anteriore Rektumresektion			8,031	,005	,111	,739	1,420	,233
	anteriore Rektumresektion	8,031	,005			7,630	,006	11,018	<,001
	abdominoperineale Rektumresektion/-exstirpation	,111	,739	7,630	,006			2,048	,152
	transanales Verfahren	1,420	,233	11,018	<,001	2,048	,152		
Tarone-Ware	tiefe anteriore Rektumresektion			8,577	,003	,441	,507	1,461	,227
	anteriore Rektumresektion	8,577	,003			7,134	,008	11,300	<,001
	abdominoperineale Rektumresektion/-exstirpation	,441	,507	7,134	,008			2,232	,135
	transanales Verfahren	1,461	,227	11,300	<,001	2,232	,135		

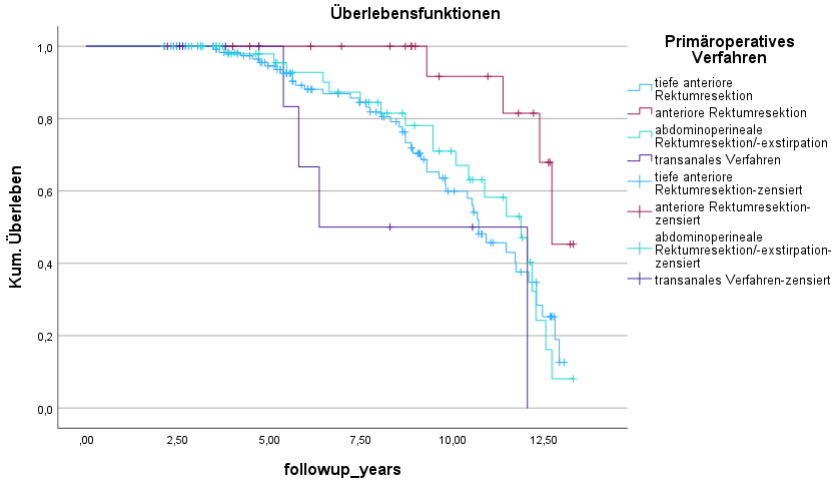

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom primäroperativen Verfahren: Tiefe anteriore Rektumresektion/-exstirpation (blaue Kurve), anteriore Rektumresektion (rote Kurve), abdominoperineale Rektumresektion/-exstirpation (türkisfarbene Kurve), transanales Verfahren (lilafarbene Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 30: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom durchgeführten primäroperativen Verfahren. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. R.=Resektion. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	Tiefe anteriore R.	Abdominoperineale R.	Anteriore R.	Transanales Verfahren
Fallzahl (n)	133	56	24	11
Medianes Überleben	10,7 Jahre	11,9 Jahre	12,7 Jahre	6,4 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[9,8;11,6]	[10,5;13,2]	[1,2;13,2]	[2,6;10,1]
Anzahl Ereignisse	44	20	4	4
Anzahl zensierter Fälle	86	36	20	7
Anteil zensierter Fälle	67,7%	64,3%	83,3%	63,6%
Frühestes Ereignis	3,5 Jahre	3,8 Jahre	9,3 Jahre	5,4 Jahre
Früheste Zensur	2,1 Jahre	2,5 Jahre	2,2 Jahre	2,5 Jahre
Längstes Überleben	13,0 Jahre	13,3 Jahre	13,3 Jahre	12,0 Jahre
3-JGÜR	99,2% (SF 0.008)	97,9% (SF 0.021)	100% (SF 0.080)	100%
5-JGÜR	94,5% (SF 0.022)	95,4% (SF 0.032)	100% (SF 0.080)	83,3% (SF 0.152)
10-JGÜR	59,9% (SF 0.059)	67,0% (SF 0.084)	91,7% (SF 0.080)	60% (SF 0.219)
13-JGÜR	12,6% (SF 0.072)	8,1% (SF 0.075)	45,3% (SF 0.213)	0%
15-JGÜR	0%	0%	0%	0%

Vergleicht man die abdominoperinealen Operationsverfahren mit den (tiefen) anterioren Resektionen, indem man die anteriore Rektumresektion und die tiefe anteriore Rektumresektion zusammenfasst, erreicht man trotz weiterhin sehr unterschiedlicher Fallzahl in den Gruppen eine Annäherung der Zensurraten. Diese liegen zwischen 63,6% und 67,5%. Bei Betrachtung der so klassierten Daten im Kaplan-Meier-Diagramm zeigen die Kurven der abdominoperineal und per (tiefer) anteriorer Resektion primäroperierten Patienten sehr ähnliche Verläufe. Auch in den Signifikanztestungen kann kein Unterschied bezüglich des Überlebens festgestellt werden (p-Werte: 0,650 bzw. 0,939).

Tabelle 31: Übersicht über die paarweisen Signifikanztestungen der unterschiedlichen Überlebenszeiten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom primäroperativen Verfahren; dargestellt in Form einer Kreuztabelle. „Sig." entspricht dem p-Wert.

Paarweise Vergleiche

		(tiefe) anteriore Rektumresektion		abdominoperineale Rektumresektion/-exstirpation		transanales Verfahren	
	Primäroperatives Verfahren	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	(tiefe) anteriore Rektumresektion			,206	,650	2,607	,106
	abdominoperineale Rektumresektion/-exstirpation	,206	,650			2,048	,152
	transanales Verfahren	2,607	,106	2,048	,152		
Tarone-Ware	(tiefe) anteriore Rektumresektion			,006	,939	2,613	,106
	abdominoperineale Rektumresektion/-exstirpation	,006	,939			2,232	,135
	transanales Verfahren	2,613	,106	2,232	,135		

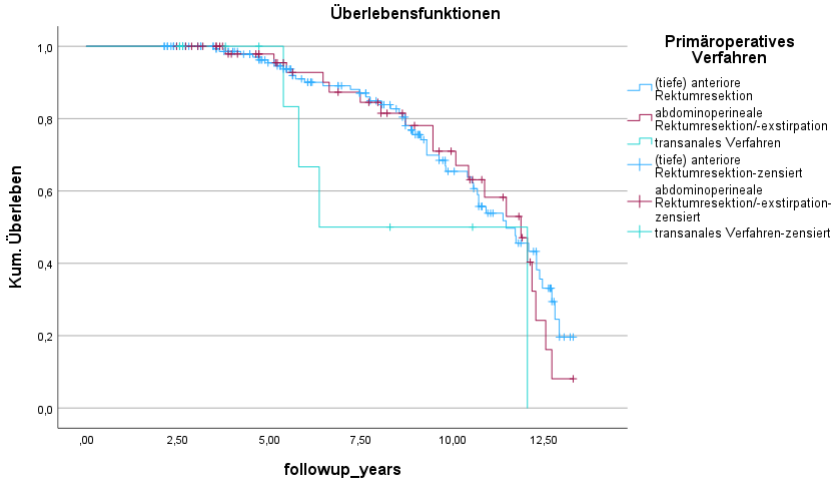

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom primäroperativen Verfahren: (Tiefe) anteriore Rektumresektion (blaue Kurve), abdominoperineale Rektumresektion/-exstirpation (rote Kurve), transanales Verfahren (türkisfarbene Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 32: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der mittels hoher oder tiefer anteriorer Rektumresektion/-exstirpation primäroperierten Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	(tiefe) anteriore Rektumresektion
Fallzahl (n)	157
Medianes Überleben	11,5 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[10,15;12,78]
Anzahl Ereignisse	51
Anzahl zensierter Fälle	106
Anteil zensierter Fälle	67,5%
Frühestes Ereignis	3,5 Jahre
Früheste Zensur	2,1 Jahre
Längstes Überleben	13,3 Jahre
3-JGÜR	99,3% (SF 0.077)
5-JGÜR	95,4% (SF 0.018)
10-JGÜR	65,4% (SF 0.052)
13-JGÜR	19,6% (SF 0.073)
15-JGÜR	0%

3.3.4.2 Ausführende Klinik der Primäroperation

Es wurde von den Patienten ohne Lokalrezidiv nur ein Patient extern primäroperiert. Dessen Überlebensdaten sind zensiert. Eine vergleichende Darstellung der Überlebensdaten scheint nicht sinnvoll.

Tabelle 33: Tabellarische Übersicht über die Fallzahlen und Zensurraten der extern und intern primäroperierten Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. OP1=Primäroperation. N=Fallzahl. Die Anzahl von Ereignissen entspricht der Anzahl der zwischen 2008 und 2020 verstorbenen Patienten.

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Behandelnde Klinik OP1	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen	Zensiert	
			N	Prozent
intern operiert	223	75	148	66,4%
externe Klinik	1	0	1	100,0%
Gesamt	224	75	149	66,5%

3.3.4.3 Neoadjuvante Therapie

Der Anteil zensierter Fälle macht die Überlebensdaten der neoadjuvant therapierten und nicht therapierten Fälle vergleichbar (65,9% bzw. 67,3%).

Sowohl visuell anhand der Überlebenskurven als auch anhand des medianen Überlebens (11,7 bzw. 11,4 Jahre) und des p-Wertes (0,810) lässt sich kein Überlebensvorteil für eine der Gruppen erkennen.

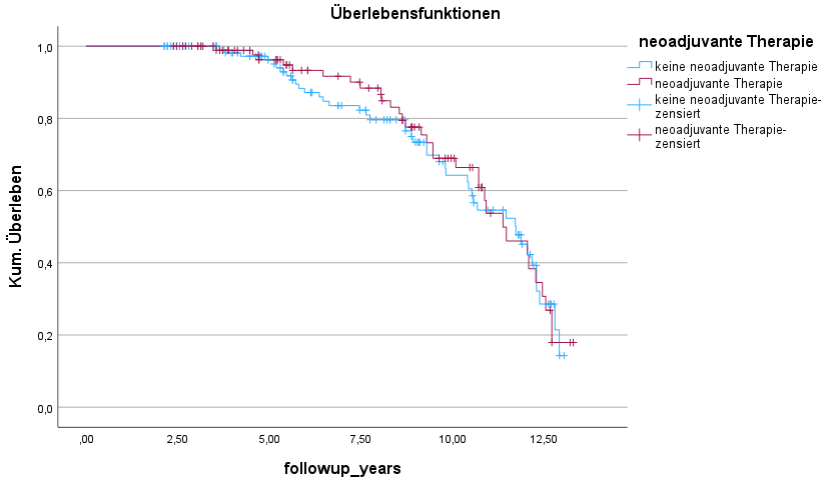

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie: Patienten mit neoadjuvanter Therapie (rote Kurve) und Patienten ohne neoadjuvante Therapie (blaue Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 34: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	Keine neoadjuvante Therapie	Neoadjuvante Therapie
Fallzahl (n)	126	98
Medianes Überleben	11,7 Jahre	11,4 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[10,4;13,1]	[10,1;12,6]
Anzahl Ereignisse	43	32
Anzahl zensierter Fälle	83	66
Anteil zensierter Fälle	65,9%	67,3%
Frühestes Ereignis	3,6 Jahre	13,3Jahre
Früheste Zensur	2,1 Jahre	3,5 Jahre
Längstes Überleben	13,0 Jahre	2,4 Jahre
3-JGÜR	99,1% (SF 0.009)	98,9% (SF 0.011)
5-JGÜR	96,1% (SF 0.019)	96,2% (SF 0.021)
10-JGÜR	64,2% (SF 0.058)	66,4% (SF 0.065)
13-JGÜR	14,3% (SF 0.080)	17,9% (SF 0.075)
15-JGÜR	0%	0%

3.3.4.4 Chemotherapie

Die Fallzahlen chemotherapierter und nicht-chemotherapierter Patienten (111 bzw. 113) sowie der Anteil zensierter Fälle sind vergleichbar (64,4% bzw. 68,5%).

Sowohl visuell anhand der Überlebenskurven als auch anhand des medianen Überlebens (11,7 bzw. 11,5 Jahre) und des p-Wertes (0,588) lässt sich kein Überlebensvorteil für eine der Gruppen erkennen. Allerdings scheinen die Überlebensraten nach 10 und 13 Jahren unter den chemotherapierten Patienten etwas günstiger.

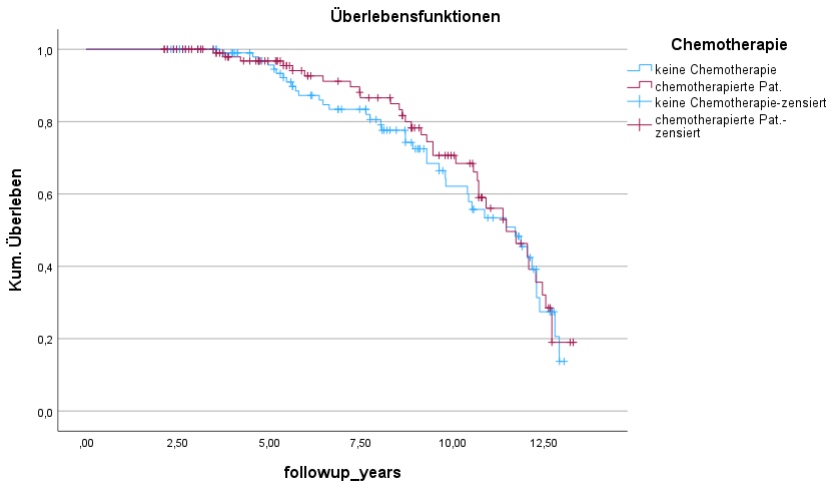

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie: Patienten ohne Chemotherapie (blaue Kurve) und chemotherapierte Patienten (rote Kurve). Pat.=Patienten. Kum. Überleben= kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 35: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	Keine Chemotherapie	Chemotherapie
Fallzahl (n)	113	111
Medianes Überleben	11,7 Jahre	11,5 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[10,2;13,3]	[10,2;12,7]
Anzahl Ereignisse	40	35
Anzahl zensierter Fälle	73	76
Anteil zensierter Fälle	64,6%	68,5%
Frühestes Ereignis	3,6 Jahre	3,5 Jahre
Früheste Zensur	2,2 Jahre	2,1 Jahre
Längstes Überleben	13,0 Jahre	13,3 Jahre
3-JGÜR	99,0% (SF 0.010)	99,0% (SF 0.010)
5-JGÜR	95,6% (SF 0.021)	95,5% (SF 0.022)
10-JGÜR	62,1% (SF 0.062)	68,4% (SF 0.061)
13-JGÜR	13,7% (SF 0.079)	19,0% (SF 0.076)
15-JGÜR	0%	0%

3.3.4.5 Radiatio

Ein Patient, der wegen eines B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms bestrahlt wurde, wurde nicht berücksichtigt. Der Anteil zensierter Fälle ist mit 66,1% bzw. 66,7% nahezu identisch. Sowohl visuell als auch anhand der nachstehenden Daten lässt sich kein Überlebensvorteil für eine der Gruppen erkennen. Wie bei der Chemotherapie scheinen die 10- und 13-Jahres-Überlebensraten für die bestrahlten Patienten etwas günstiger zu sein (66,7% bzw. 63,8% und 17,2% bzw. 14,6%).

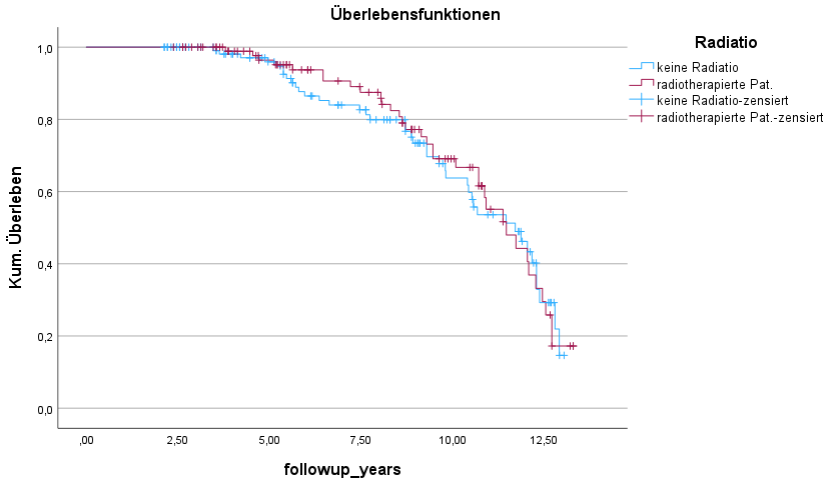

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Durchführung einer Bestrahlung (Radiatio): Patienten ohne Radiatio (blaue Kurve) und bestrahlte beziehungsweise radiotherapierte Patienten (rote Kurve). Pat.=Patienten. Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 36: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten ohne Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie (Radiatio). KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Patienten ohne Lokalrezidiv	Keine Radiatio	Radiatio
Fallzahl (n)	121	102
Medianes Überleben	11,7 Jahre	11,5 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[10,1;13,3]	[10,3;12,7]
Anzahl Ereignisse	41	34
Anzahl zensierter Fälle	80	68
Anteil zensierter Fälle	66,1%	66,7%
Frühestes Ereignis	3,5 Jahre	3,8 Jahre
Früheste Zensur	2,2 Jahre	2,4 Jahre
Längstes Überleben	13,1 Jahre	13,3 Jahre
3-JGÜR	99% (SF 0.009)	98,9% (SF 0.011)
5-JGÜR	94,8% (SF 0.023)	95,1% (SF 0.024)
10-JGÜR	63,8% (SF 0.060)	66,7% (SF 0.063)
13-JGÜR	14,6% (SF 0.082)	17,2% (SF 0.072)
15-JGÜR	0%	0%

3.3.5 Überlebenszeitanalyse der Lokalrezidivpatienten

Das Gesamtüberleben der Lokalrezidivpatienten soll hier vor der Subgruppenanalyse der Überlebenszeiten dargestellt werden.

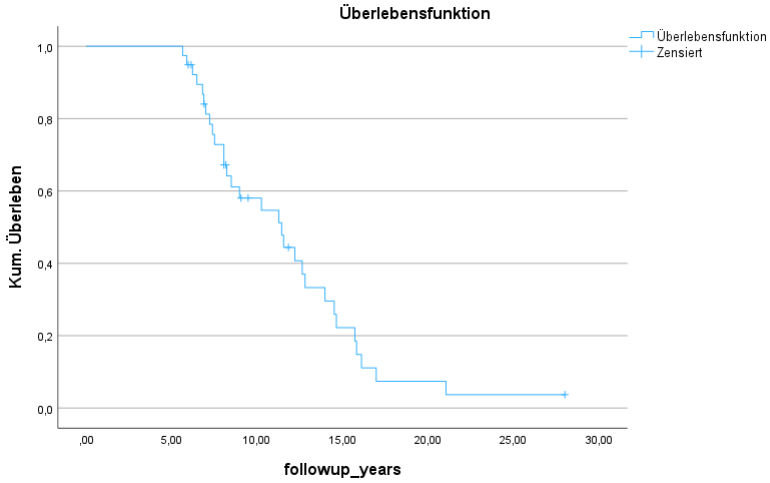

Abbildung 32: Blau dargestellt: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Lokalrezidivpatienten mit Rektumkarzinom der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 37: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. KI=Konfidenzintervall. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	
Fallzahl (n)	39
Medianes Überleben	11,4 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[8,2;14,7]
Anzahl Ereignisse	30
Anzahl zensierter Fälle	9
Anteil zensierter Fälle	23,1%
Frühestes Ereignis	5,6 Jahre
Früheste Zensur	5,9 Jahre
Längstes Überleben	28,0 Jahre (zensiert!)
3-Jahresgesamtüberleben	100%
5-Jahresgesamtüberleben	97,4% (Standardfehler 0.025)
10-Jahresgesamtüberleben	54,6% (Standardfehler 0.085)
13-Jahresgesamtüberleben	33,3% (Standardfehler 0.086)
15-Jahresgesamtüberleben	22,2% (Standardfehler 0.078)

3.3.6 Überlebenszeitanalyse der Lokalrezidivpatienten unter Berücksichtigung der Patienten- und Tumorcharakteristika

3.3.6.1 Geschlecht

Das mediane Überleben der weiblichen Patienten betrug 10,2 Jahre (95%-KI[6,1;14,4]), das der männlichen Patienten 12,2 Jahre (95%-KI[10,3;14,1]). Die Kaplan-Meier-Kurven lassen visuell keine relevanten Unterschiede erkennen. Die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensraten sind mit 96,2%, 60,3% und 27,9% bei den männlichen Patienten im Vergleich zu den weiblichen Patienten (91,7%, 40,7% und 10,2%) etwas günstiger. Rechnerisch ergibt sich mit p-Werten von 0,327 und 0,373 keine Signifikanz.

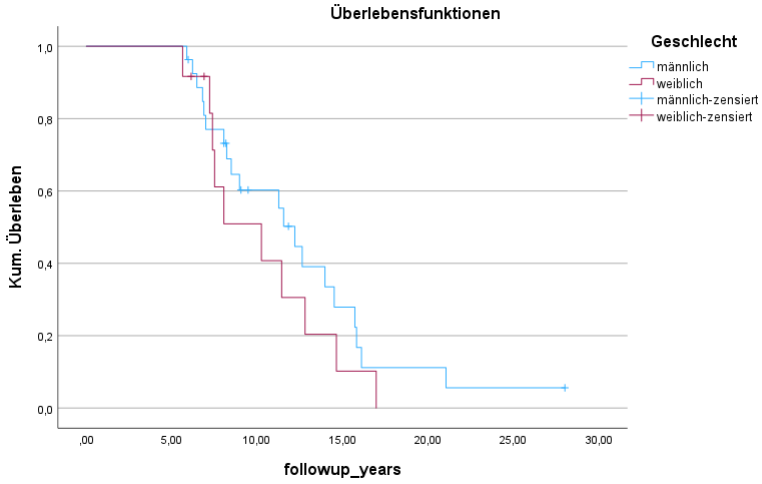

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Geschlecht: Männliche Patienten (blaue Kurve) und weibliche Patienten (rote Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 38: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Geschlecht. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	männlich	weiblich
Fallzahl (n)	27	12
Medianes Überleben	12,2 Jahre	10,2 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[10,3;14,1]	[6,1;14,4]
Anzahl Ereignisse	20	10
Anzahl zensierter Fälle	7	2
Anteil zensierter Fälle	25,9%	16,7%
Frühestes Ereignis	5,9 Jahre	5,6 Jahre
Früheste Zensur	6,0 Jahre	6,1 Jahre
Längstes Überleben	28,0 Jahre	17,0 Jahre
3-JGÜR	100%	100%
5-JGÜR	96,3% (SF 0.036)	91,7% (SF 0.080)
10-JGÜR	60,3% (SF 0.098)	40,7% (SF 0.156)
13-JGÜR	39,1% (SF 0.107)	20,4% (SF 0.128)
15-JGÜR	27,9% (SF 0.101)	10,2 % (SF 0.096)

3.3.6.2 Alter

In den folgenden Abschnitten werden die Überlebenskurven und aggregierten Daten verschiedener Altersklassierungsmodelle dargestellt. Ein signifikanter Unterschied für eine der Subgruppen kann in keinem Klassierungsmodell nachgewiesen werden - die p-Werte des Gesamtvergleichs betragen 0,585 und 0,608 im Log-Rank- bzw. Tarone-Ware-Test. Die unterschiedlichen Fallzahlen und Zensurraten schränken die Interpretierbarkeit ein.

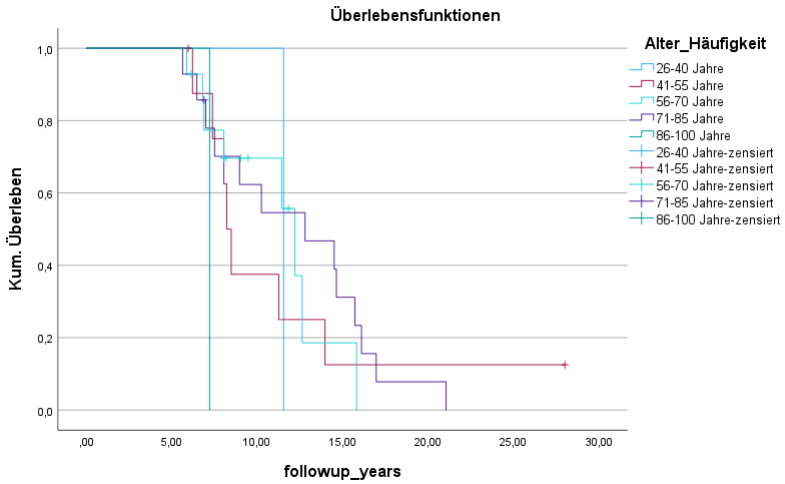

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose: 26- bis 40-jährige Patienten (blaue Kurve), 41- bis 55-jährige Patienten (rote Kurve), 56-bis 70-jährige Patienten (türkisfarbene Kurve), 71- bis 85-jährige Patienten (lilafarbene Kurve) und 86- bis 100-jährige Patienten (grüne Kurve). Alter_Häufigkeit beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe. Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

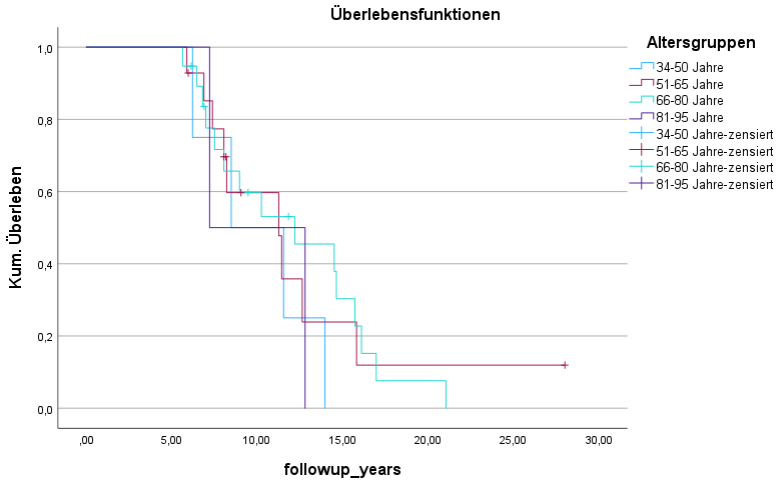

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose: 34-50-jährige Patienten (blaue Kurve), 51-65-jährige Patienten (rote Kurve), 66-80-jährige Patienten (türkisfarbene Kurve), 81-95-jährige Patienten (lilafarbene Kurve). Kum Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 39: Tabellarische Übersicht über die altersadjustierten Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Beachte: Das Konfidenzintervall der ältesten Gruppe wurde aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht ausgewertet. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	34-50 Jahre	51-65 Jahre	66-80 Jahre	81-95 Jahre
Fallzahl (n)	4	14	19	2
Medianes Überleben	8,5 Jahre	11,3 Jahre	12,2 Jahre	7,2 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[3,3;13,7]	[7,1;15,4]	[5,9;18,5]	
Anzahl Ereignisse	4	9	15	2
Anzahl zensierter Fälle	0	5	4	0
Anteil zensierter Fälle	0%	35,7%	21,1%	0%
Frühestes Ereignis	6,2 Jahre	5,9 Jahre	5,6 Jahre	7,2 Jahre
Früheste Zensur	Keine Zensur	6,0 Jahre	6,1 Jahre	Keine Zensur
Längstes Überleben	14,0 Jahre	28,0 Jahre	21,0 Jahre	12,8 Jahre
3-JGÜR	100%	100%	100%	100%
5-JGÜR	75,0% (SF 0.217)	92,9% (SF 0.069)	94,7% (SF 0.051)	50,0% (SF 0.354)
10-JGÜR	50,0% (SF 0.250)	47,8% (SF 0.156)	53,1% (SF 0.112)	0%
13-JGÜR	25,0% (SF 0.217)	23,9% (SF 0.143)	45,5% (SF 0.126)	0%
15-JGÜR	0%	11,9% (SF 0.111)	30,3% (SF 0.121)	0%

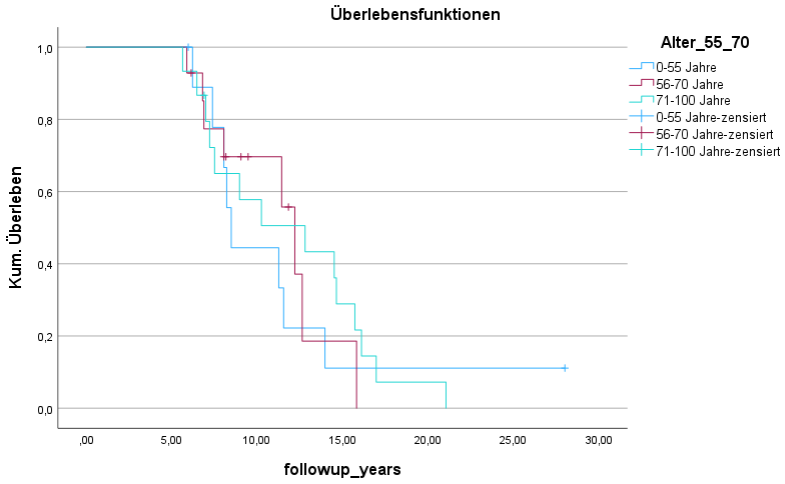

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose: 0- bis 55-jährige Patienten (blaue Kurve), 56- bis 70-jährige Patienten (rote Kurve) und 71- bis 100-jährige Patienten (türkisfarbene Kurve). Alter_55_70 beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe. Kum. Überleben= kumulatives Überleben. followup_years= Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 40: Tabellarische Übersicht über die altersadjustierten Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020 in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten, 0-55 Jahre	0-55 Jahre	56-70 Jahre	71-100 Jahre
Fallzahl (n)	10	14	15
Medianes Überleben	8,5 Jahre	12,2 Jahre	12,8 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[7,7;9,3]	[10,7;13,7]	[5,9;19,7]
Anzahl Ereignisse	8	8	14
Anzahl zensierter Fälle	2	6	1
Anteil zensierter Fälle	20%	42,9%	6,7%
Frühestes Ereignis	5,2 Jahre	5,9 Jahre	5,6 Jahre
Früheste Zensur	5,9 Jahre	6,1 Jahre	6,9 Jahre
Längstes Überleben	28,0 Jahre	15,8 Jahre	21,0 Jahre
3-JGÜR	100%	100%	100%
5-JGÜR	88,9% (SF 0.105)	92,9% (SF 0.069)	93,3% (SF 0.064)
10-JGÜR	33,3% (SF 0.157)	55,7% (SF 0.161)	50,6% (SF 0.134)
13-JGÜR	22,2% (SF 0.139)	37,1% (SF 0.186)	43,3% (SF 0.133)
15-JGÜR	11,1% (SF 0.105)	18,6% (SF 0.161)	28,9% (SF 0.122)

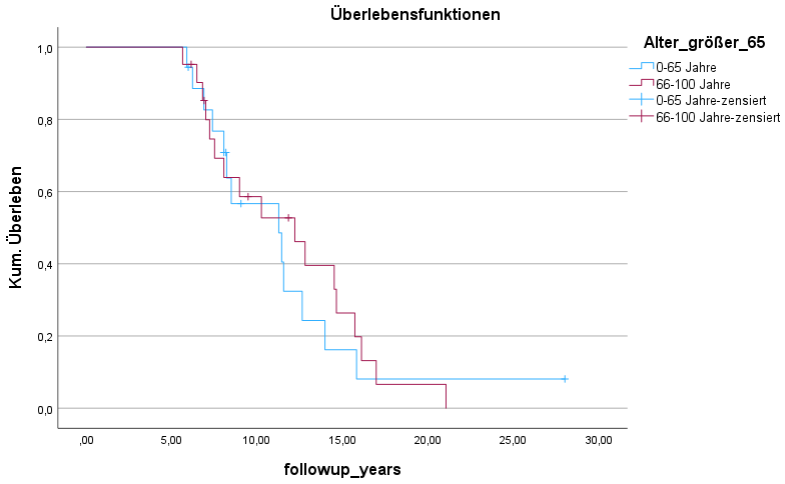

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Lokalrezidivpatienten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose: 0- bis 65-jährige Patienten (blaue Kurve), 66- bis 100-jährige Patienten (rote Kurve). Alter_größer_65 beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe. Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 41: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose. Es wurde zwischen Patienten über und Patienten unter 65 Jahren unterschieden (0-65 Jahre und 66-100 Jahre). KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis“ ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	0-65 Jahre	66-100 Jahre
Fallzahl (n)	18	21
Medianes Überleben	11,3 Jahre	12,2 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[6,6;15,9]	[7,5;16,9]
Anzahl Ereignisse	13	17
Anzahl zensierter Fälle	5	4
Anteil zensierter Fälle	27,8%	19,0%
Frühestes Ereignis	5,9 Jahre	5,9 Jahre
Früheste Zensur	6,0 Jahre	6,0 Jahre
Längstes Überleben	28,0 Jahre	28,0 Jahre
3-JGÜR	100%	100%
5-JGÜR	94,4% (SF 0.054)	95,2% (SF 0.046)
10-JGÜR	48,6% (SF 0.131)	52,7% (SF 0.116)
13-JGÜR	24,3% (SF 0.119)	39,5% (SF 0.118)
15-JGÜR	8,1% (SF 0.077)	26,4% (SF 0.110)

3.3.6.3 Postoperative Tumorklassifikation nach TNM

Für die Überlebenszeitanalyse wurden T0- und T1-Karzinome zusammengefasst.

Sowohl visuell als auch im Vergleich über alle Strata deutet sich bei Betrachtung der Tumorklassifikation eine deutlich schlechtere Prognose für T4-Karzinome im Vergleich zu den übrigen Tumorkategorien an (p-Wert<0,001). In den paarweisen Vergleichen ergibt sich sowohl nach der Log-Rank- als auch nach der Tarone-Ware-Analyse ein hochsignifikanter Unterschied der Überlebenszeiten in der Gruppe der T4-Karzinome im Vergleich zu den T2- und T3-Karzinomen - die p-Werte liegen je nach Test zwischen <0,001 und 0,008. Fasst man die T0-, T1- und T2-Karzinome zu einer Gruppe zusammen, ergibt sich ein Überlebensnachteil für die Gruppe der T4-Karzinome (p-Werte <0,001). Das letztgenannte Klassierungsmodell erhöht die Interpretierbarkeit, da sich die Fallzahlen pro Gruppe zumindest annähern.

Die Hazard-Ratio beläuft sich für T4-Karzinome im Vergleich zu den T0-T2-Karzinomen auf das 6,0-fache und im Vergleich zu den T3-Karzinomen auf den Faktor 1,4 (p-Wert 0,003). Ein Vergleich der Jahres-Überlebensraten und des medianen Überlebens unterstreicht die Signifikanz.

Tabelle 42: Übersicht über die paarweisen Signifikanztestungen der unterschiedlichen Überlebenszeiten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Primärtumor; dargestellt in Form einer Kreuztabelle. pTNM_T beschreibt die Unterteilung in die jeweilige Subgruppe, wobei die Klassifizierung (pTNM) nach Primärtumor (T), Lymphknotenstatus (N) und Metastasierung (M) unmittelbar nach der Primäroperation (p) zugrunde gelegt wurde. „Sig." entspricht dem p-Wert.

Paarweise Vergleiche

		T0-T1		T2		T3		T4	
	pTNM_T	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	T0-T1			,771	,380	,554	,456	1,288	,256
	T2	,771	,380			1,228	,268	6,927	,008
	T3	,554	,456	1,228	,268			12,154	<,001
	T4	1,288	,256	6,927	,008	12,154	<,001		
Tarone-Ware	T0-T1			,832	,362	,433	,511	2,128	,145
	T2	,832	,362			1,024	,311	7,295	,007
	T3	,433	,511	1,024	,311			13,380	<,001
	T4	2,128	,145	7,295	,007	13,380	<,001		

Tabelle 43: Übersicht über die paarweisen Signifikanztestungen der unterschiedlichen Überlebenszeiten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Primärtumor; dargestellt in Form einer Kreuztabelle. pTNM_Klassen beschreibt die klassierte Unterteilung in die jeweilige Subgruppe, wobei die Klassifizierung (pTNM) nach Primärtumor (T), Lymphknotenstatus (N) und Metastasierung (M) unmittelbar nach der Primäroperation (p) zugrunde gelegt wurde. „Sig." entspricht dem p-Wert.

Paarweise Vergleiche

		T0-T2		T3		T4	
	pTNM_Klassen	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	T0-T2			,529	,467	7,592	,006
	T3	,529	,467			12,154	<,001
	T4	7,592	,006	12,154	<,001		
Tarone-Ware	T0-T2			,353	,552	8,883	,003
	T3	,353	,552			13,380	<,001
	T4	8,883	,003	13,380	<,001		

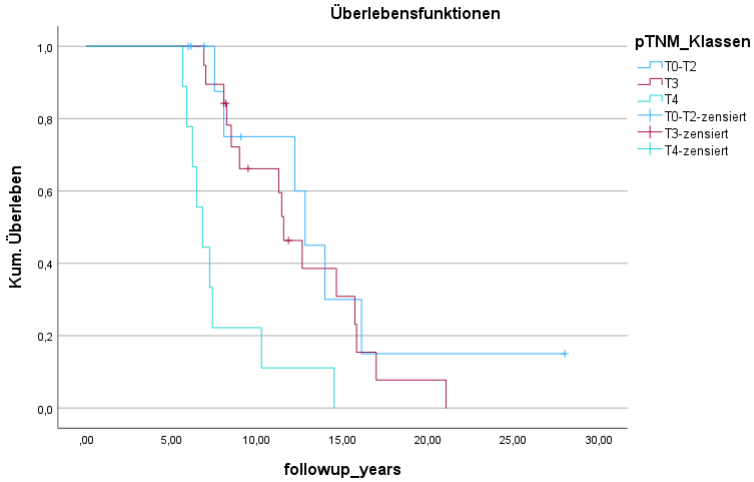

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Primärtumorkategorie: Dargestellt sind die Kategorien T0 bis T2 (blaue Kurve), T3 (rote Kurve) und T4 (türkisfarbene Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years= Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. pTNM_Klassen beschreibt die Unterteilung in die jeweilige Subgruppe, wobei die Klassifizierung (pTNM) nach Primärtumor (T), Lymphknotenstatus (N) und Metastasierung (M) unmittelbar nach der Primäroperation (p) zugrunde gelegt wurde.

Tabelle 44: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der postoperativen Tumorklassifikation nach TNM-System, welche den Primärtumor (T), den Lymphknotenstatus (N) und die Metastasierung (M) beurteilt. „Sig." entspricht dem p-Wert. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	T0-T2	T3	T4
Fallzahl (n)	11	19	9
Medianes Überleben	12,8 Jahre	11,5 Jahre	6,8 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[11,3;14,3]	[9,9;13,3]	[5,8;7,8]
Anzahl Ereignisse	6	15	9
Anzahl zensierter Fälle	5	4	0
Anteil zensierter Fälle	45,5%	21,1%	0
Frühestes Ereignis	7,5 Jahre	6,9 Jahre	5,6 Jahre
Früheste Zensur	6,0 Jahre	8,0 Jahre	Keine Zensur
Längstes Überleben	28,0 Jahre	21,0 Jahre	14,5 Jahre
3-JGÜR	100%	100%	100%
5-JGÜR	87,5% (SF 0.117)	94,7% (SF 0.051)	88,9% (SF 0.105)
10-JGÜR	75,0% (SF 0.153)	66,2% (SF 0.113)	11,1% (SF 0.015)
13-JGÜR	45,0% (SF 0.188)	38,6% (SF 0.125)	5,5% (SF 0.105)
15-JGÜR	15,0% (SF 0.138)	30,9% (SF 0.122)	0%

3.3.6.4 Postoperative Lymphknoteninvasion nach TNM

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven entsteht der Eindruck, dass insbesondere im Vergleich zu dem Lymphknotenbefallsmuster „N2" ein deutlicher Überlebensvorteil für die Gruppe „N0" besteht. Allerdings weichen auch hier die Fallzahlen und Zensurraten erheblich voneinander ab (n=7 bzw. n=20 und 14,3% bzw. 30,0%). Das mediane Überleben verhält sich mit 8,0 bzw. 14,0 Jahren ähnlich, die Log-Rank- und Tarone-Ware-Tests fallen im Gesamtvergleich nicht signifikant aus (p-Werte 0,109 bzw. 0,130). In den Post-hoc-Analysen ist der Unterschied zwischen den Gruppen „N2" und „N0" im Log-Rank-Verfahren signifikant (p-Wert 0,040), nicht im Tarone-Ware-Verfahren (p-Wert 0,060). Da sich die Überlebenskurven und die Konfidenzintervalle schneiden, sollte dem letztgenannten Testverfahren mehr Augenmerk gewidmet werden und der visuelle Eindruck eines Überlebensvorteils für die Gruppe „N0" hinterfragt werden.

Tabelle 45: Tabellarische Übersicht über die Ergebnisse der Signifikanztestungen der unterschiedlichen Überlebenszeiten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Lymphknotenverhältnis. pTNM_N beschreibt die Unterteilung in die jeweilige Subgruppe, wobei die Klassifizierung (pTNM) den Primärtumor (T), den Lymphknotenstatus (N) und die Metastasierung (M) unmittelbar nach der Primäroperation (p) beurteilt. „Sig." entspricht dem p-Wert.

Paarweise Vergleiche

		N0		N1		N2	
	pTNM_N	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	N0			,486	,486	4,206	,040
	N1	,486	,486			1,817	,178
	N2	4,206	,040	1,817	,178		
Tarone-Ware	N0			,131	,717	3,527	,060
	N1	,131	,717			2,277	,131
	N2	3,527	,060	2,277	,131		

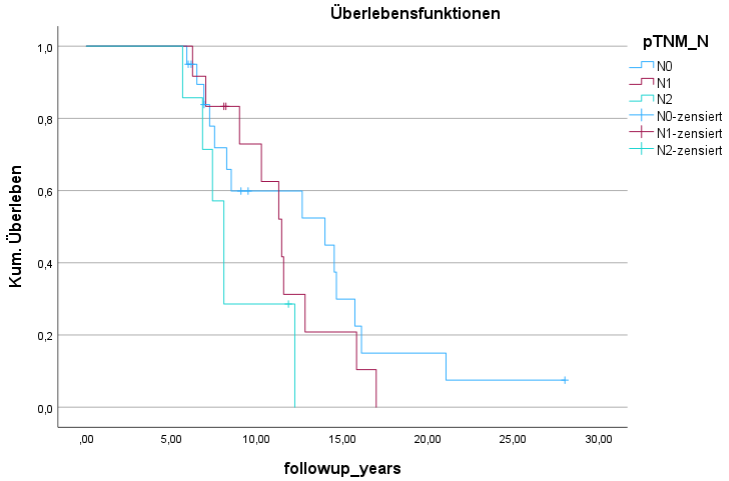

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Lymphknotenverhältnis. Dargestellt sind die folgenden Stufen des Lymphknotenbefalls: N0 (blaue Kurve), N1 (rote Kurve), N2 (türkisfarbene Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. pTNM_N beschreibt die Klassifizierung der Patienten nach TNM-System, welches den Primärtumor (T), den Lymphknotenbefall (N) und die Metastasierung (M) unmittelbar nach der Primäroperation (p) beurteilt.

Tabelle 46: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Lymphknotenverhältnis. Die Klassifizierung erfolgte nach dem TNM-System, welches den Primärtumor (T), den Lymphknotenstatus (N) und die Metastasierung (M) beurteilt. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	N0	N1	N2
Fallzahl (n)	20	12	7
Medianes Überleben	14,0 Jahre	11,4 Jahre	8,0 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[4,8;23,1]	[9,7;13,2]	[7,3;8,8]
Anzahl Ereignisse	14	10	6
Anzahl zensierter Fälle	6	2	1
Anteil zensierter Fälle	30,0%	16,7%	14,3%
Frühestes Ereignis	5,9 Jahre	6,2 Jahre	5,6 Jahre
Früheste Zensur	6,0 Jahre	8,0 Jahre	11,8 Jahre
Längstes Überleben	28,0 Jahre	17,0 Jahre	12,2 Jahre
3-JGÜR	100%	100%	100%
5-JGÜR	95,0% (SF 0.049)	91,1% (SF 0.080)	85,7% (SF 0.132)
10-JGÜR	59,9% (SF 0.118)	62,5% (SF 0.151)	28,6% (SF 0.171)
13-JGÜR	52,4% (SF 0.125)	20,8% (SF 0.130)	0%
15-JGÜR	29,9% (SF 0.121)	10,4% (SF 0.098)	0%

3.3.6.5 Postoperativer Metastasenstatus

Die meisten Lokalrezidivpatienten hatten postoperativ keine Metastasen. Die Kaplan-Meier-Kurve der Gruppe „M0" verläuft deutlich über der Gruppe „M1". Das mediane Überleben beträgt in der Gruppe „M0" 12,2 Jahre und 7,2 Jahre in der Gruppe „M1". Sowohl in der Log-Rank- als auch in der Tarone-Ware-Analyse deutet sich mit p-Werten von 0,005 und 0,007 ein signifikanter Überlebensvorteil für die Lokalrezidivpatienten mit postoperativem Metastasenstatus M0 an. Mittels Cox-Regressionsanalyse wurde eine Hazard-Ratio von 4,2 ermittelt.

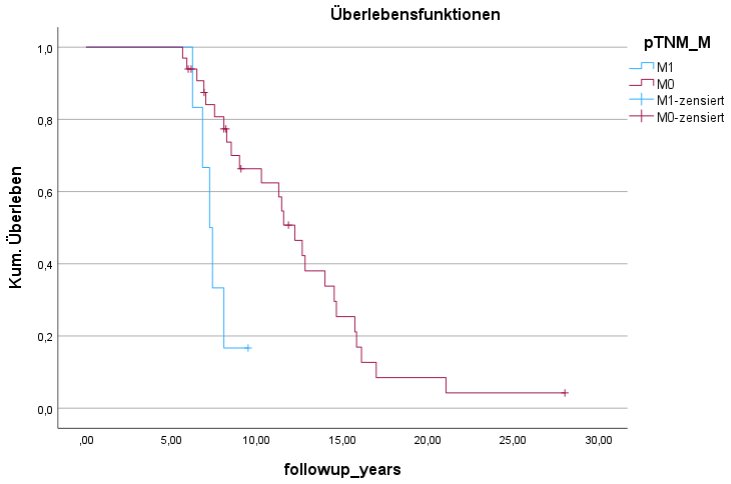

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Metastasenstatus: Dargestellt sind die Metastasierungsgrade M1 (blaue Kurve) und M0 (rote Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. pTNM_M beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe, wobei die Klassifizierung (pTNM) nach Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M) unmittelbar nach der Primäroperation zugrunde gelegt wurde.

Tabelle 47: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Metastasenstatus, klassifiziert nach TNM-System. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert. Das TNM-System beschreibt den Primärtumor (T), den Lymphknotenbefall (N) und die Metastasierung (M).

Lokalrezidivpatienten	M0	M1
Fallzahl (n)	33	6
Medianes Überleben	12,2 Jahre	7,2 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[10,6;13,8]	[6,5;7,9]
Anzahl Ereignisse	25	5
Anzahl zensierter Fälle	8	1
Anteil zensierter Fälle	24,2%	16,7%
Frühestes Ereignis	5,6 Jahre	6,2 Jahre
Früheste Zensur	6,0 Jahre	9,5 Jahre
Längstes Überleben	28,0 Jahre	9,5 Jahre
3-JGÜR	100%	100%
5-JGÜR	97,0% (SF 0.030)	83,3% (SF 0.152)
10-JGÜR	62,4% (SF 0.091)	16,7% (SF 0.152)
13-JGÜR	38,0% (SF 0.096)	0%
15-JGÜR	25,4% (SF 0.087)	0%

3.3.6.6 Grading

Die meisten Tumoren wurden einem Differenzierungsgrad (Grading) „G2" zugeordnet (n=32), ein direkter Vergleich mit der deutlich kleineren Gruppe der G3-Tumore (n=7) ist daher nur

eingeschränkt möglich; die Zensurraten sind mit 28,1% und 0 sehr unterschiedlich. Die p-Werte liegen bei 0,172 bzw. 0,332. Die 13- bzw. 15-Jahres-Überlebensraten der G2-Tumoren sind höher als die der G3-Tumoren (39,3% und 29% vs. 14,3% und 0%).

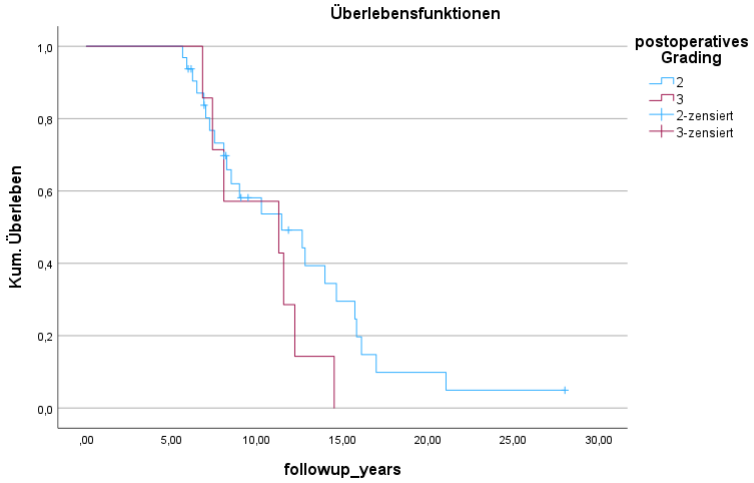

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Tumordifferenzierungsgrad (Grading): Dargestellt sind die Differenzierungsgrade G2 (blaue Kurve) und G3 (rote Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 48: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom postoperativen Tumordifferenzierungsgrad (G) nach TNM-System. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert. Das TNM-System beschreibt den Primärtumor (T), den Lymphknotenbefall (N) und die Metastasierung (M).

Lokalrezidvpatienten	G2	G3
Fallzahl (n)	32	7
Medianes Überleben	11,4 Jahre	11,3 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[6,3;16,5]	[3,0;19,5]
Anzahl Ereignisse	23	7
Anzahl zensierter Fälle	9	0
Anteil zensierter Fälle	28,1%	0%
Frühestes Ereignis	5,6 Jahre	6,8 Jahre
Früheste Zensur	6,0 Jahre	Keine Zensur
Längstes Überleben	28,0 Jahre	14,5 Jahre
3-JGÜR	100%	100%
5-JGÜR	96,6% (SF 0.031)	85,7% (SF 0.132)
10-JGÜR	53,7% (SF 0.096)	57,1% (SF 0.187)
13-JGÜR	39,3% (SF 0.100)	14,3% (SF 0.132)
15-JGÜR	29,5% (SF 0.096)	0%

3.3.6.7 Resektionsgrad der Primäroperation

Drei Patienten konnten histologisch nicht beurteilt werden (Rx), bei einem Patienten fehlten die Daten. Diese Patienten wurden für die Kaplan-Meier-Analyse nicht berücksichtigt.

Da die meisten Patienten (n=29) R0-reseziert wurden, sind die Gruppen sehr inhomogen, die Zensurraten mit 24,1% und 0 different. Das mediane Überleben und die 5-, 10-, 13- und 15-Jahres-Überlebensraten unterscheiden sich deutlich. Die Überlebenskurven visualisieren die genannten Unterschiede. Die Ermittlung der p-Werte mittels Log-Rank- und Tarone-Ware-Test ergibt eine Signifikanz (0,012 bzw. 0,005). In einer zusätzlich durchgeführten Cox-Regression beträgt die Hazard-Ratio 3,184, was für die Gruppe der R1-resezierten Patienten im Vergleich zu den R0-resezierten Patienten einem um das etwa 3,2-Fache erhöhtem Sterberisiko entspricht.

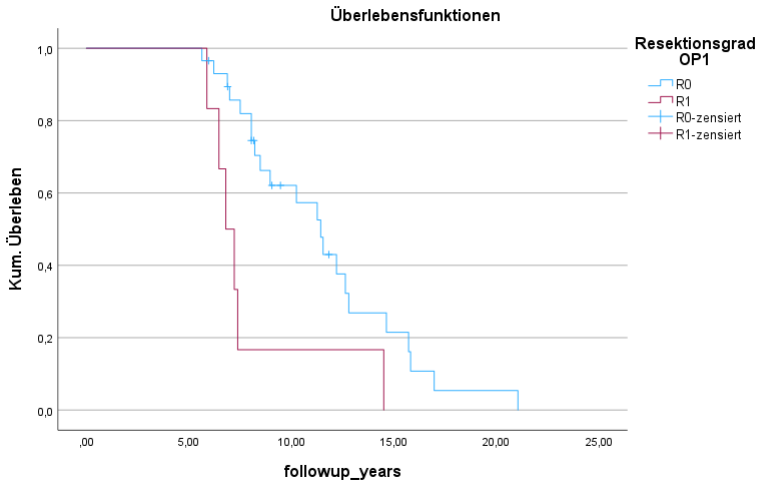

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Resektionsgrad (R) der Primäroperation (OP1): Dargestellt sind die Resektionsgrade R0 (blaue Kurve) und R1 (rote Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 49: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Resektionsgrad (R) der Primäroperation. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	R0	R1
Fallzahl (n)	29	6
Medianes Überleben	11,4 Jahre	6,8 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[9,6;13,3]	[5,9;7,7]
Anzahl Ereignisse	22	6
Anzahl zensierter Fälle	7	0
Anteil zensierter Fälle	24,1%	0%
Frühestes Ereignis	5,6 Jahre	5,8 Jahre
Früheste Zensur	6,0 Jahre	Keine Zensur
Längstes Überleben	21,0 Jahre	14,5 Jahre
3-Jahresgesamtüberleben	100%	100%
5-Jahresgesamtüberleben	96,6% (SF 0.034)	83,3% (SF 0.152)
10-Jahresgesamtüberleben	57,3% (SF 0.099)	16,7% (SF 0.152)
13-Jahresgesamtüberleben	26,9% (SF 0.098)	8,4% (SF 0.152)
15-Jahresgesamtüberleben	21,5% (SF 0.092)	0%

3.3.6.8 UICC-Stadien

Die folgenden Überlebenskurven zeigen, dass insbesondere die Kurven der Stadien I und IV den größten Abstand zueinander haben, während die Kurven der Stadien II und III recht eng beieinander liegen und sich teils tangieren oder schneiden. Der Log-Rank- und Tarone-Ware-Test implizieren, dass zwischen einzelnen Stadien signifikante Unterschiede bestehen (p-Wert 0,017 bzw. 0,026). Das mediane Überleben der Stadien I-IV variiert mit 16,1 Jahren, 8,5 Jahren, 11,4 Jahren bzw. 7,2 Jahren sehr deutlich, wobei hier vor allem das vergleichsweise längere Überleben im Stadium I heraussticht. Die 10-Jahres-Überlebensraten entsprechen mit 80%, 50%, 64% und 16% dem visuell gewonnenen Eindruck. Die Interpretierbarkeit wird durch die bezüglich der Fallzahlen und Zensurraten inhomogenen Gruppen erschwert. Nach einer Post-hoc-Analyse zeigen der Log-Rank- und Tarone-Ware-Test lediglich zwischen den UICC-Stadien I und IV (p-Wert 0,028 bzw. 0,027) sowie III und IV (p-Wert 0,008 bzw. 0,009) signifikante Unterschiede. Rechnerisch ergibt sich für Patienten im UICC-Stadium IV im Vergleich zum Stadium I ein 10-fach (zum Stadium III ein 7,2-fach) erhöhtes Sterberisiko.

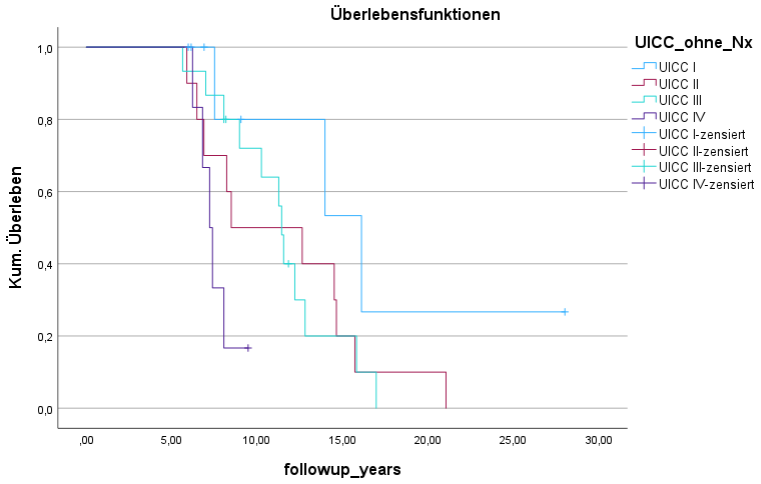

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom UICC-Stadium: Stadium I (blaue Kurve, beschriftet mit UICC I), Stadium II (rote Kurve, beschriftet mit UICC II), Stadium III (türkisfarbene Kurve, beschriftet mit UICC III) und Stadium IV (lilafarbene Kurve, beschriftet mit UICC IV). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years= Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. UICC_ohne_Nx bedeutet, dass Fälle mit nicht beurteilbarem Lymphknotenbefall (Nx) hier nicht eingeschlossen wurden. UICC= Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer).

Tabelle 50: Übersicht über die Ergebnisse der paarweisen Signifikanztestungen der unterschiedlichen Überlebenszeiten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom UICC-Stadium; dargestellt in Form einer Kreuztabelle. "Sig." entspricht dem p-Wert. UICC=Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer). UICC_ohne_Nx bedeutet, dass Patienten mit nicht beurteilbarem Lymphknotenstatus (Nx) hier nicht eingeschlossen wurden.

Paarweise Vergleiche

		UICC I		UICC II		UICC III		UICC IV	
	UICC_ohne_Nx	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	UICC I			2,270	,132	2,324	,127	4,835	,028
	UICC II	2,270	,132			,023	,879	1,984	,159
	UICC III	2,324	,127	,023	,879			7,029	,008
	UICC IV	4,835	,028	1,984	,159	7,029	,008		
Tarone-Ware	UICC I			2,247	,134	1,958	,162	4,899	,027
	UICC II	2,247	,134			,013	,908	1,731	,188
	UICC III	1,958	,162	,013	,908			6,819	,009
	UICC IV	4,899	,027	1,731	,188	6,819	,009		

Tabelle 51: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom UICC-Stadium. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. UICC=Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer). Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	UICC I	UICC II	UICC III	UICC IV
Fallzahl (n)	8	10	15	6
Medianes Überleben	16,1 Jahre	8,5 Jahre	11,4 Jahre	7,2
95%-KI medianes Überleben	[9,0;23,2]	[1,6;15,3]	[10,9;11,9]	[6,5;7,9]
Anzahl Ereignisse	3	10	12	5
Anzahl zensierter Fälle	5	0	3	1
Anteil zensierter Fälle	62,5%	0,0%	20%	16,7%
Frühestes Ereignis	7,5 Jahre	5,8Jahre	5,6 Jahre	6,2
Früheste Zensur	6,0 Jahre	Keine Zensur	8,0 Jahre	9,5
Längstes Überleben	28,0 Jahre	21,0 Jahre	17,0 Jahre	9,5
3-JGÜR	100%	100%	100%	100%
5-JGÜR	100%	90,0% (SF 0.095)	93,3% (SF	83,3%
10-JGÜR	80% (SF 0.179)	50,0% (SF 0.058)	64,0% (SF	16,7%
13-JGÜR	53,3% (SF 0.248)	40,0% (SF 0.155)	20,0% (SF	0%
15-JGÜR	26,7% (SF 0.226)	20,0% (SF 0.126)	10,0% (SF	0%

3.3.6.9 Lokalisation des Lokalrezidivs

Ein einzelnes, lateral lokalisiertes Rezidiv wurde für die Kaplan-Meier-Analyse nicht berücksichtigt (dieser Patient verstarb 8,5 Jahre nach Erstdiagnose).

Zwischen den übrigen Lokalisationen war kein Unterschied bezüglich des Überlebens erkennbar (p-Werte 0,191 bzw. 0,391), auch wenn visuell der Eindruck eines Überlebensvorteils für die zentral lokalisierten Lokalrezidive entsteht. Das mediane Überleben ist in dieser Gruppe mit 12,6 Jahren am längsten (versus 8,2 bzw. 7,4 Jahre bei dorsalen und ventralen Lokalisationen).

Tabelle 52: Übersicht über die Ergebnisse der paarweisen Signifikanztestungen der unterschiedlichen Überlebenszeiten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Lokalisation des Lokalrezidivs; dargestellt in Form einer Kreuztabelle. „Sig." entspricht dem p-Wert. Lokalisation_Rezidiv beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe.

Paarweise Vergleiche

		zentral		dorsal		ventral	
	Lokalisation_Rezidiv	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	zentral			2,732	,098	1,659	,198
	dorsal	2,732	,098			,063	,802
	ventral	1,659	,198	,063	,802		
Tarone-Ware	zentral			2,012	,156	1,359	,244
	dorsal	2,012	,156			,002	,964
	ventral	1,359	,244	,002	,964		

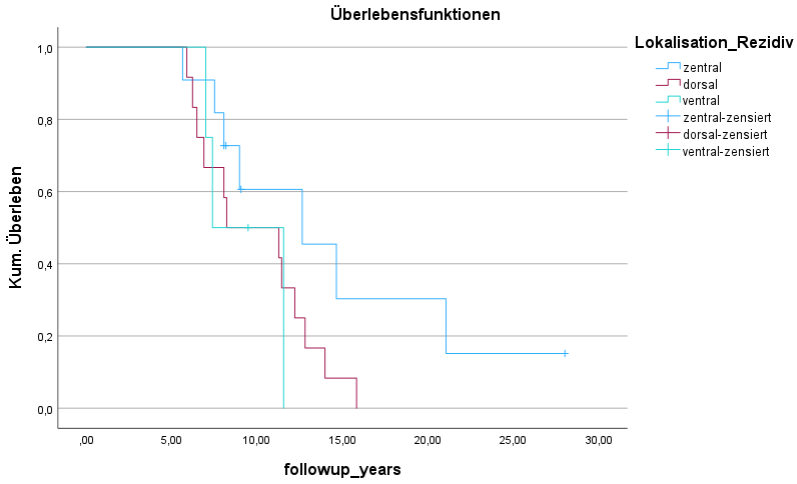

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Lokalisation des Lokalrezidivs: Zentral (blaue Kurve), dorsal (rote Kurve) und ventral (türkisfarbene Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. Lokalisation_Rezidiv beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe.

Tabelle 53: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Lokalrezidivlokalisation. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	zentral	dorsal	ventral
Fallzahl (n)	11	12	4
Medianes Überleben	12,6 Jahre	8,2 Jahre	7,4 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[6,2;19,1]	[2,8;13,7]	[4,4;10,4]
Anzahl Ereignisse	7	12	3
Anzahl zensierter Fälle	4	0	1
Anteil zensierter Fälle	36,4%	0%	25,0%
Frühestes Ereignis	5,6 Jahre	5,8 Jahre	7,0 Jahre
Früheste Zensur	8.0 Jahre	Keine Zensur	9,5 Jahre
Längstes Überleben	28,0 Jahre	15,8 Jahre	11,5 Jahre
3-JGÜR	100%	100%	100%
5-JGÜR	90,9% (SF 0.087)	91,7% (SF 0.080)	100%
10-JGÜR	60,6% (SF 0.157)	41,7% (SF 0.142)	50,0% (SF 0.250)
13-JGÜR	45,5% (SF 0.176)	16,7% (SF 0.108)	0%
15-JGÜR	30,3% (SF 0.171)	13,8% (SF 0.808)	0%

3.3.7 Überlebenszeiten der Lokalrezidivpatienten unter Berücksichtigung der Primärtumortherapie

3.3.7.1 Primäroperatives Verfahren

Jeweils zwei Patienten erhielten eine anteriore Rektumresektion oder ein transanales Verfahren. Für die Analyse der Überlebenszeiten wurde das letztgenannte Verfahren aufgrund der geringen Fallzahl nicht berücksichtigt. Die anteriore Rektumresektion wurde unter der tiefen anterioren Rektumresektion subsummiert. Dabei zeigt sich durch die unterschiedlichen Fallzahlen und Zensurraten (29,2% bzw. 7,7%) eine eingeschränkte Interpretierbarkeit, auch wenn sich visuell und dem medianen Überleben nach (12,6 Jahre versus 10,2 Jahre) ein geringfügiger Überlebensvorteil für die per (tiefer) anteriorer Rektumresektion behandelten Patienten andeutet, konnte im Log-Rank- und Tarone-Ware-Test kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (p-Wert 0,113 bzw. 0,171).

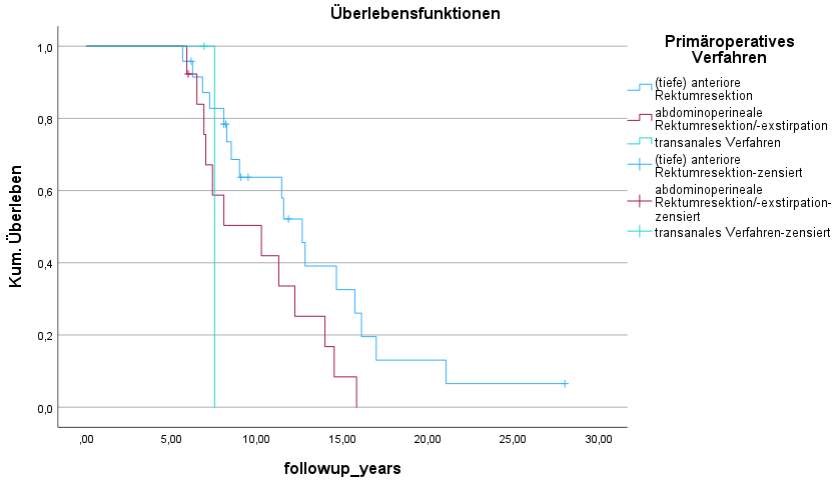

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom primäroperativen Verfahren: (Tiefe) anteriore Rektumresektion (blaue Kurve), abdominoperineale Rektumresektion/-exstirpation (rote Kurve), transanales Verfahren (türkisfarbene Kurve). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 54: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom primäroperativen Verfahren. KI=Konfidenzintervall. SF=Standardfehler. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. tar=tiefe anteriore Rektumresektion/-exstirpation. apre= abdominoperineale Rektumresektion/-exstirpation. (t)ar=(tiefe) anteriore Rektumresektion/-exstirpation. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	tar	apre	(t)ar
Fallzahl (n)	22	13	24
Medianes Überleben	12,6 Jahre	10,2 Jahre	12,6 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[10,6;14,7]	[5,5;15,0]	[11,0;14,3]
Anzahl Ereignisse	16	12	17
Anzahl zensierter Fälle	6	1	7
Anteil zensierter Fälle	27,3%	7,7 %	29,2%
Frühestes Ereignis	5,6 Jahre	5,9 Jahre	5,6 Jahre
Früheste Zensur	6,1 Jahre	6,0 Jahre	6,1 Jahre
Längstes Überleben	21,0 Jahre	15,8 Jahre	28,0 Jahre
3-JGÜR	100%	100%	100%
5-JGÜR	95,5% (SF 0,044)	92,3% (SF 0.074)	95,8% (SF 0,041)
10-JGÜR	58,9% (SF 0.114)	42,0% (SF 0.143)	63,7% (SF 0.103)
13-JGÜR	37,4% (SF 0.123)	25,2% (SF 0.126)	39,1% (SF 0.116)
15-JGÜR	29,9% (SF 0.119)	8,4% (SF 0.080)	32,6% (SF 0.114)

3.3.7.2 Ausführende Klinik der Primäroperation

Während die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten intern und extern primäroperierter Patienten mit jeweils über 90% eng beieinander liegen, unterscheiden sich die 13- und 15-Jahres-Überlebensraten deutlicher (29,1% und 17,5% bzw. 43,6% und 32,7%). Die unterschiedlichen Fallzahlen und Zensurraten sowie die Überlappung der Konfidenzintervalle in den beiden Gruppen erschweren den Vergleich; mit p-Werten von 0,462 bzw. 0,309 lässt sich kein signifikanter Überlebensvorteil für eine der Gruppen erkennen.

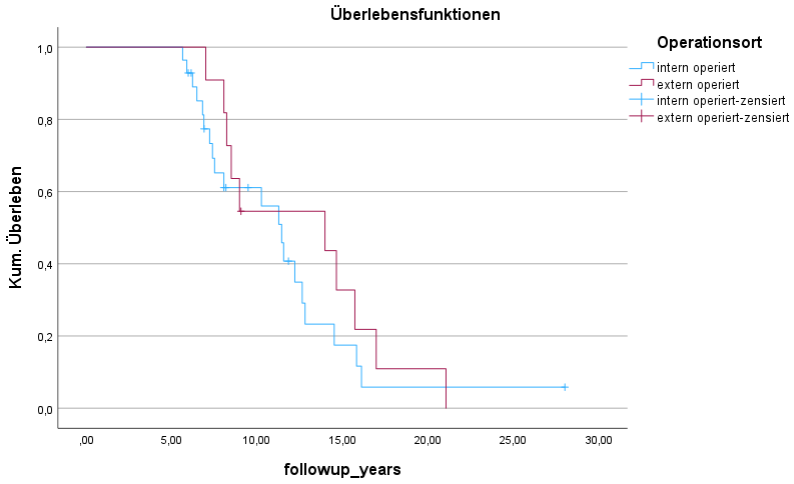

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der ausführenden Klinik der Primäroperation: Intern primäroperierte Patienten (blaue Kurve, beschriftet mit intern operiert) und extern primäroperierte Patienten (rote Kurve, beschriftet mit extern operiert). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 55: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Ort der Primäroperation. KI=Konfidenzintervall. SF=Standardfehler. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	Primäroperation extern	Primäroperation intern
Fallzahl (n)	11	28
Medianes Überleben	14,0 Jahre	11,4 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[5,6;12,3]	[9,7;13,2]
Anzahl Ereignisse	10	20
Anzahl zensierter Fälle	1	8
Anteil zensierter Fälle	9,1%	28,6%
Frühestes Ereignis	7,0 Jahre	5,6 Jahre
Früheste Zensur	9,0 Jahre	6,0 Jahre
Längstes Überleben	21,0 Jahre	28,0 Jahre
3-JGÜR	100%	100%
5-JGÜR	90,9% (SF 0,087)	96,4% (SF 0.035)
10-JGÜR	54,5% (SF 0.150)	56,0% (SF 0.101)
13-JGÜR	43,6% (SF 0.155)	29,1% (SF 0.102)
15-JGÜR	32,7% (SF 0.150)	17,5% (SF 0.089)

3.3.7.3 Neoadjuvante Therapie

Das mediane Überleben ist bei den Patienten mit neoadjuvanter Therapie deutlich kürzer als bei den Patienten ohne neoadjuvante Therapie (8,0 bzw. 12,6 Jahre). Die 5-, 10-, 13- und 15-Jahres-Überlebensraten sind in der Gruppe der Patienten ohne neoadjuvante Therapie etwas

günstiger. Sowohl visuell als auch rechnerisch ergibt sich kein Hinweis auf einen signifikanten Überlebensvorteil für eine der Subgruppen (p-Wert 0,130 bzw. 0,134).

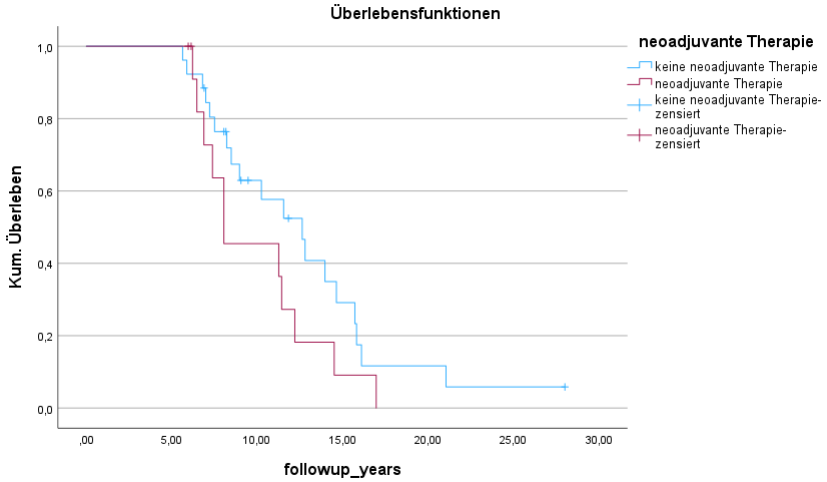

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie: Patienten ohne neoadjuvante Therapie (blaue Kurve, beschriftet mit „keine neoadjuvante Therapie“) und neoadjuvant therapierte Patienten (rote Kurve, beschriftet mit „neoadjuvante Therapie“). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 56: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie. KI=Konfidenzintervall. SF=Standardfehler. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. Mit „Ereignis“ ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	Keine neoadjuvante Therapie	Neoadjuvante Therapie
Fallzahl (n)	26	13
Medianes Überleben	12,6 Jahre	8,0 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[9,4;15,9]	[3,4;12,3]
Anzahl Ereignisse	19	11
Anzahl zensierter Fälle	7	2
Anteil zensierter Fälle	26,9%	15,4%
Frühestes Ereignis	5,6 Jahre	6,0 Jahre
Früheste Zensur	6,9 Jahre	6,0 Jahre
Längstes Überleben	28,0 Jahre	17,0 Jahre
3-JGÜR	100%	100%
5-JGÜR	96,2% (SF 0.038)	90,9% (SF 0.087)
10-JGÜR	57,7% (SF 0.104)	36,4% (SF 0.145)
13-JGÜR	40,8% (SF 0.110)	18,2% (SF 0.116)
15-JGÜR	29,1% (SF 0.105)	9,1% (SF 0.087)

3.3.7.4 Chemotherapie

Die meisten der Lokalrezidivpatienten wurden chemotherapiert; die Zensurrate ist der der nicht chemotherapierten Patienten ähnlich (24,1% vs. 20,0%). Das mediane Überleben der Patienten ohne Therapie übertrifft das derer mit Chemotherapie (12,8 bzw. 10,2 Jahre). Der Patient mit dem längsten Überleben (28,0 Jahre) befindet sich in der Gruppe der chemotherapierten Patienten. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven liegt die Kurve der Lokalrezidivpatienten ohne Chemotherapie zunächst deutlich über derjenigen der chemotherapierten Lokalrezidivpatienten, nach ca. 15 Jahren kreuzen sich die Grafen und das Verhältnis kehrt sich um. Nach dem Log-Rank- und Tarone-Ware-Test ergibt sich kein Anhaltspunkt auf einen signifikanten Überlebenszeitvorteil für eine der Subgruppen (p-Wert 0,505 bzw. 0,244).

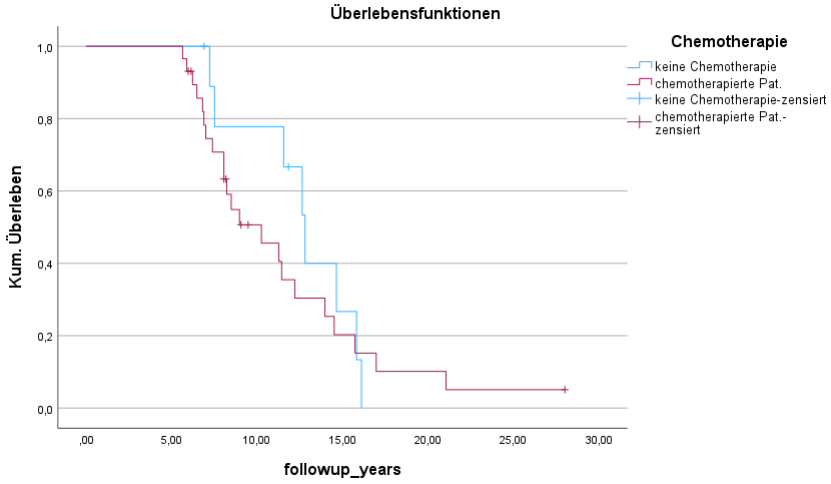

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie: Patienten ohne Chemotherapie (blaue Kurve, beschriftet mit „keine Chemotherapie“) und Patienten mit Chemotherapie (rote Kurve, beschriftet mit „chemotherapierte Pat.“). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. Pat.=Patienten.

Tabelle 57: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Durchführung einer Chemotherapie. KI=Konfidenzintervall. SF=Standardfehler. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	Keine Chemotherapie	Chemotherapie
Fallzahl (n)	10	29
Medianes Überleben	12,8 Jahre	10,2 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[11,2;14,4]	[7,0;13,5]
Anzahl Ereignisse	8	22
Anzahl zensierter Fälle	2	7
Anteil zensierter Fälle	20,0%	24,1%
Frühestes Ereignis	7,2 Jahre	5,9 Jahre
Früheste Zensur	6,9 Jahre	5,6 Jahre
Längstes Überleben	16,1 Jahre	28,0 Jahre
3-JGÜR	100%	100%
5-JGÜR	88,9% (SF 0.105)	96,6% (SF 0.034)
10-JGÜR	66,7% (SF 0.157)	45,6% (SF 0.101)
13-JGÜR	40,0% (SF 0.174)	30,4% (SF 0.098)
15-JGÜR	26,7% (SF 0.159)	20,3% (SF 0.088)

3.3.7.5 Radiatio

Die Log-Rank- und Tarone-Ware-Testergebnisse (p-Wert 0,973 bzw. 0,867) ergeben keinen Anhaltspunkt auf einen signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten. Möglicherweise besteht ein erst langfristig relevanter Überlebensvorteil für bestrahlte Patienten; in dieser Gruppe findet sich der Patient mit dem längsten Überleben (28,0 Jahre), und im Gegensatz zu den 5- und 10-Jahres-Überlebensraten unterscheiden sich die 15-Jahres-Überlebensraten der Subgruppen deutlicher (19,5% bzw. 15,2%).

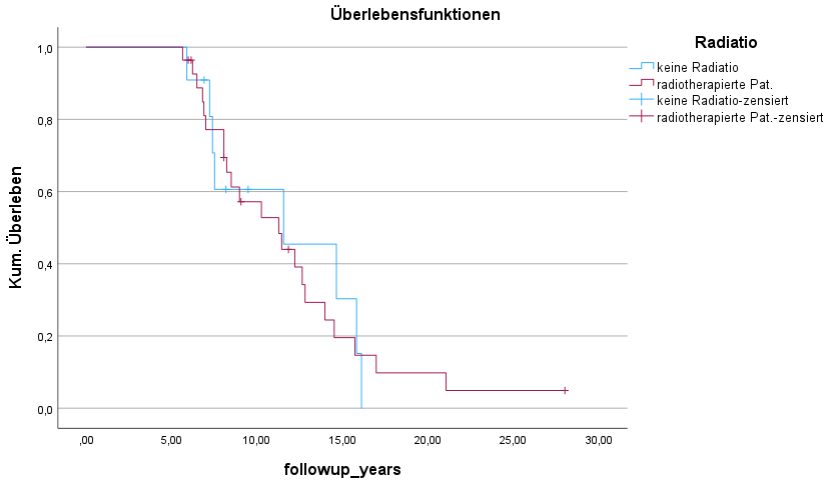

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie (Radiatio): Dargestellt sind bestrahlte Patienten (rote Kurve, beschriftet mit „radiotherapierte Pat.“) und nicht bestrahlte Patienten (blaue Kurve, beschriftet mit „keine Radiatio“). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years= Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. Pat.=Patienten.

Tabelle 58: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Durchführung einer Strahlentherapie (Radiatio). KI=Konfidenzintervall. SF=Standardfehler. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. Mit „Ereignis“ ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	Keine Radiatio	Radiatio
Fallzahl (n)	11	28
Medianes Überleben	11,5 Jahre	11,3 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[3,5;19,6]	[7,6;15,0]
Anzahl Ereignisse	8	22
Anzahl zensierter Fälle	3	6
Anteil zensierter Fälle	27,3%	21,4%
Frühestes Ereignis	5,9 Jahre	5,6 Jahre
Früheste Zensur	6,9 Jahre	5,9 Jahre
Längstes Überleben	16,1 Jahre	28,0 Jahre
3-JGÜR	100%	100%
5-JGÜR	90,9% (SF 0.087)	96,4% (SF 0.035)
10-JGÜR	45,5% (SF 0.175)	52,8% (SF 0.100)
13-JGÜR	30,3% (SF 0.170)	29,3% (SF 0.096)
15-JGÜR	15,2% (SF 0.137)	19,5% (SF 0.086)

3.3.8 Überlebenszeiten der Lokalrezidivpatienten unter Berücksichtigung der spezifischen Lokalrezidivtherapie

3.3.8.1 Operative Therapie der Lokalrezidive

18 Lokalrezidivpatienten wurden an ihrem Lokalrezidiv operativ therapiert und 21 Patienten konservativ.

Bei Betrachtung der Überlebenskurven scheint insbesondere mit fortschreitender Beobachtungszeit ein Vorteil für die Patienten mit operativ versorgtem Lokalrezidiv zu bestehen. Für die nicht operierten Patienten liegt der Median des Überlebens bei 8,5 Jahren, bei den operierten Patienten bei 14,6 Jahren. Die Konfidenzintervalle schneiden sich nicht und mit 4 bzw. 5 zensierten Patienten ist die Anzahl zensierter Fälle in den etwa gleich großen (!) Gruppen vergleichbar, auch wenn der Anteil zensierter Fälle stärker differiert (19,0% bzw. 27,8%). Rechnerisch zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten zwischen den operierten und nicht operierten Lokalrezidiven (p-Wert <0,001 bzw. 0,002). Die Hazard-Ratio zwischen den operierten und nicht operierten Lokalrezidivpatienten beträgt 4,9. Aufgrund des hochsignifikanten Unterschieds zwischen diesen Gruppen kann hier gefolgert werden, dass das Sterberisiko der selektierten Lokalrezidivpatienten, die nicht an diesem operiert wurden, etwa um den Faktor 4,9 und damit um das beinahe Fünffache im Vergleich zu den operierten Lokalrezidivpatienten erhöht ist. Während bei Gegenüberstellung der Jahres-Überlebensraten innerhalb der 3- und 5-Jahres-Überlebensraten eher geringe Unterschiede bestehen, zeigen sich bei den 10-, 13- und 15-Jahres-Überlebensraten sehr deutliche Unterschiede (67,9%, 56,3% und 48,2% bzw. 38,5%, 6,4% und 0).

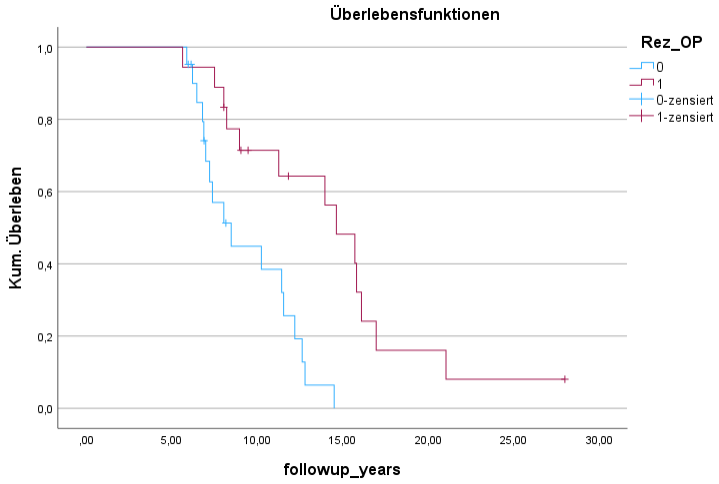

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Durchführung einer operativen Lokalrezidivtherapie: Dargestellt sind am Lokalrezidiv operierte Patienten (rote Kurve, beschriftet mit „1“) und nicht am Lokalrezidiv operierte Patienten (blaue Kurve, beschriftet mit „0“). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years= Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. Rez_OP beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe.

Tabelle 59: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit von der Durchführung einer operativen Lokalrezidivtherapie. KI=Konfidenzintervall. SF=Standardfehler. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. Mit „Ereignis“ ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	Keine Lokalrezidivresektion	Lokalrezidivresektion
Fallzahl (n)	21	18
Medianes Überleben	8,5 Jahre	14,6 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[6,4;10,6]	[11,8;17,5]
Anzahl Ereignisse	17	13
Anzahl zensierter Fälle	4	5
Anteil zensierter Fälle	19,0%	27,8%
Frühestes Ereignis	5,8 Jahre	5,6 Jahre
Früheste Zensur	6,0 Jahre	7,5 Jahre
Längstes Überleben	14,5 Jahre	28,0 Jahre
3-JGÜR	95,2% (SF 0.046)	100%
5-JGÜR	89,9% (SF 0.068)	94,4% (SF 0.054)
10-JGÜR	38,5% (SF 0.118)	67,9% (SF 0.114)
13-JGÜR	6,4% (SF 0.062)	56,3% (SF 0.128)
15-JGÜR	0%	48,2% (SF 0.113)

3.3.8.2 Verfahren der Lokalrezidivoperation

Von den 39 Lokalrezidivpatienten wurden 18 an ihrem Lokalrezidiv operiert, davon 17 in kurativer Absicht und einer per tiefer anteriorer Rektumresektion in palliativer Absicht. Von den in kurativer Absicht operierten Patienten lag die längste Überlebensdauer bei 28,0 Jahren. Dieser Patient wurde mittels tiefer anteriorer Rektumresektion operiert. Der in palliativer

Absicht operierte Patient starb 11,3 Jahre nach der Erstdiagnose. Die tiefe anteriore Rektumresektion wurde bei 7 Lokalrezidiven durchgeführt, lediglich die abdominoperineale Rektumexstirpation wurde häufiger, nämlich bei 9 Patienten, durchgeführt. Jeweils ein Patient erhielt eine hohe anteriore Rektumresektion bzw. eine abdominosakrale Rektumexstirpation. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden bei der Erstellung der Überlebenskurven nur die tiefe anteriore Rektumresektion und die abdominoperineale Rektumexstirpation berücksichtigt. Die sehr unterschiedlichen Zensurraten dieser beiden Gruppen erschweren den direkten Vergleich (14,3% bzw. 44,4%). Weder visuell anhand der Kurven noch rechnerisch ließ sich ein signifikanter Überlebensvorteil für eine der Gruppen erkennen (p-Wert 0,996 bzw. 0,956). Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden in einer weiteren Analyse die anteriore Rektumresektion und die tiefe anteriore Rektumresektion zu einer Gruppe zusammengefasst („(tiefe) anteriore Rektumresektion“). Sowohl visuell als auch nach dem Log-Rank- und Tarone-Ware-Test zeigt sich auch hierbei kein Überlebenszeitvorteil für eine der Gruppen (p-Werte 0,651 bzw. 0,741). Die 5-, 10-, 13- und 15-Jahres-Überlebensraten sind für die Gruppe der per (tiefer) anteriorer Rektumresektion therapierten Patienten möglicherweise etwas günstiger.

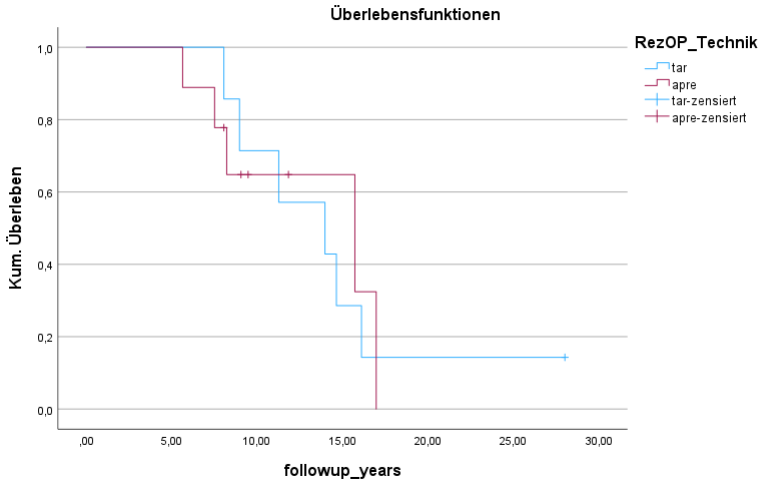

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der operativ an ihrem Lokalrezidiv behandelten Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, unterteilt nach Art des operativen Verfahrens: Tiefe anteriore Rektumresektion/-exstirpation (blaue Kurve, beschriftet mit „tar“) und abdominoperineale Rektumresektion/-exstirpation (rote Kurve, beschriftet mit „apre“). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years= Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. RezOP_Technik beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe.

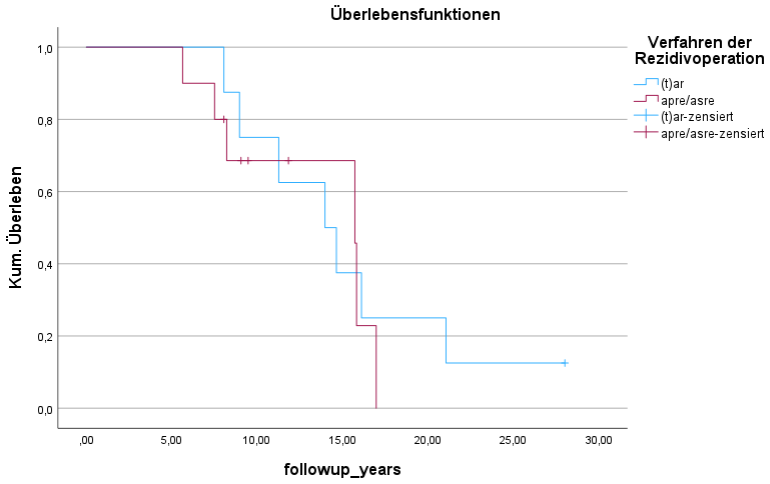

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der an ihrem Lokalrezidiv operierten Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Operationsverfahren: (Tiefe) anteriore Rektumresektion/-exstirpation (blaue Kurve, beschriftet mit „(t)ar“) und abdominoperineale oder abdominosakrale Rektumresektion/-exstirpation (rote Kurve, beschriftet mit „apre/asre“). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. Followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 60: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Verfahren der Lokalrezidivoperation. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. tar=tiefe anteriore Rektumresektion/-exstirpation. apre=abdominoperineale Rektumresektion/-exstirpation. asre=abdominosakrale Rektumexstirpation. Klassierte Verfahren: (t)ar=(tiefe) anteriore Rektumresektion/-exstirpation, apre/asre=abdominoperineale beziehungsweise abdominosakrale Rektumresektion/-exstirpation. Mit „Ereignis“ ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten, tar	tar	apre	(t)ar	apre/asre
Fallzahl (n)	7	9	8	10
Medianes Überleben	14,0 Jahre	15,7 Jahre	14,0 Jahre	15,7 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[7,0;20,9]	[4,7;26,8]	[9,3;18,6]	[8,8;22,6]
Anzahl Ereignisse	6	5	7	6
Anzahl zensierter Fälle	1	4	1	4
Anteil zensierter Fälle	14,3%	44,4%	12,5%	40,0%
Frühestes Ereignis	8 Jahre	5,6 Jahre	8 ,0 Jahre	5,6 Jahre
Früheste Zensur	28,0 Jahre	8.0 Jahre	28,0 Jahre	8.0 Jahre
Längstes Überleben	28,0 Jahre	17,0 Jahre	28,0 Jahre	17,0 Jahre
3-JGÜR	100%	100%	100%	100%
5-JGÜR	100%	88,9% (SF 0.105)	100%	90,0% (SF 0.095)
10-JGÜR	71,4% (SF 0.171)	64,8% (SF 0.165)	75,0% (SF 0.153)	68,6% (SF 0.151)
13-JGÜR	42,9% (SF 0.187)	47,4% (SF 0.201)	50,0% (SF 0.177)	45,7% (SF 0.212)
15-JGÜR	28,6% (SF 0.171)	32,4% (SF 0.244)	37,5% (SF 0.171)	22,9% (SF 0.193)

3.3.8.3 Resektionsgrad der Lokalrezidivoperation

Auch hier schränken die unterschiedlichen Fallzahlen und Zensurraten einen Vergleich der Überlebenszeiten ein. Weder anhand des medianen Überlebens noch anhand der visuellen Analyse der Überlebenskurven noch nach dem Log-Rank- bzw. Tarone-Ware-Test (p-Wert 0,818 bzw. 0,583) ließ sich ein signifikanter Überlebensvorteil im Zusammenhang mit einem bestimmten Resektionsgrad erkennen. Auch nach Zusammenfassung der R1- und R2-resezierten Lokalrezidive ergaben sich p-Werte von 0,791 und 0,525 und damit keine Signifikanz. Unter den R2-resezierten Lokalrezidivpatienten wurde einer in palliativer Absicht operiert; dieser Patient starb 30 Monate nach seiner Rezidivdiagnose (52 Monate nach Erstdiagnose) und 29 Tage nach der Lokalrezidivoperation. Der in kurativer Absicht R2-resezierte Lokalrezidivpatient verstarb 12 Monate nach der Rezidivoperation und -diagnose und hatte ein Gesamtüberleben von 15 Jahren ab Erstdiagnose.

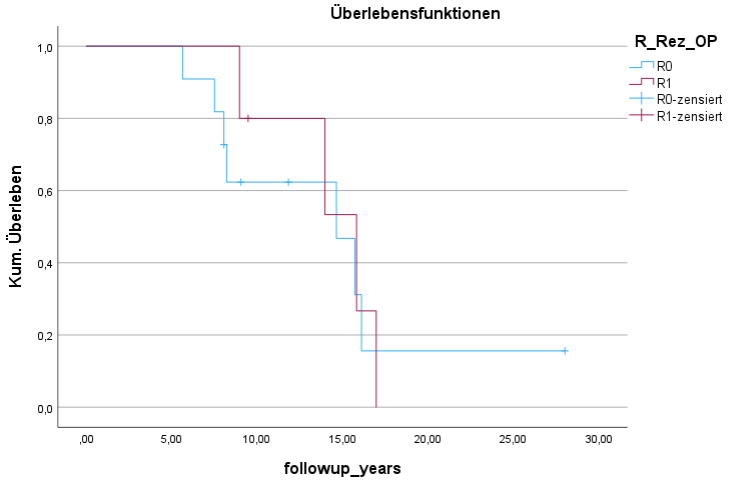

Abbildung 53: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Resektionsgrad (R) der Lokalrezidivoperation: R0 (blau) und R1 (rot). Kum. Überleben=kumulatives Überleben. followup_years= Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. R_Rez_OP beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe.

Tabelle 61: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, in Abhängigkeit vom Resektionsgrad (R) der Lokalrezidivoperation. KI=Konfidenzintervall. SF=Standardfehler. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	R0	R1
Fallzahl (n)	11	5
Medianes Überleben	14,6 Jahre	15,8 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[6,3;22,9]	[10,1;21,5]
Anzahl Ereignisse	7	4
Anzahl zensierter Fälle	4	1
Anteil zensierter Fälle	36,4%	20,0%
Frühestes Ereignis	8,0 Jahre	9,0 Jahre
Früheste Zensur	5,6 Jahre	9,5 Jahre
Längstes Überleben	28,0 Jahre	17,0 Jahre
3-JGÜR	100%	100%
5-JGÜR	90,9% (SF 0.087)	100%
10-JGÜR	62,3% (SF 0.150)	80,0% (SF 0.179)
13-JGÜR	46,8% (SF 0.176)	53,3% (SF 0.248)
15-JGÜR	31,2% (SF 0.173)	26,7% (SF 0.226)

3.3.8.4 Neoadjuvante Therapie

Da lediglich vier der am Lokalrezidiv operierten Patienten vor dieser Operation neoadjuvant therapiert wurden, scheint hier eine Gegenüberstellung der Überlebenszeiten dieser und der 14 verbleibenden Patienten per Kaplan-Meier-Methode nicht sinnvoll. Eine Auswertung per Log-Rank- und Tarone-Ware-Test ergab p-Werte von 0,411 und 0,634 (95%-Konfidenzintervall [5,3;22,9]). Der Patient mit der längsten Überlebenszeit findet sich in der Gruppe der Patienten ohne neoadjuvante Therapie.

3.3.8.5 Adjuvante Therapie

Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde auf eine separate Darstellung der einzelnen bereits dargelegten adjuvanten Therapieformen verzichtet. Das mediane Überleben der unbehandelten Patienten ist deutlich länger als das der therapierten Patienten (15,8 versus 11,3 Jahre). Bei Betrachtung der Überlebenskurven entsteht der Eindruck, dass ein möglicher Überlebensvorteil für die nicht nach ihrer Lokalrezidivoperation adjuvant therapierten Patienten erst nach etwa zehn Jahren sichtbar wird. Die rechnerische Auswertung mittels Log-Rank- und Tarone-Ware-Test fällt auf dem gewählten Signifikanzniveau von 5% „negativ" aus (p-Wert 0,068 bzw. 0,115). Der beobachtete Unterschied könnte außerdem den höheren Zensurraten unter den adjuvant therapierten Lokalrezidivpatienten geschuldet sein (33,3% bzw. 25,0%). Außerdem wird die Interpretierbarkeit durch die unterschiedlichen

Gruppengrößen (6 bzw. 12 Patienten!) geschmälert. Der Patient mit der längsten Überlebenszeit (28,0 Jahre) befindet sich in der Gruppe der nicht adjuvant therapierten Patienten.

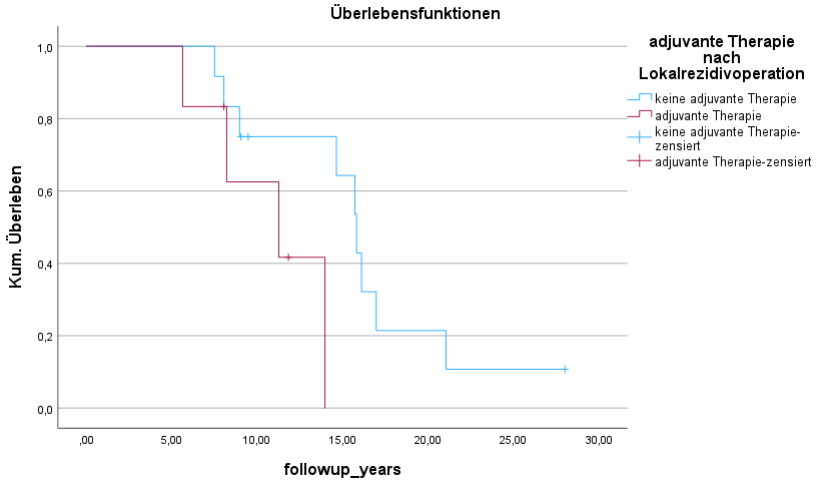

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der nicht adjuvant therapierten (blau) und adjuvant therapierten (rot) Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Kum. Überleben=kumulatives Überleben. Followup_years=Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose.

Tabelle 62: Tabellarische Übersicht über die Überlebensdaten der Rektumkarzinompatienten mit Lokalrezidiv der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020, welche an ihrem Lokalrezidiv operiert wurden. Die Patienten wurden in die Subgruppen der adjuvant therapierten und nicht adjuvant therapierten Patienten unterteilt. KI=Konfidenzintervall. JGÜR=Jahresgesamtüberleben. SF=Standardfehler. Mit „Ereignis" ist das Ableben eines Patienten definiert.

Lokalrezidivpatienten	adjuvante Therapie	Keine adjuvante Therapie
Fallzahl (n)	6	12
Medianes Überleben	11,3 Jahre	15,8 Jahre
95%-KI medianes Überleben	[4,9;17,6]	[14,1;17,5]
Anzahl Ereignisse	4	9
Anzahl zensierter Fälle	2	3
Anteil zensierter Fälle	33,3%	25,0%
Frühestes Ereignis	5,6 Jahre	8,0 Jahre
Früheste Zensur	8,0 Jahre	5,6 Jahre
Längstes Überleben	14,0 Jahre	28,0 Jahre
3-JGÜR	100%	100%
5-JGÜR	83,3% (SF 0.152)	90,9% (SF 0.087)
10-JGÜR	41,7,3% (SF 0.222)	62,3% (SF 0.150)
13-JGÜR	0%	46,8% (SF 0.176)
15-JGÜR	0%	31,2% (SF 0.173)

3.3.9 Überlebenszeitanalyse der Patienten mit und ohne Lokalrezidiv unter gesonderter Betrachtung der am Lokalrezidiv operierten Patienten

Anhand der vorhergehenden Analysen scheint das Überleben der Lokalrezidivpatienten im Vergleich zu den Patienten ohne Lokalrezidiv mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert zu sein. Ziel dieser Arbeit war eine Analyse der Überlebenszeiten unter Berücksichtigung durchgeführter Tumortherapien. Da im Rahmen der vorausgehenden Überlebenszeitanalyse deutlich wird, dass insbesondere die operative Lokalrezidivtherapie mit einem Überlebenszeitvorteil assoziiert zu sein scheint, soll dies nachfolgend in einer Gegenüberstellung der Überlebenszeiten der Patienten mit und ohne Rezidiv berücksichtigt werden. Um relevante Unterschiede in den Patientencharakteristika auszuschließen oder darzulegen, findet sich anschließend eine separate Gegenüberstellung der anhand der vorhergehenden Analysen relevanten Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben (UICC-Stadium, Resektionsgrade und Altersverteilung bei Erstdiagnose).

Die abschließende Analyse umfasst die folgenden drei Subgruppen:

1. Lokalrezidivpatienten mit operativer Lokalrezidivtherapie
2. Lokalrezidivpatienten mit konservativer Lokalrezidivtherapie
3. Patienten ohne Lokalrezidiv

Das mediane Überleben der am Lokalrezidiv operierten Patienten beträgt 14,6 Jahre. Im Vergleich dazu beträgt das mediane Überleben der nicht am Lokalrezidiv operierten Patienten 8,5 Jahre und das der rezidivfreien Patienten 11,7 Jahre (p-Werte des Log-Rank- und Tarone-Ware-Tests bei Zusammenfassung aller Gruppen: <0,001 bzw. <0,010). Die Tendenz dieses Vergleichs setzt sich fort, wenn die Überlebensraten nach 3, 5, 10, 13 und 15 Jahren betrachtet werden. Bereits hier lässt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Lokalrezidivpatienten vermuten, deren Lokalrezidiv chirurgisch therapiert wurde/werden konnte.

Die paarweisen Tests ergeben eine Signifikanz zwischen allen Gruppen. Lediglich zwischen den Patienten ohne Lokalrezidiv und denen, die am Lokalrezidiv operiert wurden, zeigt sich die 5%-Signifikanz nur im Log-Rank- und nicht im Tarone-Ware-Test (p-Wert 0,021 bzw. 0,112). Da sich in diesen Gruppen die Überlebenskurven schneiden, sollte der Tarone-Ware-Test als aussagekräftiger interpretiert werden.

Im vorliegenden Patientengut scheint also ein Überlebenszeitvorteil für die Patienten ohne Lokalrezidiv im Vergleich zu den Lokalrezidivpatienten, die nicht an diesem operiert wurden, zu bestehen und für die am Lokalrezidiv operierten Patienten konnte im Vergleich zu den Lokalrezidivpatienten, die nicht an diesem operiert wurden, eine signifikant längere Überlebenszeit nachgewiesen werden.

Testet man dagegen nur die zwei Subgruppen der Patienten mit und ohne Lokalrezidiv, fällt die Signifikanztestung bezüglich eines Unterschiedes der Überlebenszeiten negativ aus (p-Wert im Log-Rank-Test 0,688 und im Tarone-Ware-Test 0,771). Für die getroffenen Aussagen ist einschränkend anzumerken, dass sich die Zensurraten und Fallzahlen der genannten Subgruppen deutlich unterscheiden.

Tabelle 63: Übersicht über die Ergebnisse der paarweisen Signifikanztestungen der subgruppenspezifischen Überlebenszeitunterschiede der Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020; dargestellt als Kreuztabelle. Die Lokalrezidivpatienten wurden unterteilt in operativ an ihrem Lokalrezidiv behandelte (Rezidiv, OP) und bezüglich des Lokalrezidivs nicht operativ behandelte Patienten (Rezidiv, keine OP). Kein Rezidiv=Patienten ohne Lokalrezidiv. „Sig." entspricht dem p-Wert. Rez. beziehungsweise Rezidiv=Lokalrezidivpatienten. Rez_OP beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe.

Paarweise Vergleiche

		Rez., nicht operiert		Rez., operiert		kein Rezidiv	
	Rez_OP	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Rez., nicht operiert			11,634	<,001	4,031	,045
	Rez., operiert	11,634	<,001			5,334	,021
	kein Rezidiv	4,031	,045	5,334	,021		
Tarone-Ware	Rez., nicht operiert			9,204	,002	4,576	,032
	Rez., operiert	9,204	,002			2,527	,112
	kein Rezidiv	4,576	,032	2,527	,112		

Tabelle 64: Tabellarische Übersicht über die subgruppenspezifischen Überlebensdaten und Zensurraten der Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Die Lokalrezidivpatienten wurden unterteilt in operativ an ihrem Lokalrezidiv behandelte (Rezidiv, OP), bezüglich des Lokalrezidivs nicht operativ behandelte (Rezidiv, keine OP) und Patienten ohne Lokalrezidiv (Kein Rezidiv). JGÜR=Jahresgesamtüberleben. n=Fallzahl.

Subgruppe	Zensurrate	3JGÜR	5JGÜR	10JGÜR	13JGÜR	15JGÜR
Rezidiv, keine OP (n=21)	19,0%	95,2%	89,9%	38,5%	6,4%	0%
Rezidiv, OP (n=18)	27,8%	100%	94,4%	67,9%	56,3%	48,2%
Kein Rezidiv (n=224)	66,5%	99,5%	95,6%	65,2%	16,4%	0%

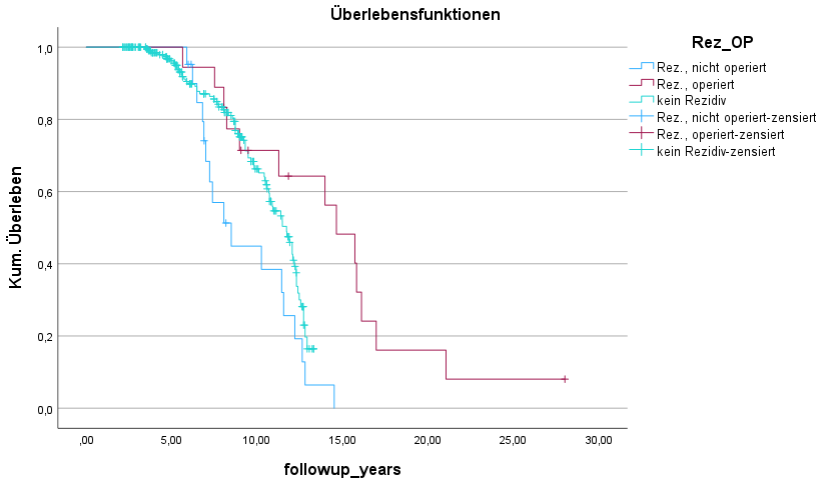

Abbildung 55: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der nicht an ihrem Lokalrezidiv operierten Patienten (blau), der an ihrem Lokalrezidiv operierten Patienten (rot) und der Patienten ohne Lokalrezidiv (türkis). Das Patientengut entspricht den Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Kum. Überleben= k1umulatives Überleben. followup_years= Überlebenszeit in Jahren ab Erstdiagnose. Rez_OP beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe. Rez. beziehungsweise Rezidiv=Lokalrezidivpatienten.

Bei der Verteilung der UICC-Stadien fällt auf, dass unter den operierten und konservativ therapierten Lokalrezidivpatienten das UICC-Stadium III prozentual am häufigsten vertreten ist (44,4% bzw. 33,3%), während unter den Patienten ohne Lokalrezidiv das UICC-Stadium I vorherrscht (37%).

Am zweit- und dritthäufigsten sind bei den operativ therapierten Lokalrezidivpatienten die UICC-Stadien I und II (27,8% bzw. 22,2%), unter den konservativ therapierten Lokalrezidivpatienten die UICC-Stadien II und IV (28,6% bzw. 23,8%) und unter den Patienten ohne Lokalrezidiv die UICC-Stadien III und II (32,1% bzw. 20,5%) vertreten. Jeweils am seltensten findet sich das UICC-Stadium IV unter den operativ therapierten Lokalrezidiven (5,6%), das UICC-Stadium I unter den konservativ therapierten Lokalrezidiven (14,3%) sowie das UICC-Stadium 0 (4,0%) unter den Patienten ohne Lokalrezidiv. Letzteres fand sich ausschließlich unter den Patienten ohne Lokalrezidiv. Zusammenfassend sind die UICC-Stadien III und IV prozentual häufiger unter den Lokalrezidivpatienten vertreten, während bei deutlich mehr als der Hälfte der Patienten ohne Lokalrezidiv (62,4%) die UICC-Stadien 0, I und II festgestellt wurden. Vergleicht man die operativ versorgten Lokalrezidivpatienten mit den konservativ behandelten, sind die UICC-Stadien I und II unter den erstgenannten etwas häufiger vertreten (50% bzw. 42,9%). Die geschilderten Häufigkeiten implizieren, dass ein

möglicher Zusammenhang zwischen den UICC-Stadien und der Rezidiventwicklung bzw. der Operabilität und Invasivität der Lokalrezidive bestehen könnte.

Tabelle 65: Tabellarische Übersicht über die absoluten und relativen Häufigkeiten der UICC-Stadien in der Subgruppe der nicht am Lokalrezidiv operierten Patienten (1.-5. Zeile), der am Lokalrezidiv operierten Patienten (6.-10. Zeile) und der Patienten ohne Lokalrezidiv (11.-17. Zeile). Das Patientengut entspricht den Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Rez. beziehungsweise Rezidiv =Lokalrezidivpatienten. Rez_OP beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe. UICC I-III=Wegen fehlender Informationen zum Ausmaß der Lymphknoteninvasion (Nx) liegt bei diesen Patienten das UICC-Stadium zwischen den Stadien I und III und kann nicht präziser zugeordnet werden. UICC=Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union Internationale Contre le Cancer).

postoperatives UICC-Stadium

Rez_OP			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Rez., nicht operiert	Gültig	UICC I	3	14,3	14,3	14,3
		UICC II	6	28,6	28,6	42,9
		UICC III	7	33,3	33,3	76,2
		UICC IV	5	23,8	23,8	100,0
		Gesamt	21	100,0	100,0	
Rez., operiert	Gültig	UICC I	5	27,8	27,8	27,8
		UICC II	4	22,2	22,2	50,0
		UICC III	8	44,4	44,4	94,4
		UICC IV	1	5,6	5,6	100,0
		Gesamt	18	100,0	100,0	
kein Rezidiv	Gültig	UICC 0	9	4,0	4,0	4,0
		UICC I	85	37,9	37,9	42,0
		UICC II	46	20,5	20,5	62,5
		UICC III	72	32,1	32,1	94,6
		UICC IV	10	4,5	4,5	99,1
		UICC I-III (Nx)	2	,9	,9	100,0
		Gesamt	224	100,0	100,0	

Ein Blick auf die relativen Häufigkeiten der verschiedenen Resektionsgrade nach der Primäroperation zeigt eine Tendenz unter den operativ therapierten Lokalrezidiven und den Patienten ohne Lokalrezidiv hin zur überwiegenden R0-Resektion (83,3% bzw. 95,5%). Die nicht operierten bzw. nicht operablen Lokalrezidive wurden im Rahmen der Primäroperation in knapp einem Drittel der Fälle (28,6%) R1-reseziert, was möglicherweise mit den kürzeren Überlebenszeiten in dieser Gruppe einhergeht.

Tabelle 66: Tabellarische Übersicht über die absoluten und relativen Häufigkeiten der im Rahmen der Primäroperation erreichten, nach TNM-System klassifizierten Resektionsgrade (R) in der Subgruppe der nicht am Lokalrezidiv operierten Patienten (1.-5. Zeile), der am Lokalrezidiv operierten Patienten (6.-10. Zeile) und der Patienten ohne Lokalrezidiv (11.-16. Zeile). Das Patientengut entspricht den Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Rez_OP beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe. Rez. beziehungsweise Rezidiv=Lokalrezidivpatienten. TNM beschreibt die Klassifikation nach Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasierung (M).

Resektionsgrad OP1

Rez_OP			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Rez., nicht operiert	Gültig	R0	14	66,7	70,0	70,0
		R1	6	28,6	30,0	100,0
		Gesamt	20	95,2	100,0	
	Fehlend	Rx (nicht beurteilbar)	1	4,8		
	Gesamt		21	100,0		
Rez., operiert	Gültig	R0	15	83,3	100,0	100,0
	Fehlend	Rx (nicht beurteilbar)	2	11,1		
		fehlende Daten	1	5,6		
		Gesamt	3	16,7		
	Gesamt		18	100,0		
kein Rezidiv	Gültig	R0	214	95,5	96,0	96,0
		R1	8	3,6	3,6	99,6
		R2	1	,4	,4	100,0
		Gesamt	223	99,6	100,0	
	Fehlend	Rx (nicht beurteilbar)	1	,4		
	Gesamt		224	100,0		

Betrachtet man die Altersverteilung der Patienten bei Erstdiagnose in den genannten Subgruppen, sind die verhältnismäßig meisten älteren Patienten im Alter zwischen 71 und 85 Jahren in der Gruppe der am Lokalrezidiv operierten Patienten vertreten (44,4%). Diese Altersgruppe bildet ebenfalls den größten Anteil in der Gruppe der Patienten ohne Lokalrezidiv (35,7%). Unter den nicht operierten Lokalrezidivpatienten bilden die 56- bis 70jährigen Patienten die größte Gruppe (42,9%). Ähnlich verhält es sich mit den bei Erstdiagnose 41- bis 70jährigen Patienten, welche mit 55,6% bzw. 59,8% unter den operativ versorgten Lokalrezidivpatienten und den Patienten ohne Lokalrezidiv die zweithäufigste Gruppe darstellen, während unter den konservativ therapierten Lokalrezidivpatienten die 41-55jährigen und die 71- bis 85jährigen Patienten am zweithäufigsten vertreten sind (zusammen 47,5%).

Tabelle 67: Tabellarische Übersicht über die absoluten und relativen Häufigkeiten der Altersklassen in der Subgruppe der nicht am Lokalrezidiv operierten Patienten (1.-6. Zeile), der am Lokalrezidiv operierten Patienten (7.-10. Zeile) und der Patienten ohne Lokalrezidiv (11.-16. Zeile) aus dem Patientengut der Rektumkarzinompatienten der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm, 2008-2020. Rez_OP beschreibt die Unterteilung der Patienten in die jeweilige Subgruppe. Rez. beziehungsweise Rezidiv=Lokalrezidivpatienten. y=Jahre (Years).

Alter_Häufigkeit

Rez_OP			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Rez., nicht operiert	Gültig	26-40y	1	4,8	4,8	4,8
		41-55y	4	19,0	19,0	23,8
		56-70y	9	42,9	42,9	66,7
		71-85y	6	28,6	28,6	95,2
		86-100y	1	4,8	4,8	100,0
		Gesamt	21	100,0	100,0	
Rez., operiert	Gültig	41-55y	5	27,8	27,8	27,8
		56-70y	5	27,8	27,8	55,6
		71-85y	8	44,4	44,4	100,0
		Gesamt	18	100,0	100,0	
kein Rezidiv	Gültig	26-40y	5	2,2	2,2	2,2
		41-55y	54	24,1	24,1	26,3
		56-70y	80	35,7	35,7	62,1
		71-85y	81	36,2	36,2	98,2
		86-100y	4	1,8	1,8	100,0
		Gesamt	224	100,0	100,0	

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass im untersuchten Patientengut nicht operativ therapierte Lokalrezidive die schlechteste Überlebenszeitprognose aufweisen und sich diese Subgruppe hinsichtlich der nach der Primäroperation dokumentierten UICC-Stadien, der Resektionsgrade und des Patientenalters bei Erstdiagnose von den beiden anderen Gruppen unterscheidet (zwischen diesen konnte in Post-hoc-Analysen nach der Kaplan-Meier-Methode auf einem Signifikanzniveau von 5% kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeiten nachgewiesen werden).

4. Diskussion

Gesamtüberleben und Lokalrezidivrate

In einer retrospektiven Analyse von 263 Patienten, behandelt am Universitätsklinikum Ulm in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie zwischen 2008 und 2021, wurde eine Lokalrezidivrate von 14,8% (n=39) nach kurativer Primäroperation eines Rektumkarzinoms festgestellt, wobei ab 2016 nur drei Lokalrezidive auftraten. Die Lokalrezidivrate gilt als wesentlicher prognostischer Faktor und beeinträchtigt die Lebensqualität erheblich. Eine dänische Studie (2001-2012) identifizierte bei 25,1% der untersuchten Rektumkarzinompatienten (n=7330) Lokalrezidive und dokumentierte eine abnehmende Inzidenz über den Zeitraum.[30] Eine australische Untersuchung (2006-2017) von 483 Patienten zeigte eine Rezidivrate von 24,2%, wobei die präoperative MRT-Diagnostik und interdisziplinäre Tumorboards zu einer verbesserten Primärtherapie und niedrigeren Rezidivraten beitrugen.[26] Die 5-Jahres-Überlebensrate der Ulmer Patientenkohorte lag bei 96,9%, mit einem medianen Überleben von 11,5 Jahren. Die Überlebensraten für Patienten ohne und mit Lokalrezidiv unterschieden sich über die Zeit (5, 10, 13, 15 Jahre) nicht signifikant (p=0,771), was auf eine hohe Effektivität der Behandlungsstrategien hinweist. Die Analyse mittels Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank- sowie Tarone-Ware-Tests ermöglichte trotz retrospektiver Datenerhebung eine differenzierte Betrachtung der Überlebenszeiten, wobei kausale Zusammenhänge prospektiv weiter untersucht werden müssen. Der Rückgang der Lokalrezidivrate und die Schwierigkeit, aktuelle Studien speziell für Lokalrezidivpatienten zu finden, unterstreichen den Fortschritt in chirurgischen Techniken und die Bedeutung interdisziplinärer Behandlungsansätze.

Geschlecht

Bei der Untersuchung der Inzidenz von Lokalrezidiven unter Rektumkarzinompatienten zeigten sich geschlechtsspezifische Differenzen: 16,1% der männlichen Patienten (n=168) und 12,6% der weiblichen Patienten (n=95) entwickelten Lokalrezidive, was möglicherweise auf die unterschiedliche Beckenanatomie und damit einhergehende Unterschiede in der Resezierbarkeit der Primärtumore zurückzuführen ist. Ein geschlechtsspezifischer

Überlebenszeitvorteil oder -nachteil ließ sich nicht nachweisen, was auf die Dominanz tumorbedingter Todesfälle hinweist, unterstützt durch die allgemein höhere Lebenserwartung von Frauen in Deutschland und die Verteilung kolorektaler Karzinome nach Geschlecht (Männer: 33 920, Frauen: 26 710 Fälle im Jahr 2018 laut Robert Koch-Institut[55]). Eine Studie von Okamoto et al. zum rezidivfreien Überleben bei linksseitigen kolorektalen Karzinomen des UICC-Stadiums III ergab signifikante Unterschiede im 5-Jahres-rezidivfreien Intervall zwischen Männern unter und über 50 Jahren (56% vs. 62%, p=0,013), während bei Frauen dieser Altersvergleich keinen signifikanten Unterschied aufwies (66% vs. 70%, p=0,14). Ebenfalls wurde ein signifikanter Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen jüngeren und älteren männlichen Patienten festgestellt (76% vs. 81%, p=0,033), nicht jedoch bei weiblichen Patienten.[47] Eine italienische Kohortenstudie zeigte, dass Frauen häufiger an rechtsseitigen Karzinomen (Odds Ratio 9,127; p=0,036) und Männer häufiger an linksseitigen Karzinomen (Odds Ratio 5,75; p<0,001) erkrankten. Frauen unter 80 Jahren hatten unabhängig von weiteren Faktoren einen signifikanten Überlebensvorteil nach zehn Jahren (Frauen: 80%, Männer: 73,3%; p=0,002). Die Studie deutete auch auf die Notwendigkeit geschlechtsspezifischer Vorsorgeintervalle hin – besonders, da Frauen häufiger gegen Ende der empfohlenen Vorsorgeperiode diagnostiziert wurden.[39] Diskutiert werden zudem der protektive Effekt des Östrogenrezeptors ERβ und der Nutzen einer postmenopausalen Hormonersatztherapie.[20] [57]

Alter

Die Altersverteilung bei Diagnosestellung unter den Lokalrezidivpatienten verhielt sich ähnlich wie bei solchen ohne Lokalrezidiv: In beiden Gruppen nahmen die Patienten zwischen 56 und 70 Jahren sowie zwischen 71 und 85 Jahren einen Anteil von jeweils etwa 36% ein, das heißt 70% der Patienten waren in beiden Gruppen zwischen 56 und 85 Jahren. Auch in der Gruppe der 41- bis 55-Jährigen waren die Zahlen unter den Patienten mit Lokalrezidiven und ohne Lokalrezidiv mit 23% bzw. 24% vergleichbar. Patienten über 86 und unter 40 Jahren nahmen unter den Lokalrezidivpatienten einen Anteil von jeweils etwa 3% und unter den Patienten ohne Lokalrezidiv einen Anteil von jeweils etwa 2% ein. Während bei den Patienten ohne Lokalrezidiv ein signifikant längeres Überleben für jüngere Patienten unter 66 Jahren (p-Wert<0,001, 95%-KI [9,0;12,4]) gezeigt werden konnte, war dies bei den Lokalrezidivpatienten

nicht der Fall, was der insgesamt sehr geringen Fallzahl in dieser Gruppe geschuldet sein könnte. Die 5-, 10- und 13-Jahresberlebensraten der rezidivfreien Patienten waren 97,5%, 76,2% und 51,0% bei den Patienten unter 66 Jahren bzw. 94,1%, 54,8% und 4,1% bei den Patienten über 66 Jahren, was ein 2,3-fach erhöhtes Sterberisiko für die älteren Patienten bedeutet. Auch hier wird dieser Unterschied besonders jenseits von 5 Jahren und umso mehr jenseits von 10 Jahren Nachbeobachtung deutlich. Durch den retrospektiven Studiencharakter konnte nicht eindeutig ermittelt werden, ob die Patienten einen tumorbedingten oder anderweitig zu erklärenden Tod erlitten. Der gemessene Unterschied könnte daher eher durch die längerfristige Kumulation von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren zustande gekommen sein. Auf der anderen Seite sind Komorbiditäten auch teilweise die unerwünschte Folge einer Tumortherapie. Eine an 861 japanischen Patienten durchgeführte Studie an kolorektalen Karzinomen des UICC-Stadiums IV konnte keinen altersabhängigen Unterschied bezüglich des Überlebens nachweisen[59], was eine hohe Rate an tumorbedingen Todesfällen andeutet. In einer weiteren, populationsbasierten und an 65113 Patienten in Taiwan durchgeführten Studie hatten Patienten unter 40 Jahren und über 80 Jahren ein schlechteres Gesamtüberleben ($p<0,001$).[11]

Histologie

Histologisch waren bei allen Patienten mit etwa 97% fast ausschließlich Adenokarzinome zu verzeichnen. Dies begründet sich am ehesten in der Dominanz einer Adenom-Karzinom-Sequenz, der ein mutiertes (inaktiviertes) APC-Gen mit konsekutiver Aktivierung des Wnt-Signalwegs zugrunde liegt.[70]

Charakterisierung der Primärtumoren

In einer retrospektiven Untersuchung von 257 R0-resezierten Rektumkarzinompatienten der UICC-Stadien I-III in Taiwan (2001-2007) entwickelten 26,5% (n=68) der Patienten ein Tumorrezidiv, wovon 12,1% (n=31) als lokal klassifiziert wurden. Die Verteilung der Rezidive nach UICC-Stadien zeigte, dass Stadium III mit 58,8% (n=40) am häufigsten betroffen war, gefolgt von Stadium II und I.[61] Eine ähnliche Tendenz wurde in einer dänischen Kohortenanalyse (2004-2019) bestätigt, die eine abnehmende Rezidivrate über die Zeit in

allen Stadien feststellte. Am höchsten war das Risiko in Stadium III.[46] In Deutschland (2007-2011) ermittelten Fischer et al. bei den UICC-Stadien II und III eine Lokalrezidivrate von 2,1% und Überlebensraten, die nicht signifikant von Kolonkarzinompatienten abwichen.[21] Die Überlebenszeitanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede im 5-Jahres-Überleben zwischen Patienten mit und ohne Lokalrezidiv in den Stadien II und III, wobei das Stadium IV als metastasiertes Stadium einen signifikanten Überlebensnachteil darstellte. Die erhöhte Fernmetastasenrate bei Lokalrezidivpatienten unterstreicht die Aggressivität dieser Tumore. Die Untersuchung von Tumordifferenzierung und -invasion[32], einschließlich der Rolle von VEGF-C[28], zeigt die Komplexität der Tumorbiologie und die Bedeutung einer umfassenden Behandlungsstrategie. Diese Ergebnisse betonen die Notwendigkeit weiterer Forschung, um die Faktoren zu verstehen, die Überleben und Rezidivraten bei Rektumkarzinompatienten beeinflussen.

Fernmetastasenlokalisation und -anzahl

In der analysierten Kohorte von 263 Rektumkarzinompatienten wurden bei 21,7% (n=57) Fernmetastasen identifiziert, wobei die vorrangigen Lokalisationen hepatisch (59,6%), pulmonal (56,1%) und ossär (17,5%) waren, während zerebrale und peritoneale Metastasen mit jeweils 7,0% seltener auftraten. Unter den Patienten mit Lokalrezidiven wiesen 48,7% (n=19) Fernmetastasen auf, verglichen mit 17,0% (n=38) der Patienten ohne Lokalrezidiv. Die Verteilung der Metastasenlokalisation zeigte eine höhere Prävalenz pulmonaler Metastasen bei Lokalrezidivpatienten und hepatischer Metastasen bei Patienten ohne Lokalrezidiv. Zudem waren zerebrale Metastasen bei Lokalrezidivpatienten (10,5%) häufiger als bei solchen ohne Lokalrezidiv (5,3%).

Eine schwedische Registerdatenauswertung von Riihimäki et al. zeigte, dass 31% der Rektumkarzinompatienten Metastasen aufwiesen, wobei die Hälfte solitäre Metastasen waren. Die Metastasierungswege schienen von Primärtumorlokalisation und -typ abzuhängen, mit unterschiedlichen Mustern für hämatogene und lymphogene Aussaat. Insbesondere wurde eine aktive Migration von Tumorzellen in die Lunge postuliert, was die Lunge zu einem zentralen Punkt für die weitere Metastasierung macht. Pulmonale

Metastasen waren mit einem längeren Überleben assoziiert als hepatische Metastasen[54], möglicherweise aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften der Leber.[10]

In einer retrospektiven Analyse von Hong-Da et al. waren die Lunge und die Leber die häufigsten Lokalisationen metachroner Fernmetastasen bei Rektumkarzinompatienten. Ein fortgeschrittenes TNM-Stadium, erhöhte präoperative CEA-Werte und eine schlechte Tumordifferenzierung waren mit einer erhöhten Metastasenentwicklung assoziiert. Zudem war die Entwicklung pulmonaler Metastasen mit Tumoren im unteren Rektumdrittel verbunden, was die Bedeutung der venösen Drainagewege für die Metastasierungsroute unterstreicht.[31]

Primäroperatives Verfahren

Die primäroperative Behandlung von Rektumkarzinompatienten, sowohl mit als auch ohne Lokalrezidiv, erfolgte mehrheitlich mittels tiefer anteriorer Rektumresektion (56,4% bzw. 59,4%) und abdominoperinealem Verfahren (33,4% bzw. 25,0%). Die hohe anteriore Rektumresektion und transanale Verfahren wurden bei Lokalrezidivpatienten gleich häufig angewandt (5,1%), während bei Patienten ohne Lokalrezidiv die hohe anteriore Rektumresektion etwas häufiger (10,7%) gegenüber transanalen Verfahren (4,9%) durchgeführt wurde. Kaplan-Meier-Analysen zeigten einen Überlebensvorteil für Patienten, die mit hoher anteriorer Rektumresektion behandelt wurden ($p<0,012$), jedoch ließen sich keine weiteren signifikanten Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit oder Lokalrezidivraten in Abhängigkeit vom Operationsverfahren feststellen. Die Wahl des chirurgischen Verfahrens richtet sich nach onkologischen Grundsätzen und berücksichtigt die Tumorlokalisation; insbesondere ist die hohe anteriore Rektumresektion Karzinomen des oberen Rektumdrittels vorbehalten.[71]

Die transanale endoskopische Mikrochirurgie ist bei T1-Karzinomen ohne Strahlentherapie mit einer höheren Lokalrezidivrate verbunden, bietet jedoch Vorteile in Bezug auf das krankheitsspezifische Überleben und postoperative Komplikationen gegenüber radikalchirurgischen Methoden.[37] Eine Studie von Van Leersum et al. deutet auf keine signifikanten Unterschiede in den Resektionsrändern in Abhängigkeit vom Operationsverfahren bei T1- und T2-Karzinomen hin.[64] Die Analyse der

Operationsverfahren wird durch einen möglichen Selektionsbias und die Abhängigkeit von chirurgischen Fähigkeiten und der Tumorlokalisation limitiert.

Neoadjuvante Primärtumortherapie

In der untersuchten Ulmer Patientenkohorte erhielten 43,8% der Patienten ohne und 33,4% der Patienten mit Lokalrezidiv eine neoadjuvante Therapie vor der Primäroperation, wobei 11,7% der neoadjuvant behandelten Patienten ein Lokalrezidiv entwickelten. Eine Studie von Erlandsson et al. mit einem vergleichbaren Anteil fortgeschrittener UICC-Stadien (III-IV), die zwischen 1998 und 2013 an 840 Patienten in schwedischen Kliniken durchgeführt wurde, untersuchte den Effekt unterschiedlicher Fraktionierungen einer neoadjuvanten Strahlendosis von ca. 50 Gray auf die Lokalrezidivrate und fand keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lokalrezidivrate und des rezidivfreien Intervalls, obwohl postoperative Komplikationen bei Patienten, die innerhalb einer Woche nach Bestrahlung operiert wurden, am häufigsten waren.[17]

Die Lokalrezidivrate nach neoadjuvanter Therapie am Universitätsklinikum Ulm könnte einen Zentrumseffekt widerspiegeln, der schwierigere Operationsbedingungen mit aggressiveren Primärtumoren impliziert. Es ist außerdem bekannt, dass neoadjuvant vorbehandelte Patienten ein erhöhtes Risiko für postoperative Defäkationsbeschwerden nach sphinktererhaltenden Resektionen haben. Die retrospektive Analyse berücksichtigte nicht das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie, obwohl Studien, wie die von Brown et al., einen Trend zu längerer Überlebenszeit bei kompletter Remission zeigen.[4] Douglas et al. berichteten über eine ungefähr 20%ige Resistenzrate gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom, wobei bestimmte Genmutationen (KDM6A, ABL1, DNMT3A, DAXX, KRAS) mit einer Therapieresistenz in Verbindung gebracht wurden.[14] Eine Diskrepanz in der Literatur betrifft die Gleichsetzung von Lokalrezidiven des Rektumkarzinoms mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen, obwohl bei Lokalrezidiven eine zunehmende Entdifferenzierung der Tumorzellen angenommen werden muss. Die GRECCAR 15-Studie, eine prospektive, multizentrische Untersuchung, die ausschließlich Lokalrezidive des Rektumkarzinoms einschließt und moderne Therapieformen wie die totale neoadjuvante Therapie berücksichtigt, bietet hier möglicherweise neue Erkenntnisse.[13]

Chemotherapie

Die neoadjuvante Radiochemotherapie stellt den Standard in der Behandlung von Rektumkarzinomen der Stadien II und III dar, wobei die genaue Einstufung mittels bildgebender und endoskopischer Untersuchungen erfolgt. Bei einer postoperativen Höherstufung („upstaging") der UICC-Stadien 0-I, basierend auf der pathologischen Aufarbeitung, wird die Radiochemotherapie standardmäßig eingesetzt. Trotz teilweise inkonsistenter Daten wird die adjuvante Chemotherapie nach neoadjuvanter Behandlung für die Stadien II und III empfohlen, wobei die Entscheidung individuell und abhängig von der Resektabilitätsprognose, getroffen werden sollte.[9] Im untersuchten Patientenkollektiv erhielten 74,4% der Patienten mit und 49,9% der Patienten ohne Lokalrezidiv eine adjuvante Chemotherapie, ohne dass ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte. Eine Studie von Ralston et al. (2023) zeigte bei Patienten nach totaler Beckenexenteration wegen Lokalrezidiven einen signifikanten Überlebensvorteil für diejenigen, die adjuvant chemotherapiert wurden.[52] Alle Patienten im postoperativen UICC-Stadium 0 wurden adjuvant behandelt, was auf einen Selektionsbias durch Krankheitsprogress und Re-Staging hinweist. Eine spezifische Überlebenszeitanalyse nach Chemotherapiesubstanz wäre aufschlussreich, scheitert jedoch an methodischen Limitationen dieser retrospektiven Analyse und der heterogenen Patientenpopulation.

Radiatio

Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist für Rektumkarzinome der Stadien II und III standardisiert und ermöglicht bei circa 15% der Patienten ein komplettes klinisches Ansprechen. Jedoch ist die Radiotherapie mit einer Morbiditätsrate von 20-30% verbunden, zu deren klinischen Symptomen Inkontinenz, Proktitis und gastrointestinale Stenosen gehören.[65] Die übliche Dosis für die neoadjuvante Radiotherapie beträgt 45-50 Gray, verteilt auf 25 Fraktionen zu jeweils 1,8-2 Gray oder in einem verkürzten Intervall von einer Woche 25 Gray in fünf Fraktionen zu je 5 Gray. Bei inoperablen Befunden wird eine höhere Dosis von 66 Gray empfohlen, mit einem initialen Boost von 44 Gray. Eine adjuvante Radiotherapie wird vorgeschlagen, wenn präoperativ aufgrund einer Unterschätzung des Tumorstadiums keine

Bestrahlung stattfand. In palliativen oder metastasierten Stadien existiert kein Standardverfahren.[23] Obwohl systematische Übersichtsarbeiten eine Symptomverbesserung in 75% der Fälle berichten, werden die strahlentherapieinduzierte Toxizität und der Mangel an Daten zur Abwägung dieser Effekte kritisiert.[7]

Die Diskussion umfasst auch, ob bei komplettem klinischem Ansprechen eine alleinige Radio(chemo)therapie mit engmaschigen Kontrollen unabhängig vom UICC-Stadium einen organerhaltenden Ansatz darstellen kann, trotz des erhöhten Risikos für Lokalrezidive. Eine internationale Beobachtungsstudie verzeichnete eine Lokalrezidivrate von 25,2% innerhalb der ersten zwei Jahre bei diesem Ansatz.[63] Die Wirkung der Radiotherapie auf das Gesamtüberleben bleibt umstritten[33]; eine Cochrane-Analyse bis 2018 zeigte nur einen moderaten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten.[1] In der vorliegenden Patientenkohorte erhielten 45,5% der Patienten ohne und 71,8% der Patienten mit Lokalrezidiv eine Radiotherapie, wobei 21,5% der bestrahlten Patienten ein Lokalrezidiv entwickelten, im Vergleich zu 8,3% der unbestrahlten, was auf die Indikationsstellung der Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Stadien hindeutet. Die Fallzahl reicht nicht aus, um das Gesamtüberleben bei mehrfach bestrahlten Patienten signifikant zu evaluieren.

Lokalrezidivtherapie

Von den 39 Lokalrezidivpatienten des Universitätsklinikums Ulm wurden 43,6% (n=17) kurativ am Lokalrezidiv operiert, wobei 64,7% (n=11) der operierten Fälle eine R0-Resektion, 29,4% (n=5) eine R1-Resektion und 5,9% (n=1) eine R2-Resektion erhielten. Von diesen Patienten erhielten 23,5% (n=4) eine neoadjuvante Therapie, darunter zwei eine Radiochemotherapie und zwei eine Chemotherapie. Adjuvante Nachbehandlungen wurden bei 29,4% (n=5) der Patienten angewandt, einschließlich Radiochemotherapie, alleiniger Bestrahlung und Chemotherapie.

In einer Studie von You et al., die 229 Lokalrezidivpatienten mit einem kurativen Behandlungsziel untersuchte, wurde festgestellt, dass 74% neoadjuvant behandelt wurden, 36% operativ am Lokalrezidiv und 87,4% adjuvant chemotherapiert wurden. Eine intraoperative Strahlentherapie wurde bei 36% der Fälle durchgeführt, wobei eine R0-

Resektion und minimale postoperative Komplikationen mit einem verbesserten Gesamtüberleben korrelierten.[69]

Im Gegensatz dazu zeigte die vorliegende Untersuchung ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben für operativ behandelte Lokalrezidivpatienten unabhängig vom Resektionsgrad. Ein Vergleich der Überlebenszeiten mit der Studie von You et al. ist jedoch aufgrund unterschiedlicher Messzeitpunkte und der geringen Fallzahl im untersuchten Kollektiv nicht sinnvoll. Noda et al. fanden heraus, dass die chirurgische Therapie im Vergleich zur Strahlen- und Chemotherapie einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatte, wobei die anderen Therapieformen lediglich symptomatische Effekte zeigten.[45] Die Erfassung zusätzlicher Operationen, die oft mit Komplikationen assoziiert sind, unterstreicht die chirurgischen Herausforderungen bei der Behandlung von Lokalrezidiven. Eine spekulative Bewertung der Komplikationsrate würde jedoch über den Fokus dieser Arbeit auf Überlebenszeiten hinausgehen.

Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Primäroperation

In dieser Studie wurden circa 30% (n=81) der Patienten innerhalb eines Monats nach der Diagnosestellung operiert, während jeweils etwa 20% nach einem bzw. vier Monaten zur Operation kamen. Die überwiegende Mehrheit, 96,4% (n=250), wurde innerhalb von sechs Monaten operativ behandelt. Ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Lokalrezidiv zeigt, dass Lokalrezidivpatienten tendenziell schneller, mit 61,5% innerhalb eines Monats im Vergleich zu 49,5% der Patienten ohne Lokalrezidiv, operiert wurden. Wobei die meisten Patienten beider Gruppen innerhalb eines Jahres nach Diagnose operiert wurden.

Eine Metaanalyse von Du et al., die 13 Studien mit 19 652 Patienten einschloss, untersuchte das Zeitintervall zwischen neoadjuvanter Therapie und Primäroperation. Dabei wurde festgestellt, dass ein Intervall von mehr als acht Wochen als sicher betrachtet werden kann und die Rate an positivem Therapieansprechen steigern könnte, ohne dass signifikante Unterschiede in Morbidität, Komplikationsrate oder Gesamtüberleben festgestellt wurden.[15]

Die retrospektive Bestimmung der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Operation ist problematisch, da die Gründe für zeitliche Verzögerungen,

wie das Ansprechen auf vorherige Therapien, schwer zu erfassen sind. Solche Faktoren können die Evaluation der Operationsindikation beeinflussen oder verschieben. Daher wurde in dieser Arbeit von einer tiefergehenden Analyse abgesehen. Ein weiteres Problem des Ansatzes ist das Fehlen einer Differenzierung nach Tumorklassifikation beim erfassten Zeitintervall. Fernandez et al. empfehlen eine subgruppenspezifische Festlegung des Operationszeitpunkts[19], da insbesondere bei Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie innerhalb von 6-12 Wochen eine signifikante Tumorgrößenzunahme beobachtet wurde.[50]

Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Primäroperation bei metastasierten und nicht metastasierten Verläufen

Bei Lokalrezidivpatienten, die Fernmetastasen aufwiesen, wurde tendenziell ein längerer Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und der Primäroperation beobachtet, im Gegensatz zu Lokalrezidivpatienten ohne Fernmetastasen. Dieser Trend war in der Gesamtpatientenpopulation, unabhängig von der Entwicklung eines Lokalrezidivs, nicht feststellbar. Die Planung der Primäroperation berücksichtigt sowohl den Wunsch des Patienten als auch das Ziel eines Downsizings durch ein verlängertes Radiotherapieintervall, welches üblicherweise zwischen fünf und acht Wochen dauert, um die strahlentherapiebedingte Akuttoxizität zu lindern und ein klinisches Ansprechen des Tumors zu ermöglichen. Bengt Glimelius argumentiert für eine sorgfältige Festlegung des Zeitintervalls von über fünf Wochen zwischen Diagnose und Operation, indem er betont, dass die Metastasierungsfähigkeit eines Tumors nicht von diesem Zeitintervall abhängt. Vielmehr erfolgt die Zerstörung von Tumorzellen während der (neo)adjuvanten Therapie, und eine Verzögerung der Operation könnte daher eine Verschiebung der möglicherweise notwendigen adjuvanten Therapie zur Folge haben, was potenziell die Prognose verschlechtert.[24] Die in dieser Studie beobachteten Überlebensdaten mit einer fast 100%igen Überlebensrate nach 3-5 Jahren, könnten auf ein rasches operatives Vorgehen innerhalb eines Monats zurückzuführen sein. Die Annahmen werden durch die Ergebnisse einer Studie von Gasinska et al. gestützt, die ein beschleunigtes Tumorwachstum bei langsamer proliferierenden Tumoren fünf Wochen nach der Strahlentherapie feststellten, was auf ein frühes Einsetzen der Metastasierung hindeutet.[22]

Zeitintervall zwischen Primäroperation und erster Fernmetastase

In dieser Analyse variierte die Zeitspanne bis zur ersten Beschreibung einer Fernmetastase bei metachronen Metastasen (n=41) zwischen 0,1 und 14,4 Jahren, unabhängig davon, ob die Patienten ein Lokalrezidiv entwickelten oder nicht. Der Median dieser Zeitspanne betrug 1,4 Jahre. Eine vergleichende Studie von Hong-Da et al., die 404 Rektumkarzinompatienten hinsichtlich der Entwicklung von distalen und lokalen Rezidiven retrospektiv analysierte, zeigte, dass die Mehrheit der Fernmetastasen (90%) innerhalb von drei Jahren und die meisten Rezidive (96,8%) innerhalb von fünf Jahren nach der Primäroperation auftraten, mit einem medianen Intervall von 18 Monaten. Auffallend war, dass pulmonale Metastasen später auftraten als hepatische Metastasen (Median 20 vs. 10 Monate; p=0,022)[31], was möglicherweise auf die immunologische Besonderheit der Leber zurückzuführen ist, die ein schnelleres Tumorwachstum begünstigen könnte.[10]

Rezidivfreies Intervall

In der untersuchten Kohorte von 39 Lokalrezidivpatienten betrug die mediane Zeitspanne bis zur Diagnose des Lokalrezidivs zwischen 16 und 17 Monaten. Innerhalb von weniger als vier Jahren wurden 75% der Lokalrezidive diagnostiziert und 89,7% innerhalb von fünf Jahren. Bei vier Patienten dauerte es mindestens sechs Jahre bis zur Diagnose, im längsten Fall nahezu 20 Jahre. Die Klassifikation dieser langfristigen Fälle als Lokalrezidive oder Zweitneoplasien ist diskutierbar. Anzumerken ist, dass sie in der ursprünglichen Tumorloge lokalisiert waren und histologisch dem Primärtumor entsprachen.

Martling et al. führten eine Metaanalyse basierend auf fünf randomisierten Studien und schwedischen Registerdaten durch, die das Risiko einer Zweitneoplasie bei bestrahlten Rektumkarzinompatienten über einen Zeitraum von bis zu 31 Jahren untersuchte. Es wurde kein erhöhtes Risiko für Zweitneoplasien im Bestrahlungsfeld festgestellt; bei Männern zeigte sich sogar ein reduziertes Risiko für Prostatakrebs.[40]

Eine taiwanesische Studie mit 257 R0-resezierten Rektumkarzinompatienten der UICC-Stadien I-III identifizierte die perineurale Invasion als signifikanten Risikofaktor für ein frühes Rezidiv innerhalb eines Jahres nach der Resektion, wobei 26,5% der Patienten ein Rezidiv und 12,1% ein lokales Rezidiv entwickelten.[61]

Nors et al. berichteten über ein erhöhtes Rezidivrisiko besonders in den ersten drei Jahren nach der Operation mit stadienabhängigen Rezidivraten[46], was die Notwendigkeit einer längerfristigen Nachsorge auch über fünf Jahre hinaus unterstreicht.

Rezidivlokalisation und Residualtumor

Unter den am Universitätsklinikum Ulm behandelten Lokalrezidivpatienten (n=39) wurden 46,2% (n=18) operativ therapiert, wobei die Mehrheit der Lokalrezidive zentral (44,5%, n=8) und dorsal (27,8%, n=5) lokalisiert waren. Nur ein Lokalrezidiv (5,6%) wurde ventral identifiziert. Unter den nicht operativ behandelten Lokalrezidiven waren dorsale Lokalisationen am häufigsten. Die Assoziation zwischen Lokalisation und Resektabilität ist aufgrund der geringen Fallzahl begrenzt interpretierbar. Eine Studie von Hagemans et al. zeigte jedoch, dass zentrale Lokalrezidive eine höhere Resektabilität aufwiesen, während laterale Lokalrezidive schwerer resezierbar waren.[25]

Aktuell existiert keine einheitliche Klassifikation für Lokalrezidivlokalisationen. Eine systematische Übersichtsarbeit fand acht verschiedene Klassifikationssysteme, die sich alle auf anatomische Lagebeschreibungen stützen.[56] Die Einteilung in dorsale, laterale, ventrale und zentrale Lokalisationen folgt der modifizierten Memorial-Sloan-Kettering-Klassifikation nach Moore et al., die sich mit anderen Systemen überschneidet[43], wobei Suzuki et al. feststellten, dass zusätzlich der Grad der Fixation und Symptome das Gesamtüberleben beeinflussen.[60]

Von den 39 Lokalrezidivpatienten konnten nur bei 27 die Lokalisationen klar zugeordnet werden. Die Analyse deutet auf einen nicht signifikanten Überlebensvorteil für zentral lokalisierte Lokalrezidive hin. You et al. fanden keinen signifikanten Überlebensvorteil für zentrale Lokalrezidive[69], während Yamada et al. eine signifikant längere Überlebenszeit für zentrale im Vergleich zu lateralen Lokalrezidiven beobachteten.[68] Dies könnte auf die Herausforderungen bei der Resektion seitlich infiltrierender Tumore zurückzuführen sein.

Von den elf zentral lokalisierten Lokalrezidiven wurden acht operiert, sechs mit R0-Resektionen. Von den zwölf dorsalen Lokalrezidiven wurden fünf operiert, zwei mit R0-Resektionen. Ein ventral lokalisiertes Lokalrezidiv wurde operiert und R0 reseziert. Ein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Resektionsgraden war nicht signifikant,

jedoch beeinflussten der Resektionsgrad der Primäroperation und die operative Therapie des Lokalrezidivs das Überleben signifikant. Die Analysen von Nagtegaal und Quirke et al. ergaben zudem, dass CRM+-Resektionen eine höhere Lokalrezidivrate und ein schlechteres Gesamtüberleben nach sich ziehen.[44] [51] Die Unterscheidung von therapieinduzierter Fibrose und Tumorgewebe, insbesondere nach Strahlentherapie, bleibt bei der Identifizierung eines Lokalrezidivs eine Herausforderung.[27]

Extern und intern primäroperierte Lokalrezidivpatienten

Unter den untersuchten Lokalrezidivpatienten am Universitätsklinikum Ulm (n=39) wurden 11 Patienten extern und 28 intern primäroperiert. Unter den extern operierten Patienten war ein höherer Anteil männlich (81,2% vs. 64,3%), das Alter bei Erstdiagnose tendenziell höher, und der Primärtumor wies eine geringere Invasivität auf (keine T4-Karzinome vs. 32,1% bei intern operierten). Weniger extern operierte Patienten hatten drei oder mehr befallene Lymphknoten (36,4% vs. 53,5%) und bei keinem wurden postoperativ Metastasen dokumentiert, im Gegensatz zu 21,4% der intern operierten. Alle extern operierten Lokalrezidivpatienten wurden dem Differenzierungsgrad G2 zugeordnet, während bei intern operierten 75% dieser Kategorie angehörten.

Eine R0-Resektion wurde bei allen extern operierten Patienten erreicht, verglichen mit 68,4% der intern Behandelten. Die tiefe anteriore Rektumresektion war sowohl bei extern als auch intern primäroperierten Patienten die häufigste Operationsmethode. Ein transanales Verfahren wurde nur bei intern operierten Patienten dokumentiert. Extern operierte Patienten wurden zügiger nach Diagnosestellung operiert und erhielten häufiger eine adjuvante Therapie nach der Primäroperation. Zentrale Lokalrezidive waren bei extern operierten Patienten häufiger, während intern operierte öfter dorsale Lokalrezidive aufwiesen.

Bei den operierten Lokalrezidivpatienten waren die Gruppen der extern und intern Primäroperierten gleich groß. Keiner der am Lokalrezidiv operierten internen Patienten erhielt eine neoadjuvante Therapie vor der Lokalrezidivoperation, im Gegensatz zu 55,6% der extern

operierten. Fernmetastasen entwickelten 45,5% der extern gegenüber 35,7% der intern operierten Patienten.

Zusammenfassend waren intern primäroperierte Patienten jünger und häufiger weiblich mit fortgeschrittenerem Primärtumor, was etwas von den bereits weiter oben dargestellten allgemeinen epidemiologischen Daten abweicht.[55] Die R0-Resektionsrate und das Fehlen von Metastasen im Verlauf waren bei intern operierten Patienten höher. Ein Zentrumseffekt ist anzunehmen, da Patienten am Universitätsklinikum Ulm fortgeschrittenere Tumorstadien aufwiesen und engmaschigere Kontrollen möglicherweise zu einer früheren Diagnose von Metastasen oder Lokalrezidiven führten. Die Erfahrung in der Lokalrezidivchirurgie am Zentrum könnte ebenfalls eine Rolle spielen, indem schwierigere Fälle häufiger und routinierter operativ angegangen werden.

Die zunehmende Zentralisierung solcher komplexen Fälle wird durch die sinkenden Lokalrezidivraten und erweiterten operativen Möglichkeiten unterstützt, was für einen konzentrierten Erfahrungs- und Wissenszuwachs in spezialisierten Zentren spricht.[5]

4.1 Ausblick

Vielversprechende Ergebnisse zur Optimierung der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik, insbesondere bei der Detektion knöcherner Metastasen, liegen bereits für Ganzkörper-MRT-Untersuchungen vor.[53] [16] Diese Technik bietet außerdem den Vorteil, dass routinemäßig eine cerebrale Bildgebung durchgeführt wird. Dass hier etwa 4,3% der Patienten mit metastatischem Verlauf cerebrale Metastasen hatten, könnte durchaus mehr die selektive Diagnostik bei symptomatischen Patienten als den tatsächlichen Anteil widerspiegeln. Mit dem Ansatz der totalen neoadjuvanten Therapie (TNT), konnte bei ausgewählten Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom ein verbessertes Langzeitüberleben gezeigt werden.[38] Es wurde bereits an anderer Stelle erwähnt, dass ein langes Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Primäroperation die zeitnahe Durchführung einer adjuvanten Therapie verhindern kann, was beim Ansatz der TNT umgangen werden soll. Radiogenomics könnten die Ausbreitungsdiagnostik ebenfalls verbessern und eine individuellere Nachsorge ermöglichen.[48] Eine erhöhte Rate an R0-Resektionen im Vergleich zu konventionell resezierten Lokalrezidiven konnten Kok et al. an bei der Verwendung von bildgestützten Navigationssystemen operierten Patienten demonstrieren.[34]

Weitere, vielversprechende Techniken sind beispielsweise das intraoperative Neuromonitoring[58] und die intraoperative Strahlentherapie.[6]

Die hier erwähnten Techniken sollen einen Eindruck vom stetigen Fortschritt in der (chirurgischen) Medizin verschaffen und die Schwierigkeit verdeutlichen, Ergebnisse aus vergangenen Studien auf die aktuelle Tätigkeit zu übertragen.

Die Ergebnisse des chirurgischen Fortschritts werden in einer Studie von Waters et al. zum Thema Beckenexenterationen deutlich: In der Zeit von 1988 bis 2018 konnte gezeigt werden, dass der Anteil an gastrointestinalen Tumoren über den Zeitraum hinweg deutlich angestiegen ist, insbesondere der Anteil durchgeführter Sacrektomien, lateraler Beckenwandresektionen und Harnableitungen über ein Ileum-Conduit. Weiterhin konnte in der Studie ein deutlich verbessertes Gesamtüberleben sowohl für primär resezierte gastrointestinale Tumoren als auch deren Lokalrezidive mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 75% gezeigt werden. Der Anteil resezierter Lokalrezidive nahm über die letzte Dekade deutlich zu; allerdings hatten dabei Patienten mit Lokalrezidiv eine weiterhin schlechtere Prognose als solche ohne

Lokalrezidiv.[66] Diese Studie betont den Stellenwert der im Rahmen dieser Arbeit separat evaluierten Lokalrezidivpatienten, der wohl auch künftig noch von großem Interesse sein dürfte.

4.2 Schlussfolgerung

Die Abwägung zwischen der Morbidität therapeutischer Maßnahmen und der daraus resultierenden Verbesserung der Überlebensprognose ist essenziell für die Selektion geeigneter Patienten für spezifische Therapien. Die Differenzierung zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen wird in der Analyse von Überlebenszeiten oft vernachlässigt, obwohl signifikante Unterschiede in Pathophysiologie, Molekulargenetik und Therapiestrategien bestehen. Die FOGT-Gruppe empfiehlt aufgrund dieser Unterschiede die Abkehr vom übergeordneten Begriff des kolorektalen Karzinoms.[49] Diese Studie fokussiert sich auf Patienten mit Rektumkarzinom, insbesondere auf solche mit lokalen Rezidiven, und zeigt, dass chirurgisch behandelte Patienten vergleichbare Überlebenschancen als Patienten ohne Lokalrezidiv haben können. Fortschritte in der Chirurgie ermöglichen die lokalisationsunabhängige Resektion von Lokalrezidiven. Wichtige präoperative Überlegungen umfassen das Patientenalter, das Ausmaß der Tumorinfiltration und die TNM-Klassifikation, die die Überlebenszeit beeinflussen können.[36] Die Studie unterstreicht die Notwendigkeit der umfassenden Patientenberatung, basierend auf einer sorgfältigen Überlebenszeitprognose. Der retrospektive Charakter und die begrenzte Patientenzahl limitieren die Möglichkeit, kausale Schlüsse zu ziehen oder die Ergebnisse direkt auf breitere Patientengruppen zu übertragen. Besonders hervorzuheben ist der Einschluss von Patienten im UICC-Stadium IV bei kurativer Primärtherapie, was die Studie zu einem wertvollen Beitrag für die klinische Entscheidungsfindung macht und als Anstoß für weitere Forschung dient. Zukünftige Studien sollten Lebensqualität, Anpassungen an prognostisch relevante Faktoren und die Berücksichtigung weiterer Patientensubgruppen einbeziehen. Kritikwürdig ist die häufige Zitation einer älteren Studie von Camilleri-Brennan und Steele, die das lokal rezidivierende Rektumkarzinom mit Schmerzen und psychosozialen Belastungen verknüpft; es besteht die Notwendigkeit, diese Assoziationen im Licht neuer Therapieformen und verbesserter Diagnostik zu reevaluieren.[8] Angesichts der Erkenntnis, dass auch Jahre nach der Primäroperation noch signifikante Lokalrezidivraten bestehen und selbst fortgeschrittene Fälle operabel sein können, wird die Bedeutung einer konsequenten Nachsorge hervorgehoben. Die Ergebnisse sprechen für die Behandlung komplexer Fälle in spezialisierten Kliniken, um von den dortigen Erfahrungen und Kenntnissen zu profitieren. Eine

Lokalrezidivoperation kann die Prognose deutlich verbessern und sollte stets als primäre Maßnahme erwogen werden.

5. Zusammenfassung

Das Rektumkarzinom zählt weltweit zu den häufigsten Krebstodesursachen. In dieser retrospektiven Arbeit wurden die Häufigkeit und Überlebenszeit des lokal rezidivierenden Rektumkarzinoms nach chirurgischer, kurativ intendierter Intervention untersucht und mit derjenigen von Rektumkarzinompatienten ohne nachgewiesenes Lokalrezidiv unter Berücksichtigung der durchgeführten Tumortherapien am Patientengut der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm untersucht. Es wurden 263 Patienten erfasst, die zwischen dem 01.01.2008 und 31.12.2020 operiert wurden. Die Datengewinnung wurde durch das universitätseigene Tumordokumentationssystem CREDOS (Cancer Retrieval Evaluation and Documentation System) unterstützt anhand von Archivdaten vollzogen und in die Statistiksoftware SPSS exportiert. Im Rahmen einer explorativen Datenanalyse wurden die erhobenen Patienten- und Tumorcharakteristika aufgearbeitet und die Zahl der Lokalrezidivpatienten ermittelt. Die Überlebenszeitanalyse der Patienten mit und ohne Lokalrezidiv erfolgte anhand der Kaplan-Meier-Methode in nach diesen Charakteristika und Therapien unterteilten Subgruppen. Unterstützt wurde die Ergebnisinterpretation per Cox-Regression, Post-hoc-Analysen, Log-Rank- und Tarone-Ware-Tests. 39 Patienten (14,8%) bekamen ein Lokalrezidiv, drei dieser Lokalrezidive wurden nach dem Jahr 2016 diagnostiziert, die meisten Lokalrezidive traten innerhalb der ersten fünf Jahre nach primäroperativer Versorgung auf. Zu 97,3% handelte es sich um Adenokarzinome, a. e. im Sinne der Adenom-Karzinom-Sequenz. Die ermittelten 5-, 10-, 13- und 15-Jahres-Überleben aller Patienten betragen 96,9%, 63,8%, 23,3% und 15,5% (Median: 11,3 Jahre). Für die Patienten ohne vs. mit Lokalrezidiv bedeutet dies 5-, 10-, 13- und 15-Jahres-Überlebensraten von 95,6%, 65,2%, 16,4% und 0 vs. 97,4%, 54,6%, 33,3% und 22,2%. Ein vermuteter Unterschied zwischen diesen Gruppen fiel nicht signifikant aus (p-Wert 0,771). Von 168 Rektumkarzinompatienten entwickelten 16,1% (n=27) ein Lokalrezidiv, während dies bei 12,6% (n=12) der 95 Patientinnen der Fall war. Die Überlebenszeit unterschied sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern, wobei in der Literatur ein hormonell bedingter Überlebensvorteil für Frauen diskutiert wird. 70% der Patienten waren bei Erstdiagnose zwischen 56 und 85 Jahren. Während bei den Patienten ohne Lokalrezidiv ein signifikant längeres Überleben für Patienten unter 66 Jahren bzw. 2,3-fach erhöhtes Sterberisiko für Patienten über 66 Jahren (p-Wert<0,001, 95%-KI [9,0;12,4]) gezeigt werden konnte, war dies bei den Lokalrezidivpatienten

nicht der Fall. Die UICC-Stadien III-IV waren unter den Lokalrezidivpatienten im Vergleich zu den Patienten ohne Lokalrezidiv häufiger repräsentiert, ebenso T3- und T4-Karzinome. Analog zu verfügbaren Literaturdaten wurde ein Trend zum stadienabhängigen Lokalrezidivrisiko beobachtet und für das postoperative UICC-Stadium IV ein signifikanter Überlebensnachteil errechnet. Metastasierende Verläufe (48.7% vs. 17,0%) und ein Trend zur schlechteren Tumordifferenzierung waren unter den Lokalrezidivpatienten häufiger als bei solchen ohne Lokalrezidiv. Pulmonale und hepatische Metastasen waren am häufigsten. Am häufigsten wurde eine tiefe anteriore Rektumresektion als primäroperatives Verfahren durchgeführt (59,0%) und am zweithäufigsten ein abdominoperineales Verfahren (26,2%). Die (hohe) anteriore Rektumresektion wurde unter den Patienten ohne Lokalrezidiv häufiger als bei Patienten mit Lokalrezidiv durchgeführt (10,7% vs. 5,1%). Unter letzteren deutet sich ein Überlebensvorteil für die per (hoher) anteriorer Rektumresektion therapierten Patienten an ($p<0,012$), was möglicherweise mehr durch die Tumorlokalisation als auf das operative Vorgehen per se zurückzuführen ist. Eine R0-Resektion und die operative Lokalrezidivtherapie waren mit einem längeren Überleben assoziiert. Am häufigsten operiert wurden zentral gelegene Lokalrezidive. Bei strahlen- und/oder chemotherapierten Patienten wurde entgegen vergleichbarer Studien kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten beobachtet. Patientenmerkmale und Lokalrezidivrate deuten auf einen Zentrumseffekt (Selektionsbias) hin. Die ermittelten Überlebensraten sind im Vergleich zu den an entsprechender Stelle diskutierten Studien günstig. Der retrospektive Charakter, die geringe Patientenzahl und der monozentrische Ansatz verbieten eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse oder Rückschlüsse auf Kausalitäten. Da Lokalrezidive eine Herausforderung in der onkologischen Therapie darstellen und die Lebensqualität und -dauer beschränken, steht dieser Subgruppe besondere Aufmerksamkeit zu. Durch verbesserte Therapien sind auch fortgeschrittene Lokalrezidive mit Infiltration der Beckenwand noch operabel, und das bei akzeptabler postoperativer Lebensqualität. Angesichts dadurch ausgedehnter Operationen und einer sinkenden Lokalrezidivrate erscheint eine zentrumsbasierte Versorgung von Lokalrezidiven des Rektumkarzinoms sinnvoll. Die chirurgische Therapie bietet weiterhin den einzigen kurativen Ansatz.

6. Literaturverzeichnis

1. Abraha I, Aristei C, Palumbo I, Lupattelli M, Trastulli S, Cirocchi R, De Florio R, Valentini V (2018) Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localised rectal carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2018: CD002102. doi: 10.1002/14651858.CD002102.pub3

2. Al-Issa K, Helft PR (2021) Narrative review of prognosis related communication in advanced cancer patients. Ann Palliat Med 10:9239–9250. doi: 10.21037/apm-21-142

3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492

4. Brown CL, Ternent CA, Thorson AG, Christensen MA, Blatchford GJ, Shashidharan M, Haynatzki GR (2003) Response to Preoperative Chemoradiation in Stage II and III Rectal Cancer. Dis Colon Rectum 46:1189–1193. doi: 10.1007/s10350-004-6714-y

5. Bruns CJ (2023) Zukunftsperspektive in der Chirurgie aus deutscher Sicht. Chirurgie (Heidelb) 94:53–56. doi: 10.1007/s00104-022-01793-7

6. Calvo FA, Sole CV, Rutten HJ, Dries WJ, Lozano MA, Cambeiro M, Poortmans P, González-Bayón L (2020) ESTRO/ACROP IORT recommendations for intraoperative radiation therapy in locally recurrent rectal cancer. Clin Transl Radiat Oncol 24:41–48. doi: 10.1016/j.ctro.2020.06.007

7. Cameron MG, Kersten C, Vistad I, Fosså S, Guren MG (2014) Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable rectal cancer - a systematic review. Acta Oncol 53:164–173. doi: 10.3109/0284186X.2013.837582

8. Camilleri-Brennan J, Steele RJC (2001) The impact of recurrent rectal cancer on quality of life. Eur J Surg Oncol 27:349–353. doi: 10.1053/ejso.2001.1115

9. Chan GHJ, Chee CE (2019) Making sense of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. J Gastrointest Oncol 10:1183–1192. doi: 10.21037/jgo.2019.06.03

10. Chan T, Wiltrout RH, Weiss JM (2011) Immunotherapeutic modulation of the suppressive liver and tumor microenvironments. Int Immunopharmacol 11:879–889. doi: 10.1016/j.intimp.2010.12.024

11. Chou C-L, Tseng C-J, Shiue Y-L (2017) The impact of young age on the prognosis for colorectal cancer: a population-based study in Taiwan. Jpn J Clin Oncol 47:1010–1018. doi: 10.1093/jjco/hyx110

12. Cooper GS, Xu F, Barnholtz Sloan JS, Koroukian SM, Schluchter MD (2012) Management of malignant colonic polyps: A population-based analysis of colonoscopic polypectomy versus surgery. Cancer 118:651–659. doi: 10.1002/cncr.26340

13. Denost Q, Frison E, Salut C, Sitta R, Rullier A, Harji D, Maillou-Martinaud H, Rullier E, Smith D, Vendrely V, on behalf the GRECCAR Group (2021) A phase III randomized trial evaluating chemotherapy followed by pelvic reirradiation versus chemotherapy alone as preoperative treatment for locally recurrent rectal cancer – GRECCAR 15 trial protocol. Colorectal Dis 23:1909–1918. doi: 10.1111/codi.15670

14. Douglas JK, Callahan RE, Hothem ZA, Cousineau CS, Kawak S, Thibodeau BJ, Bergeron S, Li W, Peeples CE, Wasvary HJ (2020) Genomic variation as a marker of response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. Mol Cell Oncol 7:e1716618. doi: 10.1080/23723556.2020.1716618

15. Du D, Su Z, Wang D, Liu W, Wei Z (2018) Optimal Interval to Surgery After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Colorectal Cancer 17:13–24. doi: 10.1016/j.clcc.2017.10.012

16. Engelhard K, Hollenbach HP, Wohlfart K, Von Imhoff E, Fellner FA (2004) Comparison of whole-body MRI with automatic moving table technique and bone scintigraphy for screening for bone metastases in patients with breast cancer. Eur Radiol 14:99–105. doi: 10.1007/s00330-003-1968-7

17. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, Johansson H, Machado M, Hjern F, Hallböök O, Syk I, Glimelius B, Martling A (2017) 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 18:336–346. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4

18. Fahy BN (2019) Prognostication in oncology. J Surg Oncol 120:10–16. doi: 10.1002/jso.25428

19. Fernandez LM, Perez RO (2019) Longer Intervals from Neoadjuvant Therapy to Rectal Cancer Surgery: The Clock is Ticking…. Ann Surg Oncol 26:1957–1958. doi: 10.1245/s10434-019-07343-6

20. Fiol G, Lete I, Nieto L, Santaballa A, Pla MJ, Baquedano L, Calaf J, Coronado P, de la Viuda E, Llaneza P, Otero B, Sánchez-Méndez S, Ramírez I, Mendoza N, "HMT Elegibility Criteria Group" (2023) Associations between Menopausal Hormone Therapy and Colorectal, Lung, or Melanoma Cancer Recurrence and Mortality: A Narrative Review. J Clin Med 12:e5263. doi: 10.3390/jcm12165263

21. Fischer, J., Gunter H, Thomas J, Erik P, Jörg Z, Dorothea B, Thomas K, Helmut W, Sigmar S (2015) Outcome for stage II and III rectal and colon cancer equally good after treatment improvement over three decades. Int J Colorectal Dis 30:797–806. doi: 10.1007/s00384-015-2219-5

22. Gasinska A, Skolyszewski J, Popiela T, Richter P, Darasz Z, Nowak K, Niemiec J, Biesaga B, Adamczyk A, Bucki K, Malecki K, Reinfuss M, Kowalska T (2007) Bromodeoxyuridine labeling index as an indicator of early tumor response to preoperative radiotherapy in patients with rectal cancer. J Gastrointest Surg 11:520–528. doi: 10.1007/s11605-007-0127-x

23. Gérard J-P, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux J-L, Portier G, Bosset J-F, Cadiot G, Bouché O, Bedenne L (2017) Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Dig Liver Dis 49:359–367. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.152

24. Glimelius B (2017) On a prolonged interval between rectal cancer (chemo)radiotherapy and surgery. Ups J Med Sci 122:1–10. doi: 10.1080/03009734.2016.1274806

25. Hagemans JAW, Van Rees JM, Alberda WJ, Rothbarth J, Nuyttens JJME, Van Meerten E, Verhoef C, Burger JWA (2020) Locally recurrent rectal cancer; long-term outcome of curative surgical and non-surgical treatment of 447 consecutive patients in a tertiary referral centre. Eur J Surg Oncol 46:448–454. doi: 10.1016/j.ejso.2019.10.037

26. Haggstrom L, Kang S, Winn R, Putnis S, Nasser E, Chen J, Aghmesheh M, Brungs D (2020) Factors influencing recurrence of stage I–III rectal cancer in regionalAustralia. ANZ J Surg 90:2490–2495. doi: 10.1111/ans.16187

27. Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H (2003) Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer. Surg Oncol Clin N Am 12:993–1013. doi: 10.1016/S1055-3207(03)00091-7

28. Haojun, Miao H, Shanming, Ruan S, Minhe, Shen M (2018) VEGF-C in rectal cancer tissues promotes tumor invasion and metastasis. J BUON 23:42–47. PMID: 29552758.

29. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH (2005) The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? Br J Surg 69:613–616. doi: 10.1002/bjs.1800691019

30. Holmes AC, Riis AH, Erichsen R, Fedirko V, Ostenfeld EB, Vyberg M, Thorlacius-Ussing O, Lash TL (2017) Descriptive characteristics of colon and rectal cancer recurrence in a Danish population-based study. Acta Oncol 56:1111–1119. doi: 10.1080/0284186X.2017.1304650

31. Hong-Da, Pan, Gang, Zhao, Qi, An, Gang, Xiao G (2018) Pulmonary metastasis in rectal cancer: a retrospective study of clinicopathological characteristics of 404 patients in Chinese cohort. BMJ Open 8:e019614. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019614

32. Junginger T, Goenner U, Trinh TT, Heintz A, Lollert A, Blettner M, Wollschlaeger D (2019) The Link Between Local Recurrence and Distant Metastases in Patients With Rectal Cancer. Anticancer Res 39:3079–3088. doi: 10.21873/anticanres.13443

33. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJT, Pahlman L, Glimelius B, Van Krieken JHJM, Leer JWH, Van De Velde CJH (2001) Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. N Engl J Med 345:638–646. doi: 10.1056/NEJMoa010580

34. Kok END, van Veen R, Groen HC, Heerink WJ, Hoetjes NJ, van Werkhoven E, Beets GL, Aalbers AGJ, Kuhlmann KFD, Nijkamp J, Ruers TJM (2020) Association of Image-Guided Navigation With Complete Resection Rate in Patients With Locally Advanced Primary and Recurrent Rectal Cancer: A Nonrandomized Controlled Trial.
JAMA Netw Open 3:e208522. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8522

35. Kreis ME, Straßburg J, Kreis ME (2015) Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms. Martin E. Kreis, Joachim Straßburg (Hrsg.). Springer, Berlin Heidelberg:72-74; 148-150; 182.

36. Lee DJ-K, Sagar PM, Sadadcharam G, Tan K-Y (2017) Advances in surgical management for locally recurrent rectal cancer: How far have we come?
World J Gastroenterol 23:4170-4180. doi: 10.3748/wjg.v23.i23.4170

37. Li W, Xiang XX, Da Wang H, Cai CJ, Cao YH, Liu T (2023) Transanal endoscopic microsurgery versus radical resection for early-stage rectal cancer: a systematic review and meta- analysis. Int J Colorectal Dis 38:e49. doi: 10.1007/s00384-023-04341-9

38. Liu S, Jiang T, Xiao L, Yang S, Liu Q, Gao Y, Chen G, Xiao W (2021) Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Oncologist 26:e1555–e1566. doi: 10.1002/onco.13824

39. Losurdo P, Mastronardi M, De Manzini N, Bortul M (2022) Survival and long-term surgical outcomes after colorectal surgery: are there any gender-related differences? Updates Surg 74:1337–1343. doi: 10.1007/s13304-022-01323-4

40. Martling A, Smedby KE, Birgisson H, Olsson H, Granath F, Ekbom A, Glimelius B (2017) Risk of second primary cancer in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. Br J Surg 104:278–287. doi: 10.1002/bjs.10327

41. Maurer CA, Renzulli P, Kull C, Käser SA, Mazzucchelli L, Ulrich A, Büchler MW (2011) The Impact of the Introduction of Total Mesorectal Excision on Local Recurrence Rate and Survival in Rectal Cancer: Long-Term Results. Ann Surg Oncol 18:1899–1906. doi: 10.1245/s10434-011-1571-0

42. Meining A, Von Delius S, Eames TM, Popp B, Seib HJ, Schmitt W (2011) Risk Factors for Unfavorable Outcomes After Endoscopic Removal of Submucosal Invasive Colorectal Tumors. Clin Gastroenterol Hepatol 9:590–594. doi: 10.1016/j.cgh.2011.02.002

43. Moore HG, Shoup M, Riedel E, Minsky BD, Alektiar KM, Ercolani M, Paty PB, Wong DW, Guillem JG (2004) Colorectal Cancer Pelvic Recurrences: Determinants of Resectability. Dis Colon Rectum 47:1599–1606. doi: 10.1007/s10350-004-0677-x

44. Nagtegaal ID, Quirke P (2008) What Is the Role for the Circumferential Margin in the Modern Treatment of Rectal Cancer? J Clin Oncol 26:303–312. doi: 10.1200/JCO.2007.12.7027

45. Noda K, Umekita N, Tanaka S, Ohkubo T, Inoue S, Kitamura M (2006) [A clinical study of therapy for local recurrent rectal cancer; Artikel auf Japanisch, nur Abstract gelesen]. Gan To Kagaku Ryoho 33:1830–1833. PMID: 17212120

46. Nors J, Iversen LH, Erichsen R, Gotschalck KA, Andersen CL (2024) Incidence of Recurrence and Time to Recurrence in Stage I to III Colorectal Cancer: A Nationwide Danish Cohort Study. JAMA Oncol 10:54-62. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.5098

47. Okamoto K, Sasaki K, Nozawa H, Murono K, Emoto S, Yamauchi S, Sugihara K, Ishihara S (2023) Poor prognosis of young male patients with stage III colorectal cancer: A multicenter retrospective study. J Surg Oncol 129:785-792. doi: 10.1002/jso.27557

48. O'Sullivan NJ, Temperley HC, Horan MT, Corr A, Mehigan BJ, Larkin JO, McCormick PH, Kavanagh DO, Meaney JFM, Kelly ME (2023) Radiogenomics: Contemporary Applications in the Management of Rectal Cancer. Cancers (Basel) 15:e5816. doi: 10.3390/cancers15245816

49. Paschke S, Jafarov S, Staib L, Kreuser E-D, Maulbecker-Armstrong C, Roitman M, Holm T, Harris C, Link K-H, Kornmann M (2018) Are Colon and Rectal Cancer Two Different Tumor Entities? A Proposal to Abandon the Term Colorectal Cancer. Int J Mol Sci 19:e2577. doi: 10.3390/ijms19092577

50. Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, Gama-Rodrigues J, Sousa AHS, Campos FG, Imperiale AR, Lynn PB, Proscurshim I, Nahas SC, Ono CR, Buchpiguel CA (2012) Optimal

Timing for Assessment of Tumor Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Patients With Rectal Cancer: Do All Patients Benefit From Waiting Longer Than 6 Weeks? Int J Radiat Oncol Biol Phys 84:1159–1165. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.096

51. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ, Sebag-Montefiore D (2009) 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 373:821–828. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60485-2

52. Ralston C, Hainsworth A, De Naurois J, Schizas A, George M (2023) Is an uncomplicated postoperative recovery following total pelvic exenteration a more important prognostic factor than achieving R0 in the first 2 years? Colorectal Dis 26:73-80. doi: 10.1111/codi.16817

53. Rashid R, Tahir S, Kakamad F, Omar S, Salih A, Ahmed S, Abdalla S, Naqar S, Salih R, Kakamad S, Mohammed K, Mustafa S, Hassan M, Mohammed S (2023) Whole-body MRI for metastatic workup in patients diagnosed with cancer. Mol Clin Oncol 18:e33. doi: 10.3892/mco.2023.2629

54. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K (2016) Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. Sci Rep 6:e29765. doi: 10.1038/srep29765

55. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut, Berlin: 24–25; 46. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile (Zugriff am 16.11.2023)

56. Rokan Z, Simillis C, Kontovounisios C, Moran BJ, Tekkis P, Brown G (2021) Systematic review of classification systems for locally recurrent rectal cancer. BJS Open 5(3):zrab024. doi: 10.1093/bjsopen/zrab024.

57. Rudolph A, Toth C, Hoffmeister M, Roth W, Herpel E, Jansen L, Marx A, Brenner H, Chang-Claude J (2012) Expression of oestrogen receptor β and prognosis of colorectal cancer. Br J Cancer 107:831–839. doi: 10.1038/bjc.2012.323

58. Samara AA, Baloyiannis I, Perivoliotis K, Symeonidis D, Diamantis A, Tepetes K (2021) Intraoperative neuromonitoring in rectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis 36:1385–1394. doi: 10.1007/s00384-021-03884-z

59. Shida D, Ahiko Y, Tanabe T, Yoshida T, Tsukamoto S, Ochiai H, Takashima A, Boku N, Kanemitsu Y (2018) Shorter survival in adolescent and young adult patients, compared to adult patients, with stage IV colorectal cancer in Japan. BMC Cancer 18:e334. doi: 10.1186/s12885-018-4241-9

60. Suzuki K, Dozois RR, Devine RM, Nelson H, Weaver AL, Gunderson LL, Ilstrup DM (1996) Curative reoperations for locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum 39:730–736. doi: 10.1007/BF02054435

61. Tsai H, Chu K, Huang Y, Su Y, Wu J, Kuo C, Chen C, Wang J (2009) Predictive factors of early relapse in UICC stage I–III colorectal cancer patients after curative resection. J Surgical Oncol 100:736–743. doi: 10.1002/jso.21404

62. Universität Ulm (2023) CREDOS (Cancer Retrieval Evaluation and Documentation System). https://www.uniklinik-ulm.de/comprehensive-cancer-center-ulm-cccu/klinisches-krebsregister/software-eigenentwicklungen/credos-tumordokumentation.html (Zugriff am 16.11.2023)

63. Van Der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, Perez RO, Renehan AG, Van De Velde CJH, Ahlberg M, Appelt A, Asoglu O, Bär M-T, Barroca R, Beets-Tan RGH, Belgers EHJ, Bosker RJI, Breukink SO, Bujko K, Carvalho C, Cunningham C, Creavin B, D'Hoore A, Gérard J-P, Gollins S, Hoff C, Holman FA, Hupkens BJP, Iseas S, Jakobsen A, Keshvari A, Koopal SA, Kusters M, Langheinrich M, Leijtens JWA, Maas M, Malcomson L, Mamedli ZZ, Martling A, Matzel KE, Melenhorst J, Morici ML, Murad-Regadas SM, O'Dwyer ST, Peeters KCMJ, Rosa I, Rossi G, Rutten HJT, Sanchez Loria F, Van Der Sande ME, São Julião GP, Saunders M, Sun

Myint A, Van Der Sluis H, Schiappa R, Scott N, Stoot JHMB, Talsma AK, Terrasson I, Tokmak H, Vaccaro CA, Vahrmeijer AL, Wasowicz DK, Westreenen HL, Winter DC, Wolthuis AM, Zimmerman DDE (2018) Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. Lancet 391:2537–2545. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X

64. Van Leersum N, Martijnse I, Den Dulk M, Kolfschoten N, Le Cessie S, Van De Velde C, Tollenaar R, Wouters M, Rutten HJ (2014) Differences in Circumferential Resection Margin Involvement After Abdominoperineal Excision and Low Anterior Resection No Longer Significant. Ann Surg 259:1150–1155. doi: 10.1097/SLA.0000000000000225

65. Vendrely V, Rivin Del Campo E, Modesto A, Jolnerowski M, Meillan N, Chiavassa S, Serre A-A, Gérard J-P, Créhanges G, Huguet F, Lemanski C, Peiffert D (2022) Rectal cancer radiotherapy. Cancer Radiother 26:272–278. doi: 10.1016/j.canrad.2021.11.002

66. Waters PS, Peacock O, Warrier SK, Wakeman C, Eglinton T, Lynch AC, Frizelle FA, Heriot AG, McCormick J (2019) Evolution of pelvic exenteration surgery– resectional trends and survival outcomes over three decades. Eur J Surg Oncol 45:2325–2333. doi: 10.1016/j.ejso.2019.07.015

67. Wittekind C, Meyer H-J TNM-Klassifikation maligner Tumore, 7. Auflage 2010, 4. korrigierter Nachdruck 2012. UICC and John Wiley & Sons, Ltd.. Wiley-VCH, Weinheim: 10-12; 19; 62; 76; 92;96-98.

68. Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, Chuman Y, Akiba S, Aikou T (2002) Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. Br J Surg 88:988–993. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01811.x

69. You YN, Skibber JM, Hu C-Y, Crane CH, Das P, Kopetz ES, Eng C, Feig BW, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ (2016) Impact of multimodal therapy in locally recurrent rectal cancer. Br J Surg 103:753–762. doi: 10.1002/bjs.10079

70. Zhang L, Shay JW (2017) Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer. J Natl Cancer Inst 109:djw332. doi: 10.1093/jnci/djw332.

71. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2019) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, AWMF, Berlin: 124-129;166. Registrierungsnummer: 021/007OL. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf (Zugriff am 16.11.2023)

Danksagung

Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.