

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR CHIRURGIE
PROF. DR. MED. HANS J. SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**WIE UNTERSCHIEDEN SICH PATIENTEN MIT
ANASTOMOSENINSUFFIZIENZ HINSICHTLICH DER
OPERATIONSMETHODE (OFFEN VS. LAPAROSKOPISCH)?**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der
Fakultät der Medizin
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Anne Kehler**

2010

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	PD Dr. med. Ayman Agha
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Frank Kullmann
Tag der mündlichen Prüfung:	01.06.2011

Inhalt

1.	Einleitung	5
1.1.	Das kolorektale Karzinom	7
1.1.1.	Inzidenz und Epidemiologie	7
1.1.2.	Dysplasie-Karzinom-Sequenz	8
1.1.3.	Molekulare Grundlagen	10
1.1.4.	Pathologie und Symptomatik	11
1.2.	Die erblichen Formen des kolorektalen Karzinoms	12
1.2.1.	Hereditary non polyposis colon cancer (HNPCC)	13
1.2.1.1.	Klinische Charakteristika	13
1.2.1.2.	Molekulare Grundlagen	14
1.2.2.	Familiäre adenomatöse Polyposis Coli (FAP)	16
1.2.2.1.	Klinische Charakteristika	16
1.2.2.2.	Molekulare Grundlagen	16
1.3.	Screening	16
1.3.1.	Screening beim kolorektalen Karzinom	17
1.3.2.	Screening beim HNPCC	17
1.3.3.	Screening bei FAP	18
1.4.	Prognostische Indikatoren des kolorektalen Karzinoms	18
1.4.1.	Klassifikation nach Dukes	19
1.4.2.	Klinische TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms	19
1.4.3.	Diagnostik	20
1.4.4.	Tumormarker	21
1.4.5.	Genetische Alterationen	22
1.5.	Operationstechniken	23
1.5.1.	Prinzipien der Tumorsektion	23
1.5.2.	Die offene Operation	24
1.5.3.	Resektionstechniken	24

1.5.3.1.	Hemikolektomie rechts	24
1.5.3.2.	Transversumresektion	26
1.5.3.3.	Hemikolektomie links	27
1.5.4.	Rektumresektion	28
1.5.5.	Anastomosentechnik	30
1.5.6.	Laparoskopische Resektion beim Kolonkarzinom.....	31
1.6.	Postoperativer Verlauf	32
1.6.1.	Regelfall oder komplizierter Verlauf / Anastomoseninsuffizienz.....	32
1.6.2.	Adjuvante Behandlung.....	34
1.6.3.	Nachsorge.....	36
2.	Fragestellung	38
3.	Material und Methode	38
3.1.	Patientenkollektiv	38
3.2.	Fragebogen.....	38
4.	Ergebnisse.....	39
4.1.	Statistische Erfassung des Patientenkollektivs	39
4.1.1.	Geschlechtsverteilung	39
4.1.2.	Altersverteilung.....	39
4.1.3.	Operationsmethode	41
4.1.4.	pT-Klassifikation.....	41
4.1.5.	pN-Klassifikation	42
4.1.6.	Grading.....	43
4.1.7.	Metastasen.....	43
4.1.8.	Topographie	44
4.1.9.	Operationstechnik	45
4.1.10.	Begleitende Pathologie.....	46
4.1.11.	Klinische Manifestation	46
4.1.12.	Präoperative Behandlung	47
4.1.13.	Tumoranamnese	48
4.1.14.	Histologische Klassifikation	48

4.1.15. Wachstumsmuster	48
4.1.16. Tumorgröße in cm.....	49
4.1.17. Höhenlokalisierung des Tumors.....	49
4.1.18. Präoperative Rektoskopie.....	50
4.1.19. Präoperative Koloskopie	51
4.1.20. Endosonographie.....	52
4.1.21. Ultraschallabdomen und CT-Abdomen	53
4.1.22. Röntgen-Thorax in zwei Ebenen.....	54
4.1.23. Präoperativer CEA-Spiegel und CA-19-9.....	54
4.1.24. Intraoperative Tumorkomplikationen	55
4.1.25. Intraoperative Lavarge	55
4.1.26. Kontinuitätsherstellung	55
4.1.27. Intraoperative Methylenblauprobe und Rektoskopie	55
4.1.28. Intraoperative Dichtigkeit der Anastomose	56
4.1.29. Synchrone Cholecystektomie.....	56
4.1.30. Synchrone Splenektomie.....	57
4.1.31. Synchrone Leberresektion.....	57
4.1.32. Postoperative Komplikationen	58
4.1.33. Organversagen und Exitus	58
4.1.34. Nachbehandlung.....	59
4.1.35. Zeitpunkt der Anastomoseninsuffizienz	60
4.1.36. Management der Anastomoseninsuffizienz	61
4.1.37. Heilungsprozeß der Insuffizienz	62
4.1.38. Laborparameter	63
4.1.39. Fieber.....	63
5. Diskussion	64
6. Zusammenfassung	74
7. Anhang	77
8. Lebenslauf	82

9. Danksagung 83

10. Literaturverzeichnis 84

1. Einleitung

In den westlichen Industrieländern steht das kolorektale Karzinom als Krebstodesursache neben Lungen-, Mamma- und Prostatakarzinomen an zweiter Stelle. In Deutschland beträgt die jährliche Inzidenz circa 57.000.¹ Etwa 30-50% der westeuropäischen Bevölkerung entwickeln im Lauf ihres Lebens einen adenomatösen Polypen und etwa 6% weisen in der Folgezeit ein klinisch manifestes Kolonkarzinom auf.

Daneben gibt es Risikogruppen, bei denen die Chance, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, deutlich erhöht ist. Dazu zählen neben Patienten mit der entzündlichen chronischen Darmerkrankung Colitis ulcerosa vor allem Patienten mit einer Reihe genetisch determinierter Syndrome wie die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) oder das hereditäre non-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC).²

Als Standardtherapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom gilt die radikale chirurgische Entfernung des Tumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand und unter Mitnahme des Lymphabflussgebietes, wobei sich die mediane Laparotomie, das sogenannte offene Verfahren, als übliche Vorgehensweise etabliert hat.

Je nach Lokalisation des Karzinoms werden verschiedene operative Methoden unterschieden. Bei Tumoren im Bereich des Zäkum und des Colon ascendens wird eine Hemikolektomie rechts durchgeführt. Befindet sich der Tumor im Colon transversum, wird eine Transversumresektion durchgeführt, sofern er nicht durch eine erweiterte Hemikolektomie entfernt werden kann. Bei einem Karzinom in der linken Flexur wird entsprechend eine Hemikolektomie links durchgeführt.³

Es bleibt festzuhalten, dass sich 50-60% der kolorektalen Karzinome im Rektum befinden, 18- 20% im Sigma.⁴ Die besonderen anatomischen Bedingungen des Organs erfordern dabei ein gesondertes Vorgehen. Je nach Lokalisation und Größe des Tumors muss geprüft werden, inwieweit ein Sphinktererhalt möglich ist. Den ersten Durchbruch auf dem Gebiet der Rektumchirurgie lieferte dabei 1908 der britische Chirurg William Ernst Miles, aufgrund dessen anatomischer und chirurgischer Kenntnisse die kombinierte abdominoperineale Rektumexstirpation zum Standardverfahren zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde.⁵

Durch die Erkenntnis, dass ein Sicherheitsabstand von 2 cm ausreichend ist, erwies sich die sphinktererhaltende Resektion als durchführbar. So bewies Parks 1972,

dass nach vorheriger endoanaler Mukosektomie eine koloanale Rekonstruktion, also ein sphinktererhaltendes Verfahren, möglich ist.⁶

Durch den Einsatz der modernen Klammernahtinstrumente hat sich bei der Behandlung des tief sitzenden Rektumkarzinoms die sphinktererhaltende Rektumresektion durchgesetzt, wobei die koloanale Anastomose die distalste Möglichkeit der Kontinenzenerhaltung darstellt. Bei Karzinomen, die bereits den Beckenboden und den Sphinkterapparat infiltriert haben, wird eine abdominelle Rektumamputation durchgeführt.⁷

In den letzten Jahren hat sich vor allem der Einsatz laparoskopischer Operationsverfahren zunehmend ausgeweitet. Durch die Weiterentwicklung der Technik und Instrumente einschließlich der Nahtapparate können heute alle gängigen kolorektalen Eingriffe auch laparoskopisch durchgeführt werden. Es gelten hierbei genau die gleichen Kriterien der onkologischen Chirurgie, also die En-bloc Resektion des tumortragenden Darmabschnittes inklusive des regionalen Lymphabflussgebietes.

Der Vorteil der Laparoskopie zeigt sich vor allem in einer Verringerung der postoperativen Schmerzen, einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes, einer Verbesserung der Kosmetik und einer schnelleren Rückkehr zum normalen Stuhlgang.⁸

Sowohl bei der Laparoskopie als auch bei der offenen Operation stellt die Anastomoseninsuffizienz eine wesentliche postoperative Komplikation dar. Undichte Anastomosenverhältnisse können, durch den Austritt von Keimen in die Bauchhöhle, neben Fisteln und Abszessen eine Peritonitis auslösen.⁹

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, darzustellen, wie sich Patienten mit Anastomoseninsuffizienz bezüglich ihrer klinischen Symptomatik in Abhängigkeit der Operationsmethode unterscheiden. Zwischen November 1997 und Januar 2004 entwickelten von allen 828 Patienten, die mit der Diagnose kolorektales Karzinom in die Uniklinik Regensburg eingewiesen und dort chirurgisch behandelt wurden, 58 eine Anastomoseninsuffizienz. Von diesen Patienten wurden 46 Patienten (79,3%) offen operiert und 12 Patienten (20,7%) laparoskopiert. Die Auswertung der Patientendaten erfolgte nach ausgewählten Parametern, die mit einem Fragebogen erfasst wurden. Dabei wurde untersucht, wie sich die beiden Patientengruppen hinsichtlich Laborparametern, Fieber und Anzahl der Tage bis zur Diagnosestellung der Insuffizienz unterschieden. Des weitern wurde erfasst, wie die Insuffizienz verschlossen wurde und welche zusätzlichen Komplikationen auftraten.

1.1. Das kolorektale Karzinom

1.1.1. Inzidenz und Epidemiologie

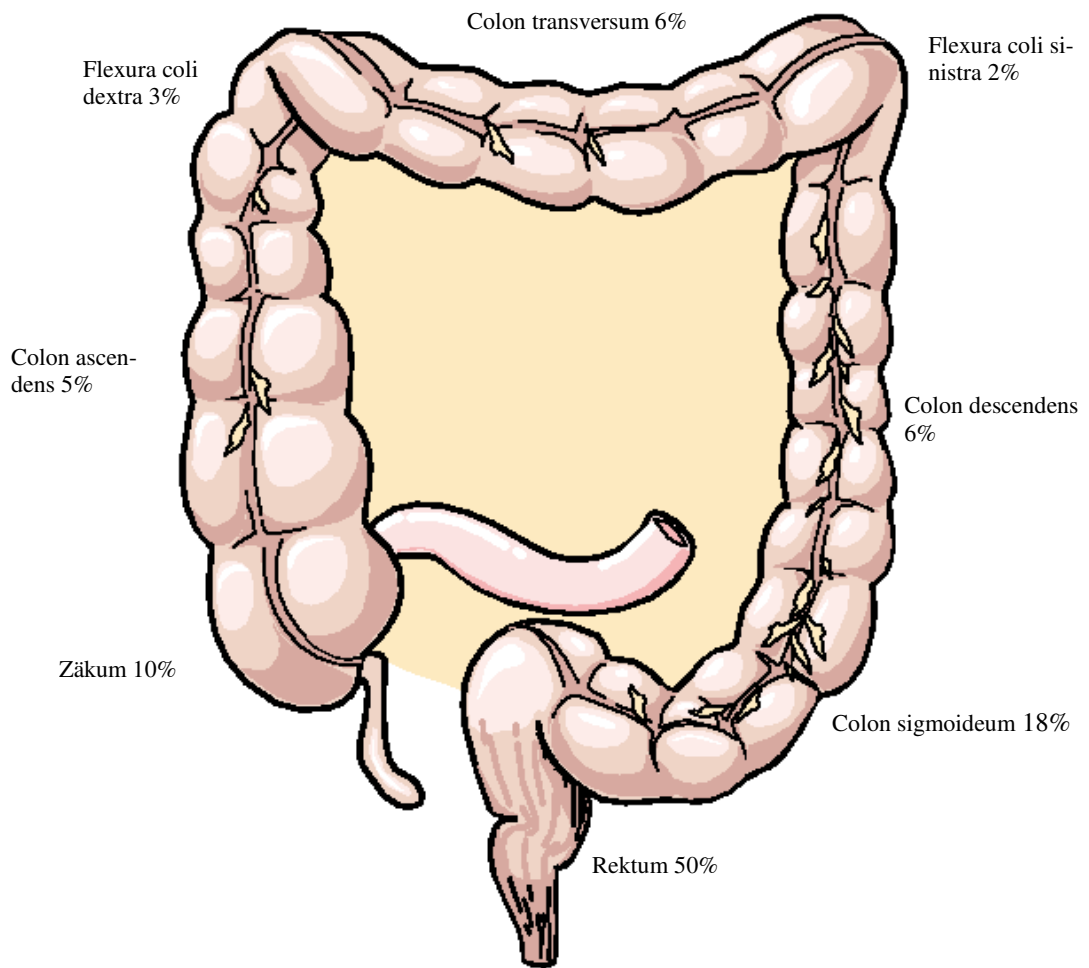
Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Todesursache onkologischer Patienten in westlichen Industrieländern.¹⁰

In Deutschland erkranken jährlich circa 57000 Menschen, wobei mehr als die Hälfte der Betroffenen, ca. 30000 Erkrankte daran sterben.¹¹ Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit, an einem Dickdarmtumor zu erkranken: in der Altersgruppe zwischen 40 und 44 Jahren beträgt die Inzidenz 14, bei über 60-jährigen 130 pro 100000 Einwohner und Jahr.¹²

Die Geschlechterverteilung stellt sich folgendermaßen dar: Frauen sind weniger häufig betroffen als Männer, mit einem Verhältnis von 1:1,34 beim Kolonkarzinom. Beim Rektumkarzinom beträgt die Relation 1:1,73. In Deutschland ist das Lebenszeitrisiko für ein kolorektales Karzinom mit 4,3% für Männer deutlich höher als für Frauen mit 2,8%.¹³

Die Genese des kolorektalen Karzinoms wird zu einem Teil von der ökonomischen Entwicklung und der sozialen Struktur beeinflusst. So unterscheidet sich die Inzidenz und Mortalität in unterschiedlichen geografischen Regionen unserer Erde. Sie sind niedrig in Mittel- und Südamerika, in Japan und im mittleren Afrika (Mortalität: 5-10/ 100000 Einwohner), hoch in Neuseeland, West- und Zentraleuropa und in Nordamerika (Mortalität: 30-40/ 100000 Einwohner).¹⁴

Etwa 50% aller kolorektalen Karzinome finden sich im Rektum, die restlichen sind auf die verschiedenen Dickdarmabschnitte verteilt: Zäkum (10%), Colon ascendens (5%), Flexura coli dextra (3%), Colon transversum (6%), Flexura coli sinistra (2%), Colon descendens (6%), Colon sigmoideum (18%).¹⁵



1.1.2. Dysplasie-Karzinom-Sequenz

Es ist heute allgemein akzeptiert, dass kolorektale Karzinome nicht aus einer normalen Schleimhaut, also nicht „de-novo“ entstehen. Das Konzept der Adenom-Karzinom-Sequenz wurde aus mehreren Gründen in eine Dysplasie-Karzinom-Sequenz modifiziert.¹⁶

Das Konzept der Dysplasie ist umfassender und bezieht neben den Adenomen auch neoplastische Epithelveränderungen ein, die zum Beispiel bei einer Colitis ulcerosa auftreten können. Es gibt einige Indizien, die darauf hinweisen, dass eine solche Dysplasie-Karzinom-Sequenz auch bei den sehr viel selteneren Karzinomen des Duodenums und Jejunums/Ileums eine Rolle spielt. So treten sowohl Dysplasien als auch Karzinome im Rahmen familiärer Polyposis-Syndrome im Dünndarm häufiger auf.¹⁷

Der größte Teil der kolorektalen Karzinome tritt sporadisch auf, also ohne familiären Hintergrund. Unter dem Einfluss endogener und exogener Faktoren kann sich aus gesunder Schleimhaut eine Dysplasie entwickeln. In 5 bis 10% der Fälle wird eine Dysplasie in ein invasives Karzinom übergehen, sofern die Dysplasie nicht endoskopisch entfernt wurde.¹⁸

- Ursachen:
- 1) exogen: Schadstoffe/Ernährung
 - 2) endogen:
 - 2a) sporadisch: Colitis ulcerosa
 - 2b) erbliche Disposition: FAP, HNPCC

Unter den exogenen Faktoren werden neben Schadstoffen vor allem fleisch- und fettreiche Ernährung aufgeführt. Insbesondere der Verzehr von rotem Fleisch erhöht das Risiko, ebenso wie gebratenes, gegrilltes, stark gebräuntes oder konserviertes Fleisch. Dagegen wird dem häufigen Verzehr von Obst und Gemüse eine protektive Wirkung zugeschrieben, dies gilt vor allem für rohes und grünes Gemüse.¹⁹

Als endogener Faktor für die Entstehung des kolorektalen Karzinoms sind entzündliche Darmkrankheiten zu erwähnen. Dabei gilt vor allem eine ausgedehnte und langjährige Colitis ulcerosa als Risikofaktor. Das Erkrankungsrisiko ist bei diesen Patienten jedoch geringer als ursprünglich angenommen und kann auch durch den Einsatz von Sulfasalicyl, durch umgehende medikamentöse Behandlung sowie durch eine frühe chirurgische Therapie weiter gesenkt werden.²⁰

Eine neuere Untersuchung über die Krankheitsentwicklung bei Patienten mit belasteten Kolonpolypen zeigte eine Karzinomentwicklung im Bereich des primär diagnostizierten Polypen nach 5 Jahren in 2,5%, nach 10 Jahren in 8% und nach 20 Jahren in 24% der Fälle, wobei sich diese Werte signifikant in der altersgleichen Normalbevölkerung unterschieden.²¹

Adenome stellen also in der Regel eine Zwischenstufe bei der Entwicklung dar. Derartige Polypen werden bei 50-jährigen in mehr als 30% der Fälle gefunden, bei 70-jährigen sogar bei 50% der Probanden.²²

1.1.3. Molekulare Grundlagen

Maligne Tumoren entstehen aus normalen Zellen infolge meist mehrerer genetischer Veränderungen („hits“), die ein unkontrolliertes Wachstum mit der Fähigkeit zur Invasion und Metastasierung zur Folge haben. Die Mutationen können vererbt sein oder exogen verursacht. Durch die Aktivierung und Inaktivierung verschiedener Gene bei der Tumorentstehung und –progression ergibt sich eine quantitative und qualitative Änderung der jeweiligen Genprodukte gegenüber den normalen Zellen, die zu den typischen Eigenschaften der Krebszelle wie erhöhte Proliferation und höhere Resistenz gegen Zellstress führt. Mutationen, die zur Tumorentstehung führen, betreffen vor allem vier Gruppen von Tumorsuppressorgenen. Diese sind p53, DCC (Deleted in colon cancer), APC (Adenomatous Polyposis coli), MCC (Methylcrotonoyl-Coenzym A-Carboxylase) und leiten den Übergang von einer Dysplasie in ein sporadisches kolorektales Karzinom ein.²³

Das p53 Suppressorgen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 17 lokalisiert und bei der Hälfte aller Karzinomarten an der Karzinomentstehung beteiligt. Das Genprodukt von p53 hat vielfältige Funktionen wie die Regulation des Zellzyklus, DNA-Synthese und Reparatur. Weiterhin spielt das Protein eine entscheidende Rolle bei der Apoptose nach Beschädigung der DNA, wobei zwei verschiedene Funktionen wahrgenommen werden können. Zum einem kann p53 durch transkriptionelle Aktivierung von p21 den Zellzyklus in G1 anhalten und dadurch dem Reparaturmechanismus der Zelle Zeit geben, den Schaden zu reparieren. Ist das Ausmaß des Schadens mit dem Überleben nicht vereinbar, wird zum anderen durch eine transkriptionelle Aktivierung von proapoptotischen Familienmitgliedern wie z.B. bax und bak die Apoptose eingeleitet. Der Verlust der p53-Funktion nach Mutation hat neben einer erhöhten Wachstumsrate durch fehlenden Zellzyklusarrest auch ein verändertes Apoptoseverhalten zur Folge. Dies ist wahrscheinlich das Schlüsselergebnis bei der Konversion eines dysplastischen Adenoms in ein Karzinom, wobei dies relativ spät in der Dysplasie-Karzinom-Sequenz geschieht und somit nicht für die Initiation, sondern für die Karzinomprogression ausschlaggebend ist.²⁴

P53-mutierte Tumore weisen einen schlechteren klinischen Verlauf auf und sprechen schlechter auf apoptoseinduzierende Therapien, wie zum Beispiel Bestrahlung, an.²⁵

Das DCC-Gen ist auf dem Chromosom 18q lokalisiert; der Verlust des Allels der 18q Region ist die zweithäufigste genetische Aberration bei kolorektalen Karzinomen. Das Produkt des DCC-Gens ist ein 190000 Dalton Protein, das Zell-Zell und Zell-Matrix-Interaktionen beeinflusst.²⁶

Das APC-Gen ist als Tumorsuppressorgen sowohl bei den sporadisch auftretenden Karzinomen als auch bei der FAP nachgewiesen. Mutationen wurden bei 60% der kolorektalen Karzinome und bei 63% der Adenome gefunden. Die Mutation des APC-Gens ist ein frühes Ereignis in der Dysplasie-Karzinom-Sequenz und repräsentiert möglicherweise die Initiation.

Ein weiteres Gen, das in die Regulation der Apoptose involviert ist, ist das Protoonkogen *bcl-2*.²⁷ Es kodiert ein 27 kDa schweres, membranständiges Protein, dessen intrazelluläre Lokalisation in der äußeren Membran der Mitochondrien, des endoplasmatischen Retikulums und des Zellkerns liegt.²⁸

Die Rolle von *bcl-2* in der Pathogenese verschiedener maligner Erkrankungen wie Lymphomen oder Prostatakarzinomen ist etabliert.²⁹ Über den genauen molekularen Wirkungsmechanismus ist wenig bekannt. Man geht davon aus, dass *bcl-2* neben der Beteiligung an der Entstehung und Hemmung von O₂-Radikalen auf die Regulation des transmembranen Gradienten Einfluss nimmt. Innerhalb der *bcl-2* Familie kann man zwischen apoptose-hemmenden wie *bcl-2*, *bcl-xL* oder *mcl-1*, und apoptose-induzierenden Mitgliedern, wie *bcl-xS*, *bak* oder *bax*, unterscheiden³⁰. Diesen ist eine bestimmte Domäne (BH1, BH2 und BH3) gemeinsam³¹, die für eine Homo- oder Heterodimerisation notwendig sind.³² Man geht von einem Gleichgewicht der hemmenden und der induzierenden Familienmitglieder aus. Verschiebt sich dieses Gleichgewicht, kann die Apoptose gehemmt oder ausgelöst werden.

1.1.4. Pathologie und Symptomatik

Hinsichtlich des makroskopischen Erscheinungsbildes unterscheidet man beim kolorektalen Karzinom vier verschiedene Wachstumsmuster. Das ulceröse Karzinom, das in seiner Erscheinungsform dem typischen Ulcus entspricht, mit erhöhtem Randwall und zentral nekrotischem Bereich.

Das polypoide Karzinom, das in Form und Größe stark variiert und durch eine gelappte Oberfläche gekennzeichnet ist, die an einen Blumenkohl erinnert.

Das zirkuläre oder das anuläre stenosierende Karzinom können kurze oder auch längere Stenosen ausbilden, was sich häufig als Dickdarmileus darstellt. Schließlich das diffuse Karzinom, welches eher selten auftritt.

Mikroskopisch handelt es sich dabei um Adenokarzinome, die sich durch Krypten auszeichnen. In 5–10% der Fälle findet man das muzinöse Adenokarzinom. In weniger als 1% treten Siegelringzellkarzinome und anaplastische Tumore auf dem Kolonepithel auf.³³

Festzuhalten ist, dass das kolorektale Karzinom kein eindeutiges Leitsymptom aufweist. Es macht sich jedoch durch verschiedene wegweisende Symptome bemerkbar. Dazu zählen vor allem Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, Blutungen und Obstipation.³⁴

Prinzipiell unterscheidet man zwischen akuter und chronischer klinischer Präsentation. In chronischen Fällen beginnen die Symptome meist mild. Auch hier gelten als wegweisendes Symptom Veränderungen der Stuhlgewohnheiten. Aber auch abdominelle Schmerzen, perianale Blutungen, analer Schleimabgang und palpable abdominale Resistenz zählen zu den Symptomen.³⁵

Ein besonders kennzeichnendes Symptom stellt die rektale Blutung dar, daneben treten oft Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust oder eine Anämie durch den chronischen Blutverlust auf. Gerade Karzinome des linken Hemikolon verursachen dabei Hämatochezie, eine Beimengung von rotem Blut im Stuhl.³⁶

Dabei wird zwischen okkulten und manifester Blutbeimengung unterschieden, wobei gilt: je proximaler der Tumor, desto mehr wird das Blut verändert. Schleimabgänge finden sich dagegen häufiger bei größeren Tumoren.

In akuter, notfallmäßiger Klinik zeigt sich das kolorektale Karzinom eher selten, kennzeichnend sind dann oft heftige Schmerzen und eine Vierquadrantenperitonitis, bedingt durch eine Perforation, schwere perianale Blutungen oder Dickdarmileus.³⁷

1.2. Die erblichen Formen des kolorektalen Karzinoms

Der wichtigste ätiologische Faktor des kolorektalen Karzinoms ist die genetische Prädisposition. Bereits 1895 wurde von Warthin das gehäufte Auftreten von Darmkrebs in einer Familie beschrieben und mit genetischen Komponenten in Zusammenhang gebracht.³⁸ Heute wird angenommen, dass bis zu 8% aller kolorektalen Karzinome einem hereditären Muster folgen.

Es wird zwischen der familiären adenomatösen Polyposis Coli (FAP) und dem hereditären non polypösen kolorektalen Karzinom (HNPCC) unterschieden. Beide Syndrome sind klinisch charakterisiert und werden von dem nicht erblichen, sporadischen kolorektalen Karzinom abgegrenzt.³⁹

1.2.1. Hereditary non polyposis colon cancer (HNPCC)

1.2.1.1. Klinische Charakteristika

Das HNPCC betrifft beide Geschlechter gleichermaßen und wird autosomal dominant vererbt, führt aber nur in 80% zur Ausbildung des Phänotyps.⁴⁰ Bei den meisten Patienten tritt das kolorektale Karzinom im Alter von 45 Jahren auf, lediglich bei 15% im Alter von 60 Jahren oder später.⁴¹

Nach Lynch erfolgte die Unterteilung in zwei Subtypen: Lynch I und II. Lynch I ist charakterisiert durch eine Prädisposition für das Auftreten von Karzinomen im proximalen Kolon, einem relativ frühen Manifestationsalter, sowie einer erhöhten Inzidenz von synchroner Karzinomentstehung. Beim Lynch II Syndrom kommt eine Prädilektion für extrakolonale Malignome am Endometrium, Ovar, Magen und oberen Harntrakt hinzu.⁴²

Patienten mit HNPCC weisen im Vergleich zu Patienten mit vereinzelt auftretenden Karzinomen eine erhöhte Inzidenz von Adenomen auf, die überwiegend im proximalen Kolon lokalisiert sind. Außerdem sind diese Adenome überdurchschnittlich groß und besitzen villöse und tubulovillöse Anteile. Histologisch weisen kolorektale Karzinome vom HNPCC-Typ eher ein verdrängendes als ein infiltrierendes Wachstum auf und sind häufig schlecht differenziert, bei exzessiver Schleimproduktion. Die Assoziation mit einem dichten lymphozytären Infiltrat könnte das günstigere klinische Outcome bei Patienten mit HNPCC erklären.⁴³

1991 wurden von der International Collaborative Group on HNPCC die sogenannten Amsterdamer Kriterien entworfen, die neben der histopathologischen Untersuchung für die Diagnose des HNPCC ausschlaggebend sind:

1. mindestens bei drei Verwandten (davon wenigstens ein Verwandter 1. Grades) wurde ein kolorektales Karzinom diagnostiziert (Patienten mit FAP ausgeschlossen);
2. betroffen sind zumindest zwei aufeinanderfolgende Generationen;

3. bei einem der drei Verwandten liegt das Manifestationsalter unter 50 Jahren.⁴⁴

Die Amsterdam-Kriterien wurden in Bethesda von einem Expertengremium um die Hinweise auf extrakolische Tumoren und histopathologische Tumorbefunde erweitert, sodass jetzt nach den Bethesda-Kriterien sechs Risikogruppen unterschieden werden:

1. krebserkrankte Individuen aus Familien, die die Amsterdam Kriterien erfüllen;
2. Individuen mit mindestens zwei syn- oder metachronen HNPCC-typischen Karzinomen (Kolorektum, Endometrium, Ovar, Magen, Leber, Gallenwege, Dünndarm, Nierenbecken, Ureter);
3. Personen mit kolorektalem Karzinom und einem erstgradig Verwandten mit kolorektalem Karzinom oder HNPCC-typischem extrakolischem Karzinom und/oder kolorektalem Adenom, wenn eines der Karzinome vor dem 45. oder das Adenom vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert worden ist;
4. Unter 45 Jahre alte Personen mit kolorektalem oder Endometriumkarzinom;
5. Individuen mit rechtsseitigem kolorektalem Karzinom mit histopathologisch undifferenziertem Erscheinungsbild (solid-kribriiformes Wachstumsmuster) oder siegelringzelliger Differenzierung;
6. Unter 40 Jahre alte Personen mit kolorektalen Adenomen;

1.2.1.2. Molekulare Grundlagen

Bei Patienten mit HNPCC kann eine Keimbahnmutation in einem der fünf folgenden DNA-Reparaturenzyme nachgewiesen werden: MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 und GTBP/MSH6. Produkte von Reparaturgenen sind für die Korrektur von DNS-Defekten, wie z.B. fehlgepaarte Basen, Insertionen oder Crossing over nicht homologer DNS-Stränge, die bei der DNS-Replikation oder während der Zellteilung auftreten können, verantwortlich.

Der Funktionsverlust der Mismatch-Reparaturgene (Mismatch-repair-Gene) ist am Auftreten sogenannter Mikroinstabilitäten (MSI) erkennbar. Als Mikrosatelliten werden repetitive bis zu 6 Basen lange DNS-Sequenzen bezeichnet, die am häufigsten in nichtkodierenden DNS-Bereichen, aber auch in bestimmten Genen vorkommen. Mikroinstabilitäten äußern sich in Verkürzungen oder Verlängerungen („Längenspolymorphismen“) im Bereich dieser normalerweise konstant gehaltenen DNS-

Sequenzen. Mikrosatelliteninstabilität (MSI) kann durch PCR mit beschriebenen Primern und Gelelektrophorese nachgewiesen werden.⁴⁵

Durch Mutationen in DNA Reparaturenzymen wird also die Frequenz von nicht wieder hergestellten Mutationen in Genen erhöht, und folglich besteht eine Prädisposition zu einer Tumorerkrankung.⁴⁶ Voraussetzung für den Funktionsverlust von mutierten Genen ist, wie bei den Tumorsuppressorgenen, aber die Mutation beider Allele. Bei Mutation nur eines Mismatch-repair-Gens sind die Zellen noch zur Reparatur fähig.

Kolorektale Karzinome von HNPCC Patienten weisen eine erheblich größere Anzahl von Mikrosatellitensequenzen auf als nicht erbliche CRC (57% vs. 3%).⁴⁷ Der Phänotyp dieser Zellen wird als *replication error positiv* (RER+) bezeichnet, da diese eine hundertfach höhere Mutationsrate aufweisen als RER- Tumore. Der RER+ Phänotyp ist bei einer Vielzahl von Karzinomen nachgewiesen, einschließlich beim Magen- und Endometriumkarzinom. Beim HNPCC könnte die erhöhte Mutationsrate die Beschleunigung der Dysplasie-Karzinom-Sequenz bewirken, woraus ein frühes Manifestationsalter resultiert.

RER+ Phänotypen konnten mit einem defekten DNA Reparaturgen in Verbindung gebracht werden: das *hMSH2* konnte als erstes menschliches DNA Reparaturgen isoliert werden.

HMSH2 ist auf dem Chromosom 2p16 lokalisiert und hat eine ähnliche Funktionsweise wie das *MSH2* von *mutS* in *E. coli*. Liu et al. konnten bei 40% der Blutsverwandten von HNPCC Patienten eine Keimbahnmutation des *MSH2* nachweisen, die ein verändertes Proteinprodukt zur Folge hatte.⁴⁸

Weitere Gene sind nach Mutation für die Ätiologie von HNPCC noch ausschlaggebend: *hMLH1*, *hPMS1*, *hPMS2* und *GTBP*.

Die erhöhte Mutationsrate führt jedoch erst im Zusammenspiel mit mindestens fünf Alterationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen zur Tumorentstehung.⁴⁹ Allerdings sind in Mikrosatelliten instabilen Tumoren proapoptotische Gene wie *p53* weniger häufig mutiert als in stabilen Tumoren. Typisch für Mutationen bei HNPCC Tumoren sind aber frame shift Mutationen, wie sie z.B. für das proapoptotische Gen *bax* beschrieben sind.⁵⁰

1.2.2. Familiäre adenomatöse Polyposis Coli (FAP)

1.2.2.1. Klinische Charakteristika

Die familiäre adenomatöse Polyposis Coli (FAP) ist eine autosomal-dominante Erkrankung und durch das Auftreten multipler kolorektaler Adenome (>100) im jugendlichen Alter gekennzeichnet. Lange Zeit bleiben die Adenome symptomlos, und erst um das 30. Lebensjahr treten Krankheitserscheinungen wie Blutungen, Durchfälle oder Schmerzen auf. Mit einer fast hundertprozentigen Wahrscheinlichkeit entwickeln diese Patienten ein kolorektales Karzinom bei einem durchschnittlichen Manifestationsalter von 39 Jahren, falls nicht vorher eine Kolektomie durchgeführt wurde. Patienten mit FAP stellen etwa 1% aller Patienten mit einem kolorektalen Karzinom dar. Diese Zahl könnte aufgrund verbesserter Screeningmethoden auf 0,2% reduziert werden.⁵¹

Neben den hauptsächlich tubulären kolorektalen Adenomen finden sich noch weitere gastrointestinale Polypen im Magen und im Dünndarm.

1.2.2.2. Molekulare Grundlagen

Für die Ausbildung der FAP ist das APC (adenomatous polyposis coli) Gen verantwortlich, das auf dem Chromosom 5q21 lokalisiert ist. Dieses Gen ist bei zellulären Adhäsions- und Kommunikationsprozessen beteiligt.

Meist führen Deletionen oder Insertionen von kurzen Sequenzen zur Ausbildung eines unreifen Stopkodons, das die Translation frühzeitig unterbricht. Das entstandene Genprodukt ist größtenteils inaktiv.⁵² Die Assoziation zwischen einer Mutation im APC Gen und der Ausbildung von FAP ist wichtig für die Entwicklung eines akkuraten Screeningtests.

1.3. Screening

Die serienmäßige Untersuchung der Bevölkerung trotz Symptomlosigkeit bezeichnet man als Screening. Ziel ist die Entdeckung des kolorektalen Karzinoms in einem frühen Stadium oder sogar das Auffinden einer Prädisposition, da das kolorektale Karzinom vollständig kuriert werden kann, wenn es zu einem frühen Zeitpunkt diagnostiziert wird.

1.3.1. Screening beim kolorektalen Karzinom

Die am häufigsten angewandten Screeningtests zur Diagnose des kolorektale Karzinoms sind der Hämocculttest und regelmäßig (alle 3-5 Jahre) durchgeführte Koloskopien, beginnend im Alter von 50 Jahren.

Trotz seiner geringen Sensitivität von 25-50% stellt der Hämocculttest ein effektives Mittel zur Früherkennung von kolorektalen Karzinomen dar.⁵³

Prinzipiell sollte jegliche Form von okkult oder manifester rektaler Blutung durch eine Koloskopie abgeklärt werden, gleiches gilt auch für eine unklare Anämie oder Eisenmangel. Da während der Koloskopie die Möglichkeit gegeben ist, direkt Polypen abzutragen oder Biopsien zu entnehmen, ist dieses Verfahren der radiologischen Untersuchung eindeutig überlegen.⁵⁴

Es gilt als erwiesen, dass durch Einsetzen von geeigneten Screeningmethoden eine Prävention beziehungsweise Frühdiagnose ermöglicht wird, die zu einer Senkung der Mortalitätsrate führt. Dabei müssen diese Maßnahmen das individuell stark schwankende Risiko berücksichtigen.⁵⁵

1.3.2. Screening beim HNPCC

Die Entdeckung von genetischen Alterationen von DNA-Reparaturenzymen bei Patienten mit HNPCC eröffnet die Möglichkeit, Screeningtests für HNPCC zu entwickeln. Ein mögliches Gen für einen molekularbiologischen Test wäre das *hMSH2* Gen.⁵⁶ Zuvor müsste die Prävalenz von *hMSH2* Mutationen und die Penetranz durch eine Studie ermittelt werden.⁵⁷

Momentan basiert die Prognose von HNPCC klinisch immer noch auf den Amsterdamer Kriterien und den Bethesda Kriterien. Gehört ein Patient zu einer dieser Risikogruppen, sollte zunächst nach Mikrosatelliteninstabilitäten in Tumor- und Normalgewebe gesucht werden. Verwendet werden fünf Marker („Primer-Panel“). Sind zwei positiv, kann von einer Mikrosatelliteninstabilität ausgegangen werden. In der Regel schließt sich die immunhistologische Untersuchung an, um zu klären, welches Genprodukt nicht exprimiert wird.

Da meist Defekte des *MSH2*- oder *MLH1*-Gens vorliegen, werden die Tumorzellen mit Anti-*MSH2*- bzw. Anti-*MLH1*-Antikörpern untersucht. Ist eine fehlende Ex-

pression eines der Gene anzunehmen, erfolgt nach entsprechender Beratung des Patienten der Nachweis oder Ausschluss der Keimbahnmutation durch gezielte Sequenzanalyse des betroffenen Reparaturgens im Blut oder Normalgewebe.⁵⁸

1.3.3. Screening bei FAP

Für Patienten mit FAP existieren bereits zwei Screeningtests. Die Analyse von Mutationen des APC Gens erlaubt die Diagnose vor der klinischen Manifestation von FAP. Mutationsanalysen werden mit einem Proteinassay und einem allelspezifischen Assay durchgeführt. Diese Kombination erlaubt die Diagnose von Keimbahnmutationen in 87% der Fälle.⁵⁹

Genmutationen können auch durch spezielle DNA-Marker mittels PCR nachgewiesen werden. Bei diesem Test wird die unmittelbare Familie des Patienten mit DNA-Markern auf ein mögliches Vererbungsrisiko untersucht. Ein solcher DNA-Marker ist d5s346, der im Vergleich zu anderen Markern eine hohe Verbindung zum krankheitsverursachenden Allel auf dem APC locus aufweist.⁶⁰

Bei Patienten mit FAP ist die Ermittlung der Lokalisation der Mutation am APC Gen im Hinblick auf die Aggressivität des klinischen Verlaufs und somit für die Prognose von Bedeutung.⁶¹

1.4. Prognostische Indikatoren des kolorektalen Karzinoms

Die Festlegung des Tumorstadiums, das sogenannte Staging, stellt den ersten wichtigen Schritt in der Diagnostik dar, um dann nicht nur eine Prognose, sondern auch eine Therapieplanung zu ermöglichen.

Die erste Stadieneinteilung entwickelte der Londoner Pathologe Dukes 1932. Sie wurde von Coller und Astler 1954 modifiziert.⁶² Bis jetzt gilt die Einteilung nach dem Staging System nach Dukes immer noch als geläufige Vorhersage über die Überlebenswahrscheinlichkeit.

1.4.1. Klassifikation nach Dukes

Dukes A:	Tumor auf Darmwand beschränkt, keine Metastasen
Dukes B:	Tumor überschreitet Darmwand, keine Metastasen
Dukes C1:	Lymphknotenmetastasen mit Abstand von der Resektionsgrenze
Dukes C2:	Lymphknoten an der Resektionsgrenze
Dukes D:	Fernmetastasen

Die Fünfjahresüberlebensrate beträgt nach der Einteilung nach Dukes:

Dukes A:	> 90%
Dukes B:	ca. 70%
Dukes C1:	ca. 40%
Dukes C2:	ca. 15%
Dukes D:	< 10% ¹⁴

Schwierig ist die Definition der histopathologischen Variablen in der Klassifikation nach Dukes, da sie sich in den verschiedenen Tumorbereichen unterscheiden und der subjektiven Interpretation unterliegen.⁶³ Auch wird bei dieser Klassifikation nicht die Möglichkeit einer Lymphknotenmetastasierung sowie die Zahl der befallenen Lymphknoten berücksichtigt.

1.4.2. Klinische TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms

Aus den oben genannten Gründen wird bis heute zur pathologischen Beurteilung des Tumors weltweit die TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) benutzt, die 1987 entwickelt wurde. Seit 2002 gilt die 6. Auflage der UICC-TNM-Klassifikation als Standardklassifikation, die sowohl klinische als auch histopathologische Befunde berücksichtigt. Dabei korreliert die Prognose der Tumorkrankheit mit der Infiltrationstiefe des Karzinoms in die Darmwand und seiner Ausdehnung in benachbarte Strukturen(T), dem Ausmaß des Lymphknotenbefalls (N) und dem Auftreten von Fernmetastasen(M).⁶⁴

T Primärtumor:**TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden****T0: kein Anhalt für Primärtumor****T1: Tumor infiltriert Submukosa****T2: Tumor infiltriert Muscularis propria****T3: Tumor infiltriert bis in die Subserosa oder in das perikolische Gewebe****T4: Tumor mit Perforation des viszeralen Peritoneums oder direkter Ausbreitung in andere Organe****N Regionäre Lymphknoten:****NX: regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden****N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen****N1: Metastasen in ein bis drei perikolischen bzw. perirektalen Lymphknoten****N2: Metastasen in vier oder mehr perikolischen bzw. Lymphknoten****N3: Metastasen in Lymphknoten entlang einem der benannten größeren Blutgefäße****M Fernmetastasen:****MX: Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden****M1: Fernmetastasen⁶⁵****1.4.3. Diagnostik**

Eine entscheidende Rolle für prognostische Aussagen spielt vor allem die Diagnostik. Bei der Diagnostik von kolorektalen Karzinomen wird zwischen bildgebenden Verfahren und histologischen Standarduntersuchungen unterschieden, wobei nur eine sinnvolle Kombination von bestimmten Verfahren eine Aussage zur Tumorentwicklung erlaubt.

Endoskopie, Sonographie, Röntgenbilder des Thorax und CT gehören zu den Standardverfahren der Bildgebung. Die Endosonographie und der Kolonkontrasteinlauf

werden nur bei spezieller Indikation angewandt. So wird die Endosonographie standardmäßig beim tief sitzenden Rektumkarzinom angewandt. Daneben dient die Endoskopie dazu, den Tumor vor der Operation zu lokalisieren, seine Größe zu bestimmen und bioptisches Material zu gewinnen. Bei endoskopisch nicht passierbaren Tumoren wird ein Kolonkontrasteinlauf durchgeführt.

Die Metastasierung beim kolorektalen Karzinom erfolgt hauptsächlich in Lymphknoten und Leber. Dabei ist festzuhalten, dass etwa 50% der Patienten Lebermetastasen entwickeln.⁶⁶

Um Lebermetastasen nachzuweisen, wird vor allem die Sonographie angewandt, was von besonderer Entscheidungskraft für das weitere therapeutische Vorgehen sowie die Prognose ist. Die Thoraxaufnahme dient zur Abklärung von pulmonalen Metastasen.

Die CT wird vor allem eingesetzt, um die hepatische Filialisierung oder den Befall der Lymphknoten zu beurteilen.

Bei Verdacht auf extrahepatische und extraabdominelle Metastasierung kann eine Radioimmunszintigraphie (RIS), eine Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) oder eine Positronen-Emissions-Computertomographie (PET) veranlasst werden.⁶⁷

1.4.4. Tumormarker

Weitere prognostische Faktoren, die vor allem eine Aussage über den Verlauf des Tumorgeschehens ermöglichen, sind Tumormarker, wie die embryonalen Antigene CA 19-9 oder CEA.

CEA, Karzinoembryonales Antigen, ist ein Membran-Glykoprotein, das in normalem als auch in malignem Kolonepithel vorkommt, wobei es nur von Kolonkarzinomzellen exprimiert wird. Allerdings ist der CEA-Serumlevel relativ unspezifisch für das kolorektale Karzinom und erhöhte Werte findet man auch bei anderen Malignomen, Colitis ulcerosa, bei Patienten mit Leberleiden oder Crohn-Erkrankungen. Der CEA-Spiegel ist aber besonders hilfreich bei der postoperativen Beobachtung des Tumorgeschehens, insbesondere bei Patienten, bei denen eine palliative Resektion durchgeführt wurde.⁶⁸

1.4.5. Genetische Alterationen

Die Korrelation zwischen Prognose und dem Level von Genprodukten von den vier Genen p53, DCC, einem unbekanntem Gen auf Chromosom 1p und *K-ras* sind analysiert. Hamelin et al. demonstrierten einen engen Zusammenhang zwischen der Präsenz von p53 Mutationen und einem verkürzten Überlebenszeitraum.⁶⁹

Starzynska et al. konnten das p53 Protein in 46% der kolorektalen Karzinome nachweisen, was nicht nur mit einem ungünstigeren Outcome, sondern auch mit dem Stadium des Karzinoms korrelierte.⁷⁰

In einer anderen Studie wurde eine Überexpression von p53 bei 45% aller kolorektalen Karzinome identifiziert. Eine Korrelation zwischen p53 Expression und der Überlebenszeit konnte nicht nachgewiesen werden.⁷¹

Der Verlust des Allels vom DCC Gen am Chromosom 18q wurde ebenfalls im Hinblick auf die Prognose untersucht. Jen et al. dokumentierten, dass Patienten mit einem kolorektalen Karzinom Grad II (nach Dukes Stage A) und keinem Verlust des Allels am Chromosom 18q eine Fünfjahresüberlebensrate von 93% aufwiesen. Patienten mit Verlust des Allels, aber gleichem Staging, wiesen eine Überlebensrate von nur 54% auf.⁷²

Das dritte Gen, das als prognostischer Faktor in Betracht gezogen wird, ist ein unbekanntes Gen auf dem kurzen Arm von Chromosom 1. Der Verlust des Allels dieses Gens ist verbunden mit einer verkürzten Lebensdauer⁷³ und ereignet sich zu einem späten Zeitpunkt in der Dysplasie-Karzinom-Sequenz, möglicherweise sogar erst nach Metastasierung.⁷⁴

Die prognostische Signifikanz von *K-ras*-Mutationen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom bleibt unbestimmt. Bell et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen *K-ras*-Mutationen und der Überlebenszeit allein, sondern nur in Kombination mit einer Mutation am p53 Gen feststellen.⁷⁵ Eine andere Untersuchung ergab, dass bei 71% der Patienten mit innerhalb von fünf Jahren erneut aufgetretenem kolorektalem Karzinom *K-ras*-Mutationen festgestellt wurden, während es bei Patienten ohne Neuerkrankung nur 25% waren.⁷⁶

1.5. Operationstechniken

1.5.1. Prinzipien der Tumorresektion

Die Therapie der Wahl stellt beim kolorektalen Karzinom nach wie vor die Operation dar.

Operatives Ziel:

- 1) Entfernung des Primärtumors
- 2) Entfernung des Lymphabflussgebiete
- 3) Gegebenenfalls Entfernung von Filiae

Der einzige kurative Therapieansatz ist die radikale chirurgische Entfernung des kolorektalen Karzinoms. Dabei ist es neben der radikalen Entfernung des Primärtumors mitsamt den entsprechenden Lymphabflussgebieten gegebenenfalls auch nötig, multiviszerales Resektionen von Nachbarorganen, die durch den Tumor infiltriert wurden, durchzuführen.⁷⁷

Wie bereit erwähnt, sollte der Tumor zusammen mit den regionalen Lymphabflussgebieten en bloc reseziert werden, wobei ein Sicherheitsabstand von 2–5 cm gewährleistet werden muss.

Um das TNM-Stadium richtig zu beurteilen, sollten mindestens 12 Lymphknoten entnommen und histologisch untersucht werden. Der Lymphabfluss richtet sich nach dem Verlauf der arteriellen Gefäße, dadurch sollte eine möglichst zentrale Durchtrennung der arteriellen Versorgung durchgeführt werden.⁷⁸

Nach der Resektion der Tumortragenden Darmabschnitts erfolgt die Wiederherstellung der Darmkontinuität, also die operativ angelegte Verbindung der Hohlorgane, durch die Bildung der Anastomose.

Durch die Weiterentwicklung der laparoskopischen Technik ist es möglich, kolorektale Karzinome sowohl durch eine offene Operation als auch laparoskopisch zu entfernen.

Auch bei der laparoskopischen Resektion werden die Prinzipien der radikalen Kolonresektion befolgt. Der Vorteil bei diesem Vorgehen liegt eindeutig in der Reduzierung der postoperativen Schmerzen, der Verringerung des Krankenhausaufenthalts und der Wundinfektionsrate.

Es ist jedoch noch nicht untersucht, inwieweit sich der postoperative Verlauf bei Anastomoseninsuffizienz bei diesen beiden verschiedenen Operationsmethoden unterscheidet.

1.5.2. Die offene Operation

Als Standardzugang für alle Koloneingriffe die sogenannte mediane Laparotomie. Der erste Schritt ist die intraoperative Befunderhebung, wobei abgeklärt wird, ob der Tumor reseziert werden kann. Von besonderer Wichtigkeit ist daneben die genaue Untersuchung des Abdomens auf weitere Tumore. Die bimanuelle Palpation beider Leberlappen sowie die genaue Examination der Lymphabflussgebiete sind obligat. Eine zusätzlich durchgeführte Sonographie ermöglicht es, auch kleine Metastasen der Leber, die nicht getastet werden konnten, zu erkennen. In jedem Fall sollten verdächtige Läsionen durch einen Schnellschnitt abgeklärt werden.⁷⁹

1.5.3. Resektionstechniken

1.5.3.1. Hemikolektomie rechts

Bei Karzinomen des Zäkums und des Colon ascendens wird die rechtsseitige Hemikolektomie und Lymphadenektomie durchgeführt.

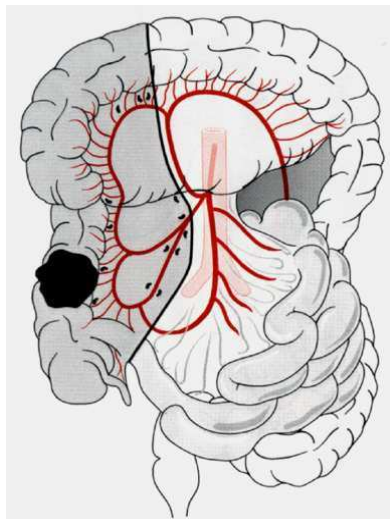


Abb. links: Karzinome des Appendix vermiformis, des Zäkums und des Colon ascendens. Rechtsseitige Hemikolektomie und Lymphadenektomie. Reparatur: Ileotransversostomie

Zunächst werden dabei nach Festlegung der Resektionsgrenzen das terminale Ileum, das Zäkum und der Colon ascendens von unten beziehungsweise von lateral mobilisiert. Anschließend erfolgt die radikuläre Absetzung der A.ileocolica und der A.colica dextra, wobei auch die gleichnamigen Venen abgesetzt werden.

Durch Inzision der hinteren Bindegewebsplatte der Darmwurzel wird die A. und V.colica dextra gefunden. Dabei trifft man auch unterhalb der Flexura dextra auf die Pars descendens und die F.duodeni inferior. Anschließend wird das Duodenum behutsam stumpf abgelöst, wobei besonders darauf zu achten ist, dass die A. und V.pancreaticoduodenalis anterior inferior nicht verletzt werden.

Bei der Mobilisation der rechten Kolonflexur von lateral und oben erfolgt die Durchtrennung des Lig.hepatocolicum sowie des Lig.duodenocolicum. Das Duodenum ist nun abgelöst und die A. und V.pancreaticoduodenalis anterior inferior in der Tiefe sichtbar.

Nun erfolgt die Abtrennung des Lig.gastrocolicum, welches portionsweise unterfahren wird. Des Weiteren werden auch die A. und V.gastroduodenalis am medialen Duodenalrand sowie A. und V.pancreaticoduodenalis superior anterior abgesetzt. Jetzt können die Nodi lymphatici subpylorici, Nodi lymphatici pancreaticoduodenales superior und inferior und Nodi lymphatici gastro-omentalis dextri extirpiert werden.

Bis zur aboralen Resektionsgrenze wird nun der Radix mesocoli transversi abgelöst, während die A. und V.colica media mit Klemmen gefasst und durchtrennt sind.

Durch Inzision der hinteren Bindegewebsplatte der Darmwurzel werden A. und V.mesenterica superior freigelegt und es erfolgt die Extirpation der Nodi lymphatici mesenterici superiores. Nach der Freilegung der Aorta abdominalis und V.cava inferior werden noch die Nodi lymphatici präcavales, Nodi lymphatici cavales laterales und Nodi lymphatici aortici laterales und praeaortici entfernt.

Die distale Resektionsgrenze am Ileum ist skelettiert. Nach Absetzen des terminalen Ileums und des rechten Dickdarms werden die zu vereinenden Darmstümpfe von Ileum und Colon Transversum beziehungsweise Colon descendens adaptiert. Es erfolgt die Herstellung der Anastomose, also die Ileotransverso- beziehungsweise Ileodescendotomie.⁸⁰

1.5.3.2. Transversumresektion

Bei Karzinomen des Colon Transversum wird eine Transversumresektion durchgeführt.

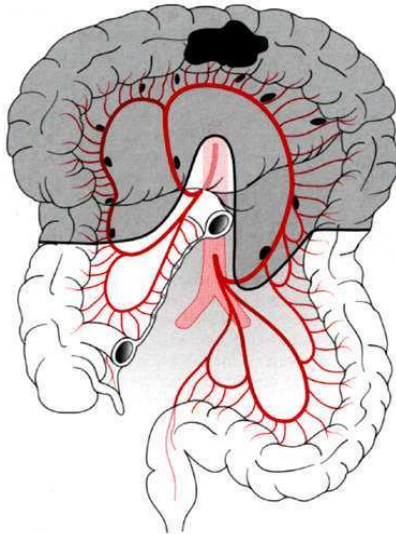


Abb. links: Karzinom des Colon transversum. Resektion des Colon transversum incl. Der Flexurae coli dextra und sinistra sowie Lymphadenektomie. Reparation: Aszendodeszendostomie.

Auch hier werden zunächst die groben Resektionsgrenzen festgelegt und anschließend wird das Mesocolon unmittelbar am Darmrand mit Klemmen durchstoßen, möglichst in einem gefäßfreien Teil, und circa handbreit unterhalb der Flexuren.

Anschließend wird die Lichtung durch eingezogene und verknotete Zügel proximal und distal blockiert. Dann schlägt man das große Netz nach oben, hebt das Quercolon heraus und spannt das Mesocolon an, an dessen Basis A. und V.colica media aufgesucht und radikal abgesetzt werden.

Der Radix mesocoli Transversum wird am unteren Pankreasrand abgesetzt. Anschließend erfolgt das Absetzen des Lig.gastrocolicum, wobei man im Bereich der großen Krümmung beginnt und Magen und Ligament gegenläufig angespannt werden. Nun werden Pars descendens und die Flexura duodeni inferior abgelöst. Auch muss die A. und V.gastro-epiploica dextra abgesetzt werden, sowie nach weiterer Ablösung des Lig.gastrocolicum die A. und V.gastroduodenalis am medianen Duodenumrand.

Es erfolgt die Extirpation der Nodi lymphatici subpylorici et retropylorici, Nodi lymphatici pancreaticoduodenales superiores und inferiores und Nodi lymphatici gastro-omentalis dextri.

Die Mobilisation der rechten Flexur erfolgt durch Einschnidung des Lig.hepatocolicum und Ablösen des Lig.duodenocolicum, die der linken Flexur durch die Durchtrennung des Lig.phrenicocolicum und des Lig.gastrocolicum.

Schließlich kann der Colon ascendens und descendens abgesetzt und durchtrennt werden. Am unteren Pankreasrand erfolgt die Ablösung der Matrix mesocolitransversi und die Extirpation der peripankreatischen Lymphknoten, die Nodi lymphatici pancreatici superiores und inferiores. Weiter erfolgt die Präparation der A. und V.colica media und der A. und V.mesenterica superiores entlang der anliegenden Nodi lymphatici mesenterici superiores.

Zum Schluss kann nun nach Adaption von Colon ascendens und descendens die terminoterminal Ascendodescendostomie erfolgen und die Darmkontinuität wieder herstellen.⁸¹

1.5.3.3. Hemikolektomie links

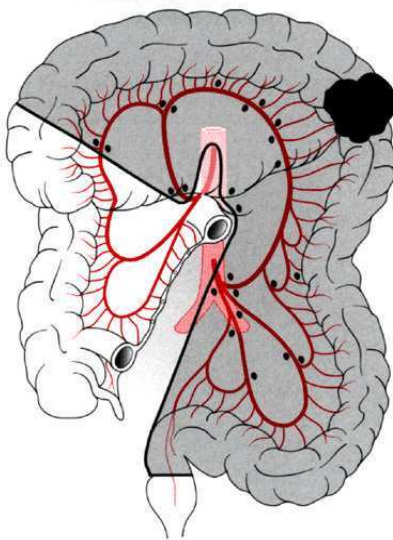


Abb. links: Karzinom des Colon descendens. Resektion der distalen Hälfte des Colon transversum, des Colon descendens, des Colon sigmoideum und Lymphadenektomie. Reparation: Transversorektostomie.

Bei der Hemikolektomie links werden entsprechend Karzinome des Colon descendens entfernt. Nach Mobilisation des Colon descendens, der Flexura coli sinistra, der distalen Hälfte des Colon descendens, des Colon sigmoideum und des proximalen Rektums, wird das Darmrohr im Bereich der Resektionsgrenzen durchtrennt.

Es erfolgt die radikuläre Absetzung der A.mesenterica inferior und V.mesenterica inferior sowie die Extirpation der Nodi lymphatici mesenterici inferiores, Nodi lymphatici colica sinistra, Nodi lymphatici rectales superiores, Nodi lymphatici sigmoidei.

Danach wird das Mesocolon im Resektionsbereich, also im linksseitigen Bereich von Colon Transversum, Colon descendens und Sigmoid abgesetzt und das proximale Rektum mobilisiert und die Anastomose im Sinne einer Transversorektostomie angelegt.⁸²

1.5.4. Rektumresektion

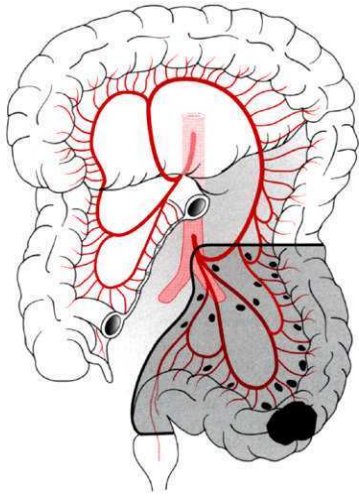


Abb. links: Rektumresektion beim Rektumkarzinom

Auch beim Rektumkarzinom stellt die Therapie der Wahl die radikale operative Entfernung des Tumors dar. Neben der Resektion des Tumors erfordert dies die partielle oder totale Entfernung des Mesorektems und somit des gesamten Lymphabflussgebietes.

Lediglich in einem Frühstadium können Rektumkarzinome mit „low risk“-Kriterien, also pT1-Karzinome mit einem Durchmesser von weniger als 3 cm durch einfache transanale Exzision entfernt werden. Bei dieser sehr schonenden Methode werden Tumore mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm mitsamt umliegender Schleimhaut im Sinne einer Vollwandexzision entfernt.⁸³

Je nach Lokalisation, Größe und Ausdehnung des Primärtumors werden allerdings verschiedene Op-Methoden angewandt. Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren wird zwischen sphinktererhaltenden Op-Methoden und solchen, bei denen der Erhalt des Sphinkters nicht mehr möglich ist, unterschieden, wobei letztendlich neben dem Differenzierungsgrad auch die Lage des Tumors, vor allem die Beziehung zur Linea dentata, und die Sphinkterfunktion für die Möglichkeit der Sphinktererhaltung von Bedeutung ist.

Bei Karzinomen des oberen Rektumdrittels erfolgt die anteriore Rektumresektion mit partieller Mesorektumexzision. Dabei sollte ein Sicherheitsabstand von 2 cm eingehalten werden. Da diese Rektumabschnitte extraperitoneal liegen, ist die Begrenzung durch die benachbarten Organe des kleinen Beckens und der Beckenbodenmuskulatur vorgegeben. Auch hier ist der operative Standardzugang die mediane Laperotomie. Dabei werden zuerst die linke Kolonflexur des Colon descendens

und das Sigmoid mobilisiert. Es erfolgt nun die Absetzung der V.mesenterici inferior am unteren Duodenalknie. Danach wird die Dissektion der präaortalen Lymphknoten durchgeführt und die A.mesenterici inferior durchtrennt. Nun wird die mesorektale Dissektion durchgeführt. Dabei wird das proximale Rektum von der prä-sakralen Fascie auf der Höhe des Promontoriums abgelöst. Nach der Dissektion wird die kolorektale bzw. koloanale Anastomose hergestellt.⁸⁴

Bei Karzinomen im mittleren und distalen Rektumdrittel wird die anteriore oder tiefe anteriore Rektumresektion bis hin zur intersphinkteren Resektion durchgeführt, mit totaler Mesorektumexzision bis zu Beckenboden unter Schonung der autonomen Beckennerven. Hier ist ein Erhalt des Sphinkters möglich. Sitzt der Tumor tiefer, besteht aus onkologischer Sicht die Notwendigkeit einer totalen mesorektalen Dissektion, bei der eine Rektumextirpation mit künstlichem Darmausgang durchgeführt wird.⁸⁵

Bei tiefer liegenden Karzinomen kann es notwendig werden, eine intersphinktere Rektumresektion, auch als abdomino-peranale Resektion bezeichnet, durchzuführen, um den Sicherheitsabstand zu gewährleisten. In solchen Fällen erfolgt die Präparation über die Ebene des Beckenbodens hinaus in den intersphinkteren Raum bis zur Linea dentata. Nötig ist zunächst die Präparation des M.puborectalis und die Freilegung des Raumes zwischen dem M.sphinkter ani internus und M.sphinkter ani externus. Nach der Mobilisation des Rektums bis zur Linea dentata erfolgt die Durchtrennung wahlweise von transanal oder abdominell. Nun wird die Kontinuität durch eine Anastomose wieder hergestellt. Eine ausreichende Mobilisation des Colon descendens fungiert dabei als Rektumersatz und wird nach perianal durchgezogen. Je nach Abstand zur Linea dentata unterscheidet man dabei zwei Anastomosen. Als "low anal Anastomose" wird die Anastomose auf Höhe der Linea dentata bezeichnet, bei der „high anal Anastomose“ wird die Kontinuität am anorektalen Übergang wieder hergestellt. Um die Rate von Insuffizienzen und postoperativer Morbidität zu senken, empfiehlt sich nach totaler mesorektaler Exzision die Anlage eines protektiven Stromas.⁸⁶

Des Weiteren wurde festgestellt, dass bei Anlage einer geraden Anastomose erheblich mehr funktionelle Störungen auftraten. Durch andere Rekonstruktionsverfahren, wie Colon-J-Pouch, transverse Coloplastik und Seit zu End Anastomose verringert sich dies und es zeigte sich eine verbesserte Stuhlfrequenz. Wobei der Colon-J-Pouch sich am besten bewährt hat.⁸⁷

1.5.5. Anastomosentechnik

Nachdem der tumortragende Teil des Darms mit ausreichend Sicherheitsabstand und unter Mitnahme des Lymphabflussgebietes entfernt wurde, erfolgt die Herstellung der Anastomose, die operativ hergestellte Verbindung der Hohlgane.

Dabei werden folgende Anastomosen unterschieden: End zu End, End zu Seit, Seit zu Seit und Seit zu End

Voraussetzung für eine störungsfreie Anastomosenheilung ist ihre absolute Spannungsfreiheit und gesunde Darmenden. Die Darmenden werden ausreichend mobilisiert, um sie dann völlig spannungsfrei aneinander zu legen. Dabei ist auf eine möglichst geringe Gewebetraumatisierung und möglichst gefäßschonende Präparation zu achten. Neben der Spannungsfreiheit ist eine gute Durchblutung des Darms Voraussetzung für eine Anastomosenheilung⁸⁸. Dabei gilt, je tiefer die Anastomose liegt, desto höher ist das Risiko, eine Insuffizienz zu entwickeln.⁸⁹

Bei der Herstellung der Anastomose unterscheidet man die maschinelle Ausführung der Naht mit dem Klammernahtapparat, dem Stapler, und der manuellen Naht. Die maschinelle Ausführung entspricht der manuellen Naht. Bei der Stapler-Naht entsteht eine zweireihige Allschichtnaht, die durch einen gleichmäßig adaptierten Nahtsaum gekennzeichnet ist. Neben der Möglichkeit, einen atraumatischen Saum zu erstellen, besteht ein weiterer Vorteil darin, dass das Klammernmaterial nur geringe Nahtreaktionen erzeugt. Auch wird die Operationsdauer verkürzt. Allerdings konnte bezüglich des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, ob nun die Anastomose manuell oder maschinell erstellt wurde.⁹⁰

Unterschieden wird zwischen zirkulären Staplern, so dem CDEEA, dem DEEA und dem linearen GIA-Stapler. Die mit dem zirkulären Stapler hergestellten Anastomosen sind invertierend, d. h. dass die Klammern in doppelter Reihe versetzt angeordnet sind. Die Dimension der Klammern ist dabei immer gleich, lediglich die Anzahl variiert. Endoluminale Anastomosen, die mit linearen GIA-Staplern hergestellt wurden, sind invertierend, die übrigen evertierend.

Je nach Gewebedicke bilden sich nach Verschluss verschiedene Verformungsfiguren der Klammer, diese gewährleisten nicht nur eine wasserdichte Allschichtnaht, sondern es wird auch die kapillare Durchblutung des Nahtsaums sichergestellt.⁹¹

1.5.6. Laparoskopische Resektion beim Kolonkarzinom

Auch die laparoskopische Resektion folgt den Prinzipien der radikalen Kolonresektion nach onkologischen Kriterien. Die Schwierigkeit bei Darmresektionen, die laparoskopisch durchgeführt werden, besteht in der Wiederherstellung der Darmkontinuität, also in der Erstellung der Anastomose, sowie in der Bergung des Resektats.

Im Gegensatz dazu kann die Tumorisolation durch Abbinden des Lumens, die Unterbindung des venösen Abflusses und die Resektion der Lymphabflussgebiete unter der stammnahen Ligatur der versorgenden Arterien problemlos laparoskopisch erfüllt werden.⁹²

So konnten Franklin und Mitarbeiter in einer fünfjahres-prospektiven Vergleichsstudie nachweisen, dass kein signifikanter Unterschied bei der Anzahl der rezidierten Lymphknoten bei laparoskopischem und offenem Vorgehen besteht. Auch die proximalen und distalen Grenzen waren ohne signifikanten Unterschied.⁹³ Sollten allerdings Verwachsungen ein laparoskopisches Vorgehen behindern, sollte die offene Technik angewandt werden.⁹⁴ Zunächst wird das Pneumoperitoneum durch Punktion angelegt. Anschließend erfolgt nach der Identifikation der Läsion die Mobilisation des betroffenen Darmabschnittes, wobei wie bei der offenen Chirurgie das Prinzip von „Zug und Gegenzug“ angewandt wird. Durch „Zug“ wird der gefasste Kolonteil von der Bauchwand weg gehalten, wodurch wiederum die Verwachsungen an der lateralen Bauchwand einen Gegenzug entstehen lassen, durch den die avaskuläre Präparationsschicht erkennbar wird.

Wird eine Hemikolektomie rechts durchgeführt, erfolgt die Resektion vor der Bauchdecke im Gegensatz zur Hemikolektomie links, bei der der Darm intraabdominell abgesetzt wird. Bei der Hemikolektomie rechts wird der Optiktrokar links des Nabels pararektal eingeführt, wobei sich beidseits des Laparoscops paramedian im Unter- beziehungsweise Oberbauch die beiden 10mm-Arbeitstrokare befinden. Diese sind für den Operateur gedacht zur Einführung von Schere und Fasszange. Für die Assistenz werden zwei Trokare subkostal und inguinal auf Höhe der Medioklavikularlinie rechts eingeführt.⁹⁵ Die seitlichen Zugänge sollten außerhalb der linken Rektummuskulatur platziert werden, um die epigastrischen Gefäße nicht zu verletzen und das Anlegen der Ligatur zu erleichtern. Die exakte Position der Tro-

kare wird allerdings vom Körper des Patienten sowie durch die intraoperativen Bedingungen bestimmt.⁹⁶

Bei der Hemikolektomie links sowie bei der Sigmaresektion erfolgt eine analoge Anordnung der Instrumente rechtsseitig.

Auch bei der Resektion am Rektum werden fünf Trokare verwendet. Hier wird das Optiktrokar oberhalb des Nabels eingeführt. Pararektal werden im linken und rechten Mittelbauch jeweils ein 10mm-Trokar platziert, sowie im Unterbauch lateral. Dabei dienen die Trokarhülsen auf der rechten Seite dem Operateur, die auf der linken der Assistenz.⁹⁷

Retrospektive Studien konnten zeigen, dass bei laparoskopisch operierten Patienten die postoperativen Komplikationen wie Wundinfektion und Ileus weniger häufig auftraten. So verzeichneten Franklin und Mitarbeiter eine Rate von 6,3% Wundinfektionen nach offener Operation, im Gegensatz zu nur 0,5% bei laparoskopisch durchgeführten Operationen.

Auch konnten Lacy und Mitarbeiter nachweisen, dass der postoperative Krankenhausaufenthalt bei laparoskopierten Patienten mit 5,2 Tagen wesentlich kürzer war als bei offen operierten Patienten. Bei letzteren betrug die Dauer 7,9 Tage.⁹⁸

1.6. Postoperativer Verlauf

1.6.1. Regelfall oder komplizierter Verlauf / Anastomoseninsuffizienz

Ab dem zweiten postoperativen Tag sollten auskultierbare Darmgeräusche festzustellen sein, ebenso wie Wind- und Stuhlabgang ab dem vierten und fünften postoperativen Tag, um auf einen komplikationslosen Verlauf zu schließen. Die perorale Ernährung sollte zunächst mit Tee und Zwieback beginnen, sobald die Darmtätigkeit wieder richtig in Gang gekommen ist, kann mit leicht verdaulicher Kost begonnen werden. Dabei ist zu erwähnen, dass Bettlägerigkeit sowie die Verabreichung von Opiaten die Darmtätigkeiten verzögern.⁹⁹

Nach der Kolonresektion unterscheidet man zwischen chirurgischen und nichtchirurgischen Komplikationen. Zu den chirurgischen Komplikationen zählen Nachblutungen, Wundinfektionen, Bauchwanddehiszenzen, Anastomoseninsuffizienz, Fistelbildung und Abszessbildung.

Nicht-chirurgische Komplikationen betreffen vor allem das kardiopulmonale System.

Zu den schwierigsten Komplikationen nach kolonchirurgischen Eingriffen zählt wohl die Anastomoseninsuffizienz, denn undichte Anastomosenverhältnisse führen zunächst zu Fisteln und Abszessen und können eine Peritonitis auslösen. Eine Peritonitis führt in 30-70% zu einem letalen Verlauf. Die Anastomoseninsuffizienz verursacht bei betroffenen Patienten eine hohe Morbidität und Letalität. In der Literatur finden sich Anastomoseninsuffizienzraten zwischen 1 - 30%.¹⁰⁰ Bei den zahlreichen Risikofaktoren, die zur Entstehung der Anastomoseninsuffizienz beitragen, wird zwischen patientenspezifischen und patientenunabhängigen, intraoperativen chirurgisch-technischen Faktoren unterschieden.

Patientenabhängige Faktoren: Männer, Alkohol und Nikotinabusus, Übergewicht (hoher Body-Mass-Index BMI), Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus und kardiopulmonale Erkrankungen, Divertikulitis, ASA-Status (American Society of Anesthesiologists)

Intraoperative Faktoren : Operationsdauer von mehr als 2 Stunden, hoher intraoperativer Blutverlust mit Gabe von Bluttransfusionen, unzureichende Durchblutung der Darmenden, verursacht durch zu feste Knoten oder zu engen Stichabstand bei der Naht sowie Spannung der Anastomose¹⁰¹

Prinzipiell gilt, dass das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz umso höher ist, je aboraler bzw. je tiefer und je näher zum Anus eine Anastomose zum Liegen kommt.

Eine Anastomoseninsuffizienz mit ausgeprägter Peritonitis fordert neben einer antibiotischen Therapie ein rasches Vorgehen, sodass in einer Reoperation durch Übernähung, Anlage einer neuen Anastomose oder Anlage eines Kolostomas das Leck schnell saniert werden kann.¹⁰² Die Anastomoseninsuffizienz, die oft durch eine Nekrose der anastomisierenden Darmteile entsteht, wird laut Literatur meist am 3.-5. postoperativen Tag klinisch manifestiert. Beginnende Nahtinsuffizienzen werden gelegentlich durch Nachbarorgane abgedeckt, wobei die Entzündung oft begrenzt bleibt und sich ein kleiner Abszess bildet. Gelegentlich kann sich daraus eine Kot-

fistel bilden. Die Lokalbehandlung bei der Anastomoseninsuffizienz erfolgt durch Abszessentleerung und anschließende Reinigung der Bauchdecke, die Nekrosebeseitigung, sowie durch Spülung.¹⁰³

Man unterscheidet bei der Anastomoseninsuffizienz zwei Krankheitsbilder, die frühe und die später auftretende stumme. Erstere führt in den ersten Tagen zu einer eitrigen Peritonitis mit funktionellem Ileus und Sepsis. Typisches Kennzeichen ist die Entleerung von trübem, übel riechendem Sekret über die Drainage. Daneben können Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Schmerzen und Tachypnoe auftreten. Die stumme Anastomoseninsuffizienz ist häufig nur durch eine „Stuhlfistel“ gekennzeichnet, kann konservativ therapiert werden und heilt in der Regel durch parenterale Ernährung ab.

Bei alleinigem Verdacht auf eine Peritonitis ist oftmals schon eine Reoperation indiziert. Dabei sollte die Peritonealhöhle ausgiebig gespült werden. Sind die Wundränder noch vital, kann man den Defekt mit einreihigen Allschichtknopfnähten schließen. Bei ausgeprägter Peritonitis und nicht mehr nahtfähigen Wundrändern muss nachresiziert werden und eine neue Anastomose angelegt werden. Auch diese muss spannungsfrei zum Liegen kommen.¹⁰⁴

Ist die Peritonitis so weit fortgeschritten, dass ein septisches Krankheitsbild entsteht, legt man nach linksseitiger Resektion eine Kolostomie und nach rechtsseitiger Resektion ein Ileostoma an.¹⁰⁵

1.6.2. Adjuvante Behandlung

Die adjuvante Therapie zählt zu den Standardbehandlungen von Patienten, die nach Resektion eines Kolonkarzinoms ein hohes Rezidivrisiko besitzen. Bei 20% der Tumore ist trotz lokal fortgeschrittener Erkrankung eine potenzielle kurative Resektion möglich. Allerdings tritt bei 50% dieser Patienten ein Rezidiv auf, selbst wenn zuvor immer eine R0-Resektion durchgeführt wurde.

1990 wurde das erste Mal in einer großen prospektiven Studie der Intergroup (Moertel) nachgewiesen, dass durch adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (FU) und Levamisol die Rezidivrate (40%) und Mortalität (33%) bei Patienten mit UICC-Stadium III gesenkt werden kann. Weitere Studien ergaben, dass eine 12-monatige Therapie nach dem Moertel-Schema die gleiche Wirksamkeit zeigt wie die 6-monatige Therapie nach dem Mayo-Protokoll, bei der 5-FU mit niedrig do-

sierter Folinsäure (FS) verabreicht wird. Auch konnte gezeigt werden, dass ein Vorgehen nach dem Mayo-Protokoll, bei dem FS in niedriger Dosierung verabreicht wird, vergleichbare Ergebnisse liefert wie das Vorgehen nach dem Roswell-Protokoll mit einer hohen FS-Dosierung. Im Gegensatz dazu führte eine zusätzliche Gabe von Levamisol zum Mayo-Protokoll nicht zu besseren Ergebnissen.

Aus diesem Grund werden von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) das Mayo- und Roswell-Protokoll mit unterschiedlichem Toxizitätsprofil als Standardverfahren in der adjuvanten Therapie empfohlen.¹⁰⁶

Für welches Protokoll man sich entscheidet, hängt von den unterschiedlichen Toxizitätsprofilen ab. So sind die Nebenwirkungen des Mayo-Protokolls Stomatitis und Neutropenie, während beim Vorgehen nach dem Roswell-Protokoll vermehrt Diarrhöe auftritt.¹⁰⁷ Dabei konnte auch festgestellt werden, dass bei älteren Patienten über 70 der gleiche positive Effekt durch adjuvante Therapie wie bei jüngeren Patienten erzielt werden kann, ohne dass ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der toxischen Effekte bestand.¹⁰⁸

Des Weiteren lässt sich sagen, dass eine adjuvante Chemotherapie bei T3/T4-Stadium kein Standardvorgehen ist, da bei dieser Patientengruppe kein eindeutiger Erfolg der Therapie nachgewiesen werden konnte. Eine Studie ergab zudem, dass durch den Einsatz von Edrecolomab, ein 17-1A-Antikörper, in einer passiven Immuntherapie keine vergleichbare Wirkung zur Standardtherapie FU/FS erzielt werden konnte, weshalb Edrecolomab in Deutschland nicht mehr vertrieben wird.¹⁰⁹

Auch konnte gezeigt werden, dass der Effekt der adjuvanten Therapie bei Patienten mit metastasierendem Kolonkarzinom durch die Gabe von Oxaliplatin, einem Platinumderivat der dritten Generation, gesteigert werden kann.¹¹⁰

Im Gegensatz zum Kolonkarzinom findet man in 15-50% der Fälle beim Rektumkarzinom mit T3-T4, N+ und R0 ein Lokalrezidiv, was zeigt, dass die Rezidivrate deutlich erhöht ist. Hier konnte gezeigt werden, dass durch eine Kombination aus Radiochemotherapie mit einem 5-FU-haltigen Protokoll nicht nur die Rezidivrate gesenkt, sondern auch die Überlebensrate erhöht wird. Aus diesem Grund wurde von der DKG als Standardverfahren eine Kombination aus 5-FU und Radiatio mit kontinuierlicher 5-FU-Infusion für die Dauer der Bestrahlung empfohlen.

Als Kontraindikationen für eine adjuvante Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom gelten laut DKG folgende Richtlinien:

- Allgemeinzustand schlechter als WHO 2
- unkontrollierte Infektion
- Leberzirrhose Child B+C
- schwere KHK, Herzinsuffizienz (NYHA III + IV)
- präterminale und terminale Niereninsuffizienz
- eingeschränkte Knochenmarkfunktion
- Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen¹¹¹

1.6.3. Nachsorge

Ziel der Nachsorge ist es, durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen möglichst frühzeitig ein Tumorrezidiv oder einen metachronen Tumor zu entdecken. Daneben spielt die frühe Erfassung von Operationsfolgen und die Beurteilung des Therapieerfolges eine weitere Rolle. Die Nachsorgeuntersuchungen werden dabei auf die individuelle Situation der Patienten abgestimmt. Nur die konsequente Nachsorge bietet die Möglichkeit, Lokalrezidive und Fernmetastasen in einem symptomfreien Stadium zu erfassen

Bei Patienten mit frühem Tumorstadium (UICC I) ist nach einer RO-Resektion die Rezidivrate recht gering und die Prognose günstig. Bei diesen Patienten ist wohl kein prognostischer Gewinn durch regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen zu erwarten. Die im Abstand von 2 und 5 Jahren nach der Resektion durchgeführte Koloskopie dient der Erkennung von Zweittumoren.

Im Gegensatz dazu empfiehlt sich allerdings bei Patienten im Stadium I und II nach R-O-Resektion ein engmaschigeres Nachsorgeprogramm, welches folgende Untersuchungen umfasst: Anamnese, die körperliche Untersuchung, Laboruntersuchung, Toraxübersicht in 2 Ebenen und Sonographie des Abdomens. Die Deutsche Krebsgesellschaft 2004 empfiehlt dabei eine Anlehnung an folgende Tabellen:

Tab. 1: Nachsorgeempfehlungen bei Patienten mit Kolonkarzinom UICC-Stadium I:

Untersuchung	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 5. Jahr alle 2-3 Jahre Koloskopie

Tab. 2: Nachsorgeempfehlungen bei Patienten mit Kolonkarzinom
UICC-Stadium II-III:

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA	+	+	+	+	+	+	+
Abdomen-Sonographie	+	+	+	+	+	+	+
Röntgen Thorax	+		+	+		+	
Koloskopie*	+			+			+

CT-Abdomen: symptomorientiert (CEA-Anstieg etc.) Spiral-CT-Abdomen: befundorientiert (z.B. unklarer
Sonographiebef, CEA-Anstieg)

*HNPCC: ohne subtotale Kolektomie: alle 2 Jahre Koloskopie, wenn kein Adenomnachweis in der Voruntersuchung;

Rektoskopie: nach subtotaler Kolektomie alle 2 Jahre

Beim Rektumkarzinom gilt ein ähnliches Vorgehen beim Nachsorgeprogramm. Es gilt hier zu beachten, dass nach endoskopischer Polypektomie eines frühen Karzinoms oder nach lokaler Tumorexzision rektoskopische Untersuchungen kombiniert mit Endosonographie in 6-monatigem Abstand erfolgen sollen. Die Empfehlung der deutschen Krebsgesellschaft reflektiert folgende Tabelle:¹¹²

Tab. 3: Nachsorgeempfehlungen bei Patienten mit Rektumkarzinom
UICC-Stadium I:

Untersuchung	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 5. Jahr alle 2-3 Jahre Koloskopie

2. Fragestellung

Die laparoskopische Operationstechnik bei Dickdarmergriffen geht einher mit niedriger Krankenhausverweildauer und weniger Schmerzen. Darüber hinaus scheinen im Falle einer Anastomoseninsuffizienz die Patienten seltener Fieber und Zeichen einer Peritonitis zu entwickeln.

Ziel war es daher, Patienten, die nach einem Dickdarmergriff eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, in Abhängigkeit von der Operationsmethode (offene Operation vs. Laparoskopie) zu evaluieren. Zielparameter waren neben Laborparametern Fieber, Anzahl der Tage, nach denen die Insuffizienz festgestellt wurde, die Art der Versorgung und weitere Komplikationen. Die Auswertung erfolgte retrospektiv anhand einer prospektiv geführten Datenbank.

3. Material und Methode

3.1. Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv setzt sich aus 58 Patienten zusammen. Im Zeitraum zwischen November 1997 und Januar 2004 entwickelten von allen 828 Patienten, die mit der Diagnose kolorektales Karzinom in die Universitätsklinik Regensburg eingewiesen und dort chirurgisch behandelt wurden, 58 im postoperativen Verlauf eine Anastomoseninsuffizienz. Das entspricht einer Anastomoseninsuffizienzrate von 7,0%.

3.2. Fragebogen

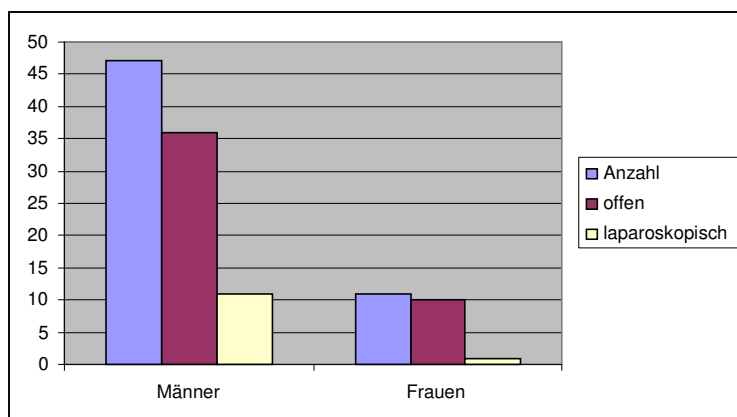
Die Patientenakten wurden nach einem im Anhang der vorliegenden Arbeit zu findenden Fragebogen ausgewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Statistische Erfassung des Patientenkollektivs

4.1.1. Geschlechtsverteilung

Abb. 1

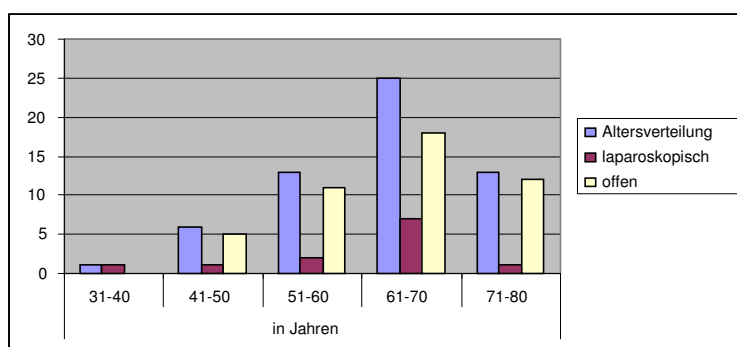


Die Geschlechtsverteilung in unserem Patientenkollektiv beträgt 47 Männer (81,1%) und 11 Frauen (18,9%). Unter den Laparoskopierten waren 11 männliche Patienten (91,7%) und eine Frau (8,3%). Dem gegenüber hatten wir im offen operierten Teil des Patientenkollektivs eine Geschlechtsverteilung von 36 Männern (78,3%) und 10 Frauen (21,7%). Statistisch besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. ($p=0,29$)

	Gesamt		laparoskopisch		offen	
	Patienten	in %	Patienten	in %	Patienten	in %
Männer	47	81,1	11	91,7	36	78,3
Frauen	11	18,9	1	8,3	10	21,7

4.1.2. Altersverteilung

Abb. 2



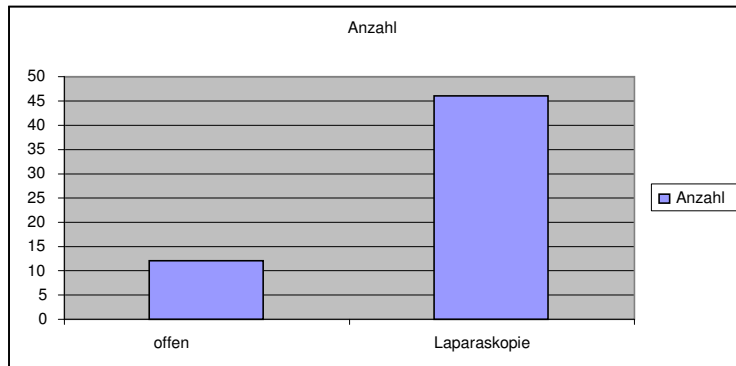
Zum Zeitpunkt der Operation hatte das Patientenkollektiv folgende Altersverteilung: lediglich 1 Patient (1,7%) war zwischen 31 und 40 Jahre alt. 6 Patienten (10,4%) waren zwischen 41 und 50 Jahre alt. Sowohl in der Altersgruppe von 51 bis 60, als auch in der zwischen 71 und 80 Jahre waren jeweils 13 Patienten (22,4%). Den größten Anteil stellten die 61 bis 70-jährigen mit 25 Patienten (43,1%). Der einzige Patient zwischen 31 und 40 Jahren wurde laparoskopiert (8,3%). In der zweiten Altersgruppe zwischen 41 und 50 Jahren wurden 5 Patienten (10,9%) offen operiert, im Gegensatz zu einem Laparoskopierten (8,3%). Bei den 51 bis 60-Jährigen wurden 11 Patienten (24%) offen operiert und 2 Patienten (16,7%) laparoskopiert. 18 Patienten (39,1%) im Alter zwischen 61 und 70 Jahren wurden mittels offenem Verfahren und 7 Patienten (58,4%) via Laparoskop operiert. Ebenfalls nur ein Patient (8,3%) aus der Altersgruppe von 71 bis 80 wurde laparoskopiert, im Gegensatz zu den 12 offen Operierten (26%). Statistisch besteht kein signifikanter Unterschied. ($p=0,18$)

	in Jahren					
	Gesamt 31-40		Gesamt 41-50		Gesamt 51-60	
	Patienten	in %	Patienten	in %	Patienten	in %
Altersverteilung	1	1,7	6	10,4	13	22,4
laparoskopisch	1	8,3	1	8,3	2	16,7
offen			5	10,9	11	24

	in Jahren			
	Gesamt 61-70		Gesamt 71-80	
	Patienten	in %	Patienten	in %
Altersverteilung	25	43,1	13	22,4
laparoskopisch	7	58,4	1	8,3
offen	18	39,1	12	26

4.1.3. Operationsmethode

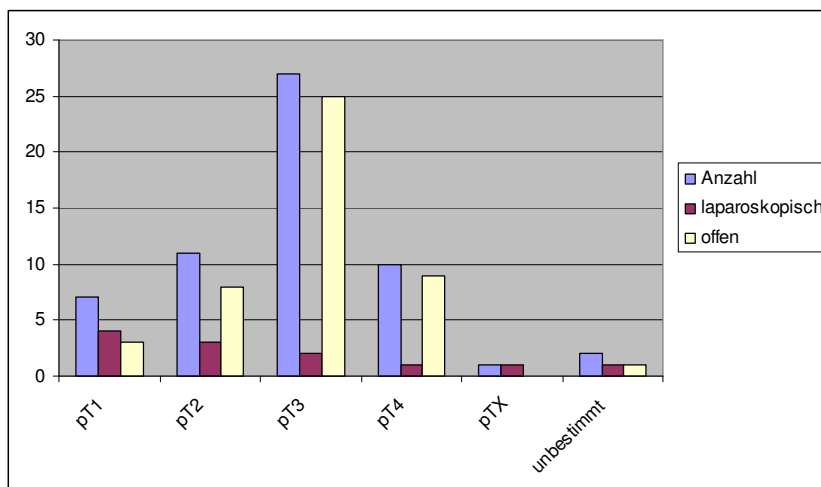
Abb. 3



Von 58 Patienten wurden 46 Patienten (79,3%) offen und 12 Patienten (20,7%) via Laparoskop operiert.

4.1.4. pT-Klassifikation

Abb. 4

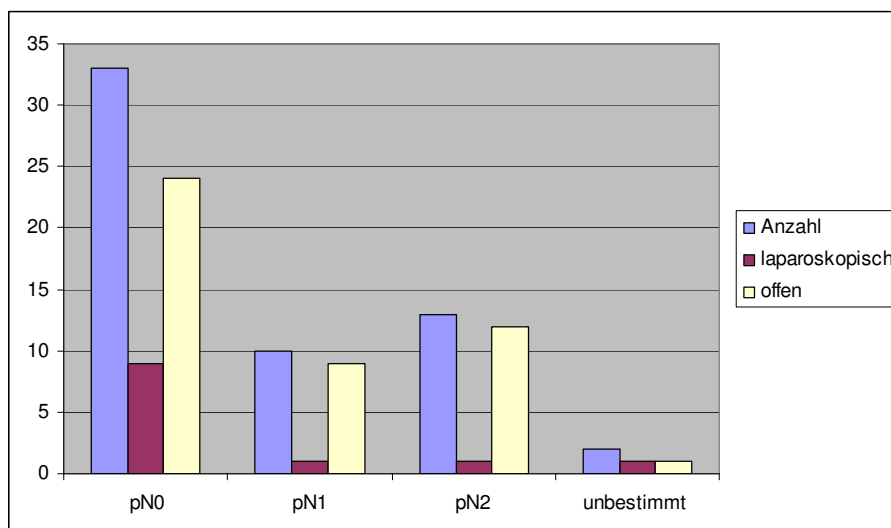


Mit 27 Patienten (46,6%) war der Anteil der als pT3 klassifizierten Tumore am größten. Mit 11 Patienten (19%) folgten die pT2-Tumore, mit 10 Patienten (17,2%) pT4 und mit 7 Patienten (12%) pT1. 3 Patienten (5,2%) waren unbestimmt. Unter letzteren war ein Patient mit der Kategorie pTX, bei zweien war durch vorausgegangene Radiochemo ein histologischer Tumornachweis nicht mehr möglich. Statistisch besteht zwischen der Gruppe der offen Operierten und der Laparoskopierten ein signifikanter Unterschied, wobei die beiden Patienten ohne histologischen Tumornachweis nicht in der Statistik berücksichtigt wurden. ($p=0,01$)

	Gesamt		laparoskopisch		offen	
	Patienten	in %	Patienten	in %	Patienten	in %
pT1	7	12,1	4	33,4	3	6,5
pT2	11	19	3	25	8	17,4
pT3	27	46,6	2	16,7	25	54,3
pT4	10	17,2	1	8,3	9	19,6
pTX	1	1,7	1	8,3		
unbestimmt	2	3,4	1	8,3	1	2,2

4.1.5. pN-Klassifikation

Abb. 5

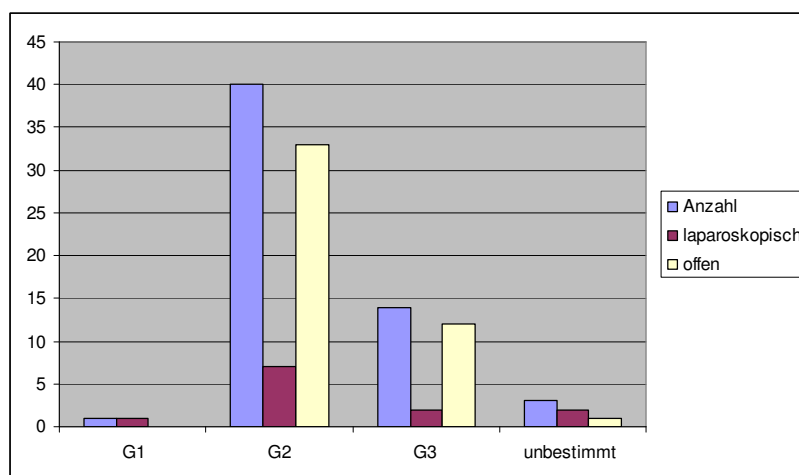


Bei 33 Patienten (56,9%) ergab sich histologisch keine Metastasierung in regionäre Lymphknoten. Bei 10 Patienten (17,2%) waren bis zu drei tumornahe Lymphknoten infiltriert, bei 13 Patienten (22,4%) mehr als drei. Bei 2 Patienten (3,5%) konnte die pN-Klassifikation nicht bestimmt werden. Bei beiden unbestimmten entfällt die TNM-Klassifikation, da histologisch kein Tumor nachgewiesen werden konnte. Statistisch besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied, wobei die „unbestimmten“ nicht in der Statistik berücksichtigt wurden. (Chi-Quadrat-Test, $p=0,23$)

	Gesamt		laparoskopisch		offen	
	Patienten	in %	Patienten	in %	Patienten	in %
pN0	33	57	9	75,1	24	52,2
pN1	10	17,2	1	8,3	9	19,6
pN2	13	22,4	1	8,3	12	26
unbestimmt	2	3,4	1	8,3	1	2,2

4.1.6. Grading

Abb. 6



Die histopathologische Untersuchung ergab, dass bei 40 Patienten (69%) der Tumor mittelgradig differenziert war, bei 14 Patienten (24,2%) war der Tumor schlecht und bei einem Patienten (1,7%) gut differenziert. Unbestimmt waren 3 Patienten (5,1%). Statistisch besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied, wobei die „unbestimmten“ nicht in der Statistik berücksichtigt wurden. (p=0,68)

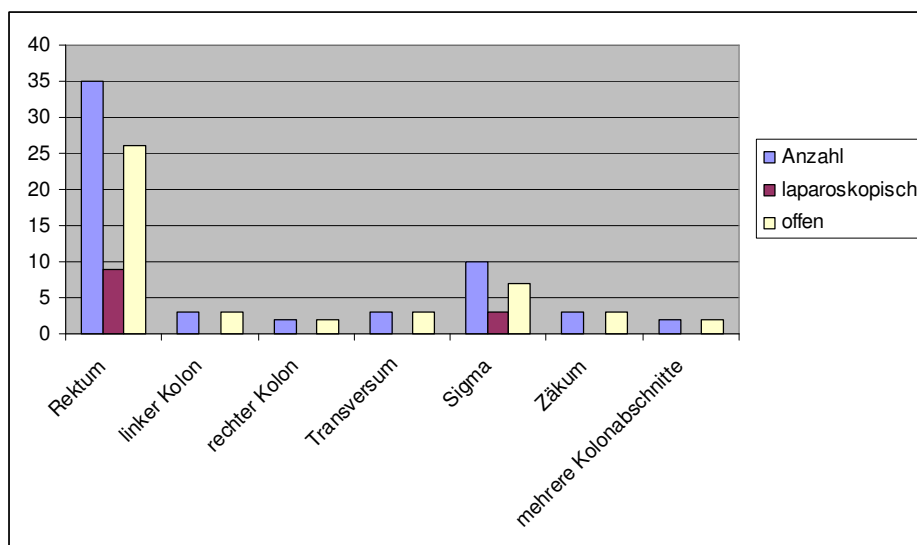
	Gesamt		laparoskopisch		offen	
	Patienten	in %	Patienten	in %	Patienten	in %
G1	1	1,7	1	8,3	0	
G2	40	69	7	58,3	33	71,7
G3	14	24,2	2	16,7	12	26,1
unbestimmt	3	5,1	2	16,7	1	2,2

4.1.7. Metastasen

Bei 12 Patienten (20,6%) wurden Lebermetastasen diagnostiziert, diese wurden alle offen operiert (26,1%). Bei 4 Patienten (6,9%) wurden Lungenmetastasen diagnostiziert. Auch diese wurden alle offen operiert (8,7%).

4.1.8. Topographie

Abb. 7

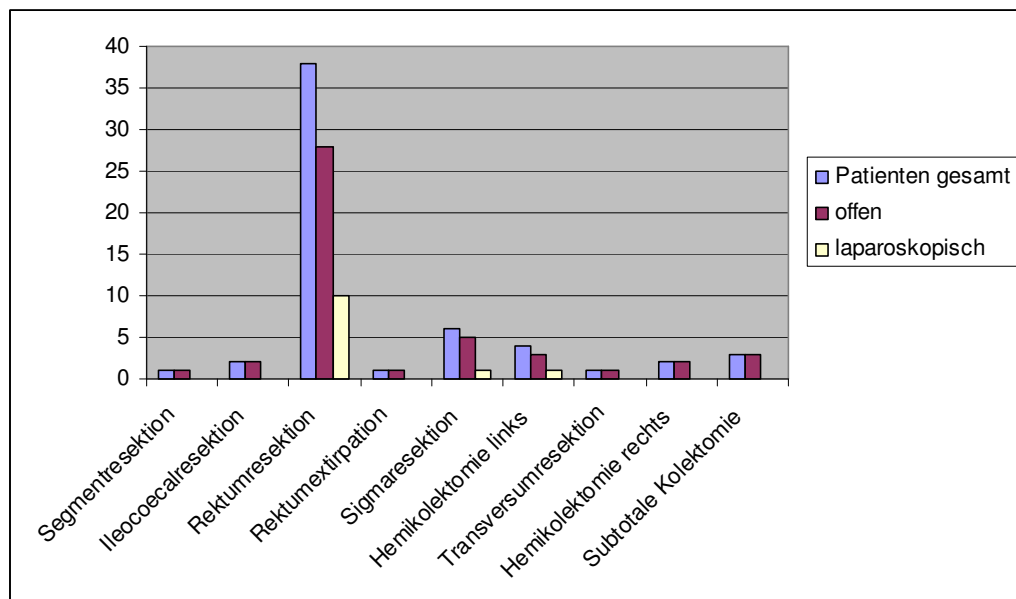


60,2% (35 Patienten) der Tumore waren im Rektum lokalisiert, 5,2% (3 Patienten) der Tumore waren im linken Kolon, 3,5% (2 Patienten) im rechten Kolon, 5,2% (3 Patienten) im Transversum, im Zäkum sowie 3,5% (2 Patienten) in denen mehrere Kolonabschnitte befallen waren. 17,2% (10 Patienten) der Tumore waren im Sigma lokalisiert. In der Gruppe der Laparoskopierten waren 75% (9 Patienten) der Karzino-me im Rektum und 25% (3 Patienten) der Tumore im Sigma lokalisiert. In der Gruppe der offen Operierten ergibt sich folgende Verteilung. Im Rektum waren 56,5% (26 Patienten), im linken Kolon 6,5% (3 Patienten), im rechten 4,4% (2 Patienten), im Transversum 6,5% (3 Patienten), im Zäkum ebenso, im Sigma 15,2% (7 Patienten) und in 4,4% (2 Patienten) mehrere Kolonabschnitte betroffen. Statistisch besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. ($p=0,53$)

	Gesamt		laparoskopisch		offen	
	Patienten	in %	Patienten	in %	Patienten	in %
Rektum	35	60,2	9	75	26	56,5
linker Kolon	3	5,2			3	6,5
rechter Kolon	2	3,5			2	4,4
Transversum	3	5,2			3	6,5
Sigma	10	17,2	3	25	7	15,2
Zäkum	3	5,2			3	6,5
mehrere Kolonabschnitte	2	3,5			2	4,4

4.1.9. Operationstechnik

Abb. 8



Je nach Lokalisation des Tumors wurden unterschiedliche Operationsmethoden angewandt. Statistisch besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. ($p=0,80$)

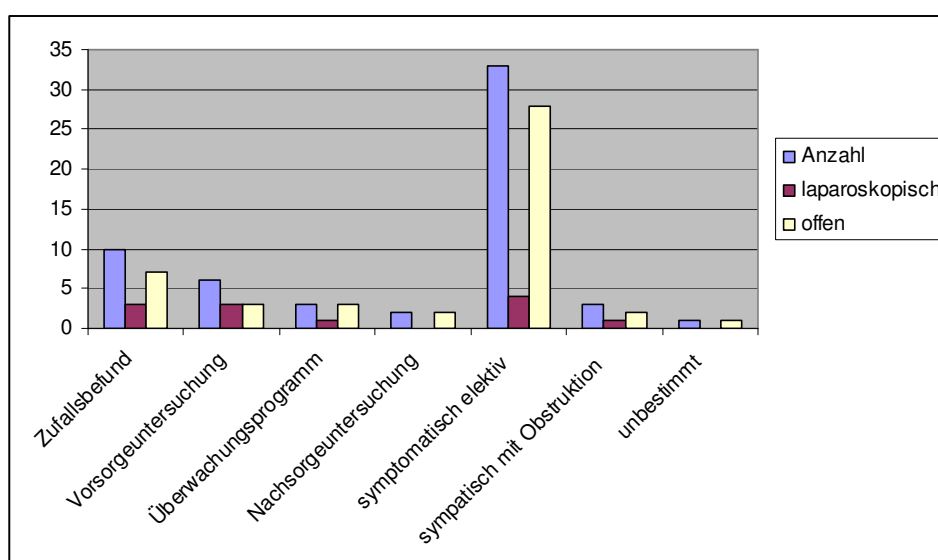
	Gesamt		offen		laparoskopisch	
	Patienten	%	Patienten	%	Patienten	%
Segmentresektion	1	1,7	1	2,2		
Ileocoecalresektion	2	3,5	2	4,3		
Rektumresektion	38	65,5	28	60,9	10	83,4
Rektumextirpation	1	1,7	1	2,2		
Sigmaresektion	6	10,3	5	10,9	1	8,3
Hemikolektomie links	4	6,9	3	6,5	1	8,3
Transversumresektion	1	1,7	1	2,2		
Hemikolektomie rechts	2	3,5	2	4,3		
Subtotale Kolektomie	3	5,2	3	6,5		

4.1.10. Begleitende Pathologie

55 Patienten (94,8%) des Kollektivs zeigten keine begleitende Pathologie. Im Gegensatz dazu hatten 3 Patienten (5,2%) folgende Erkrankungen: ein Patient Colitis ulcerosa, ein Patient Morbus Crohn und ein Patient litt an der Divertikelkrankheit. Diese 3 Patienten (6,5%) wurden offen operiert.

4.1.11. Klinische Manifestation

Abb. 9

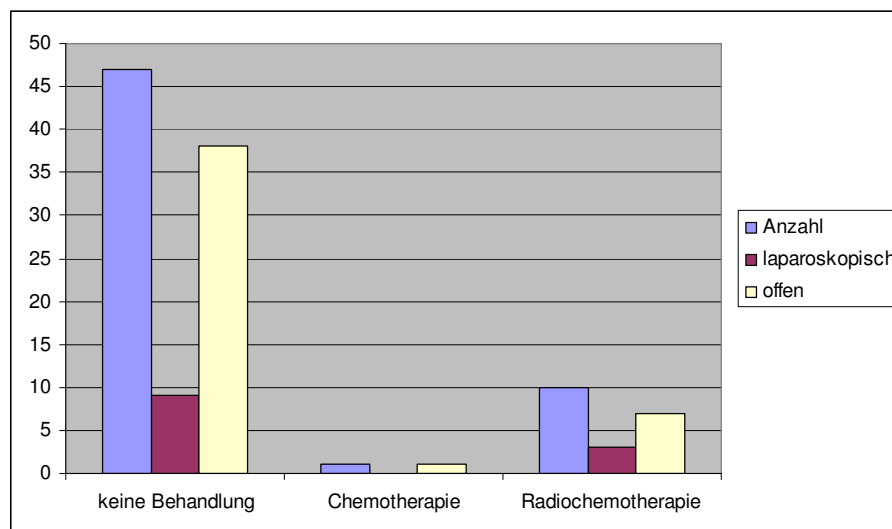


36 Patienten (62,1%) suchten die Klinik erst aufgrund von Symptomen auf. Statistisch besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied, wobei die „unbestimmten“ nicht in der Statistik berücksichtigt wurden. ($p=0,33$)

	Gesamt		offen		laparoskopisch	
	Patienten	%	Patienten	%	Patienten	%
Zufallsbefund	10	17,2	7	15,2	3	25
Vorsorgeuntersuchung	6	10,3	3	6,5	3	25
Überwachungsprogramm	3	5,2	3	6,5	1	8,3
Nachsorgeuntersuchung	2	3,5	2	4,3		
symptomatisch elektiv	33	56,9	28	61	4	33,4
symptomatisch mit Obstruktion	3	5,2	2	4,3	1	8,3
unbestimmt	1	1,7	1	2,2		

4.1.12. Präoperative Behandlung

Abb. 10



Bei 47 Patienten (81,1%) war keine präoperative Behandlung indiziert. Zu dieser Gruppe gehörten 9 Patienten (75%) der Laparoskopierten und 38 Patienten (82,5%) der offen Operierten. Im Gegensatz dazu wurde bei einem Patienten (1,7%) eine Chemotherapie durchgeführt. Dieser Patient wurde offen operiert (2,2%). 10 Patienten (17,2%) wurden durch Radiochemotherapie vorbehandelt. In der Gruppe der offen Operierten wurden 7 Patienten (15,2 %) und in der der Laparoskopierten 3 Patienten (25%) durch Radiochemotherapie vorbehandelt. Statistisch besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. ($p=0,65$)

	Gesamt		Laparoskopisch		offen	
	Patienten	in %	Patienten	in %	Patienten	in %
keine Behandlung	47	81,1	9	75	38	82,6
Chemotherapie	1	1,7	0	0	1	2,2
Radiochemotherapie	10	17,2	3	25	7	15,2

4.1.13. Tumoranamnese

Alle 58 Patienten hatten ein kolorektales Karzinom (100%). 1 Patient (1,7%) hatte zusätzlich einen anderen malignen Tumor, dabei handelte es sich um ein Prostatakarzinom. Dieser Patient wurde offen operiert (2,2%). 23 Patienten (39,7%) hatten zusätzlich Adenome, darunter waren zwei Patienten, die laparoskopiert wurden (16,6%). Eine Patientin (1,7%) hatte ein synchrones Kolonkarzinom, diese wurde offen operiert (2,2%).

4.1.14. Histologische Klassifikation

Bei 56 Patienten (96,6%) war ein Adenokarzinom zu finden. Lediglich ein Patient (1,7%) zeigte ein muzinöses Adenokarzinom, ebenso wurde bei einem Patienten (1,7%) ein undifferenziertes Karzinom diagnostiziert. Beide Patienten gehörten zu der Gruppe der offen Operierten (jeweils 2,2%).

4.1.15. Wachstumsmuster

Lediglich bei 50% der Patienten wurde die Wuchsform im histologischen Bericht angegeben. Dies ist bei den folgenden Prozentzahlen zu berücksichtigen. Für die andere Hälfte der Patienten ergibt sich folgende Aufteilung:

Bei 6 Patienten zeigte der Tumor (10,3%) ein exophytisches Wachstum, wobei jeweils die Hälfte laparoskopiert (25%), die andere Hälfte offen operiert (6,5%) wurden. Im Gegensatz dazu zeigte der Tumor bei 23 Patienten (39,7%) ein ulzeröses Wachstum. Von diesen wurden 6 Patienten laparoskopiert (50%) und 17 Patienten offen operiert (87%).

Bei der Tumorform war sogar bei 70,7% keine eindeutige Angabe im OP- oder histologischen Bericht zu finden. Bei einem Patienten (1,7%) zeigte sich ein insulärer Tumor (laparoskopisch, 8,3%), bei 16 Patienten (27,6%) war der Tumor zirkulär (3 Patienten laparoskopisch, 25%; 13 Patienten offen, 28,3%).

4.1.16. Tumorgröße in cm

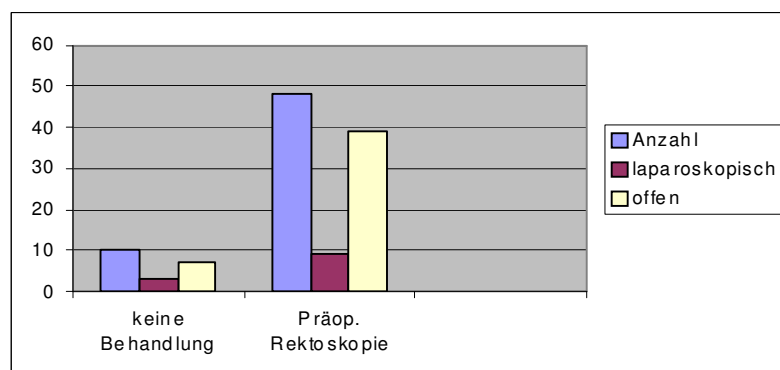
Bei 8 Patienten (13,8%) blieb die Tumorgröße unbestimmt. Der Mittelwert des Querschnitts bei den restlichen 50 Patienten (86,2%) lag bei 4,75 cm. Der Mittelwert des Querschnitts der 38 offen Operierten (82,6%) lag bei 4,9 cm (Standardabweichung 2,78). Der Mittelwert des Querschnitts der 12 Laparoskopierten (100%) lag bei 3,9 cm (Standardabweichung 2,51). Statistisch besteht kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. (TTest, $p=0,12$)

4.1.17. Höhenlokalisierung des Tumors

Bei 8 Patienten wurde keine Angabe über die Entfernung des Tumors zur Anokutanlinie getroffen. Diese wurden alle offen operiert. Bei 6 dieser Patienten wurde hinzugefügt, dass diese Angabe fehle, da es sich um kein Rektumkarzinom handle. Die mittlere Entfernung bei den restlichen 50 Patienten betrug 19,76 cm. Der Mittelwert der Gruppe der Laparoskopischen lag bei 13,3 cm (Standardabweichung 7,8), der der offen Operierten bei 21,8 cm (Standardabweichung 25,7). Statistisch besteht zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied (TTest, $p=0,04$).

4.1.18. Präoperative Rektoskopie

Abb. 11

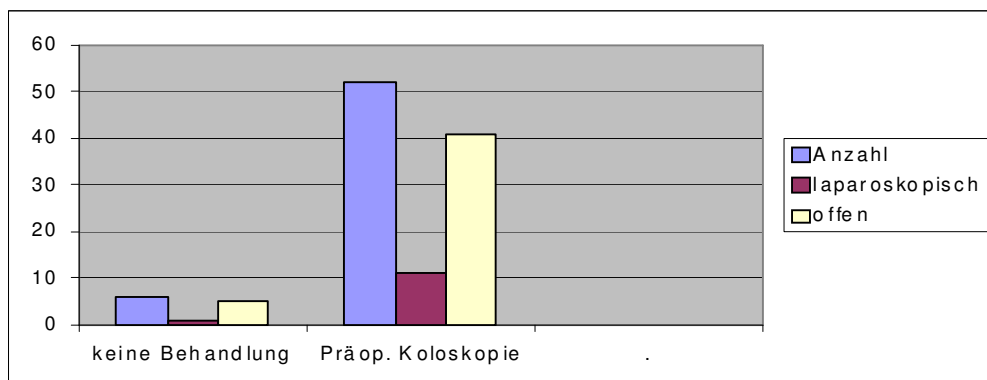


	Gesamt		laparoskopisch		offen	
	Patienten	in %	Patienten	in %	Patienten	in %
Keine Behandlung	10	17,2	3	25	7	15,2
Präop. Rektoskopie	48	82,8	9	75	39	84,8

Die präoperative Rektoskopie wurde bei 48 Patienten (82,8%) durchgeführt. 9 (75%) wurden laparoskopiert und 39 (84,8%) offen operiert. Bei 10 Patienten (17,2%) wurde keine präoperative Rektoskopie durchgeführt. 3 Patienten (25%) davon gehörten zu der laparoskopischen Gruppe, 7 Patienten (15,2%) zur offen en Gruppe. Statistisch besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. ($p=0,42$)

4.1.19. Präoperative Koloskopie

Abb. 12

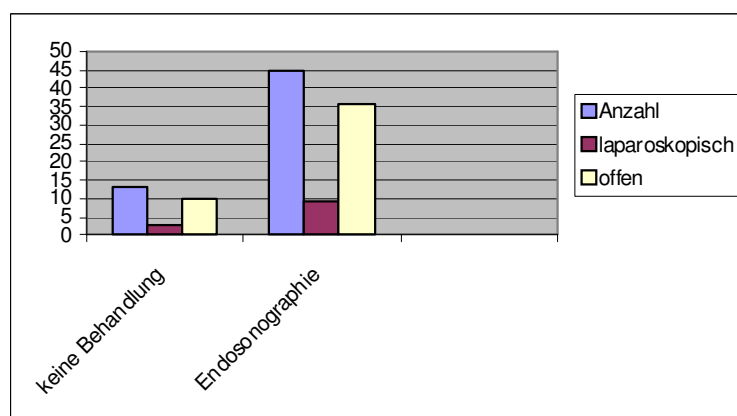


Eine präoperative Koloskopie wurde bei 52 Patienten (89,7%) durchgeführt. Unter diesen waren 11 Patienten (91,7%) laparoskopiert und 41 Patienten (89,1%) offen operiert worden. Bei 6 Patienten (10,3%) wurde keine präoperative Koloskopie durchgeführt. Darunter waren 1 Patient (8,3%) laparoskopiert und 5 Patienten (10,9%) offen operiert worden. Statistisch besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. ($p=0,79$)

	Gesamt		laparoskopisch		offen	
	Patienten	in %	Patienten	in %	Patienten	in %
Keine Behandlung	6	10,3	1	8,3	5	10,9
Präop. Koloskopie	52	89,7	11	91,7	41	89,1

4.1.20. Endosonographie

Abb. 13

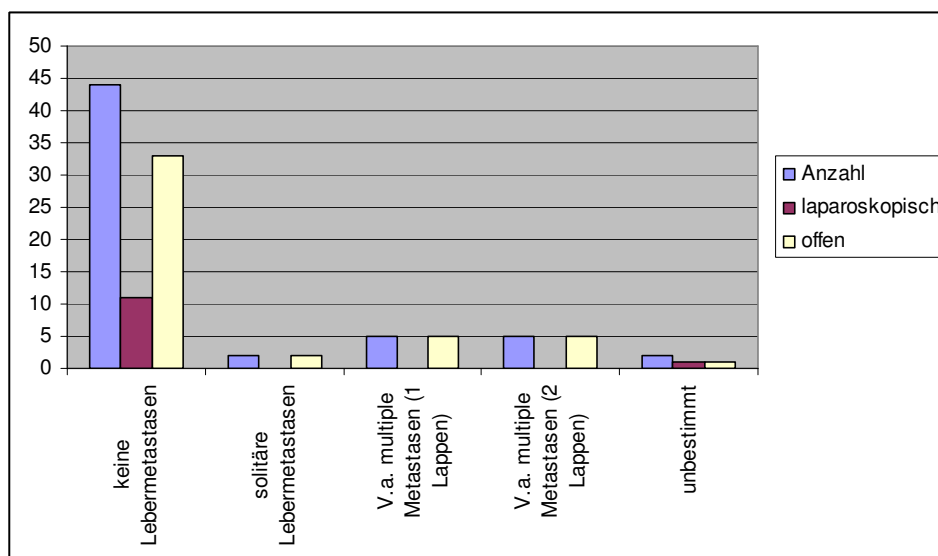


Eine Endosonographie wurde bei 45 Patienten (77,6%) durchgeführt. Darunter waren 9 Patienten (75%) laparoskopiert und 36 Patienten (78,3%) offen operiert worden. Bei 13 (22,4%) Patienten nicht. 3 Patienten (25%) davon wurden laparoskopiert und 10 Patienten (21,7%) offen operiert. Statistisch besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. ($p=0,80$)

	Gesamt		Laparoskopisch		offen	
	Patienten	in %	Patienten	in %	Patienten	in %
Keine Behandlung	13	22,4	3	25	10	21,7
Endosonographie	45	77,6	9	75	36	78,3

4.1.21. Ultraschallabdomen und CT-Abdomen

Abb. 14



Wurden bei allen Patienten durchgeführt. Davon zeigten 44 Patienten (76%) keine Lebermetastasen (11 laparoskopisch, 91,7%; 33 offen , 71,6%), 2 Patienten (3,4%) solitäre Lebermetastasen, 5 Patienten (8,6%) multiple Lebermetastasen in einem Lappen, 5 Patienten (8,6%) multiple Lebermetastasen in zwei Lappen, diese 12 Patienten (26,1%) wurden alle offen operiert. Lediglich bei 2 Patienten (3,4%) waren keine näheren Angaben zu finden, davon wurde jeweils einer laparoskopiert (8,3%) und einer offen operiert (2,2%). Statistisch besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied, wobei die „unbestimmten“ nicht in der Statistik berücksichtigt wurden. (p=0,29)

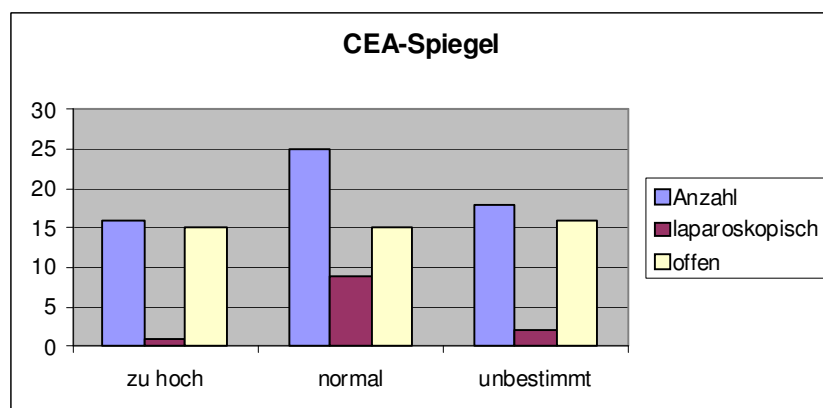
	Gesamt		laparoskopisch		offen	
	Patienten	in %	Patienten	in %	Patienten	in %
keine Lebermetastasen	44	76	11	91,7	33	71,6
solitäre Lebermetastasen	2	3,4			2	4,4
V.a. multiple Metastasen (1 Lappen)	5	8,6			5	10,9
V.a. multiple Metastasen (2 Lappen)	5	8,6			5	10,9
Unbestimmt	2	3,4	1	8,3	1	4,4

4.1.22. Röntgen-Thorax in zwei Ebenen

Wurde bei allen Patienten durchgeführt. 54 Patienten (93,1%) wiesen keine Lungenmetastasen auf, dazu zählten auch alle 12 Patienten (100%), die laparoskopiert wurden und 42 Patienten (91,3%) der offen Operierten. 3 Patienten (5,2%) zeigten solitäre Lungenmetastasen, bei 1 Patienten (1,7%) bestand Verdacht auf multiple Metastasen in einer Lunge. All diese 4 Patienten (8,7%) wurden offen operiert. Statistisch besteht zwischen der Gruppe der offen Operierten und laparoskopierten Gruppen kein signifikanter Unterschied. ($p=0,57$)

4.1.23. Präoperativer CEA-Spiegel und CA-19-9

Abb. 15



16 Patienten (27,6%) wiesen einen zu hohen präoperativen CEA-Spiegel auf. In der Gruppe der Laparoskopischen war es 1 Patient (8,3%), bei den offen Operierten 15 Patienten (32,6%). 24 Patienten (41,4%) zeigten einen normalen präoperativen CEA-Spiegel. In der Gruppe der Laparoskopischen waren es 9 Patienten (75%), in der der offen Operierten 15 Patienten (32,6%). Bei 18 Patienten (31%) blieb der Wert unbestimmt, dazu zählen auch die 16 Patienten (34,8%) der offen Operierten und die 2 Patienten (16,7%) der Laparoskopierten. Statistisch besteht zwischen der Gruppe ein signifikanter Unterschied, wobei die beiden Patienten mit unbestimmtem CEA-Spiegel nicht in der Statistik berücksichtigt wurden. ($p=0,03$)

	Gesamt		laparoskopisch		offen	
	Patienten	in %	Patienten	in %	Patienten	in %
CEA-Spiegel zu hoch	16	27,6	1	8,3	15	32,6
CEA-Spiegel normal	24	41,4	9	75	15	32,6
CEA-Spiegel unbestimmt	18	31	2	16,7	16	34,8

4.1.24. Intraoperative Tumorkomplikationen

Zu 100% wurden keine Tumorkomplikationen, wie z.B. eine Tumorperforation oder Tumorsektion nicht im Gesunden beobachtet.

4.1.25. Intraoperative Lavarge

Bei 39 Patienten (67,2%) wurde keine intraoperative Lavarge durchgeführt. Zusätzlich waren bei 18 Patienten (31,1%) keine näheren Angaben darüber zu finden. Lediglich 1 Patient (1,7%) war tumorzellnegativ, dieser wurde offen operiert (2,2%).

4.1.26. Kontinuitätsherstellung

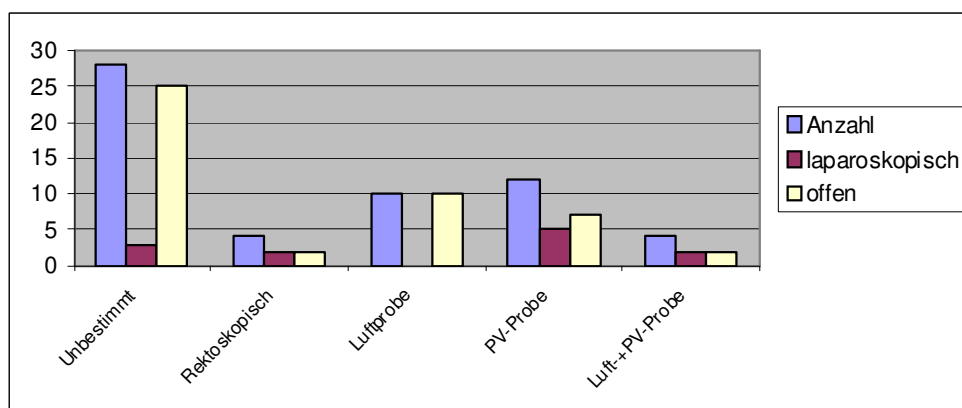
Bei 51 Patienten (88%) wurde die Anastomose mit dem Stapler hergestellt, zu dieser Gruppe zählten auch die 12 Laparoskopierten (100%) und 39 offen Operierten (84,8%). Bei 6 Patienten (10,3%) wurde die Kontinuitätsherstellung nicht näher beschrieben. Lediglich bei einem Patienten (1,7%) wurde die Anastomose per Hand vernäht. Diese letztgenannten 7 Patienten (15,2%) zählen zur Gruppe der offen Operierten.

4.1.27. Intraoperative Methylenblauprobe und Rektoskopie

Eine intraoperative Methylenblauprobe wurde bei keinem Patienten durchgeführt. Eine intraoperative Rektoskopie wurde bei 4 Patienten (6,9%) durchgeführt, 2 Patienten (16,6%) wurden laparoskopiert und 2 Patienten (4,4%) offen operiert. Bei 54 Patienten (93,1%) wurde keine intraoperative Rektoskopie durchgeführt.

4.1.28. Intraoperative Dichtigkeit der Anastomose

Abb. 16



Bei 28 Patienten (48,3%) wurde intraoperativ die Dichtigkeit der Anastomose nicht näher untersucht. Wie oben beschrieben wurde die Dichtigkeit bei 4 Patienten (6,9%) rektoskopisch gesichert. Bei 10 Patienten (17,2%) war die Anastomose dicht bei PV-Probe. 12 Patienten (20,7%) zeigten intraoperativ dichte Anastomosenverhältnisse bei Luftprobe, bei 4 Patienten (6,9%) wurden Luft- und PV-Probe durchgeführt und ergaben eine dichte Anastomose. Statistisch besteht zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied, wobei die „Unbestimmten“ nicht in der Statistik berücksichtigt wurden. ($p=0,09$)

	Gesamt		offen		laparoskopisch	
	Patienten	%	Patienten	%	Patienten	%
Unbestimmt	28	48,3	25	54,3	3	25
Rektoskopisch	4	6,9	2	4,4	2	16,6
Luftprobe	10	17,2	10	21,7		
PV-Probe	12	20,7	7	15,2	5	41,8
Luft- + PV-Probe	4	6,9	2	4,4	2	16,6

4.1.29. Synchrone Cholecystektomie

Bei 51 Patienten (87,9%) wurde keine synchrone Cholecystektomie durchgeführt, im Gegensatz zu den 7 offen operierten Patienten (15,2%), bei denen diese durchgeführt wurde. Zu ersteren zählen auch die 12 Laparoskopierten (100%) und 39 offenen Operierte (84,8%).

4.1.30. Synchroner Splenektomie

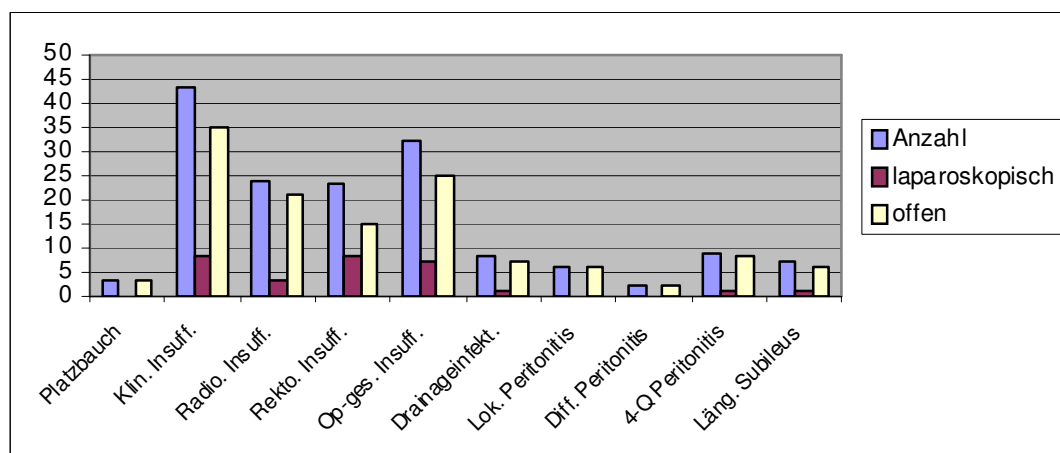
Bei 56 Patienten (96,6%) wurde keine synchrone Splenektomie durchgeführt, im Gegensatz zu den 2 offen operierten Patienten (4,4%), bei denen diese durchgeführt wurde. Unter den 56 Patienten sind 12 Laparoskopierte (100%) und 44 offen Operierte (95,6%).

4.1.31. Synchroner Leberresektion

Bei 57 Patienten (98,3%) wurde keine synchrone Leberresektion durchgeführt. Lediglich bei einem Patienten (1,7%) wurde die Leber teilreseziert, dieser wurde offen operiert (2,2%).

4.1.32. Postoperative Komplikationen

Abb. 17



Bei allen 58 Patienten kam es im postoperativen Verlauf zu einer Anastomoseninsuffizienz. Diese wurde bei den verschiedenen Patienten unterschiedlich festgestellt, wobei bei den meisten Patienten mehrere Methoden genannt wurden. Dies ist bei der Angabe der Prozentzahlen zu berücksichtigen. Folgende Komplikationen traten auf:

	Gesamt		laparoskopisch		offen	
	Patienten	in %	Patienten	in %	Patienten	in %
Platzbauch	3	5,2			3	6,5
klin. Anastomoseninsuffizienz	43	74,1	8	66,6	35	76,1
radiolog. Anastomoseninsuffizienz	24	41,4	3	25	21	45,7
rektoskop. Anastomoseninsuffizienz	23	39,7	8	66,6	15	32,6
OP-gesicherte Anastomoseninsuffizienz	32	55,2	7	58,3	25	54,4
Drainagekanalsekretion/-infektion	8	13,8	1	8,3	7	15,2
lokale Peritonitis	6	10,3			6	13
diffuse Peritonitis	2	3,4			2	4,4
4 Quadranten Peritonitis	9	15,5	1	8,3	8	14,4
Längerer Subileus	7	12,1	1	8,3	6	13

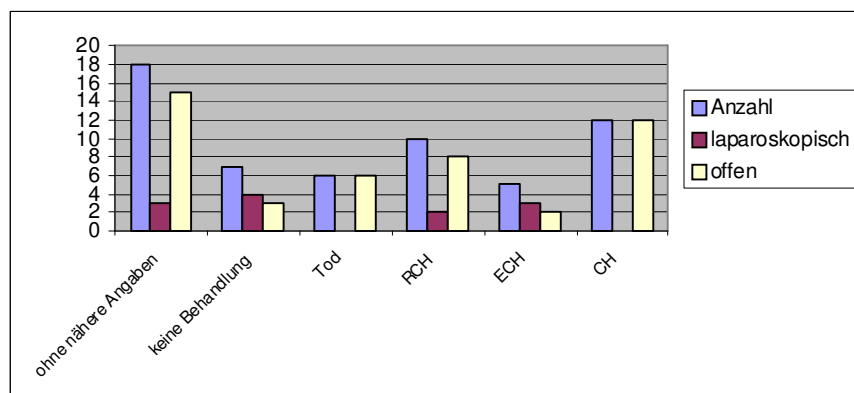
4.1.33. Organversagen und Exitus

Bei 4 Patienten (6,9%) kam es im postoperativen Verlauf zu Organversagen.

Insgesamt verstarben 6 Patienten (10,3%) im Krankenhaus. Bei all diesen Patienten handelte es sich um offen Operierte (13%).

4.1.34. Nachbehandlung

Abb. 18

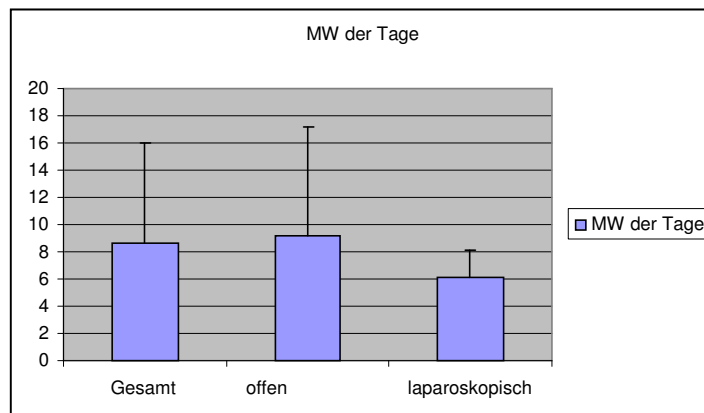


Bei 18 Patienten (31,1%) wurden keine näheren Angaben zur Nachbehandlung gemacht. Bei 7 Patienten (12,1%) erfolgte keine Nachbehandlung. 6 Patienten (10,3%) starben. Radiochemotherapie wurde bei 10 Patienten (17,2%), Erhaltungchemotherapie bei 5 Patienten (8,6%), Chemotherapie bei 12 Patienten (20,7%) durchgeführt. Statistisch besteht zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied, wobei die Patienten ohne nähere Angaben nicht in der Statistik berücksichtigt wurden. ($p=0,01$)

	Gesamt		offen		laparoskopisch	
	Patienten	%	Patienten	%	Patienten	%
o.n.A.	18	31,1	15	32,6	3	25
keine Behandlung	7	12,1	3	6,5	4	33,4
Tod	6	10,3	6	13		
RCH	10	17,2	8	17,4	2	16,6
ECH	5	8,6	2	4,4	3	25
CH	12	20,7	12	26,1		

4.1.35. Zeitpunkt der Anastomoseninsuffizienz

Abb. 19

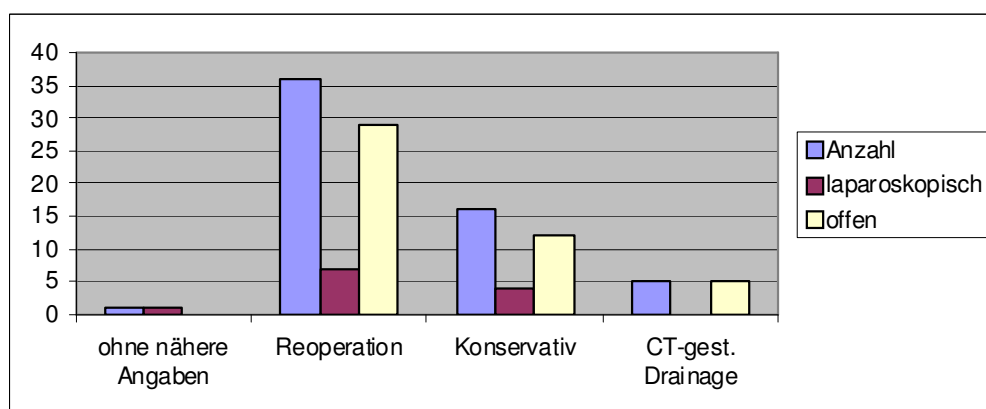


Da bei einem Patienten die Anastomoseninsuffizienz erst nach 86 Tagen festgestellt wurde und dies als Spätinsuffizienz gilt, wird dieser Patient nicht in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Der Mittelwert der Tage, nach denen die Insuffizienz festgestellt wurde, beträgt 8,58 Tage (Standardabweichung 7,42) beim gesamten Patientenkollektiv. Im Unterschied dazu lag der Mittelwert der Tage bei den Laparoskopierten bei 6,09 (Standardabweichung 2,01), bei den offen Operierten bei 9,17 Tagen (Standardabweichung 8,04). Zwischen den beiden Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied. (TTest, $p=0,02$)

4.1.36. Management der Anastomosensuffizienz

Abb. 20



Bei einem Patienten (1,7%) war die Insuffizienz klinisch gut abgedeckt, sodass in den darauf folgenden Tagen nur gesichert wurde, dass sich der Zustand nicht verschlechterte. Dieser Patient wurde laparoskopiert (8,3%).

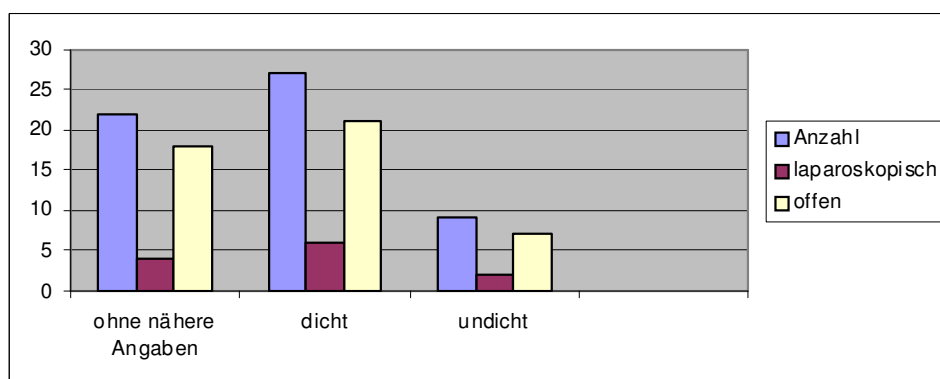
Im Gegensatz dazu wurde bei 36 Patienten (62,1%) eine Reoperation durchgeführt, davon waren 7 laparoskopiert (58,4%) und 29 offen operiert (63%) worden. Bei 16 Patienten (27,6%) wurde die Insuffizienz konservativ therapiert, davon waren 4 laparoskopiert (33,3%) und 12 offen operiert (26,1%) worden.

Bei 5 Patienten (8,6%) wurde eine Ct-gesteuerte Drainage platziert. Von diesen waren alle offen operiert worden (10,9%). Statistisch besteht zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied, wobei die „Unbestimmten“ nicht in der Statistik berücksichtigt wurden. ($p=0,47$)

	Gesamt		laparoskopisch		offen	
	Patienten	%	Patienten	%	Patienten	%
ohne nähere Angaben	1	1,7	1	8,3		
Reoperation	36	62,1	7	58,4	29	63
Konservativ	16	27,6	4	33,3	12	26,1
CT-gest. Drainage	5	8,6			5	10,9

4.1.37. Heilungsprozess der Insuffizienz

Abb. 21



Bei 27 Patienten (46,6%) war die Anastomose danach dicht, davon waren 6 laparoskopiert (50%) und 21 offen operiert (45,7%) worden. 9 Patienten (15,5%) zeigten weiterhin undichte Anastomosenverhältnisse, davon waren 2 laparoskopiert (16,7%) und 7 offen operiert (15,2%) worden. Bei 22 Patienten (37,9%) ist nichts weiteres über erneute undichte Anastomosenverhältnisse bekannt, davon waren 4 laparoskopiert (33,3%) und 18 offen operiert (39,1%) worden. Statistisch besteht zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied, wobei die „Unbestimmten“ nicht in der Statistik berücksichtigt wurden. ($p=1$)

	Gesamt		laparoskopisch		offen	
	Patienten	%	Patienten	%	Patienten	%
ohne nähere Angaben	22	37,9	4	33,3	18	39,1
dicht	27	46,6	6	50	21	45,7
undicht	9	15,5	2	16,7	7	15,2

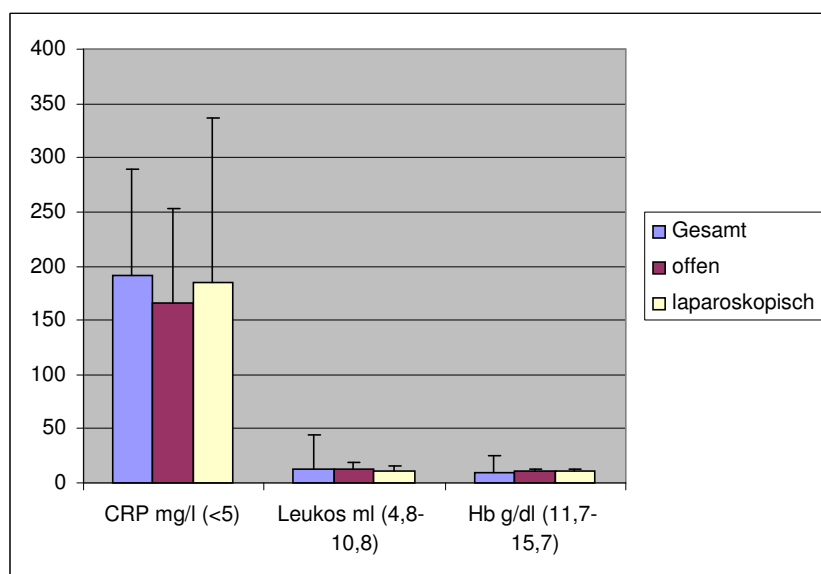
4.1.38. Laborparameter

Hinsichtlich der Laborwerte am Tag, an dem die Insuffizienz festgestellt wurde, lässt sich folgendes festhalten.

		Gesamt	offen	laparoskopisch
CRP mg/l Mittelwert (MW)	(<5)	191,32	166,79	185,68
	Standardabweichung	98,52	86	151,86
Leukos ml MW	(4,8-10,8)	11,91	12,72	11,39
	Standardabweichung	32,05	6,78	4,25
Hb g/dl MW	(11,7-15,7)	9,5	10,52	11,38
	Standardabweichung	15,5	1,55	1,54
Fieber		19 (32,8 %)	17 (37%)	2 (16,6%)

Hinsichtlich der Laborwerte besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (TTest, CRP $p=0,36$, Leukos $p=0,21$, Hb $p=0,06$).

Abb. 22



4.1.39. Fieber

Es kann festgehalten werden, dass 19 Patienten (32,8%) am Tag, als die Insuffizienz festgestellt wurde, Fieber hatten. Allerdings waren darunter nur 2 Patienten (16,6%), die laparoskopiert wurden, im Gegensatz zu 17 Patienten (37%), die offen operiert wurden. Statistisch besteht zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. (Chi-Quadrat-Test, $p=0,18$)

5. Diskussion

Im gesamten untersuchten Patientenkollektiv waren 81,1% der Patienten männlich. In der Gruppe der Laparoskopierten ist der Anteil mit 91,7% höher, bei der Gruppe der offen Operierten beträgt der Anteil männlicher Patienten 78,3%. Dies reflektiert, wie in der Literatur angegeben, dass das kolorektale Karzinom vor allem bei Männern hinsichtlich der Neuerkrankungen führend ist. In Deutschland ist das Lebenszeitrisiko für ein kolorektales Karzinom mit 4,3% für Männer deutlich höher als bei Frauen mit 2,8%.¹¹³ In einigen Studien wird auf das erhöhte Risiko für Männer, eine Anastomoseninsuffizienz zu entwickeln, hingewiesen.¹¹⁴

Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit, an einem Dickdarntumor zu erkranken. Laut Literatur treten sie am häufigsten ab dem 60. Lebensjahr auf.¹¹⁵ Dies deckt sich mit der Altersverteilung im untersuchten Patientenkollektiv, denn mit 43,1% stellte die Gruppe der 61-70jährigen den größten Anteil. Auch bei beiden Gruppen waren die meisten Patienten im Alter von 61-70 Jahre, bei den offen Operierten 39,1% und bei den Laparoskopierten 58,3%.

Laut P. Sterk sind 60% aller kolorektalen Karzinome im Rektum lokalisiert.¹¹⁶ Auch dies entspricht der Verteilung im untersuchten Patientengut, bei denen 60,2% der Tumore im Rektum lokalisiert waren. Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen zeigt sich jedoch, dass in der Gruppe der Laparoskopierten mit 75% weit mehr Patienten ein Rektumkarzinom hatten als in der Gruppe der offen Operierten mit 56,5%.

20% der Tumore befinden sich laut Literatur im Sigma¹¹⁷. Auch dies entspricht in etwa der Verteilung im untersuchten Kollektiv, wenn man betrachtet, dass 17,2% der Karzinome im Sigma lokalisiert waren. Bei den Laparoskopierten waren 25% der Tumore im Sigma zu finden, bei den offen Operierten 15,2%. Lediglich 5,2% der Tumore waren im linken Kolon, 3,5% im rechten Kolon und 5,2% jeweils im Transversum und Zäkum lokalisiert, in 3,5% der Fälle waren mehrere Kolonabschnitte betroffen. All diese Patienten wurden offen operiert.¹¹⁸

In der Gruppe der Laparoskopierten waren nur Patienten mit Karzinomen im Rektum und Sigma vertreten, im Verhältnis 3/1. Diese Schwerpunkte bei der Lokalisation zeigen sich auch bei der Betrachtung der mittleren Entfernung ab ano. Bei der Gruppe der Laparoskopierten war der Mittelwert der Entfernung ab ano mit 13,3 cm deutlich geringer als bei der Gruppe der offen Operierten mit 21,8 cm.

Auch statistisch besteht zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied.

Bei 56,9% der Patienten wurde aufgrund von Symptomen, ohne dass es sich um einen Notfalleingriff handelte, therapiert. Bei 5,2% Patienten zeigte sich der Tumor symptomatisch mit Obstruktion. Das heißt, dass der größte Teil des untersuchten Patientenguts erst aufgrund von Symptomen die Klinik aufsuchte. Laut Literatur werden ca. 66-88% der kolorektalen Karzinome durch Symptome entdeckt und nicht durch Screening.¹¹⁹ In dem untersuchten Patientengut ist allerdings der Anteil mit 62,1% geringer. Dies könnte an dem effizienten Vorsorge-, Überwachungs- und Nachsorgeprogramm der Uni-Klinik Regensburg liegen, denn 19% der Tumore wurden über eins dieser Programme entdeckt. Allerdings wurden fast genauso viele Tumore, nämlich 17,2% per Zufallsbefund manifestiert. In der Gruppe der Laparoskopierten zeigten deutlich weniger Patienten Symptome, nur 41,7%. Hier wurden ein großer Teil, 33,3%, durch Vorsorge und Überwachung entdeckt, sowie 25% durch Zufall. In der Gruppe der offen Operierten zeigten mit 65,2% fast genauso viele wie in der Literatur angegeben Symptome, da in dieser Gruppe ein fortgeschritteneres Tumorstadium, gemessen an der TNM-Klassifikation, bestand. Weitaus weniger Tumore wurden durch eines der Programme entdeckt, nur 17,4%, und noch weniger, 15,2%, per Zufall.

Bei 96,6% der Patienten war ein Adenokarzinom zu finden. Lediglich ein Patient (1,7%) zeigte ein muzinöses Adenokarzinom, ebenso wie bei nur einem Patienten (1,7%) ein undifferenziertes Karzinom diagnostiziert wurde. Diese beiden Patienten gehören zu der Gruppe der offen Operierten. Dies entspricht den Häufigkeitsangaben der Literatur.¹²⁰

Aufgrund der mangelnden Angaben lässt sich keine statistische Aussage in Bezug auf Wuchs- und Tumorform treffen.

Ein Patient (1,7%) hatte zusätzlich ein synchrones Kolonkarzinom, dieser wurde offen operiert. In der retrospektiven Studie von Kan und Mitarbeitern, die im Department of Surgery im Kaohsiung Medical University Hospital in Kaohsiung, Taiwan, zwischen Januar 1998 and Dezember 2004 durchgeführt wurde, hatten nur 1,65% der Patienten mit kolorektalem Karzinom einen synchronen oder metachronen Tumor in einem andern Organ.¹²¹ In der Literatur wird angegeben, dass etwa 1-7% der Patienten mit Kolonkarzinomen einen synchronen Zweitumor im Kolon oder Rektum haben und 25-30% Adenome.¹²² Im hier untersuchten Kollektiv hatten

mit 36,2% wesentlich mehr Patienten zusätzlich Adenome. In der Gruppe der offen Operierten waren es mit 41,3% sogar noch mehr, in der der Laparoskopierten waren es nur 16,6%.

Zur begleitenden Pathologie kann festgehalten werden, dass 1,7% der Patienten Colitis ulcerosa hatten, 1,7% der Patienten hatten Morbus Crohn und ebenso viele litten an der Divertikelkrankheit. Diese 5,2% der Patienten wurden allesamt offen operiert.

Bei 86,2% Patienten, bei denen die Tumorgröße angegeben wurde, betrug der Mittelwert des Querschnitts 4,75 cm. Der Mittelwert des Querschnitts der 38 offen Operierten (82,6%) lag bei 4,9 cm. Der Mittelwert des Querschnitts der 12 Laparoskopierten (100%) lag bei 3,9 cm. Statistisch besteht kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Eine vollständige Koloskopie, Sonographie bzw. CT des Abdomen, Thoraxröntgen in 2-Ebenen und CEA-Bestimmung zählen zu den präoperativen Untersuchungen beim Kolonkarzinom. Beim Rektumkarzinom sind die digitale Untersuchung des Rektums, die starre Rektoskopie und die Endosonographie als zusätzliche präoperative Behandlungen obligatorisch. Diese Untersuchungen dienen nicht nur zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung, sondern auch zur Feststellung etwaiger Lungen-, Leber- und Lymphknotenmetastasen. Außerdem sollte ein Ausschluss von Zweittumoren und Adenomen erfolgen.¹²³

Im Rahmen der oben genannten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass 20,6% Patienten Lebermetastasen hatten, alle diese Patienten wurden offen operiert. Die Metastasierung beim kolorektalen Karzinom erfolgt hauptsächlich in Lymphknoten und Leber. Dabei ist festzuhalten, dass etwa 50% der Patienten Lebermetastasen entwickeln, welche die Haupttodesursache darstellen. In 10-20% der Fälle ist eine primäre kurative Resektion der Lebermetastasen möglich.¹²⁴ In dem untersuchten Patientengut wiesen mit 20,6% allerdings weit weniger als 50% der Patienten Lebermetastasen auf. Allerdings bleibt festzuhalten, dass bei 2,2% Patienten die Metastasen in der Leber reseziert wurden, diese Patienten wurden offen operiert.

Bei der Röntgen-Thorax Untersuchung in zwei Ebenen wiesen 6,9% der Patienten Lungenmetastasen auf, die alle offen operiert wurden. In der retrospektiven Studie von Lee et al., die zwischen Oktober 1994 und Dezember 2004 durchgeführt wurde, hatten mit 10% Patienten mit kolorektalem Karzinom weitaus mehr Patienten Lungenmetastasen.¹²⁵

Bei 27,6% der Patienten war der präoperative CEA-Spiegel erhöht. In der Gruppe der Laparoskopierten war er bei 8,3% der Patienten, bei den offen Operierten bei 32,6% der Patienten erhöht. Auch statistisch besteht zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied.

Tumormarker dienen zur Verlaufskontrolle. Einige Studien konnten zeigen, dass ein erhöhter prätherapeutischer CEA-Level mit einem erhöhten Rezidiv-Risiko einhergeht.¹²⁶ Der weitaus größere Teil mit erhöhtem CEA-Spiegel in der Gruppe der offen Operierten zeigt, dass in dieser Gruppe ein fortgeschritteneres Tumorstadium gemessen an der TNM-Klassifikation besteht. Dies wird auch bei genauerer Betrachtung der TNM-Klassifikation reflektiert, die entscheidend für die Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom ist.

Im Gesamtkollektiv war mit 46,6% der Anteil der als pT3 klassifizierten Tumore am größten. Mit 19% folgten die pT2-Tumore, mit 17,2% pT4 und mit 12,1% pT1. 1,7% der Patienten waren in der Kategorie pTX, bei 3,4% war durch vorausgegangene Radiochemotherapie ein histologischer Tumornachweis nicht mehr möglich. Wenn man allerdings die Gruppe der Laparoskopierten betrachtet, war hier der Anteil der Kategorie pT1 mit 33,4% am größten, gefolgt von pT2 mit 25% und dann erst pT3 mit 16,7%. Jeweils 8,3% Patienten waren pT4, pTX und unbestimmt. Hier wird deutlich, dass in dieser Gruppe das Tumorstadium noch nicht soweit fortgeschritten war, wie in der Vergleichsgruppe.

Bei den offen Operierten ergab sich folgende Aufteilung. Den größten Teil stellte die Gruppe pT3 mit 54,3%, gefolgt von pT4 mit 19,6% und pT2 mit 17,4%. Die Patienten der Gruppe pT1 stellten mit 6,5% den kleinsten Anteil. 2,2% der Patienten waren unbestimmt. In der Gruppe der offen Operierten war also der größte Teil pT3 und pT4, das Tumorstadium also weit fortgeschritten. Auch statistisch besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Bei Betrachtung der N-Klassifikation zeigt sich, dass bei 17,2% bis zu drei tumor-nahe Lymphknoten infiltriert waren (pN1), bei 22,4% mehr als drei (pN2). Auch bei Betrachtung der beiden Gruppen war die N0-Klassifikation mit 75% bei den Laparoskopierten und 52,2% bei den offen Operierten am größten. Während allerdings die Gruppe der Laparoskopierten in den Stadien N1 und N2 nur 8,3% Patienten hatte, ergaben sich für die offen Operierten in der N1-Kategorie 19,6%, bei N2 26%. Laut Literatur sind die intermediären Lymphknoten stadienabhängig in bis zu 44% befallen. Im Gegensatz dazu findet man in 10% der Fälle Metastasen in den

zentralen Lymphknoten.¹²⁷ Im untersuchten Kollektiv zeigten mit 39,6% wesentlich mehr Patienten Metastasen in tumornahen Lymphknoten. Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen zeigt sich allerdings, dass mit 16,6% in der Gruppe der Laparoskopierten deutlich weniger Metastasen in den Lymphknoten zu finden waren, als mit 45,6% bei den offen Operierten. Auch in der N-Klassifikation war das Tumorstadium in der Gruppe der offen Operierten wesentlich fortgeschrittener, auch wenn statistisch kein Unterschied besteht.

Die histopathologische Untersuchung ergab, dass bei 69% der Patienten der Tumor mittelgradig differenziert war. Auch bei den Laparoskopierten zeigte der größte Teil, nämlich 58,3% Patienten, eine mittelgradige Differenzierung. Bei den offen Operierten war dieser Anteil mit 71,7% noch größer. Lediglich 24,2% waren schlecht differenziert. Bei den offen Operierten waren 26,1% und bei den Laparoskopierten 16,7% schlecht differenziert. 1,7% der Patienten waren gut differenziert. Dieser wurde laparoskopiert und entspricht einem Anteil von 8,3%. Der Differenzierungsgrad gibt Hinweise auf die Qualität von Tumoren. Dabei gilt, dass ein niedriger Differenzierungsgrad eine höhere Progressionsneigung zeigt.¹²⁸ Auch hier zeigt sich, dass der Anteil an hoch malignen Karzinomen (G3-G4) in der Gruppe der offen Operierten wesentlich höher war.

Im Rahmen der präoperativen Behandlung wurde bei 1,7% der Patienten eine Chemotherapie durchgeführt, dieser eine Patient wurde offen operiert. 17,2% der Patienten wurden durch Radiochemotherapie vorbehandelt. In der Gruppe der Laparoskopierten wurden 25% Patienten und in der Gruppe der offen Operierten 15,2% der Patienten durch Radiochemotherapie vorbehandelt.

Korkolis et al. konnten in einer Studie, die zwischen 2000 und 2004 durchgeführt wurde, zeigen, dass durch präoperative Radiochemotherapie nicht nur die Lokalrezidivrate gesenkt wurde, sondern auch die Überlebensrate verbessert.¹²⁹ In dem untersuchten Patientenkollektiv war sogar bei 3,4% durch vorausgegangene Radiochemotherapie ein histologischer Tumornachweis nicht mehr möglich.

Unter kurativer Zielsetzung besteht die chirurgische Therapie des kolorektalen Karzinoms in der Resektion des tumortragenden Darmabschnittes inklusive des entsprechenden Lymphabflussgebietes, evtl. unter Mitnahme adhärenter Organe. Je nach Lokalisation werden dabei verschiedene Operationsmethoden favorisiert. Bei Tumoren im Bereich des Zäkum und des Colon ascendens wird eine Hemikolektomie rechts durchgeführt, wie auch bei 3,5% Patienten in unserem Patientenkollek-

tiv, die alle offen operiert wurden. Lediglich bei 1,7% Patienten wurde eine Transversumresektion durchgeführt, mit entsprechender Tumorlokalisation. Auch dieser Patient gehört in die Gruppe der offen Operierten.

Befindet sich das Karzinom in der linken Kolonflexur, wird entsprechend eine Hemikolektomie links durchgeführt, wie auch bei 6,9% des Patientenkollektivs, oder bei 8,3% der Laparoskopierten und 6,5% der offen Operierten. Bei 10,3% der Patienten wurde eine Sigmaresektion durchgeführt und bei 3,5% Patienten eine Ileocoecalresektion mit entsprechender Lokalisation. In 5,2% der Fälle musste die Resektion am Kolon großzügig erweitert werden, sodass eine Subtotale Kolektomie durchgeführt wurde. Im Gegensatz zu 1,7% der Patienten, bei denen eine Segmentresektion den erforderlichen Sicherheitsabstand von 2 bis 5 cm gewährleistete. Dieser Patient wurde offen operiert.

Die besonderen anatomischen und funktionellen Bedingungen des Rektums erfordern allerdings ein gesondertes Vorgehen. Je nach Lokalisation des Tumors wird dabei zwischen sphinktererhaltenden Operationsmethoden und solchen, bei denen der Erhalt des natürlichen Schließmuskels nicht mehr möglich ist, unterschieden. Die tiefe anteriore Rektumresektion und die intersphinktäre Rektumresektion haben sich als sphinktererhaltende OP-Methoden etabliert. Lediglich bei Tumoren, die bereits den Beckenboden oder den Sphinkterapparat infiltriert haben, bleibt die Rektumamputation die Therapie der Wahl, wie auch bei 1,7% der Patienten, bei denen diese Operation durchgeführt wurde. Auch dieser wurde offen operiert. Bei 65,5% der Patienten konnte im Rahmen einer Rektumresektion der natürliche Schließmuskel erhalten bleiben. Bei 75% der Laparoskopierten und bei 63% der offen Operierten wurde diese Operation durchgeführt.

Als konventioneller Zugang für alle Koloneingriffe gilt dabei nach wie vor die offene Technik. So wurden von den insgesamt 58 Patienten (100%) 46 Patienten (79,3%) offen operiert. Dem gegenüber beginnt die laparoskopische Chirurgie mit der konventionellen Chirurgie zu konkurrieren. Laut Literatur kommt es dabei zu einer Verringerung der postoperativen Schmerzen, einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes und zu einer schnelleren Rückkehr zur normalen Stuhlgewohnheit.¹³⁰

In unserem Patientenkollektiv wurden 12 Patienten (12,7%) laparoskopiert. Zu erwähnen ist, dass bei keinem Patienten eine Notfall-Operation durchgeführt wurde

und zu 100% keine Tumorkomplikationen intraoperativ beobachtet wurden. Außerdem wurde bei allen Patienten eine R0-Resektion durchgeführt.

Bei 88% der Patienten wurde die Anastomose mit dem Stapler hergestellt, dazu zählen auch alle laparoskopierten Patienten (100%) und 84,8% der Patienten, die offen operiert wurden. Bei 10,3% der Patienten wurde die Kontinuitätsherstellung nicht näher beschrieben, diese wurden offen operiert (15,2%). Lediglich bei 1,7% der Patienten wurde die Anastomose per Hand vernäht. Dieser eine Patient (2,2%) wurde offen operiert. In der Studie von Rosato und Mitarbeitern konnte gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied beim Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz besteht, wenn die Anastomose mit dem Stapler oder per Hand hergestellt wurde.¹³¹

Bei 12,1% der Patienten wurde eine synchrone Cholecystektomie durchgeführt. All diese Patienten, also 15,2% der Gruppe der offen Operierten, wurden offen operiert. Bei 3,4% der Patienten wurde eine synchrone Splenektomie durchgeführt, diese Patienten wurden offen operiert (4,4%). Bei etwa 15% der Patienten mit kolorektalem Karzinom findet man eine Adhäsion des Tumors an Nachbarorgane. Beim Rektumkarzinom sind meist Uterus, hintere Vaginalwand und Blase infiltriert. Da intraoperativ nicht zwischen einer entzündungsbedingten und einer tumorbedingten Adhäsion unterschieden werden kann, sollte eine en-bloc-Resektion erfolgen.¹³²

Die Anastomoseninsuffizienz ist eine der zentralen Komplikationen. Leung et al. konnten in einer kontrollierten randomisierten Studie 2004 zeigen, dass kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz besteht, wenn die Patienten offen oder laparoskopisch operiert werden.¹³³

Diese wurde bei den verschiedenen Patienten unterschiedlich festgestellt, wobei bei den meisten Patienten mehrere Methoden genannt wurden. Mit 74,1% zeigten die meisten Patienten eine klinische Anastomoseninsuffizienz. Auch in der Gruppe der offen Operierten zeigten 76,1% und in der der Laparoskopierten 66,6% eine klinische Anastomoseninsuffizienz. Am zweithäufigsten zeigte sich eine Op-gesicherte Anastomoseninsuffizienz, nämlich in 55,2% der Fälle. Auch in der Gruppe der offen Operierten war mit 54,4% die Op-gesicherte Anastomoseninsuffizienz an zweiter Stelle.

Radiologisch wurde die Anastomoseninsuffizienz bei 41,4% der Patienten diagnostiziert, ebenso bei 45,7% der offen Operierten. Rektoskopisch wurde die Anastomoseninsuffizienz bei 39,7% Patienten gesichert, wie auch bei 32,6% der offen

Operierten. Betrachtet man allerdings die Gruppe der Laparoskopierten, so kann festgehalten werden, dass sowohl bei 66,6% eine klinische Anastomoseninsuffizienz als auch eine rektoskopisch gesicherte Anastomoseninsuffizienz vorlag. Nur bei 58,3% zeigte sich eine Op-gesicherte Anastomoseninsuffizienz und bei noch weniger, nämlich bei 25%, eine radiologische Insuffizienz.

In der Studie von Eckmann und Mitarbeitern, die bei 306 Patienten mit Rektumkarzinom untersuchten, wie eine anschließende Anastomoseninsuffizienz diagnostiziert wurde, zeigte sich, dass in 96,7% der Fälle die Insuffizienz durch die CT-Untersuchung festgestellt wurde. Die klinischen Zeichen waren Fieber und Unterleibsschmerzen, auch wenn kein Patient eine Peritonitis entwickelte. Kleine Insuffizienzen wurden konservativ therapiert, oder es wurde eine CT-gesteuerte Drainage platziert.¹³⁴ Der hohe Anteil an klinischen Insuffizienzen reflektiert den relativ hohen Anteil an kleineren Lecks, die anschließend konservativ oder durch CT-gesteuerte Platzierung einer Drainage therapiert werden können.

Einen Platzbauch zeigten nur 5,2% der Patienten, die zuvor alle offen operiert worden waren.

Neben der Anastomoseninsuffizienz entwickelten die Patienten weiter postoperative Komplikationen. Am häufigsten entwickelten die Patienten eine 4 Quadranten-Peritonitis, nämlich in 15,5% der Fälle. 13,8% der Patienten entwickelten im postoperativen Verlauf eine Drainagekanalsekretion/-infektion. Einen prolongierten Verlauf mit Darmtätigkeit zeigten 12,1% der Patienten, eine lokale Peritonitis zeigten 10,3% und eine diffuse Peritonitis nur 3,4% der Patienten. Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen ist allerdings auffällig, dass in der Gruppe der Laparoskopierten sehr viel weniger postoperative Komplikationen auftraten als in der offen operierten Gruppe. Insgesamt waren es nur jeweils 8,3% bei der Drainagekanalsekretion/-infektion, bei der 4 Quadranten-Peritonitis und bei dem längeren Subileus.

Bei den offen Operierten zeigte sich mit 17,4% am häufigsten eine 4 Quadranten-Peritonitis, gefolgt von einer Drainagekanalsekretion/-infektion mit 15,2%, mit 13% jeweils die lokale Peritonitis und längerer Subileus und mit 4,4% die diffuse Peritonitis. Auch in einer randomisierten Studie von Lacy und Mitarbeitern konnten diese zeigen, dass in der Gruppe der laparoskopisch Operierten die postoperative Komplikationsrate mit 12% deutlich niedriger war, als in der Gruppe der offen Operierten mit 31%, wobei hier die meistgenannten Komplikationen Wundinfektionen und längerer Subileus waren.¹³⁵

Bei 4 Patienten (6,9%) kam es im postoperativen Verlauf zu Organversagen. Insgesamt verstarben 6 Patienten (10,3%) im Krankenhaus. Bei all diesen Patienten handelte es sich um offen Operierte (13%).

Law und Mitarbeiter konnten in einer prospektiven Studie, bei der sie die Kolektomie offen oder laparoskopisch durchführten, zeigen, dass in der Gruppe der Laparoskopierten bei wesentlich weniger Patienten kardiopulmonale Komplikationen auftraten, als in der Gruppe der offen Operierten.¹³⁶ Auch konnten Schwenk und Mitarbeiter zeigen, dass in der Gruppe der Laparoskopierten sich die Lungenfunktion wesentlich schneller verbesserte, als in der Gruppe der offen Operierten.¹³⁷ Noch drastischer zeigt sich in der Studie von Walker und Mitarbeitern, dass bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienz die Überlebensrate mit 44,3% wesentlich schlechter war als mit 64% bei Patienten ohne Insuffizienz.¹³⁸

Eine postoperative Radiochemotherapie wurde bei 17,2% der Patienten durchgeführt. Hierzu zählen auch 16,6% der Patienten, die mittels Laparoskopie operiert wurden und 17,4% der Patienten, die offen operiert wurden. Eine Erhaltungstherapie wurde bei 8,6% der Patienten durchgeführt, ebenso wie bei 25% der Laparoskopierten und 4,4% der offen Operierten. Eine Chemotherapie bei 20,7% der Patienten, die alle offen operiert wurden (26,1%). Auch hier reflektiert der weitaus höhere Anteil an offen operierten Patienten, die eine adjuvante Behandlung erhalten haben, dass in dieser Gruppe das Tumorgeschehen schon wesentlich weiter fortgeschritten war. Auch statistisch besteht zwischen beiden Gruppen ein Unterschied. Denn ausgehend von der Stadieneinteilung des Operationsergebnisses wird die entsprechende Behandlung empfohlen. Aus der adjuvanten Behandlung resultiert nicht nur ein Überlebensvorteil, sondern es wird auch die Rezidivrate gesenkt. Dies konnte in der Studie von Sargent und Mitarbeitern gezeigt werden.¹³⁹

Da bei einem Patienten die Anastomoseninsuffizienz erst nach 86 Tagen festgestellt wurde und dies als Spätinsuffizienz gilt, wurde dieser nicht in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Der Mittelwert der Tage, nach denen die Insuffizienz festgestellt wurde, beträgt 8,58 Tage beim gesamten Patientenkollektiv. Im Unterschied dazu wurde die Insuffizienz bei den Laparoskopierten wesentlich früher entdeckt, als in der Gruppe der offen Operierten. Der Mittelwert der Tage lag bei 6,09 Tagen, bei den offen Operierten bei 9,17 Tagen. Zwischen den beiden Gruppen besteht ein statistischer signifikanter Unterschied.

Die Anastomoseninsuffizienz entsteht durch eine Nekrose der anastomisierenden Darmenden und wird laut Literatur meist zwischen dem 3. und 5. Tag klinisch manifestiert.¹⁴⁰ Im untersuchten Kollektiv trat diese allerdings deutlich später auf, als in der Literatur angegeben. In der Gruppe der Laparoskopierten wurde die Insuffizienz im Schnitt 3 Tage früher festgestellt, als in der Gruppe der offen Operierten. Bei 1,7% der Patienten war die beginnende Insuffizienz durch Nachbarorgane abgedeckt, sodass in den darauf folgenden Tagen nur gesichert wurde, dass sich der Zustand nicht verschlechterte. Dieser Patient wurde zuvor laparoskopiert (8,3%). Im Gegensatz dazu wurde bei 62,1% Patienten eine Reoperation durchgeführt, bei 58,3% der Laparoskopierten und bei 63% der offen Operierten. Bei 27,6% der Patienten konnte die Insuffizienz konservativ therapiert werden, davon waren 33,3% laparoskopiert und 26,1% offen operiert worden. Bei 8,6% der Patienten wurde eine Ct-gesteuerte Drainage platziert. Von diesen waren alle offen operiert worden (10,9%). Mit 37,9% ist der Anteil an Patienten, die nicht reoperiert wurden, trotz Anastomoseninsuffizienz relativ hoch, also auch der Anteil an kleinen Insuffizienzen.

Lediglich 15,5% der Patienten zeigten weiterhin insuffiziente Anastomosenverhältnisse. Etwa ebenso viele waren es auch in den beiden Gruppen, in der offen operierten 15,2% und in der laparoskopierten 16,6%.

Hinsichtlich der Laborwerte am Tag, an dem die Insuffizienz festgestellt wurde, lässt sich folgendes festhalten. Bezüglich des Entzündungsparameters CRP lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen. Ohne Erreichen eines signifikanten Unterschieds ist der CRP-Wert bei den offen Operierten höher als in der Gruppe der Laparoskopierten. Auch bezüglich der Leukozytenzahl lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen. Ohne Erreichen eines signifikanten Unterschieds ist die Leukozytenzahl bei den offen Operierten höher als in der Gruppe der Laparoskopierten. Ohne Erreichen eines signifikanten Unterschieds ist der Hb bei den offen Operierten niedriger als in der Gruppe der Laparoskopierten.

In der Literatur finden sich keine Angaben zu den Laborwerten am Tag, als die Insuffizienz festgestellt wurde. Leung et al. konnten 2000 in einer kontrollierten randomisierten Studie zeigen, dass zwischen den offen und den laparoskopisch Operierten ein signifikanter Unterschied bezüglich der CRP, Interleukin 1 und 6 Werte

besteht. Diese waren in der Gruppe der Laparoskopierten niedriger als in der der offenen Operierten¹⁴¹.

32,8% der Patienten hatten am Tag, als die Insuffizienz festgestellt wurde, Fieber. Darunter waren 16,6%, die laparoskopiert und 37%, die offen operiert wurden. Es zeigten also mehr als doppelt so viele Patienten der offenen Gruppe Fieber, was auch die höhere Rate an postoperativen Komplikationen in dieser Gruppe reflektiert, die häufig mit Fieber einhergehen.

6. Zusammenfassung

Die Anastomoseninsuffizienz bleibt trotz aller technischen Fortschritte eine systemimmanente Komplikation im Bereich der kolorektalen Chirurgie. Speziell der Vergleich technischer Verfahren wie der minimalinvasiven Laparoskopie und der offenen Methode sind dabei interessant.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, darzustellen, wie sich diese beiden Methoden im klinischen Verlauf beim Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz unterscheiden. Die Auswertung erfolgte retrospektiv anhand einer prospektiv geführten Datenbank.

Im Zeitraum zwischen November 1997 und Januar 2004 entwickelten von allen 828 Patienten, die mit der Diagnose kolorektales Karzinom in die Universitätsklinik Regensburg eingewiesen und dort chirurgisch behandelt wurden, 58 im postoperativen Verlauf eine Anastomoseninsuffizienz. Das entspricht einer Anastomoseninsuffizienzrate von 7,0%.

Von den 58 Patienten wurden 12,7% laparoskopiert und 79,3% offen operiert. Bei 60,2% der Patienten war der Tumor im Rektum lokalisiert, von diesen wurden 44,8% offen operiert und 15,4% laparoskopiert. Die zweithäufigste Lokalisation der Tumore war das Sigma mit 17,2%. Davon wurden 12% offen operiert und 5,2% laparoskopiert. Alle anderen Patienten mit Lokalisation im linken Kolon (5,2%), im rechten Kolon (3,5%), im Transversum (5,2%), im Zäkum (5,2%) oder bei denen mehrere Kolonabschnitte (3,5%) betroffen waren, wurden offen operiert.

Je tiefer die Anastomose, desto höher sind die Risiken für eine Insuffizienz. In dem untersuchten Kollektiv zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Entfernung ab

ano in der Gruppe der offen operierten war der Abstand mit 21,8 cm wesentlich länger als in der der Laparoskopischen mit 13,3 cm.

Der präoperative CEA-Spiegel zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied, so war dieser bei 32,6% der offen Operierten zu hoch, im Gegensatz zu 8,3% der Laparoskopierten.

Im Rahmen der TNM-Klassifikation kann festgehalten werden, dass in der Gruppe der offen Operierten der größte Anteil zur pT3 und pT4 gehörte. Bei der Gruppe der Laparoskopierten war der Anteil pT1 am größten, gefolgt von pT2, was eine deutlich bessere Prognose erwarten lässt, als der größte Teil der Gruppe der offen Operierten. Auch hier besteht ein statistisch signifikanter Unterschied. Bei der N-Klassifikation lässt sich festhalten, dass ein deutlich höherer Anteil an offen Operierten Metastasen in den regionalen Lymphknoten hat. Lebermetastasen und Lungenmetastasen traten nur bei offen operiert auf.

Bei allen Patienten, die laparoskopiert wurden, wurde die Anastomose mit dem Stapler hergestellt. Bei den offen Operierten wurde bei einem Patienten die Anastomose per Hand vernäht. Bei keinem Patienten traten intraoperativ Komplikationen auf.

Während die Anastomoseninsuffizienz in der Gruppe der offen Operierten im Durchschnitt nach 12,75 Tagen festgestellt wurde, lag der Mittelwert der Tage bei den Laparoskopierten bei 9,17. In der Gruppe der Laparoskopierten wurde die Insuffizienz also im Schnitt 3 Tage früher festgestellt als in der Gruppe der offen Operierten. Auch hier besteht ein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen ist auffällig, dass in der Gruppe der Laparoskopierten sehr viel weniger postoperative Komplikationen auftraten als in der offen operierten Gruppe.

Bei 63% der Patienten, die offen operiert wurden, wurde die Anastomoseninsuffizienz im Rahmen einer Reoperation geschlossen. Bei denen, die laparoskopiert wurden, waren es 58,3%. Bei 33,3% aus der Gruppe der Laparoskopierten wurde die Anastomoseninsuffizienz konservativ therapiert, wie auch bei 26,1% der offen Operierten. Bei 10,9% der offen Operierten wurde eine CT-gesteuerte Drainage platziert. Bei 8,4% der Laparoskopierten war die Insuffizienz durch Nachbarorgane gut abgedeckt.

Abschließend lässt sich im Vergleich der beiden OP-Methoden hinsichtlich des klinischen postoperativen Verlaufs schwerpunktmäßig festhalten, dass in der Gruppe

der laparoskopisch Operierten die Anastomoseninsuffizienz im Durchschnitt drei Tage früher diagnostiziert wurde. Auffallend ist auch, dass in der Gruppe der offen Operierten mehr postoperative Komplikationen wie die lokale Peritonitis, die diffuse Peritonitis oder die 4-Quadranten-Peritonitis auftraten. Des weiteren war in dieser Gruppe beim Auftreten der Anastomoseninsuffizienz häufig Fieber zu beobachten.

Auch wenn statistisch kein signifikanter Unterschied besteht, bleibt festzuhalten, dass in der Gruppe der offen Operierten sowohl der CRP-Wert als auch die Leukozytenzahl erhöht und der Hb-Wert erniedrigt waren.

7. Anhang

Fragebogen

1. Erstbehandlung: ## nein (0) ## ja (1) ## unbestimmt (9)
2. Familienanamnese:
 - Kolorektales Karzinom bei Blutsverwandten 1. Grades: ## nein (0) ## ja (1)
unbestimmt (9)
 - Kolorektales Karzinom bei Blutsverwandten 2. Grades: ## nein (0) ## ja (3)
unbestimmt (9)
 - Andere Malignome bei Verwandten 1. Grades: ## nein (0) ## ja (5)
unbestimmt (9)
 - Andere Malignome bei Verwandten 2. Grades: ## nein (0) ## ja (7)
unbestimmt (9)
3. Klinische Manifestation: ##(1) Zufallsbefund
##(2) Vorsorgeuntersuchung
##(3) Erfassung im Rahmen eines Überwachungsprogrammes (z.B. Adenom-Nachsorge)
##(4) Tumornachsorge nach kolorektalem Karzinom (metachrones Karzinom)
##(5) Symptomatisch elektiv
##(6) Symptomatisch mit Obstruktion für Stuhl
##(7) Symptomatisch mit Ileus
##(8) Symptomatisch mit Perforation
##(9)unbestimmt
4. Notfalleingriff? ## nein (0) ## ja (1)
5. Präoperative Behandlung:
 - Chemotherapie: ## nein (0) ## ja (1)
 - Radiotherapie: ## nein (2) ## ja (3)
 - Kombinierte Radiochemotherapie: ## nein (4) ## ja (5)
6. Tumoranamnese:
 - Kolorektales Karzinom: ## nein (0) ## ja (1) ## unbestimmt (9)
 - Andere maligne Tumore: ## nein (2) ## ja (3) ## unbestimmt (9)
 - Kolorektale Adenome: ## nein (4) ## ja (5) ## unbestimmt (9)
 - Wenn ja: Anzahl der Adenome:
7. Histologischer Tumornachweis: ## nein (0) ## ja (1)
8. Typing/Histologische Klassifikation (ICD-0): ##Adenokarzinom (1)
##muzinöses Adenokarzinom (2)
##Sigelringzellkarzinom (3)
##undifferenziertes Karzinom (4)
##sonstige Malignome (5)
##unklassisches Karzinom (6)
9. Wuchsform: ##exophytisch (1) ##plattenartig (2) ##ulzerös (3) ##szirrhös/diffus (4)
##keine Angaben (9)
10. Tumorform: ##insulär (1) ##zirkulär (2) ##unbestimmt (9)
11. Tumorgröße in cm: Durchmesser: _____ ##unbestimmt (9)
12. Entfernung zur linea anocutanea nach pathologischem Befund in cm: _____
##entfällt, da keine Rektumextirpation bzw. Proktokolektomie (1)
##entfällt, da kein Rektumkarzinom (2)
##unbestimmt (--)
13. Topographie des Primärtumors (ICD-O-DA):
 - ##(1) Flexura hepatica ##(2) Transversum
 - ##(3) linkes Kolon ##(4) Sigma
 - ##(5) Coecum ##(6) Appendix
 - ##(7) Ascendens ##(8) Flexura linealis
 - ##(9) mehrere Kolonabschnitte ##(10) unteres Rektumdrittel
 - ##(11) mittleres Rektumdrittel ##(12) oberes Rektumdrittel
 - ##(13) Rektum, ohne nähere Angaben ##(14) Descendens
14. Präop. Rektoskopie: ##nicht durchgeführt (0) ##durchgeführt (1)

15. Präop. Koloskopie: ##nicht durchgeführt (0) ##durchgeführt (1)
16. Endosonographie: ##nicht durchgeführt (0) ##durchgeführt (1)
17. Infiltrationstiefe: ##uT0 – Tumor nicht nachweisbar (0)
 ##uT1 – Tumor infiltriert Mukosa oder Submukosa (1)
 ##uT2 – Tumor infiltriert Muscularis propria, überschreitet sie jedoch nicht (2)
 ##uT3 – Tumor überschreitet Rektumwand/Infiltration des perirektalen Fettgewebes (3)
 ##uT4 – Tumor infiltriert benachbarte Organe (4)
 ##unbestimmt (9)
- Lymphknotenbefall: ##uN0 – keine Lymphknoten nachweisbar (0)
 ##uN1 – Metastasen in 1-3 perirektalen LK (1)
 ##uN2 – Metastasen in 4 oder mehr perirektalen LK (2)
 ##unbestimmt (9)
18. Ultraschall-Abdomen: ##nicht durchgeführt (0) ##durchgeführt (1)
 Lebermetastasen: ##nicht nachweisbar (0)
 ##Verdacht auf solitäre Lebermetastasen (1)
 ##V.a. multiple Metastasierung in einem Lappen (2)
 ##V.a. multiple Metastasierung in beiden Lappen (3)
 ##unbestimmt (9)
19. Computertomogramm des Abdomens: ##nicht durchgeführt (0) ##durchgeführt (1)
 Lebermetastasen: ##nicht nachweisbar (0)
 ##Verdacht auf solitäre Lebermetastasen (1)
 ##V.a. multiple Metastasierung in einem Lappen (2)
 ##V.a. multiple Metastasierung in beiden Lappen (3)
 ##unbestimmt (9)
20. Arteriorportales CT des Abdomens: ##nicht durchgeführt (0) ##durchgeführt (1)
 Lebermetastasen: ##nicht nachweisbar (0)
 ##Verdacht auf solitäre Lebermetastasen (1)
 ##V.a. multiple Metastasierung in einem Lappen (2)
 ##V.a. multiple Metastasierung in beiden Lappen (3)
 ##unbestimmt (9)
21. Röntgen-Thorax in zwei Ebenen:##nicht durchgeführt (0)##durchgeführt (1)
 Lungenmetastasen: ##keine Lungenmetastasen (0)
 ##solitäre Lungenmetastasen (1)
 ##multiple Metastasen einer Lunge (2)
 ##multiple Metastasen beider Lungen (3)
 ##unbestimmt (9)
22. Präoperativer CEA-Spiegel: _____ ##unbestimmt (9)
 CA-19-9: _____ ##unbestimmt (9)
23. Grading: Differenzierungsgrad (WHO): ##gut G1 (1) ##mittelgradig G2 (2) ##schlecht G3 (3)
 ##undifferenziert G4 (4)
 ## unbestimmt (9)
24. Sicherheitsabstände: (makroskopische Entfernung Tumor/Resektionsrand) in cm:
 aboral: _____ ##unbestimmt (9)
 oral: _____ ##unbestimmt (9)
25. pT-Klassifikation: ##pT1 (Submukosa) (1)
 ##pT2 (Musc. Propria.) (2)
 ##pT3 (Subserosa, periproktales und perikolisches Fettgewebe) (3)
 ##pT4 (Serosa, Nachbarorgane) (4)
 ##entfällt, da anderes Malignom als Karzinom (5)
 ##unbestimmt (9)
26. pN-Klassifikation: ##pN0 (keine Metastasen) (0) ##pN1 (tumornahe, 1-3) (1)
 ##pN2 (tumornahe, mehr als 3) (2)
 ##pN3 (tumorferne) (3)
 ##anderes Malignom, kein Karzinom (4)
 ##pNx (keine Lymphknoten untersucht) (10)

- ##unbestimmt (9)
27. R-Klassifikation: ##R0 (kein Residualtumor) (0) ##R1 (histologisch Residualtumor) (1)
##R2 (makroskopisch Residualtumor) (2) ##lokal unradikal (3)
##unbestimmt (9)
28. Metastasen (außer LK-Metastasen) zur Histologie eingesandt?: ## nein (0) ## ja (1) ##Leber
##Lunge ##_____
29. Begleitende Pathologie: Colitis ulcerosa: ## nein (0) ## ja (1)
Morbus Crohn: ## nein (0) ## ja (2)
Colitis nach Radiatio: ## nein (0) ## ja (3)
Divertikelkrankheit: ## nein (0) ## ja (4)
Adenomatosis coli: ## nein (0) ## ja (5)
30. Entzündliche Stromareaktion: Ausmaß: ##fehlend oder auffallend gering (0)
##durchschnittlich (1)
##lymphoplasmazellulär (1)
##auffallend stark (2)
##granulozytär (3)
##abszedierend (4)
##unbestimmt (9)
30. Stromafibrose: ##fehlend oder auffallend gering (0)
##durchschnittlich (1)
##auffallend stark (2)
##unbestimmt (9)
31. Tumorkomplikationen:
Tumorstenose (mit prästenotischer Dilatation): ## nein (0) ## ja (1) ## unbestimmt (9)
Peritumoröser Abszess: ## nein (0) ## ja (1) ## unbestimmt (9)
Freie Perforation: ## nein (0) ## ja (1) ## unbestimmt (9)
Gedeckte Perforation: ## nein (0) ## ja (1) ## unbestimmt (9)
Peritonitis: ## nein (0) ## ja (1) ## unbestimmt (9)
Schnitt durch Tumorgewebe: ## nein (0) ## ja (1) ## unbestimmt (9)
Einriss des Tumorgewebes: ## nein (0) ## ja (1) ## unbestimmt (9)
32. Operateur: ##Klinikdirektor (1) ##Oberarzt (2) ##Facharzt ohne Oberarztfunktion (3)
##Assistent (4)
33. 1. Assistent: ##Klinikdirektor (1) ##Oberarzt (2) ##Facharzt ohne Oberarztfunktion (3)
##Assistent (4)
34. ##(1) Laperotomie ##(2) Laparoskopie
35. Operationsmethode:
##(1) = endoskopische Polypektomie ##(18) = Hemikolektomie links
##(2) = transanale Exzision, komplette Wandexzision ##(19) = Hemikolektomie links dis-
kontinuierlich
##(3) = Rectotomia posterior ##(20) = Hemikolektomie links /
Rektumextirpation
##(4) = abdom. lokale Exzision, komplette Wandexzision ##(21) = erweiterte Hemikolektomie
links
##(5) = Appendektomie ##(22) = Transversumresektion
##(6) = Segmentresektion ##(23) = Hemikolektomie rechts
##(7) = tubuläre Resektion ##(24) = Hemikolektomie rechts
diskontinuierlich
##(8) = Ileocecalresektion ##(25) = erweiterte Hemikolektomie
rechts
##(9) = Kolonsegmentresektion, diskontinuierlich ##(26) = subtotale Kolektomie
##(10) = Rektumresektion ##(27) = subtotale Kolektomie dis-
kontinuierlich
##(11) = Rektumres. Ohne Kontinuitätsherstellung ##(28) = Kolektomie
##(12) = Rektumextirpation ##(29) = Kolektomie diskontinuier-
lich
##(13) = Rektumextirpation und Hemikolektomie links ##(30) = Restkolektomie nach Rek-
tumextirpation
##(14) = Proktokolektomie ##(31) = Restkolektomie nach He-
mikolektomie rechts

	Respiratorische Insuffizienz	## nein (0)	## ja (6)	##o.n.A (9)
	Cerebrale Insuffizienz	## nein (0)	## ja (7)	##o.n.A (9)
	Sonstige Komplikationen	## nein (0)	## ja (8)	##o.n.A (9)
	Wenn ja:			
	Herzinfarkt	## nein (0)	## ja (10)	##o.n.A (9)
	Lungenembolie	## nein (0)	## ja (11)	##o.n.A (9)
	Magenblutung	## nein (0)	## ja (12)	##o.n.A (9)
	Sonstige	## nein (0)	## ja (13)	##o.n.A (9)
51.	Anus praeter sekundär:	## nein (0)	## ja (1)	##o.n.A (9)
	wenn ja:	## A.p. transversalis (2)	## A.p. sigmoideus (3)	## Coecalfistel (4)
		## Hartmannanus (5)	## Ileostoma (6)	## o.n.A. (9)
52.	Exitus:	## nein (0)	## ja (1)	##o.n.A (9)
	wenn ja:	## an Insuffizienz, Sepsis, Peritonitis (2)		
		## an resp. Insuffizienz, Pneumonie, Embolie (3)		
		## an Herz-, Kreislaufversagen (4)		
		## an Nierenversagen (5)		
		## an Tumorkachexie (6)		
		## o.n.A. (9)		
53.	Nachbehandlung geplant:	## nein (0)	## ja (1)	##o.n.A (9)
	wenn ja (Radiatio, Zytostase, andere):	_____		
54.	Entlassung:	## hausärztliche Weiterbehandlung (1)		
		## ambulante Weiterbehandlung (2)		
		## Verlegung (3) (auswärtige Chirurgie innere Abteilung)		
55.	Nachsorge:	## Hausarzt (1)		
		## Niedergelassener Onkologe (2)		
		## Chir. Poliklinik (3)		
		## o.n.A. (9)		
56.	Nach wie vielen Tagen wurde Insuffizienz festgestellt?	_____		
57.	Wie wurde Insuffizienz verschlossen?	##Reoperation (1)	##konservativ(2)	## CT-gst. Drainage (3)
				##o.n.A. (9)
58.	War Insuffizienz danach dicht?	##nein (0)	## ja (1)	##o.n.A. (9)
59.	Laborwerte	Prä.Op	1 Post.Op	3. Post.Op
	CRP			
	Leukos			
	Hb			
60.	Laborwerte am Tag, als Insuffizienz festgestellt wurde	CRP		
		Leukos		
		Hb		
		Fieber		

8. Lebenslauf

Zur Person:	Anne Kehler geboren am 09.08.1977 in Hirschau Ehemann: Alexander Renner und Sohn Sidney Kehler
Eltern:	Dr. Jens-Peter Kehler, Tierarzt in Vilseck Angelika Kehler, Diplom-Psychologin
Geschwister:	Peter Kehler, Lehramtsstudium Mathe/Wirtschaft Barbara Kehler, Ärztin Thomas Kehler, Medizinstudium
1983 – 1987	Grundschule in Vilseck
1987 – 1996	Dr. Johanna-Decker-Gymnasium in Amberg -Allgemeine Hochschulreife-
1996 – 2004	Studium der Zahnmedizin an der Universität in Regensburg
1998/1999	Auslandsaufenthalt
2003/2004	Staatsexamen
03. – 12.2004	Assistenz Zahnärztin bei Dr. Amode-Strobl in Schnaittenbach
01.05-31.04.06	Assistenz Zahnärztin bei Dr. Stefan Dorn in Nürnberg
seit 01.2004	Doktorarbeit im Fachbereich Chirurgie
01.05.2006	Umzug nach Berlin
01.07.2006	Niederlassung in GMP Ackert-Kampmann/Kehler Berlin
01.08.2008	Eröffnung der eigenen Praxis in Berlin-Lichtenberg

9. Danksagung

Ich möchte mich vor allem bei Herrn Dr. Agha dafür bedanken, dass er die Betreuung meiner Doktorarbeit so spontan übernommen hat, nachdem Herr Dr. Beham dies nicht mehr leisten konnte oder wollte. Er hat mir geholfen, meine Arbeit endlich fertigzustellen, sodass die ganze Mühe nicht umsonst war. Neben seinen Anregungen und Ideen, ohne welche diese Arbeit nicht vorliegen würde, gab er mir die Gelegenheit, meine eigenen Vorstellungen umzusetzen. In einigen Gesprächen haben wir viele der präsentierten Ergebnisse kritisch diskutiert. Dafür bin ich ihm sehr dankbar.

Besonderer Dank gilt allerdings Alexander Renner-Kehler, ohne dessen Software-Kenntnisse und Ratschläge vieles nicht realisierbar gewesen wäre.

Meinem Mann Alexander und unserem Sohn Sidney möchte ich dafür danken, dass sie meinem Leben Sinn geben und bereit waren und es auch immer noch sind, mich bei meinen zahlreichen Aktivitäten und Projekten zu unterstützen.

Meiner Schwester Barbara Kehler, meinen Brüdern Thomas und Peter Kehler möchte ich nicht nur für die wissenschaftlich stimulierende Atmosphäre und den lehrreichen Gedankenaustausch danken, von dem ich immer noch sehr profitiere, sondern auch für die Freundschaft, die mir durch sie zuteil wurde.

Last, but not least möchte ich meinen Eltern Dr. Jens-Peter und Angelika Kehler danken, die – seit ich denken kann - zu mir gehalten haben und mir jede erdenkliche Unterstützung gewährt haben und auch weiter gewähren.

10. Literaturverzeichnis

- ¹ Schulmann K, Mangold E, Schmiegel W, Propping P: Wirksamkeit der Krebsfrüherkennung beim hereditären kolorektalen Karzinom ohne Poliposis. *Deutsches Ärzteblatt* 101, Ausgabe 8 vom 20.02.2004, S. A-506/B-421/C413
- ² Schölmerich J, Bischoff SC, Manns MP: Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1997, S 289
- ³ Siewert JR, Harder F, Rothmund M: Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2002, S. 642 f
- ⁴ Klein P, Schlag PM, Stelzner F, Sterk P: Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Urban & Fischer Verlag, München, Jena, S. 51
- ⁵ Miles WE: A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* (1908) 2:1812-1813
- ⁶ Parks AG, Nicholls RJ: Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J* (1978)2: 85-88
- ⁷ Mayer zum Büschenfelde KH, Paumgartner G, Schölmerich J: Perspektiven der Gastroenterologie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1994, S. 105 f.
- ⁸ MacFaden BV: Laparoscopic surgery of the abdomen. Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg 2004, S. 362
- ⁹ Röttscher VM: Die komplizierte Anastomose. Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig 1997, S.165f.
- ¹⁰ Alabaster O: Colorectal cancer: Epidemiology, Risks and Prevention. In: Ahlgren JD: *Gastrointestinal Oncology* (1992), J.B. Lippincott Company 243-256
- ¹¹ Schulmann K, Mangold E, Schmiegel W, Propping P: Wirksamkeit der Krebsfrüherkennung beim hereditären kolorektalen Karzinom ohne Poliposis. *Deutsches Ärzteblatt* 101, Ausgabe 8 vom 20.02.2004, S. A-506/B-421/C413
- ¹² Schwemmler K: Kolon und Rektum. In: Koslowski et al.: *Die Chirurgie*. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1999, S. 579
- ¹³ Schulmann K, Mangold E, Schmiegel W, Propping P: Wirksamkeit der Krebsfrüherkennung beim hereditären kolorektalen Karzinom ohne Poliposis. *Deutsches Ärzteblatt* 101, Ausgabe 8 vom 20.02.2004, S. A-506/B-421/C413
- ¹⁴ Schwemmler K: Colon und Rektum. In: Koslowski et al.: *Die Chirurgie*. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1999, S. 579
- ¹⁵ Gebhardt C, Meyer W, Köhler J, Lippert H, Fahlke J: Colon und Rektum- bösartige Erkrankungen. In: Lippert H: *Praxis der Chirurgie*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1998, S. 728
- ¹⁶ Hermanek P: Dysplasie-Karzinom-Sequenz im Kolorektum. *Zentbl. Chir.* 117 (1992), 476
- ¹⁷ Deschryver-Kecskemeti K: Pathology of incipient neoplasia small intestine. In: Henson DF: *Pathology of incipient neoplasia*. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 1993, S. 104
- ¹⁸ Williams CB, Bedenne L: Management of colorectal polyps. Is all the effort worthwhile? *J. Gastroenterol Hepatol.* 1990; 5 Suppl. 1: 144-65
- ¹⁹ Rustug AK, Crawford JM: *Gastrointestinal Cancer*. Saunders, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto 2003, S. 386f
- ²⁰ Siewert JR, Harder F, Rothmund M: Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2002, S. 632
- ²¹ Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, McCarty RL: Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987 Nov; 93 (5):1009-13
- ²² Caspary WF, Mösser J, Stein J: *Therapie gastroenterologischer Krankheiten*. Springer Verlag, Heidelberg 2005, S. 327
- ²³ Junginger T: Molekularbiologie in der Chirurgie. In: Koslowski et al.: *Die Chirurgie*. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1999, S.202
- ²⁴ Kikuchi-Yanoshita R, Konishi M, Ito S, Seki M, Tanaka K, Maeda Y, Iino H, Fukayama M, Koike M, Mori T: Genetic changes of both p53 alleles associated with the conversion from colorectal adenoma to early carcinoma in familial adenomatous polyposis and non-familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Research* 1992, 52 (14), 3965-3971
- ²⁵ Marin MC, Fernandez A, Bick RJ, Brisbay S, Buja LM, Snuggs M, McConkey DJ, Von Eschenbach AC, Keating MJ, McDonnell TJ: Apoptosis suppression by bcl-2 is correlated with the regulation of nuclear and cytosolic Ca²⁺. *Oncogene*. 1996 Jun 6; 12 (11): 2259-66

- ²⁶ Hamilton SR: Molecular genetics of colorectal carcinoma. *Cancer* 1992, Sep 1; 70 (5 Suppl): 1216-21
- ²⁷ Bakshi AJ, Goldman P, Wright JJ, McBride OW, Epstein AL, Korsmeyer SJ: Cloning the chromosomal breakpoint t (14; 18) of human lymphomas: clustering around JH on chromosome 14 and near a transcriptional unit on 18. *Cell*. 1985 Jul; 41 (3): 899-906; Cleary ML, Smith SD, Sklar J: Cloning and structural analysis of the cDNAs for bcl-2 and a hybrid bcl-2/immunoglobulin transcript resulting from the t (14; 18). *Cell* 1986 Oct 10; 46 (1):19-28
- ²⁸ Hockenbery DM, Nunez G, Millman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ: Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature*. 1990 Nov 22; 348 (6299): 334-6
- ²⁹ Colombel M, Symmans F, Gil S, O'Toole KM, Chopin D, Benson M, Olsson CA, Korsmeyer S, Buttyan R: Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone-refractory human prostate cancers. *Am J Pathol*. 1993 Aug; 143 (2): 390-400
- ³⁰ Rampino N, Yamamoto H, Ionov Y, Li Y, Sawai H, Reed JC, Perucho M: Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Science*. 1997 Feb 14; 275 (5302): 967-9
- ³¹ Hanada M, Aime-Sempe C, Sato T, Reed JC: Structure-function analysis of Bcl-2 protein. Identification of conserved domains important for homodimerization with Bcl-2 and heterodimerization with Bax. *J Biol Chem*. 1995 May 19; 270 (20): 11962-69;
- ³² Kothakota S, Azuma T, Reinhard C, Klippel A, Tang J, Chu K, McGary TJ, Kirschner MW, Kohts K, Kwiathowski DJ, Williams LT: Caspase-3-generated fragment of gelsolin: effector of morphological change in apoptosis. *Science*. 1997 Oct 10; 278 (5336): 294-8
- ³³ Siewert JR, Harder F, Rothmund M: *Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie*. Springer Verlag, Heidelberg, New York 1992, S. 635ff
- ³⁴ Prof. Dr. Teleky B: *Onkologie in der Praxis. ÄrzteWoche Ausgabe 4*, Wien 2000, S. 18
- ³⁵ Siewert JR, Harder F, Rothmund M: *Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie*. Springer Verlag, Heidelberg, New York 1992, S. 635ff
- ³⁶ Pilotto A, Malfertheiner P, Holt PR: *Aging and the Gastrointestinal Tract*. Basel 2003, S. 203 f
- ³⁷ Siewert JR, Harder F, Rothmund M: *Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie*. Springer Verlag, Heidelberg, New York 1992, S. 637 f
- ³⁸ Kastl S, Günther K, Merkel S, Hohenberger W, Ballhausen WG: Erbliches Colonicarcinom ohne Polyposis (HNPCC) ohne Erfüllung der Amsterdam-Kriterien. *Der Chirurg*. 2000; 71: 444-7
- ³⁹ Schwemmler K: *Kolon und Rektum*. In: Koslowski et al.: *Die Chirurgie*. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1999, S. 596
- ⁴⁰ D'Emilia JC, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli NJ: The clinical and genetic manifestations of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Am J Surg*. 1995 Mar; 169 (3): 368-72
- ⁴¹ Mecklin JP, Svendsen LB, Peltomaki P, Vasen HF: Hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol*. 1994 Aug; 29 (8): 673-7
- ⁴² Lynch HT, Watson P, Lanspa SJ, Marcus J, Smyrk T, Fitzgibbons RJ, Kriegler M, Lynch JF: Natural history of colorectal cancer in nonpolyposis hereditary colorectal cancer (Lynch I and II). *Dis Colon Rectum*. 1988 Jun; 31 (6): 439-44
- ⁴³ Bellacosa A, Genuardi M, Anti M, Viel A, Ponz de Leon M: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: review of clinical, molecular genetics, and counselling aspects. *Am J Med Genet*. 1996 Apr 24; 62 (4): 353-64
- ⁴⁴ Bradley BA, Evers M: Molecular advances in the etiology and treatment of colorectal cancer. *Surg Oncol*. 1997 Nov; 6 (3): 143-56
- ⁴⁵ Dietmaier W, Wallinger S, Bocker T, Kullmann F, Fishel R, Ruschoff J: Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer-Res*. 1997 Nov 1; 57 (21): 4749-56
- ⁴⁶ Malkhosyan S, Rampino N, Yamamoto H, Perucho M: Frameshift mutator mutations (letter). *Nature*. 1996 Aug 8; 382 (6591): 499-500
- ⁴⁷ Aaltonen LA, Peltomaki P, Mecklin JP, Jarvinen H, Jass JR, Green SJ, Lynch HT, Watson P, Tallqvist G, Juhola M: Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal patients. *Cancer Res*. 1994 Apr 1; 54 (7): 1645-8
- ⁴⁸ Liu B, Parsons RE, Hamilton SR, Petersen GM, Lynch HT, Watson P, Markowitz S, Willson JK, Green J, de la Chapelle A, et al.: hMSH2 mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds. *Cancer Res*. 1994 Sep 1; 54 (17): 4590-4
- ⁴⁹ Bodmer W, Bishop T, Karran P: Genetic steps in colorectal cancer. *Nat Genet*. 1994 Mar; 6 (3): 217-9
- ⁵⁰ Rampino N, Yamamoto H, Ionov Y, Li Y, Sawai H, Reed JC, Perucho M: Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Science*. 1997 Feb 14; 275 (5302): 967-9

- ⁵¹ Stephenson BM, Finan PJ, Gascoyne J, Garbett F, Murday VA, Bishop DT: Frequency of familial colorectal cancer. *Br J Surg.* 1991 Oct; 78 (10): 1162-6
- ⁵² Cunningham C, Dunlop MG: Molecular genetic basis of colorectal cancer susceptibility. *Br J Surg.* 1996 Mar; 83 (3): 321-9
- ⁵³ Hauser H: Das Kolorektale Karzinom-Teil 1. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen.* 2004; 2 (4): 6-11
- ⁵⁴ Schölmerich J, Bischoff SC, Manns MP: Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1997, S. 290ff
- ⁵⁵ Layer P: Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerungs-Vorsorge bei Risikogruppen. *Deutsches Ärzteblatt* 97, Ausgabe 34-35 vom 28.08.2000, S. A-2234/B-1930/C-1697
- ⁵⁶ Bradley BA, Evers BM: Molecular advances in the etiology and treatment of colorectal cancer. *Surg Oncol.* 1997 Nov; 6 (3): 143-6
- ⁵⁷ Cunningham C, Dunlop MG: Genetics of colorectal cancer. *Br Med Bull.* 1994 Jul; 50 (3): 640-55
- ⁵⁸ Lynch HT, Smyrk TC: Identifying hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1998 May 21; 338 (21): 1537-8
- ⁵⁹ Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, Booker S, Jen J, Giardiello FM, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler KW: Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 1993; 329 (27): 1982-7
- ⁶⁰ Liu B, Parsons RE, Hamilton SR, Petersen G, Lynch HT, Watson P, Markowitz S, Willson JK, Green J, de la Chapelle A, et al.: *hMSH2* mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds. *Cancer Res.* 1994 Sep 1; 54 (17): 4590-4
- ⁶¹ Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J, Baba S, Sasazuki T, Nakamura Y: Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res.* 1992 Jul 15; 52 (14): 4055-7
- ⁶² Schölmerich J, Bischoff SC, Manns MP: Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1997, S. 298f.
- ⁶³ Pricolo VE, Finkelstein SD, Wu TT, Keller G, Bakker A, Swalsky PA: Bland K.I, Prognostic Value of TP53 and K-ras-2 Mutational analysis in stage III carcinoma of the colon. *Am J Surg.* 1996 Jan; 171 (1): 41-6
- ⁶⁴ Klein P, Schlag PM, Stelzner F, Sterk P: Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Urban & Fischer Verlag, München, Jena 2003, S. 57
- ⁶⁵ Schölmerich J, Bischoff SC, Manns MP: Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1997, S. 298f.
- ⁶⁶ Steflitsch W: Ein Überblick über die neusten Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie von Dickdarmkrebs. *Ärzteweche* 18. Jg., Nr. 19, Wien 2004
- ⁶⁷ Schölmerich J, Bischoff SC, Manns MP: Diagnostik in der Gastroenterologie und Hepatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1997, S. 299-305
- ⁶⁸ Spiro HM: Clinical Gastroenterology. McGraw-Hill, Inc. New York u.a. 1993, S. 796-800
- ⁶⁹ Hamelin R, Laurent-Puig P, Olschwang S, Jego N, Thomas G: Association of p53 mutations with short survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1994 Jan; 106 (1): 42-8
- ⁷⁰ Starzynska T, Bromley M, Ghosh A, Stern PL: Prognostic significance of p53 overexpression in gastric and colorectal carcinoma. *Br J Cancer.* 1992 Sep; 66 (3): 558-62
- ⁷¹ Bell SM, Scott N, Cross D, Sagar P, Lewis FA, Blair GE, Taylor GR, Dixon MF, Quirke P: Prognostic value of p53 overexpression and c-Ki-ras gene mutations in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 1993 Jan; 104 (1): 57-64
- ⁷² Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P, Kinzler KW, Vogelstein B, Hamilton SR: Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1994 Jul 28; 331 (4): 213-31
- ⁷³ Laurent-Puig P, Olschwang S, Jego N, Asselain B, Remvikos Y, Girodet J, Salmon RJ, Thomas G: Association of p53 mutations with short survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1994 Jan; 106 (1): 42-8
- ⁷⁴ Leister I, Weith A, Bruderlein S, Cziepluch C, Kangwanpong D, Schlag P, Schwab M: Human colorectal cancer: high frequency of deletions at chromosome 1p35. *Cancer Res.* 1990; 50 (22): 7232-5
- ⁷⁵ Bell SM, Scott N, Cross D, Sagar P, Lewis FA, Blair GE, Taylor GR, Dixon MF, Quirke P: Prognostic value of p53 overexpression in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 1993; 104 (1): 57-64
- ⁷⁶ Benhattar J, Losi L, Chaubert P, Givel JC, Costa J: Prognostic significance of K-ras mutations in colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 1993; 104 (4): 1044-8
- ⁷⁷ Caspary WF, Mösser J, Stein J: Therapie gastroenterologischer Krankheiten. Springer Verlag, Heidelberg 2005, S. 336

- ⁷⁸ Siewert JR, Harder F, Rothmund M: Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2002, S. 642 f
- ⁷⁹ Siewert JR, Harder F, Rothmund M: Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2002, S. 642 f
- ⁸⁰ Kremer K, Lierse W, Platzer W, Schreiber HW, Weller S: Chirurgische Operationslehre. Darm. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2002, S. 249 - 257
- ⁸¹ Kremer K, Lierse W, Platzer W, Schreiber HW, Weller S: Chirurgische Operationslehre. Darm. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1992, S. 260 - 265
- ⁸² Kremer K, Lierse W, Platzer W, Schreiber HW, Weller S: Chirurgische Operationslehre. Darm. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2002, S. 271-273
- ⁸³ Flüe von M, Harder F: Rektumchirurgie. Sphinktererhalt und Rektumersatz. Springer Verlag, N.Y., Berlin, Heidelberg 1997
- ⁸⁴ Kremer K, Lierse W, Platzer W, Schreiber HW, Weller S: Chirurgische Operationslehre. Darm. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1992
- ⁸⁵ Flüe von M, Rothenbühler J, Hellwig A, Beglinger C, Harder F: Sphinktererhaltende Rektumchirurgie bei Tumoren des mittleren und distalen Rektum: Methode, Indikation und Grenzen. Schweiz Med Wochenschr. 1995; 125: 278-94
- ⁸⁶ Flüe von M, Hader F: Rektumchirurgie. Sphinktererhaltung und Rektumersatz. Springer Verlag, 1997, New York, Berlin, Heidelberg.
- ⁸⁷ Fürst A, Burgdorf K, Hutzler L, Jauch K: Neorectal reservoir is not the functional principle of colonic J-pouch: the volume of a short colonic J-pouch does not differ from a straight coloanal anastomosis. Dis Colon Rektum(2002), 45:660-667
- ⁸⁸ Siewert JR, Harder F, Rothmund M: Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2002, S. 643
- ⁸⁹ Moran BJ, Heald RJ: Risk factors for and management of anastomotic leakage in rectal surgery. Colorectal Dis. 2001 Mar; 3 (2):135-7
- ⁹⁰ Brennan S, Pickford I, Evans M, Pollock A: Staples or sutures for colonic anastomoses – a controlled clinical trial. Br J Surg. 1982 Dec; 69(12), 722-724.
- ⁹¹ Kremer K, Lierse W, Platzer W, Schreiber HW, Weller S: Chirurgische Operationslehre. Darm. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1992, S. 13 f
- ⁹² Klaiber C, Metzge A: Manual der Laparoskopischen Chirurgie. Hans Huber Verlag, Bern, Göttingen, Toronto 1995, S. 225-7
- ⁹³ Schoetz DJ: Seminars in Colon & Rectal Surgery Vol 14 No 3. Saunders Company, September 2003, S. 141
- ⁹⁴ Bruce V, MacFadyen: Laparoscopic Surgery of the Abdomen. Springer Verlag, New York 2004, S. 360
- ⁹⁵ Klaiber C, Metzge A: Manual der Laparoskopischen Chirurgie. Hans Huber Verlag, Bern, Göttingen, Toronto 1995, S. 229-31
- ⁹⁶ Bruce V, MacFadyen: Laparoscopic Surgery of the Abdomen. Springer Verlag, New York 2004, S. 360
- ⁹⁷ Klaiber C, Metzge A: Manual der Laparoskopischen Chirurgie. Hans Huber Verlag, Bern, Göttingen, Toronto 1995, S. 234
- ⁹⁸ Schoetz DJ: Seminars in Colon & Rectal Surgery Vol 14 No 3. Saunders Company, September 2003, S. 143
- ⁹⁹ Röher HD, Encke A: Viszeral Chirurgie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1997, S. 401f.
- ¹⁰⁰ Kingham TP, Pachter HL: Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. Journal of American College of Surgeons Elsevier, New York, 2009, 208(2), S. 269-278.
- ¹⁰¹ Kingham TP, Pachter HL: Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. Journal of American College of Surgeons Elsevier, New York, 2009, 208(2), S. 269-278.
- ¹⁰² Siewert JR, Harder F, Rothmund M: Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2002, S. 651
- ¹⁰³ Reding R: Abdominalchirurgie für die Praxis. Band 2. Ueberreuter Wissenschaft, Wien, Berlin 1990, S. 16
- ¹⁰⁴ Röher HD, Encke A: Viszeral Chirurgie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1997, S. 401f
- ¹⁰⁵ Röttscher VM: Die komplizierte Anastomose. Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig 1997, S. 165-9
- ¹⁰⁶ Caspary WF, Mösser J, Stein J: Therapie gastroenterologischer Krankheiten. Springer Verlag, Heidelberg 2005, S. 329

- ¹⁰⁷ Twelves C, Wang A, Noacki MD, et al.: Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jun 30; 352 (26): 2696-704
- ¹⁰⁸ Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al.: A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med.* 2001 Oct 11; 345 (15): 1091-7
- ¹⁰⁹ Caspary WF, Mösser J, Stein J: Therapie gastroenterologischer Krankheiten. Springer Verlag, Heidelberg 2005, S. 330
- ¹¹⁰ André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al.: Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3; 350 (23): 2343-51
- ¹¹¹ Caspary WF, Mösser J, Stein J: Therapie gastroenterologischer Krankheiten. Springer Verlag, Heidelberg 2005, S. 330
- ¹¹² Tumorzentrum Freiburg <http://www.krebs-webweiser.de/Medizin-Info/Leitlinien/Kolorektales-Karzinom.html> Stand vom 11.6.2007
- ¹¹³ Schulmann K, Mangold E, Schmiegel W, Propping P: Wirksamkeit der Krebsfrüherkennung beim hereditären kolorektalen Karzinom ohne Poliposis. *Deutsches Ärzteblatt* 101, Ausgabe 8 vom 20.02.2004, S. A-506/B-421/C413
- ¹¹⁴ Lipska MA, Bisett IP, Parry BR, Merrie AE: Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg.* 2006 Jul; 76 (7): 579-85
- ¹¹⁵ Schwemmler K: Kolon und Rektum. In: Koslowski et al.: Die Chirurgie. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1999, S. 579
- ¹¹⁶ Klein P, Schlag PM, Stelzner F, Sterk P: Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Urban & Fischer Verlag, München, Jena 2003, S. 51
- ¹¹⁷ Klein P, Schlag PM, Stelzner F, Sterk P: Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Urban & Fischer Verlag, München, Jena 2003, S. 51
- ¹¹⁸ Gebhardt Ch, Meyer W, Köhler J, Lippert H, Fahlke J: Kolon und Rektum- bösartige Erkrankungen. In: Lippert H: Praxis der Chirurgie. Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1998, S.728
- ¹¹⁹ Crawford JM MD PhD: Gastrointestinal Cancers, Saunders Elsevier Science Limited, London, Oxford 2003, S.391
- ¹²⁰ Siewert JR, Harder F, Rothmund M: Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2002, S. 635 ff
- ¹²¹ Kann JY, Hsieh JS, Pan YS, Wang WM, Chen FM: Clinical Characteristics of Patients with sporadic colorectal cancer and primary cancer in other organs. *The Kaohsiung journal of medical science* 2006 Nov; 22 (11); 547-553
- ¹²² Kremer K, Lierse W, Platzer W, Schreiber HW, Weller S: Chirurgische Operationslehre. Darm. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1992, S. 238
- ¹²³ Hauser H, Kornprst P, Werkgartner G, Thalhammer M, Mischinger HJ: Das kolorektale Karzinom-Teil II: Diagnose und chirurgische Therapie. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2005; 3 (2): 36-40
- ¹²⁴ Steflitsch W: Ein Überblick über die neusten Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie von Dickdarmkrebs. *Ärztwoche*, 18. Jg, Nr. 19, Wien 2004
- ¹²⁵ Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Yun HR, Kim J, Kim K, Shin YM: Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis.* 2006 Nov.16
- ¹²⁶ Lamerz R, Stieber P: Tumormarker. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2004; 129:2722-2728, DOI: 10.1055/s-2004-836101
- ¹²⁷ Maurer CA, Renzulli P, Kasperek MS, Hager F, Tabrizi SAA, Mazzucchelli L, Büchler MW: Die Rolle der Lymphknoten beim Kolonkarzinom. *Zentralblatt Chirurgie.* 2000; 125:863-869, DOI: 10.1055/s-2000-10055
- ¹²⁸ Tumorzentrum Freiburg <http://www.krebs-webweiser.de/Medizin-Info/Leitlinien/Kolorektales-Karzinom.html> Stand vom 11.6.2007
- ¹²⁹ Korolis DP, Plantaniotis GD, Gondikakis E, Xinopoulou D, Koulaxouzidis GV, Katsilieris J, Vassilopoulos PP: Short-term preoperative radiotherapy is a safe approach for treatment of locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 200; 21: 1-6
- ¹³⁰ The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group, *N Engl J Med* 2004 May 13; 350: 2050-9
- ¹³¹ Rosato L, Mondini G, Serbelloni, Cossavella D, Gulino G: Stapled versus hand sewn anastomosis in elective and emergency colorectal surgery. *G Chir.* 2006 May; 27 (5): 199-204
- ¹³² Prof. Dr. Junginger, Prof. Dr. Lorenz, Interdisziplinärer S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie, Nachsorge des kolorektalen Karzinoms", <http://www.klinik.uni-mainz.de/Algemchir/Leitlinienmanuskript.pdf>, Stand 2004
- ¹³³ Leung KL, Kwok SPY, Law SCW: Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet.* 2004; 363: 1187-97

-
- ¹³⁴ Eckmann C, Kujath P, Schiedeck TH, Shekarriz H, Bruch HP: Anastomotic leakage following low anterior resection: results of a standardized diagnostic and therapeutic approach. *Int J Colorectal Dis.* 2004 Mar; 19 (2):128-33
- ¹³⁵ Lacy AM: Colon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR), Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2005 Jul; 6 (7): 477-84
- ¹³⁶ Law WL, Chu KW, Tung PHM: Laparoscopic colorectal resection: a safe option for elderly patients. *J Am Coll Surg.* 2002 Dec; 195 (6): 768-73
- ¹³⁷ Junghans T, Raue W, Haase O, Neudecker J, Schwenk W: Value of laparoscopic surgery in elective colorectal surgery with "fast-track"-rehabilitation. *Zentralbl Chir.* 2006 Aug; 131 (4): 298-303
- ¹³⁸ Walker KG, Bell SW, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL: Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg* 2004 Aug; 240 (2): 255-9
- ¹³⁹ Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Haller DG, Shepherd LE, Seitz JF, Francini G: A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001 Oct 11; 345 (15): 1091-7
- ¹⁴⁰ Reding R: *Abdominalchirurgie für die Praxis, Band 2; Ueberreuter Wissenschaft, Wien, Berlin 1990, S.16*
- ¹⁴¹ Leung KL, Lai PB, Ho RLK, et al.: Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2000; 231: 506-11