

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR CHIRURGIE  
PROF. DR. HANS JÜRGEN SCHLITT  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PRÄOPERATIVE DIAGNOSTIK, THERAPIE, NACHSORGE UND  
PROGNOSTISCHE FAKTOREN BEIM T1-REKTUMKARZINOM

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Tobias Maximilian Meisinger

2009



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR CHIRURGIE  
PROF. DR. HANS JÜRGEN SCHLITT  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PRÄOPERATIVE DIAGNOSTIK, THERAPIE, NACHSORGE UND  
PROGNOSTISCHE FAKTOREN BEIM T1-REKTUMKARZINOM

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Tobias Maximilian Meisinger

2009

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	PD Dr. Ayman Agha
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Oliver Kölbl
Tag der mündlichen Prüfung:	19.04.2010

Gewidmet

meiner Mutter Martha,  
meinem Vater Johann  
sowie  
meiner Schwester Michaela

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	12
1 Einleitung.....	13
1.1 Definition.....	13
1.2 Epidemiologie.....	13
1.3 Pathogenese.....	15
1.3.1 Allgemeines.....	15
1.3.2 Dysplasie-Karzinom-Sequenz.....	15
1.4 Risiko- und Prognosefaktoren.....	16
1.4.1 Prognosefaktoren nach Carolyn C. Compton.....	16
1.4.2 TNM-Klassifikation.....	19
1.4.3 Tumormorphologie.....	21
1.4.4 Alter.....	21
1.4.5 Differenzierung.....	22
1.4.6 Zweitkarzinom.....	22
1.4.7 Molekulare Prognosefaktoren.....	22
1.5 Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms.....	23
1.6 Tumornachsorge.....	25
2 Fragestellung.....	27
3 Material und Methoden.....	28
4 Ergebnisse.....	29
4.1 Fragebögen.....	29
4.1.1 Präoperativer Patientenstatus.....	29
4.1.1.1 Alter.....	29
4.1.1.2 Tumoranamnese.....	31
4.1.1.3 Klinische Manifestation.....	31
4.1.1.4 Neoadjuvante Therapie.....	32
4.1.2 Präoperative Diagnostik.....	36
4.1.2.1 Rektoskopie und Koloskopie.....	36
4.1.2.2 Abdomensonographie.....	38
4.1.2.3 Computertomographie.....	38
4.1.2.4 Röntgen.....	39

4.1.2.5 Endosonographie.....	39
4.1.2.6 Tumormarker – präoperativ.....	44
4.1.3 Operatives Vorgehen.....	45
4.1.3.1 Operationsmethode.....	45
4.1.3.2 Kontinuitätsherstellung.....	46
4.1.3.3 Protektives Stoma.....	47
4.1.3.4 Komplikationen.....	47
4.1.4 Pathologie.....	47
4.1.4.1 Tumormorphologie.....	47
4.1.4.2 Sicherheitsabstand.....	49
4.1.4.3 Entfernung zur Linea Anocutanea nach pathologischem Befund.....	50
4.1.4.4 TNM-Klassifikation.....	51
4.1.4.5 Stromareaktion.....	56
4.1.4.6 Lymphgefäß- und Veneneinbrüche.....	58
4.1.4.7 Resektionslinien und R-Klassifikation.....	60
4.1.5 Postoperativer Verlauf.....	61
4.1.5.1 Postoperativer Klinikaufenthalt und Komplikationen.....	61
4.1.5.2 Anus präter.....	62
4.1.5.3 Adjuvante Therapie.....	63
4.2 Nachsorge.....	64
4.2.1 Gesamtletalität und Überlebensrate.....	64
4.2.2 Rezidive und Metastasen.....	70
4.2.3 Tumornachsorge.....	72
4.2.3.1 Computertomographie.....	72
4.2.3.2 Abdomensonographie.....	74
4.2.3.3 Röntgen-Thorax.....	75
4.2.3.4 Koloskopie und Rektoskopie.....	76
4.2.3.5 Tumormarker.....	77
5 Diskussion.....	80
5.1 Fragebögen.....	80
5.1.1 Präoperativer Patientenstatus.....	80
5.1.1.1 Alter.....	80
5.1.1.2 Tumoranamnese.....	80
5.1.1.3 Klinische Manifestation.....	80

5.1.1.4 Neoadjuvante Therapie.....	81
5.1.2 Präoperative Diagnostik.....	83
5.1.2.1 Rektoskopie und Koloskopie.....	83
5.1.2.2 Bildgebende Verfahren: Sonographie, CT, Röntgen.....	83
5.1.2.3 Endosonographie.....	84
5.1.2.4 Tumormarker.....	85
5.1.3 Operatives Vorgehen.....	86
5.1.4 Pathologie.....	87
5.1.4.1 Tumormorphologie.....	87
5.1.4.2 Sicherheitsabstände und R-Klassifikation.....	88
5.1.4.3 TNM-Klassifikation.....	88
5.1.4.4 Histologische Tumorklassifikation.....	89
5.1.4.5 Stromaveränderungen.....	90
5.1.4.6 Lymphgefäß- und Veneneinbrüche.....	90
5.1.5 Postoperativer Verlauf.....	91
5.1.5.1 Postoperativer Klinikaufenthalt und Komplikationen.....	91
5.1.5.2 Anus präter.....	91
5.1.5.3 Adjuvante Therapie.....	92
5.2 Nachsorge.....	93
5.2.1 Gesamtletalität und Überlebensrate.....	93
5.2.2 Rezidive und Metastasierung.....	94
5.2.3 Tumornachsorge.....	95
5.2.3.1 CT, Abdomensonographie und Röntgen.....	95
5.2.3.2 Endoskopie.....	96
5.2.3.3 Tumormarker.....	97
6 Zusammenfassung.....	98
7 Anhang.....	100
7.1 Fragebogen zur Datenerhebung.....	100
7.2 Fragebogen an tumornachsortedurchführende Ärzte.....	106
7.3 Lebenslauf.....	107
7.4 Erklärung.....	108
7.5 Danksagung.....	109
8 Literaturverzeichnis.....	110



## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Tumorbedingte Sterbefälle nach Tumorlokalisation
- Abbildung 2: Alter bei Operation
- Abbildung 3: Geschlechterverteilung
- Abbildung 4: Altersverteilung – Gesamt
- Abbildung 5: Altersverteilung nach Geschlecht
- Abbildung 6: Arten der klinischen Manifestation
- Abbildung 7: Präoperative Behandlung
- Abbildung 8: uT-Stadium vor neoadjuvanter Therapie
- Abbildung 9: uT-Stadium nach neoadjuvanter Therapie
- Abbildung 10: uN-Status vor neoadjuvanter Therapie
- Abbildung 11: uN-Status nach neoadjuvanter Therapie
- Abbildung 12: pN-Status nach neoadjuvanter Therapie
- Abbildung 13: Operatives Vorgehen nach neoadjuvanter Therapie
- Abbildung 14: Tumorhöhe ab Anokutanlinie
- Abbildung 15: Topographie des Tumors
- Abbildung 16: Abdomensonographie – präoperativ
- Abbildung 17: Abdomensonographie – Befunde
- Abbildung 18: CT-Befunde
- Abbildung 19: Röntgen-Thorax – präoperativ
- Abbildung 20: Infiltrationstiefe
- Abbildung 21: pT-Stadium der 56 endosonographisch untersuchten Patienten
- Abbildung 22: Lymphknotenbefall
- Abbildung 23: pN-Stadium der 56 endosonographisch untersuchten Patienten
- Abbildung 24: Lymphknotenbefall – nach pathologischer Untersuchung – gesamt
- Abbildung 25: Tumorlokalisation
- Abbildung 26: Rezidive / Metastasen in Abhängigkeit der Tumorlokalisation
- Abbildung 27: Rezidive / Metastasen in Abhängigkeit präoperativ erhöhter CEA-  
und CA 19-9-Spiegel
- Abbildung 28: Operatives Vorgehen
- Abbildung 29: Alter bei Operation nach Geschlecht und Operationsverfahren
- Abbildung 30: Kontinuitätsherstellung

Abbildung 31: Wuchsform  
Abbildung 32: Tumorform  
Abbildung 33: Tumorgröße  
Abbildung 34: Maximaler Tumordurchmesser – Endoskopische und pathologische Bestimmung im Vergleich  
Abbildung 35: Tiefe anteriore Rektumresektion – Sicherheitsabstände  
Abbildung 36: Tumorphöhe ab Anokutanlinie  
Abbildung 37: pT-Stadium  
Abbildung 38: pN-Stadium  
Abbildung 39: pN-Stadium der neoadjuvant (RCT) behandelten Patienten  
Abbildung 40: pN-Stadium der nicht-neoadjuvant behandelten Patienten  
Abbildung 41: Histologische Tumorklassifikation  
Abbildung 42: Differenzierungsgrad  
Abbildung 43: Transanale Vollwandexzision und Grading  
Abbildung 44: Tiefe anteriore Rektumresektion und Grading  
Abbildung 45: Rektumexstirpation und Grading  
Abbildung 46: Ausmaß der entzündlichen Stromareaktion  
Abbildung 47: Art der entzündlichen Stromareaktion  
Abbildung 48: Ausmaß der Stromafibrose  
Abbildung 49: Lymphgefäßeinbrüche  
Abbildung 50: Veneneinbrüche  
Abbildung 51: Rezidive / Metastasen in Abhängigkeit von Lymphgefäß- und Veneneinbrüchen  
Abbildung 52: Resektionsränder  
Abbildung 53: R-Klassifikation  
Abbildung 54: Stationärer Aufenthalt in Abhängigkeit des Operationsverfahrens  
Abbildung 55: Anus präter Anlage nach tiefer anteriorer Rektumresektion und Rektumexstirpation  
Abbildung 56: adjuvante Therapie nach tiefer anteriorer Rektumresektion bzw. Exstirpation  
Abbildung 57: Patientenstatus  
Abbildung 58: Todesursachen  
Abbildung 59: Gesamtüberleben – alle Todesursachen  
Abbildung 60: Gesamtüberleben – Tod infolge Rektumkarzinom

Abbildung 61: Überleben in Abhängigkeit einer neoadjuvanten Therapie  
Abbildung 62: Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus  
Abbildung 63: Überleben in Abhängigkeit des histologischen Gradings  
Abbildung 64: Überleben in Abhängigkeit der Tumorgröße  
Abbildung 65: Überleben in Abhängigkeit des präoperativen CEA-Spiegels  
Abbildung 66: Überleben in Abhängigkeit der Operationsmethode  
Abbildung 67: Rezidive und Metastasen postoperativ – gesamt  
Abbildung 68: Rezidive / Metastasen in Abhängigkeit des operativen Verfahrens  
Abbildung 69: Rezidive / Metastasen in Abhängigkeit des pN-Status  
Abbildung 70: Rezidive / Metastasen in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades  
Abbildung 71: Computertomographie  
Abbildung 72: CT – Befunde und operatives Vorgehen  
Abbildung 73: Abdomensonographie  
Abbildung 74: Sonographie – Befunde und operatives Vorgehen  
Abbildung 75: Röntgen-Thorax  
Abbildung 76: Röntgen – Befunde und operatives Vorgehen  
Abbildung 77: Koloskopie – Rektoskopie  
Abbildung 78: Endoskopie – Befunde und operatives Vorgehen  
Abbildung 79: Tumormarker – CEA  
Abbildung 80: Tumormarker – CA 19-9  
Abbildung 81: erhöhte CEA- bzw. CA 19-9-Spiegel und operatives Vorgehen  
Abbildung 82: Rezidive / Metastasen und erhöhte CEA- und CA 19-9-Spiegel  
Abbildung 83: Erhöhte Tumormarker und Rezidive

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inzidenz kolorektaler Karzinome

Tabelle 2: UICC-Gruppierung

Tabelle 3: 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit des UICC-Stadiums

Tabelle 4: Nachsorgeempfehlungen für Patienten mit Rektumkarzinom

Tabelle 5: Rektumeinteilung

Tabelle 6: Todesursachen

Tabelle 7: Vergleich zwischen CT-Befund und endgültiger Diagnose

Tabelle 8: Vergleich zwischen Sonographiebefund und endgültiger Diagnose

Tabelle 9: Tumornachsorgebefunde: CT, Abdomensonographie und Röntgen-Thorax im Vergleich

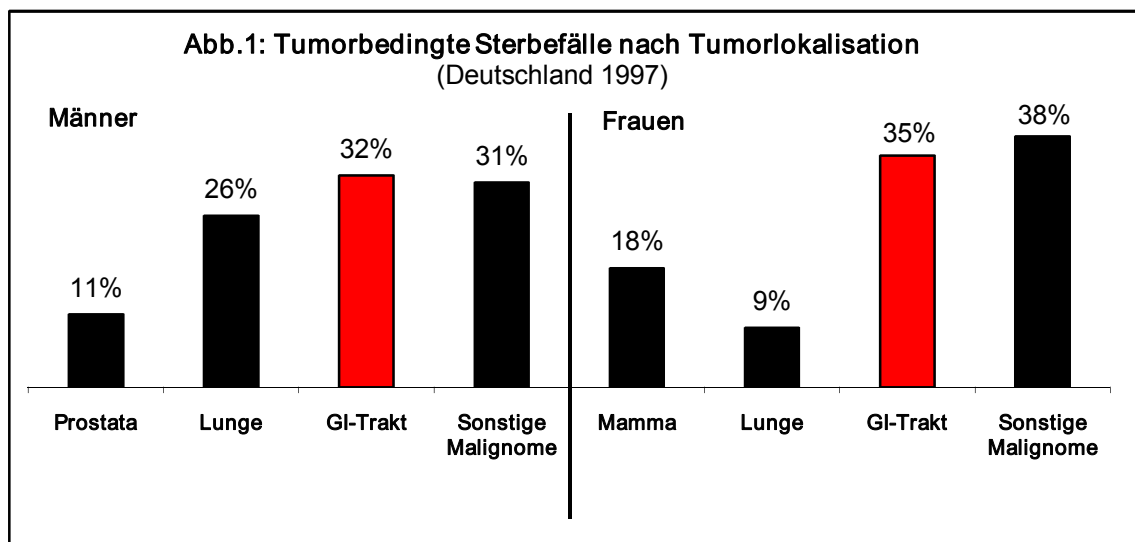
# 1 Einleitung

## 1.1 Definition

Fast 50% aller kolorektalen Karzinome sind im Rektum lokalisiert. Das Rektum erstreckt sich definitionsgemäß, ausgehend von der Linea Dentata – mit dem starren Rektoskop gemessen – bis in eine Höhe von 12 cm, also etwa 16 cm ab Linea Anocutanea. Eine Einteilung des Rektums erfolgt in drei Bereiche, entsprechend oberem, mittlerem und unterem Drittel. Für die Diagnose des Rektumkarzinoms ist der mit dem starren Rektoskop gemessene Unterrand des Tumors entscheidend, d.h., ein Tumor wird auch dann als Rektumkarzinom bezeichnet, wenn seine Hauptmasse im Sigma liegt, der Unterrand jedoch im Rektum lokalisiert ist. <sup>1</sup>

## 1.2 Epidemiologie

In der Reihe der häufigsten Tumorerkrankungen nehmen Kolon- und Rektumkarzinome bei Männern nach Prostata- und Bronchialkarzinom den 3. Platz und bei Frauen nach Mammakarzinom den 2. Platz ein. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen stellen kolorektale Karzinome die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache dar. <sup>2</sup> Auf Platz eins liegt bei Männern das Bronchialkarzinom und bei Frauen Brustkrebs. Gastrointestinale Tumore mit Todesfolge sind nach Kolon, Magen und Pankreas überwiegend im Rektum lokalisiert. <sup>3</sup>



Große geographische und sozioökologische Unterschiede zeigen sich in der Inzidenz. So erkrankten in den „Dritte Welt Ländern“ jährlich wesentlich weniger Menschen an kolorektalen Karzinomen (z.B. Nigeria mit rund 3/100.000) als in den Industrienationen.<sup>4</sup> Die Inzidenz für kolorektale Karzinome liegt in Deutschland bei 27.000/Jahr für Männer und ca. 30.000/Jahr für Frauen. Im Vergleich zu anderen EU-Ländern hat Deutschland somit die höchste Inzidenz.<sup>2</sup> In den USA ergeben sich für den Zeitraum von 1998 bis 2002 folgende Inzidenzzahlen:

<u>Lokalisation</u>	<u>Inzidenz</u> (pro 100.000)	
	m	w
Kolon	43,4	34,5
<b>Rektum</b>	<b>18,7</b>	<b>11,5</b>
Kolon und Rektum	62,1	46,0

Tab. 1 – Inzidenz kolorektaler Karzinome; USA 1998-2002; SEER Cancer Statistics Review<sup>5</sup>

Bei einem geschlechtsunabhängigen Lebenszeitrisko für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms von 6% und einer Gesamtletalität von rund 3%, beträgt das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Männern ca. 67 Jahre und bei Frauen ca. 72 Jahre. Ab dem 40. Lebensjahr verdoppeln sich die Inzidenzraten ca. alle zehn Jahre. Im Gegensatz zum Kolonkarzinom, bei dem von einer etwa gleichmäßigen Geschlechtsverteilung ausgegangen werden kann, verschiebt sich dieses Gleichgewicht speziell für im Rektum lokalisierte kolorektale Karzinome um ca. 20-40 % in Richtung des männlichen Geschlechts, d.h., dass Männer häufiger ein Rektumkarzinom bekommen als Frauen. In Deutschland beträgt die Mortalität für kolorektale Karzinome 30-35/100.000 bei Männern und 20-25/100.000 bei Frauen. Für die USA ergaben sich für den Zeitraum von 1998 bis 2002 Mortalitäten von 24,8/100.000 für Männer und 17,4/100.000 für Frauen, insgesamt somit niedrigere Werte als in Deutschland.<sup>2, 5, 6, 7</sup>

## 1.3 Pathogenese

### 1.3.1 Allgemeines

Obwohl Ernährung und Lebensstil mit der Entstehung kolorektaler Malignome in Verbindung gebracht werden, rechnet man zu den eindeutig identifizierten ätiologischen Faktoren v.a. Vererbung (HNPCC, FAP, Peutz-Jeghers-Syndrom, juvenile Polyposis, Cowden-Syndrom), entzündliche Beckenerkrankungen, Papillomavirus-Infektionen und AIDS.<sup>8</sup>

Als weitere Risikofaktoren werden beschrieben:

- Adenome
- Adenome oder kolorektale Karzinome bei Verwandten
- Früheres kolorektales Karzinom
- CED (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn)
- Uretersigmoidostomie
- Bestrahlung eines gynäkologischen Tumors im kleinen Becken
- Schistosoma-japonicum-Infektion<sup>2</sup>

Ca. 90% der Fälle treten sporadisch auf, entwickeln sich aus adenomatösen Polypen. In etwa 1% liegt eine FAP zugrunde und in 5-10% HNPCC. Adenome machen rund 90% der präkanzerösen kolorektalen Läsionen aus. Werden diese nicht frühzeitig entfernt, können sie im Rahmen der „Dysplasie-Karzinom-Sequenz“ in Karzinome übergehen.<sup>4</sup>

### 1.3.2 Dysplasie-Karzinom-Sequenz

Diese Transformationsprozesse beruhen auf einer Anhäufung multipler Genveränderungen, die zu einer veränderten Funktion der betroffenen Gene und damit zu einer Entartung des Gewebes führen können.<sup>9</sup> Wichtig ist dabei das Zusammentreffen von mindestens fünf bis sieben molekularen Veränderungen. Ein früher Schritt hierbei ist die Mutation des APC-Gens. Das APC-Gen kodiert für das APC-Protein, welches wiederum für die Regulation der Zellproliferation und Zelladhäsion bedeutsam ist. Ein verändertes Gen führt zu einer Störung dieser Prozesse und zu einer Destabilisierung des Zytoskeletts.

Daneben fördert ein Verlust von Methylgruppen durch Hemmung der Chromosomenkondensation die chromosomale Instabilität und ermöglicht so den Übergang in ein Adenom in frühem Dysplasiestadium. Weitere Zellproliferation und Adhäsionsverlust APC-mutierter Zellen werden über eine Mutation des ras-Onkogens initiiert. Die ras-Signalkaskade ist ebenfalls in die Regulation der Zellproliferation integriert. Sie vermittelt extrazelluläre Signalprozesse wie z.B. Wachstumsfaktorstimulation, T-Zell-Aktivierung, Apoptose und Differenzierungsprozesse. Es existieren verschiedene ras-Gene, darunter H-ras, N-ras und K-ras. Letzteres wird v.a. im Entartungsprozess kolorektaler Adenome aktiviert.

Das nächste Ereignis in der Dysplasie-Karzinom-Sequenz ist eine Mutation des DCC-Gens. Diese Mutation ist bei 70% der kolorektalen Karzinome nachweisbar und bewirkt einen weiteren Zelladhäsionsverlust. Wesentlich für den letztendlichen Übergang des dysplastischen in malignes Gewebe ist eine Veränderung des Apoptosegens p53. Dies ist ein wichtiger Transkriptionsfaktor der zellulären Antwort auf zytotoxische Einflüsse. Mit normaler Funktion aktiviert oder supprimiert es die Expression diverser Gene des Zellzyklus und der Zellapoptose. Ist seine Funktion durch Mutation jedoch gestört, kann es zu inadäquater Induktion des programmierten Zelltodes kommen. Dadurch wird den Tumorzellen eine uneingeschränkte Zellteilung und Proliferation ermöglicht, ein wesentliches Kriterium malignen Gewebes.<sup>10, 11, 12, 13</sup>

## **1.4 Risiko- und Prognosefaktoren**

Eine ganze Reihe von Tumoreigenschaften, Patientenkriterien und therapeutischen Vorgehensweisen haben Einfluss auf die Prognose der Patienten. Diese werden im Folgenden genauer erläutert.

### **1.4.1 Prognosefaktoren nach Carolyn C. Compton**

Carolyn C. Compton et al. stellten in ihrem "*College of American Pathologists Consensus Statement 1999*" wichtige prognostische Kriterien für das kolorektale Karzinom zusammen.



Sie unterscheiden dabei 4 Hauptkategorien:

- I. durch statistisch fundierte Studien eindeutig belegte Faktoren
- II A. eingehend untersuchte Faktoren; statistisch noch nicht bewiesen
- II B. vielversprechende Kriterien; Bedeutung in verschiedenen Studien gezeigt, jedoch noch keine ausreichende Datenmenge vorhanden, die eine Zuweisung zu Gruppe I. oder II A. erlauben würde;
- III. unzureichende Studienlage;
- IV. keine prognostische Bedeutung; durch Studien eindeutig belegt;

#### Kategorie I

- lokale Tumorausbreitung (pT-Stadium nach TNM-Klassifikation der American Joint Committee on Cancer AJCC und der Union International Contre le Cancer UICC)
- regionale Lymphknotenmetastasen (pN-Stadium nach TNM-Klassifikation)
- Blut- oder Lymphgefäßeinbrüche
- Residualstadium nach chirurgischer Intervention mit kurativer Zielsetzung (R-Stadium nach TNM-Klassifikation)
- Präoperativer CEA-Spiegel

#### Kategorie II A

- Tumordifferenzierung
- Resektionsränder (frei – tumorinfiltriert)
- Residualtumor nach neoadjuvanter Therapie (ypTNM-Stadium nach TNM-Klassifikation)

#### Kategorie II B

- histologischer Tumortyp
- molekularchemische Aspekte („microsatellite instability“ MSI-H, „loss of heterozygosity“ auf 18q)
- Tumorränder (infiltrierend – scharf begrenzt)

#### Kategorie III

- DNA-Gehalt

- Weitere molekulare Marker:
  - Tumor-Suppressorgene (LOH 1p/p53, LOH 8p, LOH 1p, LOH 5q)
  - Onkogene (K-ras, c-myc)
  - Apoptose-Gene (bcl-2; BAX)
  - "DNA-synthesis-related-genes" (Thymidylatsynthase, Thymidinphosphatase)
  - Transforming growth factors (TGF) und Epidermal growth factor receptor (EGF-R) genes (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , c-erb-b/her2/neu, EGF-R)
  - Cyclin-abhängige Kinaseinhibitor Gene (p27, p21)
  - Angiogenese-related Gene (vascular endothelial growth factor)
  - Adhäsionsmolekül- und Glykoproteingene (CD44, E-cadherin)
  - Matrix-Metalloproteinasen und Inhibitoren (Plasminogen Aktivator vom Urokinase-Typ)
- Perineuralscheidenbefall
- Kapillargefäßdichte
- Tumorzell-assoziierte Proteine bzw. Kohlenhydrate (HLA-I und HLA-II Moleküle, CA 19–9, CA 72–4, Sialyl Le<sup>x</sup>, Sialosyl-Tn, Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp, Plasminogenaktivator Inhibitor 2, Glycoprotein 72, P-glycoprotein, MUC-1 Mucin, E-Cadherin,  $\alpha$ -Catenin, Integrine, Kollagen Typ IV, Gelatinase B (Metalloproteinase-9), Laminin, Tenascin, Phospholipase C, Sekretorische Komponente von IgA, Metallothionein, EGF-R, Gastrin Rezeptor, Somatostatin Rezeptoren, Sucrase-Isomaltase, Cathepsin B, L, D, Ferritin, CD44, Vitamin D Rezeptorprotein, Cytokeratin 20)
- Peritumorale Fibrosierung
- Peritumorale Entzündungsreaktion
- Neuroendokrine Differenzierung
- Proliferationstendenz

#### Kategorie IV

- Tumorgröße
- Makroskopische Tumorform <sup>14</sup>

## 1.4.2 TNM-Klassifikation

Eines der wichtigsten Kriterien ist die TNM-Klassifikation (AJCC/UICC). Diese erfasst neben der Tumorausbreitung auch Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen.

### TNM-Klassifikation (2002)

#### **T Primärtumor**

TX Primärtumor nicht beurteilbar

T0 kein Hinweis auf Primärtumor

Tis Carcinoma in situ (liegt vor, wenn Tumorzellen innerhalb der Basalmembran der Drüsen oder in der Lamina propria nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa feststellbar ist)

T1 Tumor infiltriert Submukosa

T2 Tumor infiltriert Muscularis propria

T3 Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe

T4 Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen und / oder perforiert das viszerale Peritoneum

#### **N Regionäre Lymphknoten**

NX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten

N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

#### **M Fernmetastasen**

MX keine Beurteilung möglich

M0 keine Fernmetastasen vorhanden

M1 Fernmetastasen vorhanden

Für kolorektale Karzinome erfolgte eine Gruppierung (nach UICC) in fünf Stadien:

<b>Stadium 0</b>		Tis	N0	M0
<b>Stadium I</b>		T1	N0	M0
		T2	N0	M0
<b>Stadium II</b>	<b>A</b>	T3	N0	M0
	<b>B</b>	T4	N0	M0
<b>Stadium III</b>	<b>A</b>	T1, T2	N1	M0
	<b>B</b>	T3, T4	N1	M0
	<b>C</b>	Jedes T	N2	M0
<b>Stadium IV</b>		Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 2 – UICC-Gruppierung <sup>2</sup>

Nach dem SEER Cancer Statistics Review des amerikanischen National Cancer Institute ergaben sich für den Zeitraum von 1995 bis 2001 folgende 5-Jahres-Überlebensraten (in %):

<u>UICC-Stadium</u>	<u>Rektumkarzinom</u>		<u>Kolonkarzinom</u>	
	<u>m</u>	<u>w</u>	<u>m</u>	<u>w</u>
lokal (St. I/II)	88,0	87,4	93,7	90,0
lokal fortg. (St. III)	62,5	64,6	70,4	69,0
metastasiert (ST. IV)	7,6	8,2	10,3	10,4
alle Stadien	64,1	65,4	65,1	62,9

Tab. 3 – 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit des UICC-Stadiums <sup>5</sup>

### **G Histopathologisches Grading (Differenzierungsgrad)**

GX Differenzierungsgrad nicht bestimmbar

G1 gut differenziert (>95%)

G2 mäßig differenziert (>50% und <95%)

G3 schlecht differenziert (>5% und <50%)

G4 undifferenziert (<5%)

**R Residualtumor**

- RX keine Beurteilung möglich
- R0 kein Residualtumor
- R1 mikroskopischer Residualtumor
- R2 makroskopischer Residualtumor

**L Lymphgefäßinvasion**

- LX keine Beurteilung möglich
- L0 keine Lymphgefäßinvasion
- L1 Lymphgefäßinvasion

**V Venöse Gefäßinvasion**

- VX keine Beurteilung möglich
- V0 keine venöse Gefäßinvasion
- V1 mikroskopische venöse Gefäßinvasion
- V2 makroskopische venöse Gefäßinvasion <sup>2</sup>

**1.4.3 Tumormorphologie**

Die Tumormorphologie hat nach W. M. Chambers et al. Einfluss auf das Outcome nach lokaler Exzision von Rektumkarzinomen. In einer Studie an 91 Patienten zeigte er, dass die Überlebensrate und die Lokalrezidivrate bei Patienten mit exophytisch wachsenden Karzinomen signifikant besser waren als bei nicht-exophytisch wachsenden Tumoren. Die Gruppe mit exophytisch wachsenden Karzinomen beinhaltete signifikant mehr T1-Stadien und weniger T2- bzw. T3-Stadien und außerdem weniger Venen- und Lymphgefäßinbrüche. <sup>15</sup>

**1.4.4 Alter**

Das Alter scheint keinen wesentlichen Einfluss auf die Prognose der Patienten zu haben. Demetriades et al. untersuchten 136 Patienten mit kolorektalem Karzinom die zwischen 1993 und 1999 mit kurativer Zielsetzung operiert worden waren. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass jüngere Patienten (unter 45 Jahre) eine

vergleichbare Prognose (5-JÜR 85,7%), wie ältere Patienten (45-75 Jahre) (5-JÜR 77,5%) haben. Die Ergebnisse waren für die dritte Gruppe (über 75 Jahre) mit einer 5-JÜR von 62,5% zwar etwas schlechter, jedoch statistisch noch nicht signifikant. <sup>16</sup>

#### **1.4.5 Differenzierung**

Die Bedeutung der Tumordifferenzierung für die Prognose zeigten Angelopoulos et al.. So ergaben sich in ihrer an 54 Patienten durchgeführten Studie 5-JÜR von 33% für gering differenzierte Karzinome, 72% für mittelgradig differenzierte und 78% für gut differenzierte Tumore. <sup>17</sup> Mit abnehmender Differenzierung kommt es also zu einer Verkürzung der 5-Jahres-Überlebensraten.

#### **1.4.6 Zweitkarzinom**

Das Risiko für das erstmalige Auftreten eines kolorektalen Karzinoms erhöht sich bei Befall eines anderen Organs. Bei Zustand nach Endometrium-, Ovarial- oder Mammakarzinom ist mit einem 1,5fach erhöhten Risiko zu rechnen. Ähnliches gilt für das Harnblasenkarzinom. <sup>4</sup>

#### **1.4.7 Molekulare Prognosefaktoren**

Tumorinvasion, -ausbreitung im Gewebe und Metastasierung stehen im Zusammenhang mit der Aktivität proteolytischer Enzyme. Da das maligne Potential von Tumoren von ihrer Fähigkeit abhängt, Matrixkomponenten inklusive der Basalmembran zu zerstören, sind Tumorzellen auf die Synthese und Aktivität matrixdegradierender proteolytischer Enzyme angewiesen. Eine wichtige Rolle spielen hierbei Metalloproteinasen, Cystein-, Aspartyl- und Serinproteasen. <sup>18</sup> Rein qualitativ besteht zwischen den proteolytischen Systemen, die auch unter physiologischen Bedingungen im Körper existieren und denen, die in Tumoren zu finden sind, kein wesentlicher Unterschied. Allerdings werden diese Systeme in Tumoren häufig überexprimiert und daher sind hohe Konzentrationen dieser Enzyme mit

besonders aggressiven Tumoren assoziiert, während in weniger malignen Tumoren eine geringere Expression nachzuweisen ist.<sup>19</sup>

## 1.5 Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms

Ziele der chirurgischen Therapie sind:

- Heilung, lokale Tumorkontrolle, Vermeidung lokoregionärer Rezidive und Metastasen
- Kontinenserhalt bei intakter Sphinkterfunktion und Darmkontinuität
- Unbeeinträchtigte Blasen- und Sexualfunktion

Die Wahl des operativen Vorgehens ist abhängig vom Tumorstadium. Prinzipiell können drei verschiedene Situationen vorliegen:

- Frühstadium: Methode der Wahl ist hier die transanale Abtragung
- kurative Situation: am vorteilhaftesten ist eine tiefe anteriore Resektion mit kompletter Lymphknotendissektion
- palliativ: bei Vorliegen multipler Fernmetastasen ohne Chance auf vollständige Heilung steht die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund

Ergibt die histologische Untersuchung eines endoskopisch R0-entfernten Polypen ein pT1-Karzinom, soll auf eine onkologische Nachresektion verzichtet werden, wenn es sich um eine Low-Risk-Situation bei histologisch karzinomfreier Polypenbasis (R0) handelt. In der High-Risk-Situation ist die radikale chirurgische Behandlung erforderlich, auch wenn die Läsion komplett entfernt wurde. Bei inkompletter Abtragung eines Low-Risk-pT1-Karzinoms soll eine vollständige endoskopische oder lokale chirurgische Entfernung erfolgen. Wenn eine R0-Situation nicht erreichbar ist oder Zweifel am Vorliegen einer pT1-Situation besteht, so ist die onkologisch-chirurgische Resektion erforderlich.<sup>20, 21, 22, 23</sup>

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass die transanale Vollwandexzision ein durchaus geeignetes Verfahren für Rektumkarzinome im Stadium T1 darstellt. Fortgeschrittenere Stadien sollten jedoch anders behandelt werden.<sup>24</sup> Bestätigt wurde dies durch Gonzales et al.. In seiner Untersuchung wurde der Verlauf nach transanaler Exzision weiter verfolgt. 81% der Tumore waren im T1-Stadium, 11% T2 und 4% T3 oder T4. 37% waren gut (G1) und 63% mäßig (G2) differenziert. Die Lokalrezidivrate lag bei 7,4% (zwei Patienten). Bei einem Patienten fan-

den sich Metastasen (3,7%). Daraus folgte er, dass die transanale Exzision eine Alternative zur Resektion darstellt, allerdings unter Voraussetzung einiger Parameter wie Tumorstadium (max. T1) und Differenzierungsgrad (max. G2) sowie einer Tumorgröße unter drei Zentimeter.<sup>25</sup> Dies erscheint in Anbetracht der von anderen Autoren beschriebenen deutlich höheren Lokalrezidivrate als fraglich, bei älteren Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand wohl dennoch erwägenswert.

In einer Studie mit 291 Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium T1 M0 wurden die Rezidivhäufigkeiten nach unterschiedlichen operativen Vorgehensweisen miteinander verglichen. Bei 256 Patienten hat man eine tiefe anteriore Rektumresektion und bei 35 Patienten die transanale Exzision durchgeführt. Niemand wurde neoadjuvant vorbehandelt. Ein makroskopisch sichtbarer Tumorrest (R2) blieb in 17% (6/35) der transanal exzidierten nachweisbar. Alle anderen Eingriffe konnten als R0-Resektionen durchgeführt werden. Fünf Jahre nach ihrer Operation trat bei 12% der transanal exzidierten Patienten und bei 6% der tief anterior resezierten Patienten ein Lokalrezidiv auf. Die 5-JÜR zeigen mit 70% für die schonend operierten Patienten und 80% für die Resektion ebenfalls einen deutlichen Unterschied. Analoge Daten ergaben sich für die „5-Jahre-Krankheitsfreie-Zeit“ mit 64% zu 77% der Resektionsgruppe. In der Studie wurden die Probleme des lokalen Vorgehens deutlich. So ist die transanale Exzision im Vergleich zur tiefen anterioren Resektion mit einer höheren Rezidivrate, kürzeren 5-JÜR (die Patienten der Exzisionsgruppe waren mit durchschnittlich 77 Jahren älter als die Patienten der Resektionsgruppe mit 68 Jahren) und dem Risiko einer nicht vollständig erreichbaren Resektion verbunden.<sup>26</sup>

Mellgren et al. geben die Rezidivrate nach transanaler Abtragung von Rektumkarzinomen im Stadium T1 mit 18% noch höher an.<sup>27</sup> Zusammenfassend ergibt sich, dass die tiefe anteriore Resektion mit Entfernung der Lymphknoten das ausgedehntere Verfahren darstellt, mit dem Vorteil, dass eventuell vorhandene Lymphknotenmetastasen bereits mit entfernt werden, jedoch mit möglichen Nachteilen einer gestörten Stuhlfrequenz, Blasen- und Sexualfunktion. Diese Nachteile treten bei der transanal Resektion nicht auf. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Lymphknoten nicht entfernt werden und dass ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko besteht. Nur ca. ein Drittel der Rektumkarzinome werden im prognostisch vorteilhaften T1-Stadium entdeckt und operiert.<sup>1</sup> Das Risiko für das erneute Auftreten eines primären (metachronen) kolorektalen Karzinoms nach chirurgi-



scher Entfernung eines Karzinoms, liegt nach 10 Jahren bei etwa 2%, nach 15 Jahren bei 3,5% und nach 25 Jahren bei rund 5%.<sup>4</sup> Die 5-Jahres-Überlebensraten nach kurativer chirurgischer Resektion eines Karzinoms liegen bei ca. 80% für im Kolon lokalisierte Karzinome und bei ca. 70-75% für Rektumkarzinome.

Ein Hauptproblem in der Behandlung ist die hämatogene Streuung. Rund 25-35% der kolorektalen Karzinome metastasieren hämatogen, 60-80% davon in die Leber. Die 5-JÜR liegt dann nur noch bei 25-50%. Am zweithäufigsten erfolgt die Metastasierung in die Lunge.<sup>2</sup>

## 1.6 Tumornachsorge

Im Sinne einer kurativen Medizin ist es besonders wichtig, einen eventuell erstmalig auftretenden Primärtumor möglichst früh zu erkennen und im Rahmen der Tumornachsorge Rezidive oder Metastasen zu diagnostizieren. Die Tumornachsorge in Deutschland erfolgt dabei nach besonderen Richtlinien.

<b>Nachsorgeempfehlungen für Patienten mit Rektumkarzinom UICC-Stadium I</b>							
	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung				+			+
Koloskopie*				+			+
* 3 Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich, nach dem fünften Jahr alle drei Jahre Koloskopie							
<b>Patienten mit Rektumkarzinom nach lokaler Exzision oder Polypektomie *<sup>1</sup></b>							
	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	+	+	+	+	+	+	+
Rektoskopie oder Sigmoidoskopie, evtl. Endosonographie	+	+	+				
Koloskopie * <sup>2</sup>				+			+
* <sup>1</sup> nach endoskopischer Abtragung eines gestielten Polypen mit pT1-Karzinom low-risk sind bei tumorfreier Polypenbasis die Nachuntersuchungen nach 12 und 18 Monaten entbehrlich * <sup>2</sup> drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich							

Patienten mit Rektumkarzinom * <sup>1</sup> UICC-Stadium II + III							
	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	+	+	+	+	+	+	+
CEA	+	+	+	+	+	+	+
Abdomen-Sonographie	+	+	+	+	+	+	+
Röntgen-Thorax (in 2 Ebenen)		+		+	+		+
Nach Rektumresektion: Rektoskopie oder Sigmoidoskopie, evtl. Endosonographie	+	+	+		+* <sup>2</sup>	+* <sup>2</sup>	
Koloskopie * <sup>3</sup>				+			+
Spiral-Computertomographie Becken	Drei Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvanter Strahlen-/Chemotherapie)						
* <sup>1</sup> Tumore, die nicht eindeutig dem Rektum oder Sigma zuzuordnen sind (sog. Rektosigmoidkarzinome), werden in der Tumornachsorge wie Rektumkarzinome behandelt.							
* <sup>2</sup> nach adjuvanter Strahlen-/Chemotherapie wegen verzögert auftretender Lokalrezidive							
* <sup>3</sup> drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich, nach dem fünften Jahr Koloskopie							

Tab. 4 – Nachsorgeempfehlungen für Patienten mit Rektumkarzinom <sup>28</sup>

## **2 Fragestellung**

Prinzipiell sind zur chirurgischen Therapie eines Rektumkarzinoms im Stadium T1 zwei verschiedene operative Vorgehensweisen möglich. Zum einen ein radikaleres Vorgehen im Rahmen der tiefen anterioren Rektumresektion und zum anderen, ein wesentlich schonenderes Verfahren im Sinne einer lokalen transanalen Exzision des Tumors. Letzteres ist aus onkologischer Sicht jedoch mit einer höheren Lokalrezidivrate verbunden. Untersucht werden soll nun die Bedeutung der präoperativen Diagnostik, des therapeutischen Vorgehens sowie weiterer Faktoren, die Einfluss auf die Langzeitprognose bei Patienten mit einem Rektumkarzinom speziell im Stadium T1 nehmen.

### **3 Material und Methoden**

In einer retrospektiven Studie wurden die Daten von insgesamt 100 Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium T1 bzw. Tis erhoben. Alle wurden im Zeitraum von 1992 bis einschließlich 2004 mit kurativer Zielsetzung am Universitätsklinikum Regensburg operiert. Die Datenerfassung erfolgte mittels eines speziell angepassten Fragebogens unter Berücksichtigung allgemeiner Patientendaten, wie Alter und Geschlecht, präoperativem, operativem und postoperativem Vorgehen, sowie darüber hinaus tumorpathologischer Aspekte. Die aktuelle Situation wurde zum einen durch telefonische Kontaktaufnahme mit den Patienten bzw. Angehörigen sowie schriftlich mit den behandelnden Ärzten ermittelt. Hierfür wurde ein Fragebogen an die tumornachsorgedurchführenden Ärzte verschickt. Darin waren Angaben zu eventuell aufgetretenen Rezidiven oder Metastasen und den Ergebnissen der jeweils letzten Tumornachsorgeuntersuchungen zu machen.

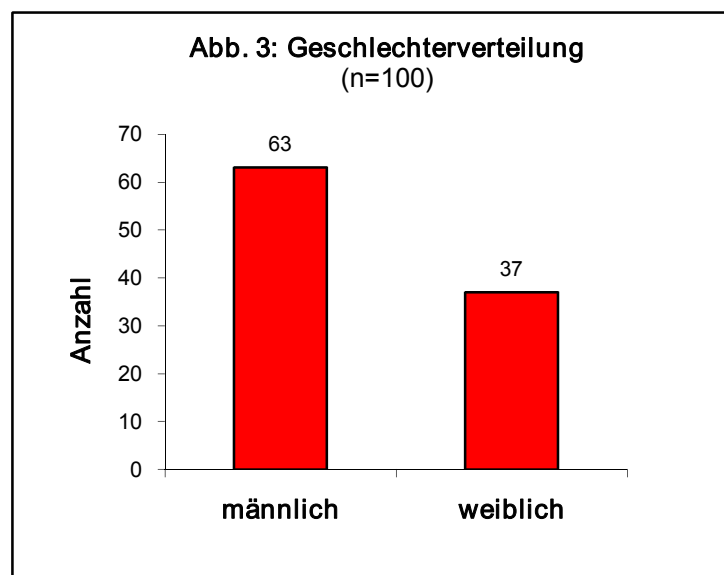
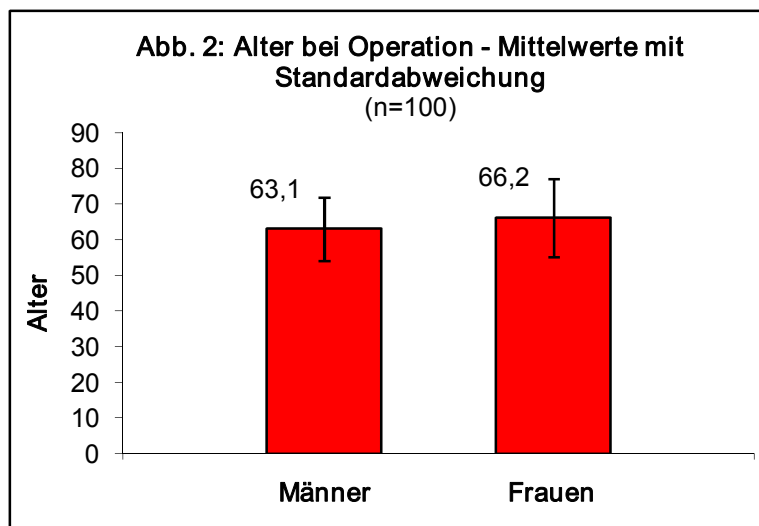
## 4 Ergebnisse

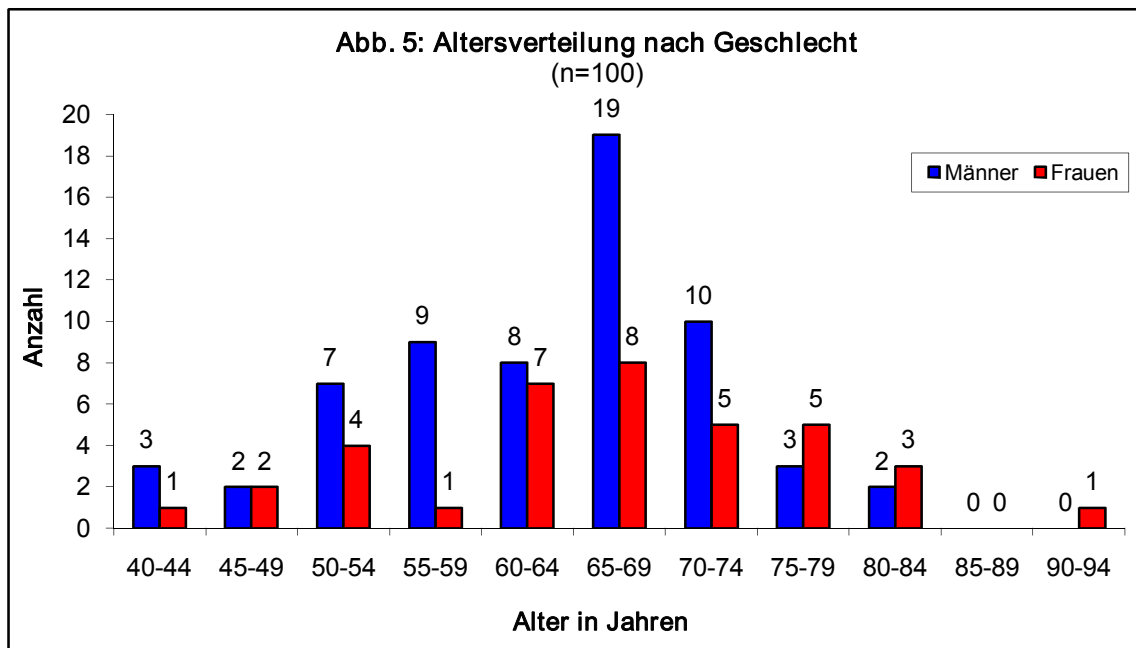
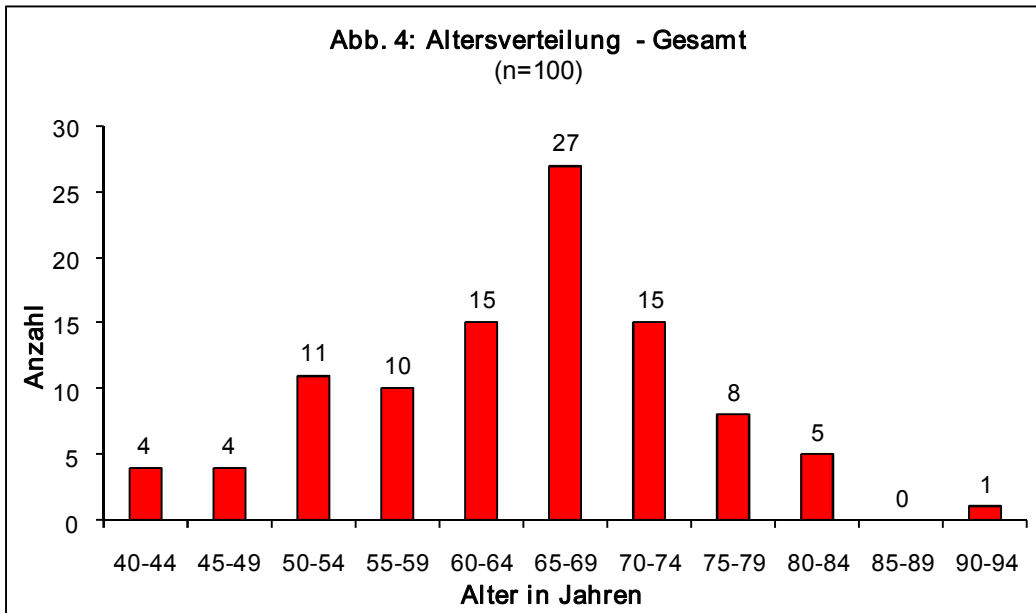
### 4.1 Fragebögen

#### 4.1.1 Präoperativer Patientenstatus

##### 4.1.1.1 Alter

Das Alter aller operierten Patienten lag zwischen 42 und 92 Jahren. Das mittlere Alter betrug 64,3 Jahre. Es wurden 63 Männer und 37 Frauen behandelt. Im Geschlechtervergleich waren die Männer zum Zeitpunkt der Operation bei einem mittleren Alter von 63,1 Jahren zwischen 42 und 81 Jahre alt und die Frauen mit einem Durchschnittsalter von 66,2 Jahren zwischen 43 und 92 Jahre alt. Die Abbildungen 2 bis 5 zeigen die Geschlechterverteilung sowie die Altersverteilung für Männer und Frauen.





Die Altersverteilung nach Geschlecht ähnelt sich prinzipiell. Dennoch zeigt sich, dass gerade in jüngeren Jahren mehr Männer als Frauen betroffen sind. So liegen in der vorliegenden Untersuchung 21 Männer aber nur acht Frauen im Altersbereich zwischen 40 und 59 Jahren. Bezogen auf die jeweilige Gesamtzahl von 63 Männern und 37 Frauen sind dies 33% der Männer und 22% der Frauen. Dieses Bild ist dann im höheren Alter umgekehrt. Im Bereich zwischen 75 und 94 Jahren sind es neun Frauen und fünf Männer. Bezogen auf die Gesamtzahl entspricht dies 8% der Männer und 25% der Frauen. Im mittleren Altersabschnitt (60 bis 74 Jahre) ist das Verhältnis mit 59% (Männer) und 54% (Frauen) in etwa ausgeglichen.

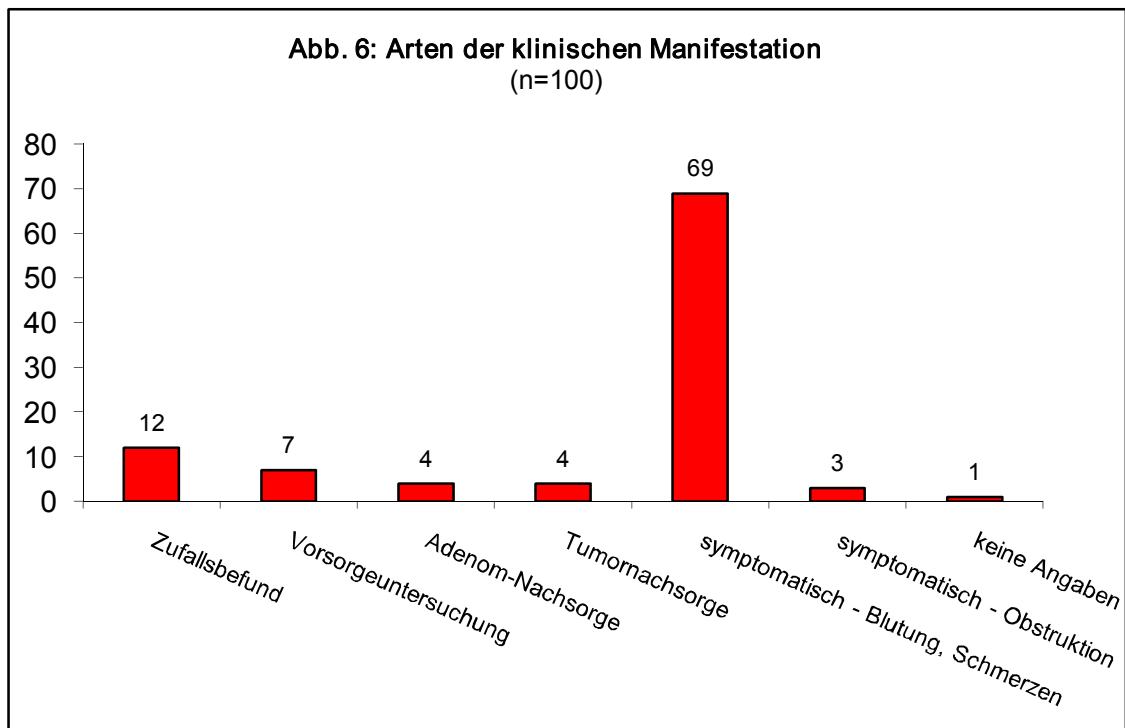
#### **4.1.1.2 Tumoranamnese**

Bei allen 100 Patienten war ein Rektumkarzinom diagnostiziert worden. 85 Patienten waren darüber hinaus tumorfrei. 15 Patienten litten jedoch noch an einem weiteren Karzinom. Dabei handelte es sich in jeweils einem Fall um ein Endometriumkarzinom, ein Harnblasenkarzinom, ein hepatozelluläres Karzinom, ein kleinzelliges Bronchialkarzinom, ein Magenkarzinom, ein Mammakarzinom, ein Nierenzellkarzinom, ein Ovarialkarzinom, ein Prostatakarzinom, ein Schilddrüsenkarzinom und ein Larynxkarzinom, sowie in jeweils zwei Fällen um Sigma- und Zökumkarzinome. Ob bei den Karzinomen Filiae des Rektumkarzinoms oder unabhängige Primärkarzinome vorlagen, konnte aus den vorhandenen Daten nicht abgeleitet werden.

Zusätzlich ist in den Krankengeschichten von 19 Patienten das Vorhandensein von Adenomen dokumentiert. Diese waren bei allen Patienten entfernt worden. Die Anzahl lag zwischen einem und multiplen Adenomen.

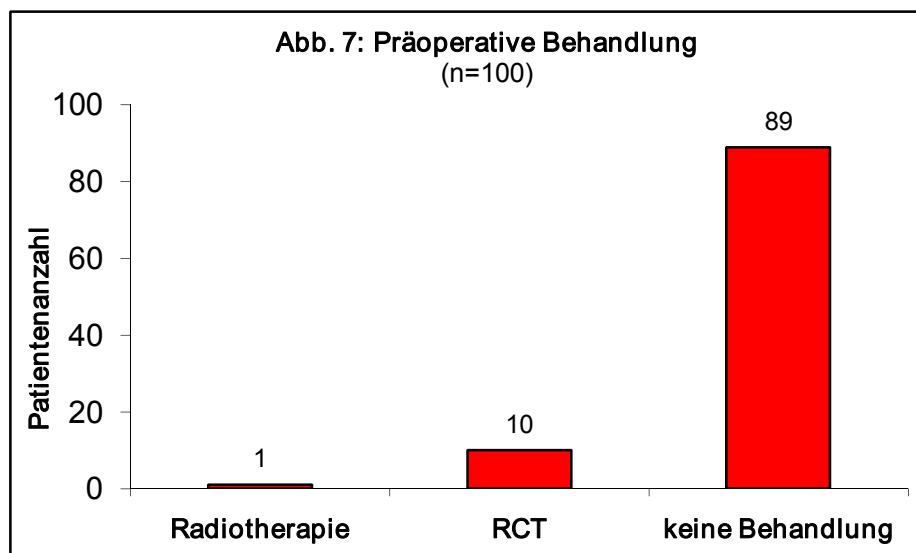
#### **4.1.1.3 Klinische Manifestation**

Im Hinblick auf die Art bzw. die Umstände, unter denen es zur Diagnosestellung kam, zeigte sich, dass im überwiegenden Teil der Fälle (69%) die Patienten ihren Arzt aufgrund bestimmter Symptome – v.a. Schmerzen, blutiger Stuhl – aufgesucht hatten. Drei Patienten (3%) wurden mit obstruktiven Beschwerden mit Obstipation vorstellig, sieben weitere (7%) konnten im Zusammenhang mit Vorsorgeuntersuchungen, vier Patienten (4%) bei Adenom-Nachsorgeuntersuchungen und ebenfalls vier Patienten (4%) bei der Tumornachsorge nach kolorektalem Karzinom diagnostiziert werden. 12mal (12%) kann von einem Zufallsbefund ausgegangen werden. Abbildung 6 gibt einen Überblick über die klinischen Manifestationsarten.



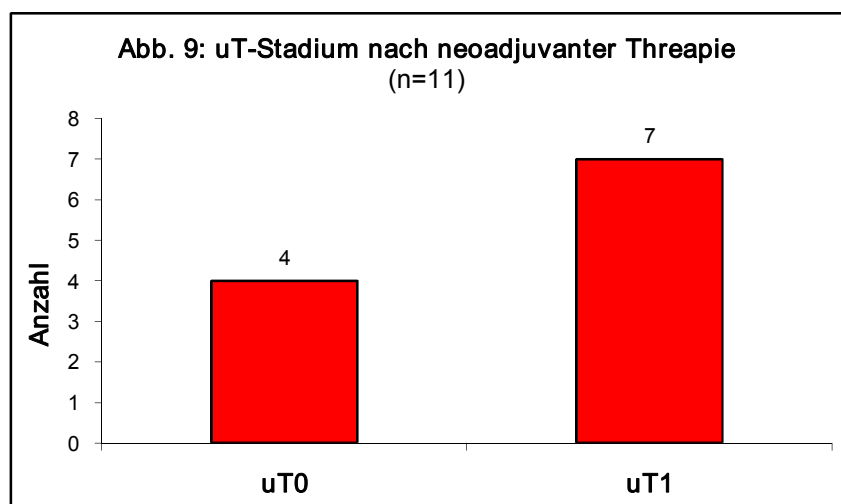
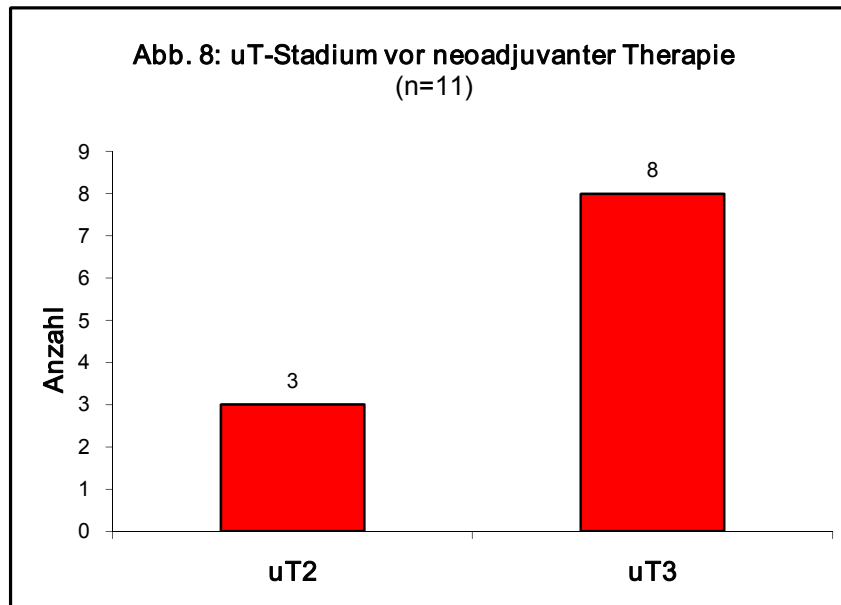
#### 4.1.1.4 Neoadjuvante Therapie

Für die Untersuchung wurden alle Patienten erfasst, für die histologisch maximal ein T1-Stadium ermittelt worden war. Dieses Patientengut verteilt sich auf zwei Gruppen. Die erste Gruppe umfasst Patienten, die endosonographisch bereits primär ein solches Stadium hatten und die zweite Gruppe mit Patienten, welche diesen Status erst nach neoadjuvanter Therapie erreicht hatten. Präoperativ erfolgte bei elf Patienten (11%) eine neoadjuvante Therapie, mit dem Ziel, eine Verbesserung des T-Stadiums zu bewirken, um anschließend das Rektumkarzinom chirurgisch behandeln zu können. Abbildung 7 zeigt die präoperative Situation im Überblick.



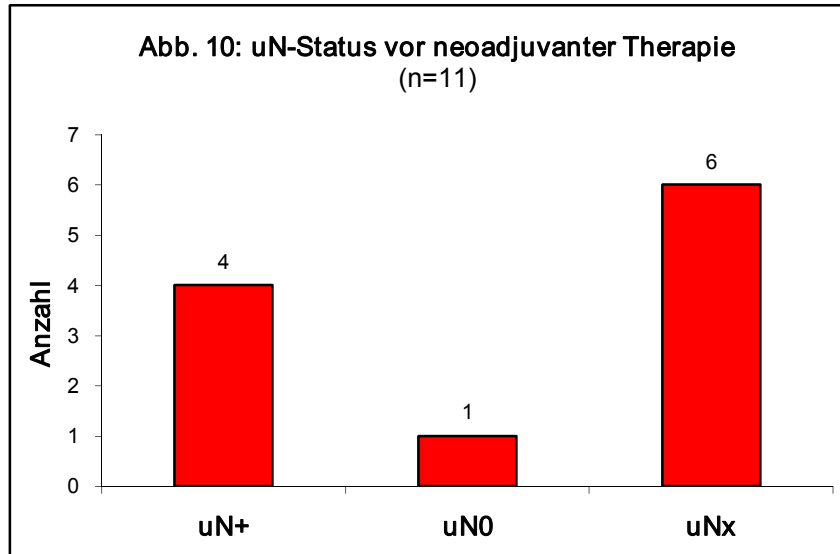


Bei zehn der elf Patienten wurde eine kombinierte Radiochemotherapie (RCT) und in einem Fall eine reine Bestrahlung durchgeführt. Die restlichen 89 Männer und Frauen (89%) konnten direkt operiert werden. Vor Therapiebeginn befanden sich drei (27,3%) der 11 Patienten in einem endosonographisch bestimmten uT2-Stadium und die restlichen acht (72,7%) in einem uT3-Stadium.

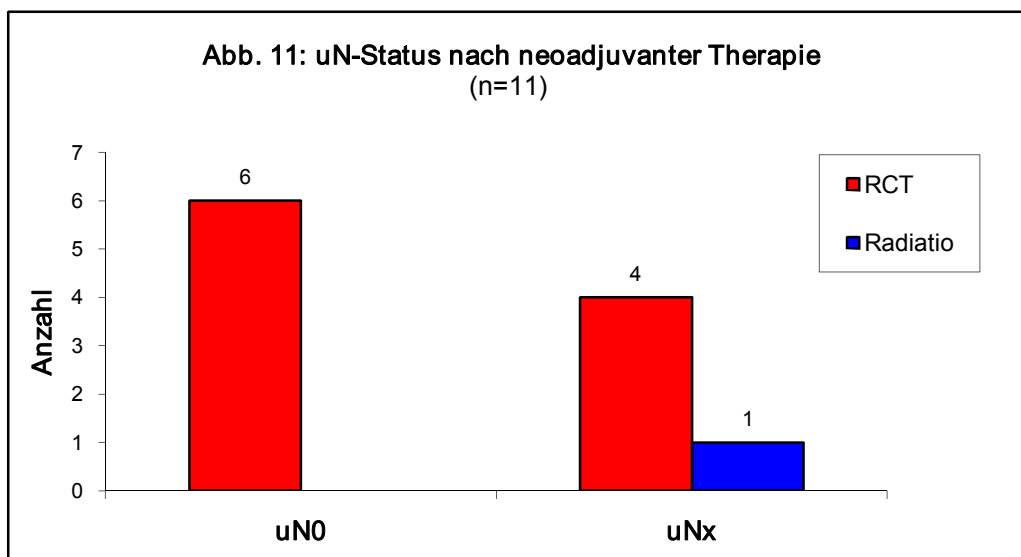


Sieben dieser Patienten, die vor ihrer RCT ein uT3-Stadium hatten, erreichten durch die Therapie ein uT1-Stadium. Ein Patient mit uT3 konnte nachher sogar als uT0 klassifiziert werden. Die initialen drei uT2-Stadien entsprachen postneoadjuvant einem uT0-Stadium.

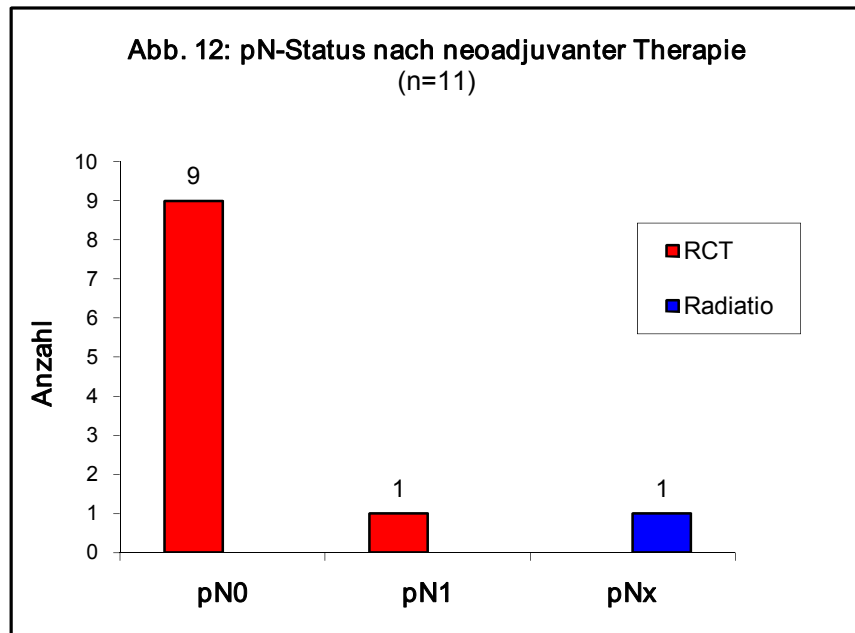
Vor den neoadjuvanten Maßnahmen wurden bei vier Patienten endosonographisch positive Lymphknoten gesehen, einmal uN0 zugewiesen und sechsmal konnten keine Lymphknoten dargestellt werden (Nx). Abbildung 10 zeigt die Situation vor neoadjuvanter Therapie.



Nach neoadjuvanter Therapie wurden die elf Patienten erneut endosonographisch untersucht. Bei keinem erkannte man positive Lymphknoten. Vier der sechs uN0-Patienten und drei der vier uNx-Patienten wurden tief anterior reseziert, die beiden anderen uN0- und der vierte uNx-Patient wurden exstirpiert. Der bestrahlte Patient mit uNx wurde transanal reseziert.

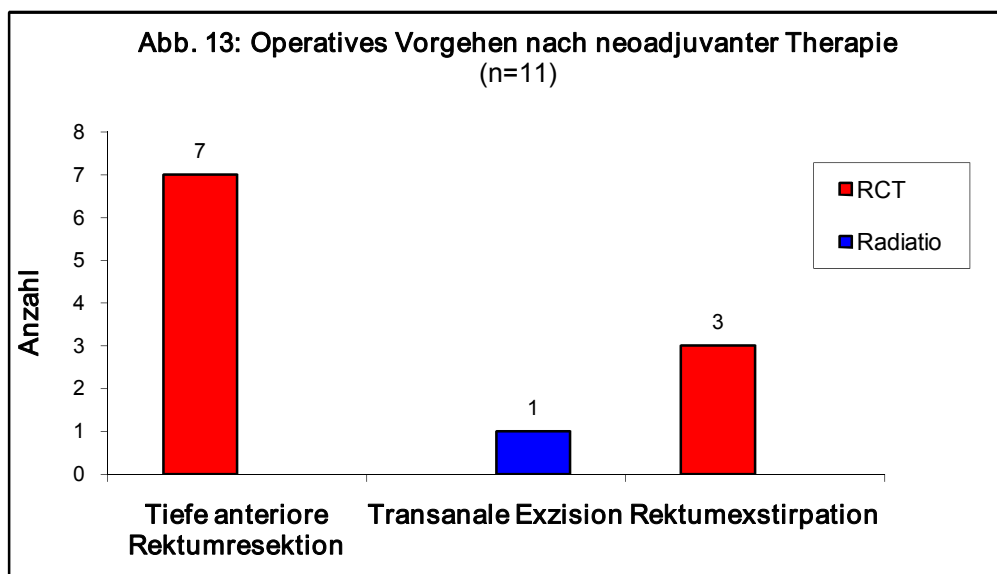


Die postoperative histologische Untersuchung der entnommenen Lymphknoten ergab jedoch in einem Fall positive Lymphknoten.



Es handelt sich um einen Patienten, bei dem eine tiefe anteriore Rektumresektion erfolgt war. Die Diskrepanz zwischen präoperativen endosonographischen und postoperativen histologischen Lymphknotenbefunden wird im Abschnitt „Endosonographie“ eingehender erläutert.

Abbildung 13 zeigt das operative Vorgehen bei den elf neoadjuvant behandelten Patienten.



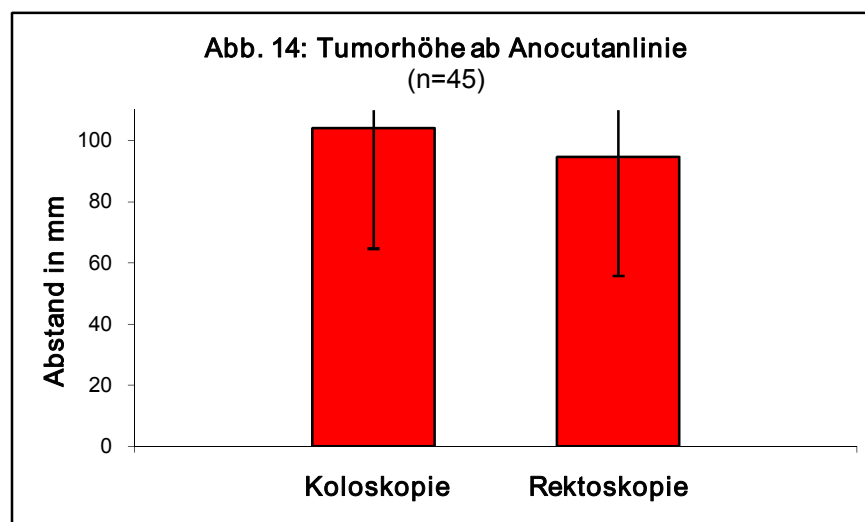
Zehn Patienten (10%) wurden neoadjuvant mit Radiochemotherapie (RCT) behandelt. Bei sieben Patienten (70%) schloss sich eine tiefe anteriore Rektumresektion und bei drei Patienten (30%) eine Rektumexstirpation an. Die transanale Exzision wurde nur einmal nach neoadjuvanter Radiatio durchgeführt. 9,1% der tiefen anterioren Rektumresektionen (7 von 77) und 5,3% der transanal Exzisionen (1 von 19) erfolgten nach neoadjuvanter Therapie.

## 4.1.2 Präoperative Diagnostik

### 4.1.2.1 Rektoskopie und Koloskopie

In 91 Fällen (91%) wurde im Rahmen der präoperativen Diagnostik eine rektoskopische Untersuchung durchgeführt. Die Ergebnisse umfassen alle Patienten, sowohl neoadjuvant behandelte Patienten als auch unbehandelte Patienten. In 79 der 91 erhobenen Befunde fanden sich Angaben zur Tumorphöhe ausgehend von der Anocutanlinie. Die Werte reichen von 10 mm bis zu 160 mm, wobei der Großteil (80,2%) zwischen 30 mm und 140 mm zu finden war. Bei einem Patienten konnte rektoskopisch kein Tumor gesehen werden.

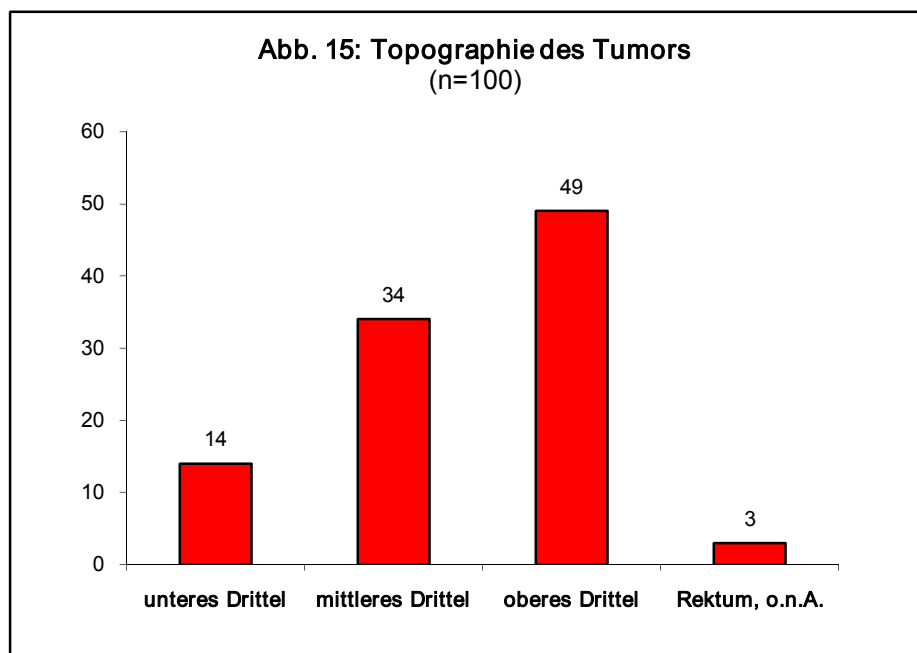
Analog zur rektalen Untersuchung wurde bei 77 Patienten (77%) präoperativ eine Koloskopie durchgeführt. In der Dokumentation von 58 der 77 gespiegelten Patienten finden sich Angaben zur jeweils ermittelten Tumorphöhe, ebenfalls von der Anocutanlinie ausgehend. Die Werte liegen zwischen 0 mm und 200 mm. Bei 45 Patienten wurden beide Untersuchungsmethoden angewandt. Abbildung 14 zeigt die Ergebnisse beider Untersuchungen im Vergleich.



Es zeigte sich, dass die koloskopisch ermittelten Werte häufig höher sind. Der Mittelwert für die Koloskopie liegt mit 104,1 mm um 9,5 mm höher als der Mittelwert der Rektoskopie mit 94,6 mm. Anhand der rektoskopisch und koloskopisch ermittelten Tumorlokalisationen erfolgte die Zuordnung zu einem der drei Rektumdrittel auf Grundlage folgender Unterteilung:

unteres Rektumdrittel	0 cm – 4,0 cm
mittleres Rektumdrittel	4,1 cm – 8,0 cm
oberes Rektumdrittel	8,1 cm – 16 cm

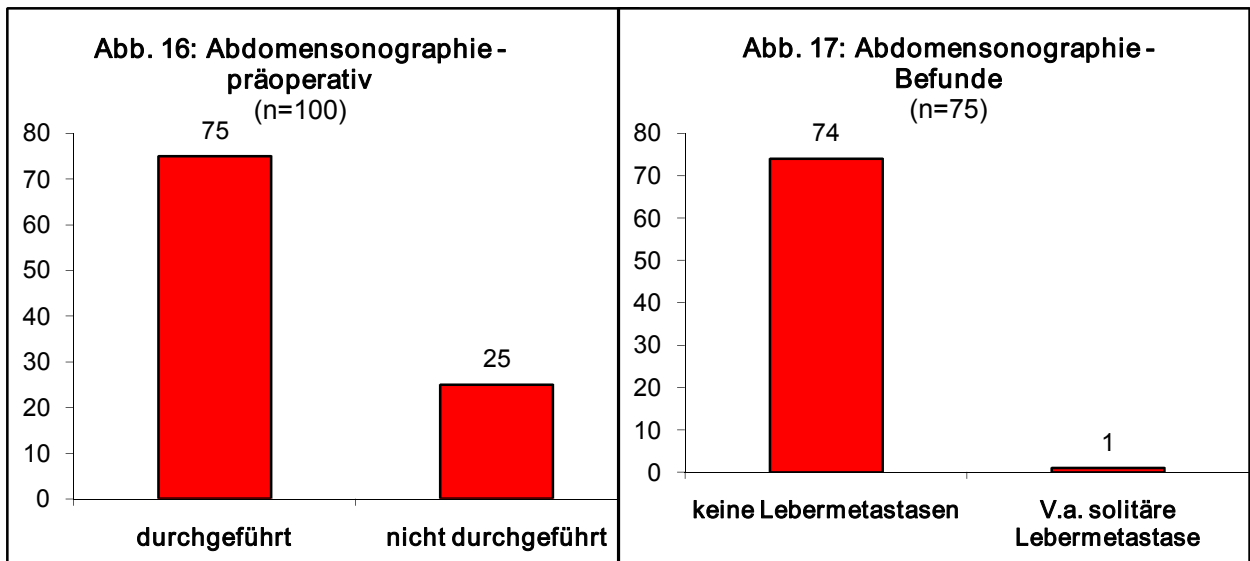
Tab. 5 – Rektumeinteilung; Distanzangaben jeweils ab Anocutanlinie



Knapp die Hälfte aller Karzinome (49%) war im oberen Rektumdrittel lokalisiert, gefolgt vom mittleren Drittel mit 34% und dem unteren Drittel mit 14%.

#### 4.1.2.2 Abdomensonographie

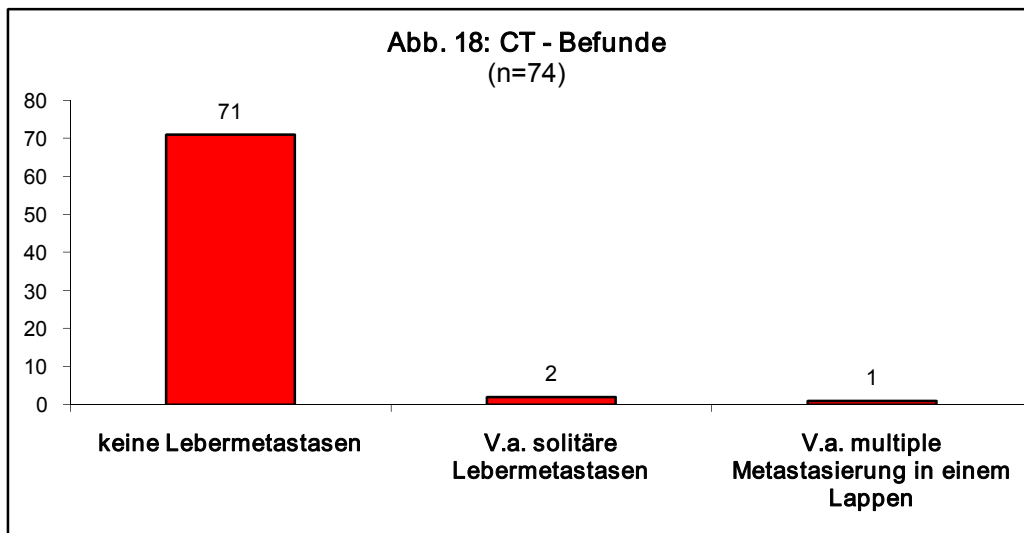
Im Rahmen des präoperativen Tumorstaging wurde neben einer Röntgenaufnahme des Thorax, einem Abdomen-CT auch eine Abdomensonographie durchgeführt.



Ziel des Ultraschalls war die Abklärung eventuell vorhandener Lebermetastasen. 74 Patienten waren frei von Filiae, in einem Fall wurde der Verdacht auf eine solitäre Lebermetastase dokumentiert. Dieser konnte im Abdomen-CT jedoch nicht bestätigt werden.

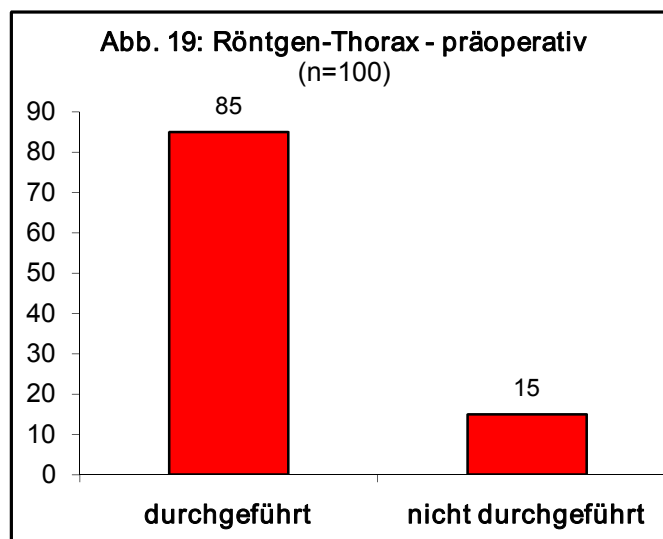
#### 4.1.2.3 Computertomographie

Die Computertomographie bei 74 der 100 Patienten ergab in 71 Fällen eindeutig negative Leberbefunde. Dreimal lag ein Verdacht auf Lebermetastasen vor. Letztendlich konnte bei allen Verdachtsdiagnosen eine Metastasierung des Rektumkarzinoms ausgeschlossen werden. Einer der verdächtigen Leberherde stellte sich schließlich als primäres hepatozelluläres Karzinom heraus.



#### 4.1.2.4 Röntgen

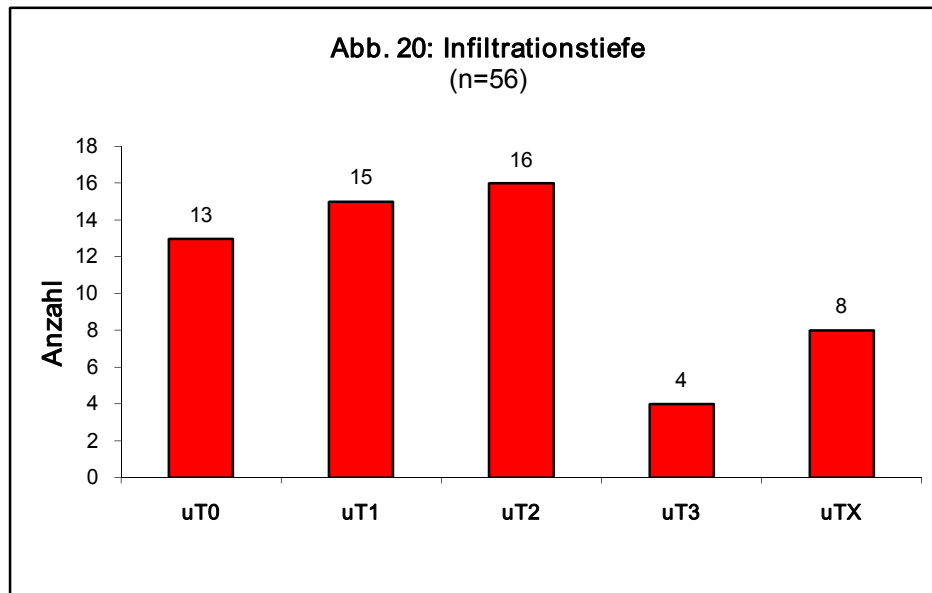
Im Röntgen-Thorax zeigten sich bei keinem der 85 untersuchten Patienten verdächtige Rundherde.



#### 4.1.2.5 Endosonographie

Eine wichtige präoperative Untersuchungsmethode stellt die Endosonographie dar. Mit ihrer Hilfe können verschiedene Tumoreigenschaften wie z.B. Infiltrationstiefe, Lymphknotenbefall oder auch die genaue Lokalisation ermittelt werden. Anzumerken ist jedoch, dass die Befunde nicht immer den tatsächlichen Verhältnissen entsprechen. Die genaue Beurteilung ist v.a. für die exakte Ausdehnung des Tumors oftmals nicht ganz einfach. So kann das endosonographisch ermittel-

te T-Stadium vom wirklichen T-Stadium abweichen. In den vorliegenden Daten sind die Ergebnisse aus 56 durchgeführten (56%) endosonographischen Untersuchungen enthalten. Alle Angaben beziehen sich auf den postneoadjuvanten Zustand. Die Daten aller elf neoadjuvant behandelten Patienten sind berücksichtigt. Bewertet wurden die Infiltrationstiefe des Tumors, ein eventuell nachweisbarer Lymphknotenbefall sowie die Lokalisation. Die Resultate sind in den Abbildungen 20 und 21 zusammengefasst.



uT0 - Tumor nicht nachweisbar

uT1 - Tumor infiltriert Mukosa oder Submukosa

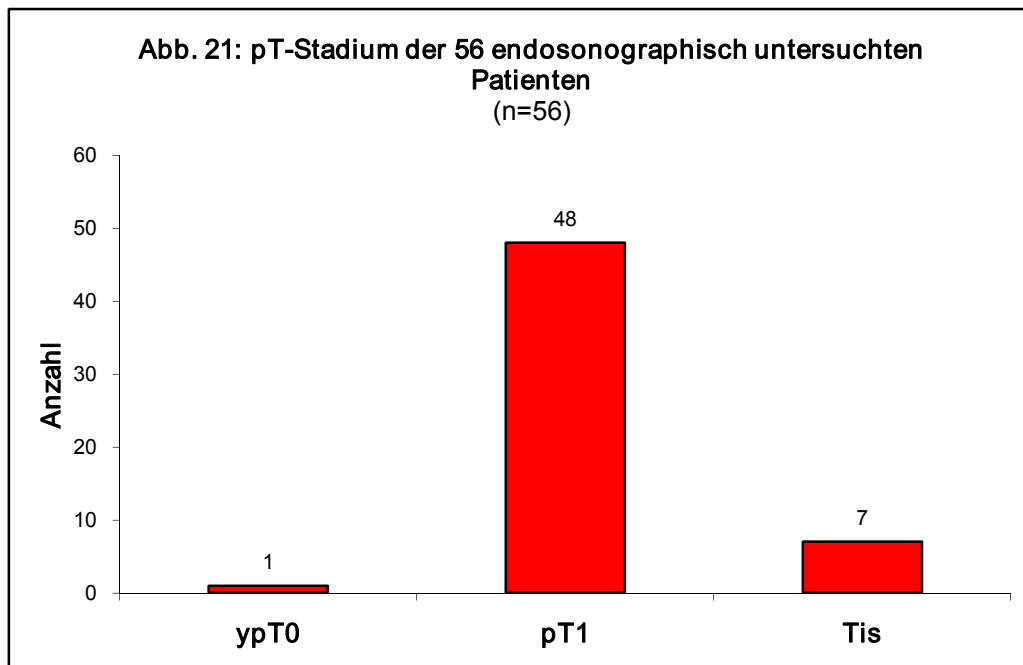
uT2 - Tumor infiltriert Muskularis propria, überschreitet sie aber nicht

uT3 - Tumor überschreitet Rektumwand / Infiltration des perirektalen Fettgewebes

uTx - unbestimmt

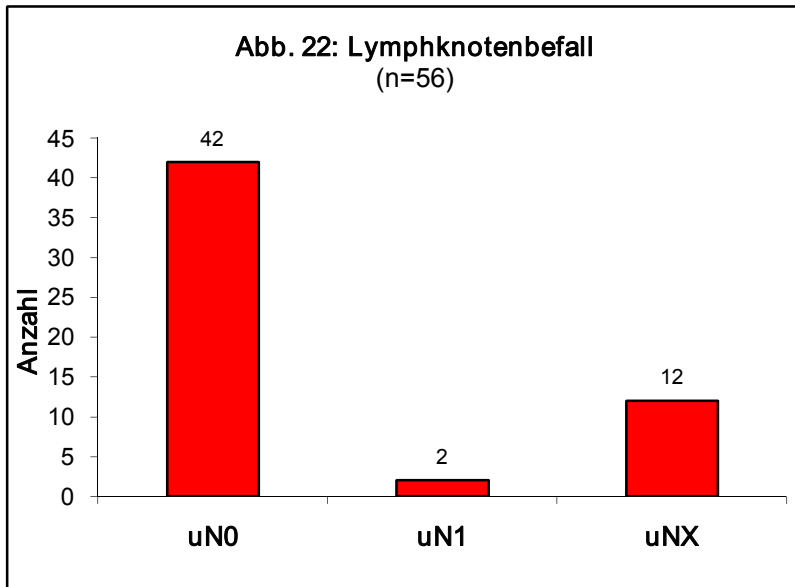
Das endosonographisch bestimmte T-Stadium umfasste alle Stadien mit Ausnahme von uT4. Bei 13 Patienten (23,2%) konnte endosonographisch kein Tumor erkannt werden. 15 Karzinome (26,8%) entsprachen uT1, 16 (28,6%) uT2 und vier (7,1%) uT3. Acht Befunde konnten keinem Stadium sicher zugeordnet werden (uTx). Die hieraus ermittelten uT-Stadien stimmen allerdings nicht immer mit den tatsächlichen Stadien überein, die postoperativ durch die pathologische Untersuchung ermittelt worden waren.





Im Rahmen der endosonographischen Untersuchungen wurde in 16 Fällen (28,6%) ein T2-Stadium und in vier Fällen (7,1%) sogar ein T3-Stadium ermittelt. Nach der pathologischen Untersuchung ergaben sich aber in 48 Resektaten (85,7%) T1-Stadien und in sieben Proben (12,5%) Tis-Stadien, somit also kein einziges T2- oder T3-Stadium. Hinzukommen 13 Patienten, die als uT0 klassifiziert worden waren, obwohl nur ein Patient der 56 untersuchten Personen tatsächlich ypT0 war, d.h., dass zwölf Patienten (21,4%) falsch als uT0 eingestuft worden waren. Letztendlich resultierten aus 56 Untersuchungen 32 (57,1%) falsche T-Stadien. Somit erscheint die präoperative endosonographische Untersuchung mit Bestimmung der Infiltrationstiefe mit Ableitung des T-Stadiums mehr als fraglich.

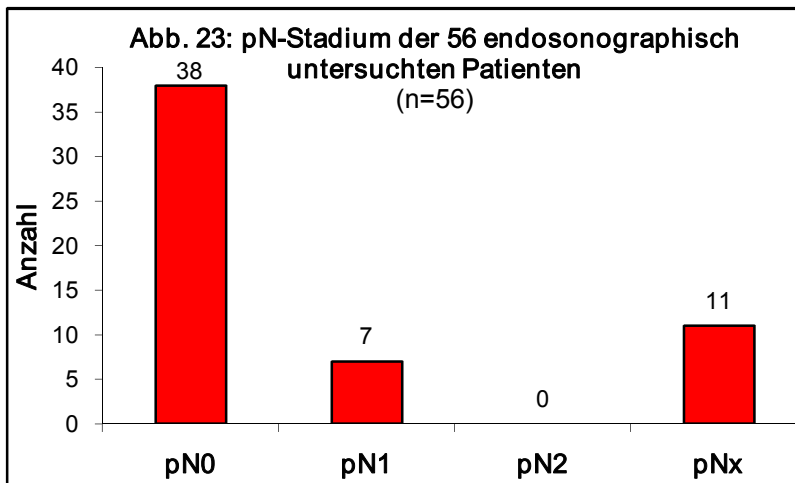
Ähnliche Unstimmigkeiten zeigten sich bei der Bewertung des Lymphknotenbefalls. Mit nur zwei positiven Lymphknotenbefunden bei 56 Untersuchungen – im Vergleich zur postoperativ ermittelten Patientenzahl mit befallenen Lymphknoten von 14 (14%) – zeigt die Endosonographie gerade hier deutliche Unsicherheiten.



uN0: keine Lymphknoten nachweisbar

uN1: Metastasen in 1-3 perirektalen Lymphknoten

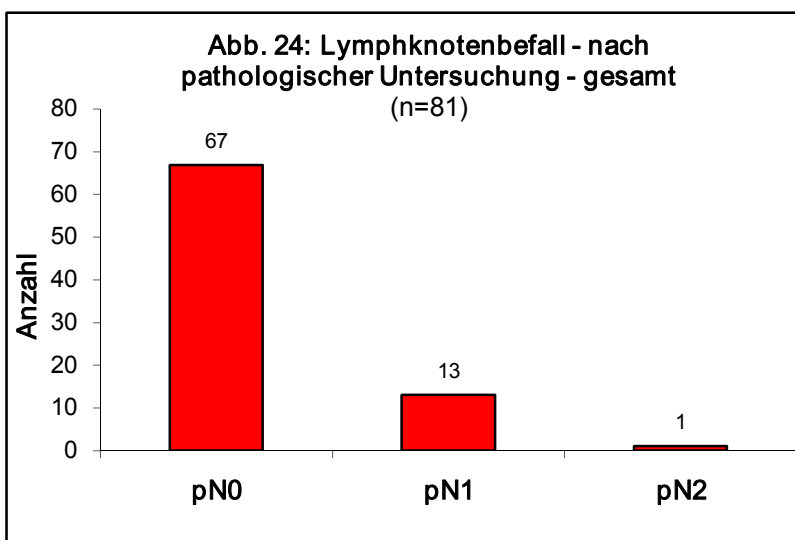
uNx: unbestimmt



pN0: keine Metastasen

pN1: tumornahe, in 1-3 perirektalen Lymphknoten

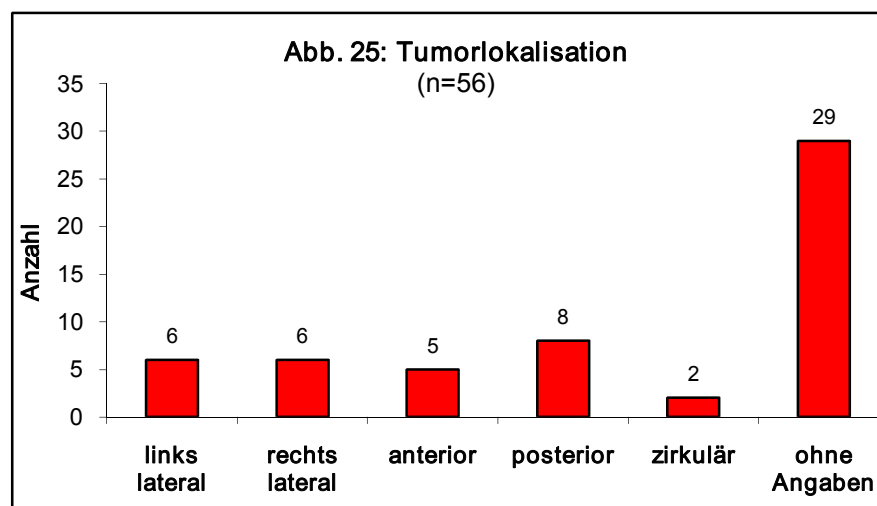
pN2: tumornahe, in > 4 perirektalen Lymphknoten



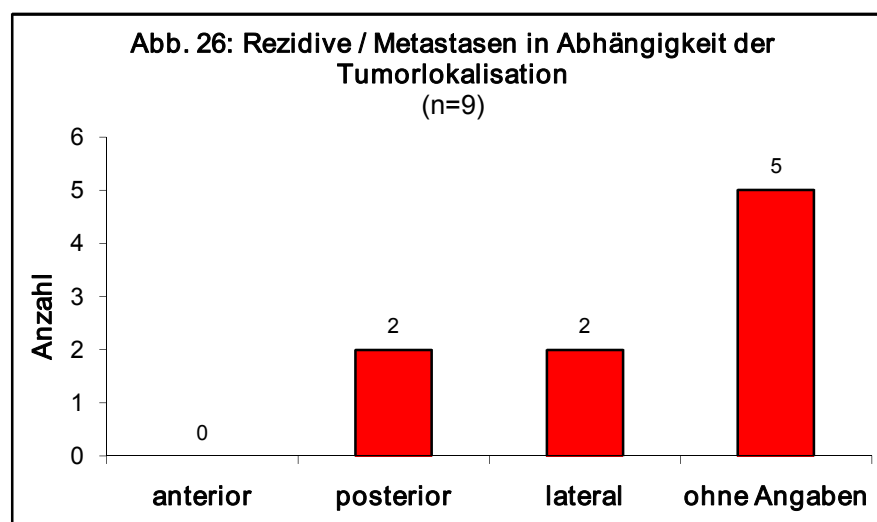
Unter den 56 endosonographisch untersuchten Patienten waren sieben Patienten, bei denen postoperativ positive Lymphknoten gefunden wurden. Dementsprechend hätten in der Endosonographie auch sieben Patienten mit positiven

Lymphknoten gefunden werden müssen. Letztendlich wurde aber nur ein Patient richtig als uN1 eingestuft. Dies entspricht nur 14,3% an richtig bewerteten Befunden. Sechs Patienten (85,7%) wurden also falsch negativ befundet. In einem Fall war es sogar umgekehrt, dass in der Endosonographie Lymphknoten als infiltriert beschrieben worden waren, dies jedoch postoperativ histologisch nicht bestätigt werden konnte.

Angaben zur Lokalisation wurden in 27 Fällen gemacht. Diese verteilen sich, wie Abbildung 25 zeigt, auf links bzw. rechts lateral, anterior, posterior und zirkulär.



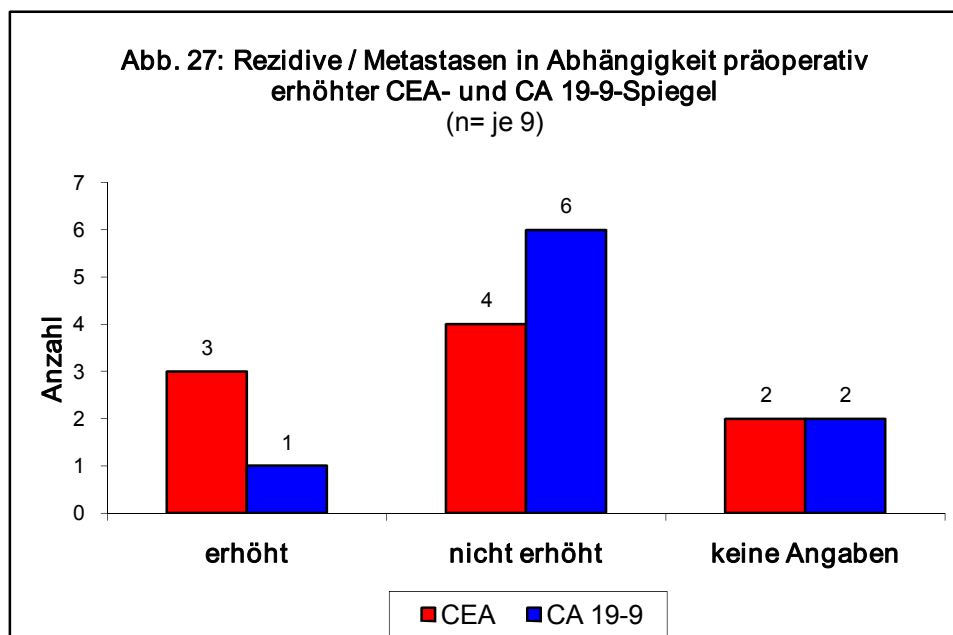
Einen Zusammenhang zwischen Lokalisation und aufgetretenen Rezidiven bzw. Metastasen zeigt Abbildung 26. Von den neun Patienten, bei denen Rezidive bzw. Metastasen nachgewiesen wurden, hatten mindestens zwei (22,2%) ihren Tumor posterior und zwei lateral lokalisiert.



#### 4.1.2.6 Tumormarker – präoperativ

Das Carcinoembryonale Antigen gehört, wie unter Punkt 4.1 der Einleitung erläutert, zu den Kategorie-I-Prognosefaktoren. Der CEA-Spiegel wurde bei 82 Patienten präoperativ bestimmt. 62mal lagen die Ergebnisse mit einer Konzentration unter 2,5 ng/ml im Normbereich. Erhöhte Spiegel konnten bei insgesamt 20 Personen nachgewiesen werden. Der Höchstwert lag bei 12,5 ng/ml, alle anderen zwischen 2,6 ng/ml und 7,7 ng/ml. Elf Patienten (55%) wurden im Zustand nach Rektumkarzinom, RCT, Polypektomie oder Rektumadenom operiert.

Analog zur CEA-Bestimmung erfolgte bei 79 Patienten eine Ermittlung des Tumormarkers CA 19-9. Die Resultate lagen 71mal im Normbereich (<37 U/ml). Viermal wurden erhöhte Werte gefunden, alle in einem Bereich zwischen 49,9 U/ml und 68,2 U/ml. (Einzelwerte: 49,9 U/ml, 53,8 U/ml, 57,5 U/ml, 68,2 U/ml). Bei allen Patienten mit erhöhten CA 19-9-Spiegeln lagen die CEA-Werte im Normbereich. Analog fanden sich bei den 20 Patienten mit erhöhten CEA-Spiegeln keine abnormen CA 19-9-Konzentrationen. Abbildung 27 zeigt die Rezidivsituation in Abhängigkeit der präoperativ erhöhten CEA- und CA 19-9-Werte.



Von den neun Patienten, die später ein Rezidiv bzw. Metastasen bekamen, hatten drei (33%) präoperativ erhöhte CEA-Spiegel und einer (11,1%) einen erhöhten CA 19-9-Wert.

### 4.1.3 Operatives Vorgehen

#### 4.1.3.1 Operationsmethode

In Abhängigkeit der individuellen Situation, v.a. Tumorlokalisierung und Tumorausdehnung, wurde unter drei prinzipiell verschiedenen chirurgischen Vorgehensweisen gewählt. An erster Stelle steht mit insgesamt 77 Patienten (77%) die tiefe anteriore Rektumresektion (TAR). Es erfolgt eine En-bloc-Resektion des Rektums inklusive des Mesorektums und dem Lymphabflussgebiet. Bei sieben Patienten wurde zusätzlich das Sigma und bei einem Patienten das linke Hemikolon entfernt. Diese Eingriffe sind sphinktererhaltend. Die Rektumexstirpation hingegen ist nicht sphinktererhaltend. Sie war viermal (4%) Methode der Wahl, davon zweimal laparoskopisch. Dieses Verfahren ist bei Infiltration des Sphinkterapparates indiziert oder bei Tumoren, die bis zur Linea dentata reichen. Die Freilegung bis zum Beckenboden erfolgt analog der tiefen anterioren Rektumresektion. Im weiteren Verlauf wird der Schließmuskel reseziert und der Beckenboden verschlossen. Im Anschluss erfolgt die Anlage eines endständigen Descendostomas.<sup>29</sup>

Deutlich weniger invasiv konnte bei 19 Patienten (19%) mit einer transanalen Vollwandexzision verfahren werden. Die Verteilung ist zur besseren Übersicht in Abbildung 28 dargestellt.

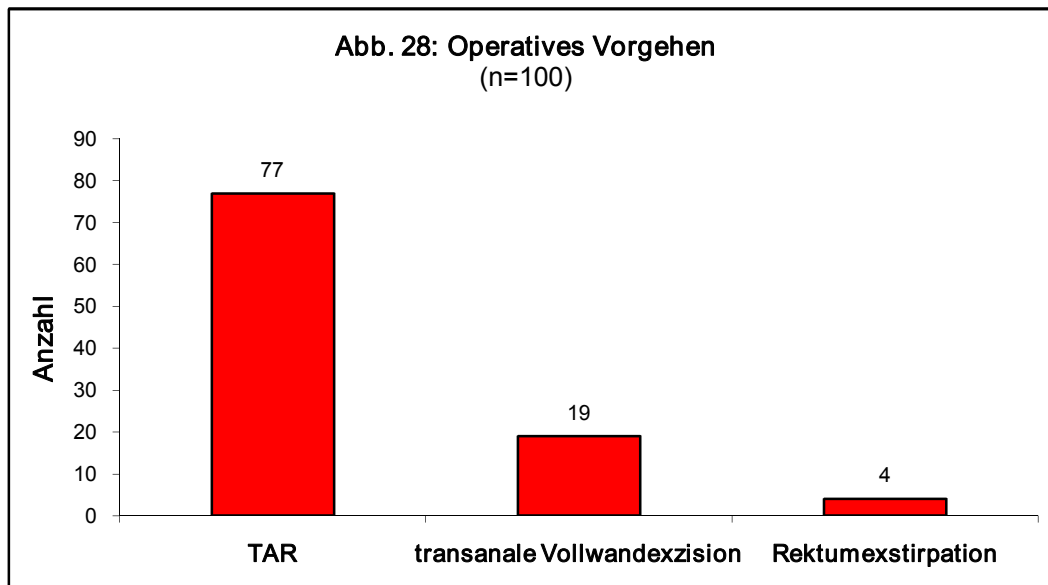
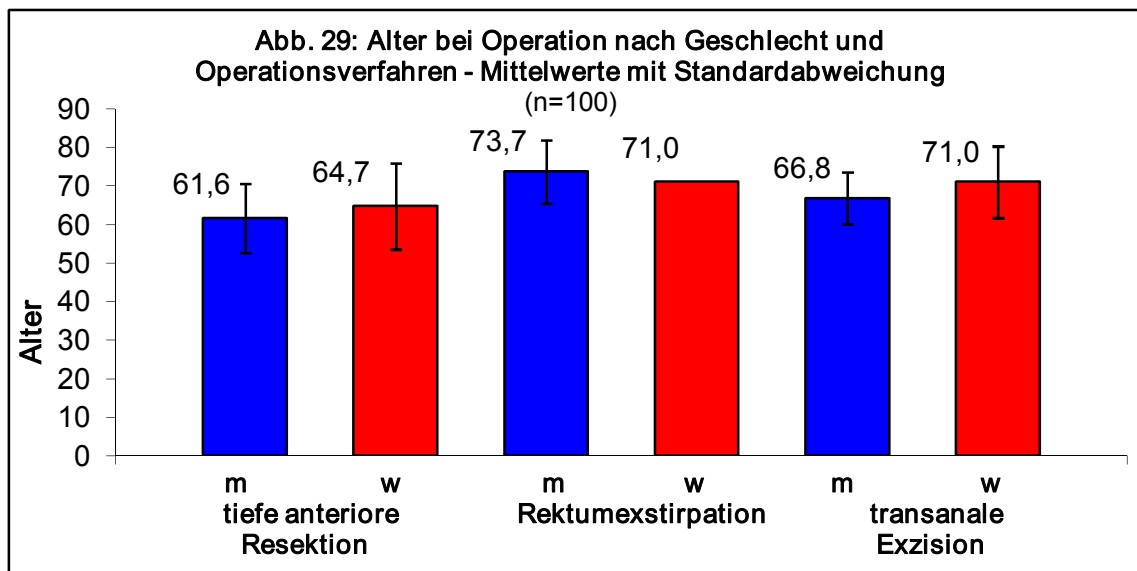


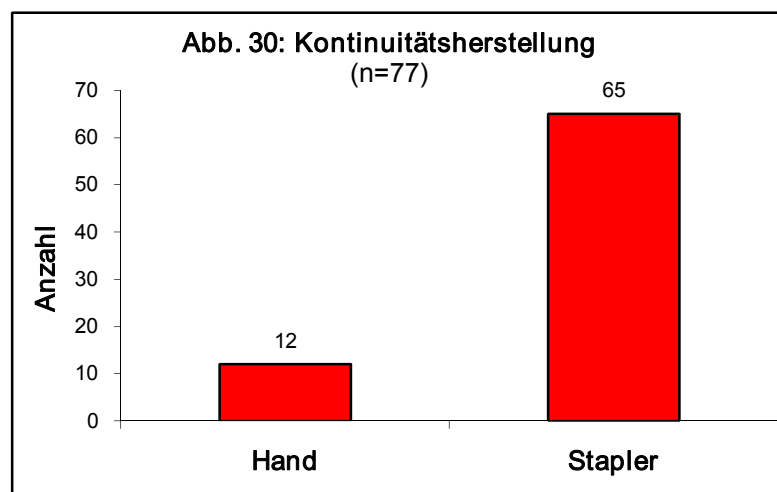
Abbildung 29 zeigt die Altersverteilung und das operative Vorgehen.



Das Durchschnittsalter der Patienten, bei denen eine transanale Vollwandexzision durchgeführt wurde, ist bei den Männern um 5,2 Jahre und bei den Frauen um 6,3 Jahre höher, als bei den Patienten mit tiefer anteriorer Resektion. Das Alter der vier Patienten mit Rektumexstirpation ist mit 73,7 Jahren bei den Männern und 71,0 Jahren bei den Frauen am höchsten.

#### 4.1.3.2 Kontinuitätsherstellung

Intraoperativ war bei 77 Patienten eine Kontinuitätsherstellung nötig. Diese erfolgte in zwölf Fällen (15,6%) per Handnaht, viermal davon per anal. 65 Patienten (84,4%) wurden durch die Stapler-Technik versorgt. Bei 23 Patienten (23%) war die Kontinuität aufgrund des operativen Vorgehens (Vollwandexzision, Exstirpation) nicht unterbrochen worden.



#### 4.1.3.3 Protektives Stoma

Zum Schutz der Anastomose wurde 36mal (36%) ein protektives Ileostoma angelegt. 64 Patienten kamen ohne dieses Vorgehen aus.

#### 4.1.3.4 Komplikationen

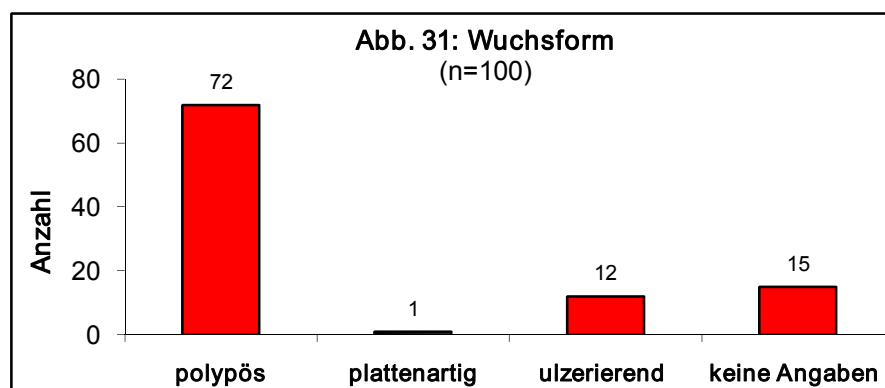
In einer Operation (1%) wurde der Tumor intraoperativ eröffnet. Gefährlich ist dies deshalb, weil dadurch eine Verschleppung von Tumorzellen denkbar wäre. Im vorliegenden Fall konnte dies jedoch nahezu ausgeschlossen werden, da es nur zu einer sehr oberflächlichen Inzision gekommen war.

#### 4.1.4 Pathologie

##### 4.1.4.1 Tumormorphologie

Bei fast allen Tumoren wurden makroskopische Parameter wie Größe, Tumorform und Wuchsform ermittelt. Diese Angaben entstammen zum Teil den präoperativen Untersuchungsergebnissen aus Koloskopie, Rektoskopie und Endosonographie, jedoch auch den postoperativen pathologischen Untersuchungen am Resektionspräparat.

Die meisten Tumore waren polypös. Dieses Wachstum wurde bei 72 Patienten (72%) gefunden. Zwölf Karzinome (12%) entwickelten sich ulzerierend und ein Karzinom eher plattenartig. Ausbreitung und Tumorform wurden in 18 Fällen beschrieben. Zehnmal (10%) dehnten sich die Tumore semizirkulär, sechsmal zirkulär und zweimal insulär aus. Die Ergebnisse sind graphisch in den Abbildungen 31 und 32 wiedergegeben.



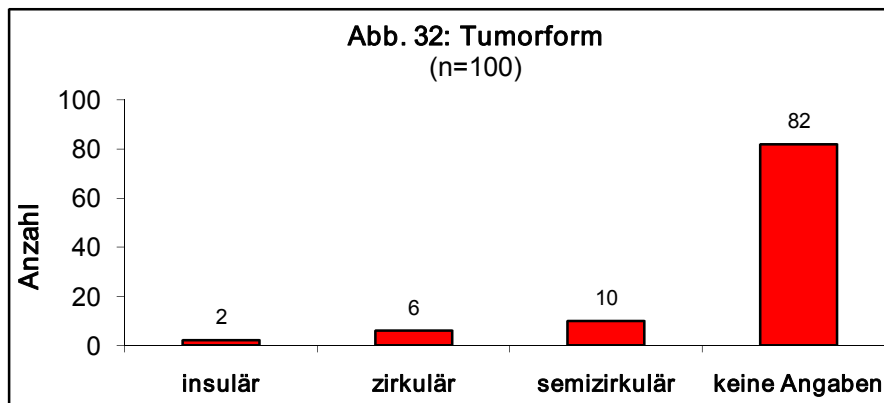
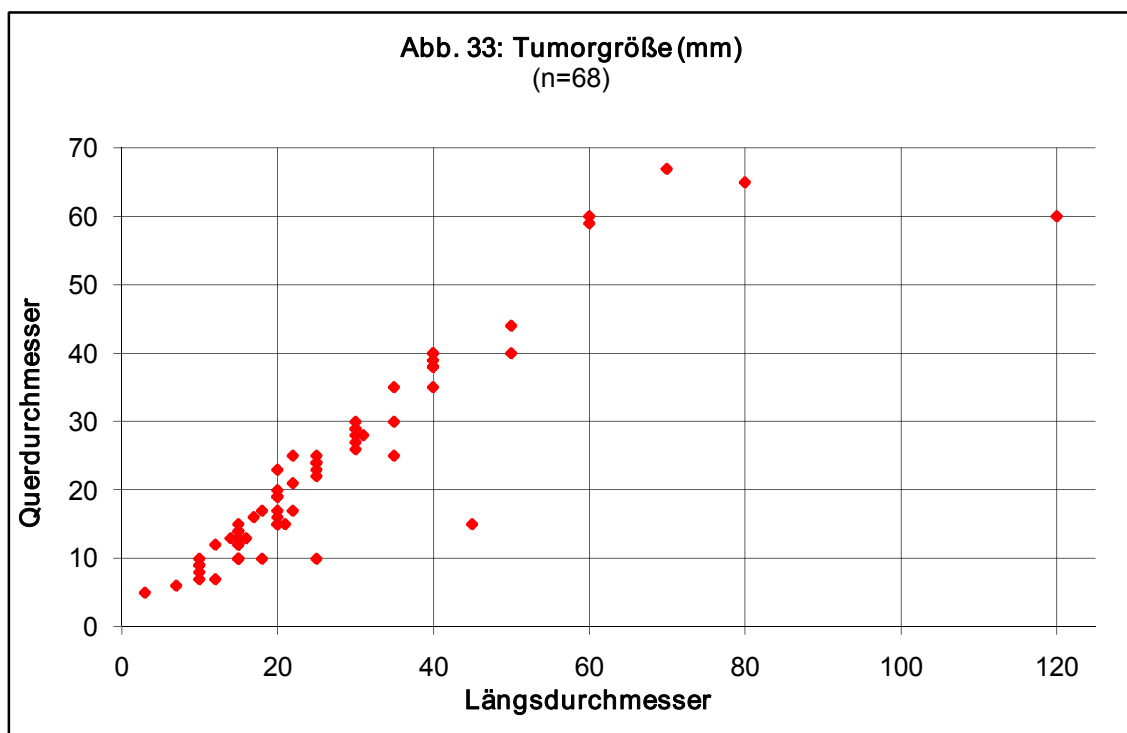


Abbildung 33 zeigt die Tumorgrößen unter Angabe der jeweils größten Quer- und Längsdurchmesser. Diese Daten konnten für 68 Tumore ermittelt werden.

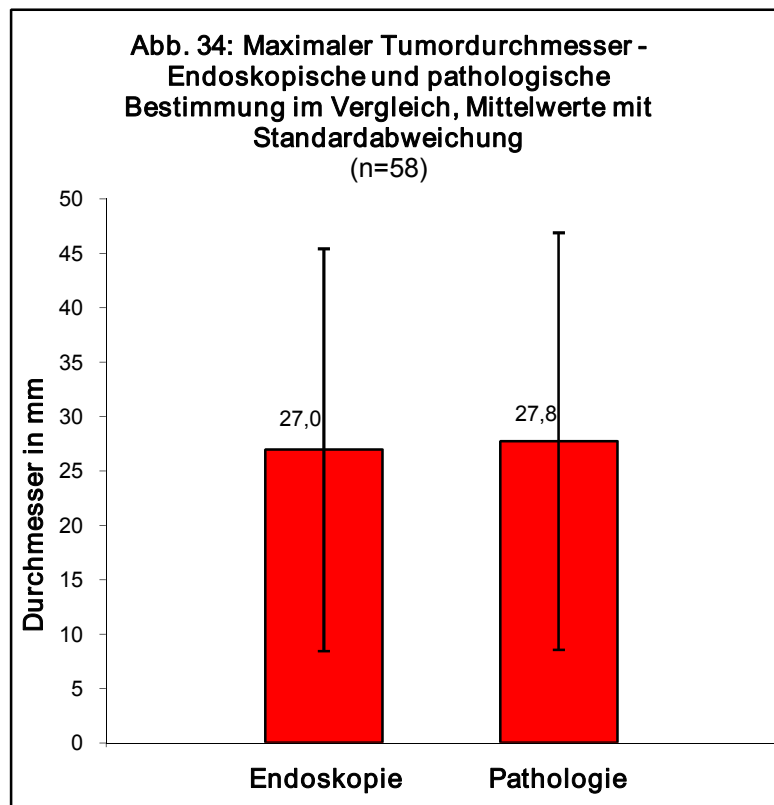


Die Werte liegen für die Länge zwischen drei und 120 mm und für die Tumorbreite zwischen fünf und 67 mm. Der größte Tumor war 120 mm lang und 60 mm breit, der kleinste drei mal fünf Millimeter.

Die präoperativ endoskopisch bestimmten Tumordurchmesser lagen zwischen vier und 120 Millimetern. Insgesamt wurden bei 64 Patienten Angaben zur Tumorgröße gemacht. 26 Tumore (40,6%) lagen mit ihrer Größe zwischen 11 und 20 mm, 13 Tumore (20,3%) zwischen 21 und 30 mm, jeweils zehn Karzinome (15,6%) zwischen 1 und 10 mm sowie zwischen 31 und 40 mm. Tumore mit einer



Größe von mehr als 41 mm konnten bei fünf Patienten (7,8%) nachgewiesen werden, darunter hatte ein Karzinom mit einem maximalen Durchmesser von 120 mm die größte Ausdehnung. Abbildung 34 zeigt einen Vergleich zwischen den endoskopisch und pathologisch bestimmten maximalen Tumordurchmessern.

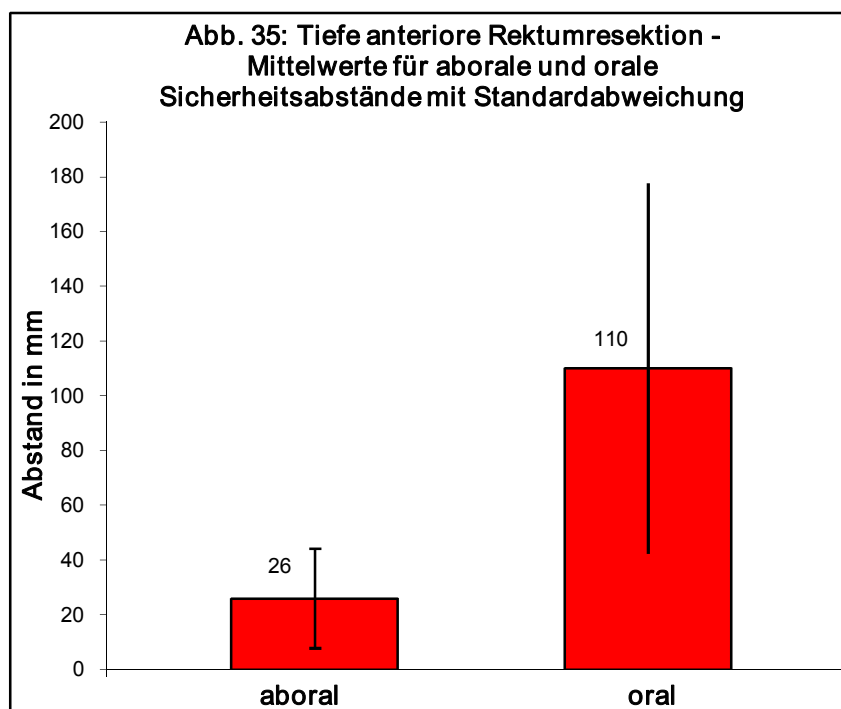


Die Ergebnisse stimmen gut überein. Die Mittelwerte liegen mit 27,0 mm aus Endoskopie und 27,8 mm aus pathologischer Untersuchung nur 0,8 mm auseinander. Die Standardabweichungen betragen für die Endoskopie 18,5 und für die pathologische Bestimmung 19,2.

#### 4.1.4.2 Sicherheitsabstand

Die Langzeitprognose hängt neben vielen anderen Faktoren wesentlich davon ab, inwieweit ein ausreichender Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand eingehalten werden konnte und ob die Resektionsränder des Präparates tumorfrei sind. Viele Jahre wurde immer ein Mindestabstand von fünf Zentimetern gefordert, doch zeigte sich, dass wohl auch ein bis zwei Zentimeter ausreichend sind und sich dadurch keine prognostischen Unterschiede ergeben. Dies gilt zumindest für die meisten Rektumkarzinome.<sup>30, 31, 32</sup>

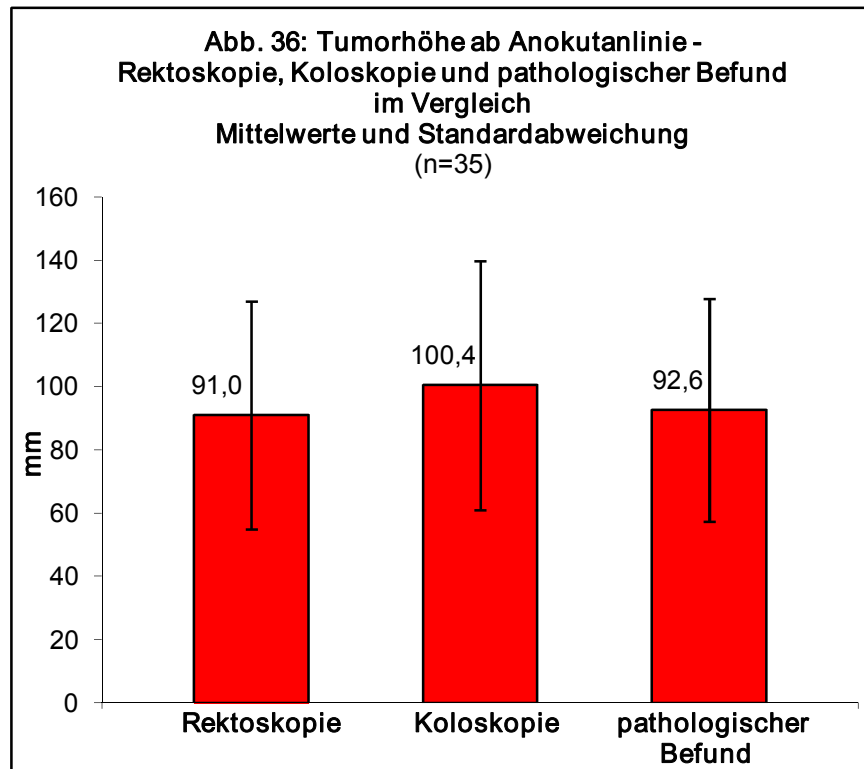
Für die tiefe anteriore Rektumresektion wurde in 35 Fällen ein aboraler Sicherheitsabstand angegeben. Dieser liegt zwischen 3 mm und 90 mm. Der Mittelwert beträgt 26 mm mit einer Standardabweichung von 17,7. In drei Fällen (8,6%) lag der Sicherheitsabstand unter neun Millimetern. In einem dieser Fälle (33,3%) traten später Metastasen auf. Orale Sicherheitsabstände für die TAR wurden nur in sieben Fällen angegeben. Diese variieren in einem Bereich von 4 mm bis 220 mm. Ihr Mittelwert ist 110 mm bei einer Standardabweichung von 67,6. Abbildung 35 zeigt die Mittelwerte für die aboralen und oralen Sicherheitsabstände bei der TAR im Vergleich.



Bis auf eine Ausnahme (R1) wurde bei allen 19 transanal Vollwandexzisionen immer ein radiärer Sicherheitsabstand von mindestens 10 mm eingehalten.

#### 4.1.4.3 Entfernung zur Linea Anocutanea nach pathologischem Befund

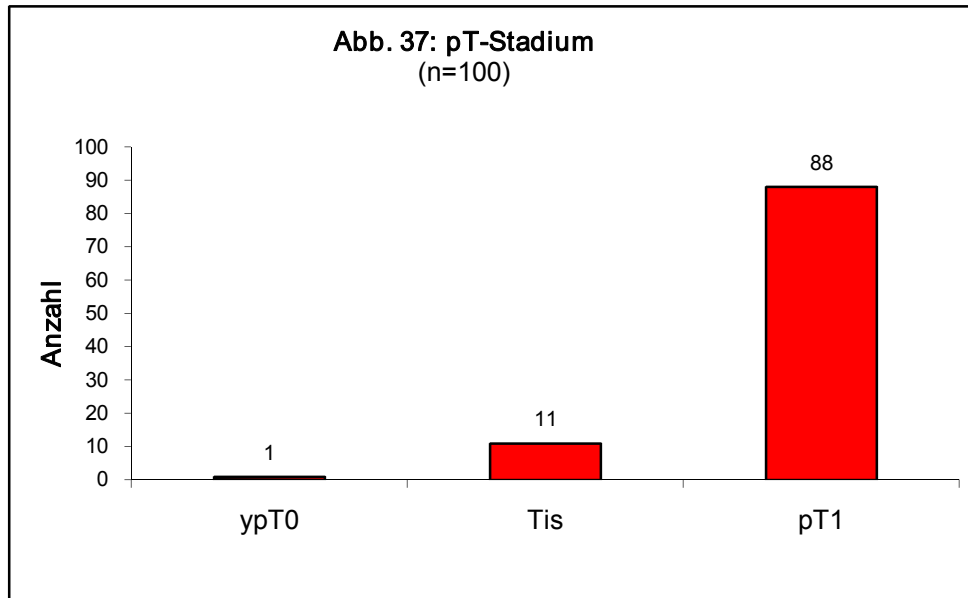
Analog zur präoperativen Entfernungsbestimmung im Rahmen der Rektoskopie und Koloskopie wurden die Abstände der Karzinome zur Anokutanlinie postoperativ anhand des pathologischen Befundes ermittelt. Abbildung 36 zeigt die Ergebnisse für die Tumorphöhe aus präoperativer Rektoskopie und Koloskopie, sowie aus der postoperativen pathologischen Untersuchung.



Die koloskopisch bestimmten Werte sind im Mittel um 9,4 mm höher als die rektoskopischen Daten und um 7,8 mm höher als die Ergebnisse der pathologischen Untersuchungen. Rektoskopische und pathologische Angaben differieren im Mittel nur um 1,6 mm. Dies bestätigt die Genauigkeit der rektoskopischen Bestimmung. Die Standardabweichungen betragen für Rektoskopie, Koloskopie und pathologische Untersuchung 36,0 – 39,3 – 35,2.

#### 4.1.4.4 TNM-Klassifikation

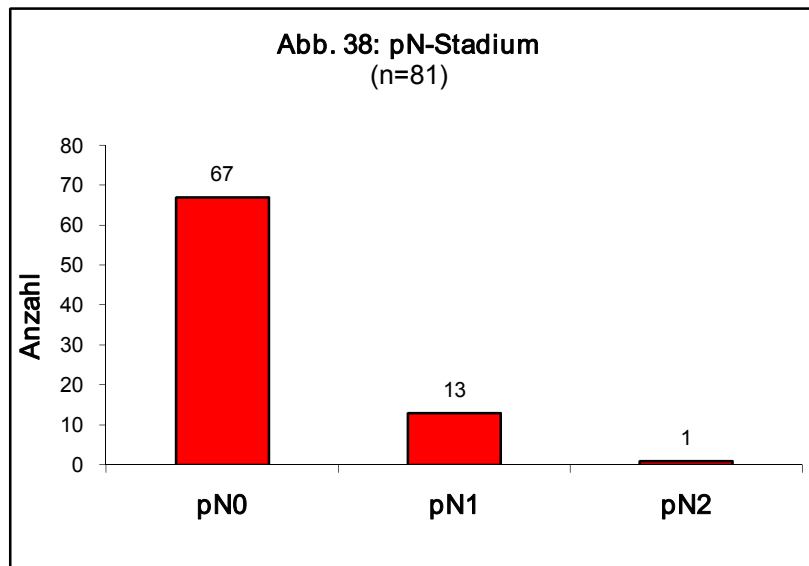
Verschiedene histopathologische Aspekte sind von entscheidender Bedeutung für die Prognose der Patienten. Ein wesentlicher Kategorie-I-Faktor (siehe Punkt 4.1 der Einleitung) ist das pT-Stadium der TNM-Klassifikation. Dieses gibt an, inwieweit sich der Tumor bereits in seiner Umgebung ausgebreitet hat und welche Wandschichten infiltriert sind. Für die zugrunde liegende Untersuchung wurden nur Patienten ausgewählt, die maximal ein pT1-Stadium erreicht hatten. Die Karzinome haben also höchstens die Submukosa infiltriert. Abbildung 37 gibt einen Überblick über die Stadienverteilung.



Bei 88 Patienten (88%) konnte der Tumor als pT1 klassifiziert werden. Elfmal (11%) lag als carcinoma in situ ein früheres Stadium vor. Hier waren Tumorzellen innerhalb der Basalmembran der Drüsen oder in der Lamina propria nachweisbar, jedoch ohne Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa. In einem Fall konnte durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie ein Downstaging des Tumors vom Stadium uT3 zum Stadium ypT0 erzielt werden, so dass es präoperativ keinen Hinweis mehr auf einen Primärtumor gab.

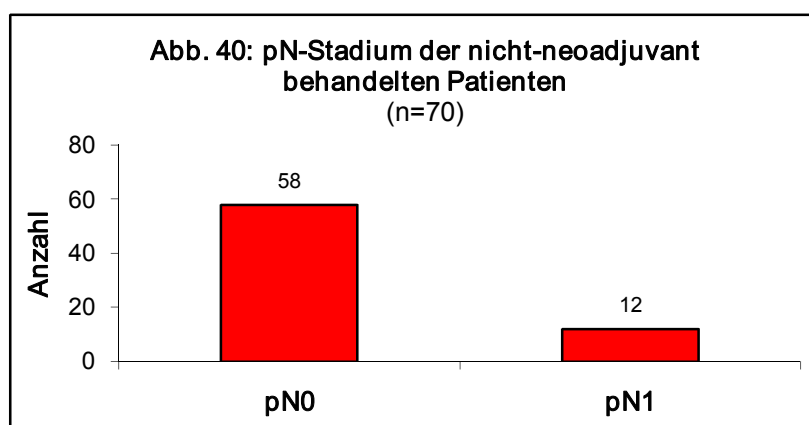
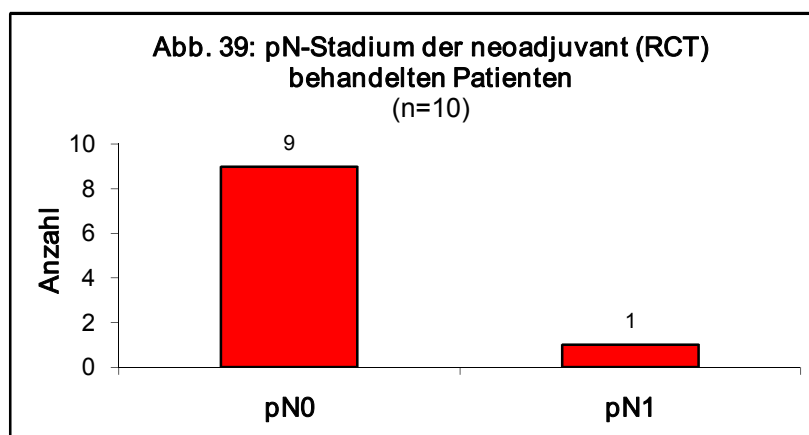
Ein weiterer Prognosefaktor der Kategorie I ist das pN-Stadium der TNM-Klassifikation. Hierzu wurden intraoperativ bei 81 Patienten (81%) zwischen zwei und 38 Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht. Im Mittel wurden 12,2 Lymphknoten erfasst und aufgearbeitet. Die Standardabweichung beträgt 7,4. In 19 Fällen wurde eine transanale Vollwandexzision ohne Lymphknotenentnahme durchgeführt. Von den 81 Patienten deren Lymphknoten auf Tumorerkrankung kontrolliert worden waren, war 77mal eine tiefe anteriore Rektumresektion und viermal eine Rektumexstirpation durchgeführt worden. Bei 14 Patienten wurde ein positiver Befund erhoben (18,2% der TAR-Patienten). Dabei waren immer zwischen einem und fünf Lymphknoten tumorbefallen. Bei allen 14 Patienten mit befallenen Lymphknoten erfolgte eine tiefe anteriore Rektumresektion.

Dementsprechend ergibt sich die in Abbildung 38 dargestellte Verteilung.



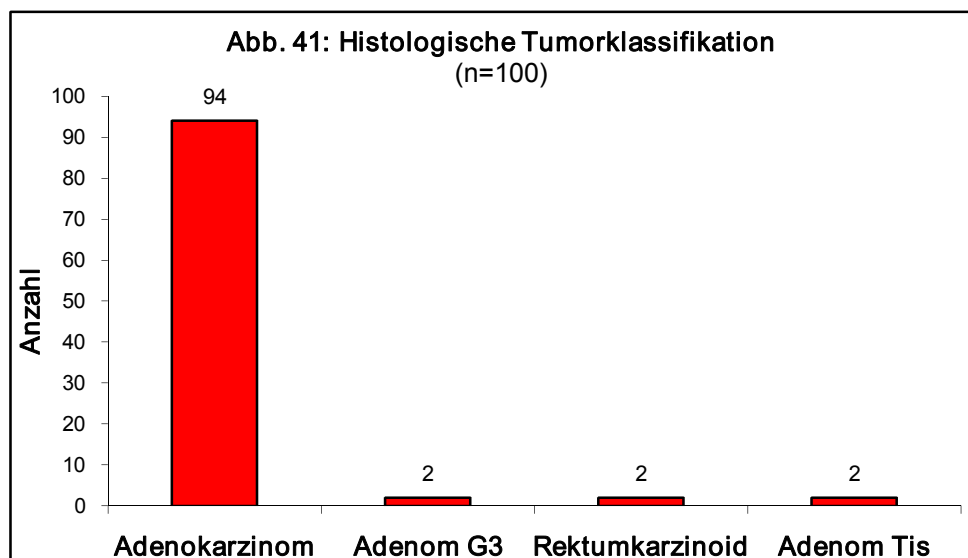
Alle infiltrierten Lymphknoten waren tumornah, also perikolisch bzw. perirektal lokalisiert, wodurch die Einteilung bis maximal pN2 erfolgen konnte. 67mal konnten keine infiltrierten Lymphknoten nachgewiesen werden (pN0).

Abbildungen 39 und 40 zeigen den pN-Status für neoadjuvant behandelte und nicht neoadjuvant behandelte Patienten.

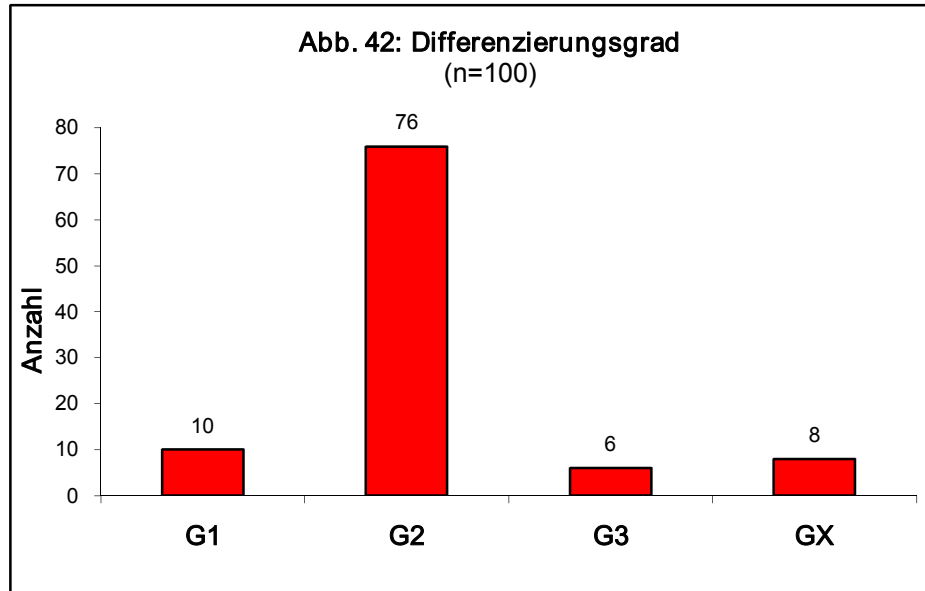


Daraus ergibt sich, dass 10% der neoadjuvant behandelten Patienten positive Lymphknoten hatten und 17,1% (12 Patienten) der nicht neoadjuvant behandelten Patienten. Wird der uN-Status – mit mindestens vier lymphknotenpositiven Patienten – vor neoadjuvanter Therapie berücksichtigt, wird die positive Wirkung einer neoadjuvanten Therapie deutlich.

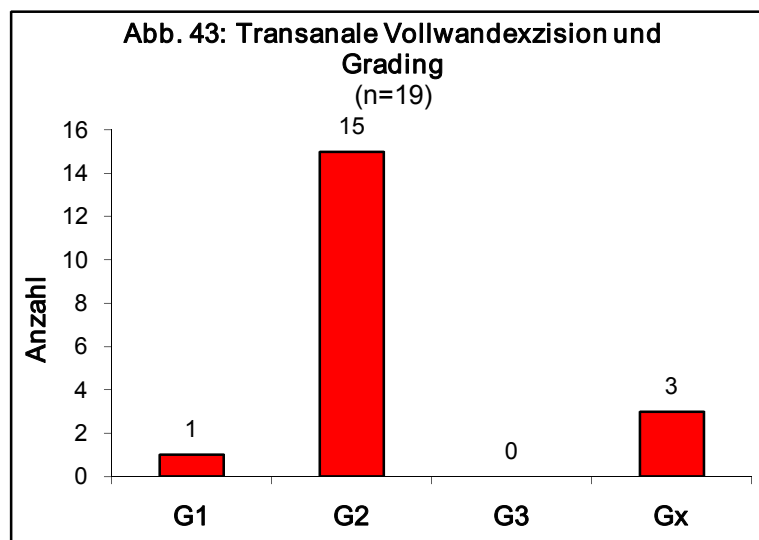
Der histologische Tumortyp fällt in die Kategorie II B und hat somit etwas weniger Aussagekraft als die bisher besprochenen Kriterien. Die histologische Tumorklassifikation wird in Abbildung 41 gezeigt. Die Mehrheit stellen mit 94% die Adenokarzinome. Jeweils mit 2% sind Adenom (G3), Adenom (Tis) und Rektumkarzinoid vertreten.



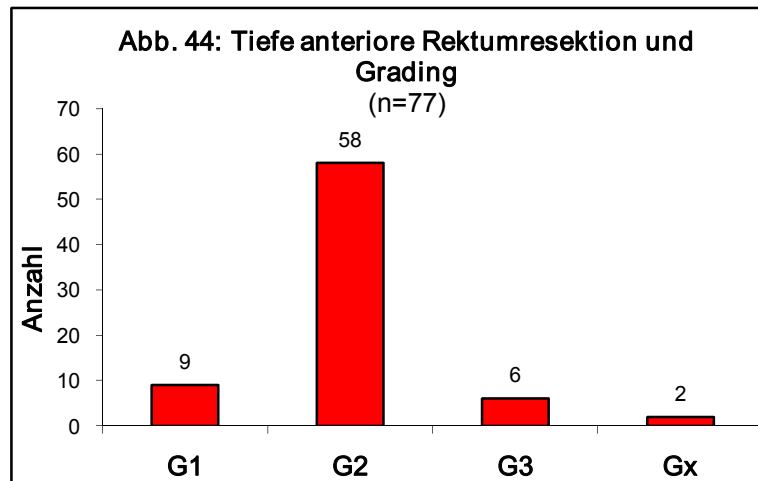
Aus Kategorie II A stammt das Tumorgrading. Es gibt an, wie gut die Tumorzellen differenziert sind. Liegt der Anteil der differenzierten Zellen bei über 95% wird von G1 gesprochen, bei 50% bis 95% ist der Tumor nur noch mäßig differenziert (G2). Ein Wert zwischen 5% und 50% spricht für eine schlechte Differenzierung (G3) und unter 5% bedeutet, dass der Tumor undifferenziert, also G4 ist. Bei allen Patienten ist das schlechteste Ergebnis G3. Alle Gradingstufen sind in Abbildung 42 dargestellt.



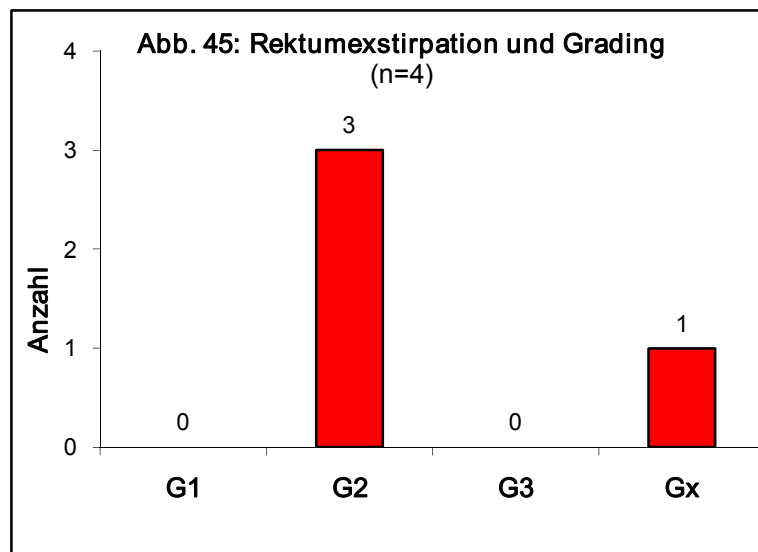
76 Karzinome (76%) waren nur mäßig differenziert. Bei zehn Tumoren wurden über 95% differenzierte Zellen gefunden und somit als G1 bewertet. Demgegenüber stehen sechs Patienten (6%) mit G3-Differenzierung. Für acht Patienten (8%) war keine eindeutige Zuweisung zu einer Differenzierungsstufe möglich (GX). Die Abbildungen 43 bis 45 zeigen den Differenzierungsgrad und das operative Vorgehen.



Eine transanale Vollwandexzision wurde bei Patienten im Stadium G3 nicht durchgeführt.



Die tiefe anteriore Rektumresektion erfolgte bei Patienten in allen G-Stadien. Bei Patienten mit G3-Differenzierung war sie immer Methode der Wahl.



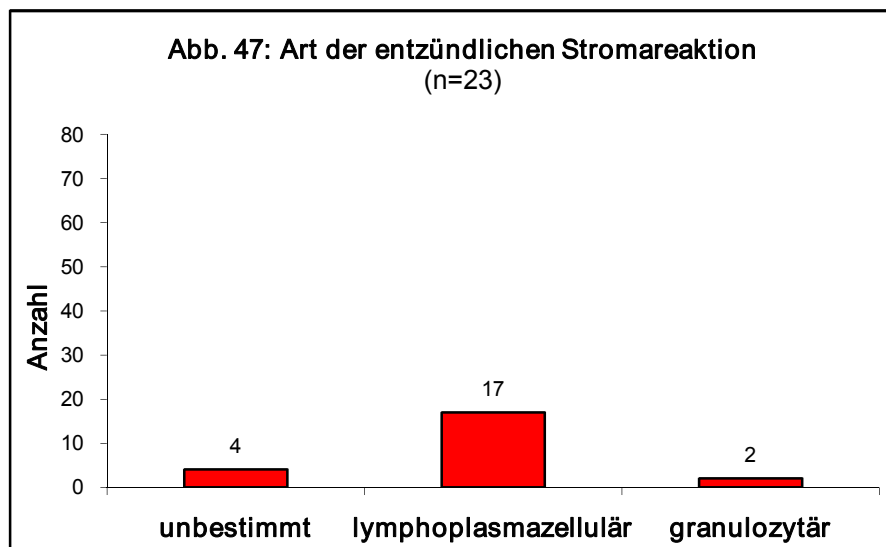
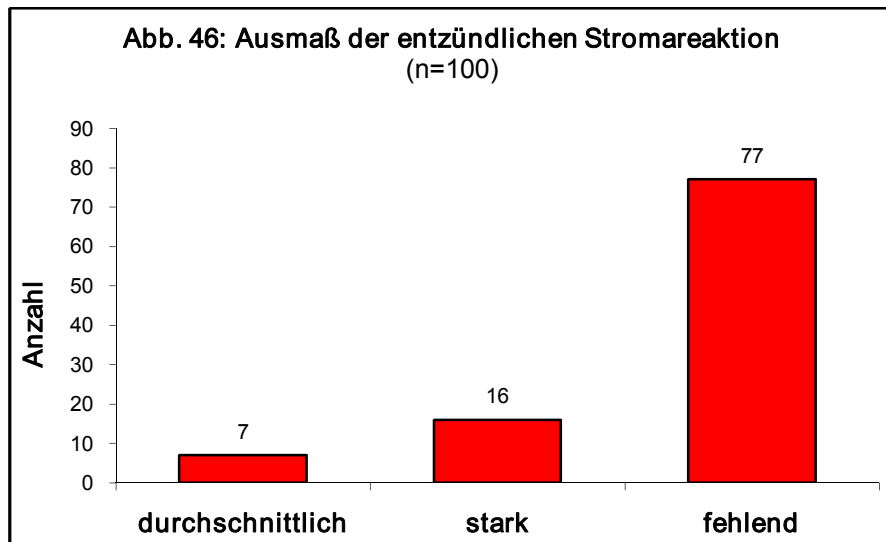
Rektumexstirpationen wurden in drei Fällen mit Differenzierungsgrad G2 vorgenommen.

#### 4.1.4.5 Stromareaktion

Häufig finden im tumorumgebenden Gewebe diverse Veränderungsreaktionen unterschiedlichen Ausmaßes statt. Dabei kann es u.a. zu einer Induktion von Bindegewebsneubildungen kommen. Dies wird dann als Desmoplasie bzw. desmoplastische Stromareaktion bezeichnet.<sup>33</sup> Zusätzlich sind entzündliche Vorgänge durch eine vermehrte Ansammlung von Lymphozyten, Plasmazellen oder Granulozyten möglich. Als Prognosefaktoren fallen diese Reaktionen in die Kategorie III (siehe Einleitung Punkt 4.1). Derartige Veränderungen traten bei mehreren Pa-

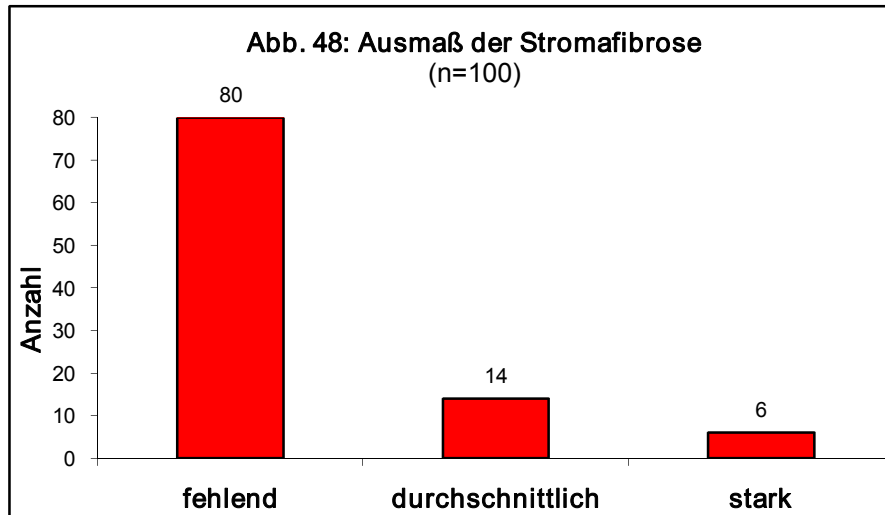


tienten der untersuchten Gruppe auf. Die Einzelheiten sind in den Abbildungen 46 bis 48 zusammengestellt.



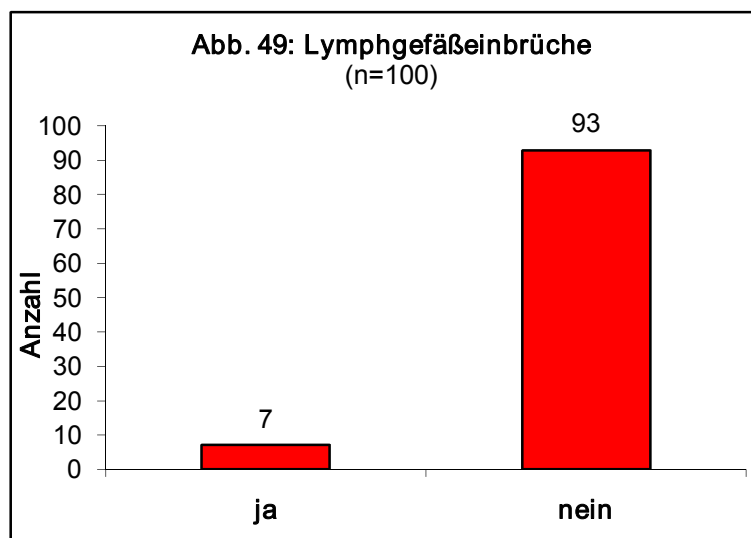
Bei 23 Patienten wurden Angaben zu Umgebungsveränderungen gemacht. 16mal (16%) zeigte sich eine besonders starke Reaktion des Stromas. Von diesen 16 Veränderungen waren zehn lymphoplasmazellulär und zwei granulozytär. Eine durchschnittliche Reaktion konnte in sieben Präparaten (7%) nachgewiesen werden, alle davon lymphoplasmazellulär. Insgesamt zeigten sich in 17 Gewebeproben lymphoplasmazelluläre Veränderungen.

20 untersuchte Tumorpräparate waren fibrotisch verändert. Die übrigen Proben zeigten keine desmoplastischen Reaktionen. Das Ausmaß der Fibrose gibt Abbildung 48 wieder.

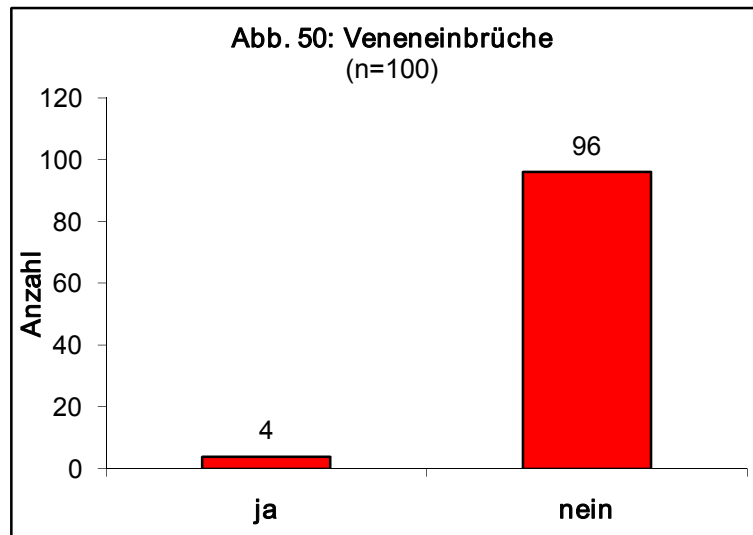


#### 4.1.4.6 Lymphgefäß- und Veneneinbrüche

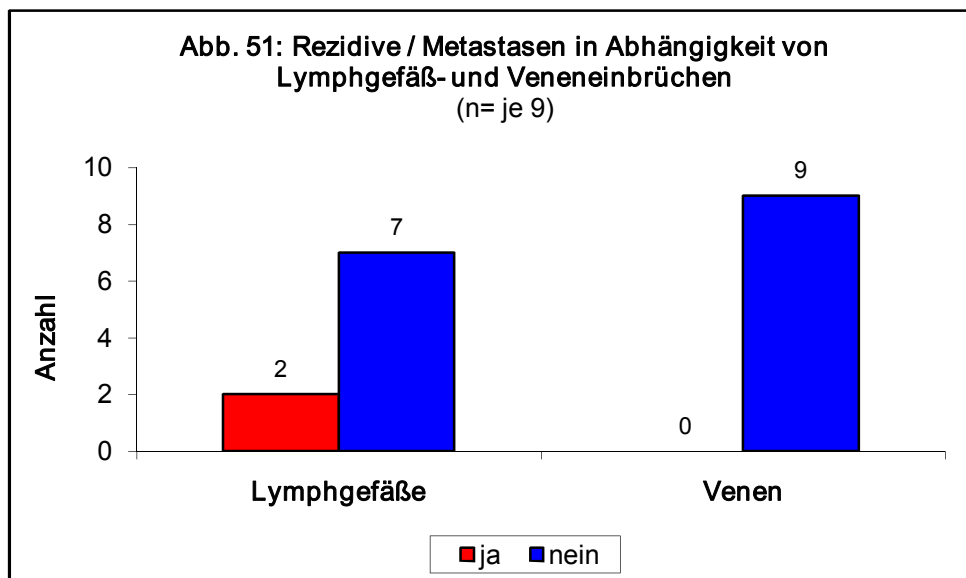
Als äußerst wichtige prognostische Kriterien gelten das Vorhandensein von Tumorzelleinbrüchen in Lymph- oder Blutgefäße (Kategorie I). Die Abbildungen 49 und 50 geben die Verhältnisse der behandelten Patienten wieder.



Zur lymphangiosis carcinomatosa kam es bei sieben Patienten (7%). 93mal konnte dies ausgeschlossen werden.



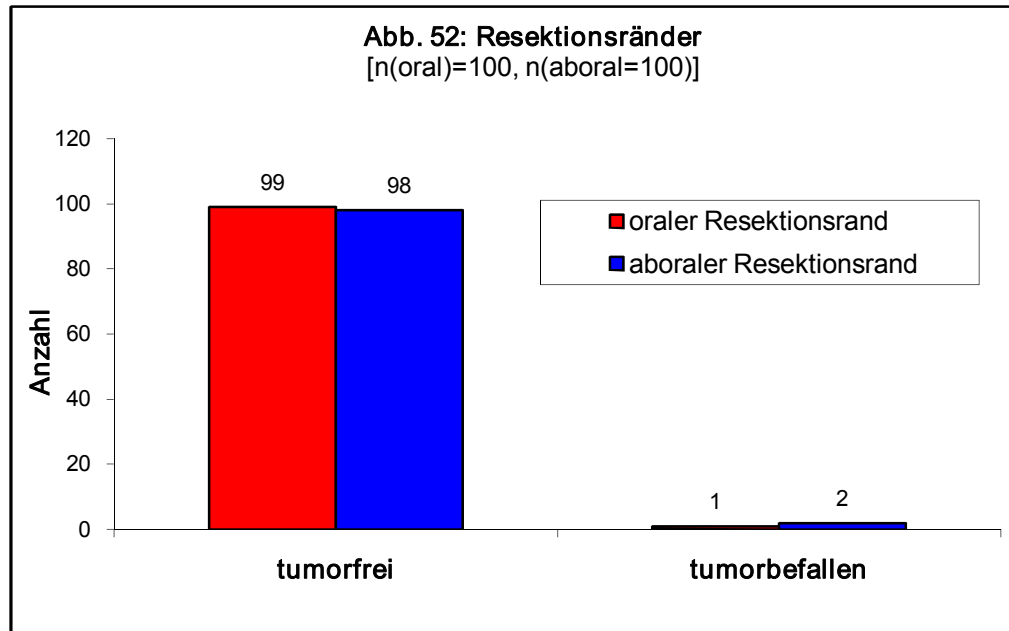
Zu venösen Einbrüchen kam es nur in vier Fällen (4%). Abbildung 51 zeigt die Rezidive bzw. Metastasen in Abhängigkeit von Lymphgefäß- und Veneneinbrüchen.



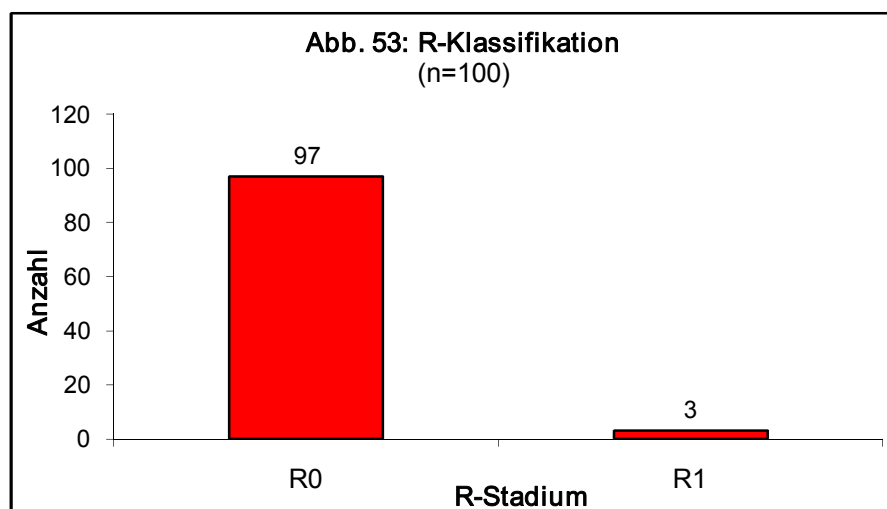
In 22,2% traten Rezidive bzw. Metastasen bei Patienten mit Tumorinfiltration der Lymphgefäße auf. Einbrüche ins venöse System hatten keinen Einfluss auf die Rezidivrate, da in keinem Fall eine venöse Infiltration nachweisbar war.

#### 4.1.4.7 Resektionslinien und R-Klassifikation

Wichtig für die Prognose des Patienten sind tumorfreie Resektionsränder, nach Carolyn C. Compton et al. ein Kriterium der Kategorie II A. (s. Einleitung 4.1). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung zeigten sich fast immer freie Ränder. Abbildung 52 gibt dies wieder.



Der orale Rand war in 99 Fällen (99%) tumorfrei, der aborale Resektionsrand in 98 Präparaten (98%). Tumorbefallene Grenzen zeigten sich insgesamt bei drei Patienten (3%). Aus der Bewertung der Resektionsränder leitet sich das R-Stadium nach der TNM-Klassifikation ab, ebenfalls Kategorie I und daher signifikant. Dieses gibt an, ob ein Tumor vollständig reseziert wurde oder ob weiterhin Tumorbestandteile nachweisbar sind. Bei keinem der 100 Patienten wurden makroskopisch sichtbare Reste belassen, was ein R2-Stadium zur Folge gehabt hätte.

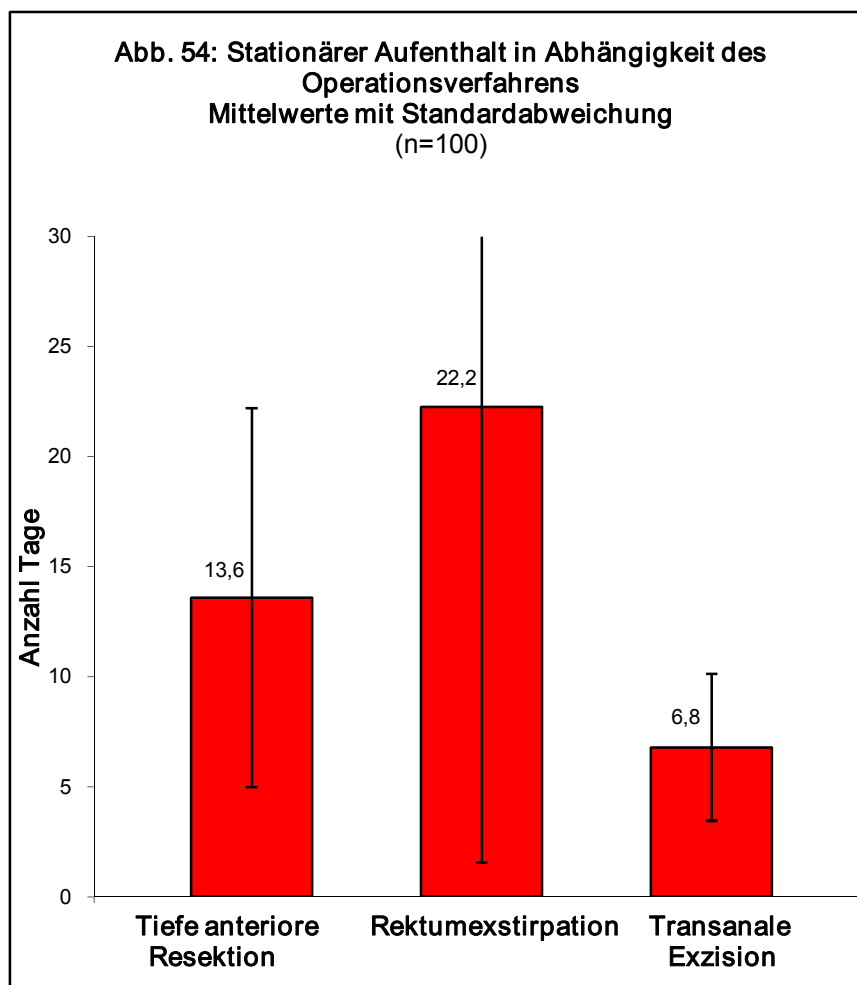


97mal (97%) konnten die Karzinome vollständig, also R0 reseziert werden. In drei Fällen (3%) verblieben mikroskopische Tumoranteile (R1). Bei diesen drei Patienten wurden zweimal eine tiefe anteriore Rektumresektion und einmal eine transanale Vollwandexzision durchgeführt. Daraus folgt, dass 2,6% der 77 Rektumresektionen und 5,3% der transanal Exzisionen R1-Operationen waren.

#### 4.1.5 Postoperativer Verlauf

##### 4.1.5.1 Postoperativer Klinikaufenthalt und Komplikationen

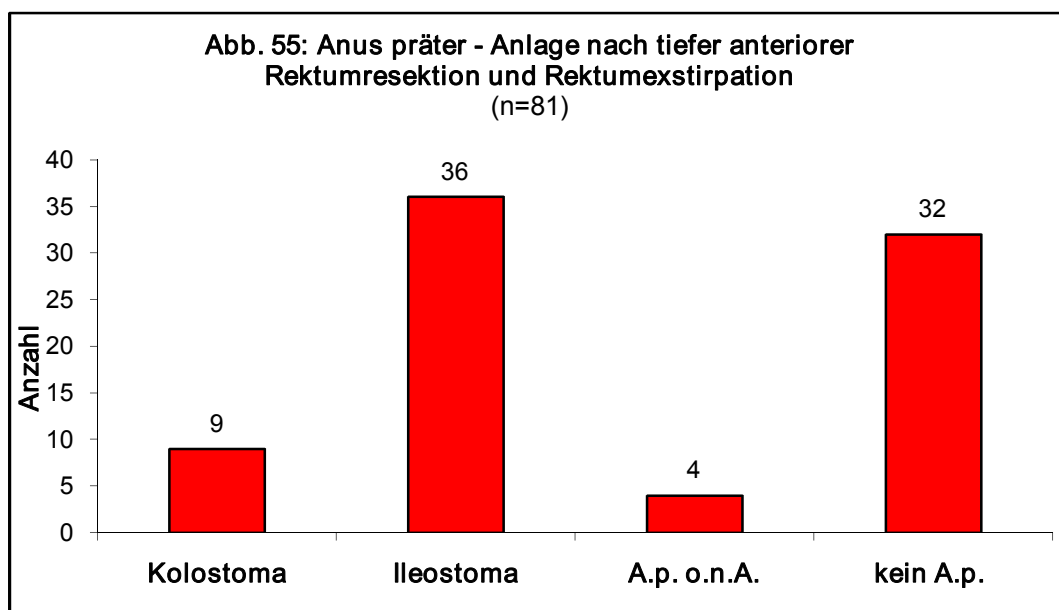
Alle Patienten verblieben postoperativ noch zwei bis 58 Tage unter stationärer Aufsicht in der Klinik. Die Dauer des Aufenthalts variierte in Abhängigkeit des operativen Vorgehens.



Patienten blieben nach Rektumexstirpation im Mittel 22,2 Tage und nach tiefer anteriorer Resektion 13,6 Tage in der Klinik. Die kürzeste Verweildauer hatten Patienten nach transanaler Exzision mit durchschnittlich 6,8 Tagen, also um 6,8 Tage weniger als Patienten mit tiefer anteriorer Resektion und 15,4 Tage kürzer als nach Rektumexstirpation. Bei allen Patienten mit einem Aufenthalt von mehr als 20 Tagen ereigneten sich Komplikationen in der postoperativen Phase. In sieben Fällen trat eine Anastomoseninsuffizienz auf, jeweils einmal kam es zu einer Nachblutung, einer respiratorischen Insuffizienz sowie einer tiefen Wundinfektion. Bei den Patienten mit kürzerer Verweildauer wurden zwei Anastomoseninsuffizienzen, zwei Harnwegsinfekte, eine Nachblutung, ein Subileus und zwei Drainageninfektionen dokumentiert. Bis auf eine Harnwegsinfektion verliefen alle transanal Exzisionen komplikationslos. Insgesamt ereigneten sich bei 18 Patienten therapiebedürftige Vorfälle, die aber allesamt beherrschbar waren und sich somit im untersuchten Patientenkollektiv keine Todesfälle ereigneten.

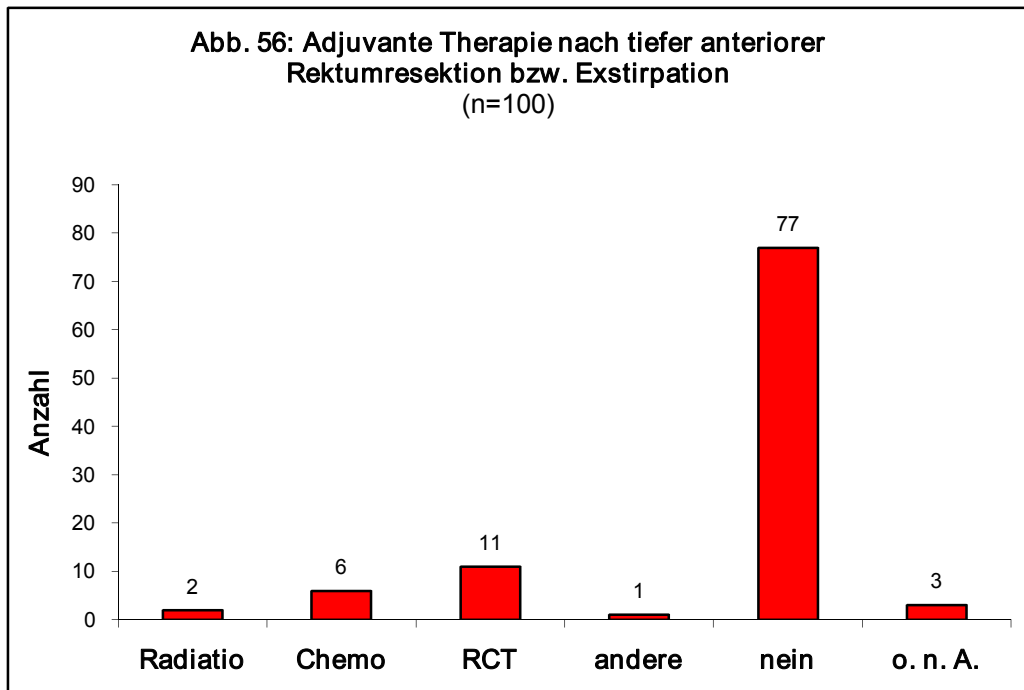
#### 4.1.5.2 Anus präter

49 Patienten wurden mit einem Anus präter versorgt. In 36 Fällen (73,5%) erfolgte die Anlage als protektives Ileostoma. 51 Patienten konnten ohne einen Anus präter entlassen werden, 19 davon nach transanaler Exzision.



#### 4.1.5.3 Adjuvante Therapie

20 Patienten sollten sich postoperativ einer weiteren Behandlung unterziehen, entweder aufgrund eines positiven Lymphknotenbefundes oder Zustand nach R1-Resektion. 19 der 20 Patienten erhielten eine tiefe anteriore Rektumresektion, ein Patient eine Rektumexstirpation. Bei keinem der 19 transanal resezierten Patienten bestand die Indikation zur adjuvanten Therapie.



Im Rahmen der adjuvanten Therapie wurden Bestrahlung, Chemotherapie, kombinierte Radio-Chemotherapie und in einem Fall eine Antikörpertherapie mit Panorex i.v. angewandt.

## 4.2 Nachsorge

Die allgemeine Weiterbehandlung bzw. Tumornachsorge werde (laut Patientenaussage bei Entlassung) in 80% durch den jeweiligen Hausarzt erfolgen. Daneben wurden einmal ein niedergelassener Onkologe sowie die chirurgische Poliklinik der Universität Regensburg genannt. 18 Patienten konnten keine Angaben hierzu machen, lehnten die Tumornachsorge generell aber nicht ab.

### 4.2.1 Gesamtletalität und Überlebensrate

Zum Zeitpunkt der Datenerfassung waren mindestens 19 Patienten verstorben. Insgesamt konnte die aktuelle Situation von 93 der 100 verfolgten Patienten ermittelt werden. Die Abbildungen 57 und 58 geben einen Überblick über den Patientenstatus und die Todesursachen.

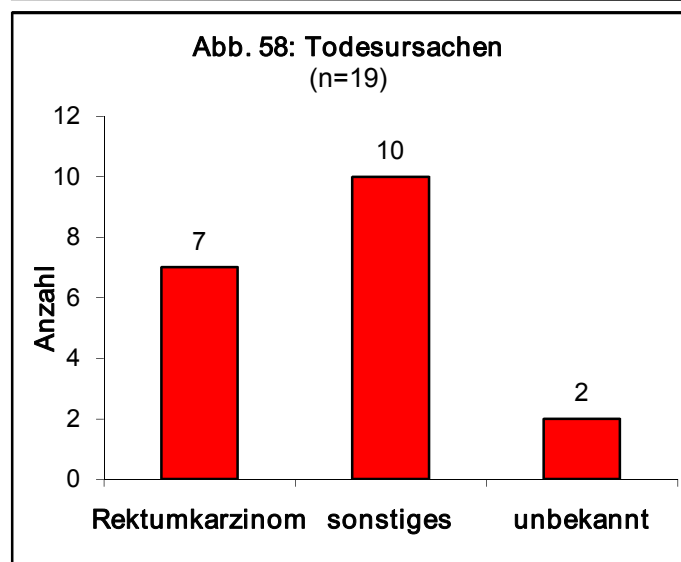
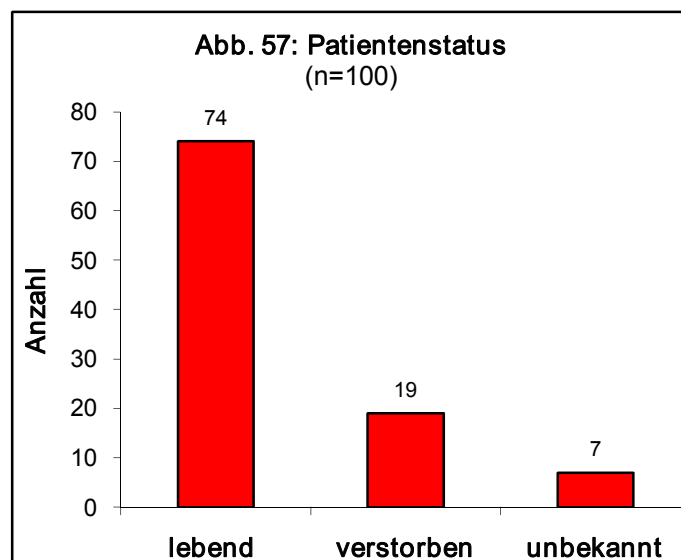




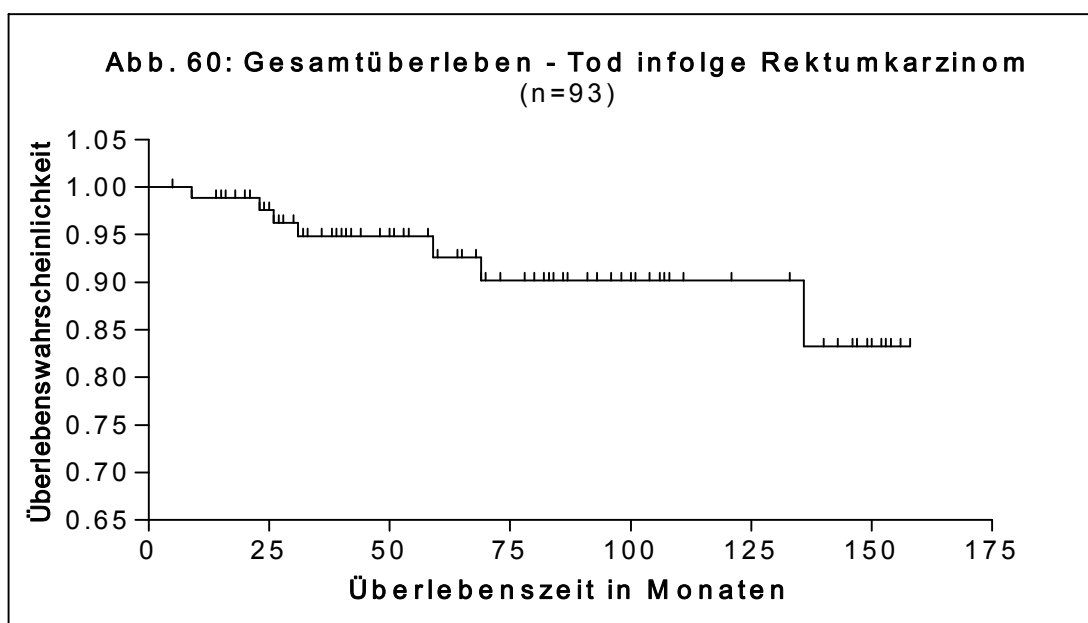
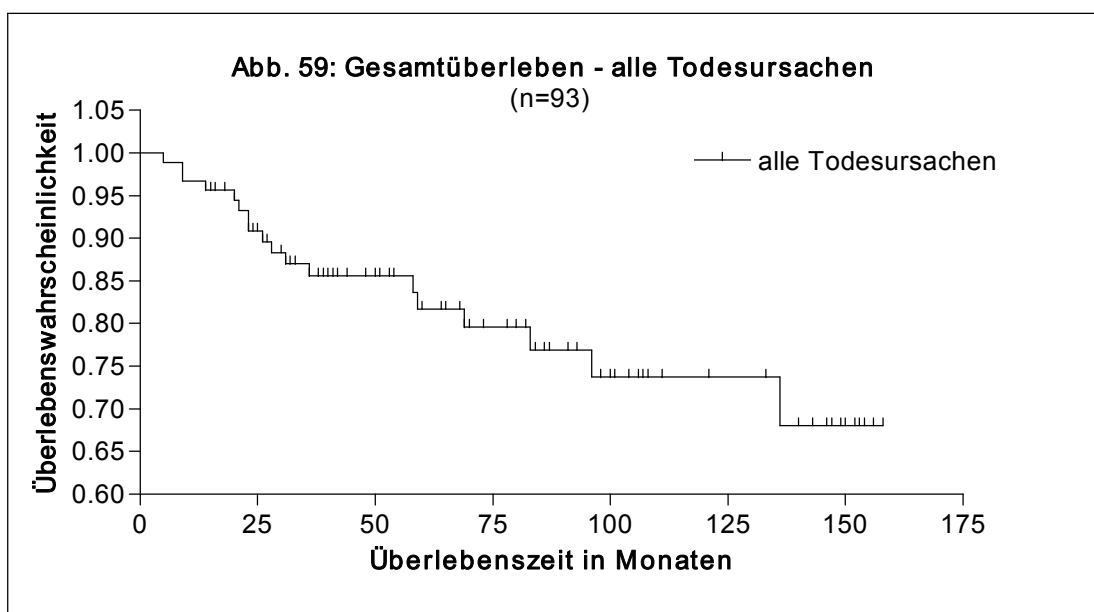
Tabelle 6 zeigt die einzelnen Todesursachen.

Todesursache	Alter	Geschlecht	Zeit seit Operation Monate / Jahre
Myokardinfarkt	69	M	5 / 0,4
Hirnstammblutung	66	M	20 / 1,7
Herzinsuffizienz	92	W	23 / 1,9
Herz-Kreislauf-Versagen, Zweitkarzinom Corpus uteri	85	W	28 / 2,3
Rektumkarzinom Rezidiv	72	W	59 / 4,9
Sept. Multiorganversagen	63	M	14 / 1,2
Metastasiertes Rektumkarzinom	61	W	9 / 0,75
Leberzirrhose	69	M	21 / 1,75
*	54	M	9 / 0,75
Metastasiertes Rektumkarzinom	72	M	69 / 5,75
Schlaganfall	79	W	83 / 6,9
Altersschwäche	78	W	96 / 8
Prostatakarzinom	78	M	36 / 3
Metastasiertes Rektumkarzinom	74	M	31 / 2,6
Metastasiertes Rektumkarzinom	57	M	23 / 1,9
*	87	M	58 / 4,8
Herz-Kreislauf-Versagen	87	W	42 / 3,5
Metastasiertes Rektumkarzinom	46	M	26 / 2,2
Metastasiertes Rektumkarzinom	81	M	136 / 11,3

Tab. 6 – Todesursachen (\* Ursache konnte nicht in Erfahrung gebracht werden)

Bei zwei Patienten war es nicht möglich die Todesursache in Erfahrung zu bringen. Sieben Patienten (7,5%) verstarben an den Folgen ihrer Tumorerkrankung, meist im metastasierten Zustand, darunter zwei Frauen und fünf Männer. Die Filiae fanden sich in Leber, Lunge, Gehirn, Knochen, Nebennieren oder in den Lymphknoten. Bei den Patienten mit Corpuskarzinom bzw. Prostatakarzinom handelte es sich um keine Metastasen, sondern um Zweitkarzinome. Die übrigen acht

Patienten waren zum Zeitpunkt des Todes rezidiv- bzw. metastasenfrem und erlitten die Folgen anderer Erkrankungen. Die durchschnittliche Überlebenszeit der sieben Patienten, die aufgrund ihres Rektumkarzinoms verstorben sind, betrug nach ihrer Operation 50,4 Monate bzw. 4,2 Jahre bei einer Mindestdauer von neun Monaten und einer maximalen Zeitspanne von 136 Monaten. Die Abbildungen 59 bis 64 zeigen die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach der Kaplan-Meier-Methode für alle Patienten, sowie vergleichend für neoadjuvant und nicht-neoadjuvant behandelte Patienten, Patienten mit positiven Lymphknoten und in Abhängigkeit des histologischen Gradings sowie der Tumorgöße.



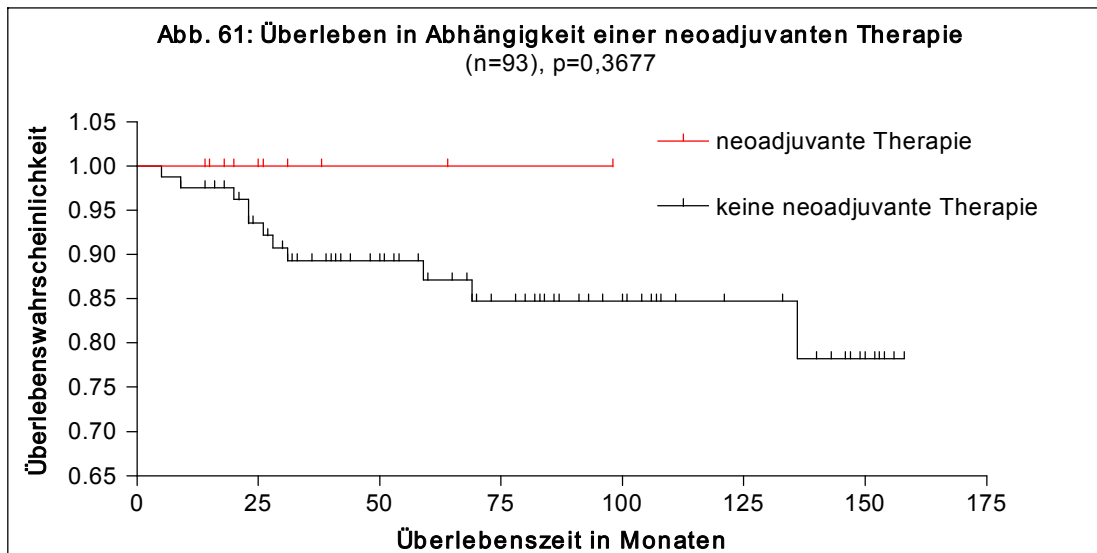


Abbildung 61 zeigt ein nicht signifikant längeres Überleben bei Patienten nach neoadjuvanter Therapie im Vergleich zu Patienten ohne Vorbehandlung.

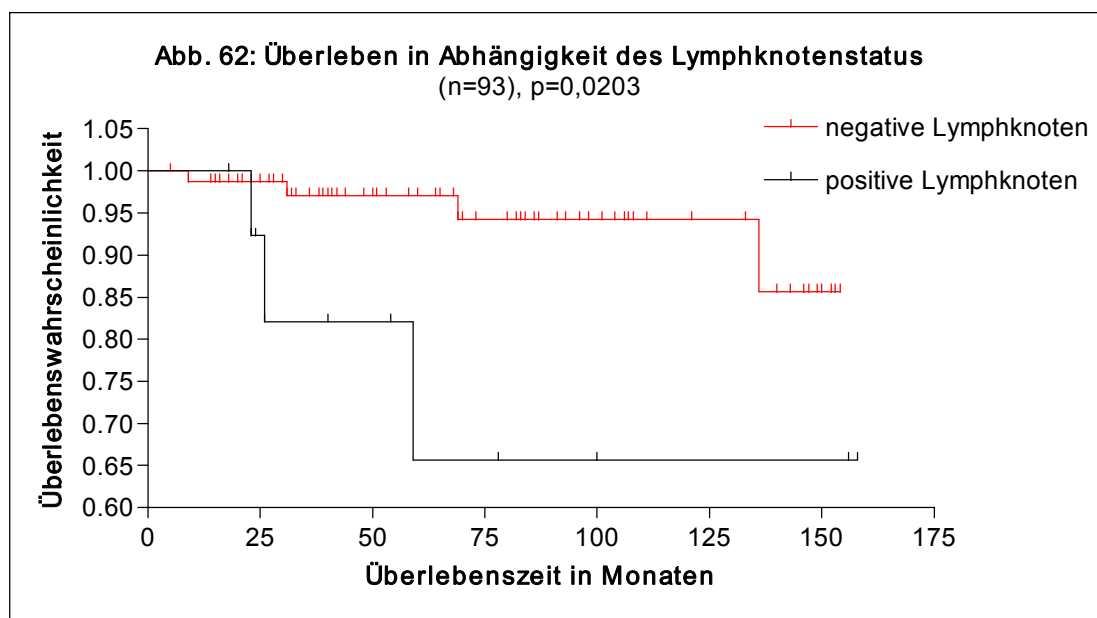
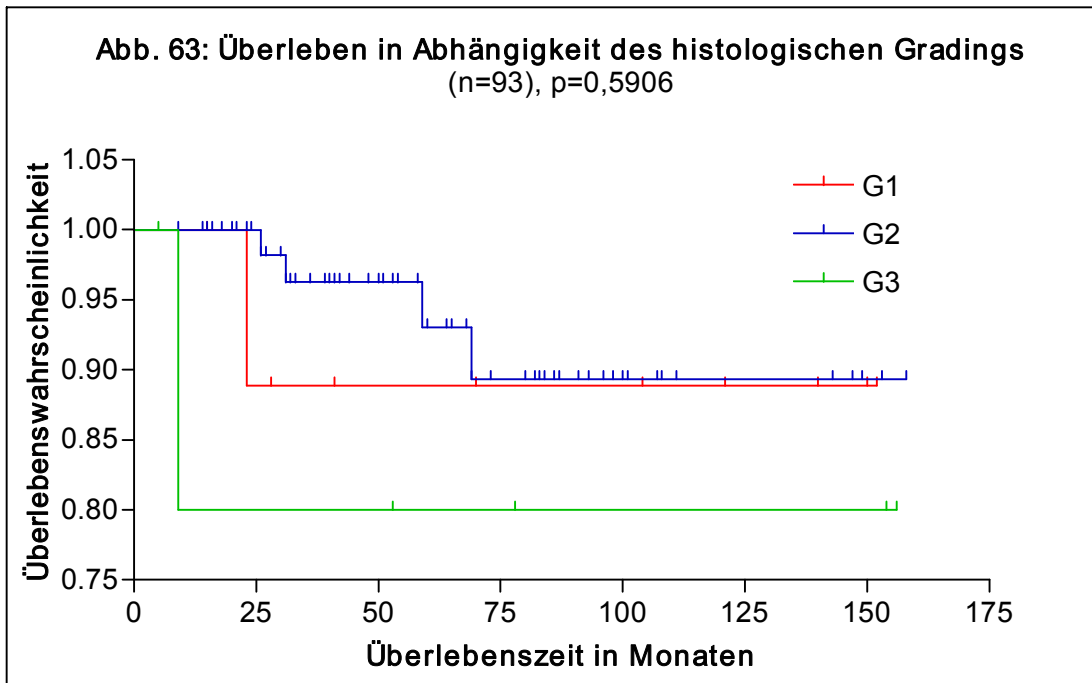
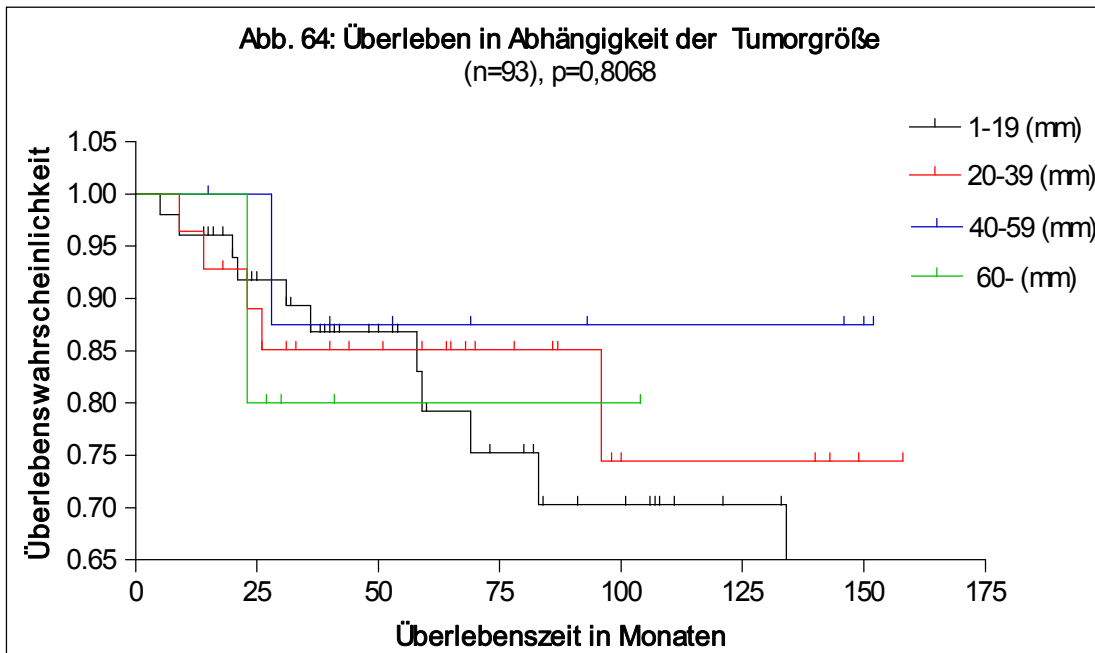


Abbildung 62 zeigt für Patienten mit negativen Lymphknoten ein signifikant längeres Langzeitüberleben als bei positiven Lymphknoten.

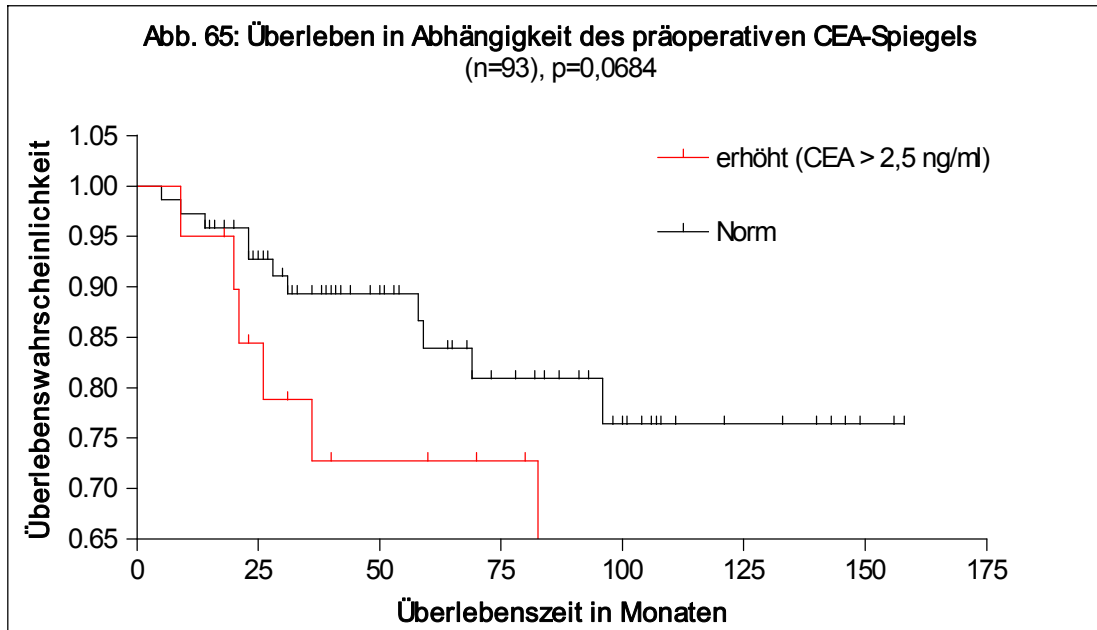


Patients with a lower differentiation grade of the tumor tissue (G3) show a non-significantly shorter long-term survival compared to a higher differentiation grade (G1 or G2).

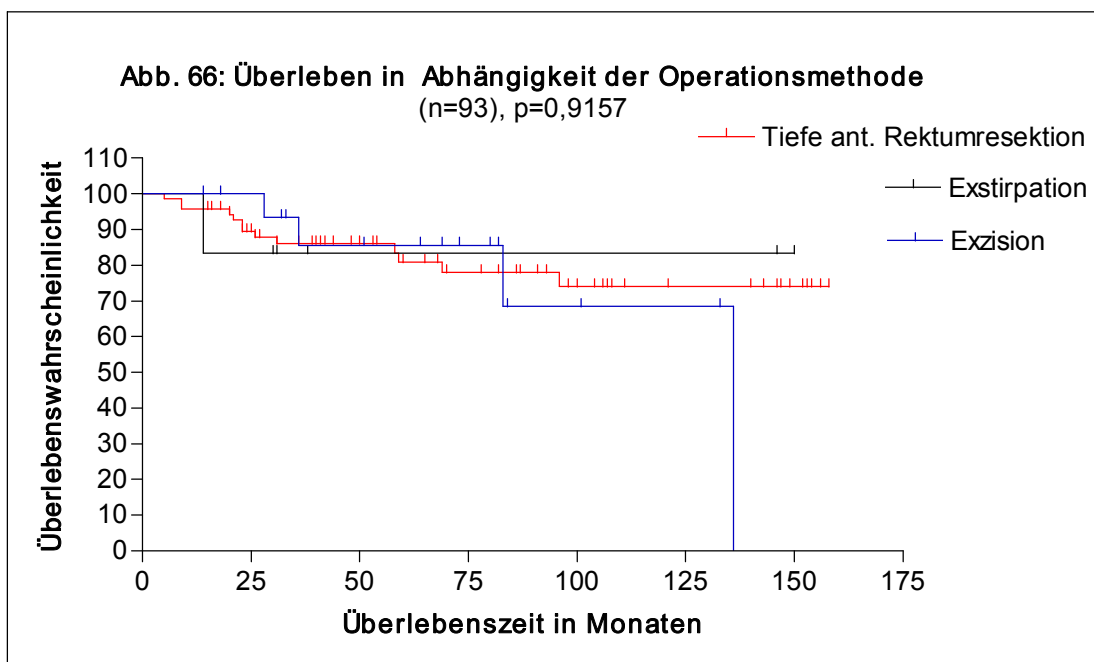


The difference in long-term survival, taking into account the tumor size, is not significant (p=0,8068).

Abbildung 65 zeigt den Zusammenhang zwischen Langzeitüberleben und präoperativen CEA-Spiegel.



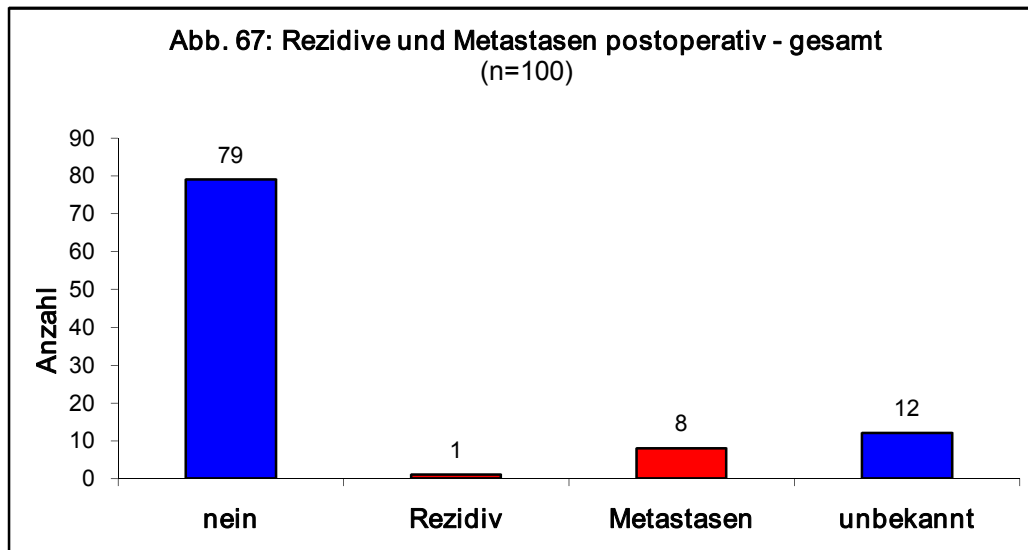
Patienten mit präoperativ erhöhtem CEA-Spiegel (CEA > 2,5 ng/ml) zeigten eine nicht signifikant kürzere Langzeitüberlebenszeit.



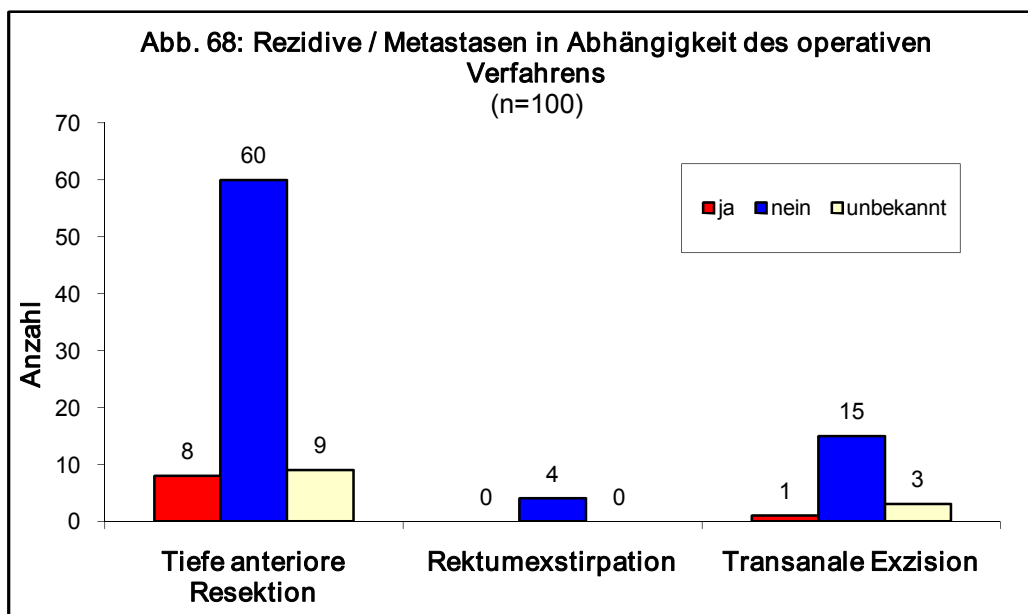
Die Art der operativen Versorgung hat nach den vorliegenden Ergebnissen keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben (p=0,9157).

## 4.2.2 Rezidive und Metastasen

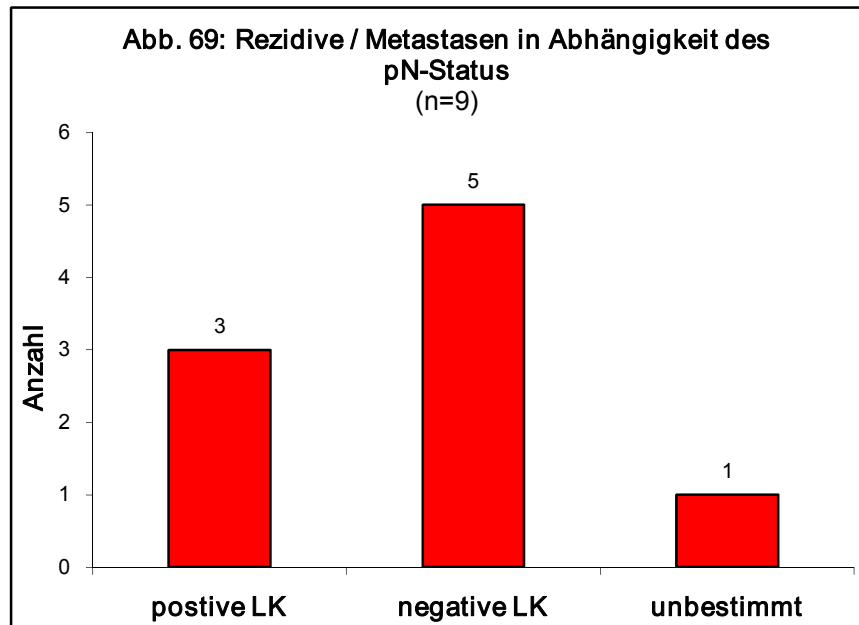
In 88 Fällen konnte ermittelt werden, ob postoperativ Rezidive oder Metastasen aufgetreten waren. Abbildung 67 zeigt die Ergebnisse.



Bei acht Patienten (8%) konnten in den Jahren nach ihrer Operation Metastasen nachgewiesen werden. Diese waren v.a. in Leber und Lunge sowie im Bronchialtrakt, im Gehirn, in den Nebennieren und in einem Fall in den Hüftgelenken lokalisiert. Bei einem Patienten trat ein Lokalrezidiv auf. Von den insgesamt neun Patienten sind bereits acht verstorben, sieben davon an den Folgen der Metastasierung bzw. des Rezidivs und einer an einer Hirnstammblutung. Ein Patient war zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben. Dieser (mit Lebermetastasen) wurde mittels Leberteilresektion und anschließender Chemotherapie behandelt.

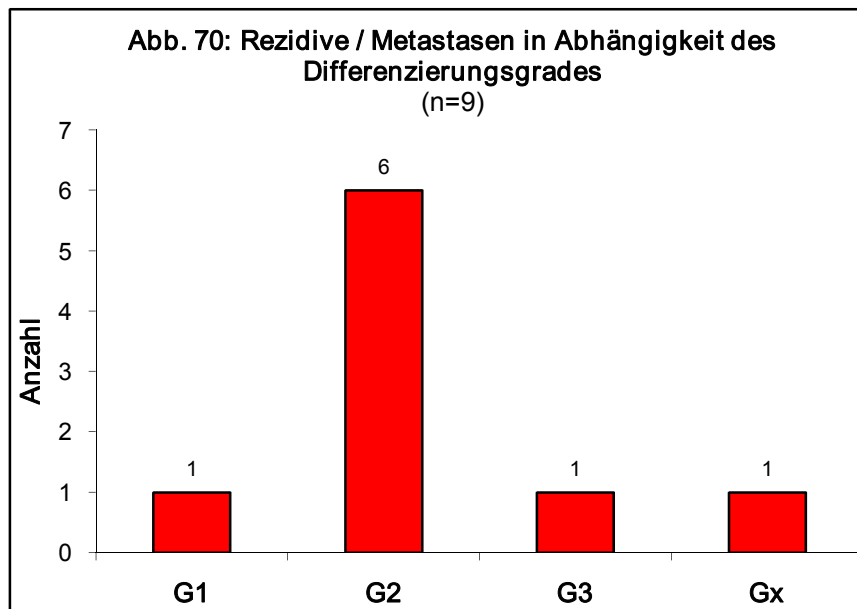


Rezidive bzw. Metastasen sind bei 10,4% der Patienten aufgetreten, welche mittels tiefer anteriorer Rektumresektion behandelt worden waren und bei 5,3% der Exzisionspatienten. Nach Rektumexstirpation traten keine Rezidive bzw. Metastasen auf. Bei keinem der Rezidiv- bzw. Metastasenpatienten war eine neoadjuvante Therapie durchgeführt worden.



In 33% der Fälle in denen Rezidive bzw. Metastasen aufgetreten sind, waren auch positive Lymphknoten nachgewiesen worden. Von den 79 Patienten ohne Rezidive bzw. Metastasen waren sechs (7,6%) lymphknotenpositiv und 73 (92,4%) negativ. Insgesamt gab es 14 Fälle mit positiven Lymphknoten. Daraus folgt, dass in 21,4% (3 von 14 Patienten) dieser 14 Fälle, später Rezidive bzw. Metastasen aufgetreten sind. Von den 67 Patienten ohne positive Lymphknoten hatten sechs Patienten (9%) Rezidive bzw. Metastasen. Patienten mit nachgewiesenen positiven Lymphknoten hatten ein ca. 2,4fach höheres Risiko Rezidive oder Metastasen zu bekommen.

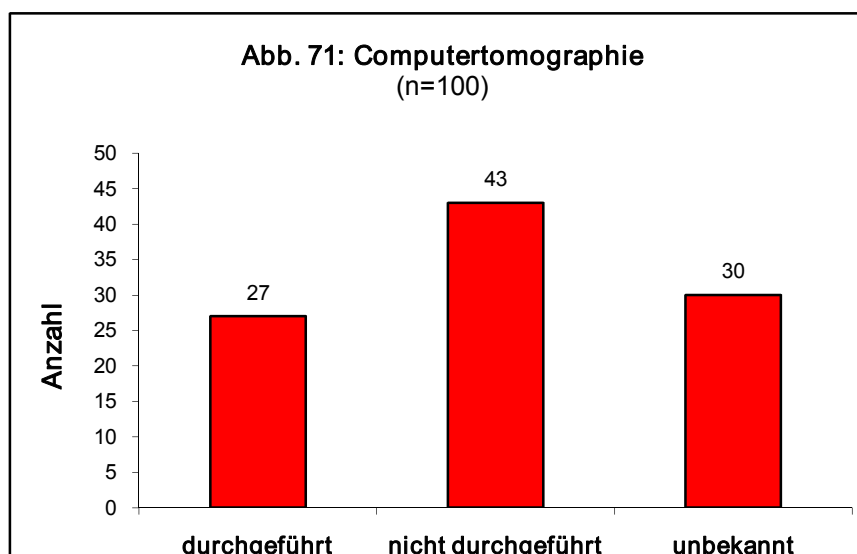
Die meisten Rezidive bzw. Metastasen sind bei Patienten mit einem mittleren Differenzierungsgrad des Tumors aufgetreten (67%). Jeweils 11,1% traten im G1- bzw. G3-Stadium auf. Dies gibt Abbildung 70 wieder.



### 4.2.3 Tumornachsorge

Im Folgenden werden die Ergebnisse der jeweils letzten Tumornachsorgeuntersuchungen von insgesamt 70 Patienten dargestellt. Bei 30 Patienten konnten die entsprechenden Daten nicht ermittelt werden. Zu den Standarduntersuchungen gehörten die Computertomographie, Röntgenaufnahme des Thorax, Abdomensonographie, Bestimmung der Tumormarker CEA und CA 19-9 sowie eine rektoskopische bzw. koloskopische Untersuchung. Die folgenden Abbildungen geben einen Überblick über die Resultate.

#### 4.2.3.1 Computertomographie



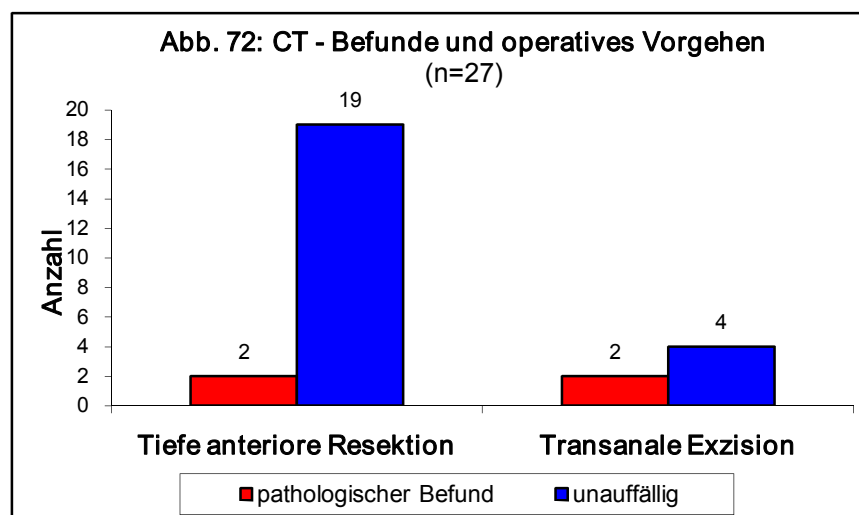


In 27 Fällen (27%) wurde eine Computertomographie durchgeführt. Daraus resultierten 23 unauffällige Befunde und vier pathologische Ergebnisse. Diese sind in Tabelle 7 aufgeführt.

CT- Befund	Tatsächlicher Befund
Pulmonale Raumforderung	Bronchialkarzinom
Multiple Metastasen	Rektumkarzinommetastasen in Hüfte, Leber, Lunge, Nebenniere, diversen Lymphknoten
V.a. Corpus uteri Karzinom	Corpus uteri Karzinom
V.a. Lebermetastase	CUP-Syndrom

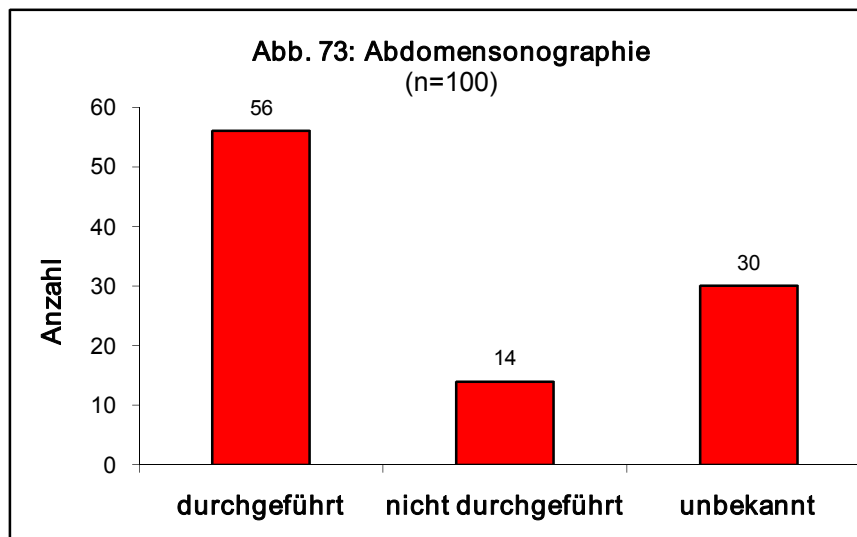
Tab. 7 – Vergleich zwischen CT-Befund und endgültiger Diagnose

Abbildung 72 zeigt die Befundverteilung und das operative Vorgehen.



Im CT wurden zwei (9,5%) pathologische Befunde nach tiefer anteriorer Resektion (21 Fälle) und zwei (33%) nach transanaler Exzision (6 Fälle) erhoben. Dabei wurden nach Resektion einmal ein CUP-Syndrom und einmal multiple Metastasen (Hüfte, Leber, Lunge, Nebenniere, diverse Lymphknoten) gefunden. Nach Exzision fanden sich ein Bronchialkarzinom und ein Karzinom des Corpus uteri.

#### 4.2.3.2 Abdomensonographie

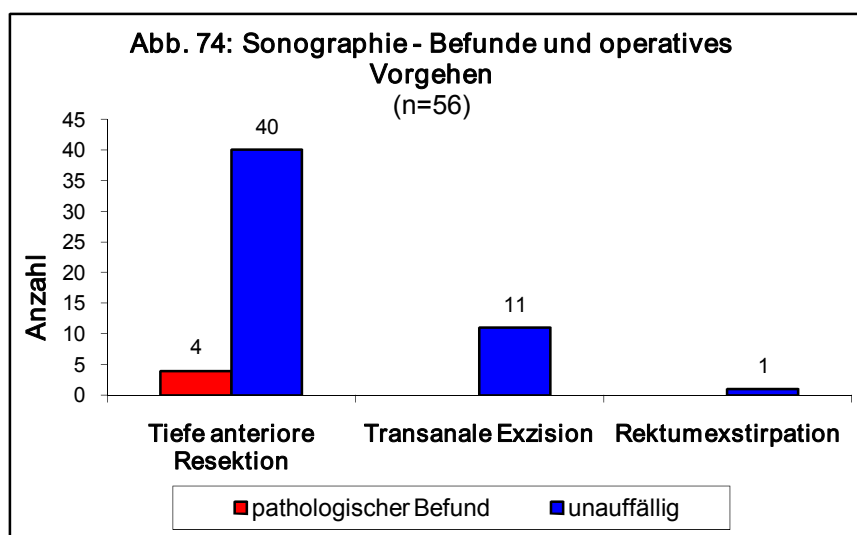


In 56 sonographischen Untersuchungen ergaben sich viermal pathologische Anomalien. 52 Patienten waren unauffällig. Die erhobenen Befunde gibt Tabelle 8 wieder.

Pathologischer Befund	Tatsächlicher Befund
Aortenaneurysma	Aortenaneurysma
V. a. Lebermetastasen	Rektumkarzinommetastasen
V. a. Lebermetastasen	Rektumkarzinommetastasen
Leberzirrhose	Leberzirrhose

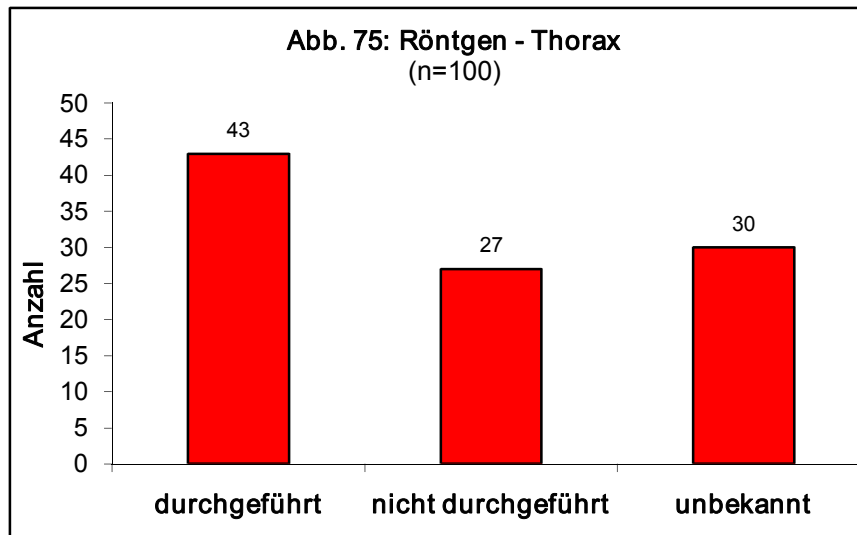
Tab. 8 – Vergleich zwischen Sonographiebefund und endgültiger Diagnose

Abbildung 74 zeigt die Befundverteilung in Abhängigkeit der operativen Vorgehensweise.

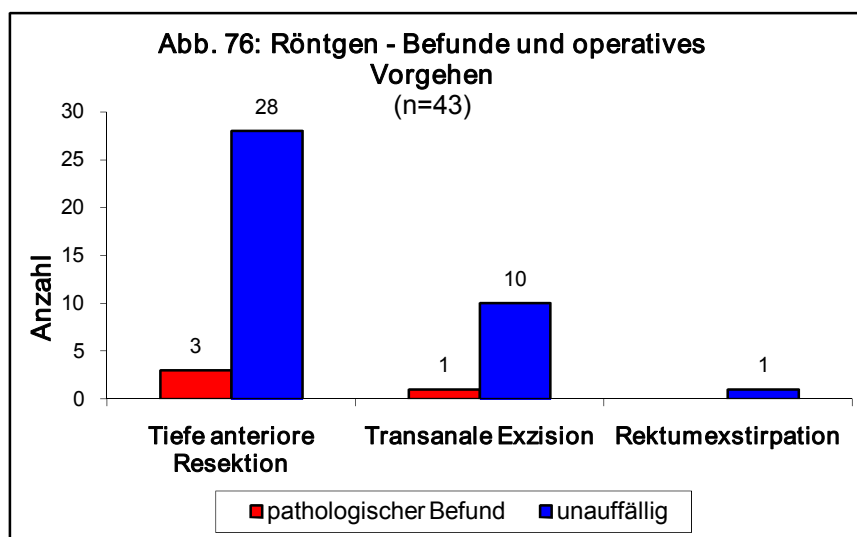


Sonographisch fanden sich vier (9,1%) pathologische Befunde bei Patienten nach tiefer anteriorer Resektion (44 Fälle), davon zweimal Leberfiliae, ein Aneurysma sowie eine Leberzirrhose.

#### 4.2.3.3 Röntgen-Thorax

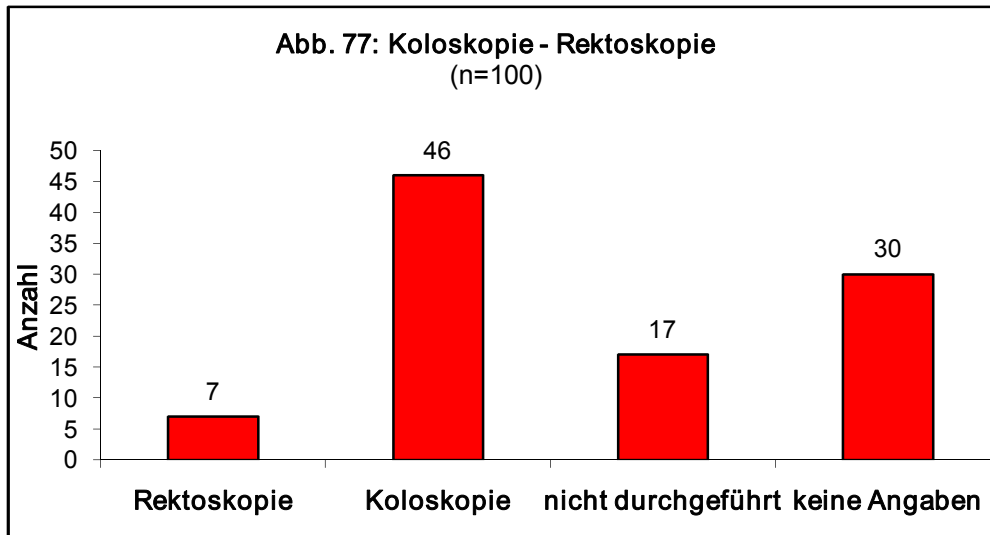


Die bei 43 Patienten durchgeführte radiologische Untersuchung des Thorax zeigte in vier Aufnahmen Rundherde. Diese entsprachen Lungenmetastasen des Rektumkarzinoms. Abbildung 76 fasst die Befundverteilung in Abhängigkeit der operativen Vorgehensweise zusammen.

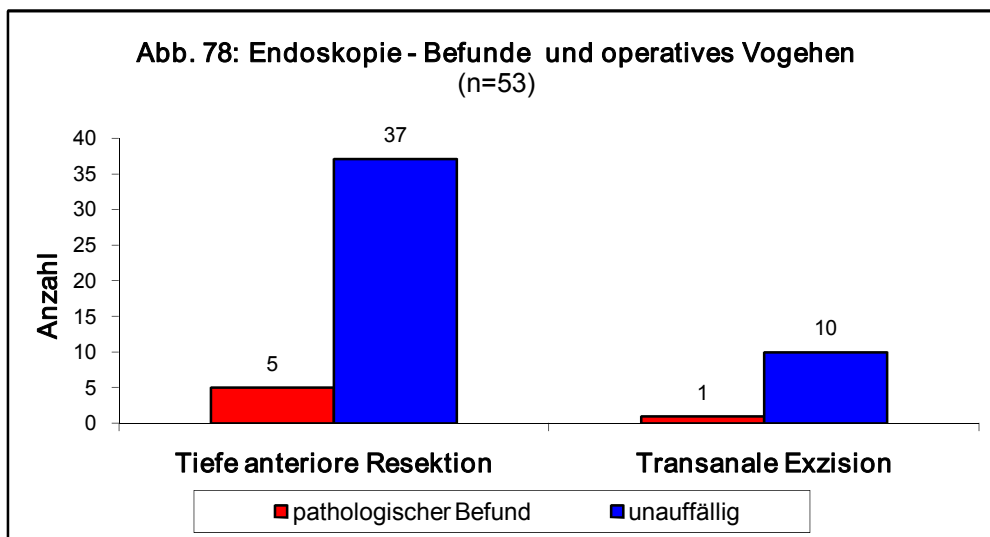


Es gab bei drei Patienten pathologische Befunde nach Rektumresektion (9,7%, 3 von 31) und einen Befund (9,1%, 1 von 11) bei einem Patienten nach transanaler Exzision, alles Lungenmetastasen.

#### 4.2.3.4 Koloskopie und Rektoskopie



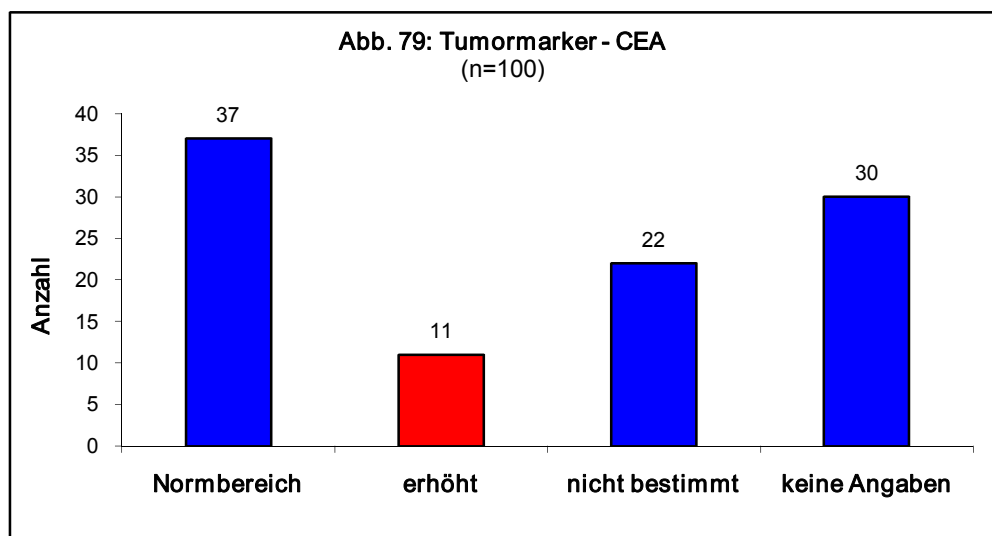
53 Patienten (53%) wurden koloskopiert oder rektoskopiert. Bei sechs Patienten ergaben sich pathologische Befunde, dreimal Adenome, zweimal Polypen und einmal eine chronische Kolitis. Abbildung 78 zeigt die Befundverteilung und das operative Vorgehen.



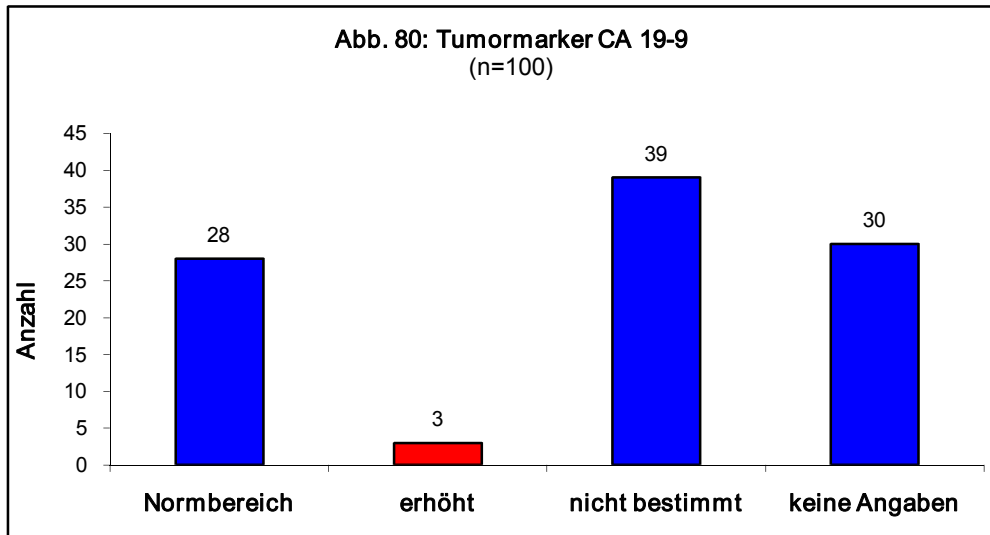
13 weitere Patienten waren zwar zur Tumornachsorgeuntersuchung gekommen, es konnte jedoch nicht festgestellt werden, ob eine Koloskopie oder Rektoskopie erfolgt war. Bei keinem dieser Patienten lagen pathologische Befunde vor. Bei drei Patienten wurde aufgrund schlechter Compliance bzw. altersbedingt keine Nachsorgeuntersuchung durchgeführt. Zusammenfassend ergibt sich, dass 87% der Patienten bei einer Nachsorgeuntersuchung waren. 13 (15%) Patienten davon wiesen pathologische Befunde auf, darunter zehnmal Ergebnisse, die als Folge ihres Rektumkarzinoms oder als weiterer Risikofaktor – wie z.B. Polypen oder Adenome – zu bewerten sind. Bei den restlichen drei Patienten handelte es sich um ein Aortenaneurysma, eine Leberzirrhose sowie um zwei Zweitkarzinome in Uterus bzw. Lunge. 74 (85%) Patienten waren zum Zeitpunkt ihrer letzten Kontrolluntersuchung – soweit beurteilbar – rezidiv- bzw. metastasenfrei.

#### 4.2.3.5 Tumormarker

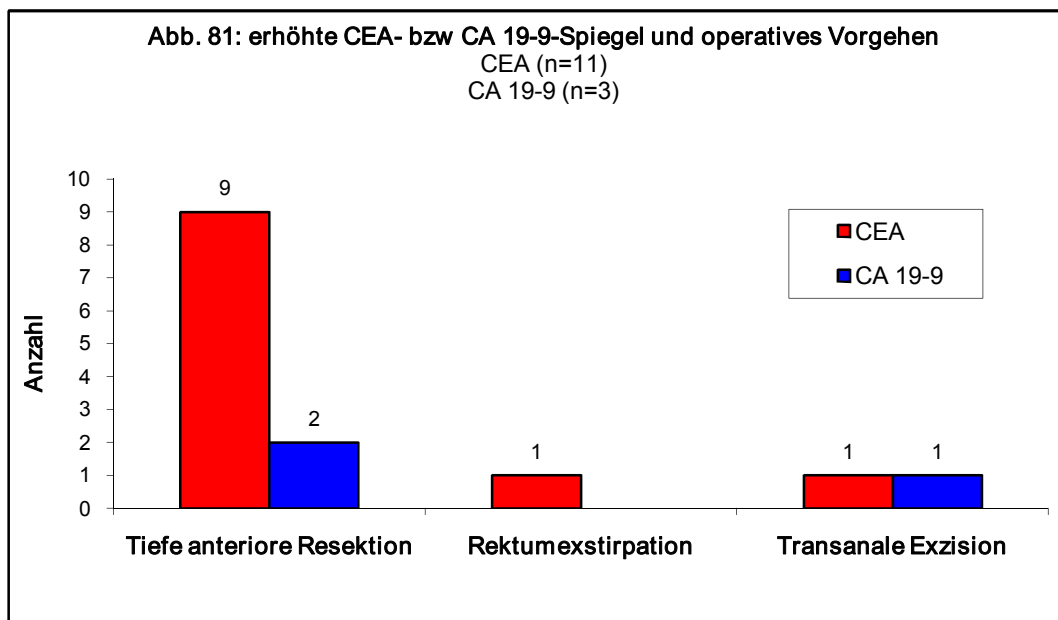
Zusätzlich zu den bisher genannten Untersuchungen wurden im Rahmen der Tumornachsorge bei einem Großteil der Patienten die Tumormarker CEA und CA 19-9 bestimmt. CEA wurde bei 48 Patienten ermittelt. 37mal lag die gemessene Konzentration unter der Normobergrenze von 2,5 ng/ml. In elf Fällen fanden sich bis auf 113 ng/ml erhöhte Werte.



Bei 31 Patienten erfolgte bei ihrer letzten Nachsorgeuntersuchung die Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9.



Die Konzentrationen lagen 28mal unter der Normgrenze von 37 U/ml, dreimal jedoch mit Werten von 57,5 U/ml, 98,2 U/ml und 168 U/ml darüber. Abbildung 81 zeigt die erhöhten Laborwerte und das operative Vorgehen.



Neun (81,8%) der elf erhöhten CEA-Werte wurden bei Patienten nach tiefer anteriorer Resektion bestimmt, jeweils ein erhöhter Wert (9,1%) nach Rektumexstirpation und nach transanaler Exzision. Die drei erhöhten CA 19-9-Werte gehören zu zwei Patienten nach Rektumresektion und einem Patienten nach Exzision. Unter den neun Patienten, bei denen ein Rezidiv bzw. Metastasen diagnostiziert worden waren, fanden sich dreimal (33%) erhöhte CEA-Spiegel (113 ng/ml,

6,3 ng/ml, 3,4 ng/ml) und ein erhöhter CA 19-9-Wert (168 U/ml). Dieser wurde bei demselben Patienten bestimmt, bei dem auch der CEA-Wert mit 113 ng/ml deutlich erhöht war. Die anderen Patienten mit Metastasen bzw. dem Rezidiv wiesen keine erhöhten Tumormarker auf. Die Ergebnisse sind in Abbildung 82 dargestellt.

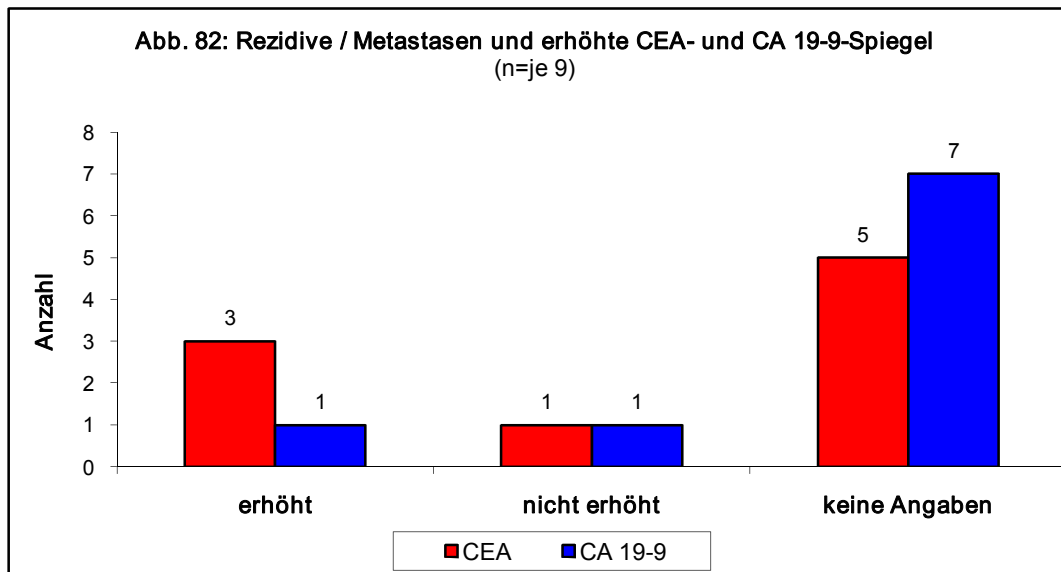
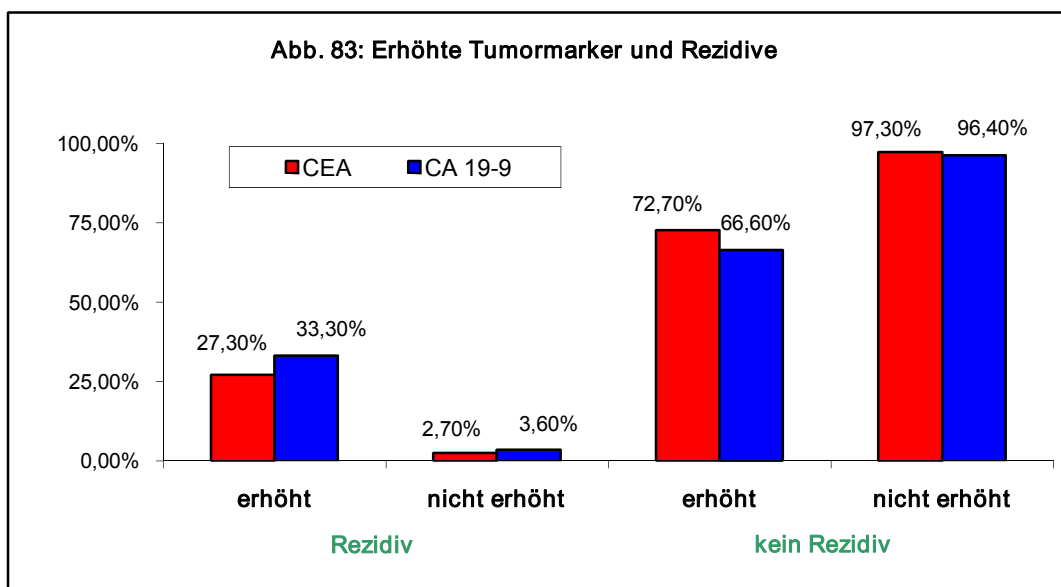


Abbildung 83 zeigt wie viele Patienten mit erhöhten bzw. normalen Tumormarkern Rezidive erlitten haben.



Daraus ergibt sich, dass 27,3% der Patienten mit erhöhtem CEA ein Rezidiv bekamen aber nur 2,7% der Patienten mit normalen Spiegel. Analoges gilt für CA 19-9. 33,3% der Patienten mit relevanten CA 19-9-Spiegeln hatten Rezidive, aber nur 3,6% der Personen mit normalen Werten.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Fragebögen**

#### **5.1.1 Präoperativer Patientenstatus**

##### **5.1.1.1 Alter**

Die Altersverteilung entspricht Angaben in zahlreichen Veröffentlichungen. In der Literatur wird ein Manifestationsalter zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr beschrieben. Analog verhält es sich mit der Geschlechterverteilung. In der vorliegenden Gruppe waren 63% männlich und 37% weiblich. Dies deckt sich mit Angaben in der Literatur, laut derer Männer häufiger von einem Rektumkarzinom betroffen sind als Frauen.<sup>34, 35, 36</sup>

##### **5.1.1.2 Tumoranamnese**

15% der untersuchten Patienten waren neben ihrem Rektumkarzinom an einem weiteren Karzinom erkrankt. Darunter fanden sich ein Endometriumkarzinom, ein Harnblasenkarzinom, ein hepatozelluläres Karzinom, ein Bronchialkarzinom, ein Magenkarzinom, ein Nierenzellkarzinom, ein Ovarialkarzinom, ein Prostatakarzinom, ein Schilddrüsenkarzinom, ein Larynxkarzinom sowie je zwei Sigma- bzw. Zökumkarzinome. In der Literatur ist eine erhöhte Koinzidenz von Rektumkarzinomen mit Magenkarzinom<sup>37</sup> bzw. Brustkrebs<sup>38</sup> beschrieben. Im Rahmen des Lynchsyndroms besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Ovarial-, Magen-, Urothel- oder Pankreaskarzinoms. Die ermittelten Daten der vorliegenden Untersuchung bestätigen diese erhöhten Inzidenzzahlen.

##### **5.1.1.3 Klinische Manifestation**

Die überwiegende Zahl der Patienten (72%) suchte aufgrund symptomatischer Beschwerden, wie z.B. Blutungen oder veränderten Stuhlgewohnheiten einen Arzt auf. Weitere Symptome waren Gewichtsverlust, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Tumoranämie, Meteorismus und Schmerzen. Die beschriebenen Symptome stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.<sup>39</sup>



69% stellten peranalen Blutabgang fest. In einigen Veröffentlichungen wird dies mit einer etwas besseren Prognose in Verbindung gebracht, da hier die Gefahr einer Fehldiagnostik oder eines Übersehens des intestinalen Befundes geringer ist, als bei unspezifischeren Beschwerden.<sup>40</sup> Weitere 69% klagten über veränderte Stuhlgewohnheiten. Bei 15 Patienten (15%) kam es im Rahmen von Vor- bzw. Nachsorgeuntersuchungen zur Diagnosestellung. Zwölfmal lag ein Zufallsbefund zugrunde. Im Vergleich zu einer asiatischen Studie, in der 3404 Patienten koloskopiert worden waren und bei 228 Patienten (7%) Karzinome entdeckt wurden, liegt in unserer Patientengruppe der Anteil der im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen diagnostizierten Karzinome mit 15% etwas höher.<sup>41</sup> Dies mag in der, im Vergleich zu asiatischen Ländern, in Deutschland höher liegenden Inzidenz kolorektaler Karzinome begründet sein.

#### **5.1.1.4 Neoadjuvante Therapie**

11% der 100 untersuchten Patienten wurden vor ihrer Operation neoadjuvant behandelt, in zehn Fällen mittels kombinierter Radiochemotherapie und einmal nur mit Radiatio. Ziel war es, ein Downstaging bzw. Downsizing des Tumors zu erreichen und so die Bedingungen für eine kurative Resektion bzw. die Chancen zum Sphinktererhalt zu verbessern. Das bestrahlte Gewebe wird bei der nachfolgenden Operation entfernt. Der gesunde, für die Rekonstruktion in das Tumorbett gebrachte Darm, braucht dann nicht mehr strahlenbehandelt werden. Auch aus theoretischen Überlegungen heraus, erscheint das neoadjuvante Konzept vorteilhafter. In dem noch nicht operierten und damit noch nicht narbig veränderten Gewebe liegt eine bessere Sauerstoffversorgung vor. Eine Radiotherapie ist in optimal sauerstoffversorgten Zellen um bis zu dreimal effektiver als in hypoxischen Zellen.<sup>39</sup> Die Vorteile einer neoadjuvanten gegenüber der adjuvanten Radiochemotherapie konnten in einer Studie gezeigt werden. Es wurden die Langzeitergebnisse von Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie bzw. adjuvanter Radiochemotherapie verglichen. Die neoadjuvante Therapie zeichnete sich durch weniger Nebenwirkungen, wie z. B. Diarrhöe oder gastrointestinale Beschwerden, sowie einer geringeren Rate an Anastomoseninsuffizienzen aus. Die Lokalrezidivrate war mit 6% bei neoadjuvant behandelten Patienten niedriger als bei Patienten mit adjuvanter Therapie (12%).<sup>42</sup>

In der eigenen Patientengruppe konnte siebenmal (7%) ein Downstaging von einem uT3- in ein uT1-Stadium, einmal (1%) von einem uT3- in ein uT0-Stadium und dreimal (3%) von einem uT2- in ein Tis-Stadium erreicht werden. Insgesamt war eine Verbesserung des T-Stadiums um mindestens je zwei Stufen möglich. Der positive Einfluss auf das T-Stadium wird in verschiedenen Studien bestätigt, in denen bei Patienten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eine deutliche Verbesserung des T-Stadiums festgestellt werden konnte.<sup>43, 44, 45</sup>

Bei vier der elf neoadjuvant behandelten Patienten (36,4%) wurden vor Beginn der Radiochemotherapie, endosonographisch positive Lymphknotenbefunde erhoben. Ein weiterer Patient wurde als uN0 eingestuft. Nach erfolgter neoadjuvanter Therapie konnten endosonographisch keine befallenen Lymphknoten mehr erkannt werden. Allerdings stellte sich dies nach der histologischen Untersuchung als falsch heraus, da zumindest in einem Fall ein infiltriertes Präparat vorlag. Dass eine neoadjuvante Therapie das Auftreten tumorinfiltrierter Lymphknoten positiv beeinflusst, ist in der Literatur vielfach beschrieben.<sup>45</sup> Hier wird die in der Literatur erwähnte unzureichende Genauigkeit der präoperativen uN-Status-Bestimmung mittels Endosonographie bestätigt. Sensitivität und Spezifität werden mit nur 64-88% angegeben.<sup>46</sup> In der vorliegenden Studie wurden von den sechs Patienten, deren Lymphknoten man untersucht hatte, nach neoadjuvanter Therapie nur fünf (83,3%) endosonographisch richtig gewertet. 16,6% (1Fall) waren falsch negativ dokumentiert worden. Daraus ergibt sich eine Spezifität von nur 83,3%. Dies deckt sich mit den Literaturangaben. Um eine optimale Therapie zu gewährleisten ist dies jedoch ein unzureichendes Ergebnis. Auf die Abweichungen zwischen endosonographischen und histologischen Ergebnissen wird später bei der Diskussion der endosonographischen Lymphknotenuntersuchungen aller Patienten noch einmal eingegangen.

Bei sieben der elf Patienten erfolgte nach neoadjuvanter Therapie eine tiefe anteriore Rektumresektion und bei Dreien eine Rektumexstirpation. Bei allen Patienten mit Radiochemotherapie wurde eine radikalere Operationsmethode durchgeführt. Einzige Ausnahme stellt ein Patient nach alleiniger neoadjuvanter Radiotherapie dar. Bei ihm erfolgte die weniger invasive transanale Exzision. Sein Tumor wurde als carcinoma in situ klassifiziert und hatte mit nur 25 mm Tumordurchmesser eine eher kleine Ausdehnung. Somit entspricht das jeweilige therapeutische Vorgehen den in der Literatur angegebenen Empfehlungen, bei einer Tumorgröße

unter drei Zentimetern bzw. einem niedrigen T-Stadium, eine lokale Abtragung in Erwägung zu ziehen.<sup>39</sup>

## **5.1.2 Präoperative Diagnostik**

### **5.1.2.1 Rektoskopie und Koloskopie**

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik erfolgte eine endoskopische Untersuchung. Im vorliegenden Patientengut wurde bei 77 Patienten (77%) eine Koloskopie und bei 91 Patienten (91%) eine Rektoskopie durchgeführt. In einem Großteil davon wurden Angaben zur Tumorphöhe ab Anocutanlinie gemacht. 14 Tumore (14%) lagen im unteren Rektumdrittel (0 cm – 4 cm), 34% im mittleren Drittel (4,1 cm – 8,0 cm) und 49% im oberen Rektumdrittel (8,1 cm – 16 cm). Auffallend waren die z.T. unterschiedlichen Höhenangaben aus Rektoskopie und Koloskopie. Die Werte der koloskopischen Untersuchung waren mit 104,1 mm im Mittel um 9,5 mm höher, als die rektoskopischen Resultate mit 94,6 mm. Dies entspricht den zu erwartenden Ergebnissen, da mit dem starren Rektoskop eine genauere Lokalisation möglich ist, als mit einem biegsamen Koloskop. In der Literatur finden sich entsprechende Hinweise auf diese differierenden Messungen. Während die Koloskopie primär dazu dient, ein Zweitkarzinom auszuschließen, ist die starre Rektoskopie für die Abschätzung der Tumorphöhe ab Anocutanlinie entscheidend.<sup>39</sup> Im Vergleich mit den Messungen der pathologischen Untersuchung, wird die Exaktheit der Rektoskopie ebenfalls bestätigt. Hier ergab sich eine durchschnittliche Tumorphöhe von 92,6 mm, lediglich 1,6 mm mehr als bei der Rektoskopie mit 91,0 mm. Die Koloskopiewerte liegen im Vergleich zur Pathologie um 7,8 mm höher. Daraus resultierend, ist eine präoperative Rektoskopie unbedingt zu fordern und zur Bestimmung der Höhenlokalisierung der koloskopischen Untersuchung vorzuziehen.

### **5.1.2.2 Bildgebende Verfahren: Sonographie, CT, Röntgen**

Im weiteren Verlauf des Tumorstaging wurden Abdomensonographien, Computertomographien sowie Röntgenaufnahmen des Thorax durchgeführt. Die sonographische Abklärung erfolgte bei 75 Patienten (75%), CT-Diagnostik bei 74

Patienten (74%) und Röntgenaufnahmen bei 85 Patienten (85%). Es konnten kein einziges Mal Metastasen nachgewiesen werden. In vereinzelt Fällen wurde zwar der Verdacht auf Filiae dokumentiert, konnte jedoch nicht bestätigt werden. Ein Leberherd stellte sich als hepatozelluläres Karzinom heraus. Diese Ergebnisse sind angesichts des jeweiligen T-Stadiums der Patienten bis maximal T1 nicht überraschend.

### 5.1.2.3 Endosonographie

56 Patienten (56%) wurden endosonographisch bzgl. Infiltrationstiefe des Tumors, Lymphknotenstatus und Tumorlokalisierung untersucht. Für das aus der bestimmten Infiltrationstiefe abgeleitete uT-Stadium ergab sich bei 13 Patienten (23,2%) ein uT0-Stadium, bei 15 Patienten (26,8%) ein uT1-Stadium, bei 16 Patienten (28,6%) ein uT2-Stadium und bei vier Patienten (7,1%) ein uT3-Stadium. Acht Patienten (14,3%) wurden als uTx vermerkt. Als äußerst fehlerhaft erwiesen sich diese Ergebnisse allerdings nach einem Vergleich mit den postoperativ bestimmten pT-Stadien. In keinem Fall konnte ein pT-Stadium schlechter als T1 bestimmt werden. D.h., es wurden 20 Patienten (35,7%) zu schlecht eingestuft. Hinzu kommen 12 Patienten (21,4%), die als uT0 klassifiziert worden waren, aber einem pT1-Stadium entsprachen. Insgesamt stimmte das uT-Stadium nur bei 24 Patienten (42,8%). 57,1% (32 Patienten) wurden falsch bewertet. Dieses Ergebnis widerspricht den Angaben in der Literatur, die der Endosonographie bei Bestimmung des T-Stadiums – eine ausreichende Erfahrung des Untersuchers vorausgesetzt - eine Genauigkeit zwischen 62% und 92% zusprechen.<sup>46, 47</sup> Die wichtigste Voraussetzung, um zu exakten endosonographischen Ergebnissen zu kommen, ist die Erfahrung des Untersuchers. Ob jedoch ein derart schlechtes Ergebnis von nur ca. 43% richtig beurteilten Patienten allein auf mangelnde Fähigkeiten des Untersuchers zurückzuführen ist, bleibt fraglich. Andere Ursachen konnten im vorliegenden Patientengut allerdings nicht erkannt werden.

Ähnliche Unstimmigkeiten zeigten sich bei der Auswertung des Lymphknotenbefundes nach endosonographischer und histologischer Untersuchung. Auf diesen Sachverhalt wurde bereits bei der Besprechung des Lymphknotenstatus nach neoadjuvanter Therapie hingewiesen. Hier soll nun eine Bewertung aller endosonographisch untersuchten Patienten erfolgen. Unter den 56 Patienten befanden

den sich sieben (12,5%) mit histologisch nachgewiesenen infiltrierten Lymphknoten. Endosonographisch wurde aber nur ein Patient (14,3%) richtig diagnostiziert. Dies ergibt eine Fehlerquote von 85,7%, ein völlig inakzeptables Ergebnis. Dieses liegt sogar noch unter den in der Literatur angegebenen Daten von 64% - 88%.<sup>46</sup> Zwar ergab sich in der neoadjuvant behandelten Gruppe eine Übereinstimmung von immerhin 80% zwischen endosonographischen und histologischen Ergebnissen, doch lässt sich dieses Ergebnis unter Berücksichtigung aller Patienten mit positiven Lymphknoten, nicht mehr halten. Auch hierfür könnte die Begründung in einer unzureichenden Erfahrung des Untersuchers liegen.

Zusätzlich wird in der Endosonographie die Tumorlokalisierung festgehalten. Angaben hierfür wurden bei 27 Patienten gemacht. 12 Tumore (44,4%) lagen lateral, fünf (18,5%) anterior, acht (29,6%) posterior und zwei (7,4%) nahmen die gesamte Zirkumferenz ein. Aus der Lokalisation des Primärtumors können Aussagen über Rezidiv- bzw. Metastasierungsrisiko getroffen werden. Laut einer Studie von Emslie et al. haben Patienten mit anteriorer Tumorlokalisierung eine bessere Prognose als solche mit posteriorer.<sup>48</sup> In der vorliegenden Patientengruppe konnte dies bestätigt werden. 22,2% der Rezidivpatienten hatten ihren Tumor in posteriorer Lage. Keiner der Patienten mit anteriorer Karzinomlokalisierung war von einem Rezidiv oder Metastasen betroffen.

#### **5.1.2.4 Tumormarker**

Tumormarker sind tumorassoziierte Signalsubstanzen des Tumorgeschehens, die in oder auf Tumorzellen vorkommen oder deren Bildung in ihrer Umgebung induziert wird. Ihre Konzentration ist abhängig von Tumormasse, -synthese, -katabolismus und der Tumorblutversorgung. Sie ist in hohem Maße mit der Entstehung, Ausbreitung und therapiebedingten Tumorverkleinerung korreliert. Dennoch ist keiner der bisher bekannten Marker so spezifisch, dass er nur von Tumorzellen gebildet werden würde. Auch bei Gesunden können Tumormarker bis zu einem gewissen Grad nachweisbar sein. Erst relativ hohe Werte bzw. ein kontinuierlicher Anstieg können als Hinweis auf maligne Vorgänge gedeutet werden.

Obwohl Tumormarker nicht als Screeningmethode verwendet werden können, geben sie oftmals wichtige Anhaltspunkte in der Verlaufskontrolle einer entsprechenden Therapie. In der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms gilt das Carcinoembryonale Antigen (CEA) als Marker der ersten Wahl. CEA wurde bei 82 Patienten (82%) präoperativ bestimmt. 62 Werte (75,6%) lagen im Normbereich unter 2,5 ng/ml, 20 Patienten ((24,4%) hatten erhöhte Spiegel. Nach Abgleich mit den Werten der Rezidiv- bzw. Metastasenpatienten zeigte sich, dass 33% dieser Gruppe präoperativ erhöhte CEA-Spiegel hatten. Für Patienten mit präoperativ erhöhten CEA-Spiegeln ergab sich ein nicht-signifikant ( $p=0,0684$ ) kürzeres Langzeitüberleben als mit normwertigen CEA-Konzentrationen. Anhand des CEA-Wertes können keine zuverlässigen Aussagen bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeit und Prognose getroffen werden.

Als weiterer Tumormarker eignet sich CA 19-9. Dieser ist allerdings nicht so spezifisch, wie CEA. Erhöhte Werte finden sich beim Pankreaskarzinom, hepatobiliären Karzinom sowie bei gastrointestinalen Karzinomen. In der untersuchten Gruppe wurde der CA 19-9-Wert 79mal (79%) bestimmt. Nur in vier Fällen (5,1%) ergaben sich Werte über 37 U/ml. Nur 11% der neun Patienten mit Rezidiv bzw. Metastasen hatten präoperativ einen erhöhten CA 19-9-Spiegel. Ein Zusammenhang zwischen CA 19-9-Wert und Rezidivwahrscheinlichkeit konnte nicht abgeleitet werden. Die Bedeutung der Tumormarker wird durch verschiedene Publikationen bestätigt.<sup>49, 50</sup>

### **5.1.3 Operatives Vorgehen**

Es wurde zwischen drei Operationsvarianten gewählt. Dies erfolgte in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung, Tumorausdehnung und Verfassung des Patienten. Soweit die TNM-Klassifikation dies zuließ, wurde die weniger invasive transanale Vollwandexzision durchgeführt. Dies war bei 19 Patienten (19%) der Fall. In dieser Gruppe betrug das Durchschnittsalter bei den Männern 66,8 Jahre und bei den Frauen 71,0 Jahre. Gegenüber der tiefen anterioren Rektumresektion waren die Männer im Schnitt 5,2 Jahre und die Frauen 6,3 Jahre älter. Dies zeigt, dass das weniger radikale Vorgehen – wenn das TNM-Stadium dies erlaubt – gerade in höherem Alter die bevorzugte Methode darstellt. Radikaler musste bei 81 Patien-

ten (81%) vorgegangen werden, 77mal in Form einer tiefen anterioren Rektumresektion und viermal als Rektumexstirpation, da eine Infiltration des Sphinkterapparates nicht eindeutig auszuschließen war. Die prozentuale Verteilung der operativen Verfahren deckt sich mit derer anderer Studien.<sup>26</sup> Der Anteil der Exstirpationen liegt auch hier, wie in diversen Publikationen beschrieben, unter 10%.<sup>2</sup> Dies liegt darin begründet, dass die Exstirpation die Radikalität und somit die Prognose nicht verbessert.<sup>51, 52</sup> Bei den 77 Patienten mit tiefer anteriorer Rektumresektion war eine Wiederherstellung der Darmkontinuität erforderlich. Diese erfolgte entweder per Handnaht (15,6%) oder mittels Stapler-Verfahren (84,4%). Die Bevorzugung des Klammernahtgerätes belegt Darstellungen in der Literatur, die dem Verfahren sichere Anastomosen bescheinigen.<sup>2</sup>

99% aller Operationen waren komplikationslos. In einem einzigen Fall kam es zu einem leichten Einriss im Tumorbereich. Gefährlich ist dies deshalb, weil hierdurch eine Verschleppung von Tumorzellen erfolgen könnte und so eine angestrebte R0-Resektion zu einer R1-Resektion werden würde. Außerdem ist eine Tumoreröffnung mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko verbunden.<sup>53</sup> Im vorliegenden Fall hatte dies aber für den Patienten keine Konsequenzen, da es nur zu einer sehr oberflächlichen Inzision gekommen war.

## **5.1.4 Pathologie**

### **5.1.4.1 Tumormorphologie**

Morphologisch betrachtet, wuchsen 84,7% der Tumore polypös, 14,1% ulzerös und 1,2% plattenartig. Dies entspricht den in der Literatur als am häufigsten vorkommenden beschriebenen Formen.<sup>54</sup> Die maximalen Tumordurchmesser variierten zwischen drei und 120 mm. Die Bestimmung erfolgte sowohl präoperativ endoskopisch als auch postoperativ im Rahmen der pathologischen Untersuchung. Dabei stellte sich heraus, dass die Ergebnisse der endoskopischen und pathologischen Untersuchung recht gut übereinstimmen. Die Mittelwerte der maximalen Tumordurchmesser lagen bei 27 mm (Endoskopie) und 27,8 mm (Pathologie). Die Differenz betrug lediglich 0,8 mm. Inwieweit diese Werte Durchschnittswerten anderer Untersuchungen entsprechen, kann aufgrund fehlenden Vergleichsmaterials nicht angegeben werden.

#### **5.1.4.2 Sicherheitsabstände und R-Klassifikation**

Viele Jahre wurde ein aboraler Sicherheitsabstand von mindestens fünf Zentimetern gefordert. Aus heutiger Sicht ist dies nicht mehr erforderlich. Ein bis zwei Zentimeter sind ausreichend. Die Prognose wird hierdurch nicht beeinträchtigt. Ein Abstand darunter, ist aufgrund eines schlechteren Outcomes nicht zu empfehlen.<sup>30</sup> Dieser Abstand bezieht sich auf das Präparat in situ. In aufgespannten Präparaten wird der Sicherheitsabstand oft überschätzt, in fixierten Proben oft unterschätzt.<sup>55</sup> Im vorliegenden Patientengut wurde bei den Patienten mit tiefer anteriorer Resektion ein aboraler Sicherheitsabstand zwischen drei und 90 Millimetern erreicht. Der Mittelwert liegt bei 26 Millimetern. Dreimal konnte nur ein Sicherheitsabstand von weniger als neun Millimetern eingehalten werden. In einem dieser drei Fälle (33,3%) traten später Metastasen auf. Dies bestätigt die Bedeutung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes für die Rezidivwahrscheinlichkeit, wie sie vielfach in der Literatur beschrieben wird.<sup>14, 30</sup>

Prognostisch wichtige Kriterien sind tumorfreie Resektionsränder.<sup>14, 31</sup> Im untersuchten Kollektiv konnten bei 97 Patienten (97%) histologisch freie Ränder gefunden werden. Allerdings war dies bei drei Patienten nicht der Fall. Aus dieser Situation heraus ergaben sich für die R-Klassifikation drei R1-Resektionen. In diesen drei Fällen, wurde zweimal eine tiefe anteriore Resektion und einmal eine transanale Exzision durchgeführt. Dies bedeutet, dass 2,6% aller Rektumresektionen und 5,3% aller Exzisionen R1-Operationen waren. Damit wird das vielfach in der Literatur beschriebene Problem bestätigt, dass es bei der transanal Exzision schwierig sein kann, eine vollständige Tumorentfernung zu gewährleisten.<sup>26</sup>

#### **5.1.4.3 TNM-Klassifikation**

Entsprechend den Einschlusskriterien der Studie, wurden nur Patienten mit einem T-Stadium bis maximal T1 aufgenommen. Daraus resultierend, hatten 88% ein T1-Stadium, 11% Tis und ein Patient (1%) nach neoadjuvanter Therapie ypT0. Ein Vergleich mit Verteilungen anderer Studien ist demzufolge nicht nötig und wenig sinnvoll.

Bezüglich der N-Stadien unserer Patienten wurden in den 81 Fällen nach tiefer anteriorer Resektion bzw. Rektumexstirpation 67 (82,7%) pN0- und 13 (16,0%) pN1-Stadien sowie ein (1,2%) pN2-Stadium ermittelt. Alle infiltrierte



Lymphknoten waren tumornah lokalisiert. Insgesamt hatten 14 Patienten positive Lymphknoten. Dies entspricht 17,3% und deckt sich in etwa mit Angaben in der Literatur, die für Rektumkarzinome im T1-Stadium von etwa 13% positiven Lymphknoten ausgehen.<sup>56</sup> Im Mittel wurden 12 Lymphknoten untersucht und damit den Empfehlungen, mindestens 12 Lymphknoten zu erfassen, um einen gewissen qualitativen Standard zu gewährleisten, genüge getan.<sup>57</sup> Die Bedeutung positiver Lymphknoten für die Prognose wird im Abschnitt „Rezidive und Metastasen“ dargelegt.

#### **5.1.4.4 Histologische Tumorklassifikation**

94% der Karzinome, die in die Auswertung gingen, waren Adenokarzinome. Dies deckt sich nahezu mit dem Ergebnis einer amerikanischen Studie.<sup>58</sup> Prognostisch ungünstige Siegelringzellkarzinome kamen nicht vor. Je zwei Fälle wurden histologisch als Adenome mit schwerem Dysplasiestadium (D3), als Rektumkarzinoide bzw. als carcinoma in situ eingestuft. Das histologische Grading ergab in 10% einen hohen Differenzierungsgrad (G1), in 76% einen mittleren (G2). Dieser ist mit einem relativ geringen Risiko verbunden, regional zu metastasieren. 6% waren allerdings nur noch schlecht differenziert (G3). Undifferenzierte Karzinome (G4), die zu 80% in regionale Lymphknoten metastasieren, kamen nicht vor. Bei unterschiedlichem Differenzierungsgrad innerhalb eines Tumors, bestimmt immer der schlechteste hiervon die Kategorie. Ronucci et al. zeigten einen signifikanten Einfluss des Differenzierungsgrades in Verbindung mit dem TNM-Stadium als unabhängigen Prognosefaktor für die 5-JÜR-Rate. Diese lag für Tumore mit G1-Differenzierung bei 72%, für G2 bei 47,5% und für G3 und G4 bei 25,4%.<sup>59, 60</sup> Im vorliegenden Kollektiv ist eine Bestimmung der 5-JÜR-Rate insofern nicht möglich, da ein Großteil der Patienten erst innerhalb der letzten fünf Jahre operiert worden war. Berücksichtigt man jedoch den Zusammenhang zwischen Rezidiv- bzw. Metastasierungsrate und Differenzierungsgrad, so ergibt sich, dass von den neun Patienten mit Rezidiven bzw. Metastasen 11,1% eine G1-Differenzierung ihres Tumors hatten, 77,8% G2 oder G3. Ein Patient mit Metastasen konnte nur als Gx eingestuft werden. Es zeigt sich, dass auch hier ein schlechterer Differenzierungsgrad mit einem höheren Rezidivrisiko verbunden ist. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,5906$ ).

Die jeweils durchgeführte Operationsmethode orientierte sich u.a. an dem jeweiligen Differenzierungsgrad. Weniger radikale Eingriffe, wie die transanale Vollwandexzision, blieben G1- und G2-Patienten vorbehalten. Alle Patienten mit G3 wurden mittels tiefer anteriorer Rektumresektion behandelt. Diese Verteilung folgt Studienergebnissen, denen zufolge bei einem schlechteren Differenzierungsgrad, ein radikaleres Vorgehen angebracht ist.<sup>24</sup>

#### **5.1.4.5 Stromaveränderungen**

In der unmittelbaren Tumorumgebung kann es zu verschiedenen Reaktionen des Gewebes kommen. Diese Prozesse können fibrotisch oder entzündlich sein. In der untersuchten Gruppe kam es bei 23 Patienten (23%) zu inflammatorischen Gewebereaktionen, deren Ursache v.a. lymphoplasmazelluläre und granulozytäre Abläufe waren. Fibrotische Veränderungen zeigten sich bei 20 Patienten (20%). Laut Carolyn C. Compton et al. gehören diese Aspekte zu den Kategorie-III-Prognosefaktoren.<sup>14</sup> Ein Zusammenhang zwischen Stromareaktionen und Prognose konnte in der untersuchten Gruppe nicht erkannt werden.

#### **5.1.4.6 Lymphgefäß- und Veneneinbrüche**

Wesentlich bedeutender als Stromareaktionen ist die Tumordinfiltration ins Lymphbahn- bzw. Venensystem. Beides sind Kategorie-I-Prognosefaktoren.<sup>14</sup> Zu Lymphgefäßeinbrüchen war es bei sieben Patienten (7%) gekommen. Zwei dieser sieben Patienten bekamen Rezidive bzw. Metastasen. Dies entspricht 28,8%. Von den 93 Patienten ohne Einbrüche ins Lymphsystem, hatten sieben Patienten Rezidive bzw. Metastasen. Dies entspricht 7,5%, also deutlich weniger als mit Beteiligung des Lymphsystems. Aussagen, dass Lymphgefäßinvasion Einfluss auf die Prognose hat, werden durch die eigenen Ergebnisse bestätigt.<sup>61</sup> Patienten mit positiven Lymphknoten zeigten ein ( $p=0,0203$ ) signifikant schlechteres Langzeitüberleben als Patienten mit negativen Lymphknoten. Zu Veneneinbrüchen kam es bei vier Patienten (4%). Bei keinem einzigen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung Rezidive bzw. Metastasen aufgetreten.

## **5.1.5 Postoperativer Verlauf**

### **5.1.5.1 Postoperativer Klinikaufenthalt und Komplikationen**

Die postoperative Verweildauer in der Klinik lag zwischen zwei und 58 Tagen. Dabei konnte ein Zusammenhang mit der angewandten Operationsmethode erkannt werden. Patienten nach transanaler Exzision verblieben im Schnitt 6,8 Tage in der Klinik, das sind 6,8 Tage weniger als Patienten nach tiefer anteriorer Resektion (13,6 Tage) und 15,4 Tage weniger, als Patienten nach Rektumexstirpation (22,2 Tage) in der Klinik verweilten. Angesichts der Radikalität der unterschiedlichen Eingriffe, sind die verschiedenen Verweildauern leicht zu erklären.

Bis auf eine Harnwegsinfektion, traten nach transanal Exzisionen keinerlei Komplikationen auf. Bei 17 weiteren Patienten (17%) kam es zu Komplikationen, alle nach tiefer anteriorer Resektion bzw. Rektumexstirpation. Darunter waren neun Anastomoseninsuffizienzen, zwei Nachblutungen, eine Harnwegsinfektion, ein Subileus, eine Wundinfektion, eine respiratorische Insuffizienz sowie zwei Drainageinfektionen. Alle Komplikationen konnten gut behandelt werden. Zusammenfassend ereigneten sich bei 18% der untersuchten Patienten Komplikationen. Im Literaturvergleich liegt dieser Anteil deutlich niedriger als in anderen Studien beschrieben. So geben Lippert und Gastinger eine Komplikationsrate von 32,6% und Riedl et al. einen Wert von 23,2% an.<sup>62, 63</sup> Diese Daten beziehen sich allerdings auf das gesamte kolorektale Karzinom. Riedl et al. zeigten einen signifikanten Anstieg der Komplikationsrate nach Notfalleingriffen auf bis zu 39,1%.<sup>62</sup> Hierzu fehlt uns die Vergleichsmöglichkeit, da in unserem Kollektiv keine Notfalleingriffe vorkamen. Als Komplikationen werden in der Literatur häufig kardiale Ereignisse an erster Stelle genannt.<sup>63, 62</sup> In der untersuchten Patientengruppe war die häufigste Komplikation die Anastomoseninsuffizienz und zwar in neun Fällen. Dies entspricht neun Prozent bezogen auf das Gesamtkollektiv und kann mit Angaben aus verschiedenen Quellen verglichen werden. Diese variieren zwischen knapp 10% und 14,5%.<sup>64, 65, 66, 67</sup>

### **5.1.5.2 Anus präter**

Bei 60,5% der 81 Patienten, die mittels tiefer anteriorer Resektion bzw. Rektumexstirpation behandelt worden waren, erfolgte die Anlage eines Anus prä-

ter, meist als protektives Ileostoma. Damit liegt die Quote im Vergleich zu anderen Angaben von etwa 30% bis 32% deutlich höher.<sup>66, 68</sup>

### 5.1.5.3 Adjuvante Therapie

Empfehlungen einer deutschen Konsensuskonferenz folgend, besteht bei lokal fortgeschrittenem oder regionär metastasiertem Rektumkarzinom nach R0-Resektion des Primärtumors eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie.<sup>69</sup> Bei Patienten mit präoperativen T1-Stadium ist keine adjuvante Therapie indiziert.<sup>70</sup>

Für 23% aus der untersuchten Gruppe war die Indikation für eine postoperative Anschlussbehandlung gegeben. Ursächlich hierfür waren positive Lymphknotenbefunde bzw. R1-Resektionen. Mit einem Anteil von 55% ist die kombinierte Radiochemotherapie führend, gefolgt von einer isolierten Chemotherapie in 30% und einer reinen Bestrahlung in zehn Prozent. In fünf Prozent war eine spezielle Antikörpertherapie mit Panorex i.v. geplant. Keiner der Patienten aus der Gruppe, die lokal transanal operiert worden waren, musste sich einer weiteren Therapie unterziehen.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren bei zehn Prozent der adjuvant behandelten Patienten (kombinierte Radiochemotherapie) und bei 10,2% der nicht adjuvant behandelten Patienten Rezidive bzw. Metastasen aufgetreten. Dies entspricht Angaben in der Literatur, die Rezidivraten von ca. zehn Prozent nach adjuvanter Therapie bei Rektumkarzinomen im Stadium T1 angeben.<sup>71</sup> Für eine Differenzierung zwischen den verschiedenen adjuvanten Verfahren und den daraus resultierenden Rezidivraten, ist die Datenlage nicht ausreichend und die Fallzahl zu gering.

## 5.2 Nachsorge

### 5.2.1 Gesamtletalität und Überlebensrate

Wie im Ergebnisteil dargestellt, konnte bei 93 Patienten festgestellt werden, ob sie zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch am Leben waren. 20,4% der Patienten waren bereits verstorben, 36,8% davon an den Folgen ihrer Karzinomerkrankung, 52,6% (10 von 19) aufgrund anderer Ursachen. Für die restlichen 10,5% (2 von 19) konnte die Todesursache nicht ermittelt werden. 36,8% (7 von 19) verstarben an Herz-Kreislaufversagen, je ein Patient (5,3%) an einem Prostatakarzinom, an Leberzirrhose bzw. an den Folgen eines septischen Multiorganversagens. Die mittlere Überlebenszeit aller verstorbenen Patienten betrug nach ihrer Operation 41,5 Monate bzw. 3,5 Jahre und die der an ihrem Rektumkarzinom verstorbenen Personen lag bei 50,4 Monaten bzw. 4,2 Jahren.

Die Angabe einer 5-JÜR, ist insofern problematisch, da zwischen Operation und Zeitpunkt der Datenerhebung (Mai 2005), bei einem Großteil der Patienten noch keine fünf Jahre vergangen waren. Dies war lediglich bei 56% der Fall. Unter Berücksichtigung aller relevanten Daten, kann eine 5-JÜR für 52 Patienten nach Rektumkarzinom im Stadium bis maximal T1 angegeben werden. Diese beträgt 67,3% und liegt an der unteren Grenze vergleichbarer Angaben in der Literatur. Diese beschreiben 5-Jahres-Überlebensraten für T1-Rektumkarzinome zwischen 68% und 98%.<sup>72, 73, 74</sup>

Es zeigte sich, dass Patienten nach neoadjuvanter Therapie eine höhere, allerdings nicht signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten, als Patienten ohne Vorbehandlung. Patienten mit negativen Lymphknotenstatus überlebten signifikant länger, als Patienten mit positiven Lymphknoten. Patienten mit einem schlechteren Grading (G3) zeigten in der Auswertung nach Kaplan-Meyer zwar auch eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit, jedoch nicht signifikant. All diese Ergebnisse finden ihre Bestätigung in zahlreichen Studien und Veröffentlichungen.<sup>75, 76, 77, 78</sup> Ein Zusammenhang zwischen Langzeitprognose und Gefäßinvasion konnte nicht gefunden werden.

### 5.2.2 Rezidive und Metastasierung

Im untersuchten Kollektiv konnten in den postoperativen Jahren bei acht Patienten (9,1%) Fernmetastasen nachgewiesen werden. In einem Fall (1,1%) trat ein Lokalrezidiv auf. Am häufigsten waren Leber- und Lungenmetastasen, gefolgt von Knochen- und Lymphknotenfiliae. Einmal waren Gehirn und Nebennieren befallen. Die Letalität der Patienten mit Metastasen bzw. dem Rezidiv beträgt 88,9%. Nur ein Patient war zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben.

Interessanterweise zeigte sich, dass in der untersuchten Gruppe Metastasen bzw. Rezidive nur bei 5,3% der Patienten nach transanaler Exzision auftraten. Patienten nach tiefer anteriorer Resektion waren mit 10,4% fast doppelt so häufig betroffen. Dies widerspricht den Daten in der Literatur, die dem weniger invasiven Vorgehen der lokalen Exzision eine deutlich höhere Rezidiv- bzw. Metastasierungsrate zuschreiben. Diese wird mit 13% bis 29% angegeben.<sup>24, 79, 80</sup> Als problematisch wurde bei der transanal Exzision immer eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes angesehen. Die erzielte niedrige Rezidivrate im eigenen Kollektiv bescheinigt dem therapiedurchführenden Klinikum einen qualitativ sehr hohen Standard bezüglich der transanal Exzision. Analoges gilt für die tiefe anteriore Resektion. Auch hier liegt die Klinik mit 10,4% Rezidivrate niedriger als in anderen Studien angegeben. Nach radikaler Operation finden sich Daten, die von ca. 16% Rezidivrate beim T1-Karzinom ausgehen.<sup>72</sup>

Bedeutungsvoll für die Rezidivrate ist der Lymphknotenstatus. So traten bei 21,4% der Patienten mit positiven Lymphknoten Rezidive auf, aber nur bei neun Prozent der Patienten ohne infiltrierte Lymphknoten. Aus den Daten ergibt sich ein ca. 2,4fach höheres Rezidivrisiko für Patienten mit nachgewiesenen positiven Lymphknoten. Damit ist Carolyn C. Comptons' Betrachtung des Lymphknotenstatus als wichtiges prognostisches Kriterium für die Rezidivwahrscheinlichkeit erneut bestätigt.

Weiterhin kann ein in der Literatur beschriebener Zusammenhang zwischen Rezidivrate und histologischer Tumordifferenzierung gefunden werden.<sup>24</sup> Es zeigte sich, dass 8,1% der Patienten mit gutem bzw. mittlerem Grading (G1, G2) Rezidive erlitten, Personen mit schlecht differenzierten Tumoren bei einem Anteil von 16,7% jedoch doppelt so häufig betroffen waren.

## 5.2.3 Tumornachsorge

### 5.2.3.1 CT, Abdomensonographie und Röntgen

Im Rahmen der Tumornachsorge wurden bei den meisten Patienten eine Computertomographie, ein Röntgenbild des Thorax, eine Abdomensonographie, eine Endoskopie sowie eine Tumormarkerbestimmung (CEA und CA 19-9) durchgeführt. Die ausgewerteten Daten stammen aus der jeweils letzten Untersuchung. Die bei 27 Patienten durchgeführten Computertomographien erbrachten in 14,8% (vier Patienten) pathologische Ergebnisse. In allen Fällen handelte es sich um Karzinome oder Metastasen (Bronchialkarzinom, Corpus uteri Karzinom, CUP-Syndrom, Rektumkarzinometastasen in Leber, Lunge, Nebennieren, Hüfte und Lymphknoten). Sonographisch konnten in 56 Untersuchungen vier Anomalien (7,1%) entdeckt werden, darunter zwei Lebermetastasen des Rektumkarzinoms, eine Leberzirrhose und ein Aortenaneurysma. Ebenfalls vier pathologische Ergebnisse (9,3%) lieferte die Röntgenuntersuchung an 43 Patienten, allesamt verdächtige Rundherde, am ehesten Rektumkarzinometastasen entsprechend. Tabelle 9 zeigt die pathologischen Befunde im Vergleich.

CT	Sonographie	Röntgen
<i>unauffällig</i>	<b>Aortenaneurysma</b>	<i>unauffällig</i>
<b>Bronchialkarzinom</b>	<i>unauffällig</i>	<b>Pulmonale Raumforderung</b>
<b>Rektumkarzinometastasen (Leber, Lunge, Nebenniere)</b>	<b>Lebermetastasen</b>	<b>Pulmonale Raumforderung</b>
<i>unauffällig</i>	<i>unauffällig</i>	<b>Pulmonale Raumforderung</b>
nicht durchgeführt	<b>Leberzirrhose</b>	<i>unauffällig</i>
nicht durchgeführt	<b>Lebermetastasen</b>	<b>Pulmonale Raumforderung</b>
<b>Corpus-uteri-Karzinom</b>	<i>unauffällig</i>	<i>unauffällig</i>
<b>CUP-Syndrom (Lebermetastase)</b>	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt

Tab. 9 – Tumornachsorgebefunde: CT, Abdomensonographie und Röntgen-Thorax im Vergleich

Im Vergleich zeigt sich, dass in den Fällen mit pathologischen Befunden, in denen zwei oder mehr Untersuchungstechniken angewandt worden waren, ent-

sprechende Befunde gestellt wurden, natürlich unter der Voraussetzung, dass die Verfahren auch den gleichen anatomischen Raum erfassen. So konnte bei dem Patienten mit Bronchialkarzinom der Befund im CT und Röntgen-Thorax bestätigt werden. Analoges gilt für den Patienten mit multiplen Rektumkarzinommetastasen und die Ergebnisse aus CT, Röntgen und Sonographie. Überraschend ist, dass das Aortenaneurysma eines Patienten zwar sonographisch erkannt wurde, nicht aber im CT. Aus den Untersuchungsdaten konnten keine Ursachen hierfür abgeleitet werden. Verständlicher ist die Abweichung zwischen CT und Sonographie bei der Patientin mit Corpus-uteri-Karzinom. Aufgrund der Lage des Karzinoms war es schwierig, diese Raumforderung im Ultraschall zu erkennen.

### 5.2.3.2 Endoskopie

Bei ihrer jeweils letzten Nachsorgekontrolle wurden 53 Patienten endoskopisch untersucht, darunter siebenmal eine Rektoskopie und 46mal eine Koloskopie. Dabei zeigten sich bei fünf Patienten Adenome oder Polypen und einmal eine chronische Kolitis, zusammenfassend also bei 12,8% pathologische Verhältnisse. Im erfassten Zeitraum konnten durch die Nachsorgeuntersuchungen bei drei Patienten Rezidive bzw. Metastasen ihres Rektumkarzinoms erfasst werden. Hinzu kommen einige weitere pathologische Befunde, bei denen es fraglich ist, ob sie zu diesem Zeitpunkt auch ohne diese Untersuchungen diagnostiziert worden wären. Es gibt verschiedene Studien, die den Wert einer intensiven Nachsorge im Verhältnis zu den daraus resultierenden Kosten, sehr kritisch bewerten. So zeigten Secco et al. in einer Untersuchung an 216 Patienten, dass ein streng durchgeführtes Nachsorgeprogramm das Langzeitüberleben, im Vergleich zu Patienten ohne Nachsorge, nicht wesentlich verbessert. Es wurde deshalb vorgeschlagen, die Patienten zu schulen, um ihr Gespür für Symptome infolge eines Rezidivs zu verbessern.<sup>81, 82</sup>

In der vorliegenden Arbeit konnte keine Analyse der Überlebensraten der Rezidivpatienten in Abhängigkeit der Teilnahme an einem Nachsorgeprogramm erstellt werden, da die notwendigen Daten nicht ausreichten bzw. nicht erhoben werden konnten. Dennoch zeigt sich, dass unter Berücksichtigung der Tatsache, dass im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen bei drei Patienten Rezidive bzw.



Metastasen gefunden wurden, der Nutzen derartiger Follow-up Programme, trotz der Wirtschaftlichkeitsproblematik, als hoch einzuschätzen ist.

### 5.2.3.3 Tumormarker

Unter den neun Fällen mit Rezidiven wurden bei der letzten Tumornachsorge bei vier Patienten der CEA-Spiegel und bei zwei Patienten der CA 19-9-Wert bestimmt. Erhöhte Spiegel fanden sich in elf (CEA) bzw. drei (CA 19-9) Fällen. Interessanterweise hatten Patienten mit erhöhten CEA-Ergebnissen ca. zehnmal häufiger Rezidive, als Patienten mit normalen Werten. Ein ähnliches Ergebnis konnte für CA 19-9 verzeichnet werden. Dies deckt sich mit Aussagen der Literatur, die Tumormarker als Möglichkeit zur postoperativen Rezidivkontrolle betrachten und für Patienten mit erhöhten postoperativen Spiegel eine kürzere rezidivfreie Zeit angeben.<sup>50, 83, 84</sup>

## 6 Zusammenfassung

Alle Patienten der Untersuchung hatten ein Rektumkarzinom im Stadium bis maximal T1. Die Gruppe umfasste 63 Männer und 37 Frauen bei einem mittleren Alter von 64,3 Jahren. 11% erhielten eine neoadjuvante Therapie. Bei acht Patienten traten Fernmetastasen und in einem Fall ein Lokalrezidiv auf.

Die rektoskopische Höhenlokalisierung erwies sich als genauer, als die koloskopische. Deutliche Schwächen zeigten sich bei der Auswertung der endosonographischen Daten. Die Diagnose des Tumorstadiums stimmte nur in 43% der Fälle mit dem Ergebnis der pathologischen Untersuchung überein. Unter den Patienten waren bei sieben Patienten postoperativ histologisch positive Lymphknoten diagnostiziert worden. Endosonographisch wurde aber nur ein einziger Patient (14,3%) richtig erkannt. Lediglich ein Drittel der Patienten mit einem späteren Rezidiv oder Metastasen hatte erhöhte CEA-Werte. Bei CA 19-9 waren es sogar nur 11%. Es konnte kein Zusammenhang zwischen erhöhten Tumormarkern und Rezidiv- bzw. Metastasierungswahrscheinlichkeit erkannt werden.

Bei zehn der elf neoadjuvant behandelten Patienten wurde eine tiefe anteriore Rektumresektion (TAR) bzw. eine Rektumexstirpation durchgeführt und einmal eine transanale Exzision. Bei den restlichen 89 Patienten erfolgte 70mal eine TAR, 18mal eine transanale Exzision und einmal eine Exstirpation. Alle Operationen verliefen bis auf eine Ausnahme (leichter Einriss im Tumorbereich) komplikationslos.

Die postoperative histopathologische Untersuchung schloss die Kriterien Tumormorphologie, Sicherheitsabstände, R-Klassifikation und TNM-Stadium mit Grading sowie Lymphgefäß- und Veneneinbrüchen mit ein. Es lag in insgesamt 88% ein pT1-Stadium, in 11% ein pTis-Stadium und einmal nach neoadjuvanter Therapie ein ypT0-Stadium vor. 81 Patienten hatten keine positiven Lymphknoten, waren also pN0, 13 pN1 und ein Patient pN2. Bei 21,4% der Patienten mit positiven Lymphknoten traten später Rezidive oder Metastasen auf. In der Gruppe mit negativen Lymphknoten lag der Wert nur bei 9%. Somit zeigt sich, dass Patienten mit positiven Lymphknoten in der vorliegenden Untersuchung ein ca. 2,4 fach höheres Risiko hatten, Rezidive oder Metastasen zu bekommen.

Das histologische Grading ergab in 10% einen hohen Differenzierungsgrad G1, in 76% G2 und in 6% G3. Von den Patienten mit Rezidiven oder Metastasen

hatten ca.11% G1, jedoch knapp 78% G2 oder sogar G3. Prognostisch wichtig ist der Befund an den Resektionsrändern. In der vorliegenden Gruppe wurde im Mittel ein aboraler Abstand von 26 mm eingehalten. Freie Resektionsränder und damit eine R0-Resektion konnte bei 97% der Patienten verwirklicht werden. In drei Fällen blieb ein mikroskopischer Tumorrest (R1). Bezogen auf das operative Vorgehen waren 2,6% der TAR R1-Resektionen und 5,3% der Exzisionen R1-Resektionen. Bei 7% lag eine Lymphgefäß- und bei 4% eine Veneninfiltration vor. Metastasen traten später bei zwei (28,8%) der sieben Patienten mit lymphangiosis carcinomatosa und bei 7,5% der Patienten ohne lymphangiosis carcinomatosa auf.

Die Verweildauer in der Klinik betrug nach TAR im Mittel 13,6 Tage, 22,2 Tage nach Exstirpation und 6,8 Tage nach Exzision. Postoperativ kam es in 18% zu Komplikationen, darunter neun Anastomoseninsuffizienzen. Eine Anus präter Anlage erfolgte in 60,5% der Fälle. 23% der Patienten erhielten eine adjuvante Therapie. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung waren bei 10% der Patienten nach adjuvanter Therapie Rezidive bzw. Metastasen aufgetreten. Der Status nach Verlassen des Krankenhauses konnte für 93 Patienten ermittelt werden. 20,4% waren bereits verstorben, 36,8% davon an den Folgen ihres Karzinoms. Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten lag bei 67,3%. Patienten mit neoadjuvanter Therapie überlebten nicht signifikant länger, als Patienten ohne entsprechende Vorbehandlung. Ebenfalls eine nicht signifikant kürzere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten Patienten mit einer schlechteren Gewebedifferenzierung (G3) und einem erhöhten präoperativen CEA-Spiegel. Die Tumorgöße sowie das operative Vorgehen spielten in Bezug auf das Langzeitüberleben keine signifikante Rolle. Für Patienten mit positiven Lymphknoten konnte eine signifikant schlechtere Langzeitprognose gezeigt werden ( $p=0,0203$ ).

# 7 Anhang

## 7.1 Fragebogen zur Datenerhebung

### REKTUMKARZINOME

Chirurgische Klinik, Uni-Klinikum Regensburg

Name	Dokumentationsdatum:	<input type="text"/>
Vorname	Nachsorgekalendernummer:	<input type="text"/>
Geburtsdatum	Tag der Diagnosesicherung/ -stellung (Tag, Monat, Jahr):	<input type="text"/>
Pat-ID		

Hausarzt (Adresse):

---

### Präoperativer Patientenstatus

1. Erstbehandlung            nein             ja             unbestimmt

wenn nein, Grund der Folgebehandlung \_\_\_\_\_

.....

### 2. Tumoranamnese

Rektumkarzinom            nein             ja             unbestimmt

andere maligne Tumore    nein             ja             unbestimmt

kolorektale Adenome        nein             ja             unbestimmt

wenn ja:    Anzahl der Adenome: \_\_\_\_

.....

### 3. Klinische Manifestation

- Zufallsbefund
  - Vorsorgeuntersuchung
  - Erfassung im Rahmen eines Überwachungsprogrammes
  - Tumornachsorge nach kolorektalem Karzinom
  - symptomatisch elektiv
  - symptomatisch mit Obstruktion für Stuhl
  - symptomatisch mit Ileus
  - symptomatisch mit Perforation
- .....

4. Elektive OP-Vorbereitung möglich    nein             ja

.....

5. Notfalleingriff            nein             ja

.....

### 6. Neoadjuvante Therapie

Chemotherapie            nein             ja

Radiotherapie            nein             ja

kombinierte Radiochemotherapie    nein             ja

**Präoperative Diagnostik**

9. Maximaler Tumordurchmesser in mm \_\_\_\_\_ unbestimmt

---

10. Präop. Rektoskopie nicht durchgeführt  durchgeführt   
Tumorhöhe von der Anocutanlinie \_\_\_\_\_ mm

---

11. Präop. Koloskopie nicht durchgeführt  durchgeführt   
Tumorhöhe von der Anocutanlinie \_\_\_\_\_ mm

---

**12. Topographie des Primärtumors**

- unteres Rektumdrittel
  - mittleres Rektumdrittel
  - oberes Rektumdrittel
  - Rektum, ohne nähere Angaben
- 

13. Abdomensonographie nicht durchgeführt  durchgeführt

- Lebermetastasen
- nicht nachweisbar
  - Verdacht auf solitäre Lebermetastase
  - V. a. multiple Metastasen in einem Lappen
  - V. a. multiple Metastasen in beiden Leberlappen
  - unbestimmt
- 

14. Computertomographie des Abdomens nicht durchgeführt  durchgeführt

- Lebermetastasen
- nicht nachweisbar
  - Verdacht auf solitäre Lebermetastase
  - V. a. multiple Metastasen in einem Lappen
  - V. a. multiple Metastasen in beiden Leberlappen
  - unbestimmt
- 

15. Röntgen-Thorax nicht durchgeführt  durchgeführt

- Lungenmetastasen
- keine Lungenmetastasen
  - solitäre Lungenmetastase
  - multiple Metastasen einer Lunge
  - multiple Metastasen beider Lungen
  - unbestimmt
- 

16. Präoperativer CEA-Spiegel \_\_\_\_\_ (ng/ml) unbestimmt   
Präoperativer CA 19-9-Spiegel \_\_\_\_\_ (U/ml) unbestimmt

---

**17. Endosonographie**

nicht durchgeführt       durchgeführt

Infiltrationstiefe

- uT<sub>0</sub> - Tumor nicht nachweisbar
- uT<sub>1</sub> - Tumor infiltriert Mukosa oder Submukosa
- uT<sub>2</sub> - Tumor infiltriert Muscularis propria ohne sie zu überschreiten
- uT<sub>3</sub> - Tumor überschreitet Rektumwand
- uT<sub>4</sub> - Tumor infiltriert benachbarte Organe
- unbestimmt

Lymphknotenbefall

- uN<sub>0</sub> - keine Lymphknoten nachweisbar
- uN<sub>1</sub> - Metastasen in 1-3 perirektalen LK
- uN<sub>2</sub> - Metastasen in 4 oder mehr perirektalen LK
- unbestimmt

Lokalisation

- links lateral
- rechts lateral
- anterior
- posterior

**Operatives Vorgehen**

**18. Operationsmethode**

- tiefe anteriore Rektumresektion
- laparoskopische Rektumexstirpation
- Rektumexstirpation
- transanale Vollwandexzision
- sonstige Eingriffe

**19. Peritonitis (intraoperativer Aspekt)**

- nein       lokale Peritonitis  
 diffuse Peritonitis, nicht kotig  
 kotige Peritonitis

**20. Intraoperative Lavage**

- nein       tumorzellpositiv  
 tumorzellnegativ  
 unbestimmt

**21. Kontinuitätsherstellung**

- keine       Hand  
 Stapler-Naht  
 fehlende Angaben

**22. Anlage eines protektiven Stomas**

- nein       ja

**23. En-bloc-Operation**

- nein       ja

- lokale Exzision (einschließlich Segmentresektion)
- Rektumresektion, dann Exstirpation in gleicher Sitzung
- Rektumresektion, dann Nachresektion von Darmanteilen in gleicher Sitzung
- sekundäre Operationserweiterung auf andere Organe in gleicher Sitzung

**24. Intraoperative Komplikationen (z. B. Tumoreröffnung)**

- nein       ja

Welche? \_\_\_\_\_

**PATHOLOGIE**

**25. Wuchsform**  polypös  
 plattenartig  
 ulzerös  
 szirrhös/diffus  
 keine Angaben

---

**26. Tumorform**  insulär  zirkulär  semizirkulär  unbestimmt

---

**27. Tumorgroße in mm** größter longitudinaler Durchmesser: \_\_\_\_\_  unbestimmt  
größter transversaler Durchmesser: \_\_\_\_\_  unbestimmt

---

**28. Sicherheitsabstände in mm**

aboral \_\_\_\_\_  unbestimmt  
oral \_\_\_\_\_  unbestimmt

---

**29. Entfernung zur Linea anocutanea nach pathologischem Befund in mm** \_\_\_\_\_  
 unbestimmt

---

**30. Histologische Klassifikation**  Adenokarzinom  
 muzinöses Adenokarzinom  
 Siegelringzellkarzinom  
 undifferenziertes Karzinom  
 sonstige Malignome  
 unklassifiziertes Karzinom

---

**31. Grading: Differenzierungsgrad (WHO)**  gut G1  
 mittelgradig G2  
 schlecht G3  
 undifferenziert G4  
 unbestimmt GX

---

**32. pT-Klassifikation**  pT1 (Submukosa)  
 Tis (carcinoma in situ)  
 unbestimmt

---

**33. Entzündliche Stromareaktion** Ausmaß  fehlend oder auffallend gering  
 durchschnittlich  
 auffallend stark  
 unbestimmt

Art (Mehrfachantwort möglich)  fehlend oder auffallend gering  
 lymphoplasmazellulär  
 granulozytär  
 desmoplastisch  
 unbestimmt

34. Stromafibrose  fehlend oder auffallend gering  
 durchschnittlich  
 auffallend stark  
 unbestimmt

---

35. Lymphgefäßeinbrüche  nein  ja  unbestimmt

---

36. Veneneinbrüche  nein  
 nur intramural  
 auch extramural  
 ja, ohne nähere Angaben  
 unbestimmt

---

37. Histologischer Befund an den Resektionslinien

oraler Resektionsrand  tumorfrei  tumorbefallen  unbestimmt

---

aboraler Resektionsrand  tumorfrei  tumorbefallen  unbestimmt

---

38. Zahl histologisch untersuchter Lymphknoten

---

39. Zahl neoplastisch infiltrierter Lymphknoten

---

40. pN-Klassifikation  pN0 (keine Metastasen)  
 pN1 (1-3 tumornahe Lymphknoten)  
 pN2 (4+x tumornahe Lymphknoten)  
 pN3 (tumorferne)  
 anderes Malignom, kein Karzinom  
 pNx (keine Lymphknoten untersucht)

---

41. R-Klassifikation  kein Residualtumor, RO  
 histologischer Residualtumor, R1  
 makroskopischer Residualtumor, R2  
 lokal  
 unbestimmt

---



<b>Stationäre Tage</b>	Postoperativ				
<b>Komplikationen</b>	tiefer Wundinfekt, Platzbauch etc.	nein	ja	o.n.A.	
	Anastomoseninsuffizienz klinisch	nein	ja	o.n.A.	
	Anastomoseninsuffizienz radiologisch	nein	ja	o.n.A.	
	Anastomoseninsuffizienz operat. gesichert	nein	ja	o.n.A.	
	Drainagekanalinfektion	nein	ja	o.n.A.	
	lokale Peritonitis	nein	ja	o.n.A.	
	diffuse Peritonitis	nein	ja	o.n.A.	
	längerer Subileus	nein	ja	o.n.A.	
	mechanischer Ileus	nein	ja	o.n.A.	
	Nachblutung	nein	ja	o.n.A.	
	Sepsis	nein	ja	o.n.A.	
	<b>Reoperation</b>				
	OP - Nahtinsuffizienz, Übernähung	nein	ja	o.n.A.	
	OP - wegen Peritonitis	nein	ja	o.n.A.	
	OP - wegen Ileus	nein	ja	o.n.A.	
	Blutung	nein	ja	o.n.A.	
	andere operative Revisionen	nein	ja	o.n.A.	
	<b>Organversagen</b>				
	renale Insuffizienz	nein	ja	o.n.A.	
	respiratorische Insuffizienz	nein	ja	o.n.A.	
	cerebrale Insuffizienz	nein	ja	o.n.A.	
	sonstige Komplikationen	nein	ja	o.n.A.	
		Herzinfarkt	nein	ja	o.n.A.
	Lungenembolie	nein	ja	o.n.A.	
	Magenblutung	nein	ja	o.n.A.	
	sonstige	nein	ja	o.n.A.	
<b>Anus präter</b>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> o.n.A. wenn ja: <input type="checkbox"/> A.p. transversalis <input type="checkbox"/> A.p. sigmoideus <input type="checkbox"/> Kolostoma <input type="checkbox"/> Hartmann-Anus <input type="checkbox"/> Ileostoma <input type="checkbox"/> o.n.A.				
<b>Exitus</b>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> o.n.A. wenn ja <input type="checkbox"/> Insuffizienz, Sepsis, Peritonitis <input type="checkbox"/> resp. Insuffizienz, Pneumonie, Embolie <input type="checkbox"/> Herz-, Kreislaufversagen <input type="checkbox"/> Nierenversagen <input type="checkbox"/> Tumorkachexie <input type="checkbox"/> o.n.A.				
<b>Nachbehandlung (geplant)</b>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> o.n.A. wenn ja, welche <input type="checkbox"/> Radiatio (kurativ/palliativ) <input type="checkbox"/> Zytostase mit _____ <input type="checkbox"/> andere: _____				
<b>Entlassung</b>	<input type="checkbox"/> hausärztliche Weiterbehandlung <input type="checkbox"/> ambulante Weiterbehandlung im Hause <input type="checkbox"/> Verlegung (Innere Abteilung, auswärtige Chirurgie, AHB-Klinik) <input type="checkbox"/> wenn ja, welche: _____				
<b>Tumornachsorge</b>	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> niedergelassener Onkologe <input type="checkbox"/> chir. Poliklinik <input type="checkbox"/> o.n.A.				

## 7.2 Fragebogen an tumornachsoorgedurchführende Ärzte

### Patientendaten

Vorname:

Name:

Geburtsdatum:

---

Ist der/die Patient/in **noch am Leben**?      Ja                       Nein

    Wenn nein, was war die Todesursache? .....

    Todestag? .....

---

Traten **Rezidive oder Metastasen** auf?      Ja                       Nein

    Wenn ja, wann und wo?

.....

---

letztes **CT** (wann, Befund)

.....

---

letzte **Abdomensonographie** (wann, Befund)

.....

---

**Röntgen-Thorax** (wann, Befund)

.....

---

**Labor** (Tumormarker CEA, CA 19-9)

.....

---

Letzte **Rektoskopie, Koloskopie** (wann, Befund)

.....

## 7.3 Lebenslauf

---

### Persönliche Daten

---

Name: Tobias Maximilian Meisinger  
Geburtsdaten: 28.10.1980 in Roding

---

### Schulbildung

---

1987 – 1991 Grundschole Mitterdorf  
1991 – 2000 Joseph-von-Fraunhofer-Gymnasium Cham

---

### Zivildienst

---

08/2000 – 06/2001 Zivildienst (KKH Roding)

---

### Studium

---

WS 2001/2002 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Uni-  
versität Regensburg  
08/2003 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum)  
WS 2003/2004 - SS 2006 klinischer Studienabschnitt  
08/2006 – 07/2007 Praktisches Jahr  
04/2008 – 06/2008 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

---

### Beruf

---

Seit 07/2008 Assistenzarzt in der Klinik für Allgemein- und Viszeral-  
chirurgie am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder  
Regensburg

## 7.4 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form anderen Prüfungsbehörden vorgelegt.

Die vorgelegte Dissertation wurde durch Herrn PD Dr. med. Alexander Beham angeregt.

Regensburg, 12.03.2009

---

Tobias Meisinger

## 7.5 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn PD Dr. med. Ayman Agha dafür bedanken, dass er die Rolle des Doktorvaters und 1. Gutachters übernommen hat.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Oliver Kölbl für seine Funktion als 2. Gutachter bedanken.

Ferner gilt mein Dank den Mitarbeitern des Zentralarchivs des Universitätsklinikums Regensburg für Ihre Hilfe bei der Auffindung der Patientenakten, allen Hausärzten für die Bearbeitung meiner Fragebögen und allen Patienten für die geduldige Beantwortung meiner Fragen.

## 8 Literaturverzeichnis

- 
- <sup>1</sup> Siebeck M., D. Aust, et al. (2001). Rektumkarzinome. Manual Gastrointestinale Tumoren. München: 244-265.
- <sup>2</sup> Jehle, E. C. (2003). "Interdisziplinäres Tumorzentrum Klinikum Eberhard-Karls-Universität Tübingen: Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom." 2: 1-84.
- <sup>3</sup> J. Engel, D. Hölzel, et al. (2001). Epidemiologie gastrointestinaler Malignome. Manual Gastrointestinale Tumoren. München: 3-6.
- <sup>4</sup> Hauser, H. (2004). "Das Kolorektale Karzinom - Teil 1: Epidemiologie, Präkanzerosen, Primär- und Sekundärprävention." Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2 (4): 6-11.
- <sup>5</sup> Institute, N. C. (2005). SEER Cancer Statistics Review. 1975-2002, National Cancer Institute. 2005.
- <sup>6</sup> G. Jatzko, F. Herbst, et al. (1999). "Kolorektales Karzinom." ACO-ASSO Manual der chirurgischen Krebstherapie , 2005,
- <sup>7</sup> Osias, G., K. Osias, et al. (2001). "Colorectal cancer in women: an equal opportunity disease." J Am Osteopath Assoc 101(12\_suppl\_2): 7S-12.
- <sup>8</sup> M. Ponz de Leon, P. Benatti, et al. (2004). "Aetiology of colorectal cancer and relevance of monogenic inheritance." Gut 2004 53: 115-122.
- <sup>9</sup> Kim EC and L. P. (1997). "Colorectal polyps and their relationship to cancer." Gastroenterol Clin North Am. 26(1): 1-17.
- <sup>10</sup> Rashid, A., M. Zahurak, et al. (1999). "Genetic epidemiology of mutated K-ras proto-oncogene, altered suppressor genes, and microsatellite instability in colorectal adenomas." Gut 44(6): 826-833.
- <sup>11</sup> Yashiro, M., J. M. Carethers, et al. (2001). "Genetic Pathways in the Evolution of Morphologically Distinct Colorectal Neoplasms." Cancer Res 61(6): 2676-2683.
- <sup>12</sup> Bos, J. (1989). "ras oncogenes in human cancer: a review." Cancer Res. 49(17): 4682-9.
- <sup>13</sup> Gafa R and L. G. (1998). "Expression of protein p53 in the adenoma-colorectal carcinoma sequence." Pathologica 90(4): 351-6.
- <sup>14</sup> Carolyn C. Compton, M., PhD;, L. Peter Fielding, MD; Lawrence J. Burgart, MD; Barbara Conley, MD; Harry S. Cooper, MD; Stanley R. Hamilton, MD; M. Elizabeth H. Hammond, MD; Donald E. Henson, MD; Robert V. P. Hutter, MD; Raymond B. Nagle, MD, PhD; Mary L. Nielsen, MD; Daniel J. Sargent, PhD; Clive R. Taylor, MD, PhD; Mark Welton, MD; Christopher Willett, MD (1999). "Prognostic Factors in Colorectal Cancer" College of American Pathologists Consensus Statement 1999." Archives of Pathology and Laboratory Medicine 124(7): 979-994.
- <sup>15</sup> W. M. Chambers, U. Khan, et al. (2004). "Tumour morphology as a predictor of outcome after local excision of rectal cancer." British Journal of Surgery 91(4): 457-459.
- <sup>16</sup> Demetriades H, Kanellos I, et al. (2004). "Age-associated prognosis following curative resection for colorectal cancer." Tech Coloproctol. 8: 144-6.
- <sup>17</sup> Angelopoulos S, Kanellos I, et al. (2004). "Survival after curative resection for rectal cancer by the end of the 20th century." Tech Coloproctol. 8(1): 167-9.

- 
- <sup>18</sup> Heiss, M., R. Babic, et al. (1995). "Tumor-associated proteolysis and prognosis: new functional risk factors in gastric cancer defined by the urokinase-type plasminogen activator system." *J Clin Oncol* 13(8): 2084-2093.
- <sup>19</sup> H. Allgayer, M. Heiss, et al. (2001). *Neue Prognosefaktoren bei gastrointestinalen Tumoren. Manual Gastrointestinale Tumoren.* München: 25-33.
- <sup>20</sup> Hermanek (1983). "Polypectomy in colorectum: histological and oncological aspects." *Endoscopy* 15: 158-161.
- <sup>21</sup> Kikuchi (1995). "Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines." *Dis Colon Rectum* 38: 1286-1295.
- <sup>22</sup> Okuyama (2002). "Budding as a risk factor for lymph node metastasis in pT1 or pT2 well-differentiated colorectal adenocarcinoma." *Dis Colon Rectum* 45: 628-634.
- <sup>23</sup> Fruhmorgen (2003). "Endoscopic Therapy of Early Colorectal Cancer (pT1) - A prognostic Study." *Z Gastroenterol* 41(8): 703-710.
- <sup>24</sup> Gopaul D, Belliveau P, et al. (2004). "Outcome of local excision of rectal carcinoma." *Dis Colon Rectum* 47(11): 1780-8.
- <sup>25</sup> Gonzalez Q.H., Heslin MJ, et al. (2003). "Results of long-term follow-up for transanal excision for rectal cancer." *Am Surg.* 69(8): 675-8.
- <sup>26</sup> Endreseth BH, Myrvold HE, et al. (2005). "Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer." *Dis Colon Rectum* 48(7): 1380-8.
- <sup>27</sup> Mellgren A, Sirivongs P, et al. (2000). "Is local excision adequate therapy for early rectal cancer?" *Dis Colon Rectum* 43(8): 1071-4.
- <sup>28</sup> Hermanek P., Junginger T., et al. (1999). "Nachsorge und Rehabilitation bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren." *Deutsches Ärzteblatt* 96 33: 36-40.
- <sup>29</sup> Jehle, E. C. (2003). "Interdisziplinäres Tumorzentrum Klinikum Eberhard-Karls-Universität Tübingen : Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom." 2: 1-84.
- <sup>30</sup> Vernava AM 3rd, Moran M, et al. (1992). "A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum." *Surg Gynecol Obstet.* 175(4): 333-6.
- <sup>31</sup> Shirouzu K, Isomoto H, et al. (1995). "Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery." *Cancer* 76(3): 388-92.
- <sup>32</sup> Karanjia ND, Schache DJ, et al. (1990). "'Close shave' in anterior resection." *Br J Surg.* 77(5): 510-2.
- <sup>33</sup> Ohtani H and S. N. (1983). "Stromal cell changes in human colorectal adenomas and carcinomas. An ultrastructural study of fibroblasts, myofibroblasts, and smooth muscle cells." *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 401(2): 209-22.
- <sup>34</sup> Safi F and B. HG. (1993). "The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma." *Cancer Detect Prev.* 17(3): 417-24.
- <sup>35</sup> Tornqvist A, Ekelund G, et al. (1982). "The value of intensive follow-up after curative resection for colorectal carcinoma." *Br J Surg.* 69(12): 725-8.
- <sup>36</sup> Bergamaschi R and A. JP. (1996). "Routine compared with nonscheduled follow-up of patients with "curative" surgery for colorectal cancer." *Ann Surg Oncol.* 3(5): 464-9.

- 
- <sup>37</sup> Oh SY, Park DI, et al. (2006). "Is gastric cancer a new indication for surveillance colonoscopy? Colon cancer is increased in gastric cancer patients." *Korean J Gastroenterol* 47(3): 191-7.
- <sup>38</sup> Kmet LM, Cook LS, et al. (2003). "Risk factors for colorectal cancer following breast cancer." *Breast Cancer Res Treat.* 79(2): 143-7.
- <sup>39</sup> Sendler, A. (2006). *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Manual - Gastrointestinale Tumore.* 7: 161-182.
- <sup>40</sup> Wittekind C. and T. A. (1995). "Ätiologie, Pathogenese und Pathologie des Rektumkarzinoms." *Onkologie* 1: 4-9.
- <sup>41</sup> Goh KL, Quek KF, et al. (2005). "Colorectal cancer in Asians: a demographic and anatomic survey in Malaysian patients undergoing colonoscopy." *Aliment Pharmacol Ther.* 22(9): 859-64.
- <sup>42</sup> Sauer R., Becker H., et al. (2004). "Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer." *N Engl J Med* 351(17): 1731-1740.
- <sup>43</sup> Benzoni E, Terrosu G, et al. (2006). "Instrumental clinical restaging, pathological evaluation, and tumor regression grading: how to assess the response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer." *Int J Colorectal Dis.*
- <sup>44</sup> Coco C, Valentini V, et al. (2006). "Long-term results after neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced resectable extraperitoneal rectal cancer." *Dis Colon Rectum* 49(3): 311-8.
- <sup>45</sup> Juska P, Pavalkis D, et al. (2004). "Preoperative radiation with chemotherapy for rectal cancer: its impact on downstaging of disease and the role of endorectal ultrasound." *Medicina* 40(1): 46-53.
- <sup>46</sup> Schaffzin DM and W. WD. (2004). "Endorectal ultrasound in the preoperative evaluation of rectal cancer." *Clin Colorectal Cancer* 4(2): 124-32.
- <sup>47</sup> Manger T and S. C. (2004). "Accuracy of endorectal ultrasonography in the preoperative staging of rectal cancer." *Tech Coloproctol.* 8(1): 14-5.
- <sup>48</sup> Emslie J, Beart R, et al. (1998). "Use of rectal cancer position as a prognostic indicator." *Am Surg.* 64(10): 958-61.
- <sup>49</sup> Wei-Shu Wang, Jen-Kou Lin, et al. (2000). "Preoperative Carcinoembryonic Antigen Level as an Independent Prognostic Factor in Colorectal Cancer: Taiwan Experience." *Jpn J Clin Oncol* 30(1): 12-16.
- <sup>50</sup> Morales-Gutierrez C, Vegh I, et al. (1999). "Survival of patients with colorectal carcinoma: possible prognostic value of tissular carbohydrate antigen 19.9 determination." *Cancer* 86(9): 1675-81.
- <sup>51</sup> Amato A, Pescatori M, et al. (1991). "Local recurrence following abdominoperineal excision and anterior resection for rectal carcinoma." *Dis Colon Rectum* 34(4): 317-22.
- <sup>52</sup> Bokey EL, Chapuis PH, et al. (1997). "Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer: a multivariate analysis." *Dis Colon Rectum* 40(1): 3-10.
- <sup>53</sup> Gall FP, Tonak J, et al. (1987). "Multivisceral resections in colorectal cancer." *Dis Colon Rectum* 30(5): 337-41.
- <sup>54</sup> Schumpelick V., Bleese N., et al. (1999). *Chirurgie.*
- <sup>55</sup> Kwok SP, Lau WY, et al. (1996). "Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma." *Br J Surg.* 83(7): 969-72.



- 
- <sup>56</sup> Nascimbeni R, Burgart LJ, et al. (2002). "Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum." *Dis Colon Rectum* 45(2): 200-6.
- <sup>57</sup> Berberoglu, U. (2004). "Prognostic significance of total lymph node number in patients with T1-4N0M0 colorectal cancer." *Hepatogastroenterology* 51(60): 1689-93.
- <sup>58</sup> Thomas RM and S. LH. (1995). "Gastrointestinal cancer." *Cancer*. 75(1): 154-70.
- <sup>59</sup> Roncucci L, Fante R, et al. (1996). "Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry." *Eur J Cancer* 32A(2): 295-302.
- <sup>60</sup> Park YJ, Youk EG, et al. (1999). "Experience of 1446 rectal cancer patients in Korea and analysis of prognostic factors." *Int J Colorectal Dis*. 14(2): 101-6.
- <sup>61</sup> Geoffrey A. Porter, Colin L. Soskolne, et al. (1998). "Surgeon-Related Factors and Outcome in Rectal Cancer." *Annals of surgery* 227(2): 157-167.
- <sup>62</sup> Riedl S, Wiebelt H, et al. (1995). "Postoperative complications and fatalities in surgical therapy of colon carcinoma. Results of the German multicenter study by the Colorectal Carcinoma Study Group." *Chirurg*. 66(6): 597-606.
- <sup>63</sup> Lippert H. and G. I. (1995). "Die chirurgische Qualitätssicherung am Beispiel der operativen Therapie des kolorektalen Karzinoms." *Chirurg*. 66: 344.
- <sup>64</sup> Nesbakken A, Nygaard K, et al. (2005). "Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges." *Colorectal Dis*. 7(6): 576-81.
- <sup>65</sup> Kanellos I, Vasiliadis K, et al. (2004). "Anastomotic leakage following anterior resection for rectal cancer." *Tech Coloproctol*. 8(1): 79-81.
- <sup>66</sup> Gastinger I, Marusch F, et al. (2005). "Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma." *Br J Surg*. 92(9): 1565-6.
- <sup>67</sup> Rullier E, Laurent C, et al. (2001). "Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer." *Br J Surg*. 88(9): 1266-7.
- <sup>68</sup> Marusch F, Koch A, et al. (2002). "Value of a protective stoma in low anterior resections for rectal cancer." *Dis Colon Rectum* 45(9): 1164-71.
- <sup>69</sup> Pichlmaier H., Hossfeld K., et al. (1994). "Adjuvante Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinom." *Deutsches Ärzteblatt* 91: 1688-1690.
- <sup>70</sup> Schmiegel, Reinacher-Schick, et al. (2008). "S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" - Aktualisierung 2008." *Zeitschrift für Gastroenterologie XLVI*: 799-840.
- <sup>71</sup> T. Borschitz and T. Junginger (2003). "Stellenwert der lokalchirurgischen Therapie beim Rektumkarzinom." *Zentralbl Chir* 128: 1066-1074.
- <sup>72</sup> Stipa S, Stipa F, et al. (2000). "Surgery of rectal tumors." *Przegl Lek*. 57(5): 66-8.
- <sup>73</sup> Zaheer S, Pemberton JH, et al. (1998). "Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum." *Ann Surg*. 227(6): 800-11.
- <sup>74</sup> Henne-Bruns D., Dürig M., et al. (2003). *Duale Reihe - Chirurgie*. Stuttgart, Thieme.
- <sup>75</sup> Pieterse AH, Stiggelbout AM, et al. (2007). "Benefit from preoperative radiotherapy in rectal cancer treatment: disease-free patients' and oncologists' preferences." *Br J Cancer*. 97(6): 717-24.

- 
- <sup>76</sup> Lay GC, Caraul B, et al. (2007). "Phase II study of preoperative irradiation and chemotherapy with capecitabine in patients with locally advanced rectal carcinoma." *J Exp Clin Cancer Res.* 26(1): 61-70.
- <sup>77</sup> Rades D, Kuhn H, et al. (2007). "Prognostic Factors Affecting Locally Recurrent Rectal Cancer and Clinical Significance of Hemoglobin." *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*
- <sup>78</sup> Kendal, W. S. (2006). "Lymph node-based prognostics: limitations with individualized cancer treatment." *Am J Clin Oncol.* 29(3): 298-304.
- <sup>79</sup> Paty PB, Nash GM, et al. (2002). "Long-term results of local excision for rectal cancer." *Ann Surg.* 236(4): 522-29.
- <sup>80</sup> Madbouly KM, Remzi FH, et al. (2005). "Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: should we be concerned?" *Dis Colon Rectum* 48(4): 711-21.
- <sup>81</sup> Secco GB, Fardelli R, et al. (2000). "Is intensive follow-up really able to improve prognosis of patients with local recurrence after curative surgery for rectal cancer?" *Ann Surg Oncol.* 7(1): 32-7.
- <sup>82</sup> Bohm B, Schwenk W, et al. (1993). "Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma?" *Dis Colon Rectum.* 36(3): 280-6.
- <sup>83</sup> Choi JS and M. JS. (1997). "Significance of postoperative serum level of carcinoembryonic antigen (CEA) and actual half life of CEA in colorectal cancer patients." *Yonsei Med J.* 38(1): 1-7.
- <sup>84</sup> Wang JY, Tang R, et al. (1994). "Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer." *Dis Colon Rectum.* 37(3): 272-7.