

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

**WELCHE FAKTOREN BEEINFLUSSEN DAS GESAMTÜBERLEBEN BEI
REKTUMKARZINOMEN DER UICC-STADIEN II UND III?**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marion Meindl

2014

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Ayman Agha
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Frank Klebl
Tag der mündlichen Prüfung:	10.12.2014

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	3
1.1 Epidemiologie, Inzidenz, Mortalität.....	3
1.2 Ätiologie.....	4
1.3 Dysplasie-Karzinom-Sequenz.....	6
1.4 Pathologie.....	7
1.5 Anatomie.....	8
1.5.1 Grundlagen.....	8
1.5.2 Gefäßversorgung.....	11
1.5.3 Innervation.....	13
1.5.4 Tumorausbreitung.....	14
1.6 Klassifizierungssysteme.....	15
1.7 Diagnostik.....	20
1.7.1 Präventive Diagnostik.....	20
1.7.2 Präoperative Diagnostik.....	21
1.7.2.1 Klinische Verfahren.....	21
1.7.2.2 Endoskopische und bildgebende Techniken.....	22
1.7.2.3 Tumormarker.....	24
1.8 Chirurgische Therapie.....	25
1.8.1 Operationsprinzipien.....	25
1.8.2 Konventionelle Operationsverfahren.....	28
1.8.3 Laparoskopisch-assistierte Rektumresektion.....	30
1.8.4 Lokale Resektionstechniken.....	31
1.8.5 Postoperative Komplikationen.....	31
1.9 Strahlen- und chemotherapeutische Behandlung.....	32
1.10 Nachsorge.....	35
2 Patienten und Methodik	37
2.1 Familien- und Eigenanamnese.....	38
2.2 Klinische Angaben.....	39
2.3 Präoperative Diagnostik.....	39
2.4 Primärstaging.....	40
2.5 Präoperative Radio(chemo)therapie.....	40
2.6 Intraoperative Daten.....	40
2.7 Postoperative Daten.....	41
2.8 Nachsorge.....	42
3 Ergebnisse	43
3.1 Gesamtüberleben.....	43
3.2 Patientencharakteristika.....	44
3.3 Tumorspezifische Parameter.....	48
3.4 Strahlen- und chemotherapeutische Behandlung.....	54
3.5 Intraoperative Ergebnisse.....	56
3.6 Postoperative Kurzzeitergebnisse.....	60
3.6.1 Histopathologische Ergebnisse.....	60
3.6.2 Perioperative Komplikationen.....	64
3.7 Langzeitergebnisse.....	66
4 Diskussion	70
5 Zusammenfassung	79
6 Literaturverzeichnis	81
7 Abkürzungsverzeichnis	92

8	Abbildungsverzeichnis.....	94
9	Tabellenverzeichnis.....	96
10	Danksagung.....	97

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, Inzidenz, Mortalität

Das kolorektale Karzinom stellt in den westlichen Industrienationen nach wie vor eine der häufigsten Krebserkrankungen dar. Es gilt sowohl in der weiblichen Bevölkerung nach dem Mammakarzinom als auch in der männlichen Bevölkerung nach dem Prostatakarzinom als die zweithäufigste Krebsart. (RKI - Darmkrebs 2012) Mit einer Sterberate von ca. 30.000 Fällen pro Jahr nimmt das kolorektale Karzinom in Deutschland auch Rang zwei unter den krebsbedingten Todesursachen ein. (Klein et al. 2003; Schalhorn et al. 2006) Im Vergleich dazu fallen der Krankheit binnen eines Jahres weltweit ca. 500.000 Menschen zum Opfer. (James et al. 2003) Die Anzahl der Neuerkrankungen lag allein in der Bundesrepublik 2008 bei rund 65.000, was einer Quote von etwa 14% aller Krebsneuerkrankungen entsprach. (RKI - Darmkrebs 2012) Betrachtet man die Entwicklung der Prävalenz zwischen 1990 und 2004, so ist auch hier eine Zunahme zu verzeichnen. Dies ist einerseits auf die wachsende Zahl der Neuerkrankungen sowie auf den demografischen Wandel mit einer Überalterung der Bevölkerung zurückzuführen. Andererseits korreliert dieses Phänomen mit der erhöhten Lebenserwartung von Darmkrebspatienten, was wiederum mit den verbesserten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung des Kolorektumkarzinoms einhergeht. So steigerte sich die relative 5-Jahres-Überlebensrate auf etwa 60% zwischen 2000 und 2004, wohingegen sie Anfang der 80er-Jahre noch 45% betrug. (Bertz et al. 2010)

Außerdem besteht ein exponentieller Zusammenhang zwischen Erkrankungsrisiko und fortschreitendem Alter. Dabei ist bereits bei den über 40-Jährigen ein signifikanter Anstieg der Inzidenz zu beobachten. Weiterhin treten 90% der malignen Dickdarntumoren nach dem 50. und 75% nach dem 65. Lebensjahr auf. (Sterk 2003; Schalhorn et al. 2006)

Was die Unterschiede zwischen den Geschlechtern betrifft, so beträgt das Risiko im Lauf des Lebens eine maligne Neubildung des Kolorektums zu entwickeln bei einem Mann 4,3%, bei einer Frau 2,8%. (Schulmann et al. 2004) Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei Männern 2008 bei 71 Jahren und bei Frauen bei 75 Jahren. (Kaatsch et al. 2012)

Die Krankheitsprognose und die Überlebenswahrscheinlichkeit hängen allerdings nicht allein von den individuellen Voraussetzungen des Patienten, wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen oder

genetische Prädisposition ab. Darüber hinaus spielen auch tumorspezifische Faktoren, wie die Lokalisation oder die Differenzierung des Karzinoms, Komplikationen und nicht zuletzt eine adäquate Diagnostik und Therapie, eine entscheidende Rolle. Das Ziel dieser Arbeit war daher, den Einfluss unterschiedlicher Parameter auf das Gesamtüberleben zu untersuchen. Das Hauptaugenmerk lag hierbei zum einen auf dem ASA-Status und der Höhenlokalisierung des Tumors und zum anderen auf dem Operationsverfahren und der Art der Radio(chemo)therapie.

1.2 Ätiologie

Bei der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms geht man von einem multifaktoriellen Geschehen aus, das durch exogene und endogene Einflüsse getriggert wird.

Zu den äußeren Faktoren zählt zum einen die Ernährung; wobei, obgleich hierzu die Datenlage widersprüchlich ist, eine ballaststoffreiche Ernährung mit ausreichend Obst und Gemüse sowie die Aufnahme von Kalzium und Folsäure das Darmkrebsrisiko offensichtlich reduzieren. Ein hoher Konsum von rotem und verarbeitetem Fleisch wirkt sich hingegen negativ aus. Zum anderen scheint eine Adipositas und/oder ein Bewegungsdefizit, der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms Vorschub zu leisten. Dies unterstreicht die Tatsache, dass übergewichtige, körperlich inaktive Menschen doppelt so häufig an einem Kolonkarzinom erkranken. Dabei steigt das Risiko, ein kolorektales Malignom zu entwickeln ab einem BMI von $>25 \text{ kg/m}^2$ deutlich an und wächst linear mit der Zunahme des Bodymaßindex. Bei Männern ist dieser Zusammenhang stärker ausgeprägt. (Schmiegel et al. 2008; Pox et al. 2013)

Ferner gelten Nikotin- und Alkoholabusus, vor allem in Verbindung mit Folsäuremangel, als prädisponierend für die Entstehung eines Karzinoms, wobei die Kombination aus Alkohol und Tabak die Wirkung synergistisch verstärkt. (Schmiegel et al. 2008)

Darüber hinaus wird eine Schadstoffexposition mit Asbest bzw. Nitrosaminen als potentieller Risikofaktor diskutiert. (Erbar 2002)

Was die endogenen Aspekte betrifft, sind zunächst hereditäre Einflussgrößen, wie z.B. eine positive Anamnese hinsichtlich des Auftretens maligner Kolorektumtumoren in der Familie, zu erwähnen; wenngleich der Großteil der kolorektalen Karzinome sporadisch, also ohne familiäre Prädisposition, auftritt. (Williams und Bedenne 1990) Hierbei erkranken Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom im Mittel zwei- bis dreimal häufiger an Darmkrebs. Wenn die Diagnose vor dem 60. Lebensjahr gestellt wird und/oder ein weiterer Verwandter ersten Grades betroffen ist, steigt das Risiko an einem Kolorektumkarzinom zu erkranken um das drei- bis vierfache. Im

Gegensatz dazu ist die Gefahr bei Verwandten zweiten Grades nur gering erhöht. (Schmiegel et al. 2008)

Ferner sind Träger hereditärer Syndrome in hohem Maß gefährdet, ein Malignom des Enddarms auszubilden. Zu dieser Gruppe genetisch bedingter Krankheiten zählen die seltenen polypösen Formen wie beispielsweise die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), aus der 1% der kolorektalen Karzinome hervorgeht. (Sterk 2003) Die FAP ist durch das Auftreten von mehr als hundert Adenomen in sehr jungen Jahren charakterisiert sowie durch bestimmte Symptome wie Schmerzen, Diarrhö und Blutungen, die sich in der Regel jedoch erst zu Beginn der 3. Lebensdekade manifestieren. Angesichts der Tatsache, dass nahezu 100% der Betroffenen an einem Kolorektumkarzinom erkranken, gilt das FAP als eine obligate Präkanzerose. Dabei liegt das Durchschnittsalter für die Entwicklung eines malignen Tumors bei 39 Jahren. (Stephenson et al. 1991)

Hiervon gilt es, die nicht-polypösen Arten wie das hereditäre non-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC) oder Lynch-Syndrom zu unterscheiden, aus dem 10% aller kolorektalen Karzinome entstehen. Dabei liegt, genauso wie bei der FAP, ein autosomal-dominanter Erbgang zu Grunde. (Sterk 2003) Das HNPCC ist weiterhin durch das gehäufte Auftreten relativ großer Adenome, vorzugsweise im Bereich des proximalen Kolons, gekennzeichnet. (Bellacosa et al. 1996) Die Mehrzahl der Malignome treten zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf. (Mecklin et al. 1994) Darüber hinaus gelten chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie die Colitis ulcerosa oder der Morbus Crohn als prädisponierend für die Ausbildung eines malignen Tumors, wobei im Fall der Colitis ulcerosa Ausmaß und Dauer der Krankheit von Bedeutung sind. So beträgt das Entartungsrisiko bei einer Pankolitis zehn Jahre nach der Erstmanifestation 2%, erhöht sich nach 20 Jahren auf 9% und nach 30 Jahren auf 18 %. Allerdings kann die Prognose sowohl durch eine medikamentöse Therapie mit Aminosulfaten als auch durch regelmäßige endoskopische Kontrollen und frühzeitige chirurgische Intervention entscheidend verbessert werden. Beim Morbus Crohn schätzt man das Entartungspotential geringer ein, wenngleich konkrete Aussagen auf Grund inhomogener und vergleichsweise weniger Studien problematisch sind. (Schmiegel et al. 2008) Einen weiteren Risikofaktor stellt die Präsenz von Adenomen des Darmes, die auch als Polypen bezeichnet werden, dar. Diese benignen epithelialen Neoplasien treten bei gut 30% der 50-Jährigen und bei 50% der 70-Jährigen, die sich einer endoskopischen Untersuchung unterziehen, auf und gelten als Präkanzerose. (Caspary et al. 2005) Bei den Testpersonen einer Studie entarteten beispielsweise 2,5% der unbehandelten Adenome nach 5 Jahren, 5% nach 10 Jahren und 24% nach 20 Jahren. (Stryker et al. 1987) Dabei scheint einerseits, die Anzahl sowie die Größe der Precursorläsionen eine Rolle zu spielen. Dies belegen Daten, bei denen die Gefahr einer malignen

Transformation ab einem Durchmesser von mehr als einem Zentimeter um das vierfache bzw. ab einer Menge von drei und mehr Adenomen um das vier- bis sechsfache steigt. (Schmiegel et al. 2008) Andererseits sind auch der Grad der Dysplasie sowie der histologische Typ von Bedeutung. So weist das villöse Adenom gefolgt vom tubulovillösen Adenom das größte Entartungspotential auf, wohingegen von der tubulären Form das geringste Risiko für eine maligne Veränderung ausgeht. (Herzog 1994)

1.3 Dysplasie-Karzinom-Sequenz

Die Mehrzahl der kolorektalen Karzinome tritt sporadisch in Erscheinung, das heißt ohne familiäre Vorgeschichte, während lediglich ein Anteil von 10-15% hereditärer Herkunft ist. Dennoch haben die Forschungsergebnisse zur Pathogenese des FAP- und des HNPCC-Syndroms auch wesentlich zum Verständnis der Karzinomentstehung bei der sporadischen Form beigetragen. (Schalhorn et al. 2001; Schalhorn et al. 2006)

In den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts prägte der amerikanische Arzt Bert Vogelstein den Begriff der „Adenom-Karzinom-Sequenz“, der mittlerweile in „Dysplasie-Karzinom-Sequenz“ geändert wurde und abgesehen von Adenomen nun auch andere epitheliale Neoplasien als Vorläuferläsionen eines Kolorektumkarzinoms erfasst. (Hermanek 1992) Das Konzept basiert auf einem molekulargenetischen Modell, bei dem es durch Genmutation bzw. -deletion zu überschießendem Zellwachstum im Bereich der Darmwand kommt. Dies kann zur kontinuierlichen Umwandlung der gesunden Darmschleimhaut in ein Adenom und schließlich in ein kolorektales Karzinom führen. Dabei ging Vogelstein von einem mehrstufigen Verlauf aus, bei dem die Veränderung bestimmter Gene für bestimmte Schritte in der Karzinogenese verantwortlich ist. (Fearon und Vogelstein 1990) So wird im frühen Stadium der Adenomentstehung durch die Inaktivierung des auf Chromosom 5q lokalisierten APC-Tumorsuppressorgens das Gleichgewicht von Zellbildung und Apoptose in der Darmmukosa gestört, was letztendlich eine unkontrollierte Zellproliferation zur Folge hat. (Schalhorn et al. 2001) Das mutierte APC-Gen ist sowohl bei sporadisch vorkommenden Darmtumoren als auch bei der FAP von Bedeutung und tritt bei 60% der kolorektalen Karzinome und bei 63% der Adenome auf. (Hamilton 1992) Veränderungen des K-Ras-Onkogens, das sich auf dem kurzen Arm des 12. Chromosoms befindet, sorgen für ein klonales Wachstum von Adenomzellen. (Vogelstein et al. 1988) Sie treten v.a. bei Adenomen, die größer als 1 cm sind, auf, bei kleinen Adenomen dagegen nur in 10% der Fälle. Diese Veränderungen sind bei bis zu 50% der

Kolorektumkarzinome zu beobachten. (Schmiegel 1991; Schalhorn et al. 2001) In späteren Phasen der Entartung spielen insbesondere Aberrationen des p53-Gens auf Chromosom 17p und des DCC-Gens auf Chromosom 18q, das die Wechselbeziehungen der Zellen untereinander sowie zwischen Zellen und Matrix beeinflusst, eine Rolle. (Hamilton 1992) Die Deletion des DCC-Gens ist bei der Hälfte der Adenome mit einem Durchmesser größer 2 cm sowie bei Adenomen mit ausgeprägten Dysplasien und bei 70% der kolorektalen Karzinome zu finden. Währenddessen kommen defekte bzw. fehlende p53-Suppressorgene v.a. bei Karzinomen, genauer gesagt bei ca. 75% der Karzinome und nur bei etwa 25% der Adenome, vor. (Schmiegel 1991; Schalhorn et al. 2001) Die Aufgaben des p53-Gens beinhalten u.a. die DNS-Synthese und -Reparatur. Daneben besitzt es auch die Fähigkeit, bei einer Schädigung der DNS in den Teilungszyklus der Zelle einzugreifen bzw. bei irreparablen Defekten, die gezielte Apoptose der Zelle zu veranlassen. (Kikuchi-Yanoshita et al. 1992)

1.4 Pathologie

Die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2000 beschreibt verschiedene histologische Arten von kolorektalen Tumoren. Hierbei gilt das Adenokarzinom mit bis zu 90% als das häufigste Malignom. Daneben existieren die muzinösen Adenokarzinome, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 10-15% auftreten sowie die Siegelringkarzinome mit einer Häufigkeit von 1%. Eine eher untergeordnete Rolle spielen seltene Tumore wie das adenosquamöse, das kleinzellige und das undifferenzierte Karzinom. Dasselbe gilt für Karzinoide und im Bereich des Rektums für Melanome sowie Plattenepithel- und Spindelzellkarzinome. (Schalhorn et al. 2001; Kreis et al. 2006; Willis und Schumpelick 2010)

Was die Makroskopie betrifft, so differenziert man zwischen der ulzerösen, der polypoiden, der zirkulären und der diffusen Wachstumsform. Dabei besitzen ulzeröse Karzinome das für einen malignen Tumor typische Erscheinungsbild mit erhabenem Randwall und zentraler nekrotischer Zone. Weiterhin sind sie durch eine tiefe Infiltration der Darmwand sowie eine frühzeitige lymphogene Metastasierung charakterisiert. Die polypoide Form weist hingegen ein weniger invasives Tiefenwachstum auf und imponiert durch seine gelappte Struktur wie die Oberfläche eines Blumenkohls. Die bevorzugte Lokalisation sind das Zökum und das Colon ascendens. Das zirkuläre Karzinom zeichnet sich durch sein exulzerierendes Wachstum entlang der Zirkumferenz des Darmlumens aus, wodurch es häufig Stenosen verursacht. Beim selten auftretenden diffusen Typ ist

hingegen ein lineares Ausbreitungsmuster sowie ein relativ geringes Tiefenwachstum zu beobachten. (Ritz und Buhr 2010)

Darüber hinaus existiert histologisch noch die Unterscheidung zwischen Low-Grade- und High-Grade-Tumoren. Zu den High-Grade-Tumoren, die tendenziell eine ungünstigere Prognose, was den Krankheitsverlauf betrifft, haben, zählen neben schlecht differenzierten muzinösen und nicht-muzinösen Adenokarzinomen auch Siegelringkarzinome sowie kleinzellige und undifferenzierte Karzinome. (Willis und Schumpelick 2010)

1.5 Anatomie

1.5.1 Grundlagen

Von den kolorektalen Karzinomen haben 34% ihren Sitz im Zökum und Colon ascendens, 15% im Colon transversum, 9% im Colon descendens und allein 60% befinden sich im Rektum bzw. 80% im Rektum und Sigma. (Schalhorn et al. 2001; Sterk 2003)



Abbildung 1: Lokalisation kolorektaler Karzinome im Kolon und Rektum (Veranschaulichung der Häufigkeitsverteilung an Hand der Punktedichte) (Reichart 2009)

Formell betrachtet werden Tumore, deren proximale Begrenzung gemessen mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist, als Rektumkarzinome

klassifiziert, wohingegen man bei einer Spanne von mehr als 16 cm von einem Kolonkarzinom spricht. (Fielding et al. 1991)

Das Rektum umfasst einen etwa 15-20 cm langen Abschnitt des Enddarms, der ventral des dritten Sakralwirbels aus dem Colon sigmoideum entspringt. Im kranialen Bereich ist es zur Ampulla recti erweitert und mündet an den Columnae anales, die mit ihrer horizontalen Anordnung die sogenannte Linea dentata bilden, in den Canalis analis. In der Sagittalen weist das Rektum als Folge der Form des Os sacrum eine nach hinten konvexe Krümmung auf, die Flexura sacralis.

(Hildebrandt und Pschyrembel 1998; Moll und Moll 2005)

Das Rektum ist wie alle Beckenorgane von der Fascia pelvis visceralis (Fascia propria recti) überzogen. Diese bildet ventral und laterodorsal Ausstülpungen (vordere und hintere Grenzlamelle des Rektums), die den Mastdarm im anterioren und lateroposterioren Bereich umfassen.

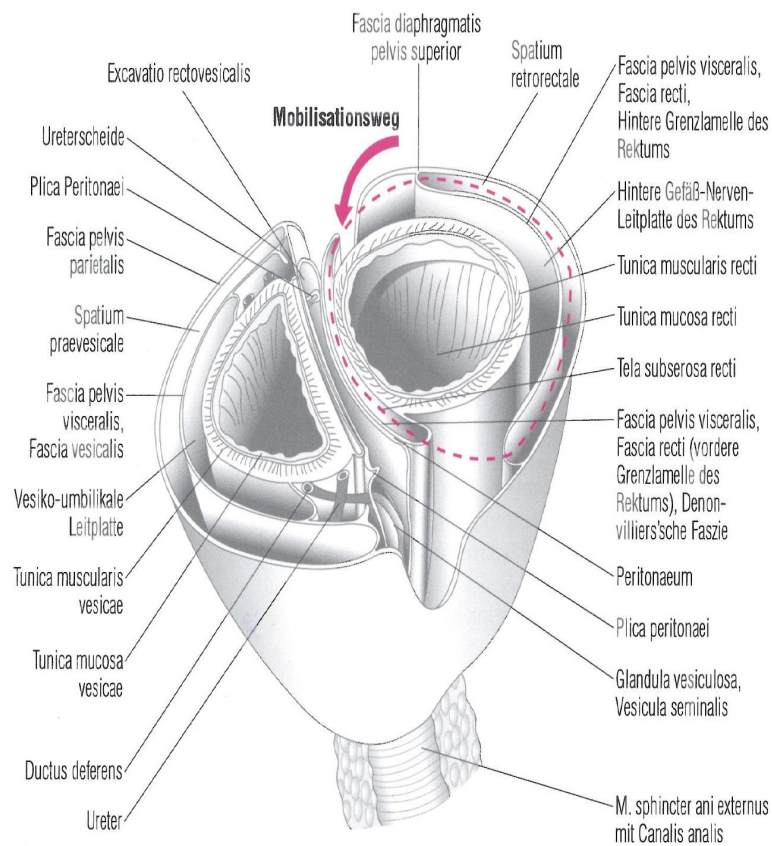


Abbildung 2: Faszien des Rektums mit Präparationsebene (rot eingezeichnet) im Querschnitt (Klein 2003)

Die hintere Grenzlamelle des Rektums (posteriore Fascia propria recti) geht sowohl laterodorsal als

auch kaudal, und zwar 3-5 cm oberhalb der anorektalen Grenze, in das parietale Blatt der Fascia pelvis über. Diese Bindegewebsschicht, die auch als Fascia diaphragmatica pelvis superior bezeichnet wird, kleidet die Innenseite des Beckenbodens mit den darunterliegenden Gefäß- und vegetativen Nervengeflechten aus. Der kaudale Umschlagsbereich von Fascia pelvis visceralis und parietalis stellt gleichzeitig die untere Begrenzung des Raumes zwischen den beiden Blättern, dem sogenannten Spatium retrorectale, dar. Das bindegewebsreiche Spatium retrorectale bietet sich bei der Rektumresektion hervorragend als Präparationsebene an, da es kaum Gefäße und Nerven enthält.

Das Urogenitalsystem besitzt ebenso eine vordere und eine hintere Grenzlamelle, die beim Mann zusammen mit der anterioren Grenzlamelle des Rektums das vordere Blatt der Denonvillier-Faszie bildet. Unmittelbar ventral befinden sich Harnblase, Prostata und Samenbläschen sowie zahlreiche Gefäß- und Nervenbündel. Deshalb sollte diese feine Bindegewebsschicht, soweit es die Ausdehnung des Tumors zulässt, bei der Operation respektiert werden, andernfalls besteht das Risiko einer irreversiblen sexuellen Dysfunktion. Bei der Frau ist die Denonvillier-Faszie mit dem Septum rectovaginale gleichzusetzen.

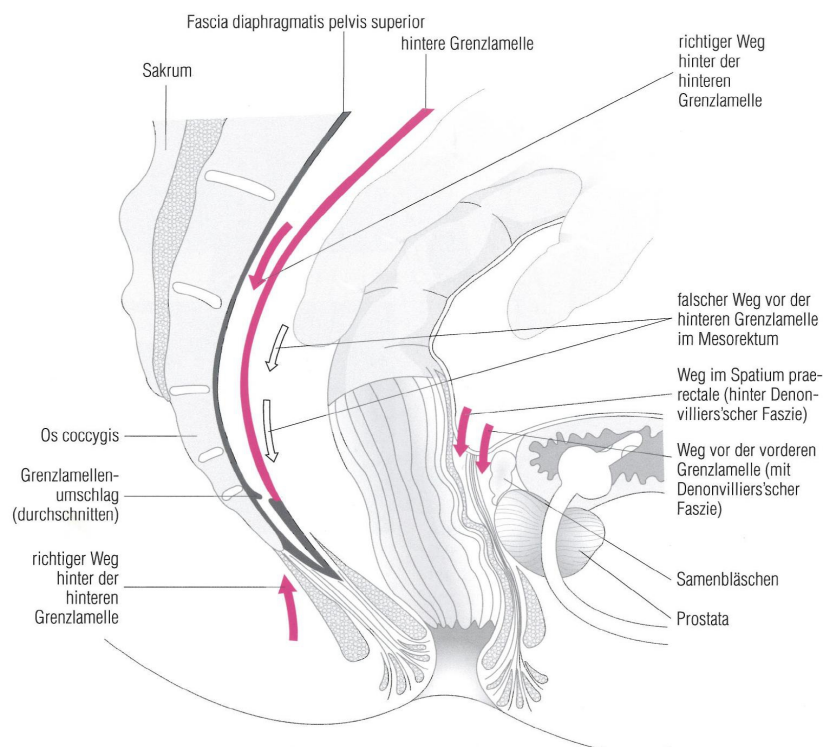


Abbildung 3: Mobilisationsweg des Rektums im Sagittalschnitt (Klein 2003)

Die Grenzfaszien fungieren lange Zeit als Schutzbarrieren gegenüber der Ausbreitung des Tumors auf benachbarte Organe und Gewebe und werden erst bei fortgeschrittenen malignen Prozessen überwunden. (Becker und Liersch 2006; Stelzner 2003; Willis und Schumpelick 2010)

Eine weitere anatomische Struktur, die für das chirurgische Vorgehen eine zentrale Rolle spielt, ist der mesenteriale Fettkörper des Rektums, das Mesorektum. Es umgibt den Mastdarm dorsolateral und reicht nicht ganz bis zum Ende des Rektumschlauches; das untere Viertel ist frei von Fettgewebe. Gegenüber der Beckenhinterwand wird es durch die posteriore Fascia propria recti abgegrenzt. Außerdem enthält das Mesorektum eine große Anzahl an Blut- und Lymphgefäßen und gilt als bevorzugter Ort für die sogenannten Satelliten. Hierbei handelt es sich um mikroskopisch kleine, versprengte Tumorausläufer, die unabhängig von Lymphknoten, v.a. im Bereich von Lymphbahnen, kleinen Venen und Perineuralräumen anzutreffen sind. Aus diesem Grund stellt die partielle mesorektale Exzision (PME) bzw. bei tiefsitzenden Tumoren die totale mesorektale Exzision (TME) einen obligatorischen Bestandteil in der chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms dar. (Willis und Schumpelick 2010)

1.5.2 Gefäßversorgung

Die arterielle Versorgung des Rektums wird in erster Linie über die singuläre A. rectalis superior sowie über die paarig angelegten Aa. rectalis media und rectalis inferior, die Äste der rechten und linken A. iliaca interna sind, gewährleistet. Die A. rectalis superior, die aus der A. mesenterica inferior entspringt, verläuft unterhalb des Peritoneums in Richtung kleines Becken und nähert sich von dorsal dem Rektum. Sie ist für die Durchblutung des kranialen Rektumdrittels und des M. levator ani verantwortlich. Zudem versorgt sie das arterielle Schwellkörpersystem (Corpus cavernosum recti und ani), das bei geschlossenem Analkanal erigiert ist und für die Feinregulation der Kontinenz zuständig ist. Die A. rectalis media und die A. rectalis inferior ziehen oberhalb des M. levator ani entlang und erreichen das Rektum von lateral. Die A. rectalis media liefert arterielles Blut für das mittlere und untere Rektumdrittel, während die A. rectalis inferior, die aus der A. pudenda interna hervorgeht, den Analkanal und die Anahaut sowie die Sphinktermuskulatur versorgt.

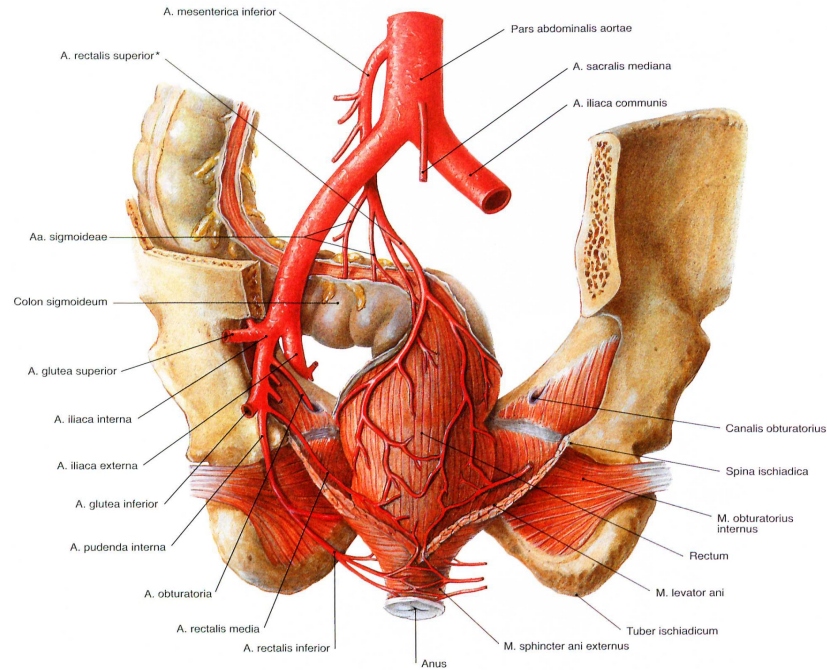


Abbildung 4: Arterien des Mastdarms (von dorsal) (Sobotta und Putz 2007)

Die Vv. rectales inferiores und Vv. rectales mediae gelangen entsprechend über die V. iliaca interna zur V. cava inferior. Die unpaare V. rectalis superior zieht Richtung V. mesenterica inferior, die wiederum in die V. portae mündet. Über Anastomosen im Bereich des Plexus venosus rectalis, der seinerseits in die V. rectalis superior übergeht, besteht eine direkte Verbindung zwischen dem System der V. portae und dem der V. cava inferior. (Stelzner 2003; Zilles und Tillmann 2010; Sobotta und Putz 2007)

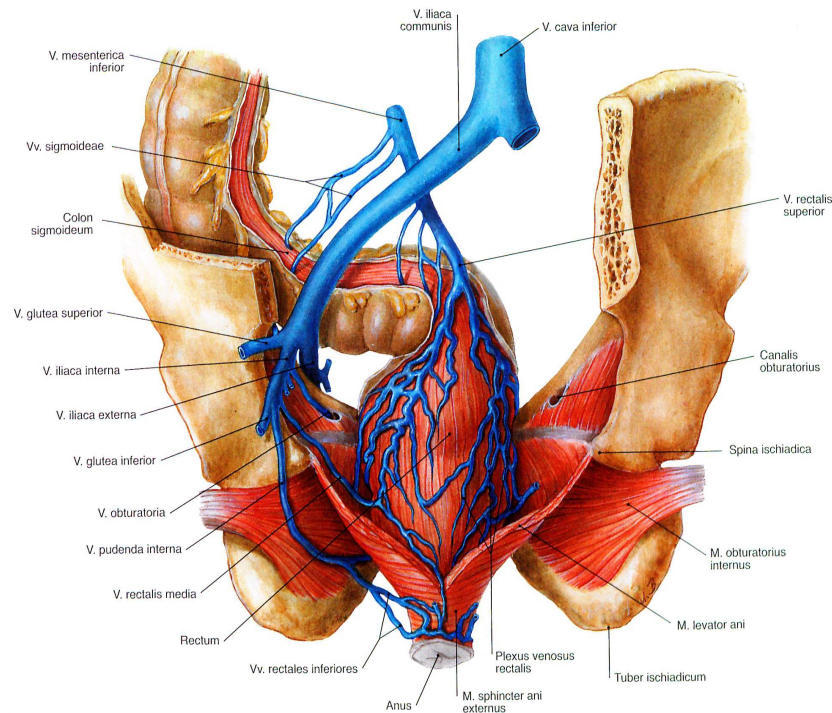


Abbildung 5: Venen des Mastdarms (von dorsal) (Sobotta und Putz 2007)

1.5.3 Innervation

Die Organe des kleinen Beckens und somit auch das Rektum werden sowohl vom somatischen als auch vom vegetativen Nervensystem versorgt.

Für die autonome Innervation des Rektums sind im Wesentlichen der Plexus hypogastricus superior (N. praesacralis), der auf Höhe der Aorta abdominalis liegt, die Nn. hypogastrici und der Plexus hypogastricus inferior (Plexus pelvicus) verantwortlich. Die sympathischen Nn. hypogastrici, die zwischen Fascia präsaacralis und Fascia propria rectalis verlaufen, verbinden den Plexus hypogastricus superior mit dem Plexus hypogastricus inferior und versorgen diesen mit sympathischen Efferenzen aus dem Plexus hypogastricus superior. Seine parasympathischen efferenten Anteile erhält der Plexus pelvicus aus den Nn. splanchnici pelvici (Nn. erigentes), die aus dem 2.-4. Sakralsegment entspringen. Fasern dieser Nerven erreichen ventral der Denonvillier-Faszie Prostata und Samenbläschen sowie die Urethra und befinden sich somit, wie bereits oben erwähnt, in unmittelbarer Nachbarschaft zum Mastdarm. Deshalb sollte bei der operativen Therapie besonderes Augenmerk auf die Schonung dieser wichtigen nervalen Strukturen gelegt werden.

Der Plexus rectalis, der ebenfalls efferente sympathische und parasympathische Fasern des N. pelvicus enthält, innerviert das Rektum und die glatte Muskulatur des autonomen M. sphincter ani internus, der hauptverantwortlich für die Kontinenz ist. Er ist natürlicherweise kontrahiert und erschlafft nur bei der Defäkation.

Die somatischen Efferenzen des N. pudendus, der aus dem 3. und 4. Sakralsegment hervorgeht, versorgen als Nn. rectales inferiores die quergestreiften Mm. sphincter ani externus und levator ani sowie den Analkanal. Der M. levator ani und der M. sphincter ani externus unterstützen durch ihren Ruhetonus die Kontinenz und sind in der Lage den Stuhldrang durch starke Kontraktion willkürlich zurückzuhalten. Außerdem spielt der M. levator ani eine wichtige Rolle für die Stabilisierung der Beckenorgane.

Die afferenten Nervenbahnen gelangen über diverse Verzweigungen schließlich zu den sympathischen (Th11-L3) und parasympathischen (S2-5) Zentren des Rückenmarks. (Zilles und Tillmann 2010; Stelzner 2003; Netter 2000)

1.5.4 Tumorausbreitung

Grundsätzlich lassen sich im Bereich des Mastdarmes vier Arten der Metastasierung unterscheiden. Das lokale Tumorwachstum ist auf die Darmwand begrenzt und kann im weiteren Verlauf per continuitatem auf benachbarte Strukturen und Organe, wie beispielsweise das perirektale Fettgewebe, die Prostata bzw. die Vagina übergreifen. Fortgeschrittene retroperitoneal gelegene Karzinome können bei einem Durchbruch in die Serosa auch eine Peritonealkarzinose hervorrufen. Dabei weist das Wachstum im Bereich der Rektumwand größtenteils ein zirkuläres und infiltrierendes Muster entlang der intramuralen Lymphbahnen auf, während eine longitudinale Ausbreitung eher selten zu beobachten ist. (Erbar 2002; Willis und Schumpelick 2010)

Außerdem besteht die Möglichkeit, dass sich das Malignom über die Lymphgefäße im Körper verteilt. Bei einem Befall der Tunica muscularis mucosae bzw. der Tunica submucosa kann es über das lymphatische System, das dem Verlauf der versorgenden Arterien folgt, zu einer Aussaat von Tumorzellen kommen. Dies bedeutet bei den Karzinomen des oberen Rektumdrittels (12 bis 16 cm ab Anokutanlinie) eine Streuung nach kranial entlang der A. rectalis superior und der A. mesenterica inferior in die mesenterialen und paraaortalen Lymphknoten. Bei den Karzinomen des mittleren Drittels (8 bis 12 cm ab Anokutanlinie) folgen die Lymphabflusswege ebenfalls der A. rectalis superior und A. mesenterica inferior nach kranial oder der A. rectalis media nach lateral in Richtung

A. iliaca interna und Nodi lymphatici iliaci interni. Währenddessen existieren bei den tiefsitzenden Rektumtumoren (4 bis 8 cm ab Anokutanlinie) drei Metastasenstraßen; zum einen entlang der A. rectalis superior nach kranial sowie entlang der A. rectalis media und der A. rectalis inferior nach lateral, zum anderen über die analen und perianalen Lymphgefäße zu den inguinalen Lymphknoten. Hierbei ist allerdings anzumerken, dass die lymphatische Drainage hauptsächlich, im oberen und mittleren Rektumdrittel sogar fast ausschließlich, in kranialer Richtung über die A. rectalis superior erfolgt. Im unteren Drittel besitzt auch die lymphatische Ausbreitung über die A. rectalis inferior eine gewisse Bedeutung. Eine lymphatische Absiedlung der Tumorzellen nach distal ist hingegen nur in etwa 6-8% der Fälle zu verzeichnen, z.B. bei proximalem Diffusionshindernis, fortgeschrittenen Tumorstadien oder geringem Differenzierungsgrad. (Siebeck et al. 2001; Müller 2003; Willis und Schumpelick 2010; Netter 2000; Sterk 2003)

Eine weitere Form der Metastasierung stellt die diskontinuierliche Verbreitung der oben erwähnten Satelliten dar. Diese isolierten Tumorzellen treten im Mesorektum meist lateral und z.T. auch distal des Primärtumors in Erscheinung. Selten sind sie in der Tunica submucosa und Tunica muscularis propria anzutreffen. Des Weiteren beobachtet man sie häufig bei Malignomen mit ausgeprägtem Lymphknotenbefall und schlechter Differenzierung. Das Problem der Satelliten ist die Tatsache, dass sie, bezogen auf das histologische Präparat, noch bis zu 4 cm aboral der Tumoruntergrenze vorkommen können. (Willis und Schumpelick 2010)

Die Fernmetastasierung findet auf hämatogenem Wege statt, indem die Tumorzellen über das venöse System zu entfernteren Organen gelangen. Dabei besteht ein enger Zusammenhang zwischen Fernmetastasierung und Infiltrationstiefe bzw. Differenzierungsgrad des Primärtumors. Der Großteil der Filiae manifestiert sich in der Leber (75%) und in der Lunge (15%), während das Skelett (5%) und das Gehirn eher selten betroffen sind. Hierbei ist zu beachten, dass tiefsitzende Rektumkarzinome die Tendenz aufweisen, über die Vv. rectales inferiores und mediae, die V. cava inferior und das rechte Herz in die Lunge zu streuen. Wohingegen die Metastasierung beim Rest der kolorektalen Karzinome bevorzugt entlang der Pfortader in Richtung Leber erfolgt. (Sterk 2003; Netter 2000; Wikipedia 2013b; Willis und Schumpelick 2010)

1.6 Klassifizierungssysteme

Um pathohistologische Befunde zu interpretieren und einheitlich zu bewerten bzw. um Prognosen und Therapieentscheidungen zu treffen, schuf man in der Vergangenheit Klassifizierungssysteme.

Diese untergliedern maligne Tumore in bestimmte Stadien (Staging). Hierbei hat sich im Wesentlichen, mit Ausnahme des angloamerikanischen Raumes, wo die Einteilung nach Dukes aus den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts noch weit verbreitet ist, das Schema der Union International Contre le Cancer (UICC) durchgesetzt. Dieses teilt das kolorektale Karzinom auf der Grundlage der TNM-Klassifikation in bestimmte Stadien ein.

Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I	T1, T2	N0	M0	Dukes A
Stadium IIa	T3	N0	M0	Dukes B
Stadium IIb	T4	N0	M0	Dukes B
Stadium IIIa	T1, T2	N1	M0	Dukes C
Stadium IIIb	T3, T4	N1	M0	Dukes C
Stadium IIIc	jedes T	N2	M0	Dukes C
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1	

Tabelle 1: UICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (2003) und Dukes-Klassifikation (1932) (Sterk 2003)

Die erste TNM-Klassifikation für kolorektale Karzinome wurde 1966 beschrieben. Die aktuelle 7. Auflage der UICC existiert seit 2010 und gilt in Europa als das Standardklassifizierungssystem. In dieser Arbeit wurde mit der 6. Auflage aus dem Jahr 2003 gearbeitet, wobei in der 7. Auflage abgesehen vom Wegfall der MX- bzw. der pMX-Kategorie keine Änderungen für das kolorektale Karzinom vorgenommen wurden. Die TNM-Klassifikation berücksichtigt prätherapeutisch klinische und röntgenologische genauso wie endoskopische und pathohistologische Befunde und stellt damit ein unverzichtbares Instrument für die Therapieplanung dar. (Sterk 2003) Dabei bezieht sich T (Tumor) auf die lokale Ausbreitung und Eindringtiefe des Primärtumors und N (Nodes) auf das Vorhandensein bzw. die Anzahl regionärer Lymphknotenmetastasen. Im Gegensatz dazu beschäftigt sich die M-Kategorie (Metastasen) mit der Präsenz von Fernmetastasen. (Schalhorn et al. 2006; Kreis et al. 2006; Wittekind 2003; Wittekind und Oberschmid 2010) Entsprechende Indizes spiegeln den Grad der Tumordinfiltration, die Anzahl der befallenen Lymphknoten bzw. das Vorhandensein von Filiae wider.

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikolisches bzw. perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert Nachbarorgane und/oder viszerales Peritoneum

Tabelle 2: T-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (UICC 2003) (Wittekind 2003)

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

Tabelle 3: N-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (UICC 2003) (Wittekind 2003)

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 4: M-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (UICC 2003) (Wittekind 2003)

Weiterhin ermöglicht die Verwendung bestimmter Präfixe eine zeitliche Differenzierung der Befunde. Die Ergänzung c repräsentiert beispielsweise einen präoperativen klinischen Befund, während ein vorangestelltes p für einen Befund nach histologischer Aufarbeitung einer Biopsie bzw. eines Operationsresektates steht. Ein zusätzliches y beschreibt den Zustand nach neoadjuvanter Strahlentherapie und reflektiert somit auch den Therapieerfolg. (Wikipedia 2013a)

Eine noch präzisere Darstellung des strahlen- bzw. chemotherapeutischen Effekts liefert die Grade-of-Regression-Klassifikation nach Dworak aus dem Jahr 1997, kurz GR-Klassifikation, die auf der

Basis des OP-Resektates das Regressionsverhalten des Tumors nach neoadjuvanter Radiochemotherapie charakterisiert . (Dworak et al. 1997)

Grad 0	keine Regression
Grad 1	Prädominanz der Tumorzellen über die peritumorale Fibrose und Strahlenvaskulopathie
Grad 2	Prädominanz der Fibrose über die Tumorzellnester, diese sind jedoch in der Übersichtsvergrößerung mühelos erkennbar
Grad 3	Fibrose mit wenigen, nur in stärkerer Vergrößerung erkennbaren Tumorzellnestern
Grad 4	Absenz von Tumorzellen

Tabelle 5: Regressionsgrade nach Dworak (1997) (Dworak et al. 1997)

Wie oben erwähnt besitzt das Staging der UICC auch nach kurativer Entfernung des Tumors eine wichtige Bedeutung für die Prognose bezüglich des Langzeitüberlebens. So ergeben sich auf der Grundlage statistischer Berechnungen für die Stadien I und II 5-Jahres-Überlebensraten von 90-100% bzw. von 78%, wohingegen die Zahlen für Stadium III und IV mit 54 bzw. 6% bereits deutlich schlechter ausfallen. (Sterk 2003)

In der klinischen Routine wird das Staging durch das Grading, bei dem der zytologische und histologische Differenzierungsgrad des Resektates eruiert wird, ergänzt. Dabei ist festzuhalten, dass mit sinkendem Differenzierungsgrad das Progressionspotential des Tumors ansteigt und sich somit die Prognose der Erkrankung verschlechtert.

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tabelle 6: Histologisches Grading des kolorektalen Karzinoms (UICC 2003) (Wittekind 2003)

1999 mit der Einführung der R-Klassifikation wurde ein Parameter entwickelt, der die

Operationsradikalität dokumentiert. Dabei bezeichnet R0 tumorfreie Verhältnisse und im Gegensatz dazu R1 und R2 die mikroskopische bzw. makroskopische Anwesenheit eines Residualtumors. (Sterk 2003)

Ferner sind noch die V- sowie die L-Kategorie zu nennen, die ihrerseits die Penetration von Venen- bzw. Lymphgefäßen durch Tumorzellen erfassen. (Wikipedia 2013a)

Ein weiteres Klassifizierungssystem, das in dieser Arbeit eine bedeutende Rolle spielt, ist der ASA-Score. Er umfasst sechs Schweregrade und wurde von der American Society of Anesthesiologists 1941 geschaffen, um potentielle intra- und postoperative Risiken, die sich auf Grund der Vorerkrankungen und der körperlichen Konstitution des Patienten ergeben, besser beurteilen zu können. Der Schwachpunkt der ASA-Klassifikation ist, dass sie von der subjektiven Einschätzung des jeweiligen Arztes abhängt und deshalb von Behandler zu Behandler stark abweichen kann. (Owens et al. 1978; Haynes und Lawler 1995; Wikipedia 2014b)

ASA I	Normaler, gesunder Patient
ASA II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
ASA IV	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist
ASA V	moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
ASA VI	hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

Tabelle 7: ASA-Klassifikation (ASA Physical Status Classification System 2011)

In diesem Zusammenhang ist auch der ECOG-Leistungsstatus bzw. der Karnofsky-Index zu nennen. Sie beschreiben die körperliche Aktivität der Tumorpatienten sowie ihre Fähigkeit zur Selbstversorgung. Dies lässt einerseits in gewissem Maß eine Einschätzung der Lebensqualität sowie der Krankheitsprognose zu und dient andererseits der Festlegung des therapeutischen Vorgehens. Der Leistungszustand nach ECOG wird ebenfalls in sechs Schweregrade unterteilt. (Wikipedia 2014a)

ECOG-Leistungsstatus		Karnofsky-Index (%)
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung	90-100
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung; leichte körperliche Arbeit möglich	70-80
2	Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	50-60
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	30-40
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden	10-20
5	Tod	0

Tabelle 8: ECOG-Leistungsstatus und Karnofsky-Index (Karnofsky und Burchenal 1949; Oken et al. 1982)

1.7 Diagnostik

1.7.1 Präventive Diagnostik

Seit dem 1. Oktober 2002 ist die Vorsorgekoloskopie ab dem 55. Lebensjahr fester Bestandteil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenkassen. (Schalhorn et al. 2006) Da die Wahrscheinlichkeit an einem Tumor des Enddarmes zu erkranken ab dem 50. Lebensjahr im Vergleich zur Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen signifikant ansteigt, wird für Patienten, die keiner Risikogruppe angehören, bereits ab dieser Altersstufe ein Screening empfohlen. Dabei gilt die Koloskopie bei der Prävention, genauso wie bei der prä- und postoperativen Diagnostik, als Mittel der Wahl, da sie die höchste Sensitivität und Spezifität für die Identifikation von Adenomen und Kolorektumkarzinomen besitzt. So gelingt es mit dieser Methode, anders als beim Test auf fäkales okkultes Blut (FOBT), auch nicht blutende Neoplasien zu erfassen. Gleichzeitig stellt die Koloskopie nicht nur ein diagnostisches Instrument dar, sondern bietet darüber hinaus die Möglichkeit, verdächtige Befunde direkt zu biopsieren bzw. zu entfernen. Zudem geht aus Studien hervor, dass nach einer Koloskopie ohne pathologischen Befund für mindestens zehn Jahre keine Gefahr besteht, ein Malignom des Dickdarmes zu entwickeln bzw. dass die Inzidenz kolorektaler

Karzinome nach Koloskopie mit Entfernung präkanzeröser Läsionen um 66-90% abnimmt. Bei anderen endoskopischen Methoden wie der Rektoskopie oder der Sigmoidoskopie, besteht währenddessen das Risiko, dass sich oral lokalisierte Befunde der Diagnostik entziehen. Bei Patienten, die dieser Art der Diagnostik dennoch ablehnend gegenüberstehen, empfiehlt sich ein jährlicher FOBT in Kombination mit einer in 5-Jahres-Abständen durchzuführenden Sigmoidoskopie, was allerdings aus den oben genannten Gründen keine adäquate Alternative zur Koloskopie darstellt. (Schmiegel et al. 2008)

1.7.2 Präoperative Diagnostik

Wurde bei einer Vorsorgekoloskopie ein Rektumkarzinom nachgewiesen, sind eine Reihe bestimmter Untersuchungen einzuleiten, die im Folgenden näher beschrieben werden. Gleiches gilt im Falle einer verdächtigen Anamnese, die sowohl das Vorhandensein exogener und endogener Risikofaktoren als auch körperlicher Symptome wie z.B. Abgeschlagenheit, Übelkeit, Gewichtsabnahme oder perianale Blutung einschließt. Dabei dient die präoperative Diagnostik einerseits der Sicherung des Befundes und andererseits charakterisiert sie im Falle einer malignen Erkrankung deren Ausmaß und bildet damit die Basis für das prätherapeutische Staging sowie für die Therapieplanung.

1.7.2.1 Klinische Verfahren

Zu Beginn der präoperativen Untersuchungen sollte nach Erhebung einer ausführlichen Anamnese stets die körperliche Inspektion, die erste Hinweise auf pathologische Prozesse im Bereich des Abdomens liefert, erfolgen. (Sterk 2003)

Einen weiteren festen Bestandteil stellt im Rahmen der klinischen Diagnostik, insbesondere bei tiefliegenden Rektumkarzinomen, die digitale Palpation des Rektums dar. Mit Hilfe dieser Methode verschafft man sich einen ersten Überblick über die Ausdehnung und Invasionstiefe des Tumors sowie über eine mögliche Beteiligung des Sphinkterapparates. Korrespondierend hierzu erfasst das Klassifizierungsschema nach Mason auf der Grundlage der digitalen Palpation die Verschieblichkeit des Tumors gegenüber dem umgebenden Gewebe, was erste Rückschlüsse auf die Dignität der Tumorformation zulässt. (Schmiegel et al. 2008) Hierbei ist jedoch zu beachten, dass das Stadium des Tastbefundes lediglich zu ca. 65% dem späteren histologischen Stadium entspricht. (Brown et

al. 2004)

Klinisches Stadium (CS)	Definition	Wahrscheinliche Korrelation zur Tiefeninfiltration
CS I	gut beweglich	Submukosa
CS II	beweglich	Muskularis propria
CS III	wenig beweglich	mäßig ausgedehnt periproktal
CS IV	fixiert	ausgedehnt periproktal, Infiltration der Umgebung

Tabelle 9: Clinical Staging kolorektaler Karzinome nach Mason (Gall und Scheele 1986)

1.7.2.2 Endoskopische und bildgebende Techniken

Als obligatorische Untersuchungsmethode gilt beim Kolon- und Rektumkarzinom die komplette Koloskopie mit Biopsie verdächtiger Läsionen. Dabei erhält man bereits während der Koloskopie auf Grund des makroskopischen Erscheinungsbildes erste Hinweise auf die Dignität und den Tumortyp. Die synchron durchführbare Probeexzision ermöglicht in der Folge die histologische Aufarbeitung des veränderten Gewebes und damit die exakte Bestimmung von Dignität, Tumortyp und Differenzierungsgrad. (Klein et al. 2003) Darüber hinaus bietet die Koloskopie die Option, synchrone Zweittumore, die mit einer Häufigkeit von bis zu 5% auftreten können, sicher zu erfassen. Bei stenosierenden Tumoren, bei denen im Vorfeld keine Koloskopie möglich ist, sollte die Koloskopie 3-6 Monate postoperativ nachgeholt werden. Eine theoretische Alternative stellt in diesen Fällen der Kolon-Kontrasteinlauf dar, der allerdings nur noch eine untergeordnete Rolle spielt. Bei der Verwendung bariumhaltiger Kontrastmittel besteht die Gefahr, einen Ileus bzw. bei Penetration der Bauchhöhle, eine Peritonitis zu verursachen, weshalb von diesem Verfahren heutzutage abzuraten ist. (Schmiegel et al. 2008; Sterk 2003; Pox et al. 2013) Als weitere Möglichkeit ist in diesem Zusammenhang die virtuelle Koloskopie oder Kolonografie zu nennen. Ihr Prinzip beruht auf der Verarbeitung von Schnittbildern zu einer dreidimensionalen Darstellung des Dickdarmes. Die virtuelle Koloskopie kommt zwar in der präoperativen Diagnostik noch nicht routinemäßig zur Anwendung, ist jedoch im Falle einer Stenose oder ähnlichem als ergänzende Untersuchungsmethode zu diskutieren. (Sterk 2003; Pox et al. 2013) Ferner hat sich beim Rektumkarzinom die starre Rektoskopie als wertvoll für die Therapieplanung

erwiesen. Sie ermöglicht einerseits wie bei der Koloskopie die makroskopische und mikroskopische Beurteilung der Neoplasie. Andererseits lässt sich mit ihrer Hilfe auch die aborale Tumorhöhe bestimmen. (Schmiegel et al. 2008)

Für das lokale Staging, bei dem die Tiefeninfiltration der Darmwand durch den Tumor sowie die regionären Lymphknoten bewertet werden, stehen auf dem Gebiet der bildgebenden Diagnostik die CT, die MRT und die Endosonografie zur Verfügung. Dabei gilt die Endosonografie für geringe Eindringtiefen als überaus zuverlässig. (Engelen et al. 2007) In einer Metaanalyse lieferte sie gegenüber CT und MRT bei der Erfassung von T1-Tumoren exaktere Ergebnisse. Dasselbe wurde für die Sensitivität der Endosonografie bei der Unterscheidung von T2- und T3-Karzinomen in der Studie nachgewiesen, während ihre Spezifität für diese Größenordnungen mit der der CT und der MRT zu vergleichen war. Bei T4-Karzinomen unterschieden sich die drei Untersuchungsmethoden nicht wesentlich voneinander. Der Nachteil der Endosonografie ist die Tatsache, dass sie bei Stenosen oft nicht einsetzbar ist. (Pox et al. 2013; Bipat et al. 2004) Zudem liefert sie nur bis ca. 8 cm ab ano valide Ergebnisse. (Kienle 2014)

Andererseits ist die MRT in der Lage, die mesorektale Faszie und deren Entfernung zum Tumor bzw. eine Infiltration derselben durch den Tumor sehr präzise und mit einer höheren Sensitivität als die CT wiederzugeben. (Beets-Tan et al. 2001; Fowler et al. 2007; Pox et al. 2013) Dabei spielt die mesorektale Faszie, die bei der mesorektalen Exzision gleichzeitig die zirkumferentielle Resektionsgrenze (CRM) bildet, eine wichtige Rolle für den weiteren Krankheitsverlauf und die Therapieplanung. So nimmt die Gefahr eines lokalen Rezidivs entscheidend zu, wenn das Malignom unmittelbar (1 mm) an die mesorektale Faszie grenzt bzw. diese penetriert. Deshalb ist in diesem Fall ein radikales chirurgisches Vorgehen sowie eine neoadjuvante Therapie indiziert. (Pox et al. 2013; Beets-Tan et al. 2001)

Was die Erfassung befallener Lymphknoten betrifft, ist die Genauigkeit der drei Verfahren vergleichbar, jedoch mit einer Sensitivität von 55-73% bzw. einer Spezifität von 74-78% nicht zufriedenstellend. (Bipat et al. 2004; Pox et al. 2013) Aus diesem Grund und in Anbetracht der Tatsache, dass ein positiver Nodalstatus ebenfalls radikale Therapiemaßnahmen nach sich zieht, sollte die Diagnose einer Lymphknotenbeteiligung v.a. bei T1- und T2-Karzinomen vorsichtig gestellt werden. (Pox et al. 2013)

Hieraus lässt sich ableiten, dass derzeit die MRT, abgesehen von sehr kleinen Tumoren (T1), als Methode der Wahl für das lokale Staging gilt. (Pox et al. 2013)

Die Sonografie des Abdomens stellt eine weitere Standarduntersuchung dar, die im Rahmen der präoperativen Diagnostik des kolorektalen Karzinoms durchzuführen ist. Sie dient in erster Linie der Identifizierung von Leberfiliae, für die sie eine hohe Genauigkeit aufweist (Sensitivität 63-86%

und Spezifität 98%). Darüber hinaus kann sie einen Überblick über die Organe des Abdomens und Aufschluss über den Befall von Nachbarorganen geben. Die Vorteile der Ultraschalluntersuchung bestehen, abgesehen von der hohen Zuverlässigkeit für Lebermetastasen, in der unkomplizierten Durchführbarkeit sowie der geringen Belastung für den Patienten. (Pox et al. 2013; Sterk 2003) Zur Abklärung auffälliger Befunde bzw. bei ungenügender Beurteilbarkeit der Leber oder aber klinischem Verdacht auf Beteiligung der Leber sollte zur ergänzenden Diagnostik eine Mehrzeilen-CT des Abdomens angefertigt werden. (Pox et al. 2013) Genauso wie die Sonografie ist die Mehrzeilen-CT auf Grund ihrer hohen Ortsauflösung in der Lage exakte Ergebnisse über die Metastasierung der Leber zu liefern (Sensitivität 83-86%, Spezifität 94-98%). Außerdem existiert mit der CT-Angiopoortografie ein weiteres Verfahren, das die Filiae besser sichtbar macht, indem es sie durch die Verwendung von Kontrastmittel deutlich dunkler hervortreten lässt. (Sterk 2003) Gleichzeitig lässt die Multislice-CT eine Beurteilung der lokalen Ausbreitung des Tumors zu. (Pox et al. 2013) Als Nachteil gilt in diesem Zusammenhang jedoch, abgesehen von der hohen Strahlenexposition, die vergleichsweise schlechte Kontrastdarstellung der Weichteile. Hierdurch ist die CT, wie bereits erwähnt, bei der Bewertung kleiner Lymphknoten sowie bei der Differenzierung der einzelnen Darmwandabschnitte, was für die Bestimmung niedriger Tumorstadien von Bedeutung ist, der Endosonografie deutlich unterlegen. (Sterk 2003) So gilt die CT beispielsweise für die Identifizierung von T1-Tumoren als ungeeignet. (Pox et al. 2013) Ein weiterer obligatorischer Bestandteil des präoperativen Stagings ist die Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen, mit deren Hilfe man Lungenmetastasen darstellen kann. Genauso wie bei der Abdomen-Sonografie empfiehlt sich auch hier bei unklaren oder pathologischen Röntgenbefunden eine weiterführende Diagnostik in Form einer Mehrzeilen-CT des Brustraumes. (Pox et al. 2013) Darüber hinaus ist bei verdächtigen Befunden im Bereich von Vagina, Uterus, Adnexe oder Blase eine gynäkologische Abklärung bzw. eine Zystoskopie notwendig. (Pox et al. 2013)

1.7.2.3 Tumormarker

Auf dem Gebiet der Labordiagnostik gilt die Ermittlung der CEA-Konzentration im Blutserum, die proportional mit der Ausdehnung der Tumormasse steigt, als Standardmethode. Der CEA-Wert wird in der Einheit $\mu\text{g/l}$ oder ng/ml angegeben; der Normbereich befindet sich zwischen 1,5 und 5,0. Hierbei ist jedoch kritisch anzumerken, dass dieser Parameter sowohl was die Sensitivität (30-70 %) als auch was die Spezifität betrifft, lediglich eine bedingte Aussagekraft besitzt. So ist es durchaus

möglich, dass sich der CEA-Wert bei Karzinomen der Größenordnung eines UICC-Stadiums I oder II innerhalb physiologischer Grenzen bewegt. Umgekehrt stehen erhöhte CEA-Spiegel nicht zwingend mit einem malignen Prozess des Dickdarmes in Zusammenhang. Sie sind stattdessen für eine Vielzahl gutartiger, entzündlicher Erkrankungen, wie Colitis ulcerosa oder Leberzirrhose aber auch für andere bösartige Erkrankungen wie Lungen- oder Mammakarzinome charakteristisch. Eine entscheidende Rolle spielt das CEA allerdings in der Nachsorge, da pathologische Serumkonzentrationen postoperativ frühzeitig Hinweise auf die Existenz von Residualtumoren bzw. Lokal- und Fernrezidiven geben.

CA 19-9 stellt eine weitere labordiagnostische Messgröße dar, die sowohl im Rahmen der Vor- als auch der Nachuntersuchungen fakultativ erhoben werden kann. Auch bei CA 19-9 handelt es sich um einen relativ unspezifischen Tumormarker, der genauso bei Tumoren oder entzündlichen Prozessen der Organe des Oberbauches pathologisch erhöht sein kann. Der Normwert liegt unter 37 Einheiten pro Milliliter (U/ml). (Schmiegel et al. 2008)

1.8 Chirurgische Therapie

1.8.1 Operationsprinzipien

Für die chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms existiert eine Reihe international anerkannter und dokumentierter Grundsätze, an denen sich der behandelnde Arzt orientieren sollte.

Zunächst ist bei der radikalen Operation des Rektums, die En-bloc-Resektion des tumortragenden Darmabschnitts und des kompletten lymphatischen Abflusssystemes anzustreben. Besteht ein direkter Kontakt zwischen Malignom und Nachbarorganen, wie Scheide oder Blase, empfiehlt sich aus Sicherheitsgründen auch hier die En-bloc-Resektion der betroffenen Organe (multiviszzerale Resektion), da sich deren tatsächliche Infiltration nur mit Hilfe einer Schnellschnittuntersuchung verifizieren lässt. Dieses Vorgehen schließt sich allerdings angesichts des Risikos einer Tumorzellaussaat per se aus. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass zur Vermeidung einer Dissemination von Krebszellen, unter allen Umständen intraoperative Manipulationen des Tumors zu unterlassen sind bzw. dass im Sinne der No-touch-Isolation-Technik vorab die betreffenden Gefäße sowie der zu entfernende Darmabschnitt ligiert werden sollten. (Hauser et al. 2013; Zirngibl et al. 1990)

Im Übrigen ist stets eine einzeitige R0-Resektion anzustreben sowie bei reibungslosem Operationsverlauf und unkritischem Allgemeinzustand des Patienten die simultane Entfernung vorhandener Lebermetastasen. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass während der OP routinemäßig eine Inspektion und Palpation der Leber durchgeführt werden sollte, da sich kapsuläre Lebermetastasen der prätherapeutischen bildgebenden Diagnostik entziehen können. (Hauser et al. 2013; Schmiegel et al. 2008)

Des Weiteren sollte die A. mesenterica inferior ca. 1 cm distal ihres Abganges aus der Aorta abdominalis abgesetzt werden. Dies garantiert zum einen die sichere Durchtrennung der regionären Lymphabflussbahnen des Mastdarmes und zum anderen die Schonung wichtiger neuronaler Strukturen. (Kienle 2013)

Bei der Entfernung des Mesorektums wird heute in Abhängigkeit von der Lage des Tumors standardisiert das Konzept der partiellen (PME) bzw. totalen mesorektalen Exzision (TME) angewandt. Der Erstbeschreiber R. J. Heald, der bereits 1982 erste Ergebnisse der totalen Exzision des Mesorektums veröffentlichte, etablierte das Verfahren in der Praxis und setzte damit einen Meilenstein auf dem Gebiet der Rektumchirurgie. (Heald et al. 1982) Dabei wird im oberen Drittel des Rektums die partielle Exzision des Mesorektums (PME) praktiziert, die sich aus der Einhaltung eines Sicherheitsabstandes von 5 cm distal des unteren tastbaren Tumorrandes in situ ergibt. Dieses Vorgehen beruht auf der Tatsache, dass bei Karzinomen des Stadiums T3 oder T4 am nicht ausgespannten histologischen Präparat in einem Abstand von 4 cm distal des Primärtumors noch vereinzelt Lymphknotenmetastasen bzw. Tumorsatelliten im Mesorektum nachgewiesen werden. Da das Mesorektum knapp oberhalb des letzten Mastdarmviertels endet, ist somit bei den Karzinomen des mittleren und unteren Rektumdrittels eine totale mesorektale Exzision (TME) durchzuführen. (Willis und Schumpelick 2010; Hida et al. 1997; Schmiegel et al. 2008; Stelzner 2003; Scott et al. 1995) Bei tiefsitzenden Low-Grade-Tumoren (G1, G2) kann auch ein Sicherheitsabstand von 1-2 cm nach distal am natürlich gestreckten Rektum toleriert werden. Dieser Mindestabstand ergibt sich einerseits aus dem Fehlen des Mesorektums in diesem Bereich und andererseits aus der intramuralen Wachstumstendenz des Tumors. Diese ist nach aboral in der Regel auf 1 cm begrenzt und beträgt lediglich bei 1,4% der Karzinome, die gleichzeitig ein fortgeschrittenes Tumorstadium und einen niedrigen Differenzierungsgrad aufweisen, mehr als 1 cm. (Schmiegel et al. 2008; Willis und Schumpelick 2010; Maurer et al. 1999) Andere Autoren erachten einen Sicherheitsabstand von 2 cm generell als ausreichend mit der Begründung, dass eine lymphogene mesorektale Metastasierung nach aboral de facto nicht existiert und dass histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen distal des Primärtumors auf einer fehlerhaften Fixierung des Mesorektums im Verhältnis zu dem entsprechenden Rektumpräparat beruhen. (Stelzner 1998, 2003) Ferner kann

nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie zu Gunsten der Kontinenzhaltung sogar ein distaler Sicherheitsabstand von 0,5 cm zum Tumor in Erwägung gezogen werden. In diesem Fall sollte jedoch intraoperativ die Tumorfreiheit des Resektates im aboralen Bereich mittels Schnellschnittuntersuchung verifiziert werden. (Pox et al. 2013)

Unabhängig davon erfolgt die operative Absetzung des Mastdarmes samt Mesorektum, wie bereits oben erwähnt, im posterioren Bereich durch scharfe Präparation im gefäßarmen Spatium retrorectale und anterior, zum Schutz von Samenbläschen, Prostata und Plexus prostaticus, dorsal der Denonvillier-Faszie. (Willis und Schumpelick 2010; Stelzner 2003; Schmiegel et al. 2008)

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass das Verfahren der TME im distalen und mittleren Rektum bzw. der PME im proximalen Rektum und rektosigmoidalen Übergang entscheidend dazu beigetragen hat, die Anzahl der Lokalrezidive und die Überlebensbilanz zu optimieren. So konnten unterschiedliche Studien geringere Lokalrezidiv- (5-13%) und höhere 3- bis 5-Jahres-Überlebensraten (68-83%) nach mesorektaler Exzision verzeichnen. Im Vergleich dazu bewegten sich die Ergebnisse bei konventioneller anteriorer Rektumresektion zwischen 23 und 41%, was die Zahl der Lokalrezidive betraf und zwischen 32 und 62%, was die Überlebensrate betraf. (Scott et al. 1995; Arman et al. 1996; Enker 1997; Zaheer et al. 1998; Leong 2000; Bolognese et al. 2000; Bülow et al. 2003; Willis und Schumpelick 2010) Ein Nachteil der TME ist verglichen mit der PME die erhöhte Morbidität bei ähnlicher Sterblichkeit unmittelbar nach der Operation. Darüber hinaus treten nach TME postoperativ öfter Anastomoseninsuffizienzen auf als bei der anterioren Rektumresektion ohne TME. (Willis und Schumpelick 2010; Carlsen et al. 1998) Bei Tumoren des oberen Drittels verbessert sich zudem die Prognose durch eine totale Entfernung des Mesorektums nicht, weshalb hier die PME, auch im Hinblick auf die spätere Stuhlkontinenz, als absolut ausreichend angesehen wird. (Lopez-Kostner et al. 1998; Willis und Schumpelick 2010)

Einen bedeutenden Aspekt stellt darüber hinaus die Respektierung wichtiger Nervenstrukturen, wie des Plexus hypogastricus superior, der Nn. hypogastrici sowie des Plexus hypogastricus inferior, dar. Diese enthalten als Bestandteil des vegetativen Nervensystems sowohl sympathische als auch parasympathische Fasern und sind im Wesentlichen für die Innervation von Enddarm, Harnblase und Geschlechtsorganen verantwortlich. Ihre Verletzung hat Störungen der Blasenfunktion, wie Inkontinenz und Harnverhalt, bzw. sexuelle Dysfunktionen, wie Erektions- und Ejakulationsstörungen beim Mann bzw. eine Beeinträchtigung der Lubrikation der Vagina bei der Frau, zur Folge. (Schmiegel et al. 2008; Becker et al. 2002)

1.8.2 Konventionelle Operationsverfahren

Prinzipiell werden drei Operationsmethoden unterschieden, die als gleichwertig einzustufen sind: die anteriore bzw. tiefe anteriore Rektumresektion, die intersphinktere Rektumresektion und die abdomino-perineale Rektumexstirpation. Die Wahl des jeweiligen Operationsverfahrens richtet sich nach der räumlichen Lage und Ausbreitung des Tumors, nach histopathologischen Gesichtspunkten, wie Tumortyp und Differenzierungsgrad, nach dem Befall der Lymphknoten und Nachbarorgane und nicht zuletzt nach den Fähigkeiten des Operateurs (Schmiegel et al. 2008; Hauser et al. 2013)

Was die oben genannten Operationsverfahren im Einzelnen betrifft, so gilt die anteriore Rektumresektion mit PME bei Tumoren des oberen Rektumdrittels bzw. bei distaler gelegenen Tumoren die tiefe anteriore Resektion mit TME als Methode der Wahl. Hierbei sollte nach Möglichkeit der Erhalt des Sphinkterapparates im Sinne einer kontinenten Rektumresektion angestrebt werden. Für die Wiederherstellung der Darmkontinuität zwischen Kolon und verbliebenem Rektum bzw. Kolon und Analkanal stehen verschiedene Rekonstruktionsformen zur Verfügung. Mögliche Techniken sind die End-zu-End- und die Seit-zu-End-Anastomose oder Verfahren wie der Kolon-J-Pouch und der transverse Koloplastik-Pouch, bei denen gleichzeitig eine Art Ersatzreservoir für den verlorengegangenen Darmabschnitt angelegt wird. (Klein 2003)

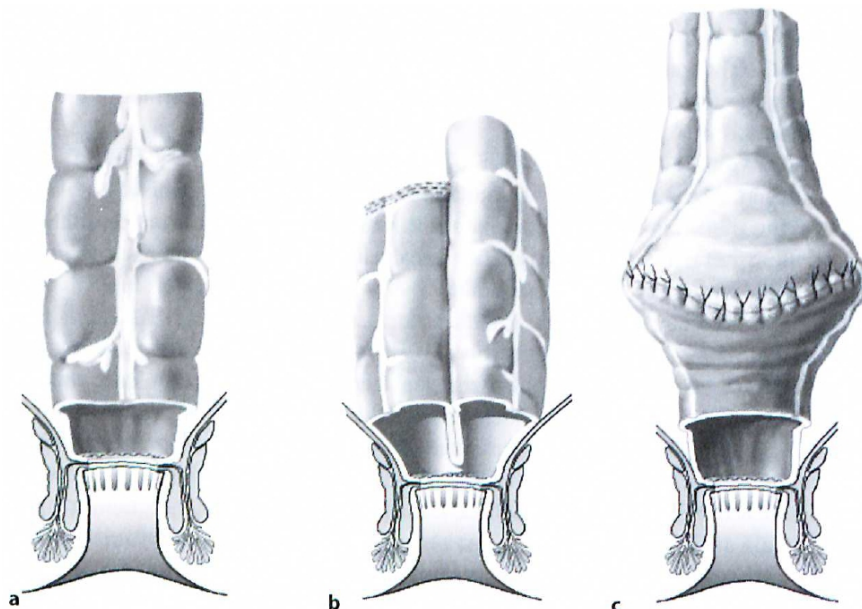


Abbildung 6: a-c Rekonstruktionsformen. a kolonale End-zu-End-Anastomose, b Kolon-J-Pouch, c transverser Koloplastik-Pouch (Willis und Schumpelick 2010)

Die Reservoirs können v.a. in den ersten postoperativen Monaten bzw. Jahren Defäkationsprobleme wie eine hohe Stuhlfrequenz, Stuhlinkontinenz oder einen imperativen Stuhl drang entscheidend lindern. Diese positiven Effekte konnten z.T. noch bis zu 9 Jahre postoperativ nachgewiesen werden. (Fazio et al. 2007; Willis und Schumpelick 2004) Eine Studie, bei der auch die Höhe der Anastomose betrachtet wurde, zeigte, dass die geraden Rekonstruktionen bei ultratiefen (<4 cm ab ano) und tiefen Anastomosen (<8 cm ab ano) im Vergleich zu den J-Pouches bezüglich der funktionellen Ergebnisse signifikant schlechter abschneiden. Zwischen 9 und 12 cm ab ano wiesen die geraden Anastomosen hingegen ebenfalls gute funktionelle Resultate auf. (Hida et al. 1998) Zusammenfassend ist daher zu sagen, dass sich bei der tiefen Rektumresektion mit TME, sofern dies technisch durchführbar ist, eine Pouch-Rekonstruktion empfiehlt. Weiterhin ist hier dem Kolon-J-Pouch, dessen funktionelle Vorteile bis dato am besten nachgewiesen sind, der Vorzug zu geben. (Brown et al. 2008; Fazio et al. 2007; Pox et al. 2013) Dabei spielt auch die Schenkellänge des J-Pouches eine wichtige Rolle; wird diese zu groß gewählt, kommt es zu einer unvollständigen Defäkation und in der Folge zu verzögerten und fragmentierten Stühlen. Als optimale Länge gilt daher 5-6 cm. (Willis und Schumpelick 2010)

Darüber hinaus sollte bei tiefen anterioren Rektumresektionen routinemäßig ein protektives Ileo- oder Transversostomas zur Prophylaxe einer symptomatischen Anastomoseninsuffizienz angelegt werden. Zudem besteht durch ein temporäres Stoma die Möglichkeit, die Rate an Wundinfektionen zu senken, die häufig zu einer Verschlechterung des funktionellen und onkologischen Outcomes führen. (Schmiegel et al. 2008; Matthiessen et al. 2007; Hüser et al. 2008; Kressner et al. 2002; Willis und Schumpelick 2010)

Trotz erheblicher Fortschritte in der Chirurgie lässt sich dennoch bei ca. jedem 10. Patienten mit der Diagnose eines tiefen Rektumkarzinoms die abdomino-perineale Rektumexstirpation nach Miles nicht vermeiden. Dieses radikale Verfahren beinhaltet die komplette Entfernung des Mastdarmes, der Sphinktermuskulatur und des Afters mit permanenter Anlage eines Descendostomas. Es wird bei ausgedehnten malignen Prozessen mit Infiltration dieser Strukturen, bei Unterschreitung des minimalen Sicherheitsabstandes von 1 cm zur Linea dentata oder aber bei einem hohen Malignitätsgrad angewandt. (Klein 2003; Kienle 2014) Über den abdominalen Weg wird der proximale Darmabschnitt und das Mesorektum analog zur tiefen anterioren Rektumresektion mobilisiert, während über das Perineum der Anus, das distale Rektum sowie die Levatormuskulatur und die Puborektalisschlinge abgesetzt werden. Bei der ventralen Dissektion im Bereich des Urogenitaltraktes besteht bei männlichen Patienten die Gefahr einer Impotenz durch Schädigung des Plexus pelvicus sowie einer Verletzung der Urethra. (Klein 2003)

Eine Alternative hierzu, bei der das Kontinenzorgan teilweise erhalten bleibt, stellt die

intersphinktere Rektumresektion dar. Sie wird bei fortgeschrittenen, tief liegenden Befunden ohne Beteiligung der Schließmuskulatur und unter Berücksichtigung der entsprechenden Sicherheitsabstände eingesetzt. Die Methode ist jedoch sowohl bei Infiltration der Sphinkter- oder Levatormuskulatur als auch bei schlechter Differenzierung des Tumors (G3, G4) kontraindiziert. Der abdominelle Teil entspricht wie schon bei der Rektumexstirpation dem der tiefen anterioren Rektumresektion. Über das Abdomen oder einen transanal Zugang, wobei in diesem Fall der Analkanal an Hand eines Retraktors aufgedehnt wird, erfolgt dann die Präparation im intersphinktären Raum. Hierbei wird der obere Anteil des M. sphincter ani internus exidiert, während der M. Sphincter ani externus vollständig erhalten bleibt, und die Mukosa des oberen Analkanals entfernt. Das Rektum wird bis auf das Niveau der Linea dentata gelöst und dissiziiert. Die ultratiefe koloanale Anastomose wird dann entweder unter Zuhilfenahme eines Lonestar-Retraktors transanal per Handnaht angefertigt oder nach Knüpfung einer Tabaksbeutelnaht im Bereich der Linea dentata mit einem zirkulären Klammernahtgerät geschlossen. Ein Problem dieses Vorgehens stellt die oft schlechte Kontinenzleistung des verbliebenen Schließmuskelapparates dar. (Hauser et al. 2013; Heiss M. 2013; Willis und Schumpelick 2010; Schmiegel et al. 2008)

1.8.3 Laparoskopisch-assistierte Rektumresektion

In den letzten Jahren hat die laparoskopisch-assistierte Rektumresektion immer mehr an Bedeutung gewonnen und kann angesichts vergleichbarer Resultate als Alternative zu den offenen Operationstechniken betrachtet werden. (Pox et al. 2013)

Zahlreiche neuere Studien konnten im Bezug auf die Operationsradikalität und die intra- bzw. postoperativen Komplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen laparoskopischem und konventionellem Verfahren zeigen. Dasselbe gilt für die Zahl der Lokalrezidive und das Langzeitüberleben. (Anthuber et al. 2003; Jayne et al. 2007; Leung et al. 2004; Kuhry et al. 2008; Ng et al. 2009) So betrug beispielsweise die Lokalrezidivrate nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von fünf Jahren an spezialisierten Zentren bei offenen Eingriffen 4-13% und bei laparoskopischen 4-10%. (Klein 2003) Darüber hinaus wiesen laparoskopisch operierte Patienten eine geringere perioperative chirurgische Morbidität auf und verließen das Krankenhaus in der Regel schneller als konventionell operierte Patienten. (Anthuber et al. 2003; Agha et al. 2008b; Willis und Schumpelick 2010; Pox et al. 2013)

1.8.4 Lokale Resektionstechniken

Die lokale Resektion kann sowohl eine kurative als auch eine palliative Zielsetzung verfolgen oder aber, wenn ein umfangreicher chirurgischer Eingriff kontraindiziert ist, einen Kompromiss darstellen. Dabei unterscheidet man im Wesentlichen zwischen transanaler Vollwandexzision, endoskopischer Mukosektomie und transanaler endoskopischer Mikrochirurgie (TEM), bei der Operationsrektoskope zur Anwendung kommen. Die Vorteile der lokalen Resektionsverfahren bestehen v.a. in geringen postoperativen Komplikations- und Mortalitätsraten. Da sie jedoch technisch anspruchsvoll durchzuführen sind und die Gefahr besteht, dass Lymphknotenmetastasen nicht erfasst werden, sind die Indikationsgrenzen sehr eng definiert. Dabei sind bei T1-Tumoren 3-20%, bei T2-Tumoren 12-38% und im Stadium T3 sogar 36-61% der Lymphknoten bereits befallen. Was die Überlebenswahrscheinlichkeit angeht, liegen die Zahlen nach lokaler chirurgischer Therapie bei T1-Karzinomen bei 98% und bei T2-Karzinomen bei 89% nach 54 Monaten. Die Lokalrezidivraten schwanken je nach Studie zwischen 9,7 und 18% für Stadium T1 und zwischen 25 und 37% für Stadium T2. Darüber hinaus kam eine Studie, die die minimalinvasive Methode direkt mit der tiefen anterioren Rektumresektion verglich, auf eine 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 15% und eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 93% bei lokaler Resektion, während bei der konventionellen Technik sogar eine Lokalrezidivrate von nur 3% und eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 97% beobachtet wurde. (Willis und Schumpelick 2010; Klein 2003; Sengupta und Tjandra 2001; Garcia-Aguilar et al. 2000; Bentrem et al. 2005)

Des Weiteren ist bei Tumoren > 3 cm, schlechter histologischer Differenzierung (G3, G4) und Schleimbildung sowie bei Infiltration von Blut- und Lymphbahnen von lokalen Operationsverfahren in kurativer Intention abzuraten. Die Indikation ist lediglich auf frühinvasive Low-Grade-Karzinome (G1, G2) beschränkt. (Okabe et al. 2004; Yamamoto et al. 2004; Willis und Schumpelick 2010)

1.8.5 Postoperative Komplikationen

Die wichtigste postoperative chirurgische Komplikation stellt mit Sicherheit die Anastomoseninsuffizienz dar. Da sie angesichts des routinemäßig angelegten protektiven Stomas in der Regel nicht symptomatisch ist, fällt sie oft erst bei postoperativen rektoskopischen oder

radiologischen Kontrolluntersuchungen auf. Im weiteren Verlauf äußert sich die Leckage auch durch den Ausfluss putriden Sekrets. Normalerweise können perioperative Insuffizienzen mittels Antibiose, lokaler Spülungen und endoluminaler Vakuumtherapie gut konservativ therapiert werden und in der Folge sekundär epithelisieren. Voraussetzung hierfür ist allerdings das Vorhandensein eines temporären Ileo- oder Tranversostomas. Hat sich aus dem Leck bereits eine Abszesshöhle gebildet, kann diese zusätzlich durch die endosonografisch oder CT-gesteuerte Positionierung einer Drainage behandelt werden. (Willis und Schumpelick 2010) Wenn sich die Anastomoseninsuffizienz trotz aller konservativen Therapiemaßnahmen dauerhaft manifestiert, was meist auch mit einer erheblichen Einschränkung des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität des Patienten einhergeht, bleibt als letzte Möglichkeit die chirurgische Revision im Sinne einer Hartmann-Operation mit Schaffung eines permanenten Anus praeter.

Außerdem können im Bereich der Anastomose Stenosen auftreten, die jedoch relativ unkompliziert durch eine mehrwöchige digitale Dilatation oder eine endoskopische Bouchierung zu behandeln sind. Weitere postoperative Komplikationen sind Ischämien bzw. Nekrosen, die häufig zu Insuffizienzen führen und einer operativen Intervention bedürfen, sowie Wundheilungsstörungen, Nachblutungen, der paralytische Ileus und der Platzbauch. Unter Platzbauch versteht man eine Wunddehiszenz nach Laparotomie mit Prolaps der Baueingeweide z.B. in Folge einer Wundinfektion oder Adipositas. Der paralytische Ileus bezeichnet die Unterbrechung der Darmpassage auf Grund einer Lähmung der Darmperistaltik. Ileus und Platzbauch erfordern genauso wie die postoperative Nachblutung eine umgehende operative Revision, während bei Wundheilungsstörungen in der Regel eine Antibiotikatherapie mit Spülung und Drainage ausreicht. (Willis und Schumpelick 2010; Klein 2003; Hildebrandt und Pschyrembel 1998)

1.9 Strahlen- und chemotherapeutische Behandlung

Angesichts der Tatsache, dass die präoperative (neoadjuvante) Radio(chemo)therapie im Vergleich zur postoperativen (adjuvanten) Radiochemotherapie äquivalente bzw. günstigere onkologische Ergebnisse hervorgebracht hat, wird bei Rektumkarzinomen der Stadien II und III heute die neoadjuvante RCT empfohlen. So kam beispielsweise die deutsche CAO/ARO/AIO-94-Studie bei der Gegenüberstellung von neoadjuvanter und adjuvanter RCT zu dem Ergebnis, dass beim präoperativen Verfahren nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren, ein signifikant niedrigerer Anteil an Lokalrezidiven zu beobachten war. Weiterhin war unter dem neoadjuvanten Regime eine

Reduzierung der akuten und chronischen Toxizitäten zu verzeichnen. Das Gesamtüberleben konnte allerdings nicht signifikant verbessert werden. Auch eine ältere, ebenfalls randomisierte Studie, die die präoperative mit der postoperativen Bestrahlung verglich, konnte bei der präoperativen Radiatio eine signifikant geringere Lokalrezidivrate beobachten. (Sauer et al. 2004; Sauer et al. 2012; Frykholm et al. 1993) Ferner gelang durch die neoadjuvante Therapie eine Verdoppelung der sphinktererhaltenden Operationen bei tiefliegenden Rektumkarzinomen. (Schmiegel et al. 2008) Problematisch gestaltet sich die Situation bei cT1- bzw. cT2-Karzinomen und unsicherer Lymphknoteninfiltration. So kommt es in manchen Fällen auf Grund fehlerhafter präoperativer Diagnostik zu einem Overstaging, was zur Folge hat, dass ca. 18% der Patienten übertherapiert werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass MRT und Endosonografie, was die Sensitivität und Spezifität bei der Begutachtung des Lymphknotenstatus betrifft, teilweise an ihre Grenzen stoßen. In diesem Zusammenhang bietet die primäre Operation sowie ggf. bei postoperativem Stadium III die zusätzliche adjuvante RCT eine mögliche Alternative. (Sauer et al. 2003; Willis und Schumpelick 2010; Schmiegel et al. 2008)

Strittig ist weiterhin die Frage, ob Malignome des oberen Rektumdrittels im Hinblick auf die RCT, analog zum mittig- und tiefliegenden Rektumkarzinom zu behandeln sind, oder ob lediglich wie beim Kolonkarzinom, eine adjuvante Chemotherapie durchzuführen ist. Für ein Vorgehen wie beim Kolonkarzinom sprechen die amerikanischen Adjuvanzstudien, die die Methode der neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom begründeten, sich bei ihren Untersuchungen aber ausschließlich auf Tumore bis 12 cm ab ano konzentrierten. (Schmiegel et al. 2008) Eine niederländische Studie, die sich mit der präoperativen Kurzzeitradiatio befasste, kam zu dem Schluss, dass die neoadjuvante Strahlentherapie bei hochgelegenen Rektumkarzinomen - hier per definitionem 10-15 cm ab Anokutanlinie - im Vergleich zur primären Operation die Anzahl der Lokalrezidive nicht signifikant senkt. (Peeters et al. 2007) Aspekte, die das neoadjuvante Verfahren dennoch stützen sind zum einen die Tatsache, dass in den Niederlanden, anders als in Deutschland, auch bei proximal gelegenen Rektumkarzinomen das Konzept der TME praktiziert wird. Dies könnte evtl. die Lokalrezidivrate ebenfalls beeinflussen, v.a. wenn man bedenkt, dass sich nach wie vor Studien, wie z.B. die GAST-05-Studie, mit der Frage der PME oder TME im oberen Rektumabschnitt beschäftigen. Zum anderen unterschieden sich in einer Subgruppenanalyse der CAO/ARO/AIO-94-Studie die Lokalrezidivraten der Karzinome des oberen Rektumdrittels nicht signifikant von denen des mittleren Drittels. (Liersch et al. 2009; Sauer et al. 2004; Schmiegel et al. 2008)

Für Tumore des Stadiums I, die ohnehin eine niedrige Lokal- und Fernmetastasierungstendenz aufweisen, stellt sich bei radikalem chirurgischen Vorgehen und R0-Resektion keine Indikation für eine RCT. Der Nutzen einer neoadjuvanten Radio(chemo)therapie bei High-Risk-Malignomen mit

schlechtem Differenzierungsgrad, Blut- oder Lymphgefäßinvasion, Tumorgröße > 3 cm bzw. R1-Resektion ist nicht hinreichend geklärt. Die oben genannte niederländische Studie zur präoperativen Kurzzeitbestrahlung, die das Stadium I trotz seines geringen Risikopotentials in ihre Betrachtung einbezog, konnte im Hinblick auf die Lokalrezidivrate keine signifikanten Unterschiede zwischen direkter operativer und zusätzlicher präoperativer Strahlentherapie beobachten. (Peeters et al. 2007; Schmiegel et al. 2008)

Grundsätzlich differenziert man bei der neoadjuvanten Therapie zwischen Strahlentherapie mit simultaner chemotherapeutischer Behandlung und reiner Strahlentherapie. Bei der alleinigen Radiatio findet hauptsächlich das Konzept der Kurzzeitbestrahlung Anwendung, bei dem der Patient an 5 aufeinanderfolgenden Tagen Einzeldosen von jeweils 5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 25 Gy erhält; direkt im Anschluss erfolgt die Operation. Im Gegensatz dazu wird die Radiatio bei der RCT konventionell mit 25-28 Einzelfraktionen à 1,8 Gy über 5-6 Wochen bis zu einer maximalen Strahlendosis von 45-50,4 Gy durchgeführt. Simultan werden 2 Zyklen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, z.B. 1000 mg pro m² Körperoberfläche und Tag als 120 h Dauerinfusion, mit oder ohne Folinsäure in Woche 1 und 5 verabreicht. Der Operationstermin wird erst 4-6 Wochen nach Abschluss der RCT anberaumt. (Schmiegel et al. 2008)

Beim Vergleich der konventionellen präoperativen RCT mit der präoperativen Kurzzeitradiotherapie beobachtete eine randomisierte polnische Studie eine signifikante Überlegenheit der RCT im Bezug auf ein Downsizing bzw. Downstaging. Ein Grund hierfür ist die kurze Zeitspanne zwischen Bestrahlung und OP bei der Kurzzeitradiatio, während der sich der Tumor nicht in ausreichendem Maß verkleinern kann. Was die Rate der sphinktererhaltenden Resektionen betraf, konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden, was zu einem gewissen Teil auf die subjektiven Entscheidungen des Chirurgen während der Operation zurückzuführen ist. (Bujko et al. 2004; Marijnen et al. 2001) Bei der Betrachtung der Langzeitergebnisse, wie Overall Survival, Lokalrezidivrate und Spättoxizität, konnte die Folgestudie der oben erwähnten Publikation keine signifikanten Vorteile auf Seiten der präoperativen RCT zeigen. (Bujko et al. 2006) Ist bei lokal ausgedehnten Tumoren jedoch ein Downsizing indiziert, sollte die Langzeitradiochemotherapie favorisiert werden. (Schmiegel et al. 2008) Die FFCD-9203-Studie, die auch neoadjuvante RCT und Kurzzeitradiatio miteinander verglich, konnte, was das Gesamtüberleben und die Anzahl der sphinktererhaltenden Operationen betraf, ebenfalls keine signifikanten Unterschiede erfassen. Allerdings waren in der Gruppe mit der präoperativen Radiochemotherapie signifikant mehr Komplettremissionen und, genauso wie in der EORTC-22921-Studie, signifikant weniger Lokalrezidive zu verzeichnen. (Gerard et al. 2006; Bosset et al. 2006) Darüber hinaus weist die Verwendung der neuen Wirkstoffe Capecitabin, Oxaliplatin und Irinocetan

bei der Chemotherapie, wie z.B. beim Erlanger Therapieprotokoll, bei dem Capecitabin und Oxaliplatin kombiniert werden, vielversprechende Ergebnisse auf. So konnten beispielsweise Komplettremissionen zwischen 15-25% dokumentiert werden. Nachteile dieser Konzepte stellen allerdings die erhöhten akuten Toxizitäten dar. (Rödel und Sauer 2007; Rödel et al. 2007)

Was die adjuvante Therapie betrifft, besteht, analog zur neoadjuvanten Therapie, beim Stadium I in Anbetracht des niedrigen Rezidivrisikos kein Handlungsbedarf. Bei Stadium II und III ohne präoperative Radio(chemo)therapie ist dagegen eine postoperative RCT indiziert, da diese, verglichen mit einer alleinigen OP, sowohl eine Reduzierung der Lokalrezidivrate als auch eine Optimierung des Gesamtüberlebens bewirkt. Dasselbe gilt für eine R1-Resektion oder eine intraoperative Tumoreröffnung, da beides mit einer hohen Lokalrezidivgefahr verbunden ist. Dabei wird eine Radiatio bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy 4-6 Wochen nach der Operation in Kombination mit einer 5-FU-Monochemotherapie empfohlen. (Schmiegel et al. 2008)

Bei Patienten, die bereits eine neoadjuvante RCT erhalten haben, ist, unabhängig vom postoperativen Stadium (auch bei ypT0 und ypN0), eine adjuvante Chemotherapie zu befürworten. Die EORTC-22921-Studie, die u.a. zwischen präoperativer RCT mit adjuvanter und ohne adjuvante Chemotherapie differenzierte, kam zu dem Ergebnis, dass zwar kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Gruppen bestand, dass sich jedoch bei zusätzlicher postoperativer Chemotherapie das tumorfreie Überleben um 6 und das Gesamtüberleben um 4 Prozentpunkte absolut erhöhte. Weiterhin bestätigten Subgruppenanalysen, dass Patienten mit ypT0, ypT1 und ypT2 mit einem statistisch signifikanten Überlebensbenefit von der adjuvanten Chemotherapie profitierten. Was das Konzept der postoperativen Chemotherapie angeht, sollte entweder eine Monotherapie mit 5-FU oder eine Kombinationstherapie mit 5-FU und Folinsäure gegeben werden. Dies kann dann z.B. wie in der EORTC-22921-Studie über 4 Zyklen à 5 Tage in Abständen von 4 Wochen mit einer Dosierung von 350 mg 5-FU und 20mg Folinsäure pro m² Körperoberfläche und pro Tag erfolgen. (Bosset et al. 2006; Collette et al. 2007; Schmiegel et al. 2008)

1.10 Nachsorge

85% der lokalen Rezidive treten innerhalb der ersten 30 Monate nach der OP auf. Deshalb ist es unverzichtbar, die Patienten zur Früherkennung von Lokalrezidiven und Fernmetastasen in ein festes Nachsorgeprogramm einzubinden.

Allein für das UICC-Stadium I, das nach radikaler chirurgischer Therapie mit R0-Resektion mit einem sehr niedrigen Rezidivrisiko behaftet ist, wird keine Empfehlung bezüglich regelmäßiger postoperativer Nachsorgen ausgesprochen. Hier gelten eine digital-rektale Untersuchung sowie eine Koloskopie nach 2 und 5 Jahren und danach jeweils in 3-Jahres-Abständen als ausreichend.

Bei den Stadien II und III sind halbjährlich eine körperliche Untersuchung mit Anamnese, eine Rektoskopie, eine Sonografie des Abdomens sowie Röntgenthorax- und CT-Aufnahmen bis zum Ende des 5. postoperativen Jahres indiziert. Darüber hinaus sollte in diesen Zeitabständen auch der CEA, der eine hohe Sensitivität für Rezidive aufweist, obligatorisch eruiert werden.

Ein Problem der CT- genauso wie der MRT-Technik stellt im Rahmen der Nachsorge die z.T. unsichere Unterscheidung zwischen extraluminalen Tumorzidiv und Narbengewebe dar. Hier kann u.U. eine PET bzw. eine CT-gesteuerte Biopsie, die vor der Operation eines Rezidivs durchzuführen sind, für Klarheit sorgen. (Willis und Schumpelick 2010)

2 Patienten und Methodik

Die Arbeit befasste sich mit der retrospektiven Analyse der Daten von 199 Patienten mit der Diagnose Rektum- bzw. Sigmakarzinom, die zwischen Januar 2000 und März 2012 am Universitätsklinikum Regensburg operiert wurden. Weitere Einschlusskriterien waren das UICC-Stadium II und III sowie eine neoadjuvante Radio(chemo)therapie am Klinikum Regensburg bzw. keine Radio(chemo)therapie; Patienten die auswärts eine präoperative Radio(chemo)therapie erhalten hatten, wurden nicht aufgenommen.

Mit Hilfe des Computerprogrammes SPSS wurde eine Datenbank erstellt. Als Quelle hierfür dienten die elektronischen Krankenakten des Universitätsklinikums Regensburg, wobei die Berichte und Dokumente sämtlicher ambulanter und stationärer Aufenthalte sowie klinikinterner und externer Nachsorgeuntersuchungen berücksichtigt wurden. Primärer Endpunkt der Arbeit war das Gesamtüberleben der Patienten unter dem Einfluss der Operationstechnik, der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie, des ASA-Scores sowie der Höhenlokalisierung des Tumors. Sekundäres Studienziel war darüber hinaus, den Zusammenhang zwischen Overall Survival und sämtlichen anderen Faktoren zu dokumentieren. Hierzu zählten u.a. Alter und Geschlecht der Patienten, Vorerkrankungen, Bodymaßindex, präoperativer CEA- und CA 19-9-Spiegel, Tumorstadium, Art der Anastomose, Histologie des Tumors sowie postoperative und langfristige Ergebnisse, wie beispielsweise das Auftreten von Rezidiven. Konnte das onkologische Outcome bzw. das Langzeitüberleben nicht an Hand der Patientenakten erfasst werden, wurden die fehlenden Daten mit Hilfe des Tumorzentrums der Universität Regensburg eruiert.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte ebenfalls mit SPSS. Dabei wurden wichtige Kennzahlen für bestimmte Variablen wie zum Beispiel der Mittel- und der Medianwert oder die Standardabweichung und die Varianz, die die Streuung der Variablenwerte angeben, mit Hilfe einer deskriptiven Statistik ermittelt.

Darüber hinaus wurde die Normalverteilung einer Variablen mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft, wobei bei einem Signifikanzwert von $p < 0,05$ eine signifikante Abweichung der Variablen von der Normalverteilung bestand. In diesem Fall kam zum weiteren Vergleich der jeweiligen Stichproben der U-Test nach Mann und Whitney zur Anwendung. Von einem signifikanten Unterschied zwischen zwei oder mehreren Gruppen gingen wir hier aus, wenn $p < 0,05$ war. Bei normalverteilten Variablen erfolgte der Vergleich der entsprechenden Gruppen mittels des T-Tests für unabhängige Stichproben. Auch hier galten Unterschiede als signifikant, wenn die

Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ betrug. (Bühl und Zöfel 2002)

Um die Häufigkeiten der verschiedenen Wertekombinationen aus zwei oder mehreren Variablen darzustellen, benutzten wir Kreuztabellen. An Hand der Kreuztabellen ließen sich des Weiteren Zusammenhänge zwischen den einzelnen Ausprägungen der Variablen verdeutlichen. Zum Vergleich der jeweiligen Wertekombinationen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt, wobei Unterschiede zwischen den Kombinationen wiederum bei $p < 0,05$ als signifikant betrachtet wurden. (Brosius 2007)

2.1 Familien- und Eigenanamnese

Nach Aufnahme der Patientenstammdaten, der Personalien des Hausarztes sowie des OP-Datums erfolgte die Abhandlung der anamnestischen Gesichtspunkte. Hierbei war zunächst die Frage nach einer positiven Familienanamnese, d.h., ob in der Verwandtschaft des Betroffenen bereits Fälle von Malignomen des Kolorektums oder des Magens bzw. Urothel- oder Ovarialkarzinome aufgetreten waren, von Bedeutung.

Bei der Eigenanamnese wurden weitere für die Entwicklung eines Rektumkarzinoms maßgebliche Risikofaktoren wie Strahlen- bzw. Schadstoffexposition, frühere Tumorerkrankungen, abdominelle Voroperationen und abdominelle Vorerkrankungen ermittelt. Als abdominelle Vorerkrankungen wurden Darmpolypen, familiäre Polyposis coli, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, HNPCC, Divertikulose, Sigma elongatum sowie frühere Malignome des Verdauungstraktes definiert. Außerdem untersuchten wir, ob Begleiterkrankungen vorlagen. Hierzu zählten eingeschränkte Lungen- und Nierenfunktion, Zustand nach Myokardinfarkt, chronische Herzerkrankung, behandlungsbedürftiger Hypertonus, cerebrale Durchblutungsstörung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Leberzirrhose, Störungen der Blutgerinnung und des Immunsystems, Diabetes mellitus sowie Erkrankungen der Schilddrüse.

Schließlich waren noch die für das Rektumkarzinom typischen Symptome aus den Patientenunterlagen zu ermitteln. Diese reichten von Schmerzen, reduziertem Allgemeinzustand und Fieber bis hin zu Gewichtsverlust bzw. Kachexie, B-Symptomatik und Anämie. Darüber hinaus wurden Blähungen, Diarrhö, Obstipation und Stuhlunregelmäßigkeiten sowie perianaler Blutabgang erwähnt. Schließlich wäre noch die Stenosesymptomatik zu nennen, die als separate Variable aufgeführt und in vier Subgruppen unterteilt wurde. Diese lauteten: keine Stenosesymptomatik, klinische Stenosesymptomatik, endoskopisch sichtbare und passierbare Stenose und endoskopisch

sichtbare und nicht passierbare Stenose. Einen weiteren Punkt der Anamnese bildete die Frage, ob die Diagnose auf Grund einer bestehenden Symptomatik oder per Zufallsbefund, also im Rahmen einer Vorsorgekoloskopie bzw. einer anderen Untersuchung, gestellt wurde.

Des Weiteren wurde abgeklärt, ob es sich bei dem Tumor um ein Rezidiv handelte.

2.2 Klinische Angaben

In diesem Abschnitt wurden Parameter wie Körpergröße und -gewicht festgehalten, aus denen der Bodymaßindex errechnet wurde. Auf der Basis des Bodymaßindex erfolgte je nach Wert eine Einteilung in fünf Grade, mit deren Hilfe das Vorliegen bzw. das Ausmaß einer Adipositas geprüft wurde.

Des Weiteren dokumentierten wir an Hand der ASA-Klassifikation bereits bestehende Allgemeinerkrankungen und deren Schweregrad, wobei in unserem Patientengut die ASA-Klassen I-IV vertreten waren.

Darüber hinaus erfassten wir den Leistungszustand nach ECOG, der in unserer Untersuchung in den Ausprägungen 0-3 vorkam. Der ECOG-Index beschreibt die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten.

2.3 Präoperative Diagnostik

Im Rahmen der Labordiagnostik wurden zunächst die Tumormarker CEA und CA 19-9 sowie der Hämoglobin-Wert aufgenommen. Dieser stellt unterhalb des physiologischen Normbereiches einen Indikator für das Vorliegen einer Anämie dar, die in diesem Zusammenhang durch einen blutenden Tumor verursacht werden kann. Wie bereits in der Einführung erwähnt, weisen CEA und CA 19-9 eine geringe Spezifität und Sensitivität auf und haben bei der Nachsorge eine größere Bedeutung. Darüber hinaus wurden die präoperativen Routineuntersuchungen wie die Abdomen-Sonografie, die CT des Abdomens und Beckens sowie die Thorax-Röntgenaufnahme in zwei Ebenen und die MRT des Abdomens und Beckens, mit deren Hilfe das Primärstaging erfolgte, erfasst.

Ferner ermittelten wir aus den Unterlagen der präoperativ durchgeführten endoskopischen Diagnostik die Höhenlokalisation des Tumors, die im Hinblick auf die spätere Operationstaktik eine wichtige Rolle spielt.

Ein weiterer Aspekt, der auf der Grundlage der Voruntersuchungen eruiert wurde, war die Frage, ob neben dem Primärtumor ein Zweittumor, also eine simultan auftretende Neoplasie des Kolorektums ohne Verbindung zum Ersttumor, existierte.

2.4 Primärstaging

Die präoperative Stadienbestimmung basierte auf der 6. Auflage der TNM-Klassifikation von 2003, wobei neben der T-, N- und M-Kategorie auch die G-Kategorie und der Sitz der Fernmetastasen von Bedeutung waren.

2.5 Präoperative Radio(chemo)therapie

Bei der neoadjuvanten Behandlung wurde zwischen Kurzzeitradiatio und Langzeitradiochemotherapie unterschieden. Dabei betrug die maximale Strahlenmenge bei der Kurzzeitbestrahlung 25 Gy und wurde in Einzeldosen von jeweils 5 Gy an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Bei der RCT wurde über 5-6 Wochen mit Einzelfractionen von 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45-50,4 Gy bestrahlt. Parallel erhielt der Großteil der Patienten zwei Zyklen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil als Dauerinfusion in der 1. und 5. Woche der Radiotherapie. In einigen Fällen wurde eine intensiviertere neoadjuvante RCT nach dem Mannheimer bzw. Erlanger Therapieprotokoll mit Capecitabin bzw. Capecitabin und Oxaliplatin als simultane Chemotherapie gegeben. In diesem Zusammenhang wurde auch dokumentiert, ob die Therapie komplett durchgeführt oder auf Grund von Nebenwirkungen frühzeitig abgebrochen bzw. mit reduzierter Dosis fortgesetzt wurde. Außerdem wurde die Anzahl der Behandlungstage vermerkt. Ferner wurden zum Vergleich Patienten aufgenommen, die keine präoperative Radiochemotherapie bzw. Radiotherapie erhalten hatten; während Patienten mit auswärtiger Radio(chemo)therapie nicht mit in die Betrachtung eingingen.

2.6 Intraoperative Daten

An dieser Stelle spielten die OP-Dauer sowie die Operationstechnik, die in konventionell-offen und

laparoskopisch-assistiert unterteilt wurde, eine Rolle. Außerdem untersuchten wir, ob ein Umstieg von laparoskopischer auf offene Methode erfolgte sowie den Grund hierfür. Weiterhin war im Bezug auf das OP-Verfahren von Bedeutung, ob eine TME oder PME vorgenommen wurde. Bei der Technik der Anastomosenbildung kamen die End-zu-End- und die Seit-zu-End-Anastomose sowie der Coloplasty- und der J-Pouch in Betracht. In diesem Zusammenhang wurde auch die Staplergröße erfasst.

Darüber hinaus dokumentierten wir, ob die Operation eine Lymphknotenentfernung bzw. eine Leberresektion einschloß und ob es zu intraoperativen Komplikationen, wie Blutung, Organverletzung, Tumoreröffnung oder Lagerungsschäden, kam.

2.7 Postoperative Daten

Hier standen v.a. die Ergebnisse des postoperativen Stagings und der postoperativen Kontrolluntersuchungen sowie das Auftreten perioperativer Komplikationen im Mittelpunkt. Dabei wurde das postoperative Staging im Vergleich zum präoperativen Staging um die V-, L- und R-Kategorie und im Bezug auf die Histologie um den Tumortyp ergänzt.

Die Untersuchungen wurden in Koloskopie, Rektoskopie, Sigmoidoskopie, Abdomen-Sonografie, CT des Abdomens und Beckens und CT des Thorax untergliedert. Traten hier pathologische Befunde auf, wurden diese festgehalten und nach Anastomoseninsuffizienz, lokaler Ischämie, Verhalt, Ileus, Fistel bzw. Abszess und Metastasen unterschieden. Außerdem konnte aus den Unterlagen über die Rektoskopie die Höhe der Anastomose bestimmt werden.

Einen weiteren bedeutenden Aspekt stellten die postoperativen chirurgischen und allgemeinen Komplikationen dar. Bei den chirurgischen Komplikationen kamen Nachblutung, Wundheilungsstörung, Ischämie bzw. Nekrose, Platzbauch, Serom, Ileus bzw. protrahierter Subileus, Anastomoseninsuffizienz und Fistel bzw. Abszess in Frage. Diese wurden entweder konventionell, z.B. mittels Antibiose und Spülung oder interventionell, d.h. operativ therapiert. Was die allgemeinen Komplikationen betraf, wurde geprüft, ob Lagerungsschäden, ein Dekubitus, ein Pleuraerguss, ZVK-Infekte, Fieber, Infektionen der ableitenden Harnwege, Blasenentleerungsstörungen, eine Pneumonie, kardiovaskuläre Komplikationen, Gefäß- und/oder Nervenschäden, eine tiefe Bein- bzw. Beckenvenenthrombose oder eine Lungenembolie, eine eingeschränkte Nierenfunktion bzw. Nierenversagen oder eine Sepsis auftraten. Selbstverständlich erfassten wir auch, wenn ein Patient unmittelbar nach der OP verstarb.

Schließlich wurde noch die Dauer des Klinikaufenthaltes vom ersten postoperativen Tag bis zur

Entlassung ermittelt.

2.8 Nachsorge

Im Rahmen der Nachsorge wurde, sofern der Patient am Nachsorgeprogramm teilnahm, zunächst das Datum der letzten Kontrolle sowie deren Ergebnis vermerkt.

Ferner wurde untersucht, ob sich der Patient im Anschluss einer adjuvanten Behandlung unterzog und ob diese vollständig verabreicht wurde.

Im Falle eines Tumorrezidivs eruierten wir aus den Akten, ob es sich hierbei um ein lokales extraluminales Rezidiv, ein Anastomosen- oder ein Lymphknotenrezidiv bzw. um eine Fernmetastase handelte. Weiterhin wurde das gleichzeitige Auftreten mehrerer Rezidive an verschiedenen Stellen sowie im zeitlichen Verlauf das wiederholte Auftreten von Rezidiven dokumentiert. In diesem Zusammenhang war auch die Art der Behandlung von Bedeutung. Hierbei kamen eine operative Therapie mit kurativer oder palliativer Zielsetzung und/oder eine neoadjuvante bzw. adjuvante Radio(chemo)therapie mit kurativer oder palliativer Zielsetzung in Frage.

Abgesehen vom onkologischen Outcome spielten die chirurgischen Spätkomplikationen, die z.T. ebenfalls operativ revidiert wurden, eine Rolle. Dabei galten, im Gegensatz zu den postoperativen Komplikationen, Komplikationen, die mehr als 30 Tage nach der OP auftraten, als Spätkomplikationen. Hierzu zählten Harn- und Stuhlinkontinenz, Hernien, Stomaprolaps, Ileus, Anastomosenulcus und -stenose, Anastomoseninsuffizienz sowie Fistel und Abszess. Außerdem wurde untersucht, ob es zu allgemeinen Spätfolgen wie Adhäsionen, chronischen Schmerzen, sexuellen Störungen, Sepsis, verminderter Leistungsfähigkeit oder Neuropathien kam.

Abschließend wurde bei den verstorbenen Patienten das Sterbedatum sowie die Todesursache geprüft.

Waren die onkologischen Langzeitergebnisse sowie Todesursache und Todesdatum nicht aus der Patientenakte zu entnehmen, wurden diese Parameter, wie bereits erwähnt, mit Unterstützung des Tumorzentrums der Universität Regensburg ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtüberleben

Im Laufe des Beobachtungszeitraumes verstarben 59 von 199 Patienten, während 139 überlebten, was einem Prozentsatz von 70,2 entsprach. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate war bei 63% angesiedelt. Der Medianwert der kumulierten Überlebenszeit betrug rund 91 Monate. In einem Fall konnte der Lebensstatus nicht eruiert werden. Der Patient wurde in den statistischen Berechnungen jeweils nicht berücksichtigt.

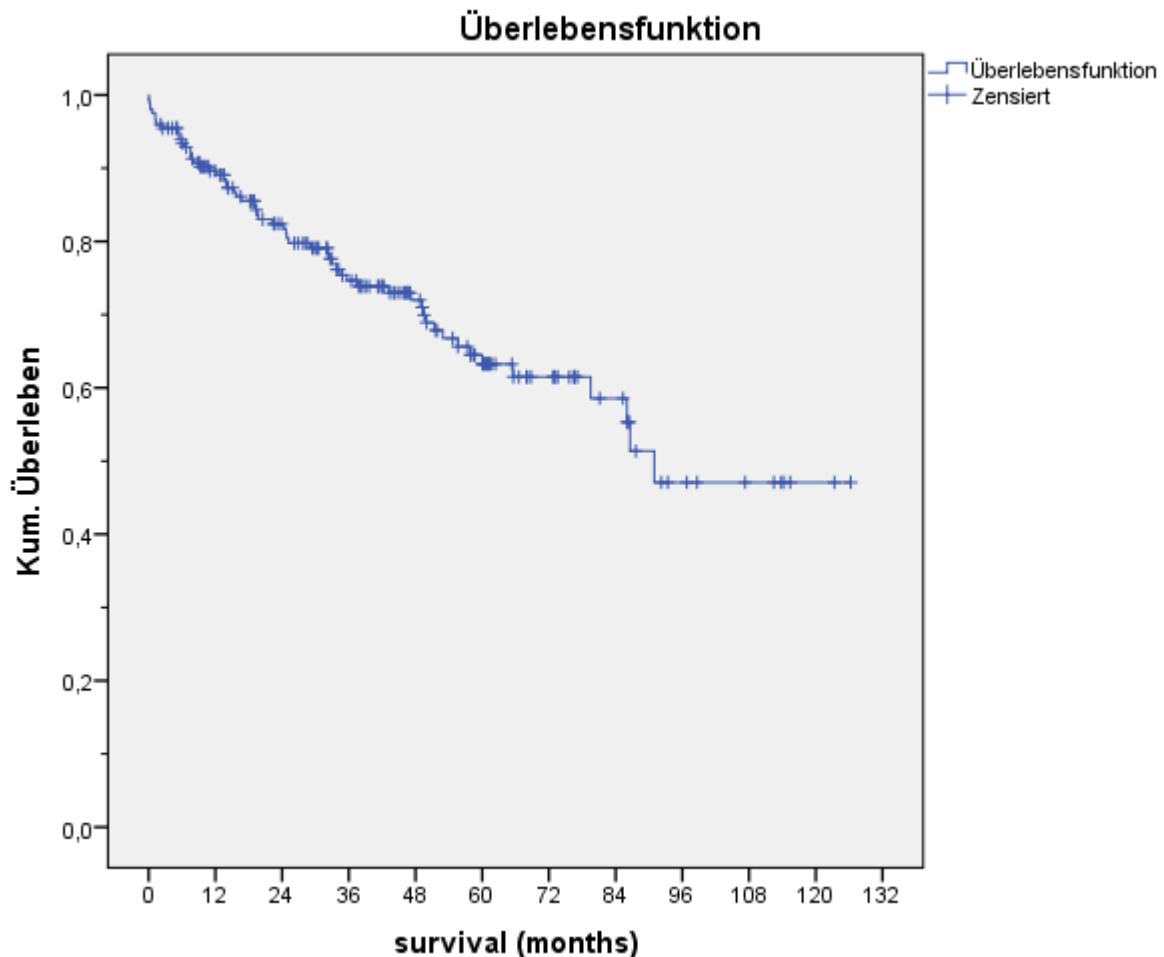


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Gesamtüberleben)

3.2 Patientencharakteristika

Das Durchschnittsalter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Primär-OP bei 63,7 Jahren, der Medianwert für das Alter bei rund 65 Jahren. Betrachtete man die Überlebenden und Verstorbenen getrennt voneinander, ergab sich für erstere ein mittleres Alter von 61,2 Jahren und für letztere ein Durchschnittsalter von 70,1 Jahren. Die Medianwerte betragen jeweils 62,0 und 70,3 Jahre. Stellte man die Altersverteilung in Form von 10-Jahres-Intervallen dar, verdeutlichte sich auch hier, dass der Altersgipfel bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv zwischen 60 und 69 Jahren lag. Das gleiche galt für die Gruppe der Überlebenden, während der Großteil der verstorbenen Patienten in der Altersgruppe zwischen 70 und 79 Jahren anzutreffen war.

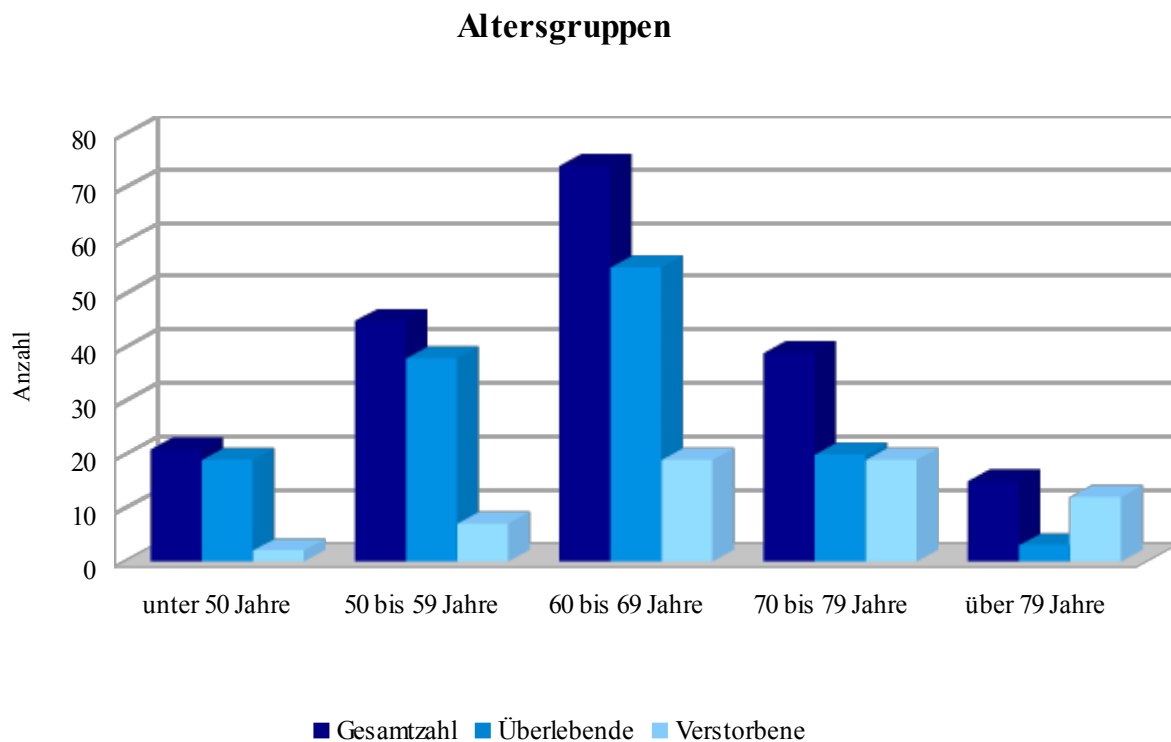


Abbildung 8: Altersverteilung

Aus den Altersdaten ließ sich ableiten, dass diese einer Normalverteilung entsprachen. Des Weiteren verdeutlichte der T-Test für unabhängige Stichproben, dass sich die Gruppe der Verstorbenen bezüglich des Alters signifikant von der Gruppe der Überlebenden unterschied.

Die Geschlechterverteilung zeigte, dass die Männer mit einem Anteil von 71,7% insgesamt deutlich

stärker repräsentiert waren als die Frauen. Allerdings konnte man auch beobachten, dass bezogen auf das Gesamtüberleben keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern existierten. So überlebten von den männlichen Patienten 68,3%, 31,7% verstarben, während bei den Frauen 75% überlebten und 25% verstarben.

Geschlechterverteilung

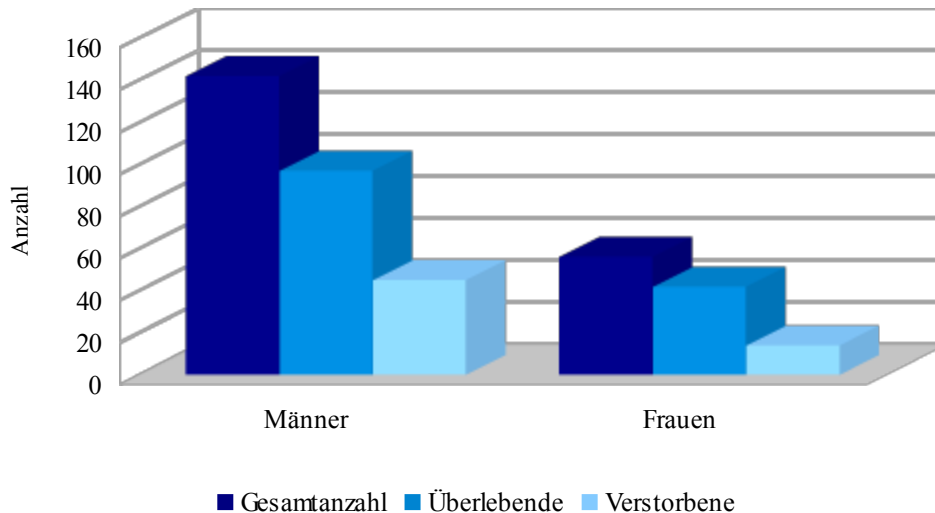


Abbildung 9: Geschlechterverteilung

Bei 5 Patienten handelte es sich bei dem Tumor um ein Rezidiv, was einem Prozentsatz von 2,7 entsprach. Setzte man die Rezidivtumore in Bezug zur Überlebens- bzw. Sterbewahrscheinlichkeit, so kam man erwartungsgemäß zu dem Ergebnis, dass das Risiko zu versterben, mit einem Rezidiv zwar deutlich höher, allerdings nicht signifikant höher, lag (60% vs. 28,6%).

40,2% der Patienten gaben an, sich im Laufe ihres Lebens einer abdominalen Operation unterzogen zu haben. Von diesen Patienten verstarben 37,8%. Währenddessen lag die Sterberate bei den Patienten, die keine abdominelle Voroperation in ihrer Anamnese angegeben hatten, bei 23,6% und damit signifikant niedriger.

Die Frage nach abdominalen Vorerkrankungen verneinten 127 von 186 Patienten. In 59 Fällen bestanden hingegen bereits Erkrankungen des Abdomens, was einem Prozentsatz von 31,7 entsprach. Dabei litten 22 Patienten an Divertikulose (11,8%), 13 an Darmpolypen (7%), 9 an sonstigen (4,8%) und 5 an mehreren Erkrankungen des Abdomens (2,7%). In 2 Fällen wurde eine Colitis ulcerosa (1,1%) genannt und jeweils einmal ein Morbus Crohn, eine HNPCC oder ein Sigma elongatum (0,5%). Weitere 5 Patienten (2,7%) waren in der Vergangenheit an einem anderen

malignen Tumor des Abdomens erkrankt. Vergleich man die Patienten mit abdominellen Vorerkrankungen und die Patienten ohne abdominelle Vorerkrankungen im Hinblick auf das Gesamtüberleben miteinander, so ergab sich für erstere eine Überlebensrate von 71,2% und für letztere eine Überlebensrate von 70,1% und damit kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

In 71,8% der Fälle wurde über Begleiterkrankungen berichtet. Diese untergliederten sich in arterielle Hypertonie (9,5%), Erkrankungen der Schilddrüse (4,3%), Diabetes mellitus (3,2%) und eingeschränkte Lungenfunktion (2,1%). Die Patienten gaben weiterhin Herzerkrankungen, arterielle Verschlusskrankheit, eingeschränkte Nierenfunktion (jeweils 1,1%) sowie sonstige Begleiterkrankungen (4,8%) an. Außerdem wies ein großer Teil der Befragten (44,7%) mehrere der genannten Begleiterkrankungen auf. Dabei unterschied sich die Gruppe der Patienten mit nur einer Begleiterkrankung, was das Gesamtüberleben (80,4%) betraf, nicht signifikant von der Gruppe ohne Begleiterkrankungen (84,9%). Betrachtete man jedoch die Patienten, die mehrere Begleiterkrankungen hatten, fiel auf, dass diese im Vergleich zu den Patienten, bei denen lediglich eine der genannten bzw. keine Begleiterkrankung vorlag, eine signifikant geringere Überlebensquote aufwiesen (54,8% vs. 80,4% bzw. 84,9%).

Die präoperativ erfassten Tumormarker CEA und CA 19-9 hatten bei den Überlebenden Durchschnittswerte von 5,4 ng/ml bzw. 26,1 U/ml und bei den Verstorbenen 14,4 ng/ml bzw. 73,9 U/ml. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab, dass sowohl die CEA- als auch die CA-19-9-Werte nicht der Normalverteilung entsprachen. Mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney konnte gezeigt werden, dass bezogen auf den CEA- und den CA-19-9-Wert keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten bestanden.

Bei den Überlebenden lag der Bodymaßindex durchschnittlich bei 27,1 kg/m² und bei den Verstorbenen bei 26,6 kg/m², wobei auch in diesem Fall die Daten nicht normalverteilt waren. Bei der weiteren Untersuchung kamen wir zu dem Ergebnis, dass die Werte in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander variierten.

Die Untersuchung der ASA-Klassifikation ergab, dass Grad I mit 24,6% und Grad II mit 48,1% vertreten war. Außerdem wurden 24,1% der Patienten auf Grund ihrer Vorerkrankungen mit Grad III und 3,2% mit Grad IV eingestuft. Betrachtete man nun die ASA-Klassifikation bezüglich der kumulierten Überlebensrate, fielen signifikante Unterschiede auf. So überlebten von den Patienten mit ASA-Kategorie I 84,8% und mit ASA-Kategorie II 77,8%, während bei Grad III und Grad IV lediglich 44,4% bzw. 33,3% überlebten. Auch die 5-Jahres-Gesamtüberlebensquoten variierten zwischen ASA I und II auf der einen Seite und ASA III und IV auf der anderen Seite erheblich (ASA I: 75,2%; ASA II: 74,9%; ASA III: 33,2%; ASA IV: 33,3%).

ASA-Klassifikation

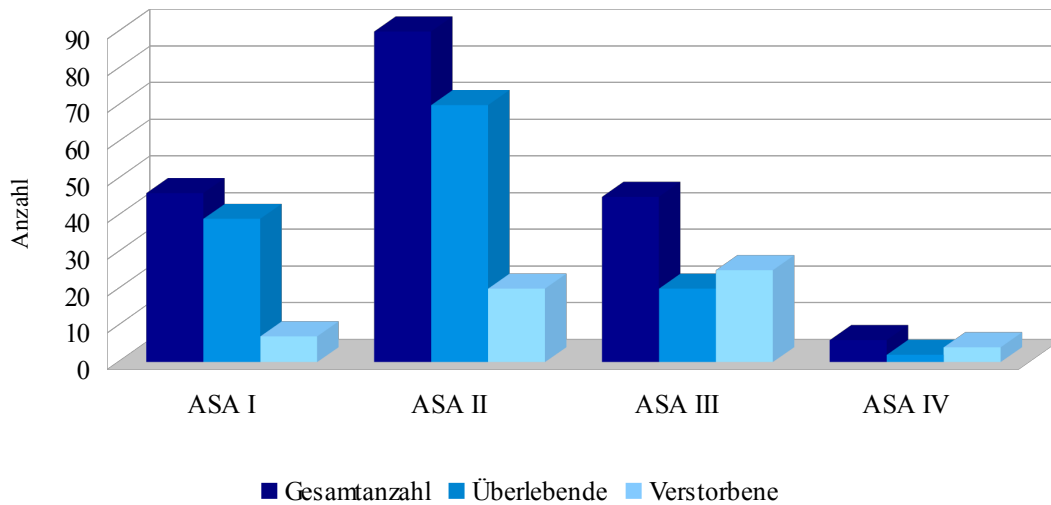


Abbildung 10: ASA-Klassifikation

Diese Zusammenhänge veranschaulichten wir noch einmal mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve. Aus der Kaplan-Meier-Verteilung ließ sich weiterhin ableiten, dass die mittlere Überlebenszeit für die ASA-Kategorie I 82,1 Monate und für die ASA-Kategorie II 92,7 Monate betrug. Dagegen überlebten die Patienten der ASA-Gruppen III und IV im Schnitt nur 49,1 bzw. 36,7 Monate. Die Medianwerte der ASA-Gruppen I und II für die Überlebenszeit konnten zum Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraumes nicht ausgegeben werden, da der Anteil der Überlebenden zu diesem Zeitpunkt für ASA I 75,2 % und für ASA II 55,7% betrug. Für die Fälle der ASA-Klassen III und IV lagen die Medianwerte bei 49,2 Monaten bzw. bei 0,7 Monaten.

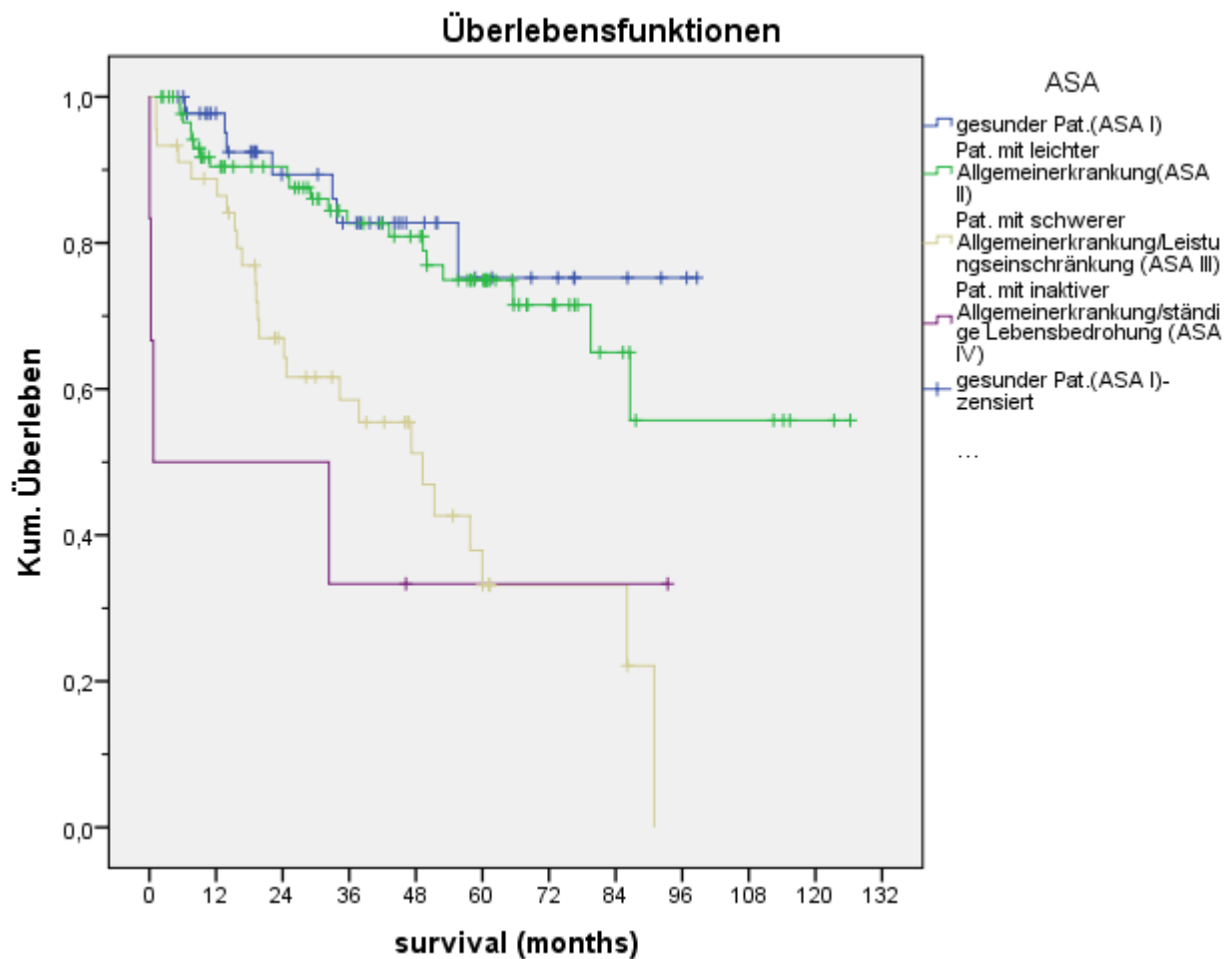


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Gesamtüberleben bezogen auf ASA-Klassifikation)

3.3 Tumorspezifische Parameter

Was das präoperative UICC-Stadium betraf, so wurden, wie bereits erwähnt, lediglich Patienten mit den präoperativen UICC-Stadien II und III in die Arbeit aufgenommen. Von den Patienten mit Stadium II hatten zum Ende des Beobachtungszeitraumes 68% überlebt; in der Gruppe mit Stadium III betrug die Anzahl der Überlebenden 72,2%. Die kumulierte 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 60,5% für Stadium II und bei 65,7% für Stadium III.

präoperatives UICC-Stadium

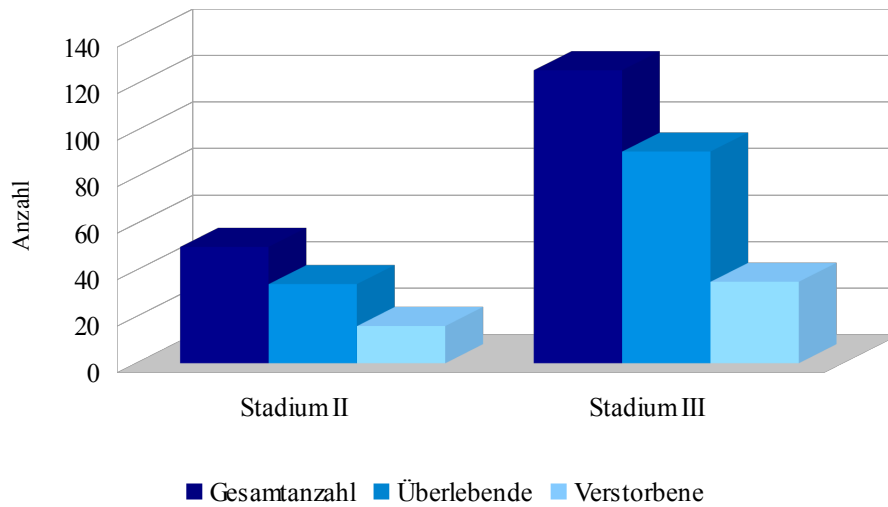


Abbildung 12: präoperatives UICC-Stadium

Dies zeigte, dass im untersuchten Kollektiv kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen präoperativem Stadium II und III im Bezug auf das Gesamtüberleben bestand, was auch in der dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurve abzulesen ist. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass das Stadium II mit einem Patientenanteil von 28,4% im Vergleich zu Stadium III mit 71,6% deutlich unterrepräsentiert war. Der Medianwert war bei Stadium III nach 90,1 Monaten erreicht; bei Stadium II waren währenddessen zum letzten Beobachtungszeitpunkt noch 55,4% der Patienten am Leben.

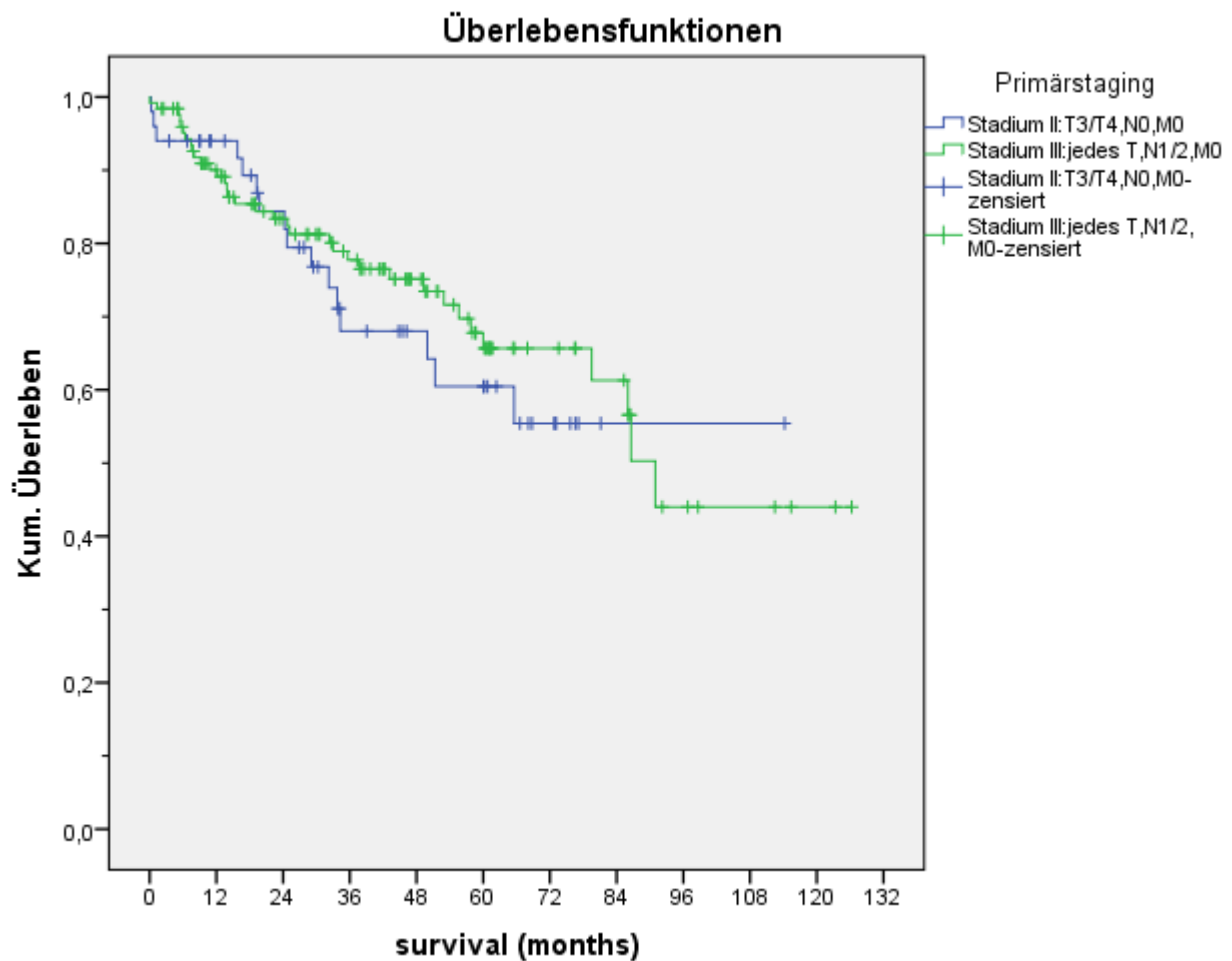


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Gesamtüberleben bezogen auf präoperatives Tumorstadium)

Bei separater Betrachtung der präoperativen T- und N-Kategorie unterschieden sich die einzelnen Gruppen nicht signifikant voneinander. So überlebten 6 der 7 Patienten (85,7%), bei denen der Tumor die Tunica muscularis propria infiltriert hatte (T2), nur ein Patient (14,3%) verstarb. Von den 131 Fällen, bei denen der Tumor bereits bis zur Tela subserosa reichte (T3), überlebte mit 74,8% ebenso ein relativ hoher Prozentsatz, lediglich 25,2% verstarben. Währenddessen belief sich der Anteil der Verstorbenen bei den 36 Patienten mit lokal fortgeschrittenen T4-Tumoren auf 44,4% im Vergleich zu 55,6% Überlebenden.

T-Klassifikation

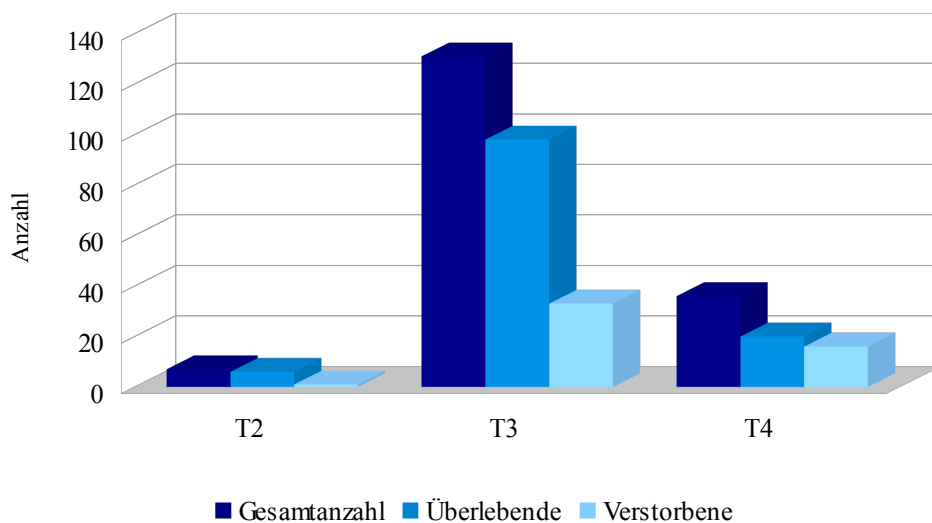


Abbildung 14: präoperative T-Klassifikation

Was die N-Kategorie betraf, so wurde in 44 (25,9%) von 170 Fällen vor der OP ein negativer Lymphknotenstatus festgestellt, bei insgesamt 126 Patienten (74,1%) wurden hingegen befallene Lymphknoten diagnostiziert. Dabei überlebten 70,5% der Patienten mit N0-Status und 72,2% mit N+-Status, womit die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander variierten.

N-Klassifikation

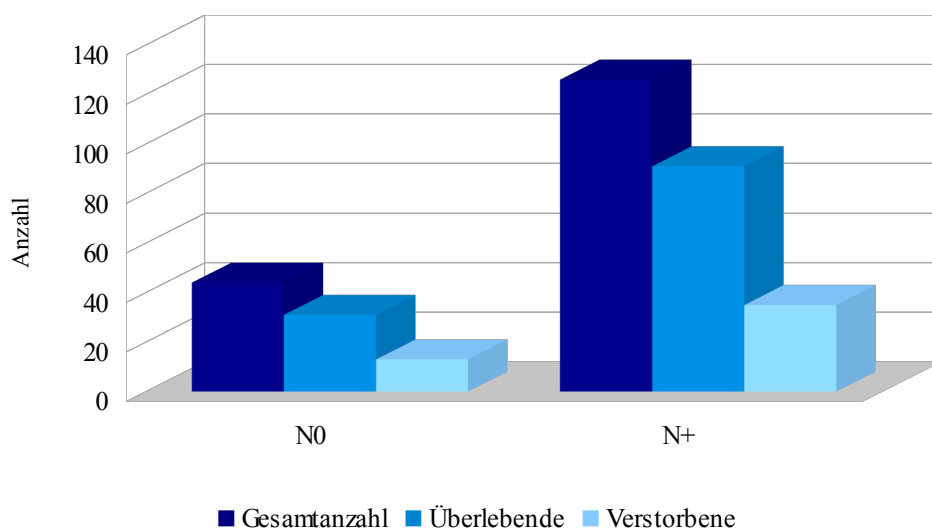


Abbildung 15: präoperative N-Klassifikation

Dasselbe galt für das histologische Grading. Auch hier existierten im Bezug auf die kumulierte Überlebensrate keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den drei im Patientengut vorkommenden Differenzierungsgraden. Mit 159 Fällen (90,3%) war die Gruppe mit mäßiger Differenzierung des Tumorgewebes (G2) am stärksten vertreten, wobei der Anteil der Überlebenden 71,1% betrug, 28,9% verstarben. Dagegen wiesen nur 12 Karzinome (6,8%) einen geringen Differenzierungsgrad (G3) und 5 (2,8%) einen guten Differenzierungsgrad (G1) auf. Von den Patienten mit G3-Tumoren überlebte mit 75% ebenfalls ein hoher Anteil; von den Fällen mit Differenzierungsgrad G1 überlebten 100%.

Präoperatives Grading

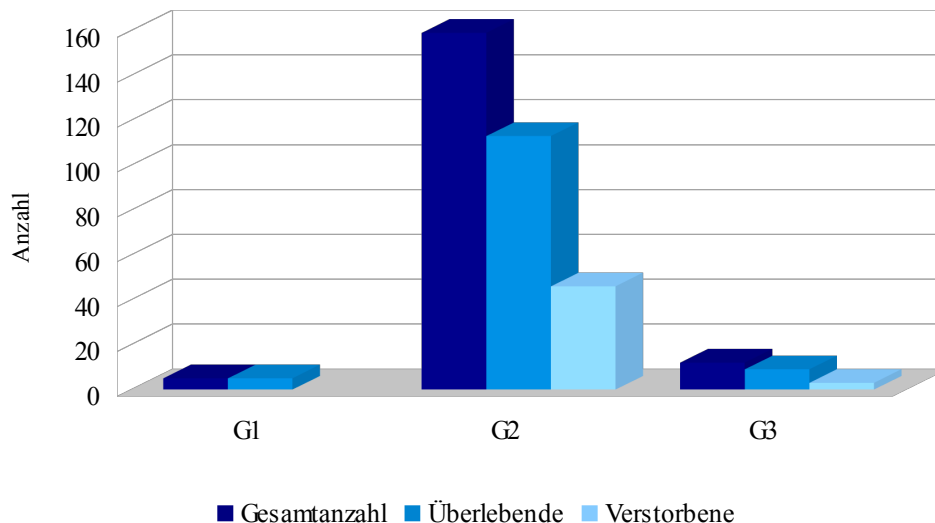


Abbildung 16: Präoperatives Grading

Untersuchte man die Höhenlokalisierung, so fiel auf, dass sich der Großteil der Tumore (53%) im mittleren Abschnitt des Rektums (6-12 cm a.a.) befand. Des Weiteren waren 35,7% der Malignome im unteren (0-6 cm a.a.) und 11,4% im oberen Rektumdrittel (12-16 cm a.a.) angesiedelt. Setzte man die Höhenlokalisierung in Relation zum Gesamtüberleben, ergab sich für die Gruppe der tiefsitzenden Tumore eine Überlebensquote von 66,7% und für die Karzinome des mittleren Drittels 76,5%. Bei den Karzinomen des oberen Drittels betrug die Anzahl der Überlebenden 57,1%. Somit konnte kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Höhenlokalisierung des Tumors und dem Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten bewegten sich zwischen 61,6% (0-6 cm a.a.), 69,5% (6-12 cm a.a.) und 43,7% (12-16 cm a.a.).

Höhenlokalisierung

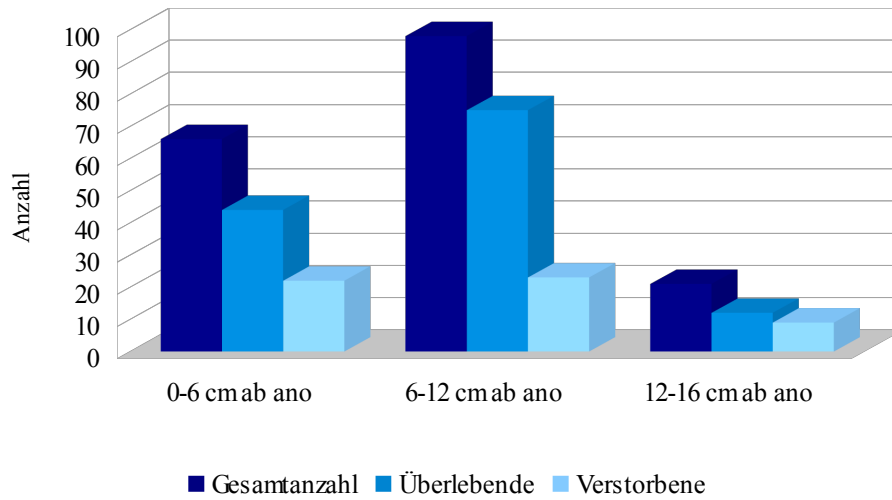


Abbildung 17: Höhenlokalisierung des Tumors

Dies stellte sich auch in der Kaplan-Meier-Funktion dar. Dabei waren die Medianwerte für die Überlebenszeit bei den Tumoren des unteren Rektums nach 86 Monaten und bei den Tumoren des oberen Rektums nach 51,3 Monaten erreicht. In der Gruppe der Tumore des mittleren Rektums lebten hingegen zum Ende des Beobachtungsintervalls noch 53,1% der Patienten.

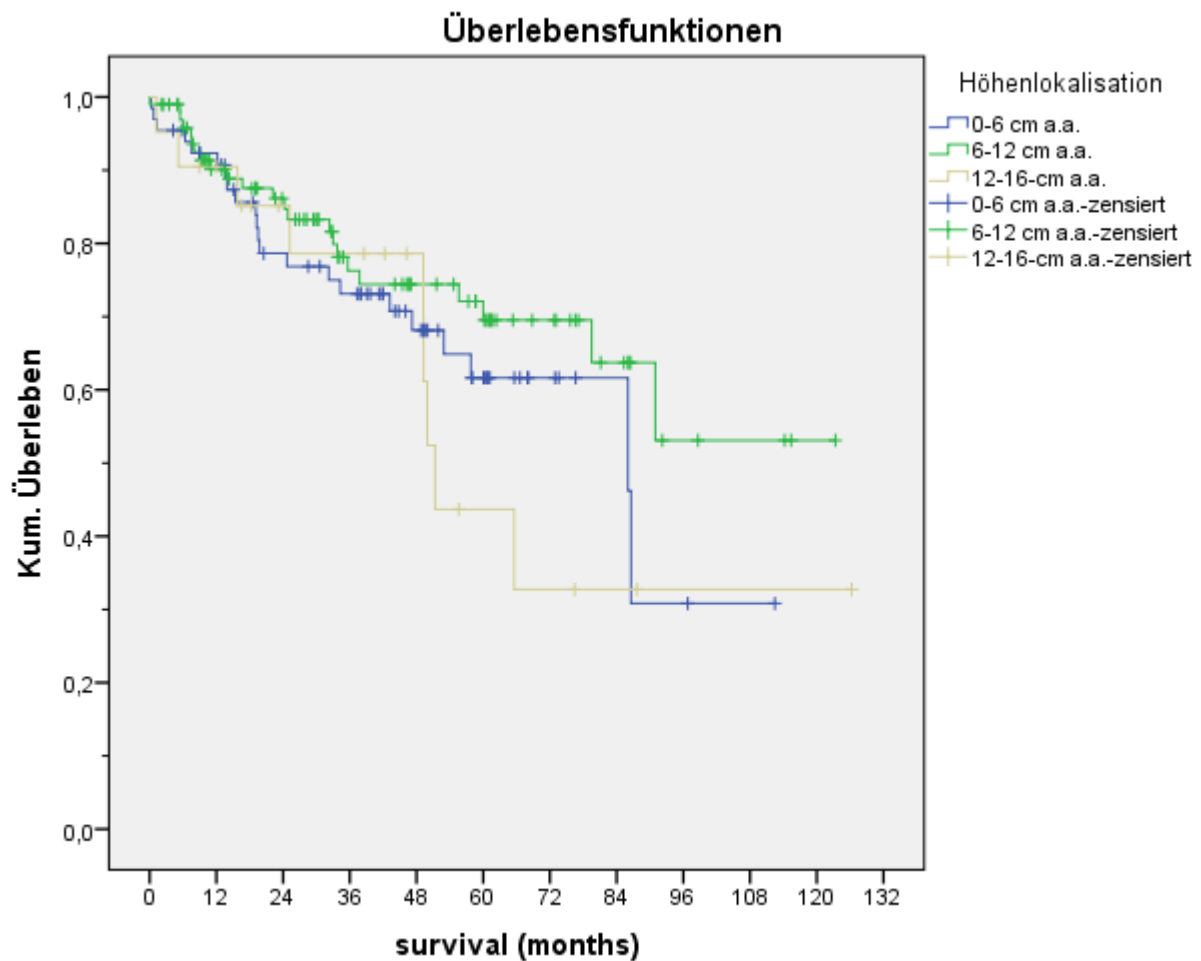


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Gesamtüberleben bezogen auf Höhenlokalisierung)

3.4 Strahlen- und chemotherapeutische Behandlung

Bei der Analyse der präoperativen Radio(chemo)therapie lässt sich zunächst zusammenfassen, dass bei 86,3 % der Patienten eine neoadjuvante Behandlung durchgeführt wurde, während bei 13,7% weder eine präoperative Radio- noch eine präoperative Radiochemotherapie verabreicht wurde. Dabei erhielten von den 86,3% mit Vorbehandlung 68,9% eine kombinierte Radiochemotherapie und 17,4% eine Kurzzeitradiatio. Die kombinierte Radiochemotherapie erfolgte in 89,6% der Fälle planmäßig, d.h. ohne Dosisreduktion bzw. vorzeitigen Behandlungsabbruch; die Kurzzeitradiation konnte bei allen Patienten vollständig gegeben werden. Weiterhin führte man 88 Patienten (53,7%) eine adjuvante Chemotherapie und bei 3 (2,0%) eine adjuvante Radiochemotherapie durch. Vergleicht man die Patienten, die mit einer simultanen

Radiochemotherapie behandelt wurden mit den anderen beiden Patientengruppen, fiel auf, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit hier mit 79,4% signifikant höher lag als in der Gruppe ohne strahlen- oder chemotherapeutische Vorbehandlung (46,2%) und auch signifikant höher als in der Gruppe mit neoadjuvanter Kurzzeitbestrahlung (51,5%). Des Weiteren betrug die kumulierte 5-Jahres-Überlebensrate 76% bei den Fällen mit RCT, während sie bei den Patienten mit Kurzzeit-RT bzw. ohne neoadjuvante Therapie nur bei 36% bzw. 38% lag.

präoperative Radio(chemo)therapie

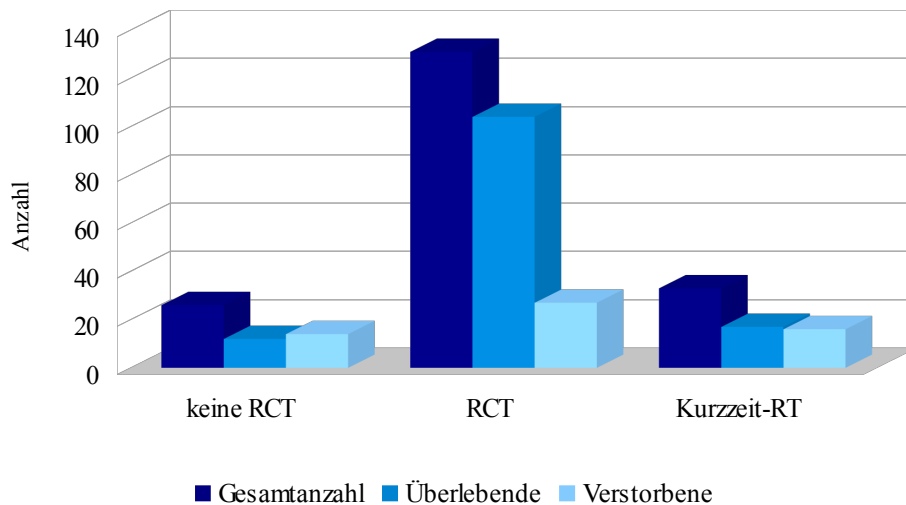


Abbildung 19: präoperative Radio(chemo)therapie

Untergliederte man nun das Patientenkollektiv mit der simultanen Radiochemotherapie weiter in den Teil, dem die komplette Radiochemotherapie verabreicht wurde und den Teil, bei dem auf Grund übermäßiger Nebenwirkungen eine Herabsetzung der Dosis bzw. ein vorzeitiger Therapieabbruch erfolgte, kam man zu dem Ergebnis, dass die Patienten mit unvollständiger neoadjuvanter Radiochemotherapie eine signifikant geringere Überlebensrate aufwiesen (58,8%) als die Patienten mit vollständiger präoperativer Radiochemotherapie (82,5%). In der Gruppe mit der Kurzzeitradiatio wurde, wie bereits erwähnt, in allen Fällen bis zur kompletten Gesamtdosis von 25 Gy bestrahlt. Dennoch fiel die Überlebensbilanz selbst bei unvollständiger Langzeitradiochemotherapie etwas günstiger aus als bei komplett durchgeführter Kurzzeitbestrahlung (51,5%) oder bei fehlender neoadjuvanter Vorbehandlung (46,2%). Darüber hinaus untersuchten wir den Einfluss einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie. Hierfür wurde eine neue Variable gebildet, die 11 verschiedene Wertelabels beinhaltete. Diese spiegelten alle Varianten wider, wie sich präoperative und postoperative (Radio-)Chemotherapie im Hinblick

auf ihre Durchführung, Art und Vollständigkeit kombinieren ließen. Auch hier zeigte sich, dass die Zahl der Überlebenden bei vollständiger präoperativer Langzeitradiochemotherapie statistisch signifikant hoch war. Dagegen schien die postoperative Chemotherapie, eine eher untergeordnete Rolle zu spielen, da sich die Gruppe mit kompletter neoadjuvanter Radiochemotherapie und kompletter adjuvanter Chemotherapie, was das Überleben betraf, nur unwesentlich von der Gruppe mit kompletter neoadjuvanter Radiochemotherapie und inkompletter adjuvanter Chemotherapie unterschied (87,5% vs. 86,7%). Des Weiteren besaß die Gruppe, die ausschließlich eine komplette neoadjuvante Radiochemotherapie und keine adjuvante Chemotherapie erhalten hatte, mit 77,3% immer noch eine signifikant hohe Überlebensquote. Der Vergleich zwischen Kurzzeitradiatio mit adjuvanter Chemotherapie und ohne adjuvante Chemotherapie war genauso wie der Vergleich zwischen fehlender neoadjuvanter Vorbehandlung ohne adjuvante Chemotherapie und mit adjuvanter Chemotherapie wenig aussagekräftig, da jeweils nur ein Patient eine Kurzzeitbestrahlung und eine postoperative Chemotherapie bzw. keine präoperative Radio(chemo)therapie und eine postoperative Chemotherapie erhalten hatte; wobei beide Patienten überlebten.

3.5 Intraoperative Ergebnisse

Bei der Betrachtung der Operationstechnik konnte festgehalten werden, dass 76 Fälle (40%) offen-chirurgisch und 113 (60%) laparoskopisch behandelt wurden. Die Konversionsrate betrug 8,1%, wobei die Patienten, bei denen auf Grund intraoperativer Komplikationen ein Umstieg von laparoskopisch auf offen erfolgte, der Gruppe der konventionell Operierten zugeordnet wurden. Von den 113 Patienten, die sich einer laparoskopisch-assistierten Operation unterzogen, überlebten 90, was einem Prozentsatz von 79,6 entsprach, während von den 76 Patienten, die offen operiert wurden, 43 (56,6%) überlebten. Dies zeigte, dass die beiden Operationsmethoden im Bezug auf das Gesamtüberleben signifikant voneinander variierten. Ähnliche Unterschiede waren auch im Hinblick auf die 5-Jahres-Gesamtüberlebensquote zu beobachten (laparoskopisch: 73%; konventionell: 51%).

OP-Technik

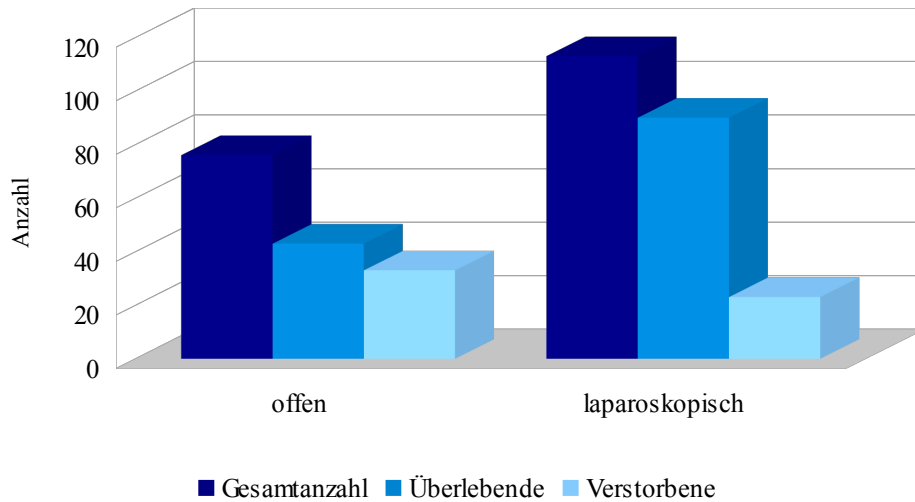


Abbildung 20: OP-Technik

Stellte man die Ergebnisse an Hand einer Kaplan-Meier-Verteilung dar, so erhielt man in der Gruppe der konventionell Operierten einen mittlere Überlebenszeit von 65,5 Monaten und in der Gruppe der laparoskopisch Operierten von 94,6 Monaten. Bezogen auf den Medianwert betrug die Überlebenszeit beim offen-chirurgischen Vorgehen 65,6 Monate, beim laparoskopischen Verfahren konnte der Medianwert nicht angegeben werden, da am Ende des Beobachtungszeitraumes noch mehr als die Hälfte der Patienten lebte.

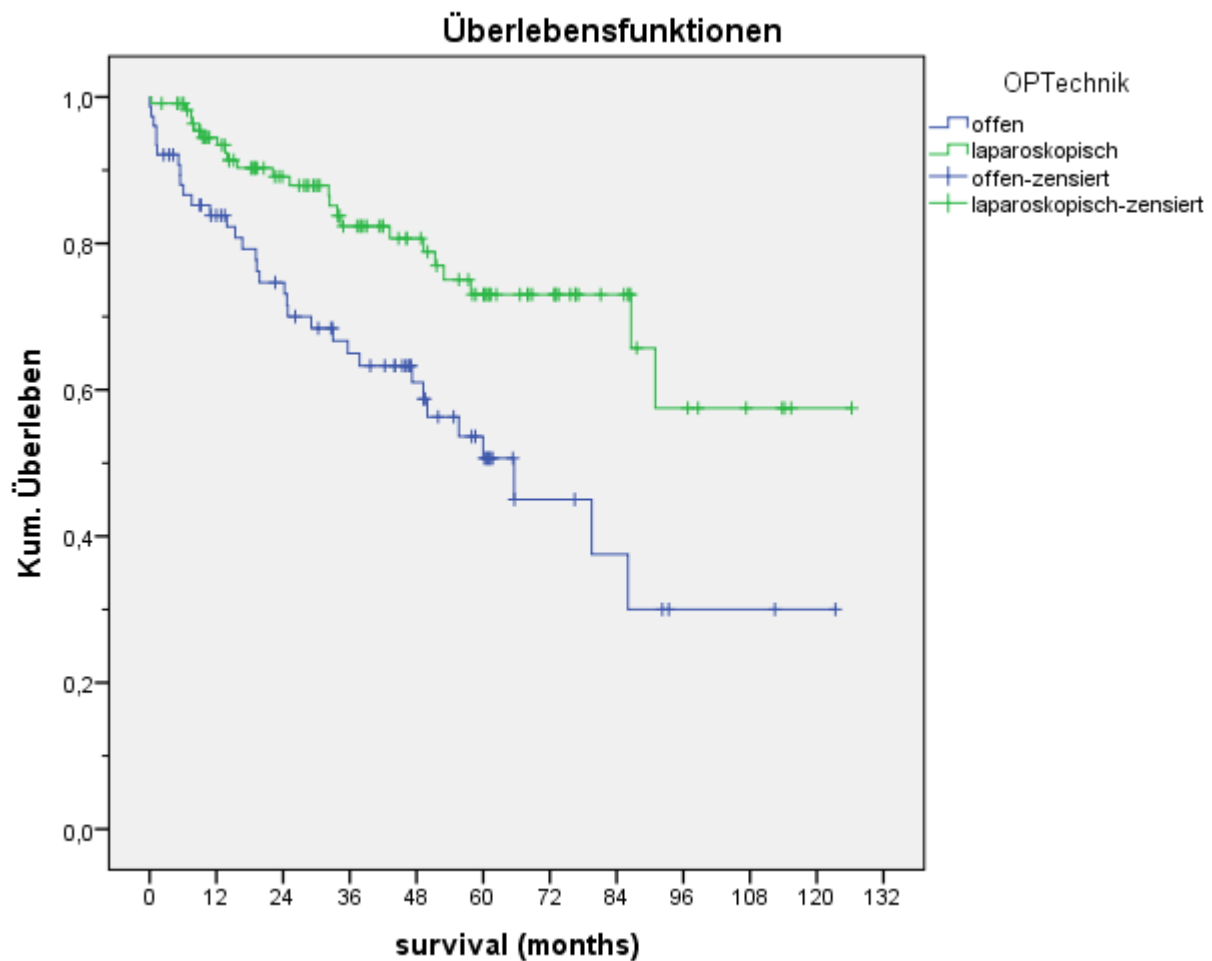


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Gesamtüberleben bezogen auf OP-Technik)

Weiterhin prüften wir den Einfluss der OP-Technik auf das Gesamtüberleben in Kombination mit der Art der präoperativen Radio(chemo)therapie. Dabei kamen wir zu dem Ergebnis, dass bei der Gruppe, die eine Kombination aus laparoskopischer Behandlung und simultaner neoadjuvanter Radiochemotherapie erhalten hatte, mit 84,9% die höchste Überlebensrate zu beobachten war, gefolgt von der Gruppe mit offener Operation und präoperativer Radiochemotherapie (68,9%). Von den Patienten mit laparoskopischer OP und ohne präoperative Radio(chemo)therapie überlebten immer noch 66,7%, von den Patienten mit laparoskopischem Operationsverfahren und Kurzzeitradiatio nur 60%. Währenddessen war der Prozentsatz der Überlebenden in der Gruppe, die offen-chirurgisch und mit neoadjuvanter Kurzzeitbestrahlung therapiert wurde, mit 44,4 und in der Gruppe mit Laparotomie und ohne neoadjuvante Radio(chemo)therapie mit 30,8 signifikant niedriger als in den anderen vier Patientengruppen.

Bei insgesamt 43 Fällen (23,1%) mit tiefsitzendem Tumor musste zur Einhaltung der radikalen

onkologischen Operationsstandards bei der Primär-OP ein permanentes endständiges Stoma angelegt werden. Von den 143 Patienten, bei denen die Rekonstruktion der Enddarmes im Sinne einer kontinenten Rektumresektion möglich war, erhielten 81 (57%) eine End-zu-End-Anastomose, 21 (15%) eine Seit-zu-End-Anastomose und 1 Patient (1%) eine Seit-zu-Seit-Anastomose. Des Weiteren wurde bei 31 Patienten (22%) ein Coloplasty-Pouch und bei 8 (6%) ein J-Pouch durchgeführt. In einem Fall (1%) konnte die Art der Anastomose nicht aus den Akten ermittelt werden.

Art der Anastomose

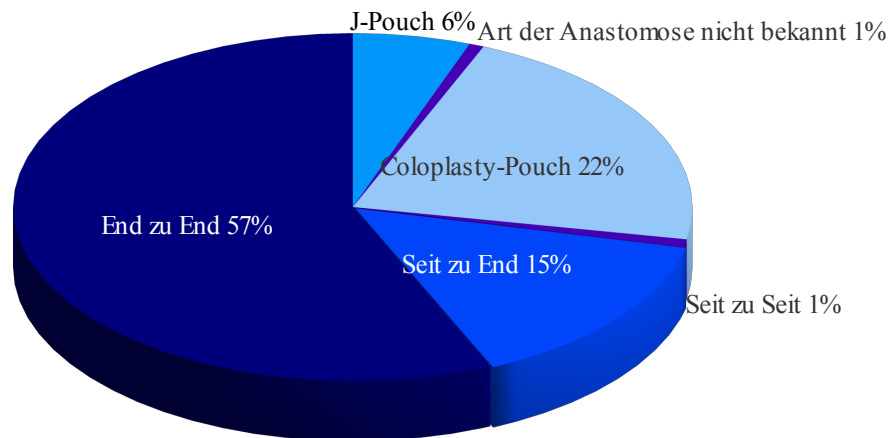


Abbildung 22: Art der Anastomose

Bei der Betrachtung der verschiedenen Rekonstruktionsformen im Bezug auf das Gesamtüberleben, konnten wir allerdings keine statistisch relevanten Unterschiede beobachten. Vergleich man die Patienten mit Anastomose hingegen mit der Gruppe von Patienten, die ein permanentes Stoma erhalten hatte, fiel auf, dass die Zahl der Überlebenden in dieser Gruppe mit 41,9% (vs.79%) signifikant niedriger lag.

Außerdem unterteilten wir die Patienten nach der technischen Durchführung der Anastomose per Handnaht bzw. mit Hilfe eines Klammernahtgerätes in zwei Gruppen, wobei sich auch hier bezüglich des Gesamtüberlebens keine signifikanten Unterschiede ergaben (76,9% bzw. 80,3%). Eine Operation dauerte in der Gruppe der Verstorbenen im Schnitt 256,5 Minuten und in der Gruppe der Überlebenden 249,5 Minuten. Der Vergleich der OP-Zeiten mittels des T-Tests für

unabhängige Stichproben erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Aufarbeitung der intraoperativen Komplikationen ergab, dass diese in 9,2% der Fälle auftraten, wobei die Gesamtüberlebensrate im Vergleich zu den Fällen, bei denen sich keine intraoperativen Komplikationen ereigneten, nicht signifikant abwich (64,7% vs. 70,7%). In 10 Fällen war ein Umstieg von laparoskopischer auf offene Technik erforderlich, was bezogen auf alle Operationen mit laparoskopischer Zielsetzung einer Konversionsrate von 8,1% entsprach. Die Gründe hierfür waren Verletzung von Nachbarorganen (1), Adipositas (1) bzw. präparatorisch-technische Schwierigkeiten (8). Was die Überlebenswahrscheinlichkeit betraf, so wiesen die Patienten, bei denen ein Wechsel der Operationsmethode stattfand, eine signifikant niedrigere Gesamtüberlebensrate auf (40,0% vs. 72,2%).

3.6 Postoperative Kurzzeitergebnisse

3.6.1 Histopathologische Ergebnisse

Die pathologische Typisierung des Tumors an Hand des OP-Präparates ergab, dass die Adenokarzinome mit rund 87% die größte Gruppe repräsentierten. Daneben waren die muzinösen Adenokarzinome mit rund 9% und die Adenokarzinome mit Schleimbildung mit 4% vertreten.

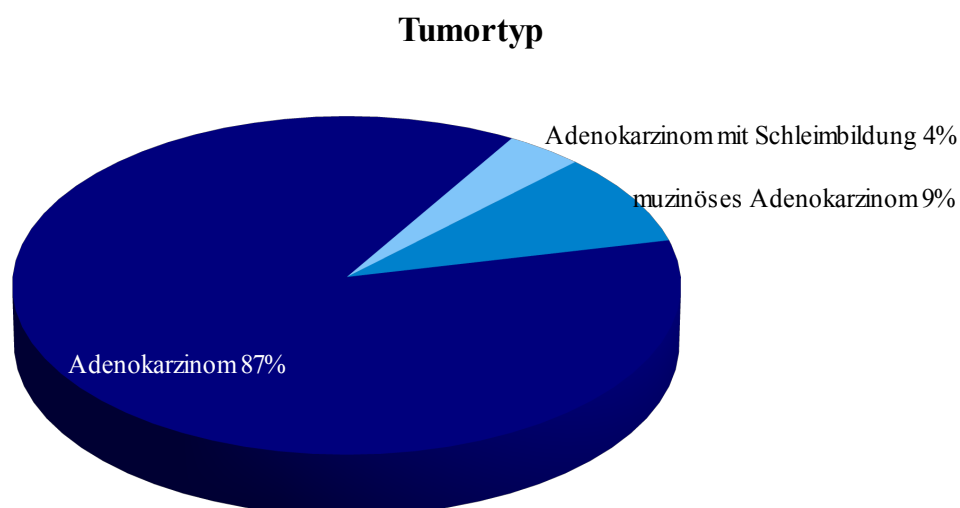


Abbildung 23: Tumortyp

Bei der Analyse des Tumortyps im Hinblick auf das Gesamtüberleben kamen wir zu dem Ergebnis, dass sich Adenokarzinom (70,5%), muzinöses Adenokarzinom (68,8%) und Adenokarzinom mit Schleimbildung (42,9%) nicht signifikant voneinander unterschieden.

Weiterhin zeigte das histologische Grading, dass die Tumore in 69,6% der Fälle mäßig differenziert waren (G2), während 29,2% einen schlechten (G3) und 1,2% einen guten Differenzierungsgrad (G1) besaßen. Setzte man das histologische Grading in Bezug zur kumulierten Überlebensrate, waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Differenzierungsgraden zu eruieren. So betrug die Anzahl der Überlebenden bei G2 70,5%, bei G3 63,8% und bei G1 50%.

Postoperatives Grading

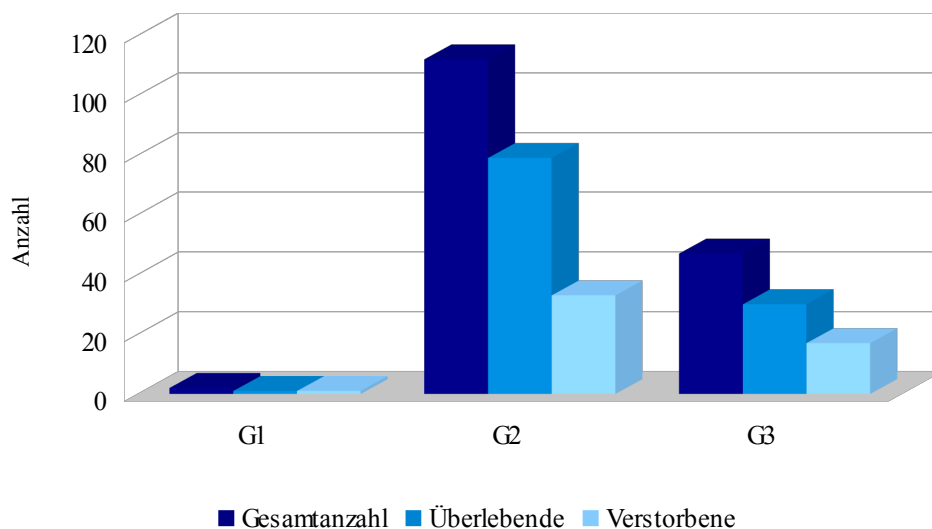


Abbildung 24: Postoperatives Grading

Was das postoperative UICC-Stadium anging, so konnte in 6 Fällen (3,2%) eine Komplettremission des Tumors beobachtet werden. Weiterhin wiesen 54 Patienten (29,2%) postoperativ Stadium I und 65 (35,1%) Stadium II auf. In 58 Fällen (31,4%) ergab die pathohistologische Aufarbeitung des OP-Resektates Stadium III, in 2 Fällen (1,1%) Stadium IV. Allerdings unterschieden sich die Stadien 0, I und II im Hinblick auf das Gesamtüberleben mit Überlebensquoten von 100%, 81,5% und 64,6% nicht signifikant von den Überlebensraten der Stadien III (65,5%) und IV (50%). Die 5-Jahresgesamtüberlebensraten lagen bei 100% (Stadium 0), 69,8% (Stadium I), 61,4% (Stadium II), 58,1% (Stadium III) und 0% (Stadium IV). Für die postoperativen Stadien II und IV lag der Median der Überlebenszeit bei 86 bzw. 24,7 Monaten. In den Fällen mit Stadium 0, I und III betrug die Anzahl der Überlebenden zum Ende des jeweiligen Beobachtungsintervalls noch 100%, 69,8% und

50,8%. Diese Ergebnisse veranschaulicht auch die folgende Kaplan-Meier-Verteilung.

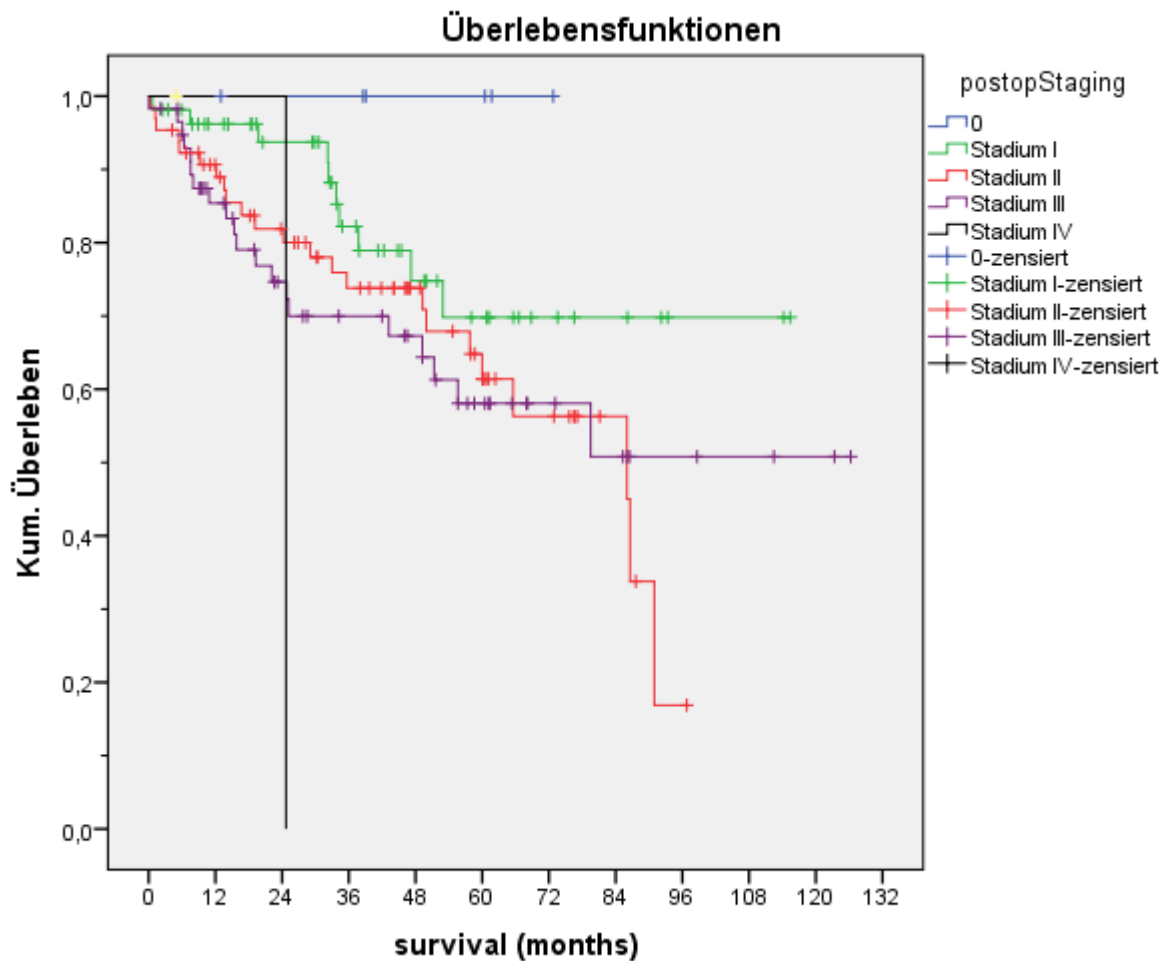


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Gesamtüberleben bezogen auf postoperatives Tumorstadium)

Bei der expliziten Untersuchung der postoperativen TNM-Kategorien wurde nachgewiesen, dass die lokale Ausdehnung des Tumors (T-Klassifikation) bei 105 Patienten die Tela subserosa (pT3) erreichte, bei 51 Patienten war die Tunica muscularis (pT2) und bei 15 die Tela submukosa (pT1) infiltriert. In 7 Fällen waren noch Nachbarorgane und/oder das Peritoneum (pT4) betroffen, während sich der Tumor, wie bereits erwähnt, in 6 Fällen vollständig zurückgezogen hatte (pT0). Dabei betrug die Überlebensrate bei den Patienten mit pT0 100% und bei den Patienten mit pT1 93,3%. Von den Fällen mit pT2 und pT3 überlebten 76,5% bzw. 66,7%. Währenddessen ergab sich für die Patienten mit pT4 lediglich eine Überlebensquote von 14,3%, womit diese Gruppe im Hinblick auf das Gesamtüberleben signifikant von den anderen vier Gruppen abwich.

T-Klassifikation

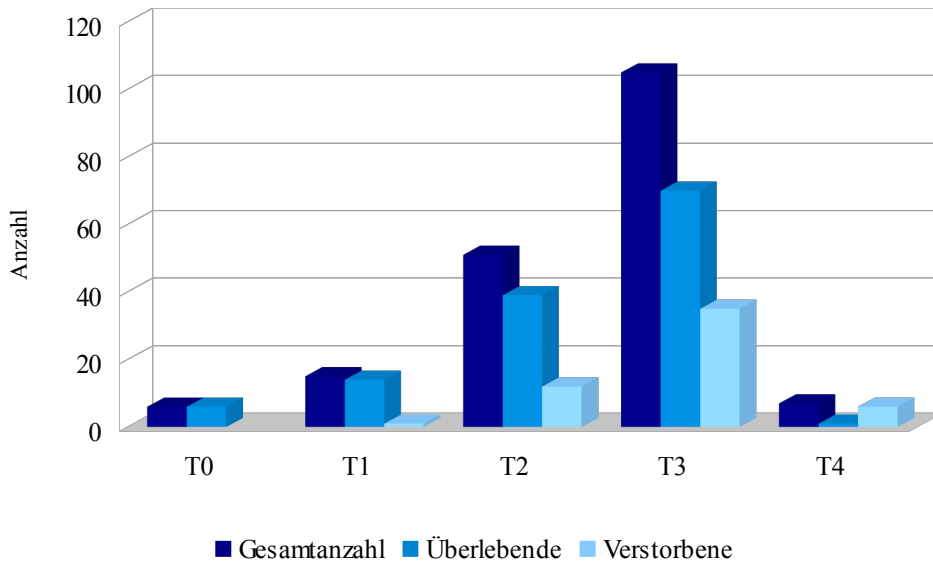


Abbildung 26: postoperative T-Klassifikation

Betrachtete man den postoperativen Nodalstatus, fiel auf, dass von 125 Patienten, bei denen keine befallenen Lymphknoten mehr nachzuweisen waren (pN0), 73,6% überlebten. In 42 Fällen, bei denen zwischen 1 und 3 perirektale Lymphknotenmetastasen auftraten (pN1), belief sich die Überlebensquote auf 69% und in 17 Fällen mit mehr als 3 perirektalen Lymphknotenmetastasen (pN2) auf 58,8%. Daraus war abzuleiten, dass kein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der infiltrierten Lymphknoten und dem kumulierten Überleben bestand.

N-Klassifikation

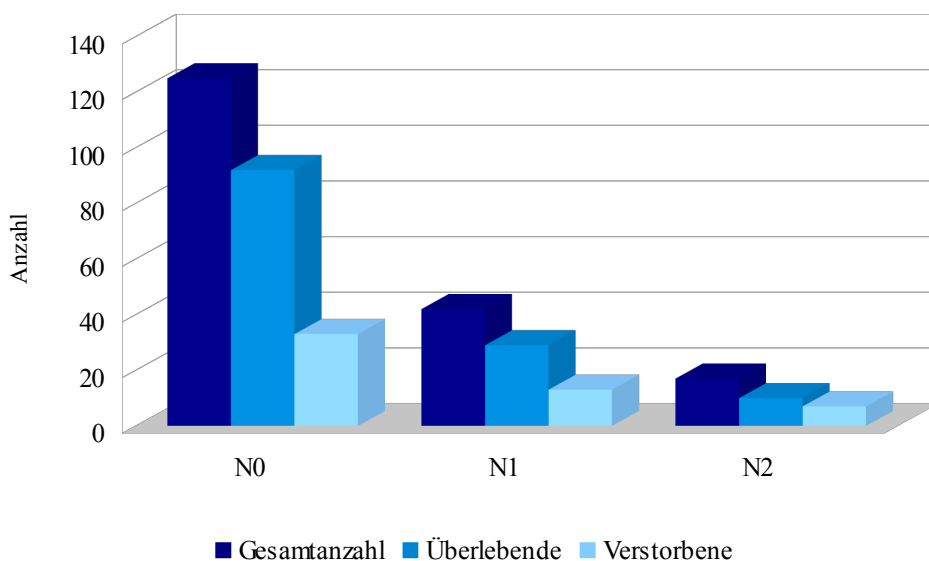


Abbildung 27: postoperative N-Klassifikation

Bei 2 Patienten (1,1%) wurden postoperativ Fernmetastasen diagnostiziert, wobei einer der beiden Patienten während der Beobachtungszeit verstarb.

Darüber hinaus beschäftigten wir uns mit den Ergebnissen der R-Klassifikation, aus denen abzulesen war, dass bei 179 von 185 OP-Präparaten (96,8%) keine Tumorzellen mehr vorhanden waren (R0). Bei den 6 Fällen, bei denen noch Tumorresiduen gefunden wurden (R1), fiel die Überlebensrate mit 33,3% im Vergleich zu 72,1% bei R0 signifikant schlechter aus.

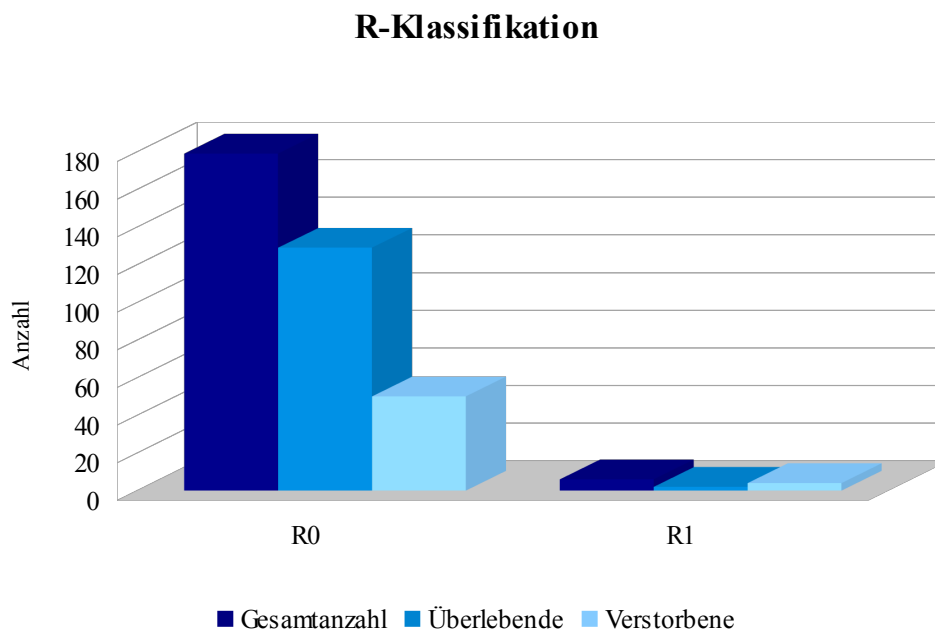


Abbildung 28: R-Klassifikation

3.6.2 Perioperative Komplikationen

Einen weiteren wichtigen Punkt stellten die perioperativen chirurgischen Komplikationen dar, die bei insgesamt 33,2% der Patienten auftraten und sich wie folgt untergliederten. Bei insgesamt 5,9% der Patienten kam es während der postoperativen Phase zu einer Wundheilungsstörung, bei 5,4% zu einer Anastomosensuffizienz. Damit waren diese beiden Komplikationen am häufigsten vertreten gefolgt von Abszess bzw. Fistel und sonstigen operativ bedingten Kurzzeitkomplikationen (jeweils 3,2%). Daneben entwickelten 1,6% der Patienten einen Platzbauch und 1,1% eine Nachblutung. Ebenfalls 1,1% zeigten die Symptome eines protrahierten Subileus oder eines akuten Ileus. Des Weiteren litt ein Patient (0,5%) an einer Ischämie bzw. Gewebnekrose im Operationsgebiet. Bei 10,2% der Patienten traten im Verlauf des postoperativen Aufenthalts mehrere der genannten Komplikationen auf.

Perioperative chirurgische Komplikationen

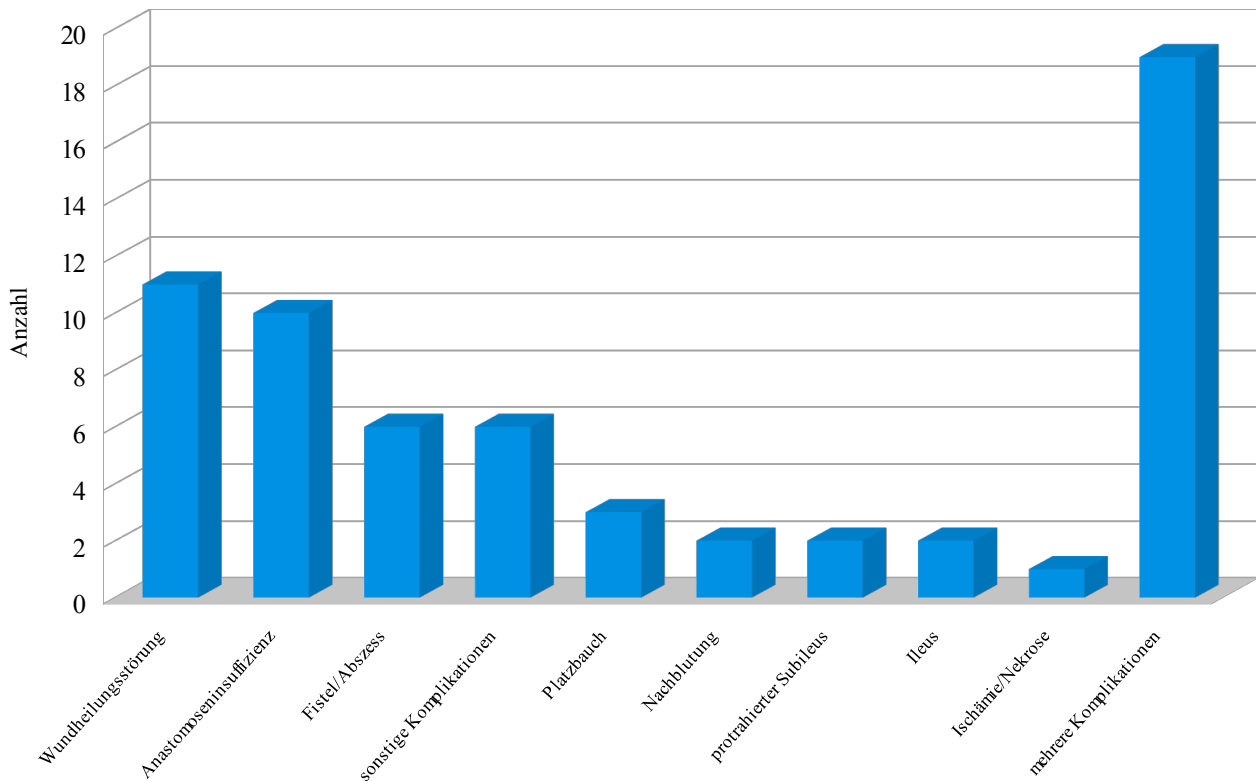


Abbildung 29: Formen perioperativer chirurgischer Komplikationen

Betrachtete man die häufigsten Komplikationen noch einmal im Bezug auf das Gesamtüberleben, stellte man fest, dass die Überlebensrate bei Patienten, die ausschließlich eine Wundheilungsstörung oder eine Anastomoseninsuffizienz aufwiesen, immer noch 72,7% bzw. 80% betrug, lediglich bei den Patienten mit mehreren Komplikationen lag sie wesentlich niedriger (47,4%). Verglich man andererseits alle Patienten mit perioperativen Komplikationen mit den Patienten, bei denen keine der genannten Komplikationen anzutreffen war, so gelangte man zu dem Ergebnis, dass der Prozentsatz der Überlebenden bei komplikationslosem Verlauf signifikant höher ausfiel (79,2% vs. 53,2%).

Perioperative chirurgische Komplikationen

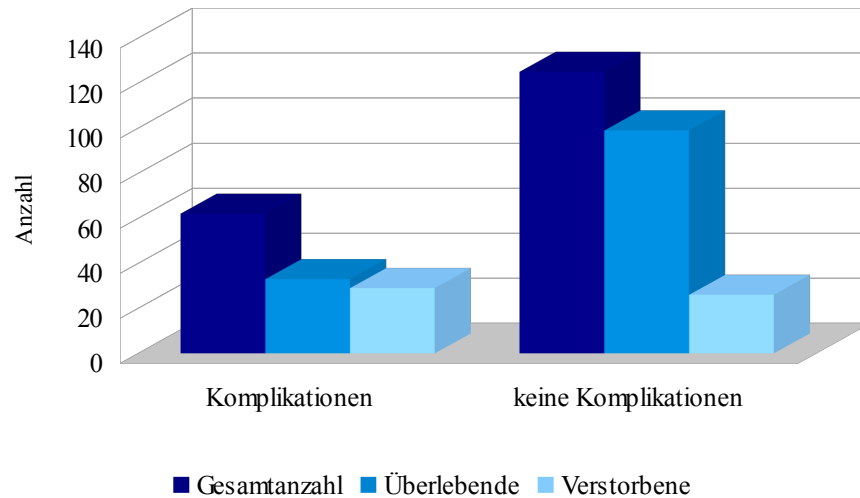


Abbildung 30: Perioperative chirurgische Komplikationen

Weiterhin zeigten sich in 28,5% der Fälle unmittelbar nach der Operation allgemeine Komplikationen wie Blasenentleerungsstörungen (8,1%), Fieber über 38°C (3,8%), akutes Nierenversagen (1,1%) oder eine Infektion der ableitenden Harnwege (1,1%). Jeweils ein Patient (0,5%) wies Anzeichen einer kardiovaskulären Komplikation, eingeschränkten Nierenfunktion, Thrombose oder Lungenembolie auf. Gleiches galt für Lagerungsschäden, Gefäß- und/oder Nervenschäden, Dekubitus und Sepsis. Bei 6 Patienten (3,2%) kam es zu sonstigen allgemeinen postoperativen Komplikationen, bei 13 (7%) trafen mehrere der genannten Komplikationen zu. Auch hier unterschieden sich die Patienten mit komplikationslosem Verlauf von den Fällen mit perioperativen Komplikationen durch ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben (75,2% vs. 58,5%).

3.7 Langzeitergebnisse

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen berichteten die Patienten über eine Reihe allgemeiner und chirurgischer Spätkomplikationen. Dabei war bei insgesamt 78,7% der Fälle von unerwünschten chirurgischen Spätfolgen die Rede. Hierzu zählten neben der Harn- und Stuhlinkontinenz (15%) v.a. Hernien (5,5%) und sonstige Komplikationen (7,9%). 3,9% der Patienten entwickelten eine Anastomosenstenose, eine Anastomoseninsuffizienz oder eine

parastomale Hernie bzw. einen Stomaprolaps. Darüber hinaus traten in 3 Fällen (2,4%) eine Fistel bzw. ein Abszess auf sowie einmal ein Ileus (0,8%). 45 Patienten (35,4%) nannten mehrere der aufgeführten Komplikationen gleichzeitig.

Chirurgische Spät komplikationen

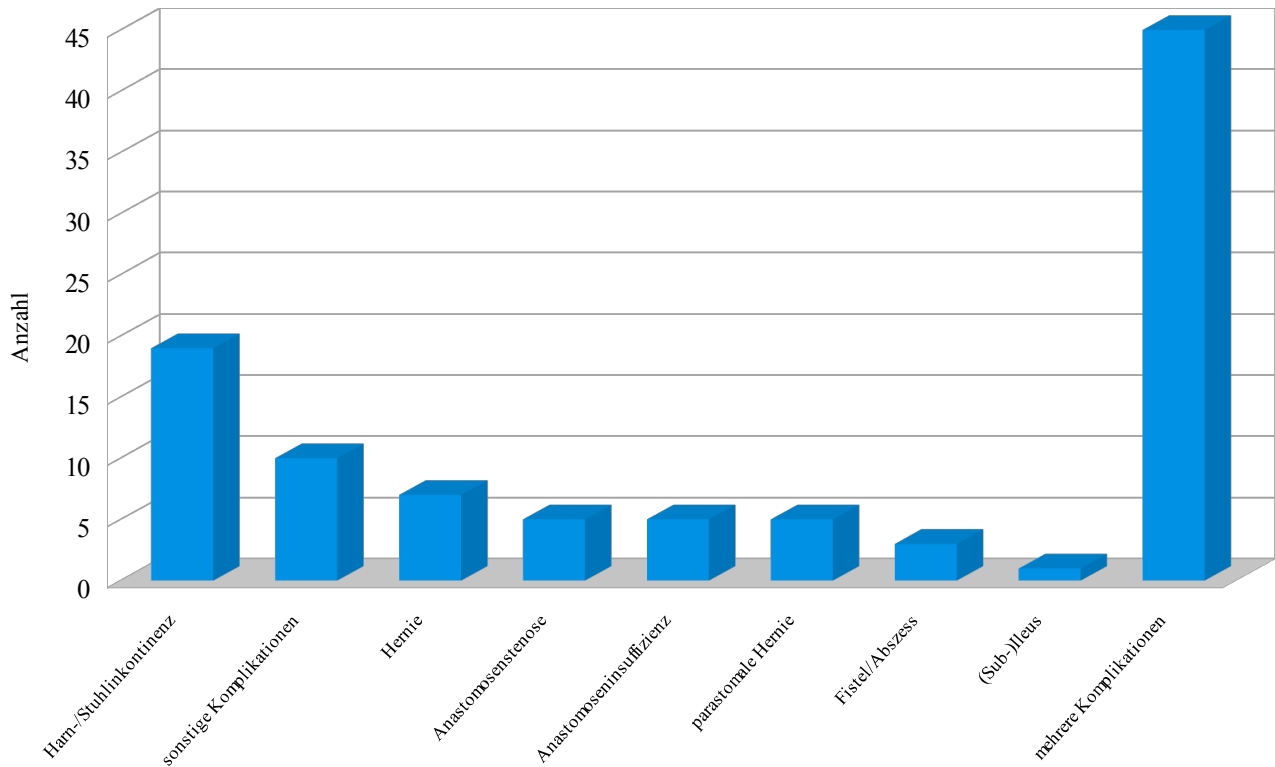


Abbildung 31: Formen chirurgischer Spät komplikationen

Prüfte man den Zusammenhang zwischen chirurgischen Langzeitkomplikationen und Gesamtüberleben, fielen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Fällen mit Komplikationen (79% Überlebensrate) und den Fällen ohne Komplikationen (77,8% Überlebensrate) auf.

chirurgische Spätkomplikationen

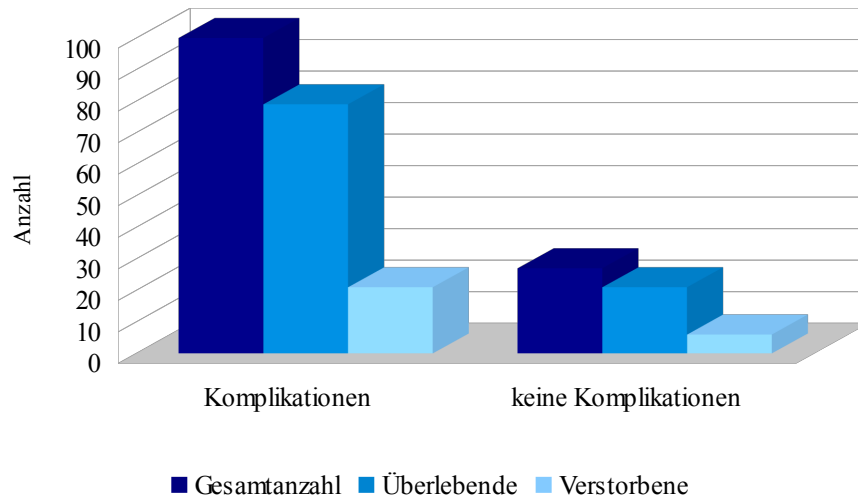


Abbildung 32: Chirurgische Spätkomplikationen

Des Weiteren litten 46,7% der Patienten unter allgemeinen Spätkomplikationen. Dabei gab der Großteil sexuelle Störungen an (21%), gefolgt von sonstigen Komplikationen (6,7%) und verminderter Leistungsfähigkeit (5,7%). Andere Patienten klagten über chronische Schmerzen (3,8%), Neuropathie (1%) sowie Adhäsionen (1%). In 7,6% der Fälle wurden mehrere der genannten allgemeinen Spätfolgen beobachtet. Allerdings unterschieden sich auch hier die beschwerdefreien Patienten bezüglich des Gesamtüberlebens nicht signifikant von den Patienten, die über Komplikationen berichteten. Wie bei den chirurgischen Langzeitkomplikationen zeichneten sich die Patienten, die allgemeine Beschwerden aufwiesen, sogar durch etwas günstigere Überlebensraten aus (87,8% vs. 80,4%).

Bei 37 Fällen (30,6%) traten Tumorrezidive auf, wobei 11 Patienten (9,6%) Lokalrezidive, 25 (21,6%) systemische Rezidive und 4 Patienten (3,5%) sowohl Lokalrezidive als auch Fernmetastasen entwickelten. Im Bezug auf das Überleben fiel auf, dass die Patienten, die in der Folge an einem Lokalrezidiv oder systemischen Rezidiv erkrankten, eine signifikant geringere Gesamtüberlebensrate besaßen (36,4% vs. 83,7% bzw. 40,0% vs. 89,0%).

Lokalrezidive

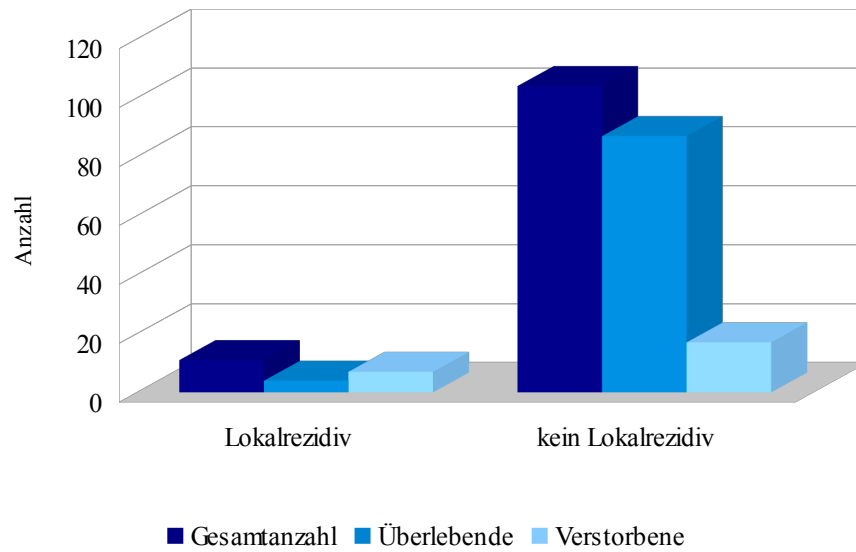


Abbildung 33: Lokalrezidive

Systemische Rezidive

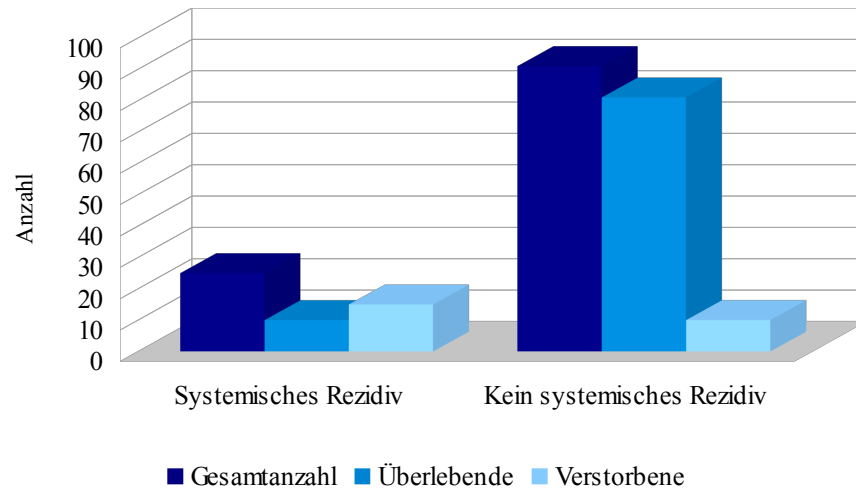


Abbildung 34: Systemische Rezidive

4 Diskussion

Die onkologischen Langzeitergebnisse des kolorektalen Karzinoms, zu denen u.a. das Gesamtüberleben zählt, werden von einer Reihe unterschiedlicher Faktoren beeinflusst. In der vorliegenden Arbeit wurde ein großer Teil dieser Aspekte mit Hilfe der Krankenakten eines Patientenkollektivs, das zwischen 2000 und 2012 am Uniklinikum Regensburg chirurgisch behandelt wurde, untersucht und im Hinblick auf das Overall Survival ausgewertet. Hierunter fielen beispielsweise Patientencharakteristika wie das Geschlecht, das Alter, der Bodymaßindex oder der ASA-Status. Darüber hinaus waren tumorspezifische Parameter wie die Höhenlokalisation des Malignoms, die TNM-Klassifikation, das Grading und der Tumortyp von Bedeutung. Außerdem analysierten wir die Relevanz der chirurgischen bzw. strahlentherapeutischen Behandlung sowie die Auswirkungen postoperativer Kurzzeit- und Langzeitkomplikationen auf das Gesamtüberleben. Primärer Endpunkt der Studie war hierbei die Untersuchung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Operationsmethode, der Radio(chemo)therapie, der ASA-Kategorie und der topographischen Lage des Tumors.

Eine große Bedeutung für das Gesamtüberleben hatte in unserer Studie die Wahl des Operationsverfahrens. So lag die kumulierte Überlebensrate am Ende des Beobachtungszeitraumes in der Gruppe der laparoskopisch Operierten mit 79,6% signifikant höher als beim offenen Vorgehen (56,6%) ($p=0,001$). Weiterhin betrug die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate für die laparoskopisch-assistierte Methode 73% und für die konventionelle Methode 51%. Betrachtet man die Literatur zur chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms, fällt auf, dass die Wertigkeit bzw. die Sicherheit der minimalinvasiven Technik im Bezug auf die Langzeiterfolge nach wie vor kontrovers diskutiert werden. Ein Problem stellt hierbei mit Sicherheit die Tatsache dar, dass die Anzahl neuerer randomisierter Studien, die sich mit den Langzeitergebnissen der laparoskopischen Chirurgie bei Tumoren des Rektums beschäftigen, relativ gering ist. (Leung et al. 2004; Ng et al. 2009) Währenddessen sind die Vorteile der Laparoskopie in der postoperativen Phase unbestritten. Dies wird u.a. durch eine Reduzierung operationsbedingter Schmerzen, eine verminderte Rate an postoperativen Komplikationen sowie eine schnellere Genesung mit rascher Wiederherstellung der Darm- und Lungenfunktion und verkürzten stationären Aufenthalten belegt. (Milsom et al. 1998; Leung et al. 2004; Morino et al. 2005; Agha et al. 2008b; Kellokumpu et al. 2012; Trastulli et al. 2012; Morneau et al. 2013; van der Pas et al. 2013)

Um den Stellenwert des laparoskopischen Operationsverfahrens im Vergleich zur konventionellen Chirurgie beurteilen zu können, haben langfristige Ergebnisse allerdings eine weitaus höhere

Aussagekraft. Prüft man die aktuelle Literatur im Hinblick auf die Langzeitergebnisse, kommt der Großteil der Studien zu dem Resultat, dass die minimalinvasive Methode der offenen ebenbürtig, jedoch, anders als in der vorliegenden Arbeit für das Gesamtüberleben, nicht signifikant überlegen ist. So konnten zwei großangelegte randomisierte Studien zeigen, dass das laparoskopisch-assistierte Verfahren, vergleichbare Ergebnisse im Bezug auf das 5-Jahres-Gesamt- und das tumorfreie Überleben sowie im Bezug auf das tumorbezogene und tumorfreie Überleben nach 10 Jahren vorzuweisen hatte. Allerdings ist anzumerken, dass bei beiden Untersuchungen die Überlebenschancen, abgesehen vom tumorfreien Überleben nach 5 Jahren, für das laparoskopische Vorgehen etwas höher lagen. (Leung et al. 2004; Ng et al. 2009) Andere Veröffentlichungen wiesen ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des tumorbezogenen und tumorfreien Überlebens sowie hinsichtlich des Gesamtüberlebens auf. Dabei zeichneten sich auch in diesen Studien auf Seiten der minimalinvasiven Chirurgie bessere Überlebensraten ab, die zwar keine Signifikanz erreichten, z.T. aber deutlich positive Tendenzen aufzeigten. (Lezoche et al. 2002; Laurent et al. 2009; Baik et al. 2011; Ng et al. 2013; Feliciotti et al. 2003; Morino et al. 2005; Lezoche et al. 2006; Huang et al. 2011) Drei weitere Arbeiten konnten, ähnlich zu unserer Studie, ein signifikant höheres Gesamt- bzw. tumorabhängiges Überleben bei laparoskopisch operierten Patienten dokumentieren. Allerdings beschränkte sich diese Beobachtung in einer Veröffentlichung auf tiefe anteriore Rektumresektionen mit TME und in der anderen Arbeit auf die UICC-Stadien III und IV. Diese Studie zeigte für das Stadium III auch eine signifikant niedrigere tumorabhängige Sterblichkeit. (Mohamed und Law 2014; Ströhlein et al. 2008; Morino et al. 2005) Darüber hinaus kamen zwei andere Untersuchungen, darunter eine randomisierte, noch zu dem Ergebnis, dass Spätkomplikationen nach offenem Vorgehen signifikant häufiger auftraten. (Ng et al. 2009; Kellokumpu et al. 2012) Die Zahlen für das Gesamtüberleben bewegten sich in den Studien zwischen 63% und 90,8% für die laparoskopische Technik und zwischen 60,6% und 88,5% für die konventionelle Technik. (Lezoche et al. 2002; Feliciotti et al. 2003; Leung et al. 2004; Bärlechner et al. 2005; Morino et al. 2005; Lezoche et al. 2006; Baik et al. 2011; Ng et al. 2013)

Demnach lässt sich aus der aktuellen Literatur ableiten, dass die laparoskopische Operationsmethode gegenüber der offenen im Hinblick auf die Überlebenschancen nicht nur vergleichbare, sondern tendenziell günstigere Ergebnisse bietet. Währenddessen wurde in unserer Arbeit sogar ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem laparoskopischen Vorgehen und einer höheren Gesamtüberlebensrate deutlich; was wiederum die Frage aufwirft, in wie weit ein derart offensichtlicher Bezug von weiteren Parametern beeinflusst wurde. Eine mögliche Einflussgröße stellen, ebenso wie in der oben angeführten Veröffentlichung, die UICC-Stadien dar. Deren Bedeutung schwächte sich jedoch zum einen durch die Tatsache, dass nur Fälle

der präoperativen Stadien II und III in die eigene Studie aufgenommen wurden, erheblich ab. Zum anderen war die Verteilung der beiden Stadien auf die Gruppen der laparoskopisch bzw. der konventionell Operierten vergleichbar (70% Stadium III und 30% Stadium II vs. 78% Stadium III und 22% Stadium II). Im Übrigen ist aus der statistischen Auswertung der Daten bekannt, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen den UICC-Stadien und dem Langzeitüberleben existierte. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass der ASA-Score, der ein Maß für den Gesundheitszustand und die körperliche Konstitution der Patienten darstellt, indirekt Auswirkungen auf die Ergebnisse der Operationstechnik bezüglich des Gesamtüberlebens hatte. Die Analyse der beiden Kollektive im Bezug auf die ASA-Klassifikation ergab letztendlich, dass die laparoskopische Gruppe im Gegensatz zur Gruppe mit offener OP einen signifikant höheren Anteil an Patienten der ASA-Kategorien I und II (81,8% vs. 60,5%) enthielt, d.h. Patienten, die entweder gesund waren oder nur leichte Allgemeinerkrankungen hatten. Bei den Patienten der ASA-Klassen I und II lagen die Überlebensraten aber signifikant höher als bei den Patienten der ASA-Klassen III und IV, was u.U. wiederum zu der signifikant günstigen Überlebensquote der laparoskopischen Gruppe beitrug. Verglich man allerdings nur die Fälle, die den ASA-Kategorien III und IV angehörten im Bezug auf OP-Technik und Overall Survival miteinander, so gelangte man zu dem Resultat, dass die Patienten mit laparoskopischer OP eine nicht mehr ganz signifikante ($p=0,063$), jedoch nach wie vor deutlich gesteigerte Überlebensrate aufwiesen. Im Übrigen ist an dieser Stelle kritisch anzumerken, dass es sich beim ASA-Index zum einen um einen Parameter handelt, der eher für die Bewertung intra- und postoperativer Komplikationen konzipiert wurde und der daher kein adäquates Maß für die Beurteilung des langfristigen onkologischen Outcomes darstellt. Zum anderen hängt die Zuordnung der ASA-Kategorien in hohem Maß von der subjektiven Beurteilung des behandelnden Arztes ab. (Owens et al. 1978; Haynes und Lawler 1995)

Außerdem ist anzumerken, dass die Patienten, bei denen die minimalinvasive an Stelle der offenen Methode durchgeführt wurde, präoperativ signifikant häufiger eine simultane Radiochemotherapie erhalten hatten (76,1% vs. 59,2%). Diese Art der Vorbehandlung zeichnete sich, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, im Vergleich zur präoperativen Kurzzeitradiatio bzw. zur alleinigen adjuvanten Chemotherapie durch eine signifikant höhere kumulierte Überlebensrate aus. Dies kann die deutlich gesteigerte Überlebensquote der Fälle mit laparoskopisch-assistierter OP in gewissem Maß beeinflusst haben.

Ein weiterer Aspekt, der das Gesamtüberleben im Bezug auf die Operationstechnik beeinträchtigt haben könnte, ist die Zuordnung der Patienten, bei denen ein Wechsel von laparoskopischer auf offene Technik erfolgte, zur Gruppe der konventionell Operierten. Dabei wurde in 8,1% der Fälle auf das offene Verfahren konvertiert, womit sich die Konversionsrate genauso wie bei zwei weiteren

Arbeiten (8,6% und 10,2%), die am Uniklinikum Regensburg veröffentlicht wurden, verglichen mit den Zahlen anderer Zentren (17%; 18,4%; 22%; 23,5%) niedrig darstellte. (Agha et al. 2008a; Agha et al. 2008b; Schiphorst et al. 2014; Morino et al. 2005; Kellokumpu et al. 2012; Rickert et al. 2013) Des Weiteren wurden diese Fälle in anderen Studien ausgeschlossen oder separat untersucht. (Lezoche et al. 2002; Feliciotti et al. 2003) Hierbei wurden für die Umstiege z.T. signifikant schlechtere Kurzzeitergebnisse mit höheren postoperativen Komplikationsraten nachgewiesen. Was die Langzeitergebnisse betraf, bestanden allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede. So waren beispielsweise die Lokalrezidivraten und das Overall Survival vergleichbar. (Agha et al. 2013; Ptok et al. 2006; Agha et al. 2008a) Im Gegensatz dazu besaßen in unserer Untersuchung die Patienten, bei denen die OP-Methode gewechselt wurde, eine signifikant schlechtere Gesamtüberlebensquote (40% vs. 72,2%). Lässt man andererseits die Umstiege unberücksichtigt und stellt nur die Fälle in rein offener und laparoskopischer Technik einander gegenüber, zeichnet sich im Hinblick auf das Überleben für die laparoskopische Gruppe nach wie vor eine signifikant höhere Gesamtüberlebensquote (79,6% vs. 59,1%; $p=0,003$) ab.

Was die postoperative Morbidität betraf, so kamen wir zu dem Ergebnis, dass Patienten, bei denen keine postoperativen chirurgischen Komplikationen auftraten, eine signifikant bessere Gesamtüberlebenserwartung aufwiesen. Die Fälle, bei denen der Eingriff in laparoskopisch-assistierter Technik durchgeführt wurde, fielen zwar im Vergleich zur offenen Methode - unter Auslassung der Umstiege - durch eine niedrigere perioperative chirurgische Komplikationsrate auf, diese erlangte jedoch keine Signifikanz (74,5% vs. 63,6%).

Betrachtete man, wieder unter Auslassung der Konversionen, das Auftreten von Rezidiven, so wurde deutlich, dass die laparoskopisch operierten Patienten im Vergleich zu den offen operierten Patienten signifikant geringere Gesamtrezidiv- (20,5% vs. 48,6%) und Lokalrezidivraten (4,1% vs. 19,4%) aufwiesen. Zudem lag auch die Zahl der Fernmetastasen in der laparoskopischen Gruppe deutlich, wenn auch nicht signifikant ($p=0,077$), unter der der konventionellen Gruppe. Des Weiteren wurde bereits gezeigt, dass Patienten, die in der Folge weder an einem systemischen Rezidiv noch an einem Lokalrezidiv erkrankten, eine signifikant höhere Gesamtüberlebensquote (89% vs. 40% bzw. 83,7% vs. 36,4%) besaßen. Dies festigt wiederum unser Ergebnis, dass sich die Gruppe mit der laparoskopischen Technik durch eine signifikant bessere Gesamtüberlebensrate von der Gruppe mit der konventionellen Technik unterschied.

Ein weiterer Hauptaspekt dieser Arbeit war der Einfluss einer präoperativen Kurzzeitradiotherapie bzw. Langzeitradiochemotherapie auf das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs. Die aktuelle S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ empfiehlt bei Rektumkarzinomen der Stadien II und III generell die Anwendung einer neoadjuvanten Radio(chemo)therapie, was in erster Linie mit der

signifikanten Senkung der Lokarezidivrate unter dem neoadjuvanten Regime begründet wird. (Pox et al. 2013) Dementsprechend wurde bei insgesamt 86,3% unserer Fälle eine präoperative Kurzzeitbestrahlung (17,4%) bzw. eine Langzeitradiochemotherapie (68,9%) durchgeführt. Hierbei gelangten wir zu dem Resultat, dass sich am Ende des Beobachtungszeitraumes die Patienten, die präoperativ eine Langzeitradiotherapie mit simultaner Chemotherapie erhalten hatten, sowohl von der Gruppe ohne neoadjuvante Vorbehandlung als auch von der Gruppe mit neoadjuvanter Kurzzeitradiatio durch ein signifikant höheres Overall Survival unterschieden (79,4% vs. 46,2% bzw. 51,5%; $p=0,000$). Diese Unterschiede wurden auch im Hinblick auf die kumulierte 5-Jahresüberlebensquote deutlich (76% vs. 38% bzw. 36%). Betrachtet man die Langzeitergebnisse neuerer randomisierter Studien, die präoperative Kurzzeitradiatio und präoperative Langzeitradiochemotherapie im UICC-Stadium II und III miteinander verglichen, so fällt auf, dass sich die Gesamtüberlebensraten in den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden. (Bosset et al. 2006; Bujko et al. 2006; Gerard et al. 2006; Ngan et al. 2012) Weiterhin konnten auch aktuelle Metaanalysen keine signifikanten Unterschiede zwischen neoadjuvanter Kurzzeitbestrahlung und Radiochemotherapie im Bezug auf das kumulierte Langzeitüberleben feststellen. (Ceelen et al. 2009; Fiorica et al. 2010; McCarthy et al. 2012; Caluwe et al. 2013) Eine nicht-randomisierte prospektive Studie, die sich mit den Langzeitergebnissen der präoperativen Radiochemotherapie gegenüber alleiniger chirurgischer Therapie bei tiefsitzendem Rektumkarzinom (< 10 cm a.a.) des Stadiums II und III befasste, konnte sowohl ein signifikant höheres tumorfreies als auch, analog zu unseren Ergebnissen, ein signifikant höheres Gesamtüberleben in der Gruppe mit neoadjuvanter Vorbehandlung nachweisen. (Kao et al. 2010) Für die Bedeutung der neoadjuvanten Radiochemotherapie im Bezug auf das Gesamtüberleben in unserer Arbeit spricht die Tatsache, dass die Fälle, bei denen ein Abbruch oder eine Dosisreduktion der präoperativen RCT vorgenommen wurde, eine signifikant ungünstigere Überlebensquote (58,8%) aufwiesen als diejenigen, bei denen die Behandlung planmäßig durchgeführt wurde. Abgesehen davon waren die Patienten mit unvollständiger präoperativer RCT den Patienten mit präoperativer Kurzzeit-RT bzw. alleiniger chirurgischer Therapie im Bezug auf das Overall Survival nach wie vor leicht überlegen (51,5% und 46,2%). Im Übrigen verdeutlichten unsere Ergebnisse auch, dass sich bei komplett verabreichter neoadjuvanter Radiochemotherapie, unabhängig davon, ob die adjuvante Chemotherapie vollständig, unvollständig oder nicht gegeben wurde, keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das Gesamtüberlebensrate ergaben (87,5%, 86,7 und 77,3%).

Andererseits könnte sich auch hier, analog zur OP-Technik, die ungleiche Verteilung der ASA-Kategorien auf die jeweiligen Subgruppen zu Gunsten der Gruppe mit der neoadjuvanten

Langzeitradiochemotherapie ausgewirkt haben, wobei die Aussagekraft des ASA-Scores im Bezug auf die Langzeitergebnisse, wie bereits oben erwähnt, umstritten ist. So bestand die Fraktion mit Kurzzeitbestrahlung genauso wie die Fraktion mit alleiniger chirurgischer Therapie aus einem signifikant niedrigen Anteil an Patienten der ASA-Klassen I und II (33,3% und 60,9% vs. 84,7%) und umgekehrt aus einem hohen Anteil an Patienten, die bereits vor Therapiebeginn an einer schweren bzw. lebensbedrohlichen Allgemeinerkrankung litten (ASA III und IV). Bei der Wahl des neoadjuvanten Behandlungsverfahrens stand bei diesen Patienten, die ohnehin einen mäßigen Gesundheitszustand aufwiesen, die Begrenzung akuter Nebenwirkungen vor der OP im Vordergrund. Diese sind bei der präoperativen Kurzzeitradiatio im Gegensatz zur präoperativen Radiochemotherapie bei vergleichbaren Langzeitergebnissen signifikant geringer, was den hohen Prozentsatz an ASA III und IV unter den Fällen mit Kurzzeitbestrahlung erklärt. (Bujko et al. 2006; Ceelen et al. 2009; Caluwe et al. 2013; McCarthy et al. 2012) Gleichzeitig verfügten die Patienten, die den ASA-Kategorien III und IV angehörten, über eine signifikant schlechtere Gesamtüberlebensrate, was sich u.U. negativ in der kumulierten Überlebensquote der Patienten mit Kurzzeitradiotherapie bzw. mit alleiniger chirurgischer Therapie widerspiegelte. Dieser Zusammenhang ließ sich verdeutlichen, indem man zwei neue Gruppen bildete, die einerseits die Fälle der ASA-Klassen III und IV und andererseits die jeweilige neoadjuvante Vorbehandlung umfassten. Beim Vergleich dieser beiden Kollektive im Bezug auf das Overall Survival, fiel auf, dass die Überlebensrate bei den Patienten mit präoperativer Langzeitradiochemotherapie zwar nach wie vor höher, jedoch statistisch nicht signifikant höher, angesiedelt war als bei den Patienten mit Kurzzeitradiatio (55% vs. 45,5%; $p=0,537$). So erhielt man, wie in den oben erwähnten randomisierten Studien, keine signifikant abweichenden Gesamtüberlebensquoten zwischen der Gruppe mit präoperativer RCT und Kurzzeit-RT, wenn man im Hinblick auf die ASA-Klassifikation vergleichbare Voraussetzungen schuf. Allerdings ist an dieser Stelle anzumerken, dass zwischen den beiden Gruppen allein, was die Fallzahlen anbelangte (68,9% RCT vs. 17,4% RT), von vorneherein keine ausgeglichenen Bedingungen herrschten, was die Frage aufwirft, inwieweit die Ergebnisse der Patientenkollektive vergleichbar waren.

Darüber hinaus konnten wir nachweisen, dass die Anzahl der Lokalrezidive bei den Patienten mit neoadjuvanter Langzeitradiochemotherapie zwar eindeutig niedriger ausfiel als bei den Patienten mit Kurzzeitbestrahlung (7,2% vs. 20%), dieses Ergebnis jedoch keine statistische Signifikanz erreichte ($p=0,166$). Dasselbe galt für das Auftreten von Fernmetastasen, wobei sich hier die Unterschiede zwischen den beiden Fraktionen geringer darstellten (RCT: 18,4%, RT: 30%, $p=0,376$). Zu ähnlichen Resultaten gelangten auch zwei randomisierte Publikationen. (Bujko et al. 2006; Ngan et al. 2012) Die FFCD-9203-Studie dokumentierte hingegen genauso wie verschiedene

Metaanalysen eine signifikante Senkung der Lokalrezidivrate bei präoperativer Radiochemotherapie im Vergleich zu präoperativer Kurzzeitradiotherapie. (Gerard et al. 2006; Ceelen et al. 2009; Wong et al. 2010; McCarthy et al. 2012; Caluwe et al. 2013) Ein Review konnte einerseits eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidive bei simultaner präoperativer Chemotherapie zeigen und andererseits vergleichbare Ergebnisse, was die Entstehung systemischer Rezidive betraf. (Fiorica et al. 2010)

Bei der Untersuchung der ASA-Klassifikation als Haupteinflussfaktor für das Overall Survival, war, wie bereits erwähnt, bei den Fällen der ASA-Kategorien III und IV eine signifikant geringere Gesamtüberlebensquote zu beobachten (44,4% und 33,3% vs. 84,8% und 77,8%; $p=0,000$). Das 5-Jahresgesamtüberleben für ASA I und II lag bei 75,2% bzw. 74,9% und für ASA III und IV bei 44,4% bzw. 33,3%. Betrachtet man hierzu die aktuelle Studienlage, so fällt zunächst auf, dass nur wenige Veröffentlichungen existieren, die sich mit dem Einfluss der ASA-Einteilung auf das Langzeitüberleben beschäftigten. Wie bereits mehrmals in diesem Kapitel angesprochen, ist die Validität der ASA-Klassifikation im Bezug auf das langfristige Outcome angesichts ihrer Konzeption und Subjektivität, ohnehin kritisch zu sehen. Eine prospektive Singlecenter-Studie, die sich mit den Risikofaktoren für eine Anastomoseninsuffizienz und deren Auswirkungen befasste, konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem hohen ASA-Score und der Überlebensrate nachweisen. (Gong et al. 2014) Eine spanische Publikation, die den BMI im Bezug auf das Langzeitüberleben von Patienten mit Kolonkarzinomen der UICC-Stadien I-III prüfte, zeigte, dass die ASA-Klasse, anders als der BMI, neben eine Reihe anderer Faktoren eine bedeutende prognostische Größe für das Langzeitüberleben darstellte. (Garcia-Oria Serrano et al. 2011) Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie über kolorektale Karzinome bei Über-70-Jährigen, die ebenfalls eine Beziehung zwischen 5-Jahres-Überlebensquote und ASA-Kategorie eruieren konnte. (Liang et al. 2008) Ferner stellte eine prospektive Arbeit, die das Auftreten postoperativer Komplikationen im Rahmen eines neoadjuvanten Radiochemotherapie-Konzepts untersuchte, eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen ASA-Index und perioperativer Morbidität einerseits und zwischen perioperativer Morbidität und Disease-free Survival bzw. Overall Survival andererseits fest. (Stelzmüller et al. 2009)

In den vorherigen Abschnitten waren wir bei der Analyse der OP-Technik und der neoadjuvanten Therapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens von einer Beeinflussung der einzelnen Subgruppen durch den ASA-Score ausgegangen. Umgekehrt besteht auch die Möglichkeit, dass beispielsweise die signifikant ungünstige Langzeitüberlebensrate der Patienten mit ASA-Status III und IV sowohl mit dem signifikant geringen Anteil laparoskopischer Operationen und als auch mit dem signifikant geringen Anteil neoadjuvanter RCT-Behandlungen innerhalb dieser Gruppe assoziiert war.

Der Großteil der Studien befasste sich jedoch mit dem Zusammenhang zwischen ASA-Klassifikation und intra- bzw. postoperativen Komplikations- und Mortalitätsraten. Dabei standen bei vielen dieser Untersuchungen die Ergebnisse der kurativen Therapie bei älteren Patienten (> 70 Jahre) im Mittelpunkt. Während sich beim Vergleich der jeweiligen Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede ergaben, konnten u.a. signifikante Zusammenhänge zwischen der postoperativen Mortalitätsquote und einem fortgeschrittenen ASA-Status erfasst werden. (Houry et al. 1994; Le Neel et al. 1999; Yilmazlar et al. 2006; Ihedioha et al. 2013) Diese statistisch signifikante Abhängigkeit beobachteten darüber hinaus drei andere Studien, darunter ein Review und eine Publikation im Rahmen einer deutschen Multicenter-Studie. (Klima et al. 2012; Marusch et al. 2002; Dekker et al. 2012) Dies entsprach den Ergebnissen der eigenen Arbeit, wobei auch hier die Anzahl der postoperativ Verstorbenen innerhalb der ASA-Kategorien III und IV im Vergleich zu den ASA-Kategorien I und II signifikant hoch war (12% vs. 0%).

Weiterhin war die Lokalisation des Tumors ein Hauptpunkt, den wir im Bezug auf das Gesamtüberleben in unserer Arbeit analysierten. Dabei wiesen wir nach, dass das Höhenniveau des Tumors, im proximalen, mittleren oder distalen Mastdarmdrittel, keinen signifikanten Einfluss auf das kumulierte Langzeitüberleben hatte (0-6 cm a.a.: 66,7%, 6-12 cm a.a.: 76,5%, 12-16 cm a.a.: 57,1%; $p=0,135$). Zu ähnlichen Resultaten gelangten wir im Hinblick auf die Lokalrezidivrate. Die 5-Jahresgesamtüberlebensrate betrug bei den Tumoren des tiefen Rektums 61,6% und bei den Tumoren des mittleren und oberen Rektums 69,5% bzw. 43,7%. In der Literatur konnte der Großteil der Studien keine signifikante Abhängigkeit zwischen der topographischen Lage der Neoplasie und dem Overall Survival beobachten, wobei sich auch hier nur wenige Veröffentlichungen explizit mit dem Zusammenhang zwischen Tumorhöhe und onkologischen Langzeitergebnissen, respektive Langzeitüberleben, befassten. Eine prospektive Kohortenstudie aus Norwegen verglich beispielsweise die Langzeitergebnisse nach anteriorer bzw. abdomino-perinealer Rektumresektion mit TME im mittleren und unteren Rektum. Außerdem unterteilte diese Studiengruppe den unteren und mittleren Mastdarmabschnitt noch einmal in drei Drittel (0-5 cm a.a., 6-8 cm a.a., 9-12 cm a.a.) und kam zu dem Schluss, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorlevel und 5-Jahres-Überlebensquote existiert, sondern vielmehr zwischen Tumorlevel und Lokalrezidivrate. So entwickelten Patienten mit tiefsitzenden Karzinomen signifikant häufiger lokale Rezidive. (Wibe et al. 2004) Eine weitere Veröffentlichung, die neben anderen Faktoren den Zusammenhang zwischen Tumor- bzw. Anastomosenhöhe und onkologischem Outcome nach Rektumresektion mit TME prüfte, zeigte wiederum, dass die Höhenlokalisierung weder einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Lokal- und Fernrezidiven noch für ein verringertes 5-Jahres-Gesamtüberleben darstellt. (Lange et al. 2013) Zu vergleichbaren Ergebnissen im Bezug

auf das Overall und das Disease-free Survival gelangte auch eine andere Arbeit, die den Einfluss einer Vielzahl von Parametern auf das Langzeitüberleben nach Rektumresektion und TME untersuchte. (Laurent et al. 2006) Drei Studien, bei denen die Entwicklung von Lokalrezidiven im Mittelpunkt stand, zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lokalrezidiven umso mehr anstieg, je tiefer sich der Sitz des Tumors bzw. die Lage der späteren Anastomose im Rektum befand. So konnte eine dieser Publikationen eine signifikant höhere Rate an Lokalrezidiven nach ultratiefer anteriorer Rektumresektion (3-6 cm a.a.) verzeichnen als nach tiefer (6-10 cm a.a.) und hoher anteriorer Rektumresektion (>10 cm a.a.) (10,7% vs. 1,8% und 0%). (Jörgren et al. 2010; Kneist et al. 2003; Polglase et al. 2001) Des Weiteren existiert eine Reihe von Studien, die sich in erster Linie mit den Auswirkungen der totalen bzw. partiellen mesorektalen Exzision auf das Langzeit-Outcome und damit bestenfalls indirekt mit der Bedeutung der Tumorlokalisation beschäftigten. Alle diese Arbeiten kamen zu dem Resümee, dass die Einführung der TME für Karzinome des unteren und mittleren Rektumdrittels sowie der PME für Karzinome des oberen Rektumdrittels zu einer entscheidenden Verbesserung der Lokalrezidiv- und Langzeitüberlebensraten beigetragen hat. (Enker 1997; Maurer et al. 1999; Zaheer et al. 1998; Leong 2000; Piso et al. 2004) Signifikante Unterschiede, was das Verfahren der TME und der PME im Bezug auf das langfristige onkologische Outcome betrifft bzw. den Einfluss des Tumorlevels auf die Langzeitergebnisse, wurden jedoch nicht analysiert. Dasselbe galt für eine prospektive Studie, die die Kurz- und Langzeitergebnisse der TME und PME im Hinblick auf die Frage, ob bei Malignomen des proximalen Rektums eine TME notwendig wäre, miteinander verglich. Hierbei konnten weder signifikante Unterschiede, was das Auftreten von Lokalrezidiven noch was das tumorspezifische Überleben nach 5 Jahren angeht, zwischen PME im oberen Rektumdrittel und TME im mittleren und unteren Rektumdrittel nachgewiesen werden. Ebenso bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorböhe und 5-Jahreslokalrezidivrate sowie zwischen Tumorböhe und tumorspezifischem 5-Jahresüberleben. (Law und Chu 2004)

5 Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom rangiert trotz der vermehrten Sensibilisierung innerhalb der Bevölkerung und trotz optimierter Maßnahmen der Früherkennung immer noch auf Platz zwei der häufigsten Krebsleiden. Jährlich erkranken allein in Deutschland rund 65.000 Menschen an Dickdarmkrebs. Etwa 60% dieser malignen Dickdarntumore treten im Rektum auf. Dabei sind die Entstehung sowie die Prognose des Rektumkarzinoms durch eine Reihe unterschiedlicher Aspekte determiniert. Einerseits spielen patienten- und tumorspezifische Variablen, die de facto nicht zu beeinflussen sind, eine bedeutende Rolle. Andererseits wird das onkologische Outcome zu einem hohen Maß von den verbesserten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der modernen Medizin bestimmt. So konnte beispielsweise in der Chirurgie durch die routinemäßige Anwendung der totalen bzw. partiellen mesorektalen Exzision eine Senkung der Lokalrezidivrate auf unter 10% sowie ein Anstieg der 5-Jahresüberlebensquoten auf 70-80% erzielt werden. Die Etablierung der laparoskopisch-assistierten Operationstechnik führte im Vergleich zur offenen Methode u.a. zu einer deutlichen Optimierung der postoperativen Ergebnisse. Des Weiteren konnten auf dem Gebiet der Strahlen- und Chemotherapie durch die routinemäßige Anwendung des neoadjuvanten Therapiekonzepts für das Stadium II und III die Lokalrezidivraten signifikant verringert werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 199 Patienten mit der Diagnose Rektumkarzinom, die sich zwischen Januar 2000 und März 2012 am Uniklinikum Regensburg einer Behandlung unterzogen hatten, gesichtet und im Hinblick auf das Gesamtüberleben ausgewertet. Dabei war das primäre Ziel der Studie, den Einfluss der ASA-Klassifikation, der Tumorlokalisation, der Operationstechnik sowie der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie auf das Overall Survival zu analysieren.

Bei der Untersuchung des ASA-Scores konnte eine signifikante Abhängigkeit zum kumulierten Langzeitüberleben beobachtet werden. So konnten wir bei den Fällen der ASA-Gruppen I und II (84,8% und 77,8%) eine signifikant höhere Gesamtüberlebensquote verzeichnen als bei den Fällen der Gruppen III und IV (44,4% und 33,3%) ($p=0,000$). Diese Ergebnisse entsprachen auch der aktuellen Studienlage.

Im Bezug auf das Höhenniveau konnten keine signifikanten Zusammenhänge im Hinblick auf die Gesamtüberlebensrate nachgewiesen werden (0-6 cm a.a.: 66,7%, 6-12 cm a.a.: 76,5%, 12-16 cm a.a.: 57,1%; $p=0,135$). Somit deckten sich auch in diesem Punkt unsere Resultate mit den Daten der neueren Literatur.

Auf dem Gebiet der OP-Technik wurde im Bezug auf die Gesamtüberlebensquote eine statistisch signifikante Überlegenheit der minimalinvasiven Operationsmethode im Vergleich zum offenen Vorgehen gezeigt (79,6% vs. 56,6%; $p=0,001$). Demgegenüber konnten in der Literatur nur wenige Beispiele gefunden werden, deren Langzeitüberlebensdaten für das laparoskopische Verfahren vergleichbar zu unserer Studie waren. Die Mehrzahl der Publikationen gelangte zu dem Resultat, dass zwischen laparoskopischer und konventioneller Technik hinsichtlich der langfristigen Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede bestehen. Allerdings zeichnete sich in fast allen Arbeiten, auch in den großen randomisierten Studien, eine positive Tendenz auf Seiten der minimalinvasiven Chirurgie ab.

Was den Einfluss der neoadjuvanten Radio(chemo)therapie auf das Overall Survival betraf, lässt sich sagen, dass die Fälle mit neoadjuvanter Langzeitradiochemotherapie im Vergleich zu den Fällen mit neoadjuvanter Kurzzeitradiatio bzw. ohne präoperative Behandlung eine signifikant bessere Gesamtüberlebensrate aufwiesen (79,4% vs. 51,5% und 46,2%; $p=0,000$). Währenddessen konnte durch den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie nach kompletter neoadjuvanter Radiochemotherapie kein signifikanter Benefit im Bezug auf das Langzeitüberleben erzielt werden. Vergleicht man unsere Beobachtungen mit den Ergebnissen der Literatur, fällt auf, dass großangelegte, randomisierte Studien genauso wie Metaanalysen bei der Gegenüberstellung von neoadjuvanter Langzeitradiochemotherapie und neoadjuvanter Kurzzeitradiatio im Hinblick auf das Gesamtüberleben keine signifikanten Unterschiede eruierten.

Dennoch weisen die hervorragenden Ergebnisse der neoadjuvanten RCT und der laparoskopischen Operationstechnik in dieser Arbeit darauf hin, dass diese relativ jungen Therapiekonzepte für die Zukunft erfolgversprechend sind. Dies unterstreicht noch einmal die Tatsache, dass die Patienten, bei denen eine Kombination aus präoperativer RCT und laparoskopischem OP-Verfahren durchgeführt wurde, durch eine sehr hohe Gesamtüberlebensrate von 84,9% auffielen.

Im Übrigen ist an dieser Stelle anzumerken, dass die Anzahl randomisierter Langzeitstudien zum Thema neoadjuvante Therapie und minimalinvasive Chirurgie bei Rektumkarzinomen nach wie vor überschaubar ist. Somit gilt es weiterhin, die Ergebnisse zukünftiger großangelegter Untersuchungen abzuwarten.

6 Literaturverzeichnis

- ASA Physical Status Classification System (2011).** Online verfügbar unter <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>, zuletzt aktualisiert am 04.08.2011, zuletzt geprüft am 07.06.2014.
- RKI - Darmkrebs. Zentrum für Krebsregisterdaten (2012).** Online verfügbar unter http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html, zuletzt aktualisiert am 13.07.2012, zuletzt geprüft am 24.03.2013.
- Agha, A.; Fürst, A.; Iesalnieks, I.; Fichtner-Feigl, S.; Ghali, N.; Krenz, D. et al. (2008a):** Conversion rate in 300 laparoscopic rectal resections and its influence on morbidity and oncological outcome. In: *Int J Colorectal Dis* 23 (4), S. 409–417.
- Agha, A.; Benseler, V.; Hornung, M.; Gerken, M.; Iesalnieks, I.; Fürst, A. et al. (2013):** Long-term oncologic outcome after laparoscopic surgery for rectal cancer. In: *Surg Endosc*.
- Agha, A.; Fürst, A.; Hierl, J.; Iesalnieks, I.; Glockzin, G.; Anthuber, M. et al. (2008b):** Laparoscopic surgery for rectal cancer: oncological results and clinical outcome of 225 patients. In: *Surg Endosc* 22 (10), S. 2229–2237.
- Anthuber, M.; Fürst, A.; Elser, F.; Berger, R.; Jauch, K.-W (2003):** Outcome of laparoscopic surgery for rectal cancer in 101 patients. In: *Dis Colon Rectum* 46 (8), S. 1047–1053.
- Arbman, G.; Nilsson, E.; Hallböök, O.; Sjö Dahl, R. (1996):** Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. In: *Br J Surg* 83 (3), S. 375–379.
- Baik, S. H.; Gincherman, M.; Mutch, M. G.; Birnbaum, E. H.; Fleshman, J. W. (2011):** Laparoscopic vs open resection for patients with rectal cancer: comparison of perioperative outcomes and long-term survival. In: *Dis Colon Rectum* 54 (1), S. 6–14.
- Bärlehner, E.; Benhidjeb, T.; Anders, S.; Schicke, B. (2005):** Laparoscopic resection for rectal cancer: outcomes in 194 patients and review of the literature. In: *Surg Endosc* 19 (6), S. 757–766.
- Becker, H. D.; Hohenberger, W.; Junginger, T.; Schlag, P. M. (Hg.) (2002):** Chirurgische Onkologie. 294 Tabellen. Stuttgart, New York: Thieme.
- Becker, H.; Liersch, T. (2006):** Rektumkarzinom. In: H. Becker, A. Encke und H.-D Röher (Hg.): *Viszeralchirurgie*. 2. Aufl. München, Jena: Elsevier Urban & Fischer.
- Beets-Tan, R. G.; Beets, G. L.; Vliegen, R. F.; Kessels, A. G.; van Boven, H.; Bruine, A. de et al. (2001):** Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. In: *Lancet* 357 (9255), S. 497–504.
- Bellacosa, A.; Genuardi, M.; Anti, M.; Viel, A.; Ponz de Leon, M. (1996):** Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: review of clinical, molecular genetics, and counseling aspects. In: *Am J Med Genet* 62 (4), S. 353–364.
- Bentrem, D. J.; Okabe, S.; Wong, W. D.; Guillem, J. G.; Weiser, M. R.; Temple, L. K. et al. (2005):** T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? In: *Ann Surg* 242 (4), S. 472-7; discussion 477-9.

- Bertz, J.; Dahm, S.; Haberland, J.; Kraywinkel, K.; Kurth, B.-M.; Wolf, U. (2010):** Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. Unter Mitarbeit von S. M. List, E. Nowossadeck und T. Ziese. Hg. v. Robert Koch-Institut. Berlin (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes).
- Bipat, S.; Glas, A. S.; Slors, F. J.; Zwinderman, A. H.; Bossuyt, P. M.; Stoker, J. (2004):** Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. In: *Radiology* 232 (3), S. 773–783.
- Bolognese, A.; Cardi, M.; Muttillio, I. A.; Barbarosos, A.; Bocchetti, T.; Valabrega, S. (2000):** Total mesorectal excision for surgical treatment of rectal cancer. In: *J Surg Oncol* 74 (1), S. 21–23.
- Bosset, J. F.; Collette, L.; Calais, G.; Mineur, L.; Maingon, P.; Radosevic-Jelic, L. et al. (2006):** Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. In: *N Engl J Med* 355 (11), S. 1114–1123.
- Brosius, F. (2007):** SPSS für Dummies. Statistische Analyse statt Datenchaos. 1. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH.
- Brown, C. J.; Fenech, D.; McLeod, R. S. (2008):** Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Brown, G.; Davies, S.; Williams, G. T.; Bourne, M. W.; Newcombe, R. G.; Radcliffe, A. G. et al. (2004):** Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? In: *Br J Cancer* 91 (1), S. 23–29.
- Bühl, A.; Zöfel, P. (2002):** SPSS 11. Einführung in die moderne Datenanalyse mit Windows. 8. Aufl. München: Pearson Studium (Scientific tools, 7037).
- Bujko, K.; Nowacki, M. P.; Nasierowska-Guttmejer, A.; Michalski, W.; Bebenek, M.; Kryj, M. (2006):** Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. In: *Br J Surg* 93 (10), S. 1215–1223.
- Bujko, K.; Nowacki, M. P.; Nasierowska-Guttmejer, A.; Michalski, W.; Bebenek, M.; Pudelko, M. et al. (2004):** Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. In: *Radiother Oncol* 72 (1), S. 15–24.
- Bülow, S.; Christensen, I. J.; Harling, H.; Kronborg, O.; Fenger, C.; Nielsen, H. J. et al. (2003):** Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. In: *Br J Surg* 90 (8), S. 974–980.
- Caluwe, L. de; van Nieuwenhove, Y.; Ceelen, W. P. (2013):** Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. In: *Cochrane Database Syst Rev* 2, S. CD006041.
- Carlsen, E.; Schlichting, E.; Guldvog, I.; Johnson, E.; Heald, R. J. (1998):** Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. In: *Br J Surg* 85 (4), S. 526–529.
- Caspary, W. F.; Mössner, J.; Stein, J. (2005):** Therapie gastroenterologischer Krankheiten. Berlin: Springer.
- Ceelen, W.; Fierens, K.; van Nieuwenhove, Y.; Pattyn, P. (2009):** Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. In: *Int J Cancer* 124 (12), S. 2966–2972.

- Collette, L.; Bosset, J.-F.; den Dulk, M.; Nguyen, F.; Mineur, L.; Maingon, P. et al. (2007):** Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. In: *J Clin Oncol* 25 (28), S. 4379–4386.
- Dekker, J. W. T.; Gooiker, G. A.; van der Geest, L. G. M.; Kolfshoten, N. E.; Struikmans, H.; Putter, H. et al. (2012):** Use of different comorbidity scores for risk-adjustment in the evaluation of quality of colorectal cancer surgery: does it matter? In: *Eur J Surg Oncol* 38 (11), S. 1071–1078.
- Dworak, O.; Keilholz, L.; Hoffmann, A. (1997):** Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. In: *Int J Colorectal Dis* 12 (1), S. 19–23.
- Engelen, S. M.; Beets, G. L.; Beets-Tan, R. G. (2007):** Role of preoperative local and distant staging in rectal cancer. In: *Onkologie* 30 (3), S. 141–145.
- Enker, W. E. (1997):** Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer. In: *Ann Med* 29 (2), S. 127–133.
- Erbar, P. (2002):** Onkologie. Pathophysiologie, Klinik und Therapie maligner Tumoren ; mit 101 Tabellen und 26 Nachsorgeschemata. 4. Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer (CompactLehrbuch).
- Fazio, V. W.; Zutshi, M.; Remzi, F. H.; Parc, Y.; Ruppert, R.; Fürst, A. et al. (2007):** A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. In: *Ann Surg* 246 (3), S. 481–488.
- Fearon, E. R.; Vogelstein, B. (1990):** A genetic model for colorectal tumorigenesis. In: *Cell* 61 (5), S. 759–767.
- Feliciotti, F.; Guerrieri, M.; Paganini, A. M.; Sanctis, A. de; Campagnacci, R.; Perretta, S. et al. (2003):** Long-term results of laparoscopic versus open resections for rectal cancer for 124 unselected patients. In: *Surg Endosc* 17 (10), S. 1530–1535.
- Fielding, L. P.; Arsenault, P. A.; Chapuis, P. H.; Dent, O.; Gathright, B.; Hardcastle, J. D. et al. (1991):** Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). In: *J Gastroenterol Hepatol* 6 (4), S. 325–344.
- Fiorica, F.; Cartei, F.; Licata, A.; Enea, M.; Ursino, S.; Colosimo, C.; Camma, C. (2010):** Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. In: *Cancer Treat Rev* 36 (7), S. 539–549.
- Fowler, J. M.; Beagley, C. E.; Blomqvist, L.; Brown, G.; Daniels, I. R.; Heald, R. J. et al. (2007):** Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: Results of the MERCURY Study. In: *Radiology* 243 (1), S. 132–139.
- Frykholm, G. J.; Glimelius, B.; Pålman L. (1993):** Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. In: *Dis Colon Rectum* 36 (6), S. 564–572.
- Gall, F. P.; Scheele, J. (1986):** Maligne Tumoren des Rektums. In: F. P. Gall, P. Hermank und J. Tonak (Hg.): *Chirurgische Onkologie. Histologie- und stadiengerechte Therapie maligner Tumoren.* Berlin, Heidelberg: Springer, S. 520–580.
- Garcia-Aguilar, J.; Mellgren, A.; Sirivongs, P.; Buie, D.; Madoff, R. D.; Rothenberger, D. A. (2000):** Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. In: *Ann Surg* 231 (3), S. 345–351.

- Garcia-Oria Serrano, M. J.; Armengol Carrasco, M.; Caballero Millan, A.; Ching, C. D.; Codina Cazador, A. (2011):** Is body mass index a prognostic factor of survival in colonic cancer? A multivariate analysis. In: *Cir Esp* 89 (3), S. 152–158.
- Gerard, J.-P.; Conroy, T.; Bonnetain, F.; Bouche, O.; Chapet, O.; Closon-Dejardin, M.-T. et al. (2006):** Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCO 9203. In: *J Clin Oncol* 24 (28), S. 4620–4625.
- Gong, J.-P.; Yang, L.; Huang, X.-E.; Sun, B.-C.; Zhou, J.-N.; Yu, D.-S. et al. (2014):** Outcomes based on risk assessment of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. In: *Asian Pac J Cancer Prev* 15 (2), S. 707–712.
- Hamilton, S. R. (1992):** Molecular genetics of colorectal carcinoma. In: *Cancer* 70 (5 Suppl), S. 1216–1221.
- Hauser, H.; Zitt, M.; Berger, A.; Herbst, F.; Heuberger, A.; Klimpfinger, M. et al. (2013):** Kolorektales Karzinom. Online verfügbar unter <http://www.kup.at/kup/pdf/8995.pdf>, zuletzt aktualisiert am 03.04.2013, zuletzt geprüft am 04.04.2013.
- Haynes, S. R.; Lawler, P. G. (1995):** An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. In: *Anaesthesia* 50 (3), S. 195–199.
- Heald, R. J.; Husband, E. M.; Ryall, R. D. H. (1982):** The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? In: *Br J Surg* 69 (10), S. 613–616.
- Heiss, M. (2013):** Intersphinktäre Rektumresektion offen, mit transanalem Colondurchzug und Pouchbildung - Durchführung. Online verfügbar unter <http://www.webop.de/surgeries/34>, zuletzt geprüft am 06.04.2013.
- Hermanek, P. (1992):** The dysplasia-carcinoma sequence in the colorectum. In: *Zentralbl Chir* 117 (9), S. 476–482.
- Herzog, U. (1994):** Das Rektumkarzinom. Diagnostik, Behandlung, Resultate. 1. Aufl. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.
- Hida, J.; Yasutomi, M.; Maruyama, T.; Fujimoto, K.; Nakajima, A.; Uchida, T. et al. (1998):** Indications for colonic J-pouch reconstruction after anterior resection for rectal cancer: determining the optimum level of anastomosis. In: *Dis Colon Rectum* 41 (5), S. 558–563.
- Hida, J.; Yasutomi, M.; Maruyama, T.; Fujimoto, K.; Uchida, T.; Okuno, K. (1997):** Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. In: *J Am Coll Surg* 184 (6), S. 584–588.
- Hildebrandt, H.; Pschyrembel, W. (1998):** Pschyrembel klinisches Wörterbuch. Mit 250 Tabellen. 258. Aufl. Berlin: de Gruyter.
- Houry, S.; Amenabar, J.; Rezvani, A.; Huguier, M. (1994):** Should patients over 80 years old be operated on for colorectal or gastric cancer? In: *Hepatogastroenterology* 41 (6), S. 521–525.
- Huang, M.-J.; Liang, J.-L.; Wang, H.; Kang, L.; Deng, Y.-H.; Wang, J.-P. (2011):** Laparoscopic-assisted versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials on oncologic adequacy of resection and long-term oncologic outcomes. In: *Int J Colorectal Dis* 26 (4), S. 415–421.
- Hüser, N.; Michalski, C. W.; Erkan, M.; Schuster, T.; Rosenberg, R.; Kleeff, J.; Friess, H. (2008):** Systematic Review and Meta-Analysis of the Role of Defunctioning Stoma in Low Rectal Cancer Surgery. In: *Ann Surg* 248 (1), S. 52–60.

- Ihedioha, U.; Gravante, G.; Lloyd, G.; Sangal, S.; Sorge, R.; Singh, B.; Chaudhri, S. (2013):** Curative colorectal resections in patients aged 80 years and older: clinical characteristics, morbidity, mortality and risk factors. In: *Int J Colorectal Dis* 28 (7), S. 941–947.
- James, R. D.; Donaldson, D.; Gray, R.; Northover, J. M.; Stenning, S. P.; Taylor I. (2003):** Randomized clinical trial of adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil infusion in colorectal cancer (AXIS). In: *Br J Surg* 90 (10), S. 1200–1212.
- Jayne, D. G.; Guillou, P. J.; Thorpe, H.; Quirke, P.; Copeland, J.; Smith, A. M. H. et al. (2007):** Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. In: *J Clin Oncol* 25 (21), S. 3061–3068.
- Jörgren, F.; Johansson, R.; Damber, L.; Lindmark, G. (2010):** Risk factors of rectal cancer local recurrence: population-based survey and validation of the Swedish rectal cancer registry. In: *Colorectal Dis* 12 (10), S. 977–986.
- Kaatsch, P.; Spix, C.; Katalinic, A.; Hentschel, S. (2012):** Krebs in Deutschland 2007/2008. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 8. Ausgabe. Unter Mitarbeit von N. Baras, B. Barnes, J. Bertz, S. Dahm, J. Haberland, K. Kraywinkel et al. Hg. v. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes).
- Kao, P.-S.; Chang, S.-C.; Wang, L.-W.; Lee, R.-C.; Liang, W.-Y.; Lin, T.-C. et al. (2010):** The impact of preoperative chemoradiotherapy on advanced low rectal cancer. In: *J Surg Oncol* 102 (7), S. 771–777.
- Karnofsky, D. A.; Burchenal, J. H. (1949):** The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod, C.M. (Hg.): Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press, S. 196.
- Kellokumpu, I. H.; K. M. I.; Nuorva, K. P.; Kautiainen, H. J.; Jantunen, I. T. (2012):** Short- and long-term outcome following laparoscopic versus open resection for carcinoma of the rectum in the multimodal setting. In: *Dis Colon Rectum* 55 (8), S. 854–863.
- Kienle, K. (2014):** Persönliche Mitteilung
- Kienle, K. (2013):** Persönliche Mitteilung
- Kikuchi-Yanoshita, R.; Konishi, M.; Ito, S.; Seki, M.; Tanaka, K.; Maeda, Y. et al. (1992):** 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. In: *Cancer Res* 52 (14), S. 3965–3971.
- Klein, P. (2003):** Chirurgische Therapie. In: P. Klein, Schlag P. M., Stelzner F. und Sterk P. (Hg.): Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Unter Mitarbeit von S. Koswig, A. Kretzschmar und W. Slisow. 1. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer, S. 93–148.
- Klein, P.; Schlag P. M.; Stelzner F.; Sterk P. (Hg.) (2003):** Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Unter Mitarbeit von S. Koswig, A. Kretzschmar und W. Slisow. 1. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer.
- Klima, D. A.; Brintzenhoff, R. A.; Agee, N.; Walters, A.; Heniford, B. T.; Mostafa, G. (2012):** A review of factors that affect mortality following colectomy. In: *J Surg Res* 174 (2), S. 192–199.
- Kneist, W.; Heintz, A.; Wolf, H. K.; Junginger, T. (2003):** Total excision of the mesorectum in cancer of the lower and middle rectum. Oncological and functional results. In: *Chirurg* 74 (2), S. 125–131.

- Kreis, M. E.; Siebeck, M.; Adam, M.; Gross, M.; Tympner, C.; Zimmermann, K.; Jauch, K. W. (2006):** Rektumkarzinom. In: A. Sendler (Hg.): Gastrointestinale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 7. Aufl. München[u.a.]: Zuckschwerdt (Manuale Tumorzentrum München), S. 161–182.
- Kressner, U.; Graf, W.; Mahteme, H.; Pählman, L.; Glimelius, B. (2002):** Septic complications and prognosis after surgery for rectal cancer. In: *Dis Colon Rectum* 45 (3), S. 316–321.
- Kuhry, E.; Schwenk, W.; Gaupset, R.; Romild, U.; Bonjer, J. (2008):** Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. In: *Cancer Treat Rev* 34 (6), S. 498–504.
- Lange, M. M.; Martz, J. E.; Ramdeen, B.; Brooks, V.; Boachie-Adjei, K.; van de Velde, C. J. H.; Enker, W. E. (2013):** Long-term results of rectal cancer surgery with a systematical operative approach. In: *Ann Surg Oncol* 20 (6), S. 1806–1815.
- Laurent, C.; Leblanc, F.; Wutrich, P.; Scheffler, M.; Rullier, E. (2009):** Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. In: *Ann Surg* 250 (1), S. 54–61.
- Laurent, C.; Nobili, S.; Rullier, A.; Vendrely, V.; Saric, J.; Rullier, E. (2006):** Efforts to improve local control in rectal cancer compromise survival by the potential morbidity of optimal mesorectal excision. In: *J Am Coll Surg* 203 (5), S. 684–691.
- Law, W. L.; Chu, K. W. (2004):** Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. In: *Ann Surg* 240 (2), S. 260–268.
- Le Neel, J. C.; Lasserre, P.; Letessier, E.; Jurczak, F.; Bernard, P.; Mauchien, C.; Armstrong, O. (1999):** Surgical treatment of colonic cancer after 75 years of age. Study of a series of 240 patients. In: *Chirurgie* 124 (6), S. 670–674.
- Leong, A. F. (2000):** Selective total mesorectal excision for rectal cancer. In: *Dis Colon Rectum* 43 (9), S. 1237–1240.
- Leung, K. L.; Kwok, S. P. Y.; Lam, S. C. W.; Lee, J. F. Y.; Yiu, R. Y. C.; Ng, S. S. M. et al. (2004):** Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. In: *Lancet* 363 (9416), S. 1187–1192.
- Lezoche, E.; Guerrieri, M.; Sanctis, A. de; Campagnacci, R.; Baldarelli, M.; Lezoche, G.; Paganini, A. M. (2006):** Long-term results of laparoscopic versus open colorectal resections for cancer in 235 patients with a minimum follow-up of 5 years. In: *Surg Endosc* 20 (4), S. 546–553.
- Lezoche, E.; Feliciotti, F.; Paganini, A. M.; Guerrieri, M.; Sanctis, A. de; Campagnacci, R.; D'Ambrosio, G. (2002):** Results of laparoscopic versus open resections for non-early rectal cancer in patients with a minimum follow-up of four years. In: *Hepatogastroenterology* 49 (47), S. 1185–1190.
- Liang, J.-W.; Bai, X.-F.; Zhou, Z.-X.; Zhao, D.-B.; Wang, C.-F.; Zhao, P. (2008):** Prognostic factors of colorectal carcinoma in the elderly after radical surgery. In: *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 88 (21), S. 1467–1470.
- Liersch, T.; Rothe, H.; Ghadimi, B. M.; Becker, H. (2009):** Individualizing treatment for locally advanced rectal cancer. In: *Chirurg* 80 (4), S. 281–293.
- Lopez-Kostner, F.; Lavery, I. C.; Hool, G. R.; Rybicki, L. A.; Fazio, V. W. (1998):** Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. In: *Surgery* 124 (4), S. 617–618.

- Marijnen, C. A.; Nagtegaal, I. D.; Kranenbarg, E. K.; Hermans, J.; van de Velde, C. J.; Leer, J. W. et al. (2001):** No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. In: *J Clin Oncol* 19 (7), S. 1976–1984.
- Marusch, F.; Koch, A.; Schmidt, U.; Zippel, R.; Kuhn, S.; Simonis, E. et al. (2002):** Which factors are responsible for postoperative mortality in colorectal cancer patients? In: *Zentralbl Chir* 127 (7), S. 614–621.
- Matthiessen, P.; Hallböök, O.; Rutegård, J.; Simert, G.; Sjødahl, R. (2007):** Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. In: *Ann Surg* 246 (2), S. 207–214.
- Maurer, C. A.; Renzulli, P.; Meyer, J. D.; Buchler, M. W. (1999):** Rectal carcinoma. Optimizing therapy by partial or total mesorectum removal. In: *Zentralbl Chir* 124 (5), S. 428–435.
- McCarthy, K.; Pearson, K.; Fulton, R.; Hewitt, J. (2012):** Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. In: *Cochrane Database Syst Rev* 12, S. CD008368.
- Mecklin, J. P.; Svendsen, L. B.; Peltomäki, P.; Vasen, H. F. (1994):** Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. In: *Scand J Gastroenterol* 29 (8), S. 673–677.
- Milsom, J. W.; Bohm, B.; Hammerhofer, K. A.; Fazio, V.; Steiger, E.; Elson, P. (1998):** A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. In: *J Am Coll Surg* 187 (1), S. 46-54; discussion 54-5.
- Mohamed, Z. K.; Law, W. L. (2014):** Outcome of Tumor-Specific Mesorectal Excision for Rectal Cancer: The Impact of Laparoscopic Resection. In: *World J Surg*.
- Moll, K. J.; Moll, M. (2005):** Anatomie. Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog. 18. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer. Online verfügbar unter http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?id=2616396&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.
- Morino, M.; Allaix, M. E.; Giraudo, G.; Corno, F.; Garrone, C. (2005):** Laparoscopic versus open surgery for extraperitoneal rectal cancer: a prospective comparative study. In: *Surg Endosc* 19 (11), S. 1460–1467.
- Morneau, M.; Boulanger, J.; Charlebois, P.; Latulippe, J.-F.; Lougnarath, R.; Thibault, C.; Gervais, N. (2013):** Laparoscopic versus open surgery for the treatment of colorectal cancer: a literature review and recommendations from the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. In: *Can J Surg* 56 (5), S. 297–310.
- Müller, M. (2003):** Chirurgie für Studium und Praxis. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen ; 2002/03. 6. Aufl. Breisach: Medizinische Verl.- und Informationsdienste.
- Netter, F. H. (2000):** Atlas der Anatomie des Menschen. 2. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.
- Ngan, S. Y.; Burmeister, B.; Fisher, R. J.; Solomon, M.; Goldstein, D.; Joseph, D. et al. (2012):** Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. In: *J Clin Oncol* 30 (31), S. 3827–3833.
- Ng, S. S. M.; Lee, J. F. Y.; Yiu, R. Y. C.; Li, J. C. M.; Hon, S. S. F.; Mak, T. W. C. et al. (2013):** Long-term Oncologic Outcomes of Laparoscopic Versus Open Surgery for Rectal Cancer: A Pooled Analysis of 3 Randomized Controlled Trials. In: *Ann Surg* 259 (1), S. 139–147.

- Ng, S. S. M.; Leung, K. L.; Lee, J. F. Y.; Yiu, R. Y. C.; Li, J. C. M.; Hon, S. S. F. (2009):** Long-term morbidity and oncologic outcomes of laparoscopic-assisted anterior resection for upper rectal cancer: ten-year results of a prospective, randomized trial. In: *Dis Colon Rectum* 52 (4), S. 558–566.
- Okabe, S.; Shia, J.; Nash, G.; Wong, W. D.; Guillem, J. G.; Weiser, M. R. et al. (2004):** Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. In: *J Gastrointest Surg* 8 (8), S. 1032–9; discussion 1039–40.
- Oken, M. M.; Creech, R. H.; Tormey, D. C.; Horton, J.; Davis, T. E. McFadden E. T.; Carbone, P. P. (1982):** Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. In: *Am J Clin Oncol* 5, S. 649–655.
- Owens, W. D.; Felts, J. A.; Spitznagel, E. L., Jr. (1978):** ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. In: *Anesthesiology* 49 (4), S. 239–243.
- Peeters, K.C.; Marijnen, C. A.; Nagtegaal, I. D.; Kranenbarg, E. K.; Putter, H.; Wiggers, T. et al. (2007):** The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. In: *Ann Surg* 246 (5), S. 693–701.
- Piso, P.; Dahlke, M.-H.; Mirena, P.; Schmidt, U.; Aselmann, H.; Schlitt, H. J. et al. (2004):** Total mesorectal excision for middle and lower rectal cancer: a single institution experience with 337 consecutive patients. In: *J Surg Oncol* 86 (3), S. 115–121.
- Polglase, A. L.; McMurrick, P. J.; Tremayne, A. B.; Bhathal, P. S. (2001):** Local recurrence after curative anterior resection with principally blunt dissection for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. In: *Dis Colon Rectum* 44 (7), S. 947–954.
- Pox, C.; Aretz, S.; Bischoff, S. C.; Graeven, U.; Hass, M.; Heußner, P. et al. (2013):** Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 1.0 - Juni 2013, AWMF-Registrierungsnummer: 021-007OL.
- Ptok, H.; Steinert, R.; Meyer, F.; Kroll, K.-P.; Scheele, C.; Kockerling, F. et al. (2006):** Long-term oncological results after laparoscopic, converted and primary open procedures for rectal carcinoma. Results of a multicenter observational study. In: *Chirurg* 77 (8), S. 709–717.
- Reichart, S. O. (2009):** Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie-monozentrische Analyse möglicher Einflussfaktoren. Dissertation. Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Großhadern, München. Klinik und Poliklinik für Chirurgie. Online verfügbar unter http://edoc.ub.uni-muenchen.de/9917/1/Reichart_Sven.pdf, zuletzt geprüft am 20.05.2013.
- Rickert, A.; Herrle, F.; Doyon, F.; Post, S.; Kienle, P. (2013):** Influence of conversion on the perioperative and oncologic outcomes of laparoscopic resection for rectal cancer compared with primarily open resection. In: *Surg Endosc* 27 (12), S. 4675–4683.
- Ritz, J.-P.; Buhr, H. J. (2010):** Kolonkarzinom. In: J. R. Siewert, Rothmund M. und V. Schumpelick (Hg.): *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*. 3. Aufl. Heidelberg: Springer, S. 693–712.
- Rödel, C.; Liersch, T.; Hermann, R. M.; Arnold, D.; Reese, T.; Hipp, M. et al. (2007):** Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. In: *J Clin Oncol* 25 (1), S. 110–117.
- Rödel, C.; Sauer, R. (2007):** Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients. In: *Strahlenther Onkol* 183 (5), S. 227–235.

- Sauer, R.; Becker, H.; Hohenberger, W.; Rödel, C.; Wittekind, C.; Fietkau, R. et al. (2004):** Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. In: *N Engl J Med* 351 (17), S. 1731–1740.
- Sauer, R.; Fietkau, R.; Wittekind, C.; Rodel, C.; Martus, P.; Hohenberger, W. et al. (2003):** Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. In: *Colorectal Dis* 5 (5), S. 406–415.
- Sauer, R.; Liersch, T.; Merkel, S.; Fietkau, R.; Hohenberger, W.; Hess, C. et al. (2012):** Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. In: *J Clin Oncol* 30 (16), S. 1926–1933.
- Schalhorn, A.; Kolligs, F.; Tympner, C.; Gross, M.; Wagner, A.; Wichmann, M. et al. (2006):** Kolonkarzinom. In: A. Sandler (Hg.): *Gastrointestinale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 7. Aufl. München[u.a.]: Zuckschwerdt (Manuale Tumorzentrum München), S. 117–160.
- Schalhorn, A.; Siebeck, M.; Bumm, R.; Gross, M.; Günther, B.; Heiss, M. M. et al. (2001):** Kolonkarzinom. In: M. M. Heiss (Hg.): *Gastrointestinale Tumoren*. 6. Aufl. München, Bern, Wien, New York: Zuckschwerdt (Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität), S. 215–243.
- Schiphorst, A. H. W.; Doeksen, A.; Hamaker, M. E.; Zimmerman, D. D. E.; Pronk, A. (2014):** Short-term follow-up after laparoscopic versus conventional total mesorectal excision for low rectal cancer in a large teaching hospital. In: *Int J Colorectal Dis* 29 (1), S. 117–125.
- Schmiegel, W. H. (1991):** Oncogenes and tumor suppressor genes: genetic changes mark the adenoma-carcinoma sequence. In: *Internist* 32 (6), S. 315–320.
- Schmiegel, W.; Pox, C.; Reinacher-Schick, A.; Adler, G.; Fleig, W.; Fölsch, U. R. et al. (2008):** S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“. Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII) S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2004/2008. In: *Z Gastroenterol* 46, S. 1–73.
- Schulmann, K.; Mangold, E.; Schmiegel, W.; Propping, P. (2004):** Wirksamkeit der Krebsfrüherkennung beim hereditären kolorektalen Karzinom ohne Polyposis. In: *Dtsch Arztebl* 101 (8), S. A 506-512.
- Scott, N.; Jackson, P.; al-Jaberi, T.; Dixon, M. F.; Quirke, P.; Finan, P. J. (1995):** Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. In: *Br J Surg* 82 (8), S. 1031–1033.
- Sengupta, S.; Tjandra, J. J. (2001):** Local excision of rectal cancer: what is the evidence? In: *Dis Colon Rectum* 44 (9), S. 1345–1361.
- Siebeck, M.; Aust, D.; Gross, M.; Lau-Werner, U.; Lersch, C.; Ruppert, R. et al. (2001):** Rektumkarzinome. In: M. M. Heiss (Hg.): *Gastrointestinale Tumoren*. 6. Aufl. München, Bern, Wien, New York: Zuckschwerdt (Manual/ Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität), S. 244–265.
- Sobotta, J.; Putz, R. (2007):** Anatomie des Menschen. Der komplette Atlas in einem Band : allgemeine Anatomie, Bewegungsapparat, innere Organe, Neuroanatomie. 22. Aufl. München, Jena: Elsevier, Urban und Fischer (Studentconsult).
- Stelzmüller, I.; Zitt, M.; Aigner, F.; Kafka-Ritsch, R.; Jager, R. Vries, A. de et al. (2009):** Postoperative morbidity following chemoradiation for locally advanced low rectal cancer. In: *J Gastrointest Surg* 13 (4), S. 657–667.

- Stelzner, F. (1998):** Über 50 Jahre persönliche Erfahrungen mit der Radikaloperation des Rektumkarzinoms. In: M. W. Büchler, R. J. Heald, C. A. Maurer und B. Ulrich (Hg.): Rektumkarzinom: Das Konzept der totalen mesorektalen Exzision. Basel [u.a.]: Karger, S. 248–259.
- Stelzner, F. (2003):** Embryologie, Anatomie und Physiologie von Anorektum und Kolon. In: P. Klein, Schlag P. M., Stelzner F. und Sterk P. (Hg.): Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Unter Mitarbeit von S. Koswig, A. Kretzschmar und W. Slisow. 1. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer, S. 1–50.
- Stephenson, B. M.; Finan, P. J.; Gascoyne, J.; Garbett, F.; Murday, V. A.; Bishop, D. T. (1991):** Frequency of familial colorectal cancer. In: *Br J Surg* 78 (10), S. 1162–1166.
- Sterk, P. (2003):** Epidemiologie, präoperative Diagnostik und Kontrolle des operierten Mastdarms. In: P. Klein, Schlag P. M., Stelzner F. und Sterk P. (Hg.): Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Unter Mitarbeit von S. Koswig, A. Kretzschmar und W. Slisow. 1. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer, S. 51–92.
- Ströhlein, M. A.; Grutzner, K.-U.; Jauch, K.-W.; Heiss, M. M. (2008):** Comparison of laparoscopic vs. open access surgery in patients with rectal cancer: a prospective analysis. In: *Dis Colon Rectum* 51 (4), S. 385–391.
- Stryker, S. J.; Wolff, B. G.; Culp, C. E.; Libbe, S. D.; Ilstrup, D. M.; MacCarty, R. L. (1987):** Natural history of untreated colonic polyps. In: *Gastroenterology* 93 (5), S. 1009–1013.
- Trastulli, S.; Cirocchi, R.; Listorti, C.; Cavaliere, D.; Avenia, N.; Gulla, N. et al. (2012):** Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. In: *Colorectal Dis* 14 (6), S. e277-96.
- van der Pas, M. H.; Haglund, E.; Cuesta, M. A.; Fürst, A.; Lacy, A. M.; Hop, W. C.; Bonjer, H. J. (2013):** Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. In: *Lancet Oncol* 14 (3), S. 210–218.
- Vogelstein, B.; Fearon, E. R.; Hamilton, S. R.; Kern, S. E.; Preisinger, A. C.; Leppert, M. et al. (1988):** Genetic alterations during colorectal-tumor development. In: *N Engl J Med* 319 (9), S. 525–532.
- Wibe, A.; Syse, A.; Andersen, E.; Tretli, S.; Myrvold, H. E.; Soreide, O. (2004):** Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. In: *Dis Colon Rectum* 47 (1), S. 48–58.
- Wikipedia (Hg.) (2013a):** TNM-Klassifikation. Online verfügbar unter <http://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=112320399>, zuletzt aktualisiert am 01.01.2013, zuletzt geprüft am 27.03.2013.
- Wikipedia (Hg.) (2013b):** Kolorektales Karzinom. Online verfügbar unter <http://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=115812226>, zuletzt aktualisiert am 25.03.2013, zuletzt geprüft am 27.03.2013.
- Wikipedia (Hg.) (2014a):** Karnofsky-Index. Online verfügbar unter <http://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=117060701>, zuletzt aktualisiert am 07.05.2014, zuletzt geprüft am 07.06.2014.
- Wikipedia (Hg.) (2014b):** ASA-Klassifikation. Online verfügbar unter <http://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=127562057>, zuletzt aktualisiert am 27.05.2014, zuletzt geprüft am 07.06.2014.

- Williams, C. B.; Bedenne, L. (1990):** Management of colorectal polyps: is all the effort worthwhile? In: *J Gastroenterol Hepatol* 5 Suppl 1, S. 144–165.
- Willis, S.; Schumpelick, V. (2004):** Reconstructive surgery after anterior resection of the rectum. In: *Chirurg* 75 (1), S. 13–20.
- Willis, S.; Schumpelick, V. (2010):** Rektumkarzinom. In: J. R. Siewert, Rothmund M. und V. Schumpelick (Hg.): *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*. 3. Aufl. Heidelberg: Springer, S. 713–734.
- Wittekind, C.; Oberschmid, B. (2010):** TNM-Klassifikation maligner Tumoren 2010. In: *Pathologie* 31 (5), S. 333–338.
- Wittekind, C. (2003):** TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio: Springer.
- Wong, R. K. S.; Berry, S.; Spithoff, K.; Simunovic, M.; Chan, K.; Agboola, O.; Dingle, B. (2010):** Preoperative or postoperative therapy for stage II or III rectal cancer: an updated practice guideline. In: *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 22 (4), S. 265–271.
- Yamamoto, S.; Watanabe, M.; Hasegawa, H.; Baba, H.; Yoshinare, K.; Shiraishi, J.; Kitajima, M. (2004):** The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. In: *Hepato-gastroenterology* 51 (58), S. 998–1000.
- Yilmazlar, T.; Guner, O.; Yilmazlar, A. (2006):** Criteria to consider when assessing the mortality risk in geriatric surgery. In: *Int Surg* 91 (2), S. 72–76.
- Zaheer, S.; Pemberton, J. H.; Farouk, R.; Dozois R. R.; Wolff, B. G.; Ilstrup, D. (1998):** Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. In: *Ann Surg* 227 (6), S. 800–811.
- Zilles, K.; Tillmann, B. (2010):** Anatomie. Mit 121 Tabellen. Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).
- Zirngibl, H.; Husemann, B.; Hermanek, P. (1990):** Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer. In: *Dis Colon Rectum* 33 (7), S. 610–614.

7 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
a.a.	ab ano
APC	Adenomatous Polyposis Coli
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Bodymaßindex
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcino-embryonales Antigen
cm	Zentimeter
CRM	Zirkumferentielle Resektionsgrenze
CS	Klinisches Stadium
CT	Computertomografie
DCC	Deleted in Colorectal Cancer
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	Fäkaler okkultter Bluttest
5-FU	5-Fluorouracil
G	Grading
Gy	Gray
HNPCC	Hereditäres non-polypöses Kolonkarzinom
L	Lumbalsegment
L	Lymphgefäßinfiltration
M	Metastasen
M.	Musculus
µg/l	Mikrogramm pro Liter
Mm.	Musculi
MRT	Magnetresonanztomografie
N	Nodes
N.	Nervus
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
Nn.	Nervi

OP	Operation
PET	Positronenemissionstomografie
PME	Partielle mesorektale Exzision
R	Residualtumor
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
S	Sakralsegment
T	Tumor
TEM	Transanale endoskopische Mikrochirurgie
Th	Thorakalsegment
TME	Totale mesorektale Exzision
TNM	Tumor - Nodus – Metastase
UICC	Union International Contre le Cancer
U/ml	Units pro Milliliter
V	Veneninfiltration
V.	Vena
Vv.	Venae
WHO	World Health Organization
ZVK	Zentraler Venenkatheter

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Lokalisation kolorektaler Karzinome im Kolon und Rektum.....	8
Abbildung 2:	Faszien des Rektums mit Präparationsebene im Querschnitt.....	9
Abbildung 3:	Mobilisationsweg des Rektums im Sagittalschnitt	10
Abbildung 4:	Arterien des Mastdarms (von dorsal).....	12
Abbildung 5:	Venen des Mastdarms (von dorsal).....	13
Abbildung 6:	Beispiele für Rekonstruktionsformen nach tiefer anteriorer Rektumresektion und TME.....	28
Abbildung 7:	Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Gesamtüberleben).....	43
Abbildung 8:	Altersverteilung.....	44
Abbildung 9:	Geschlechterverteilung.....	45
Abbildung 10:	ASA-Klassifikation.....	47
Abbildung 11:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Gesamtüberleben bezogen auf ASA-Klassifikation).....	48
Abbildung 12:	präoperatives UICC-Stadium.....	49
Abbildung 13:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Gesamtüberleben bezogen auf präoperatives Tumorstadium).....	50
Abbildung 14:	präoperative T-Klassifikation.....	51
Abbildung 15:	präoperative N-Klassifikation.....	51
Abbildung 16:	Präoperatives Grading.....	52
Abbildung 17:	Höhenlokalisierung des Tumors.....	53
Abbildung 18:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Gesamtüberleben bezogen auf Höhenlokalisierung).....	54
Abbildung 19:	präoperative Radio(chemo)therapie.....	55
Abbildung 20:	OP-Technik.....	57
Abbildung 21:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Gesamtüberleben bezogen auf OP-Technik).....	58
Abbildung 22:	Art der Anastomose.....	59
Abbildung 23:	Tumortyp.....	60
Abbildung 24:	Postoperatives Grading.....	61
Abbildung 25:	Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Gesamtüberleben bezogen auf postoperatives Tumorstadium).....	62
Abbildung 26:	postoperative T-Klassifikation.....	63
Abbildung 27:	postoperative N-Klassifikation.....	63
Abbildung 28:	R-Klassifikation.....	64

Abbildung 29:	Formen perioperativer chirurgischer Komplikationen.....	65
Abbildung 30:	Perioperative chirurgische Komplikationen.....	66
Abbildung 31:	Formen chirurgischer Spät komplikationen.....	67
Abbildung 32:	Chirurgische Spät komplikationen.....	68
Abbildung 33:	Lokalrezidive.....	69
Abbildung 34:	Systemische Rezidive.....	69

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	UICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (2003) und Dukes- und Dukes-Klassifikation (1932).....	16
Tabelle 2:	T-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (UICC 2003).....	17
Tabelle 3:	N-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (UICC 2003).....	17
Tabelle 4:	M-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (UICC 2003).....	17
Tabelle 5:	Regressionsgrade nach Dworak (1997).....	18
Tabelle 6:	Histologisches Grading des kolorektalen Karzinoms (UICC 2003).....	18
Tabelle 7:	ASA-Klassifikation.....	19
Tabelle 8:	ECOG-Leistungsstatus und Karnofsky-Index.....	20
Tabelle 9:	Clinical Staging kolorektaler Karzinome nach Mason.....	22

10 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt für die freundliche Überlassung des Themas herzlich danken.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ayman Agha und Herrn Dr. Klaus Kienle für die Betreuung, die konstruktive Kritik sowie die nette Zusammenarbeit.

Ganz besonders danke ich Frau Dr. Katrin Thelen für ihre stets freundliche und prompte Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Darüber hinaus möchte ich Dr. Michael Gerken vom Tumorzentrum meinen Dank für die Unterstützung bei der Datenrecherche aussprechen.

Großen Dank schulde ich meinen Eltern, die mir nicht nur während der Promotion emotionalen Rückhalt gegeben haben, sondern die mich auch während der gesamten Studienzeit in jeglicher Art und Weise unterstützt haben.

Nicht zuletzt möchte ich Matthias danken für seine unermüdliche Geduld, seine wertvollen Ratschläge und seine Fähigkeit, mich immer wieder zu motivieren und aufzubauen.