

Aus der Chirurgischen Klinik I
des Klinikums Offenbach

Leiter: Herrn Prof. Dr. med. H. Nier

**“Rektumkarzinom. Chirurgische Therapie-Chemotherapie-
Strahlentherapie; Langzeitergebnisse”**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Susanne Greve
aus Jugenheim

Frankfurt am Main, 2003

Dekan:	Prof. Dr. J. Pfeilschifter
Referent:	Priv. Doz. Dr. med. C. Tonus
Korreferent:	Prof. Dr. med. T. Schmitz-Rixen
Korreferent:	Prof. Dr. med. HD. Bötcher
Tag der mündlichen Prüfung:	19.05.2004

Meinem Mann und meinen Eltern in liebevoller Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	8
1 EINLEITUNG	10
1.1 Historische Entwicklung	10
1.2 Epidemiologie und Lokalisation	12
1.3 Ätiologie und Pathogenese	16
1.4 Pathologie	19
1.5 Tumorklassifikation, Stadiengruppierung	20
1.6 Tumorausbreitung	23
1.7 Klinik	25
1.8 Diagnostik	25
1.8.1 Vorsorgeuntersuchung und Früherkennung des Rektumkarzinoms	25
1.8.2 Diagnostik bei Karzinomverdacht	26
1.8.3 Präoperative Diagnostik	26
1.9 Therapie	29
1.9.1 Operative Therapie	30
1.9.1.1 Standardoperationen	30
1.9.1.2 Limitiertes Verfahren bei „low-risk“-Karzinomen	31
1.9.1.3 Endoskopische Therapie bei kolorektalen Karzinomen in Polypen	31
1.9.1.4 Notfalloperationen	31
1.9.1.5 Chirurgie in palliativer Situation	32
1.9.2 Chemo- und Strahlentherapie	33
1.9.2.1 Adjuvante Therapie	33
1.9.2.2 Neoadjuvante Strahlen- und Chemotherapie	34
1.9.2.3 Palliative Strahlen- und Chemotherapie	34
1.9.3 Laser- und Kryotherapie beim Rektumkarzinom	35
1.10 Komplikationen	37
1.10.1 Präoperative Komplikationen	37
1.10.2 Postoperative Komplikationen	38
1.11 Nachsorge	40
2. EIGENE ERGEBNISSE	42
2.1 Methodik und Fragestellung	42

2.2	Patientengut	45
2.2.1	Vorliegen und Stadium des Rektumkarzinoms	46
2.2.2	Begleiterkrankungen	48
2.2.3	Histologie	48
2.2.4	Bisherige Operationen	48
2.3	Krankheitsdauer	49
2.4	Prädisponierende Faktoren	50
2.4.1	Gewicht	50
2.4.2	Alkohol	52
2.4.3	Nikotin	52
2.4.4	Laxantieneinnahme	52
2.4.6	Familiäre Disposition	52
2.4.7	Medikamente	52
2.5	Präoperative Diagnostik und Symptomatologie	53
2.5.1	Vorgehensweise der präoperativen Diagnostik	53
2.5.2	Labor präoperativ	54
2.5.3	Befunderhebung durch körperliche Untersuchung	55
2.5.4	Befunderhebung durch subjektive Befragung	56
2.6	Operation	57
2.6.1	Darmvorbereitung	57
2.6.2	Antibiotische Behandlung im peri- und postoperativen Verlauf	57
2.6.3	Technik	57
2.6.4	Notfalleingriffe	59
2.6.5	Postoperative Komplikationen	59
2.6.5.1	Spezifische postoperative Komplikationen	59
2.6.5.2	Reoperationen	60
2.6.5.3	Unspezifische postoperative Komplikationen	60
2.6.5.4	Perioperative Letalität	60
2.6.6	Dauer der Hospitalisation	60
2.6.7	Nahrungsaufbau	61
2.6.8	Postoperative Nachsorge	61
2.7	Ergebnisse	62
2.7.1	Operative Therapie	62
2.7.2	Chemo-Strahlentherapie	62
2.7.3	Kaplan-Meier Überlebenszeitanalysen im eigenen Kollektiv	64
2.7.4	Tabellarische Übersicht der Resultate	68
3.	DISKUSSION	76
3.1	Patientengut	76
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	76
3.1.2	Tumorstadium	78
3.1.3	Begleiterkrankungen	79
3.1.4	Histopathologie	79
3.1.5	Risikofaktoren	80
3.1.6	Diagnostik, Symptomatik und Früherkennung	81
3.1.7	Tumormarkerbestimmung (CEA)	82

	6
3.1.8 Krankheitsdauer	82
3.2 Chirurgische Therapie	83
3.2.1 Operationsvorbereitung	83
3.2.2 Antibiotische Behandlung im peri- und postoperativen Verlauf	83
3.2.3 Perioperative Erythrozytenkonzentratgabe	83
3.2.4 Operationsdringlichkeit	84
3.2.5 Operationstechnik	84
3.2.6 Postoperative Komplikationen	86
3.3 Ergebnisse	89
3.3.1 Resektionsrate	89
3.3.2 Kurative Resektion	89
3.3.3 Palliative Resektion	89
3.3.4 Perioperative Letalität	90
3.3.5 Lokalrezidiv	91
3.3.6 Gesamtletalität und Überlebensrate	92
3.3.7 Filialisierung	96
3.4 Chemo-Strahlentherapie	97
4. ZUSAMMENFASSUNG	100
LITERATUR	102
ANHANG	110

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Mortalitätsraten in Deutschland 1999 bezüglich Geschlecht und Alter [5]	13
Abbildung 2:	Mortalitätsraten des Deutschen Krebsforschungszentrums	14
Abbildung 3:	Arterielle Versorgung und Lymphabflusswege	24
Abbildung 4:	Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv	45
Abbildung 5:	Altersverteilung im Gesamtkollektiv	45
Abbildung 6:	Zeitspanne zwischen Beginn der Symptomatik und Arztbesuch im Gesamtkollektiv	49
Abbildung 7:	Übersicht über den Ernährungszustand im Gesamtkollektiv	51
Abbildung 8:	Tumormarker präoperativ bestimmt im Gesamtkollektiv	55
Abbildung 9:	Häufigkeiten der Symptome nach Geschlecht getrennt im Gesamtkollektiv	56
Abbildung 10:	Sicherheitsabstände des Resektats nach oral (oben) und aboral (unten) im Gesamtkollektiv	58
Abbildung 11:	Tumorassoziertes Versterben der Patienten nach UICC-Stadien in Tagen im eigenen Kollektiv nach Kaplan Maier	64
Abbildung 12:	Tumorprogression in Abhängigkeit zum Tumorstadium in Tagen im eigenen Kollektiv nach Kaplan-Maier	65
Abbildung 13:	Verstorbene Patienten in Tagen mit und ohne Therapie im Gesamtkollektiv	66
Abbildung 14:	Tumorprogression in Tagen bei Patienten mit und ohne Therapie nach Kaplan-Maier im Gesamtkollektiv	67
Abbildung 15:	Überlebens-Kurven nach dem Cutler-Ederer-Verfahren	94
Abbildung 16:	Tumorassoziertes Versterben der Patienten nach UICC-Stadien in Tagen im eigenen Kollektiv nach Kaplan-Maier	95

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Prozentuale Verteilung der Lokalisation beim Rektumkarzinom [76]	14
Tabelle 2:	Therapieprotokolle zur adjuvanten Therapie beim Kolonkarzinom[15]	37
Tabelle 3:	Klassifikation des Rektumkarzinoms im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom Tumorstadium	46
Tabelle 4:	Klassifikation des Rektumkarzinoms im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit zum Alter	47
Tabelle 5:	Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv (Mehrfachnennungen möglich)	48
Tabelle 6:	Bisherige Operationen im Gesamtkollektiv	48
Tabelle 7:	Einteilung des Körpergewichts nach dem Body Mass Index im Gesamtkollektiv	50
Tabelle 8:	Präoperativ durchgeführten Untersuchungen im Gesamtkollektiv	54
Tabelle 9:	Spezifische Komplikationen postoperativ im Gesamtkollektiv	59
Tabelle 10:	Dauer des stationären Aufenthalts im Gesamtkollektiv	61
Tabelle 11:	Einteilung des eigenen Patientenguts nach UICC-Klassifikation unter Berücksichtigung des Geschlechts	68
Tabelle 12:	UICC- Klassifikation des eigenen Kollektivs nach Radikalität der Operation	69
Tabelle 13:	UICC-Klassifikation des eigenen Kollektivs nach verstorben	69
Tabelle 14:	Tumorprogression in der Nachbeobachtungszeit im Gesamtkollektiv nach UICC-Klassifikation	70
Tabelle 15:	UICC-Klassifikation nach Chemotherapie im Gesamtkollektiv	71
Tabelle 16:	Übersicht der verstorbenen Patienten mit und ohne Chemotherapie im Gesamtkollektiv	71
Tabelle 17:	Übersicht über Tumorprogression bei Patienten mit Chemotherapie im Gesamtkollektiv	72
Tabelle 18:	Geschlechtsverteilung der Patienten mit und ohne Chemotherapie im Gesamtkollektiv	72
Tabelle 19:	Übersicht über Radikalität der Operation bei Patienten mit und ohne Chemotherapie im Gesamtkollektiv	73
Tabelle 20:	UICC-Klassifikation nach Strahlentherapie im Gesamtkollektiv	73
Tabelle 21:	Übersicht der verstorbenen Patienten mit und ohne Strahlentherapie im Gesamtkollektiv	74
Tabelle 22:	Übersicht der Tumorprogression mit und ohne Strahlentherapie im Gesamtkollektiv	74
Tabelle 23:	Geschlechtsverteilung der Patienten mit und ohne Strahlentherapie im Gesamtkollektiv	75
Tabelle 24:	Übersicht über Radikalität der Operation bei Patienten mit und ohne Strahlentherapie im Gesamtkollektiv	75
Tabelle 25:	Studienübersicht hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung beim Rektumkarzinom im Literaturvergleich	77
Tabelle 26:	Spezifische postoperative Komplikationen im Literaturvergleich	87

Tabelle 27:	Unspezifische postoperative Komplikationen im Literaturvergleich	88
Tabelle 28:	Perioperative Letalität im Literaturvergleich	90
Tabelle 29:	Abhängigkeit der Lokalrezidivrate von der Tumorlokalisation im Literaturvergleich	91
Tabelle 30:	Abhängigkeit der Lokalrezidivrate vom Tumorstadium im Literaturvergleich	92
Tabelle 31:	Stadienabhängige Letalität im Literaturvergleich	93
Tabelle 32:	Tumorprogressionen im Literaturvergleich	96

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung

Die Geschichte des kolorektalen Karzinoms lässt sich bis in das 17. Jahrhundert zurückverfolgen, als Ruffel und Pillore Beobachtungen über Wucherungen des Darms veröffentlichten, bei denen es sich wahrscheinlich um Kolonkarzinome handelte [79].

Sournia, Poulet et al. [79] geben in ihrer 1984 erschienen illustrierten Geschichte der Medizin folgende Übersicht zur historischen Entwicklung: Das Kolonkarzinom beschrieb erstmals Sory (1824); es folgten Ruepp, Cruveilhier, Bovis und Virchow, Lancereaux. Die Entdeckung der Radiologie Ende des 19. Jahrhunderts sowie der Endoskopie ermöglichten eine präzisere Diagnostik. 1906 führte Kelly die Rektoskopie als allgemein verwendbare Untersuchung ein. Den größten Fortschritt machte jedoch die chirurgische Behandlung. 1826 hatte Lisfranc erstmals versucht, eine Rektumamputation durchzuführen, Kocher bemühte sich, den Sphinkter zu bewahren und Kruse schlug 1885 den sakralen Weg vor. Nach den Arbeiten von Czerny (1884), Gaudard d' Allaines (1944) und Quenu, Hartmann, Babcock (1945) wurden mehrere Operationen möglich: Die perineale und abdominoperineale Amputation sowie die Resektion des Rektums bei entsprechender Lage des Karzinoms. Doch trotz all dieser Methoden schwankte die Mortalität bei Operationen vor dem ersten Weltkrieg zwischen fünfzig und sechzig Prozent. Dank der Reanimation und der Weiterentwicklung intestinal wirksamer Antibiotika konnte sie bis in die 70 er Jahre auf sechs bis zehn Prozent gesenkt werden [79].

Wagner (1832), Cruveilhier, Rokitansky, Corvisart (1847) und Bordenhauer (1860) berichteten von Beobachtungen dessen, was Luschka 1860 eine Polyposis nennen sollte [79]. 1882 zeigte Cripps das allgemeine Merkmal dieser Erkrankung auf. R. Bensaude und P. Hillemand unterschieden 1931 zwischen der echten und der entzündlichen Polyposis. Jüngere Arbeiten ermöglichten es, neben der familiären großen Polyposis, die zur Karzinombildung neigt, die Polyposis Typ Peutz-Jeghers mit Polypenbildung und peribuccalen Pigmentflecken sowie das Gardner-Syndrom in Verbindung mit der Polyposis ektodermaler Tumoren zu erkennen. 1937 veröffentlichten Cain und Bensaude erste Berichte über die

Entfernung beginnender Karzinome und Rektumpolypen mit einer Diathermieschlinge [79]. 1947 schlug Frau Parturier-Albot eine lokale Radiotherapie vor [79].

Am Ende dieses Streifzuges durch die Geschichte des kolorektalen Karzinoms ist nun noch die gegenwärtig gültige Definition zu nennen: „Sporadisch und familiär vorkommender, maligner Tumor des Dickdarms mit häufig eruibarer positiver Familienanamnese und Vorläuferläsionen in Form von Adenomen (Polypen)“ [68]. Da sich diese Arbeit mit dem Rektumkarzinom im Speziellen befasst, wird in der Einleitung hauptsächlich diese Thematik behandelt und nur am Rande ein grober Überblick über das kolorektale Karzinom gegeben.

1.2 Epidemiologie und Lokalisation

In der Mortalitätsstatistik der Bundesrepublik Deutschland stehen maligne Neoplasien mit über 20 % an zweiter Stelle und sind somit als häufigste Todesursache nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen anzusehen [5].

Das kolorektale Karzinom bildet bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste Krebstodesursache in beiden Teilen Deutschlands.

Der Anteil an der Gesamtkrebsmortalität ist in Ost- und Westdeutschland weitgehend identisch und beträgt bei Männern etwa 12 % und bei Frauen etwa 14% (Tab.1).

Nach dem zweiten Weltkrieg war ein starker Anstieg der Sterblichkeit beim kolorektalen Karzinom zu beobachten, seit den 70er Jahren ist jedoch keine weitere Zunahme in Westdeutschland zu verzeichnen. Bei Männern deutet sich nach einer Zeit der Stagnation auf hohem Niveau seit Ende der 80er Jahre ein leichter Rückgang an; bei Frauen ist die Abnahme deutlicher erkennbar. In Ostdeutschland waren die Sterblichkeitsraten für beide Geschlechter bis Anfang der 90er Jahre durchweg niedriger als im Westen, zeigen jedoch bis heute einen kontinuierlichen Anstieg. Nach der Vereinigung der beiden Landesteile im Jahr 1990 ist für Männer deutlich und für Frauen geringfügig ein Sprung der Sterblichkeitsraten von dem ursprünglich niedrigeren Niveau im Osten auf nahezu identische Werte denen des Westens zu beobachten. So lagen im Jahr 1990 die Raten der Männer noch bei 21.5 (West) bzw. 18.4 (Ost) und bei Frauen bei 15.3 (West) bzw. 14.1 (Ost), während sie im Jahr 1995 bei Männern 20,7 (West) bzw. 21,8 (Ost) sowie bei Frauen 14,3 (West) bzw. 15,2 (Ost) betragen [5].

Die Sterblichkeit nach Manifestation eines kolorektalen Karzinom ist sowohl in den USA als auch in Japan geringer als in Deutschland [5].

Die Neuerkrankungsraten sind deutlich höher als die Mortalitätsraten und lagen Ende der 80er Jahre im Saarland für Männer bei 36,6 pro Jahr und für Frauen bei 27,9 pro Jahr und in der ehemaligen DDR für Männer bei etwa 30 pro Jahr und bei Frauen bei etwa 24 pro Jahr [5]. Nach einem stetigen Anstieg über viele Jahre stabilisierte sich die Inzidenz in beiden Teilen Deutschlands auf hohem Niveau. Die geschätzten Zahlen für die jährliche Inzidenz werden derzeit für das

Kolonkarzinom mit 14000 (Männer) bzw. 19000 (Frauen), für das Rektumkarzinom mit 8800 (Männer) und 8700 (Frauen) angegeben.

Die relativen Fünfjahres-Überlebensraten betragen unter Männern für das Kolonkarzinom 51,4 % (West) bzw. 29,5 % (Ost) und für das Rektumkarzinom 42,1 % (West) bzw. 27,5 % (Ost) sowie unter Frauen für das Kolonkarzinom 44,8 % (West) bzw. 30,1 % (Ost) und für das Rektumkarzinom 41,6 % (West) bzw. 30,3 % (Ost) [5].

Der Manifestationsgipfel des kolorektalen Karzinoms liegt im 6. und 7. Lebensjahrzehnt [19], nur 5 % werden vor dem 45. Lebensjahr diagnostiziert. Nach dem 50. Lebensjahr steigt die Häufigkeit sprunghaft um den Faktor 10 an. Männer erkranken insgesamt etwas häufiger als Frauen.

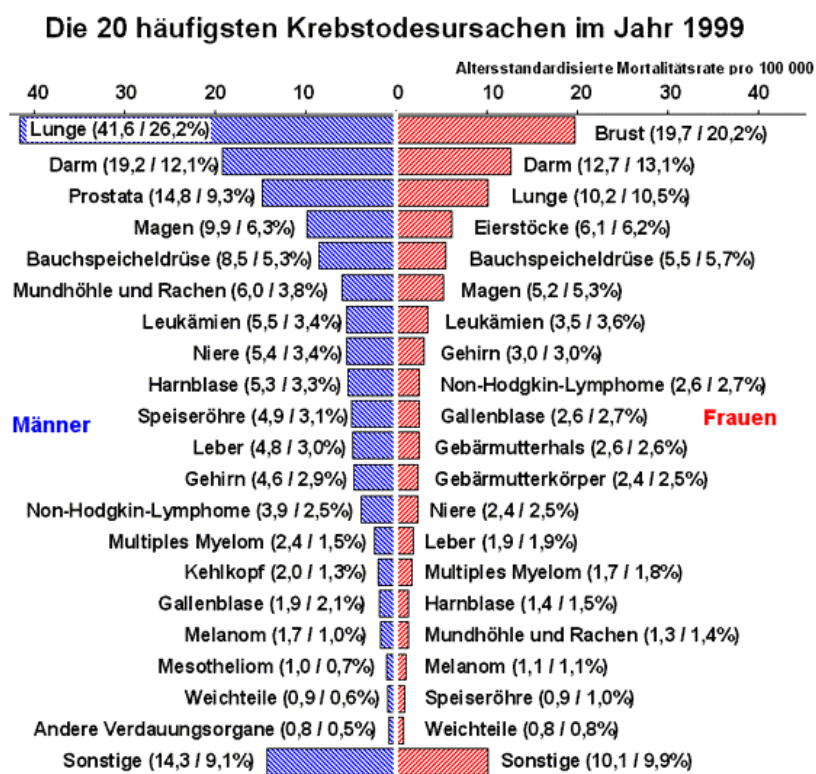


Abbildung 1: Mortalitätsraten in Deutschland 1999 bezüglich Geschlecht und Alter [5]

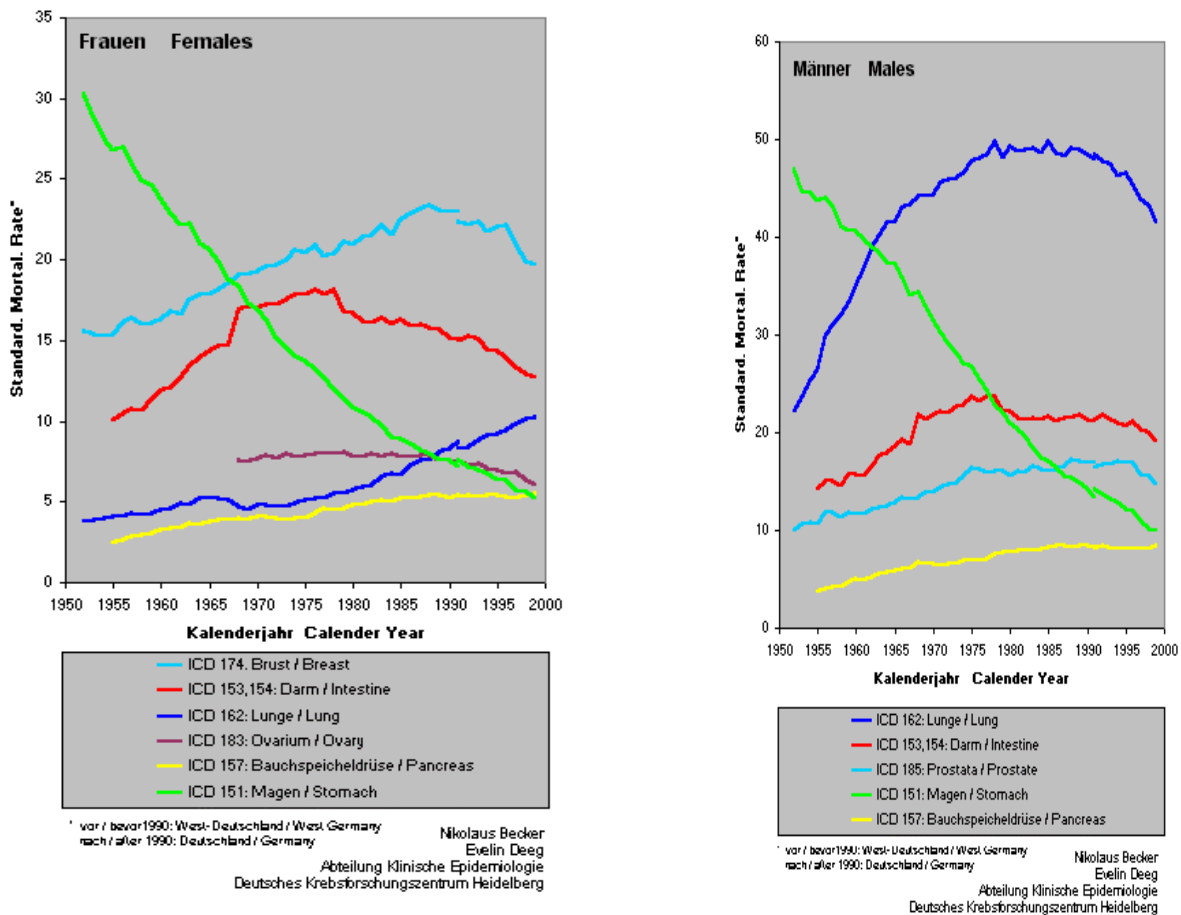


Abbildung 2: Mortalitätsraten des Deutschen Krebsforschungszentrums nach Geschlecht [5]

Im folgenden ist die übliche Lokalisation der bösartigen Neubildungen des Kolons und Rektums in Prozent wiedergegeben.

Lokalisation	Prozentzahl
- Anus	1 %
- Rektum	45 %
- Sigma	30 %
- Colon descendens	2 %
- Colon transversum	9,5 %
- Colon ascendens	12,5 %

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung der Lokalisation beim Rektumkarzinom [76]

In 2-3 % finden sich Mehrfachkarzinome [76].

Das Rektum reicht, von der Linea dentata aus mit dem starren Rektoskop gemessen, bis in eine Höhe von 12 cm, was einer Strecke von etwa 16 cm ab der Anocutanlinie entspricht. Es wird in Drittel unterteilt. Anatomisch besteht keine scharfe Grenze am Übergang von Rektum und Sigma. Da die Höhe der peritonealen Umschlagsfalte individuell variiert, ist der Anteil von extra- und intraperitonealem Rektum verschieden.

Für die Definition des Rektumkarzinoms ist der mit dem starren Rektoskop ab der Linea dentata gemessene untere Tumorrand entscheidend. Ein maligner Tumor wird auch dann als Rektumkarzinom bezeichnet, wenn die Tumormasse zwar im Sigma lokalisiert ist, der Unterrand aber in das Rektum hineinreicht. Dabei ist wichtig zu wissen, dass mit dem flexiblen Koloskop die Tumorphöhe um 1-5 cm im Vergleich zu der bei Verwendung eines starren Instrumentes abweicht [14].

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Kolorektale Karzinome entstehen durch Mutation von zwei oder mehreren Genen, die Zellproliferation, Differenzierung oder programmierten Zelltod regulieren. Die genetischen Alterationen folgen dabei einer schrittweisen Progression im Laufe der Adenom-Karzinom-Sequenz [76].

Diese Mutationen in der Keimbahn-DNA sind überwiegend durch genotoxische Agenzien umweltbedingt [76].

An der Entstehung des kolorektalen Karzinoms ist eine breite Palette von Risikofaktoren aus verschiedenen Bereichen beteiligt:

1. **Ernährung.** Ein protektiver Effekt ist mit dem häufigen Konsum von Früchten und Gemüse verbunden. Block et al. [9] berichteten 1992 von 27 durchgeführten epidemiologischen Studien, von denen in 20 der Untersuchungen ein protektiver Effekt nachgewiesen wurde. Ein hoher Fettkonsum wird als Risikofaktor angesehen. Willet et al. [89] fanden einen Zusammenhang mit dem Gesamtfettkonsum. Bei differenzierter Betrachtung zeigte sich in erster Linie eine Beziehung zum Konsum von tierischem Fett. Darüber hinaus, oder möglicherweise damit in Zusammenhang stehend, wurde der häufige Konsum von Fleisch als Risikofaktor identifiziert. Auch hier ergab eine differenzierte Auswertung Unterschiede hinsichtlich verschiedener Fleischsorten: sogenanntes „rotes Fleisch (Rind, Schwein, Lamm) war mit ansteigenden Erkrankungsrisiko bei zunehmender Verzehrhäufigkeit assoziiert, während bei sogenanntem „weißem Fleisch“ (Geflügel und Fisch) eine Risikoverminderung mit wachsendem Konsum beobachtet wurde. Bei tierischen Produkten stellt sich weiterhin die Frage, inwieweit bei der Zubereitung ein karzinogenes Potential entstehen kann. Die Ergebnisse von Gerhardsson De Verdier et al. [31] ergaben einen Zusammenhang zwischen dem Verzehr von stark gebräuntem bzw. während der Zubereitung stark erhitztem Fleisch und einem erhöhten Manifestationsrisiko für Kolorektalkarzinome. Hierfür sind wahrscheinlich die dabei entstehenden karzinogenen Amine verantwortlich. In der Studie von Will et al. [89] wurde die Rolle einer faserreichen Kost bei der

Karzinomentstehung überprüft. Ein protektiver Effekt per se, wie er in anderen Studien wiederholt beschrieben wurde, konnte dabei nicht nachgewiesen werden. Zusammenhänge zwischen faserreicher Ernährung und Karzinomprävention werden heute eher auf den Anteil von protektiven Vitaminen und Mineralstoffen in den betreffenden Lebensmitteln zurückgeführt. In der 1993 veröffentlichten schottischen Metaanalyse von 13 Fall-Kontroll-Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine ballaststoffreiche gegenüber einer ballaststoffarmen Ernährung eine Reduktion des Krebsrisikos um 50% bewirkt [78].

2. **Genetische Faktoren.** Schätzungen aus verschiedenen Ländern zeigen, dass etwa 1 % - 5 % aller kolorektalen Malignome auf erblichen Faktoren beruhen und in familiären Häufungen auftreten. Bei Trägern der sehr seltenen familiären adenomatösen Polyposis (FAP) entwickeln sich Dutzende bis zu Hunderte von Polypen im Darm, aus denen bei nicht rechtzeitiger Behandlung in 60 % - 70 % der Fälle Karzinome entstehen. Der Anteil der FAP-bedingten Karzinomfälle lag Ende der 80er Jahre in Finnland bei 0,14 % aller kolorektalen malignen Neoplasien. In der Mehrzahl der genetisch bedingten bösartigen Tumore des Darmes handelt es sich um vererbte nicht polypöse kolorektale Tumore (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC). Bei der auch als „Lynchsyndrom“ bezeichneten Krankheit treten bereits in jungen Jahren bösartige Neubildungen vorzugsweise im rechten Colon auf, wobei gleichzeitige Zweitkarzinome in anderen Organen vorkommen [48]
3. **Medizinische Vorgeschichte.** Wiederholt wurde ein erhöhtes Risiko bei Patienten mit ulzerierender Kolitis gefunden. Eine Arbeit von 1995 erhärtet diesen Befund [53]. Vor einigen Jahren hat die mittlerweile durch eine Reihe weiterer Untersuchungen bestätigte Entdeckung großes Aufsehen erregt, dass die regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure (Aspirin®) zu einer substantiellen Verringerung des Karzinomrisikos im Kolon führt [82]. Diese Befunde machen Aspirin zu einem interessanten Studienobjekt in der Tumorprävention. Eine Untersuchung, in welcher der präventive Effekt einer regelmäßigen Einnahme von Aspirin® zur Senkung des Herzinfarkttrisikos festgestellt werden sollte, zeigte allerdings keine Senkung der Inzidenz der

kolorektalen Tumore [30]. Bei Frauen werden sowohl die postmenopausale Hormoneinnahme als auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva seit langem als mögliche protektive Faktoren diskutiert. Neuere Arbeiten liefern weitere Belege für einen risikovermindernden Effekt [16, 24, 59], wobei in der letztgenannten Arbeit ein sinkendes Risiko mit zunehmender Dauer der Einnahme beobachtet werden konnte.

4. **Physische Aktivität.** In Berufen mit einer vorwiegend sitzenden Tätigkeit wurde in mehreren Studien ein erhöhtes Risiko beobachtet, an einem Kolonkarzinom zu erkranken. In Bereichen, die mit körperlicher Bewegung verbunden sind, bzw. bei Personen, die sich allgemein mehr bewegen, lag das Erkrankungsrisiko niedriger [32, 47, 88].

5. **Alkohol.** Alkoholkonsum wird seit langem als möglicher Risikofaktor diskutiert. In einer Übersicht bewerteten Francesci und La Vecchia [27] 15 Kohorten und 19 Fall-Kontroll-Studien und kamen zu der Beurteilung, dass, wenn überhaupt, eine sehr geringe Risikoerhöhung besteht. Diese liegt mit Sicherheit unter einem Faktor 2 und möglicherweise unter einem Faktor von 1,5.

1.4 Pathologie

Kolonkarzinome kommen vor als [76]:

1. **Adenokarzinom (70%):**
 - G1 hochdifferenziert 20%
 - G2 mitteldifferenziert 50%
 - G3 niedrigdifferenziert 30%

2. **Verschleimendes Karzinom (20%):**
Siegelringkarzinom (intrazelluläre Form) und Gallertkarzinom (extrazelluläre Form)

3. **Anaplastisches Karzinom:**
Undifferenzierter, „ verwilderter Tumor“.

4. **Raritäten:**
Adenoakanthom, Plattenepithelkarzinom (u.a. bei Collitis ulcerosa), sehr selten sind im Rektum Melanome zu finden.

Karzinome wachsen zumeist exophytisch, polypös, häufig zentral ulceriert und an den Wandstrukturen orientiert zirkulär [76].

1.5 Tumorklassifikation, Stadiengruppierung

Einheitliche Beurteilungskriterien sind für die Interpretation pathohistologischer Befunde, ihre prognostische Aussagefähigkeit und die damit verbundenen Therapieentscheidungen von immenser Wichtigkeit. Sie stellen die Voraussetzung für Therapiestudien und Vergleiche von Patientenkollektiven dar.

Die Typisierung der Karzinome erfolgt grundsätzlich nach WHO- Kriterien. Im histopathologischen Grading nach WHO werden vier Malignitätsgrade unterschieden:

G Grading

- G1** Geringer Malignitätsgrad (hoher Differenzierungsgrad, gut differenziert)
- G2** mittlerer Malignitätsgrad (mittlerer Differenzierungsgrad, mäßig differenziert)
- G3** hoher Malignitätsgrad (geringer Differenzierungsgrad, schlecht differenziert)
- G4** hoher Malignitätsgrad (undifferenziert)

Die Feststellung der Tumorausbreitung (Staging) erfolgt nach der TNM-Klassifikation der malignen Tumoren der UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Sie hat sich weltweit gegenüber der historischen Dukes-Klassifikation durchgesetzt. Mit der TNM-Klassifikation werden der Primärtumor (T), die Lymphknotenmetastasen (N), und die Fernmetastasen (M) beurteilt.

Zur Zeit gültig ist die 5. Auflage aus dem Jahre 1997 [85]. Für diese Arbeit muss bedacht werden, dass sich während des Untersuchungszeitraums des Kollektivs die Definitionen geändert haben. In diesem Zeitraum wurde von 1985 bis 1987 die dritte Auflage aus dem Jahr 1979 verwendet, von 1988 bis 1995 jedoch benutzte man die vierte überarbeitete Version. In der dritten Auflage wird eine Ausdehnung des Karzinoms auf die Serosa als T2-Tumor definiert und jede Infiltration angrenzender Strukturen bereits als T3-Tumor. Zusätzlich unterschied man bei der Lymphknotenmetastasierung nur zwischen dem Befall regionärer (N1) und juxtaregionärer Stationen (N4). In unserem Untersuchungszeitraum unterschied sich die Klassifikation lediglich in dem Punkt, dass juxtaregionäre

Lymphknotenmetastasen in der dritten Auflage bereits einem Stadium IV entsprach.

TNM/ pTNM-Klassifikation der Rektumkarzinome und Stadiengruppierung nach UICC [85]

T Primärtumor

- TX** Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0** Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis** Carcinoma in situ ¹
- T1** Tumor infiltriert Submucosa
- T2** Tumor infiltriert Muscularis propria
- T3** Tumor infiltriert die Muscularis propria hindurch in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
- T4** Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen² und/ oder perforiert das viszerale Peritoneum

N Regionäre Lymphknoten

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

¹ Tis liegt vor, wenn Tumorzellen innerhalb der Basalmembran der Drüsen (intraepithelial) oder in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar sind, ohne daß eine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submucosa feststellbar ist.

² Direkte Ausbreitung in T4 schließt auch die Infiltration anderer Segmente des Kolorektums auf dem Weg über die Serosa ein, z.B. die Infiltration des Sigma durch ein Zökalkarzinom.

³ Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten.

Ein mehr als 3mm großes Tumorknötchen im perirektalen oder perikolischen Bindegewebe ohne histologischen Anhalt für Reste eines Lymphknotens wird in der N-Klassifikation als regionäre Lymphknotenmetastase bezeichnet. Ein Tumorknötchen bis 3mm Größe wird in der T-Kategorie als diskontinuierliche Ausbreitung, d.h. T3 klassifiziert.

M Fernmetastasen**MX** Fernmetastasen können nicht beurteilt werden**M0** Keine Fernmetastasen**M1** Fernmetastasen**Stadiengruppierung**

Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I	T1,T2	N0	M0	<i>Dukes A</i>
Stadium II	T3,T4	N0	M0	<i>Dukes B</i> ⁴
Stadium III	jedes T	N1,N2	M0	<i>Dukes C</i>
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1	

Zur Unterscheidung vom klinischen Staging wird die pathologisch-anatomische am Resektat durchgeführte Tumorklassifikation mit dem Präfix „p“ (pT, pN, pM) versehen. Wenn die Minimalerfordernisse zur Bestimmung eines Primärtumors, von Lymphknotenmetastasen oder von Fernmetastasen nicht vorliegen, wird die Klassifikation mit dem Zusatz x versehen (pTx, pNx, pMx).

Bei Staging aus rein klinischen Gesichtspunkten wird die Tumorklassifikation mit dem Präfix „c“ versehen. Handelt es sich um eine pathohistologische Klassifizierung nach Radio- und Chemotherapie, so ergänzt man die pTNM-Klassifikation mit dem Präfix „y“.

⁴ Dukes B setzt sich zusammen aus einer Gruppe mit besserer (T3 N0 M0) und schlechterer (T4 N0 M0) Prognose, ebenso Dukes C (jedes T N1 M0 und jedes T N2 M0).

Für die Beschreibung der Neoplasien ist die Anwendung der R (Residualtumor)-Klassifikation von ausschlaggebender Bedeutung, da sie Auskunft über die Radikalität der Operation gibt. Es bedeuten:

R Residualtumor

- R0** kein Residualtumor
- R1** mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor
- R2** makroskopisch nachweisbarer Residualtumor

1.6 Tumorausbreitung

Die Ausbreitung des Rektumkarzinoms erfolgt über eine lymphogene und später auch hämatogene Metastasierung sowie über Tumorzellnester im perirektalen Fettgewebe. Das Rektum führt anders als die übrigen Kolonabschnitte relativ wenig Lymphgefäße, so dass die Gefahr der lymphogenen Metastasierung erst mit Infiltration der Muscularis mucosae und Submucosa beginnt. Der Lymphabfluß verläuft über die A. rectalis superior zur A. mesenterica inferior, von dort über die Aa.rectales inferiores zur seitlichen Beckenwand in die Iliaca interna-Gefäße. Nur bei sehr tiefem Tumorsitz und Infiltration in die Levatorebene oder bei nach proximal blockiertem Lymphabfluß erfolgt die Metastasierung nach distal und inguinal wie beim Analkarzinom. Im allgemeinen finden sich distale Lymphknoten nicht weiter als 2-3 cm vom Tumorrand entfernt.

Die Lymphknoten distal der Abzweigung der A. mesenterica inferior gelten als regionäre Lymphknoten und bedeuten bei Befall ein N1- oder N2-Stadium. Die Lymphknoten an einem benannten Gefäßhauptstamm gelten als paravasale Lymphknoten im Sinne eines N3- Lymphknotenbefalls [85]. Darüber hinaus reichende Lymphknoten, z.B. paraaortal, werden als juxtaregionäre Lymphknoten bezeichnet und gelten definitionsgemäß als Fernmetastasen. Entsprechend dem venösen Abfluss über das Pfortadersystem stellt die Leber das erste Metastasierungsorgan dar. Zweithäufigster Metastasierungsort ist die Lunge. Im Vergleich zum Kolonkarzinom treten Lungenmetastasen beim Rektumkarzinom gehäuft auf (Lymphabstrom über A. rectales inferior) [15]. Quelle Es folgen in

der Häufigkeit Skelettmetastasen und Befall von Nebennieren und Gehirn. Bei fortgeschrittenem Tumor besteht gelegentlich auch eine peritoneale Tumoraussaat. Die Wahrscheinlichkeit einer synchronen oder metachronen Metastasierung wird von verschiedenen Faktoren des Primärtumors beeinflusst. So steigt die Inzidenz sowohl mit zunehmenden T- und N-Stadien als auch mit abnehmender Differenzierung [14].

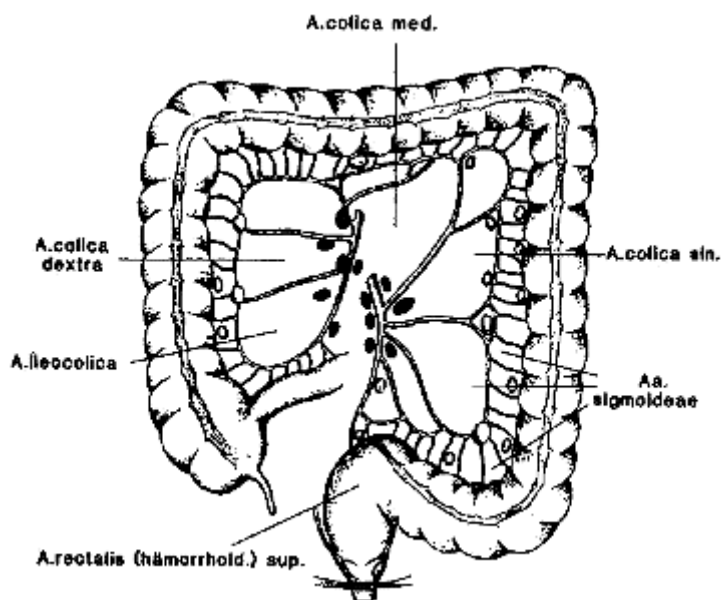


Abbildung 3: Arterielle Versorgung und Lymphabflusswege
der Kolon-/Rektumkarzinome [14]

1.7 Klinik

Im Allgemeinen kommt es beim kolorektalen Karzinom erst relativ spät zu klinischen Symptomen. Zu den führenden Beschwerden gehören Änderungen der Stuhlgewohnheiten, Obstipation, zum Teil abwechselnd mit Diarrhoe, Abgang von Bleistiftstuhl, Tenesmen, perianaler Blutabgang und Gewichtsverlust. Ferner kann es zu Leistungsminderung, Müdigkeit und Fieber kommen. Spätsymptome stellen Anämie, Schmerzen bei ausgedehntem Primärtumor, sowie ein langsam zunehmender Ileus dar. Entsprechende Symptome, vor allem Blutbeimengungen im Stuhl oder ein positiver Hämokultttest, sind immer eine Indikation für die diagnostische Abklärung des gesamten Kolons, auch wenn ein bekanntes Hämorrhoidalleiden vorliegt.

1/3 aller als positiv ausgewerteten Hämokultttests sind durch Neoplasmen bedingt [76].

1.8 Diagnostik

1.8.1 Vorsorgeuntersuchung und Früherkennung des Rektumkarzinoms

Da die Inzidenz der Rektumkarzinome ab dem 40. bis 50. Lebensjahr deutlich zunimmt, sollte bei Frauen und Männern ab dem 40. Lebensjahr jährlich eine digital-rektale Untersuchung erfolgen. Mit dieser klinischen Untersuchungsmethode können Prozesse bis 9 cm ab ano erreicht werden. Austestungen von drei verschiedenen Stuhlproben auf okkultes Blut sollten alle zwei Jahre durchgeführt werden. Ab dem 50. Lebensjahr ist in Hinblick auf die Häufigkeit der Inzidenz eine flexible Sigmoidoskopie alle 3-5 Jahre indiziert.

Bei Nachweis von okkultem Blut und bei Patienten mit adenomatösen Polypen sollte eine totale Koloskopie zum Ausschluss weiterer Adenome erfolgen. Nach kompletter Adenomabtragung ist eine 2-3 jährliche Kontrollkoloskopie (bei schwereren Atypien in kürzeren Abständen) erforderlich [15]

1.8.2 Diagnostik bei Karzinomverdacht

Bei geringstem Tumorverdacht muss eine komplette Untersuchung des Kolons und Rektums mittels Rektoskopie und Koloskopie erfolgen. Ist dies nicht möglich, sollte das Kolon ggf. durch einen Kontrasteinlauf im Doppelkontrastverfahren dargestellt werden. Auch nach diagnostischer Sicherung eines Rektumkarzinoms ist eine Koloskopie sinnvoll, da in 10% aller Fälle Zweitkarzinome zu finden sind.

1.8.3 Präoperative Diagnostik

Entscheidend bei der präoperativen Diagnostik ist die Feststellung der lokalen Tumorausbreitung, der Fernmetastasierung und allgemeiner Operabilität.

1. Das lokale Staging erfolgt beim Rektumkarzinom mit dem tastenden Finger und dem starren Rektoskop.

Die Strategie der operativen Therapie des Rektumkarzinoms hängt einerseits vom Tumorabstand zum Sphinkterorgan, andererseits vom klinischen Stadium ab. Lage und Höhe des Karzinoms werden mit dem Rektoskop festgestellt. Hier muss der dorsale Kurvenverlauf des Rektums berücksichtigt werden. Es wird dabei der Abstand von der Linea dentata zum Unterrand des Karzinoms gemessen. Der Abstand des Tumors zur Analmuskulatur entscheidet über die Resektabilität.

Grundsätzlich sollte präoperativ die endoskopische und bioptische Bestimmung des Tumortyps und Differenzierungsgrades erfolgen. Bei großen Adenomen mit fokalem Karzinombefall könnte der Nachweis auch bei mehreren Biopsien übersehen werden. Aus diesem Grund wird bei großen Adenomen, die endoskopisch oder chirurgisch nicht komplett abgetragen werden können, eine Rektumresektion empfohlen [14].

2. Die Endosonographie stellt heute eine der zuverlässigsten Methoden zur präoperativen Aussage über die T-Kategorie dar. Die Sensitivität und Spezifität liegt dabei für die T-Klassifikation über 90%. Bezüglich der

Aussage des Lymphknotenbefalls ist jedoch die Sensitivität und Spezifität mit etwa 60% deutlich geringer [76].

3. Die abdominelle Sonographie dient speziell der Metastasensuche.
4. Die axiale Computertomographie mit Kontrastmittel ist bei fortgeschrittenen Tumoren (T3/T4) zur Beurteilung des Befalls von Leber, Becken und Retroperitoneum sowie zur Rezidivdiagnostik indiziert. Alternativ hierzu gilt die Magnetresonanztomographie (MRT) als Domäne der Rezidivdiagnostik, da hier auch ein intramurales Wachstum beurteilbar ist.
5. Die Röntgen-Thorax-Untersuchung in 2 Ebenen dient der präoperativen Diagnostik nicht zuletzt in Kenntnis der geplanten chirurgischen Intervention sowie zum Ausschluss von Lungenmetastasen.
6. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als relativ neue und teure Möglichkeit in der Diagnostik wird hauptsächlich zur Lokalisation okkult rezidiv eingesetzt (z.B. nach CEA-Anstieg, s.u.).
7. Tumormarker (TM) sind tumorassoziierte Signalsubstanzen des Tumorgeschehens von Protein-, Lipid- oder Kohlenhydratcharakter, die in oder auf Tumorzellen vorkommen oder deren Bildung in ihrer Umgebung induziert wird. Ihre Konzentration resultiert aus der Summe von TM-Expression, -Synthese, -Freisetzung, -Katabolismus und -Exkretion sowie der Tumorblutversorgung. Sie ist in hohem Maße mit der Entstehung, Ausbreitung und therapiebedingten Tumorverkleinerung korreliert. Trotz dieser Korrelation werden die Tumormarker nicht allen an sie gestellten Anforderungen gerecht. So ist keiner der bisher bekannten Marker insofern tumorspezifisch, als dass er ausschließlich von Tumorzellen gebildet wird. Auch im Serum gesunder Kontrollpersonen oder bei an benignen Tumoren Erkrankten sind Tumormarker bis zu einer gewissen Konzentration nachweisbar. Erst relativ hohe Spiegel bzw. ein kontinuierlicher signifikanter Konzentrationsanstieg deuten auf ein

malignes Geschehen hin. Folglich sind Einzelwerte über einen relativ großen Zeitraum hinweg nicht zu interpretieren. Im Rahmen einer (Therapie-) Verlaufskontrolle lässt erst die Klinik konkretere Aussagen zu. In der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms hat sich das Glykoprotein CEA (Carcinoembryonales Antigen) als Tumormarker der ersten Wahl etabliert. CEA wurde erstmals 1965 von Gold und Friedmann aus gastrointestinalen Tumoren und dem Intestinalgewebe menschlicher Embryonen isoliert. Es wird im frühen Embryonalgewebe produziert und im fetalen Serum ab der 8. SSW mit einem Maximum am Ende der 22. SSW nachgewiesen. Geringe Mengen werden bei gesunden Erwachsenen von Zellen des Gastrointestinaltraktes (des Pankreas und der Leber) synthetisiert. Serumkonzentrationen über 10 µg/l gelten als pathologisch und kommen am häufigsten bei kolorektalen Adenokarzinomen vor. Leichte bis mäßige Erhöhungen finden sich auch bei benignen Erkrankungen des Darmes, des Pankreas, der Leber und der Lunge. Raucher weisen ebenfalls erhöhte CEA-Werte auf.

Als weiterer Tumormarker kommt Ca 19-9 in Betracht. Bei dem Antigen handelt es sich um ein Glykolipid, ein Hapten der menschlichen Lewis-a-Blutgruppenderminante. 3-5% der Bevölkerung sind Lewis-a und -b negativ und können dieses Antigen auch bei Tumorerkrankungen nicht exprimieren. Diese Tatsache beeinflusst von vornherein die Aussagekraft bei der Interpretation der Befunde. Bei der restlichen Bevölkerung findet sich das Antigen vor allem in fetalem Epithel von Magen, Darm und Pankreas. Hohe Werte findet man beim Pankreaskarzinom, beim hepatobiliären Karzinom, sowie bei gastrointestinalen Karzinomen. Auch dieses breite Spektrum erschwert die Aussagekraft. Zudem können schon bei geringer Cholestase deutlich erhöhte Werte auftreten, da das Antigen über die Leber ausgeschieden wird.

Aufgrund der mangelnden Spezifität bezüglich des kolorektalen Karzinoms beschränkt sich unsere Auswertung auf den CEA-Wert.

8. Neben den genannten Untersuchungen können bei fortgeschrittenen Tumoren gynäkologische oder urologische Untersuchungen ergänzend notwendig werden.

1.9 Therapie

Die chirurgische Therapie des kolorektalen Karzinoms hat sich seit den 70er Jahren gewandelt. Es ist einerseits ein Anstieg sphinktererhaltender und eingeschränkter Verfahren (limitierte Resektion, lokale Exzision und endoskopische Polypektomie) zu verzeichnen, andererseits sind erweiterte radikalere Resektionen hinzugekommen. Die peri- und postoperative Letalität ist zurückgegangen [28, 35].

Die Art und Weise der Therapie richtet sich nach der Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors sowie nach der Lokalisation und dem Ausmaß von Metastasen. Der kurative Therapieansatz stellt die operative Entfernung des Primärtumors „en bloc“ mit dem Lymphabflussgewebe dar, bei Tumoren an einer Grenzzone zweier Lymphabflussgebiete sind beide zu entfernen [28]. Im Falle des Rektumkarzinoms stehen dafür als sphinktererhaltende Operationen die anteriore oder die tiefe anteriore Rektumresektion zur Verfügung. Bei tiefer sitzenden Karzinomen kommt die abdomino-perineale Rektumexstirpation zum Einsatz. Laparoskopische Verfahren sind Gegenstand klinischer Studien. Angestrebt wird bei nicht metastasierten lokal begrenzten Tumoren die kurative R0-Resektion. Diese zielt auf die totale bzw. subtotale Entfernung des Rektums mit seinem Lymphabflußgebiet hin. Bei Aussicht auf eine R0 Resektion ist die synchrone oder metachrone Mitentfernung von Fernmetastasen anzustreben [28].

Im Falle des primär metastasierten Karzinoms muss abgewogen werden, ob von Seiten des Allgemeinzustandes und der Metastasenausdehnung noch ein kurativer Therapieversuch durch ein- oder mehrzeitige Primärtumor- und Metastasenresektion möglich oder ob ein palliatives Vorgehen indiziert ist. Bei nicht resektablen Fernmetastasen muss im Einzelfall über die Indikation zur regionalen oder systemischen Chemotherapie bzw. Strahlentherapie entschieden werden.

1.9.1 Operative Therapie

1.9.1.1 Standardoperationen

Rektumkarzinome im oralen und mittleren Drittel werden durch kontinenz-erhaltende anteriore bzw. tiefe anteriore Resektion behandelt. Wichtig ist hier, dass das Mesorektum in den anatomischen Trennschichten entfernt wird, da sich so die Lokalrezidivrate senken lässt [14]. Bei einem ausreichenden Sicherheitsabstand (5 cm) kann das Mesorektum in Höhe der Resektionsgrenze quer durchtrennt werden, da das Lymphsystem hier nur nach cranial drainiert. Bei Karzinomen, die sich im oberen Drittel befinden ist eine partielle Resektion des Mesorektums möglich, bei Lokalisation des Tumors im unteren Drittel muss eine vollständige Entfernung erfolgen. Wird ein entsprechend breiter tumorfreier Rand beibehalten und die ausreichend hohe Ligatur der A. mesenterica inferior durchgeführt, so bewirkt eine komplette Mesorektumexzision darüber hinaus eine signifikante Steigerung der Überlebensrate [42].

Die operative Entfernung des Rektumkarzinoms aus dem unteren Drittel wird abhängig von Tumorstadium, Lokalisation und anatomischen Gegebenheiten durchgeführt. Hier stehen je nach Ausmaß die tiefe anteriore Rektumresektion ggf. mit koloanaler Anastomose (hier hat sich die Kolon-Pouch-Anlage bewährt), sowie die abdomino-perineale-Rektumexstirpation als Operationsverfahren zur Verfügung.

In der Anastomosentechnik wird in den meisten Kliniken die Maschinennaht angewandt. Lediglich die koloanaler Anastomose wird per Hand mit Einzelknopfnähten hergestellt. Bei Patienten mit vorangegangener neoadjuvanter Radio-Chemotherapie kann die Anlage eines protektiven Stomas sinnvoll sein.

1.9.1.2 Limitiertes Verfahren bei „low-risk“-Karzinomen

Malignome des Rektums im klinischen Stadium I, sonographisch T1 N0, mit einem Differenzierungsgrad G1/2 und einer Lokalisation im unteren Rektumdrittel, die nicht größer als 3 cm sind, können peranal durch lokale Vollwandexzision entfernt werden [15]. Bergamaschi et al. [6] wiesen 1996 darauf hin, dass, sollte nach einem limitierten Resektionsverfahren bei Rektumkarzinomen in der Untersuchung das Resektat doch pathologische Risikofaktoren wie Größe > 3cm, Durchbruch der Muscularis propria, bzw. schlechte Differenzierung (G3) aufweisen, eine sofortige Nachresektion in Form einer der beiden Radikaloperationen erforderlich ist. Patienten, die erst bei Auftreten eines Lokalrezidivs radikal operiert wurden, hatten eine signifikant erniedrigte Überlebensrate im Vergleich zu den sofort nachoperierten Patienten.

1.9.1.3 Endoskopische Therapie bei kolorektalen Karzinomen in Polypen

Endoskopisch in kurativer Intention können Adenome mit schwerer Dysplasie und invasive Adenokarzinome von guter bis mäßiger Differenzierung ohne vorliegende Gefäßeinbrüche von Tumorzellen mit der Diathermieschlinge entfernt werden, sofern sie 1-2 mm im Gesunden abgetragen werden. Sollten ungünstige prognostische Faktoren wie z.B. ein Differenzierungsgrad von G3 oder G4, Gefäßeinbrüche oder ein Siegelringkarzinom vorliegen, so erfolgt die chirurgische Nachresektion [14].

1.9.1.4 Notfalloperationen

In der Situation des Notfalleingriffs bei stenosierenden Karzinomen bestehen nach präoperativ eingeleiteten Maßnahmen wie Nulldiät oder Anlegen einer Magensonde je nach Allgemeinzustand des Patienten mehrere Möglichkeiten der operativen Therapie [15]:

- Diskontinuitätsresektion (Operation nach Hartmann) mit proximaler Darmausleitung und distalem Blindverschluß

- Zökostomie zur Dekompression des Darmes mit anschließender Diagnostik und Resektion
- Primäre Resektion und Anastomosierung nach intraoperativer Darmspülung über einen ins Zökum eingebundenen Ballon-Katheter

1.9.1.5 Chirurgie in palliativer Situation

Ist aufgrund ausgedehnter Metastasierung, lokaler Inoperabilität oder schlechtem Allgemeinzustand des Patienten eine kurative Operation nicht möglich, sollte dennoch eine palliative Resektion angestrebt werden, um mögliche Komplikationen wie Ileus, Blutung, Perforation o. ä. zu reduzieren. Hier stehen neben der weitgehenden Tumorentfernung (Standardverfahren s.o.) Umleitungsverfahren im Mittelpunkt: Hartmann Operation, Transversum- und Sigma -Anus praeter, Iliotransversostomie, Transversosigmoideostomie und bei lokal inoperablen Karzinomen der vorgeschaltete Anus praeter. Lokale Verfahren bei Inoperabilität sind Kryo- und Lasertherapie [65].

1.9.2 Chemo- und Strahlentherapie

1.9.2.1 Adjuvante Therapie

Nach der Empfehlung der Deutschen Konsensuskonferenz von 1994 wird eine adjuvante Chemotherapie nach kurativer Resektion (R0-Resektion) im Stadium III beim Kolonkarzinom im Stadium II oder III beim Rektumkarzinom durchgeführt [62]. Ziel der Behandlung ist es, eventuell vorhandene Mikrometastasen zu beseitigen, sogenannte metachrone Metastasen, die schon zum Zeitpunkt der primären chirurgischen Therapie und unabhängig von deren Qualität vorhanden sind [15, 42]. Nachteilig ist, dass auch Patienten, die bereits durch die Operation geheilt wurden, behandelt werden und die Nebenwirkungen erleiden. Der Therapievorteil kommt also nur einem Teil der Betroffenen zugute [54].

Es konnte für das Kolonkarzinom eine Verbesserung der Überlebensrate durch eine adjuvante Chemotherapie und für das Rektumkarzinom eine Verbesserung der Überlebensrate sowie eine verminderte Lokalrezidivrate durch eine kombinierte adjuvante Radiochemotherapie (RCT) nachgewiesen werden [57, 58, 75, 61]. Dabei führt die Chemotherapie beim Rektumkarzinom zu einer signifikanten Steigerung der Überlebensrate (um ca. 30%) und die Strahlentherapie zu einer Verminderung der Häufigkeit eines lokoregionären Rezidivs, was zwar keinen weiteren Einfluss auf das Überleben hat, für den einzelnen Patienten jedoch eine subjektive Verbesserung der Lebensqualität bedeutet [75].

Beim Kolonkarzinom ist die Kombination von 5-Fluorouracil (5-FU) mit Levamisol am fundiertesten untersucht worden. Sie weist einen größeren Effekt als die 5-FU-Monotherapie auf [57] (Tab 4). Wahrscheinlich bewirkt Levamisol eine biochemische Modulation von 5-FU. Auch die Kombination mit Leukovorin (Tetrahydrofolsäure), welches den zytotoxischen Effekt von 5-FU steigert [57], ist einer 5-FU-Monotherapie überlegen und wird häufig eingesetzt [15].

Beim Rektumkarzinom ist die derzeitige Standardchemotherapie im Rahmen einer RCT eine 5-FU-Monotherapie. Möglicherweise kann auch hier eine Modulation durch Folsäure oder Levamisol von Vorteil sein [75].

McCue et al. [52] haben in Tierversuchen herausgefunden, dass es beim Rektumkarzinom durch adjuvante Radiotherapie zu einer Tumorentwicklung in

der Anastomosengegend kommen kann, da diese im Vergleich zu nicht operierten Darmabschnitten eine veränderte Zellproliferation aufweist.

Die Radiotherapie erfolgt mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy an 28 Tagen simultan zur Chemotherapie entsprechend der Konsensuskonferenz von 1994 in Hamburg zur Therapie des Rektumkarzinoms.

Patienten des UICC- Stadiums II (pT3-4, pN0, M0) und III (jedes pT, N1-2, M0) sollten möglichst in Studien eingebracht werden, um auf diese Weise Aufschluss über eine optimale adjuvante Therapie zu erhalten.

1.9.2.2 Neoadjuvante Strahlen- und Chemotherapie

Durch eine präoperative Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom erhofft man sich eine Erleichterung der R0- Resektabilität und damit mehr sphinkter- und kontinenzerhaltende Operationen [74]. Der Vorteil scheint in neuesten Studien bewiesen. Mit endgültigen Ergebnissen scheint im Herbst diesen Jahres aus Erlangen zu rechnen zu sein (mündliche Mitteilung Mannheim 2003). Bei inoperablen, lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen konnte durch eine präoperative Radiatio oder Radiochemotherapie in vielen Fällen eine Operabilität erreicht werden [55, 62].

Die Strahlentherapie erfolgt mit hochenergetischen Photonen mittels Linearbeschleuniger. Es wird in Einzeldosen von 1,8 Gy bis zur Gesamtdosis von 50,4 Gy bestrahlt. Die Radiatio erfolgt in 4-Felder-Boxtechnik und in 5 Bestrahlungsfractionen pro Woche. Nach 45 Gy wird ein kleinvolumiger Boost von 5,4 Gy in 3 Einzeldosen zu je 1,8 Gy auf die Sakralhöhle gegeben. Die Operation folgt etwa 4-6 Wochen nach Abschluss der Bestrahlung

1.9.2.3 Palliative Strahlen- und Chemotherapie

Sind beim metastasierten oder lokal fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom lokale Maßnahmen nicht mehr möglich, so ist die Durchführung einer systemischen Chemotherapie zu erwägen. Hierdurch kann die Überlebenszeit verlängert und die Lebensqualität verbessert werden, indem z.B. Symptome wie

Leberkapselschmerz gelindert werden [26, 87]. Die kontinuierliche Infusion mit 5-FU als wirksamste Substanz wird am häufigsten eingesetzt, wobei auch hier eine Kombination mit Folsäure zur Verbesserung der antitumoralen Wirksamkeit von 5-FU Standard ist [26, 15]. Ob andere Kombinationen, z.B. mit Levamisol und Interferon, Therapievorteile bringen, wird noch untersucht [44]. Beim Rektumkarzinom wird die Strahlentherapie, evtl. in Kombination mit der Chemotherapie, angewandt. Die systemische palliative Therapie des Rektumkarzinoms unterscheidet sich ansonsten nicht grundsätzlich von der des Kolonkarzinoms [44].

1.9.3 Laser-und Kryotherapie beim Rektumkarzinom

Sowohl die Laser- als auch die Kryotherapie zielen als palliative Maßnahmen auf eine Verbesserung der Lebensqualität ab, indem Tumorsymptome bekämpft werden und unter Umständen ein Anus praeter vermieden werden kann.

Bei der Kryotherapie werden nach Einführen der Gefriersonde lokale Tumornekrosen gesetzt. Eine reaktive unspezifische Abwehrreaktion und eine Entzündungsreaktion führen zu einer weiteren Tumorverkleinerung, so dass Stenosen rekanalisiert und Blutungen verhindert werden. Zur Vermeidung von Komplikationen wie Perforation und Fistelbildung soll das Verfahren nur unterhalb der peritonealen Umschlagsfalte eingesetzt werden (ca. 10-12 cm ab ano). Bei wiederholten Anwendungen kann es zu Narbenstenosen, Nekrosen und Blutungen kommen.

Durch Gas- oder Festkörperlaser werden ebenfalls thermische Schäden gesetzt, durch die eine Passage wiederhergestellt und Schleimabgänge und Tenesmen behandelt werden können. Mit 10% ist die Komplikationsrate relativ hoch (Fistelbildung, Perforation, Blutung) [65].

Levamisol/5-Fluorouracil nach Moertel [58]		
	Levamisol	50 mg alle 8 h über 3 Tage p.o.
		Wiederholung alle 2 Wochen, Dauer 1 Jahr
	5-Fluorouracil	450 mg/m ² Bolus i.v. Tag 1 - Tag 5
		4 Wochen nach Start der 5-FU-"Sättigung":
		450 mg/m ² <u>wöchentlich</u> i.v.
		Dauer der wöchentlichen Therapie 48 Wochen
Beginn der Therapie \geq 21 Tage nach der Operation		

Folinsäure/5-Fluorouracil nach dem IMPACT-Protokoll [41]		
	Folinsäure	200 mg/m ² Bolus i.v. Tag 1 - Tag 5
	direkt anschließend:	
	5-Fluorouracil	370 mg/m ² Bolus i.v. Tag 1 - Tag 5
Wiederholung alle 4 Wochen		
5-FU-Dosisanpassung nach der im Intervall beobachteten Toxizität:		
WHO-Toxizität 0		Steigerung der 5-FU-Tagesdosis um 30 mg/m ²
WHO-Toxizität 1		5-FU-Tagesdosis unverändert
WHO-Toxizität \geq 2		Reduktion der 5-FU-Tagesdosis um 30 mg/m ²

Low-dose Folinsäure/5-Fluorouracil nach Haller & Poon et al. [36]		
	Folinsäure	20 mg/m ² Bolus i.v. Tag 1 - Tag 5
	5-Fluorouracil	425 mg/m ² Bolus i.v. Tag 1 - Tag 5
Wiederholung nach 4 & 8 Wochen, danach alle 5 Wochen, insgesamt 6 Zyklen		
Dosisanpassung je nach Toxizitäten erforderlich!		

Folinsäure/5-Fluorouracil wöchentlich nach Wolmark & Petrelli [92]		
	Folinsäure	500 mg/m ² als 2-h-Infusion
	5-Fluorouracil	500 mg/m ² Bolus i.v. 1 h nach Start der Folinsäure
1 Zyklus besteht aus 6 wöchentlichen Therapien mit danach 3 Wochen Pause		
Insgesamt 6 Zyklen		
Dosisanpassung je nach Toxizitäten erforderlich!		

Tabelle 2: Therapieprotokolle zur adjuvanten Therapie beim Kolonkarzinom[15]

1.10 Komplikationen

1.10.1 Präoperative Komplikationen

Zu den häufigsten Komplikationen des kolorektalen Karzinoms gehört der Ileus mit etwa 10-15% [76]. Weiter kommen freie oder gedeckte Perforation, Fistel zu Nachbarorganen (Magen, Harnblase, Vagina, selten Dünndarm), Invagination, Ureterobstruktion, Lymphödem der unteren Extremitäten, Miktions- und Potenzstörung (Schäden der autonomen Innervation) vor [76].

1.10.2 Postoperative Komplikationen

Heilungsstörungen im Bereich der Anastomose werden in etwa 5% klinisch manifest. Die daraus entstehende Peritonitis macht eine Relaparatomie obligat. Insgesamt sind entzündliche Prozesse (Fisteln, intraabdominale Abszesse und Wundheilungsstörungen) bei einem Anteil von über 60% die häufigsten postoperativen Komplikationen, die unter optimalen Vorbereitungen minimiert werden können. Zu den speziellen Komplikationen gehört zudem der „Frühileus“, bedingt durch Darmeinklemmungen in Peritonealschlitzten und der „Spätileus“ durch Verwachsungen [90].

Hohenberger, Schlag et al. [40] beschrieben 1991 den Nahtbruch als bedrohlichste postoperative Komplikation. Dieser kann entweder in der frühen postoperativen Phase (innerhalb der ersten Woche), mit Peritonitis und septischem Krankheitsbild einhergehend, auftreten oder erst später mit dem Hauptsymptom einer äußeren Darm- und Stuhlfistel.

Der mechanische Ileus manifestiert sich in der Regel im mehrwöchigen postoperativen Zeitintervall. Hierbei handelt es sich meist um einen Dünndarmileus, der durch Verklebungen an einer inneren peritonealen Wunde entsteht.

Infektionen treten mit einer Häufigkeit von bis zu 30% auf [90]. Hieraus resultiert der hohe Stellenwert einer sorgfältigen Wundpflege nach Darmeingriffen.

Wundheilungsstörungen können frühzeitige klinische Zeichen einer beginnenden Komplikation sein, wie zum Beispiel einer Nachblutung, einer kleinen Anastomoseninsuffizienz, eines Ileus oder eines sich anbahnenden Platzbauchs .

Winkler et al. [90] diskutierten 1994 den Platzbauch als Komplikation, der in 3% der Fälle auftritt. Es handelt sich um eine Bauchwanddehiszenz, entweder komplett durch alle Schichten oder inkomplett bei intaktem Peritoneum. Bei der apparenten Form liegen die Darmschlingen frei, bei der inapparenten ist die oberflächliche Handnaht noch intakt. In jedem Fall besteht die Indikation zu einer Reoperation, um einem septischen Verlauf vorzubeugen. Des weiteren stellt die postoperative Nachblutung eine gefährliche Komplikation dar. Ursächlich können nicht unterbundene Gefäße, abgerutschte Ligaturen, Gerinnungsdefekte o.ä. in Frage kommen. Auch hier ist meist eine Reoperation indiziert. Im Rahmen des postoperativen Verlaufs ist eine Darmatonie von ca. 4-5 Tagen zu tolerieren,

darüber hinaus sollte jedoch eine weitere Abklärung erfolgen, um eine Peritonitis als häufige Ursache auszuschließen.

.Als wichtigste und gefürchtete unspezifische Komplikationen ermittelten Winkler et al. [90] Pneumonie, Sepsis, Fieber, Harnwegsinfektion, Herz-Kreislaufversagen sowie tiefe Beinvenenthrombose mit anschließender Lungenembolie. Im Bezug auf die Thrombosegefahr ist auf eine ausreichende prophylaktische Heparinisierung sowie präoperative Gerinnungsdiagnostik bei entsprechender Anamnese zu achten. Um das Infektionsrisiko zu senken, muss eine antibiotische Prophylaxe durchgeführt werden. Bei Fieber unklarer Genese sollte zusätzlich an eine Exikkose, Tumorzerfall, Virusinfektion oder hormonelle Störung gedacht werden. Als Spätkomplikation muss das Tumorrezidiv erwähnt werden

1.11 Nachsorge

Die Nachsorge dient dem frühzeitigen Erkennen von Rezidiven oder Metastasen. Die Klinik des Lokalrezidivs gleicht im allgemeinen der des Primarius. Beim Intrapelvinrezidiv zeigen sich häufig Kreuzschmerzen als erste Symptome. Daneben kommt es zu Miktionsstörungen, Potenzverlust, Hyperämie und Hypohydrose der unteren Extremitäten (Sympathikolyse) sowie Heilungsstörungen in der Sakralhöhle.

Diagnostik:

- CEA-und CA19-9 Verlaufskontrolle
- Hämokultttest
- Endoskopie, Sonographie, Röntgen-Thorax , ev. CT/ MRT Abdomen/ Becken

Hermanek und Junginger et al.[38] publizierten 1999 für das Kolonkarzinom, dass im Stadium I nach UICC (International Union Against Cancer) und R0-Resektion aufgrund der günstigen Prognose sowie der niedrigen Rezidivrate kein prognostischer Gewinn durch regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen verzeichnet werden kann. Hier wurde eine Koloskopie nach zwei und fünf Jahren zur Früherkennung von Zweittumoren mit nachfolgenden dreijährigen endoskopischen Kontrollen empfohlen. Eine körperliche Untersuchung und Anamnese wurde postoperativ nach einem halben, zwei und fünf Jahren angeraten. Bei Erhebung von pathologischen Befunden innerhalb dieser Kontrollen muss selbstverständlich eine engmaschigere Nachuntersuchung erfolgen.

Bei Patienten im Stadium II und III nach R0-Resektion ist, falls der Allgemeinzustand bei einem Tumorrezidiv eine Reintervention zulassen würde, eine regelmäßige engmaschige Kontrolle angezeigt. Diese sollte Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA Bestimmung und Abdomensonographie im halbjährlichen Zyklus bis zwei Jahre und dann jährlich bis fünf Jahre postoperativ beinhalten. Zusätzlich wird eine Röntgen-Thorax-Aufnahme in zwei Ebenen im ersten, zweiten, dritten und fünften Jahr sowie eine Koloskopie nach zwei und fünf Jahren gefordert.

Nach palliativer Resektion (R2-Resektion) sollte eine rein symptombezogene Nachbetreuung eingeleitet werden.

1994 beschrieben Winkler und Braun, dass 70% aller Rezidive des Kolonkarzinoms innerhalb des ersten postoperativen Jahres auftreten und etwa 80-95% bis Ende des zweiten Jahres. Trotz der R0-Resektion müsste bei ca. 15% mit lokoregionären Rezidiven und mit etwa 50% Häufigkeit der Fernmetastasierung gerechnet werden. Auch hier wurde der Tumormarker CEA als Verlaufskontrolle eingesetzt.

2. Eigene Ergebnisse

2.1 Methodik und Fragestellung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Erfasst wurden diejenigen Patienten, die im Zeitraum von 1985 bis 1995 aufgrund einer Rektumresektion wegen eines im hohen oder mittleren Rektum gelegenen Karzinoms in die Operationsbücher der verschiedenen Operationssäle des Klinikum Offenbach eingetragen wurden. Anhand der Operationsberichte wurde jeweils geprüft, ob es sich tatsächlich um ein Rektumkarzinom gehandelt hatte, da Differenzen zwischen Operationsbericht und Operationsbuch möglich waren. Folgende Gründe führten zum Ausschluss von Patienten, wenn sie im Operationsbuch als Karzinompatienten aufgeführt waren:

1. Operation aufgrund eines Adenoms in der endgültigen Histologie
2. Ileusoperation aufgrund Stenose nichtkarzinomatöser Ätiologie wie Bridenileus, Kotballen, M. Crohn, , Colitis ulcerosa, Divertikulitis,
3. Operationen, bei denen es sich um ein Rezidiv oder eine Metastasenoperation eines Rektumkarzinoms handelte, wobei die Operation des Primarius entweder in einem anderen Krankenhaus oder außerhalb des erhobenen Zeitraums (vor dem 01.01.1985) stattgefunden hatte.
4. Operationen, bei denen es sich um ein tiefes, weniger als 6cm ab ano gelegenes, Rektumkarzinom handelte.

Umgekehrt kam es auch vor, dass Patienten zwar aufgrund eines Karzinoms im Dickdarm operiert worden waren, aber im OP-Buch unter einer anderen Diagnose verzeichnet worden waren. Aus diesem Grund wurden auch andere in das OP-Buch eingetragene Darmoperationen geprüft.

Alle Fälle mit einem Rektumkarzinom innerhalb des angegebenen Zeitraumes wurden zunächst in die Auswertung aufgenommen. Über die im OP-Bericht angegebene Aufnahmenummer, den Namen oder das Geburtsdatum wurden die Krankenakten aufgesucht eingesehen und in die Auswertung aufgenommen. Zur Frage des Follow-up (Überlebenszeit, Rezidivaufreten) wurden von allen Patienten, deren weiterer Krankheitsverlauf nicht aus den Akten zu entnehmen war, die angegebenen Hausärzte angeschrieben sowie zusätzlich telefonisch um Information gebeten. Hierdurch konnten wir den weiteren Verlauf von 124 Patienten (86%) dokumentieren. Patienten mit höheren Tumorstadien kamen häufiger zur Nachsorge in die Klinik, wenn niedrigere Stadien vorlagen wurden sie zum Hausarzt bzw. Facharzt in die ausschließlich ambulante Weiterbetreuung entlassen.

Patienten, deren Krankengeschichten nicht zugänglich waren, konnten nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Bei nicht vollständigen Unterlagen musste von Fall zu Fall entschieden werden. Insgesamt betrug der Anteil der Patienten, die trotz Eintragung in den OP-Büchern nicht in die Auswertung aufgenommen werden konnten, etwa 30%. Ursächlich kamen hier Stammdatenübertragungsfehler sowie zwei Brände im Archiv 1985 und 1994 zum tragen, bei denen zahlreiche Akten vernichtet worden waren.

Krankengeschichte und Daten wurden anhand eines Erhebungsbogens schriftlich dokumentiert.

Ziel der Arbeit war eine kritische Leistungskontrolle der Therapie des hohen Rektumkarzinoms im Klinikum Offenbach. Vergleichend sollten hier die Patienten, die eine alleinige chirurgische Therapie erhalten hatten denen gegenüber gestellt werden, die zusätzlich eine Strahlentherapie und/oder Chemotherapie erhielten.

Das Patientengut wurde nach folgenden Kriterien untersucht:

- Alter
- Geschlecht
- Begleiterkrankungen
- bisherige Operationen
- Zeitraum zwischen Auftreten der Beschwerden und erstem Arztbesuch

- prädisponierende Faktoren wie Body Mass Index (BMI), Nikotin- und Alkoholkonsum sowie Medikamenteneinnahme
- Vorgehensweise der präoperativen Diagnostik
- Symptome
- Technik des Eingriffs
- Dauer des Eingriffs
- laborchemische Parameter im peri- und postoperativen Verlauf
- antibiotische Abdeckung
- allgemeine perioperative Komplikationen
- Reoperationen
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes
- Rezidivrate
- Auftreten von Metastasen
- Überlebensrate

Nach Rücksprache mit der Biometrischen Abteilung der Universitätsklinik Essen kann aufgrund der retrospektiven Datenerhebung und dem Fehlen einer Kontrollgruppe eine statistische Auswertung nur rein explorativ durchgeführt werden.

Die elektronische Datenverarbeitung erfolgte mit Microsoft Word für Windows 95®, Microsoft Excel für Windows 95® sowie SAS Version 8. Zur Signifikanzberechnung wurde der Wilcoxon-Two Sample Test, der Mantel-Haenszel Test sowie der Kruskal-Wallis Test durchgeführt.

2.2 Patientengut

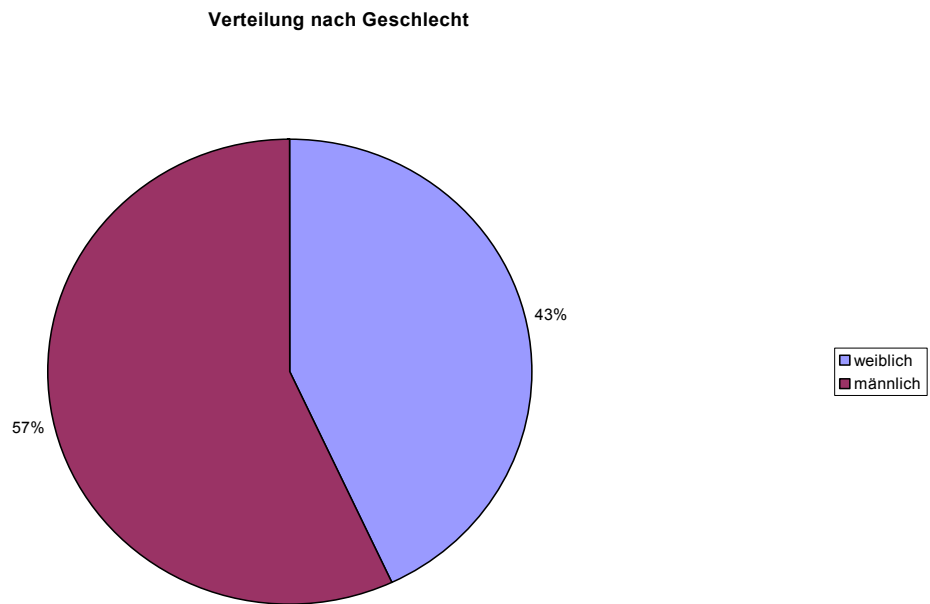


Abbildung 4: Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv

In dem Zeitraum von Januar 1985 bis Januar 1995 kamen 144 Patienten zur Rektumresektion wegen eines Rektumkarzinoms im oralen und mittleren Drittel zur stationären Aufnahme. Das Krankengut verzeichnete 82 Männer (57%) und 62 Frauen (43%). Die Altersgrenzen lagen bei 38 und 99 Jahren.

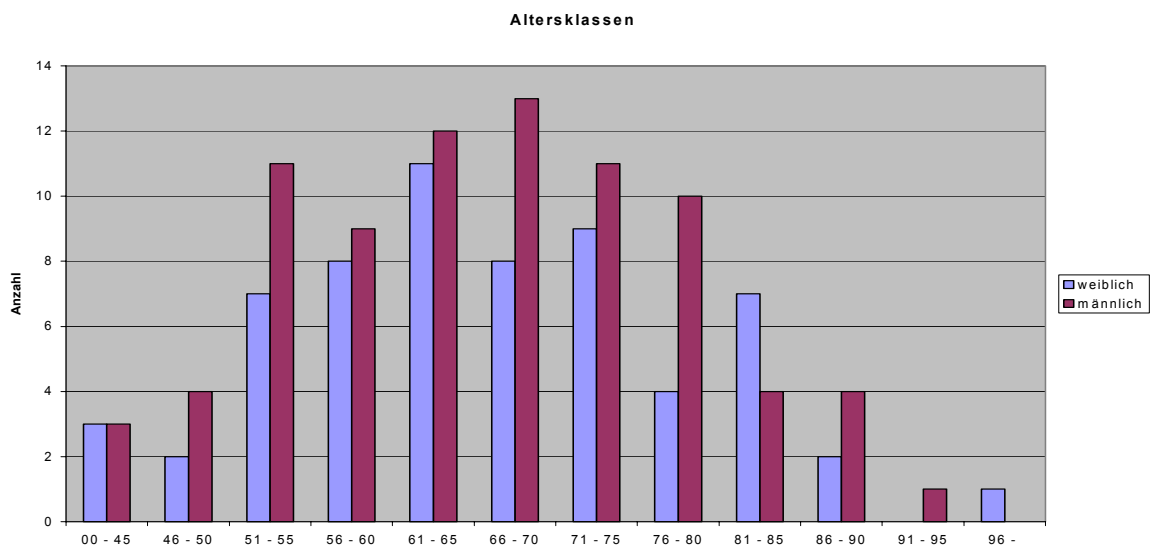


Abbildung 5: Altersverteilung im Gesamtkollektiv

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 66 Jahre. Nach genauerer geschlechtsbezogener Differenzierung belief sich das Durchschnittsalter des männlichen Kollektivs auf 66 Jahre, das des weiblichen Kollektivs auf 67 Jahre.

2.2.1 Vorliegen und Stadium des Rektumkarzinoms

Die Angaben des Tumorstadiums im Gesamtkollektiv erfolgte nach der Stadieneinteilung der UICC 1979 und 1987. Insgesamt wiesen 68 Patienten (47,2%) eine Filialisierung auf. Nach dem präoperativen Staging waren 78 Patienten (54,2%) des Kollektivs metastasenfrei. Bei 2 Patienten (1,4%) war zum Aufnahmezeitpunkt ein Doppelkarzinom im Kolon nachweisbar.

UICC		W	M	Gesamt	Prozent [%]
	I	25	26	51	35,4
	II	12	13	25	17,4
	III	15	22	37	25,7
	IV	10	21	31	21,5

Tabelle 3: Klassifikation des Rektumkarzinoms im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Wilcoxon Test nach der Variable Alter, klassifiziert nach UICC		
UICC	Anzahl der Patienten	Mittelwert des Alters
IV	31	82.1
III	37	62.4
II	25	78.9
I	51	70.9

Tabelle 4: Klassifikation des Rektumkarzinoms im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit zum Alter

2.2.2 Begleiterkrankungen

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Komorbidität des Kollektivs. Sie betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme 70,8%. Hier handelt es sich hauptsächlich um anamnestische Angaben der Patienten bei Aufnahme.

Erkrankung	Anzahl der Patienten
Herzerkrankungen	40
Arterielle Hypertonie	48
Herz- Kreislaufferkrankung	59
Pulmonalerkrankungen	19
Diabetes mellitus	14
Schilddrüsenerkrankung	17
Maligne Erkrankung	7
Vorherige Karzinome im GIT Bereich	3

Tabelle 5: Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv (Mehrfachnennungen möglich)

2.2.3 Histologie

Im eigenen Kollektiv wurde bei allen Patienten histologisch ein Adenokarzinom gesichert.

2.2.4 Bisherige Operationen

Registriert sind all diejenigen chirurgischen Interventionen, die vor dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme zur operativen Therapie des Rektumkarzinoms im gastrointestinalen Bereich durchgeführt wurden.

Art der Operation	Anzahl der Patienten
Appendektomie	28
Cholezystektomie	15
Polypektomie	3

Tabelle 6: Bisherige Operationen im Gesamtkollektiv

2.3 Krankheitsdauer

Ein geeignetes Kriterium, um die Progredienz des Krankheitsverlaufs beurteilen zu können, ist das Zeitintervall zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Arztbesuch. Die Daten wurden anamnestisch zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erhoben. Der Mittelwert betrug 11,4 Wochen zwischen ersten Beschwerden und Konsultation eines Mediziners.

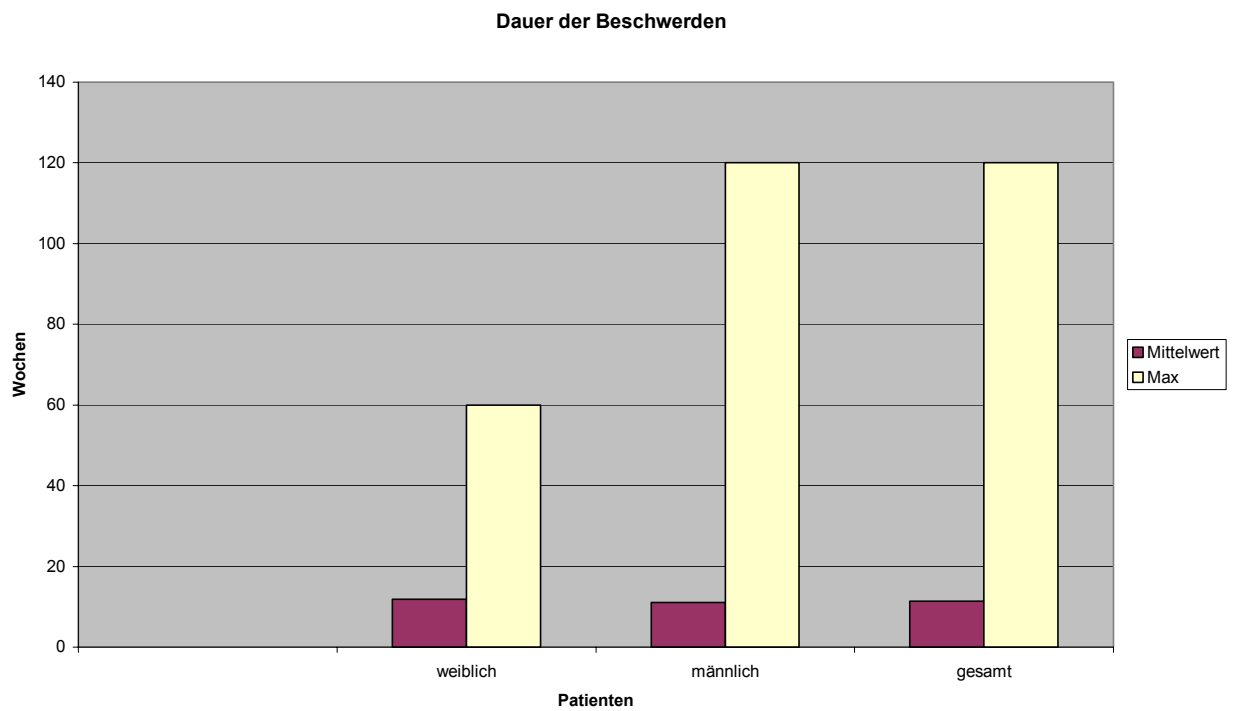


Abbildung 6: Zeitspanne zwischen Beginn der Symptomatik und Arztbesuch im Gesamtkollektiv

2.4 Prädisponierende Faktoren

2.4.1 Gewicht

Der Einteilung nach dem Körpergewicht wurde der Body Mass Index (BMI) zugrunde gelegt.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in Kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Gewicht		W	M	G
Untergewicht	< 18,5	2	3	5
Normalgewicht	< 25,0	31	29	60
Leichtes Übergewicht	< 27,0	5	18	23
Übergewicht	< 30,0	15	15	30
Starkes Übergewicht	> 30	4	9	13

Tabelle 7: Einteilung des Körpergewichts nach dem Body Mass Index im Gesamtkollektiv

Die Angaben in den Krankenakten zu den entnommenen Parametern waren nicht immer vollständig, so dass die Daten nur von 131 Patienten (91%) des Gesamtkollektivs errechnet werden konnten.

Bei den weiblichen Patienten ergab sich bezüglich des Body Mass Index bei einem Minimum von 16,8 und einem Maximum von 35,2 ein Mittelwert von 24,5. Damit lagen sie durchschnittlich im normalen bis leicht adipösen Bereich. Im männlichen Kollektiv ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 25,8 bei einem Minimum von 11,6 und Maximum von 42,2, der somit ebenfalls im Normbereich lag.

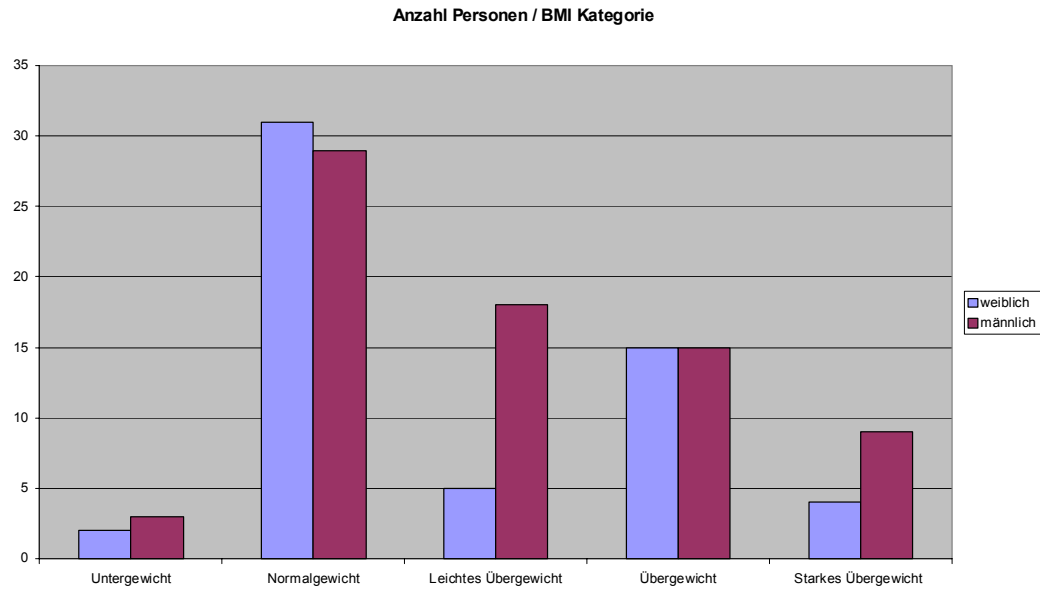


Abbildung 7: Übersicht über den Ernährungszustand im Gesamtkollektiv

2.4.2 Alkohol

7 der weiblichen und 26 der männlichen Patienten (gesamt 33 bzw. 22,9%) gaben bei Aufnahme einen regelmäßigen Alkoholkonsum an. 111 Patienten (77,1%) berichteten über keinen bis mäßigen Konsum. Hier ist jedoch zu beachten, dass die Fragestellung nach Äthanolgenuss zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in der Regel als offene Frage an den Patienten herangetragen und somit nach persönlicher Wertschätzung beantwortet oder manipuliert werden konnte.

2.4.3 Nikotin

Das Gesamtkollektiv gliederte sich in 37 Raucher (38,9%), 15 weibliche und 22 männliche. Der bei Aufnahme registrierte Zigarettenverbrauch lag zwischen zehn und sechzig Stück pro Tag.

2.4.4 Laxantieneinnahme

Von den 144 Patienten gaben 13 (9,1%) die regelmäßige Einnahme von Laxantien an.

2.4.6 Familiäre Disposition

Im Gesamtkollektiv (144 Patienten) konnten von 136 Patienten (94,4%) Angaben ausgewertet werden. Bei 7 weiblichen (5,2 %) und bei 9 männlichen (6,6%) Patienten ergab sich eine positive Familienanamnese bezüglich eines kolorektalen Karzinoms.

2.4.7 Medikamente

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme gaben 85 Patienten (59,1%) an, regelmäßig Medikamente einzunehmen.

2.5 Präoperative Diagnostik und Symptomatologie

2.5.1 Vorgehensweise der präoperativen Diagnostik

Die klinische Diagnostik hatte in bezug auf bereits erhobene Befunde ergänzende Funktion. 116 Patienten (80,5%) kamen aufgrund pathologischer Voruntersuchungsergebnisse zur operativen Behandlung in die Chirurgie, bei 23 Patienten (15,9%) war die Diagnose unklar, von 5 (3,4%) fehlten die Daten zur Erhebung.

Bei 136 Patienten (95,1%) des Gesamtkollektivs wurde präoperativ eine Endoskopie durchgeführt, 7 (5%) kamen bereits mit endoskopisch und bioptisch gesicherter Diagnose und Lokalisation. Biopsien wurden bei 122 Patienten (85,3%) entnommen. Eine zusätzliche Darstellung des Karzinoms mittels Kolonkontrasteinlauf wurde bei 36 Patienten (25,2%) durchgeführt. Ergänzend erhielten 16 Patienten eine Endosonographie, davon konnte bei 14 (9,8%) ein pathologischer Befund erhoben werden, 2 (1,4%) zeigten einen Normalbefund.

Die weiterführende symptombezogene Diagnostik erfolgte mittels Sonographie und Computertomographie. Hier stand die Metastasensuche im Rahmen des obligaten Stagings im Vordergrund. Präoperativ wurde bei 135 Patienten (95,1%) eine Oberbauchsonographie durchgeführt, davon zeigten 22 (15,5%) einen pathologischen Befund, 113 Patienten (79,6%) einen Normalbefund.

Eine Computertomographie des Abdomen und Beckens erhielten 68 Patienten (47,6%) des Gesamtkollektivs, hier zeigte sich bei 39 Patienten (27,3%) ein pathologischer Befund.

In bezug auf die Befundung körperlicher Vitalfunktionen ist anzumerken, dass die präoperative Herz- und Lungendiagnostik durch eine Thoraxübersichtsaufnahme in zwei Ebenen und eine Elektrokardiographie im Verlauf der vierten Lebensdekade der Patienten als obligate Voraussetzung für einen chirurgischen Eingriff galt.

Die nachfolgende Tabelle gibt alle präoperativ durchgeführten Untersuchungen an.

Durchgeführte präoperative Untersuchung	Anzahl
Endoskopie	136
Kolonkontrasteinlauf	37
Oberbauchsonographie	135
Endosonographie	16
Abdomenübersichtsaufnahme	6
Thoraxübersichtsaufnahme	136
Computertomographie des Abdomens	68
Elektrokardiographie	144

Tabelle 8: Präoperativ durchgeführten Untersuchungen im Gesamtkollektiv

2.5.2 Labor präoperativ

Bei allen Patienten wurde routinemäßig präoperativ die Bestimmung von folgenden Parametern durchgeführt: CRP, Transaminasen, Blutbild, Blutsenkung, Gerinnung, Elektrolyte, Nierenwerte sowie Amilase und Lipase .

Zusätzlich wurden bei einem großen Teil der Patienten CEA, sowie bei einigen CA-19/9 und Ca-50 als Tumormarker bestimmt. Im folgenden wird jedoch nur auf den CEA-Wert (Carcino-embryonales Antigen) als anerkannten Tumormarker des kolorektalen Karzinoms eingegangen. Von einer Erhöhung wird bei Werten > 5ng/ml ausgegangen [76].

Der CEA- Wert wurde bei 125 Patienten (86,8%) des Kollektivs bestimmt. Bei 92 Patienten (73,6%) lag er im Normbereich, 11 Patienten (8,8%) zeigten eine Erhöhung und bei 22 Patienten (17,6%) war eine Erhöhung um mindestens das Dreifache der Norm zu beobachten.

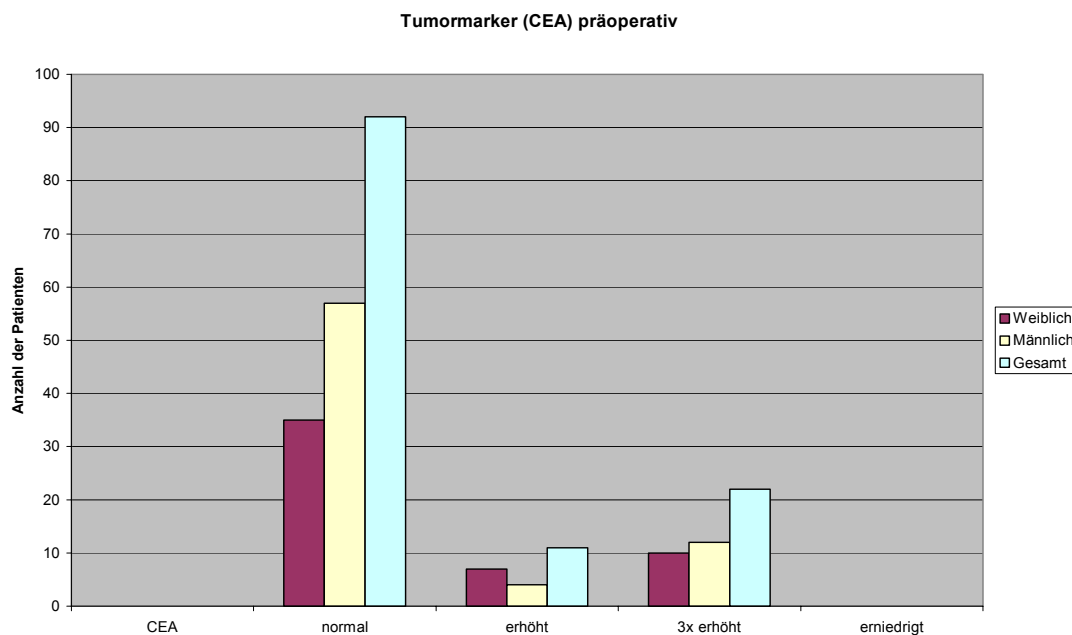


Abbildung 8: Tumormarker präoperativ bestimmt im Gesamtkollektiv

2.5.3 Befunderhebung durch körperliche Untersuchung

Bezüglich der Diagnosestellung beim Rektumkarzinom ist die digital-rektale Untersuchung entscheidend. Gemäß der Literatur sind ca. 50% der Rektumkarzinome zum Zeitpunkt der Diagnose bereits digital tastbar [76]. In unserem Kollektiv zeigte sich im Rahmen der klinischen Untersuchung bei Aufnahme bei 54 Patienten (50%) ein tastbarer pathologischer Befund. Von insgesamt 36 Patienten fehlten die Daten.

Bei der zusätzlichen obligatorischen klinischen Untersuchung ergab die Palpation des Abdomens bei 9 Patienten (6,3%) tastbare Resistenzen im Unterbauch, bei 16 Betroffenen (11,1%) konnte durch die manuelle Untersuchung ein Druckschmerz im Mittel- oder Unterbauch ausgelöst werden, eine Abwehrspannung zeigte sich nur bei 2 Patienten. Im Bezug auf die Peristaltik konnten bei 110 Patienten (76,4%) lebhafte, zum Teil vermehrte Darmgeräusche dokumentiert werden. 7 Untersuchte (4,9%) zeigten reduzierte oder keine Darmgeräusche, in der Hälfte der Fälle korrelierte dieses Ergebnis mit schlechtem Allgemeinzustand und fortgeschrittenen Tumorstadium.

2.5.4 Befunderhebung durch subjektive Befragung

Die Befragung des gesamten Kollektivs zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ermöglichte eine Beschreibung des präoperativen Symptomkomplexes .

Als häufigstes Symptom gaben 115 Patienten (81%) einen positiven Hämokkulttest an, der im Vorfeld durch den Hausarzt oder Internisten durchgeführt worden war. Makroskopisch berichteten 97 Patienten (68,3%) über Blutauflagerungen im Stuhl. Jedoch lediglich 2 Betroffene (1,4%) fielen ausschließlich durch einen positiven Hämokkulttest im Rahmen der Vorsorge auf. Stuhlnunregelmäßigkeiten zeigten 97 Patienten (68,3%). Dabei gaben 69 des Kollektivs (48,6%) Obstipation an, Diarrhoe wurde bei 76 der Untersuchten erhoben (53,6%). 43 der Patienten (30,5%) gaben eine Gewichtsabnahme an, hier waren Schwankungen von 1 bis zu 12 Kilogramm in wenigen Wochen zu dokumentieren.

Zusätzlich klagten 29 der Befragten (20,4%) über Schmerzen bei der Defäkation, eine Inappetenz wurde von 12 (8,5%) Patienten beschrieben.

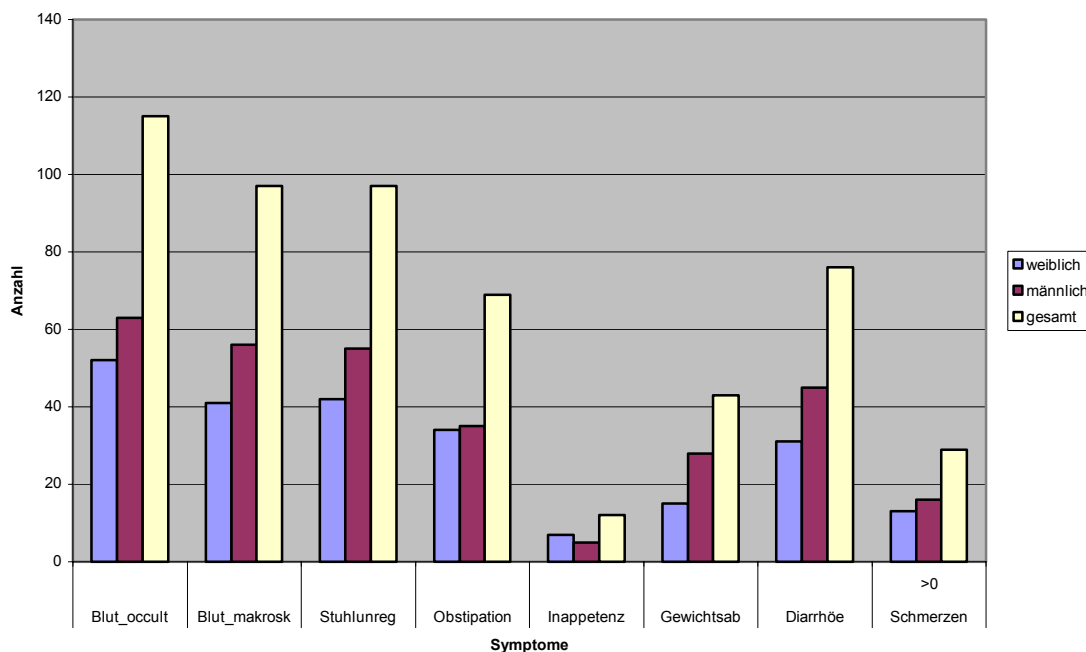


Abbildung 9: Häufigkeiten der Symptome nach Geschlecht getrennt im Gesamtkollektiv

2.6 Operation

2.6.1 Darmvorbereitung

Bei allen nicht notfallmäßig operierten Patienten wurde eine Darmvorbereitung vor dem Eingriff vorgenommen. Die am häufigsten benutzte Lösung war das annähernd isoosmolare Golytly®. Dieses erhielten 134 Patienten in einer Menge von vier bis sieben Litern. 2 Patienten erhielten ein Klysma zur orthograden Darmspülung, lediglich bei einem wurden Cascara® Tabletten eingesetzt. Von 7 Patienten lagen keine Daten vor.

2.6.2 Antibiotische Behandlung im peri- und postoperativen Verlauf

Die Antibiotikaphylaxe wurde als „Single-Shot“ intraoperativ verabreicht. Hauptsächlich bestand diese standardisiert aus der Zweier-Kombination eines Breitbandantibiotikum wie Piperacillin (Pipril®) mit Metronidazol (Clont®) zum Abdecken einer möglichen Infektion mit Anaerobiern. Vereinzelt kamen Mezlocillin, Amoxicillin mit Clavulansäure, Ciprofloxacin und Cefoxitin zur Anwendung. Bei 135 (93,7%) Patienten des Gesamtkollektivs wurde eine „Single-Shot“ Prophylaxe durchgeführt, von 9 (6,3%) Patienten lagen keine Angaben vor.

2.6.3 Technik

Alle in dieser Arbeit untersuchten Patienten erhielten eine Rektumresektion, da Karzinome im unteren Anteil des Rektums ggf. anderen Behandlungsverfahren zugeführt wurden.

Nach Eröffnen des Abdomens erfolgte zunächst eine ausgiebige Exploration zum Ausschluss von Metastasen. Im Zweifelsfall wurde die Leber erneut durch eine intraoperative Sonographie auf das Vorliegen von Filiae untersucht. Vor Manipulationen am tumortragenden Darm erfolgte die Ligatur der abführenden

Gefäße, um eine Tumorzellaussaat zu vermeiden („no-touch-technique“). Später wurde der Darm in Höhe der späteren Resektion ligiert. Anschließend erfolgte die anteriore bzw. tiefe anteriore Rektumresektion und Anastomosierung mittels Hand- oder Maschinennaht.

Bei 6 Patienten (4,2%) des Kollektivs wurde eine Handnaht durchgeführt, von 7 Patienten (4,8%) liegen keine Angaben vor, alle anderen erhielten eine zirkuläre Klammernaht.

Eine komplette Entfernung des Mesorektums war zum Zeitpunkt der Operationen (1985-95) nicht obligat.

Der Sicherheitsabstand als wichtiger Bestandteil der Vorgehensweise in der Tumorchirurgie wurde nach oral sowie nach aboral vom jeweiligen Karzinomrand gemessen.

Angestrebt wurde ein Sicherheitsabstand von 5 cm. Dieser konnte jedoch insbesondere nach unten nicht immer eingehalten werden. Der Sicherheitsabstand rangierte oral von 2- 50 cm und aboral von weniger als einem bis 20cm Länge. Im Durchschnitt betrug er 12 cm nach oral und 4 cm nach aboral. Abb. 10 gibt einen Überblick der Sicherheitsabstände bei den einzelnen Patienten.

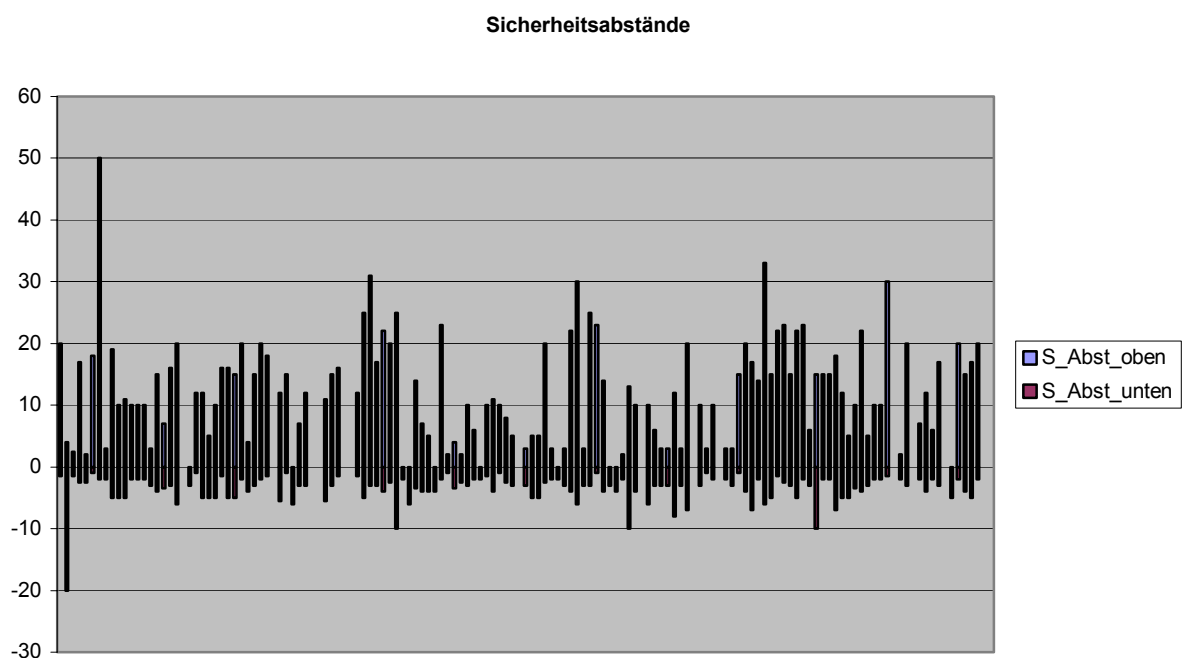


Abbildung 10: Sicherheitsabstände des Resektats nach oral (oben) und aboral (unten) im Gesamtkollektiv

2.6.4 Notfalleingriffe

Es handelte sich bei 140 Patienten (97,2%) um einen Elektiveingriff, bei 4 Patienten (2,8%) wurde die Operation als Notfall durchgeführt. In allen vier Fällen stellte sich die Indikation wegen eines Ileus. Ein Patient verstarb zwei Tage nach der notfallmäßigen Intervention.

2.6.5 Postoperative Komplikationen

2.6.5.1 Spezifische postoperative Komplikationen

Insgesamt 27 Patienten (18,2%) erlitten eine oder mehrere Komplikationen im peri- und postoperativen Verlauf. Anastomoseninsuffizienzen mit Wundinfektionen bakterieller Genese nahmen mit 22 Patienten (15,3%) den höchsten Stellenwert ein. Bei 5 Patienten (3,4%) kam es zu einer Stenose im Nahtbereich, 2 Patienten (1,4%) entwickelten einen Ileus, bei 9 Patienten (6,3%) wurde eine Fistelbildung beobachtet.

Die postoperativen spezifischen Komplikationen sind nachfolgend in einer tabellarischen Übersicht dargestellt.

Komplikationen	Anzahl	Prozent [%]
Reoperation	24	16,6
Wundheilungsstörung	25	17,4
Anastomoseninsuffizienz	22	15,3
Stenose	5	3,4
Fistelbildung	9	6,3
Ileus	2	1,4

Tabelle 9: Spezifische Komplikationen postoperativ im Gesamtkollektiv

2.6.5.2 Reoperationen

Insgesamt wurden 24 Reoperationen durchgeführt. Davon basierten 17 Operationsindikationen auf Nahtinsuffizienzen, in 4 Fällen mit Fistelbildung. Bei 2 Patienten wurde ein Anus praeter angelegt, der nur bei einem Patienten zurückverlegt werden konnte. Der andere verstarb an den Folgen der Infektion.

In 5 Fällen erfolgte die Revision wegen einer Stenose, in 2 weiteren aufgrund adhäsionsbedingtem Dickdarmileus.

2.6.5.3 Unspezifische postoperative Komplikationen

An unspezifischen Komplikationen trat postoperativ im Gesamtkollektiv bei 5 Patienten (3,4%) eine Pneumonie auf, 4 Patienten (2,7%) erlitten eine Thrombose mit anschließender Embolie.

2.6.5.4 Perioperative Letalität

Die perioperative Letalität wurde im vorliegenden Kollektiv für einen Zeitraum von 30 Tagen nach chirurgischer Intervention definiert. Insgesamt verstarben 4 Patienten (2,7%) des Gesamtkollektivs perioperativ. Bei 2 Patienten kam es trotz Standard-Heparinisierung aufgrund einer tiefen Beinvenenthrombose postoperativ zu einer Lungenembolie. Ein Patient verstarb aufgrund eines Herz-Kreislaufversagens bei Tumorkachexie. Ein Weiterer wurde aufgrund einer Nahtinsuffizienz mit Infektion reoperiert. Er verstarb jedoch trotz frühzeitiger Revision an den Folgen einer Sepsis.

2.6.6 Dauer der Hospitalisation

Die durchschnittliche Hospitalisationsdauer betrug nach Ersteinweisung 29 Tage. Verlängerte Aufenthalte fanden ihre Ursachen hauptsächlich in Infektionen. Die maximale Aufenthaltsdauer betrug 82 Tage. Hier handelte es sich um eine Patientin mit einer Anastomoseninsuffizienz, die sich einer Reoperation mit AP-Anlage und anschließender Rückverlagerung unterzog. Die minimale Dauer

betrug 2 Tage. Hierbei handelte es sich um einen Patienten mit stenosierte Rektumkarzinom, bei dem eine Notfalloperation durchgeführt wurde. Er verstarb zwei Tage danach.

	Weiblich	Männlich	Gesamt
Min.	6	2	2
Mittelwert	26	30	29
Maximal	82	76	82

Tabelle 10: Dauer des stationären Aufenthalts im Gesamtkollektiv

2.6.7 Nahrungsaufbau

Der Nahrungsaufbau erfolgte unter individueller Anpassung in der folgenden Reihenfolge:

Schluckweise Tee → Tee frei → Schleim → Brei → passierte Kost → Schonkost → Vollkost.

Die durchschnittliche Dauer bis zum vollständigen Nahrungsaufbau betrug 6 Tage und rangierte zwischen dem 2. und 24. postoperativen Tag. Ein verzögerter Nahrungsaufbau war durch postoperative Komplikationen und damit verbundene Reoperationen bedingt.

2.6.8 Postoperative Nachsorge

Die postoperative Nachsorge („Follow up“) wurde als Standard in den ersten 2 Jahren nach kurativer Operation mit vierteljährlichen Kontrollen empfohlen.

Die Dokumentation (bis 31.10.2000) ergab bei 69 Patienten eine regelmäßig durchgeführte Nachsorge im Klinikum, bei 24 Patienten erfolgte sie nur unregelmäßig, bei 51 Patienten erfolgte keine Nachsorge. In den Fällen ohne eine dokumentierte Nachsorge erfolgte diese möglicherweise bei niedergelassenen Gastro-Enterologen.

2.7 Ergebnisse

2.7.1 Operative Therapie

Alle 144 Patienten wurden rektumreseziert.

Bei 116 Patienten (80,4%) konnte radikal operiert werden, in 28 Fällen (19,4%) wurde eine palliative Operation durchgeführt, d.h. im Bezug auf die Radikalität konnte so bei 116 Patienten eine R0- Resektion erzielt werden. 18 Patienten (12,5%) wurden einer R1- Resektion (mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor) unterzogen, bei 10 Patienten (6,9%) war nur eine R2-Resektion (makroskopisch nachweisbarer Residualtumor) möglich.

Insgesamt verstarben 84 Patienten (58%) des Kollektivs (bis zum 31.10.2000), davon 61 (42,4%) tumorassoziiert, 23 (15,9%) nicht tumorassoziiert aufgrund.

Eine Progression, d.h. Auftreten eines Lokalrezidivs und/oder einer Fernmetastasierung beobachteten wir bei 59 Patienten (40,9%). Davon erlitten 17 (11,8%) eine Fernmetastasierung, 42 (29,1%) ein Lokalrezidiv. Von 11 Fällen (7,6%) lagen keine Aussagen über das Follow-up vor.

2.7.2 Chemo-Strahlentherapie

Bei insgesamt 48 Patienten (33,3%) des Gesamtkollektivs wurde postoperativ eine adjuvante oder palliative Therapiemaßnahme durchgeführt.

Dabei erhielten 27 (18,8%) eine Chemotherapie (Tabelle 14). Diese wurde in 25 von 27 Fällen unmittelbar nach der Operation begonnen. Bei 17 Patienten (63%) war zuvor eine kurative Resektion erfolgt, 3 Patienten (11,1%) waren R1 und 7 Patienten (25,9%) R2 reseziert. 21 Patienten (84%) verstarben trotz zytostatischer Therapie, von 2 Patienten lagen keine Daten vor. Bei diesen Patienten handelte es sich um Rektumkarzinome in hauptsächlich fortgeschrittenen Stadien

21 der Patienten erlitten unter der Chemotherapie eine Tumorprogression. Dabei handelte es sich bei 11/21 Patienten um Fernmetastasen, bei 10/21 um ein Lokalrezidiv. Bei 6 Patienten stagnierte das Tumorwachstum, von einem Patienten fehlten die Daten. Dabei variierte die Anzahl der durchgeführten Zyklen zwischen 4 und 14, im Mittel wurden 6 Zyklen verabreicht. In allen Fällen wurde

5-Fluorouracil $400\text{mg}/\text{m}^2$ KOF, jeweils 5 Tage pro Monat verabreicht, zusätzlich Folsäure $200\text{mg}/\text{m}^2$ (Mayo –Schema).

21 Patienten unterzogen sich einer Strahlentherapie unmittelbar nach der Operation (Tabelle 19). Bei 17 dieser Patienten lag eine kurative Resektion vor, 2 Patienten wurden R1, sowie 2 Patienten R2 reseziert. 14 Patienten die eine Radiatio erhielten, verstarben tumorassoziiert. Eine Progression zeigte sich bei 15 der Patienten, davon hatten 4 Patienten Fernmetastasen, 11 Patienten zeigten ein Lokalrezidiv. Die Gesamtdosis lag zwischen 20 und 50 Gy.

Bei einigen Patienten wurde nach Auftreten einer Tumorprogression, also nicht direkt im Anschluss an die Primäroperation, palliativ eine Radiatio und/oder Chemotherapie eingeleitet. Diese Daten wurden in der Auswertung jedoch nicht berücksichtigt. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 49,7% im Gesamtkollektiv.

Die 5-Jahres-Überlebensrate für das Stadium I berechnete sich dabei mit 79,1%, für Stadium II mit 52,4%, für Stadium III mit 48,4% und Stadium IV mit 19,2%.

Die Zuordnung der entfernten Karzinome wurde in den Akten in der TNM-Klassifikation angegeben. Zum Vergleich mit der aktuellen Literatur wird in dieser Arbeit einheitlich die jüngste UICC- Klassifikation verwendet. Die Tumorstadien des Kollektivs, nach Geschlecht, getrennt sind aus Tabelle 10 ersichtlich. In Tabelle 11 ist die Radikalität der Operation in Abhängigkeit der UICC- Klassifikation dargestellt.

2.7.3 Kaplan-Meier Überlebenszeitanalysen im eigenen Kollektiv

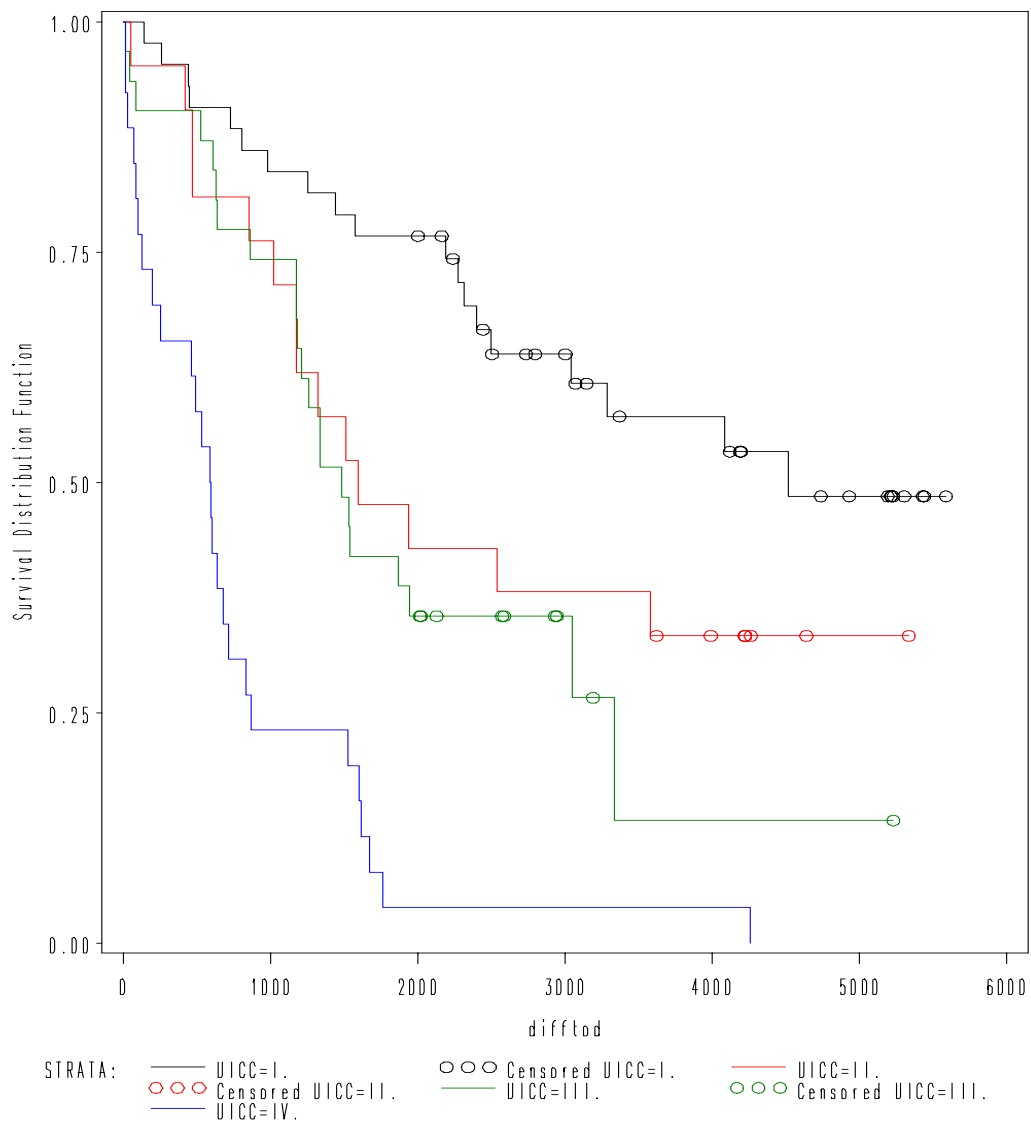


Abbildung 11: Tumorassoziiertes Versterben der Patienten nach UICC-Stadien in Tagen im eigenen Kollektiv nach Kaplan Maier

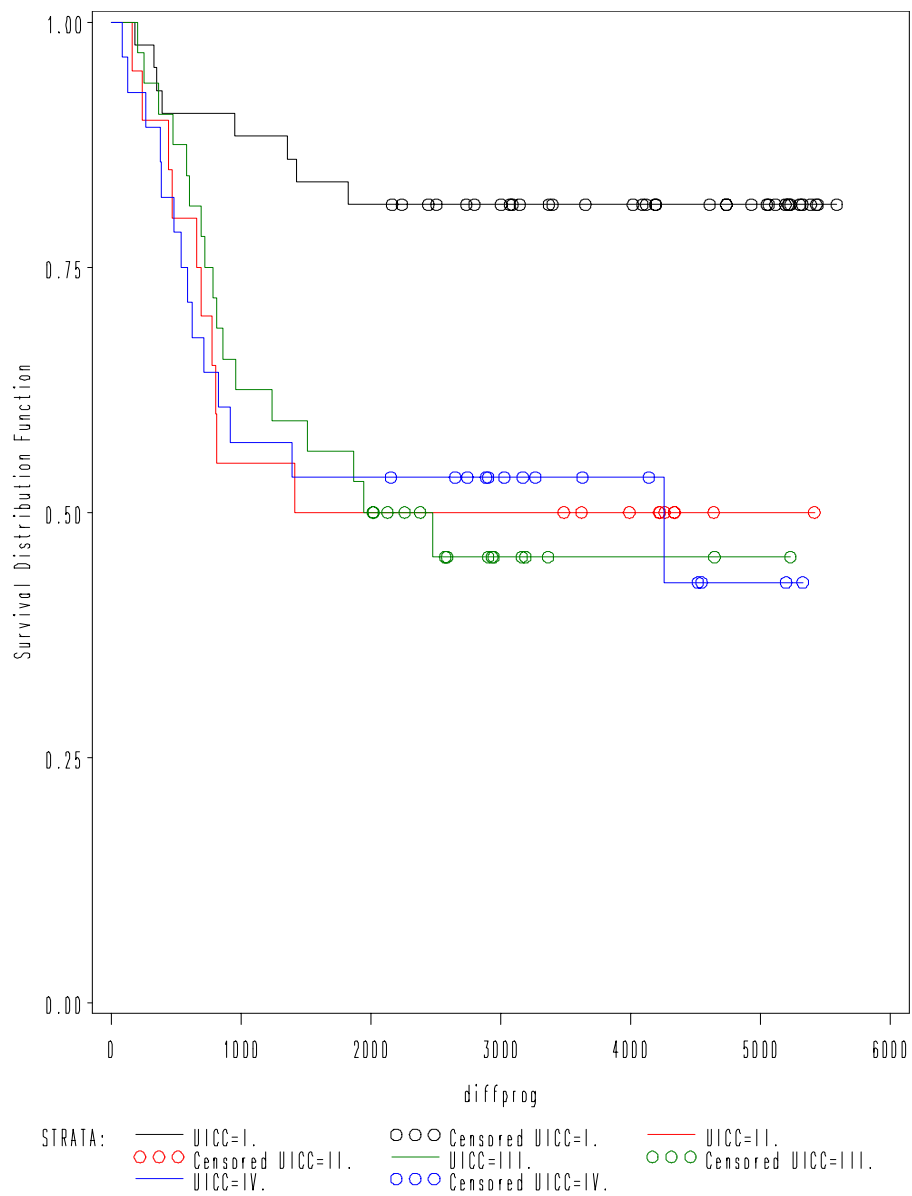


Abbildung 12: Tumorprogression in Abhängigkeit zum Tumorstadium in Tagen im eigenen Kollektiv nach Kaplan-Maier

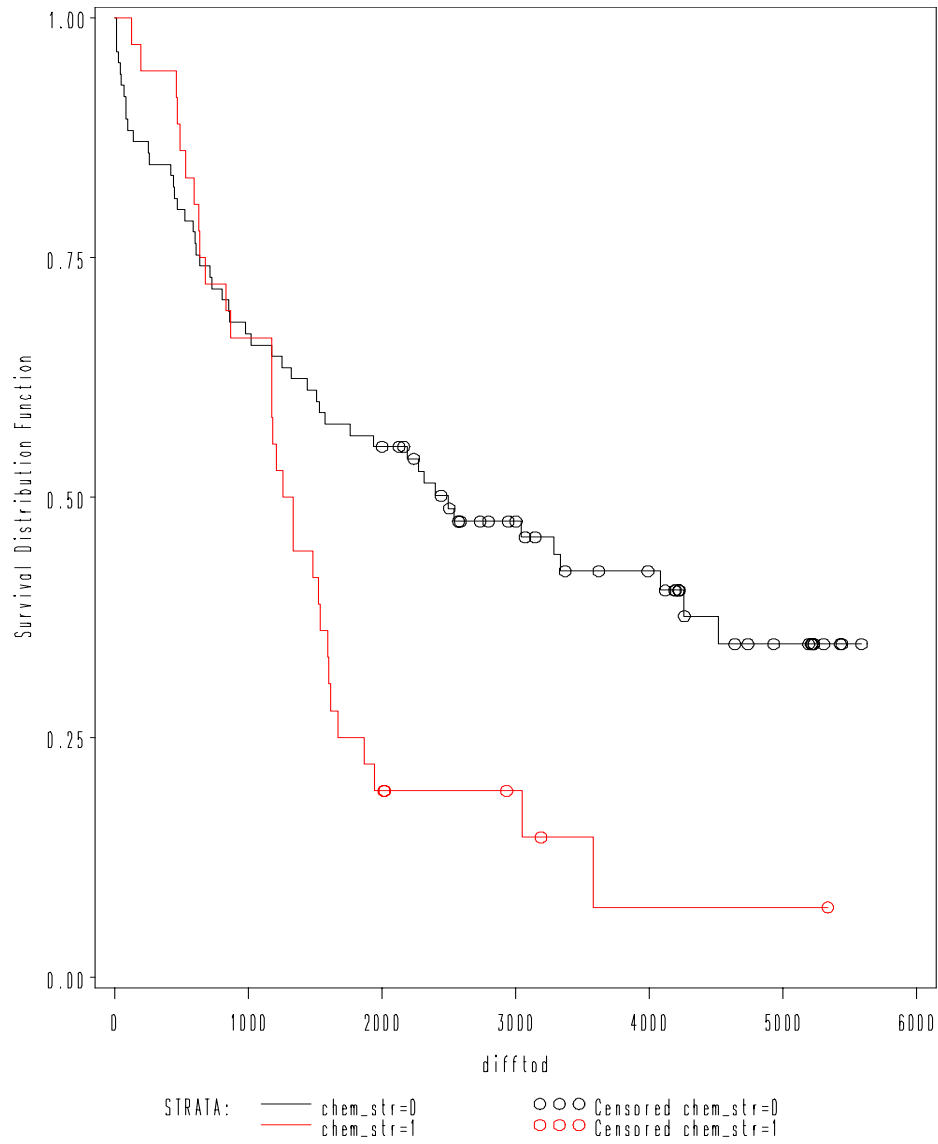


Abbildung 13: Verstorbene Patienten in Tagen mit und ohne Therapie im Gesamtkollektiv

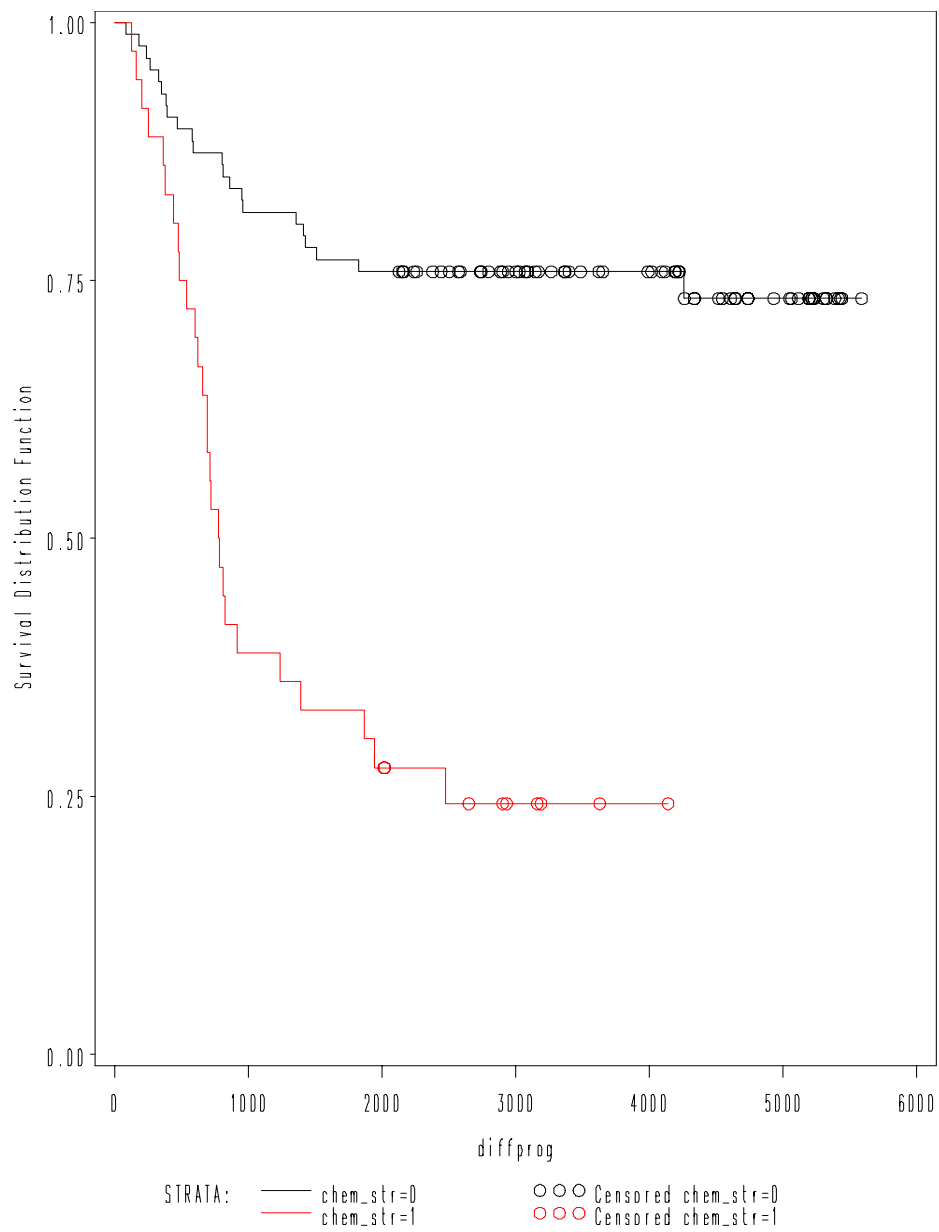


Abbildung 14: Tumorprogression in Tagen bei Patienten mit und ohne Therapie nach Kaplan-Maier im Gesamtkollektiv

2.7.4 Tabellarische Übersicht der Resultate

Tabelle gemäß UICC nach Geschlecht			
UICC	Geschlecht		Gesamt
Häufigkeit Absolut/ Prozent	F	M	
I	25 49.02	26 50.98	51
II	12 48.00	13 52.00	25
III	15 40.54	22 59.46	37
IV	10 32.26	21 67.74	31
Gesamt	62	82	144

Tabelle 11: Einteilung des eigenen Patientenguts nach UICC-Klassifikation unter Berücksichtigung des Geschlechts

Tabelle gemäß UICC nach Resektionsausmaß				
UICC	Resektionsausmaß			Gesamt
Häufigkeit	R0	R1	R2	
Absolut/ Prozent				
I.	49 96.08	2 3.92	0 0.00	51
II.	23 92.00	2 8.00	0 0.00	25
III.	30 81.08	7 18.92	0 0.00	37
IV.	14 45.16	7 22.58	10 32.26	31
Gesamt	116	18	10	144

Tabelle 12: UICC- Klassifikation des eigenen Kollektivs nach Radikalität der Operation

Tabelle gemäß UICC nach Letalität				
UICC	Letalität			Gesamt
Häufigkeit	0	1	2	
Absolut/ Prozentual				
I.	24 55.81	7 16.28	12 27.91	43
II.	7 33.33	10 47.62	4 19.05	21
III.	9 28.13	19 59.38	4 12.50	32
IV.	0 0.00	25 89.29	3 10.71	28
Gesamt	40	61	23	124
Missing = 20				

Tabelle 13: UICC-Klassifikation des eigenen Kollektivs nach verstorben

1= tumorassoziiert, 2= nicht tumorassoziiert

Tabelle gemäß UICC nach Progression				
UICC	Progression			Gesamt
Häufigkeit Absolut/ Prozentual	0	1	2	
I.	35 77.78	0 0.00	10 22.22	45
II.	10 43.48	1 4.35	12 52.17	23
III.	15 42.86	6 17.14	14 40.00	35
IV.	14 46.67	10 33.33	6 20.00	30
Gesamt	74	17	42	133
Missing = 11				

Tabelle 14: Tumorprogression in der Nachbeobachtungszeit im Gesamtkollektiv nach UICC-Klassifikation

1= Fernmetastasierung, 2= Lokalrezidiv

Tabelle gemäß UICC nach Chemotherapie			
UICC	Chemotherapie		Gesamt
Häufigkeit Absolut/ Prozentual	0	1	
I.	51 100.00	0 0.00	51
II.	22 88.00	3 12.00	25
III.	26 70.27	11 29.73	37
IV.	18 58.06	13 41.94	31
Gesamt	117	27	144

Tabelle 15: UICC-Klassifikation nach Chemotherapie im Gesamtkollektiv

0= keine Chemotherapie, 1= Chemotherapie

Tabelle gemäß Chemotherapie nach Letalität				
Chemotherapie	Letalität			Total
Häufigkeit Absolut/ Prozentual	0	1	2	
0	36 36.36	40 40.40	23 23.23	99
1	4 16.00	21 84.00	0 0.00	25
Gesamt	40	61	23	124
Missing = 20				

Tabelle 16: Übersicht der verstorbenen Patienten mit und ohne Chemotherapie im Gesamtkollektiv

0= überlebt, 1= tumorassoziiert verstorben,
2= nicht tumorassoziiert verstorben

Tabelle gemäß Chemotherapie nach Progression				
Chemotherapie	Progression			Total
Häufigkeit Absolut/ Prozentual	0	1	2	
0	68 64.15	6 5.66	32 30.19	106
1	6 22.22	11 40.74	10 37.04	27
Gesamt	74	17	42	133
Missing = 11				

Tabelle 17: Übersicht über Tumorprogression bei Patienten mit Chemotherapie im Gesamtkollektiv

1= Fernmetastasen, 2= Lokalrezidiv

Tabelle gemäß Chemotherapie nach Geschlecht			
Chemotherapie	Geschlecht		Total
Häufigkeit Absolut/ Prozentual	F	M	
0	51 43.59	66 56.41	117
1	11 40.74	16 59.26	27
Gesamt	62	82	144

Tabelle 18: Geschlechtsverteilung der Patienten mit und ohne Chemotherapie im Gesamtkollektiv

Tabelle gemäß Chemotherapie nach Resektionsmaß				
Chemotherapie	Resektionsmaß			Total
Häufigkeit Absolut/ Prozentual	R0	R1	R2	
0	99 84.62	15 12.82	3 2.56	117
1	17 62.96	3 11.11	7 25.93	27
Gesamt	116	18	10	144

Tabelle 19: Übersicht über Radikalität der Operation bei Patienten mit und ohne Chemotherapie im Gesamtkollektiv

Tabelle gemäß UICC nach Strahlentherapie			
UICC	Strahlentherapie		Total
Häufigkeit Absolut/ Prozentual	0	1	
I.	50 98.04	1 1.96	51
II.	20 80.00	5 20.00	25
III.	25 67.57	12 32.43	37
IV.	28 90.32	3 9.68	31
Gesamt	123	21	144

Tabelle 20: UICC-Klassifikation nach Strahlentherapie im Gesamtkollektiv

0= keine Strahlentherapie, 1= Strahlentherapie

Tabelle gemäß Strahlentherapie nach Letalität				
Strahlentherapie	Letalität			Total
Häufigkeit Absolut/ Prozentual	0	1	2	
0	36 34.29	47 44.76	22 20.95	105
1	4 21.05	14 73.68	1 5.26	19
Gesamt	40	61	23	124
Missing = 20				

Tabelle 21: Übersicht der verstorbenen Patienten mit und ohne Strahlentherapie im Gesamtkollektiv

1= tumorassoziiert verstorben, 2= nicht tumorassoziiert

Tabelle gemäß Strahlentherapie nach Progression				
Strahlentherapie	Progression			Total
Häufigkeit Absolut/ Prozentual	0	1	2	
0	69 61.06	13 11.50	31 27.43	113
1	5 25.00	4 20.00	11 55.00	20
Gesamt	74	17	42	133
Missing = 11				

Tabelle 22: Übersicht der Tumorprogression mit und ohne Strahlentherapie im Gesamtkollektiv

1= Fernmetastasen, 2= Lokalrezidiv

Tabelle gemäß Strahlentherapie nach Geschlecht			
Strahlentherapie	Geschlecht		Total
Häufigkeit Absolut/ Prozentual	F	M	
0	54 43.90	69 56.10	123
1	8 38.10	13 61.90	21
Gesamt	62	82	144

Tabelle 23: Geschlechtsverteilung der Patienten mit und ohne Strahlentherapie im Gesamtkollektiv

Tabelle gemäß Strahlentherapie nach Resektionsmaß				
Strahlentherapie	Resektionsmaß			Total
Häufigkeit Absolut/ Prozentual	R0	R1	R2	
0	99 80.49	16 13.01	8 6.50	123
1	17 80.95	2 9.52	2 9.52	21
Gesamt	116	18	10	144

Tabelle 24: Übersicht über Radikalität der Operation bei Patienten mit und ohne Strahlentherapie im Gesamtkollektiv

3. Diskussion

3.1 Patientengut

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die im vorliegenden ermittelte Altersverteilung des Patientenguts deckt sich mit derjenigen in den meisten Publikationen. Das in der Literatur beschriebene Manifestationsalter des Rektumkarzinoms liegt zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt. (Tabelle 24).

Wie man anhand der eigenen und fremden Daten erkennen kann, hat sich die Altersverteilung des Krankenguts in den letzten 20 Jahren nicht signifikant verändert, jedoch ist eine leicht steigende Tendenz des Durchschnittsalters zu erkennen. Der Anteil der geriatrischen Bevölkerungsgruppe nimmt stetig zu und somit auch die Häufigkeit des Rektumkarzinoms, das ein Krankheitsbild des älteren Menschen darstellt [4].

Aus diesen Überlegungen heraus stellt sich die Frage, ob die Konsequenz in der Einrichtung operativer Zentren speziell im Hinblick auf die Versorgung älterer an Krebs erkrankter Menschen liegen könnte. Internistische Begleiterkrankungen, verminderte Fähigkeit der postoperativen Mobilisation, der erschwerte Umgang mit einem Anus praeter und der damit verbundenen psychischen Belastung rechtfertigen eine derartige Forderung. In vorangegangenen Studien konnte belegt werden, dass Elektiveingriffe (ausgenommen größere Leberresektionen) bei geriatrischen Patienten im Vergleich zu den bei Jüngeren durchgeführten keine höheren Komplikationsraten oder längere Klinikaufenthalte mit sich bringen müssen. Sofern die geltenden Operationsprinzipien eingehalten werden und der Allgemeinzustand es erlaubt, scheint daher eine generell zurückhaltende Einstellung bei der operativen Behandlung des kolorektalen Karzinoms bei älteren Patienten heute nicht mehr gerechtfertigt [4].

Eine signifikante Geschlechterpräferenz konnte in unserem Krankengut nicht nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich im Kollektiv ein leichtes Überwiegen der Männer mit 57% gegenüber den Frauen mit 43%. In einigen europäischen und amerikanischen Studien wird eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts beschrieben [7, 12, 80]. Auffällig ist jedoch die Stadienverteilung, hier liegt in den Stadien I-III ein ausgewogenes Verhältnis vor, im Stadium IV jedoch sind doppelt

so viele Männer betroffen. Eine Ursache könnte das regelmäßigeren Wahrnehmen der Vorsorgeuntersuchungen bei Frauen sein, Angaben in der Literatur waren hierzu nicht zu finden.

Autor	Altersdurchschnitt	Altersverteilung	M (in %)	W (in %)
Tomquist et al. (1982) [83]	68	k. A.	52,0	48,0
Deveney , Way (1984) [22]	67	k. A.	96,9	3,1
Pugliese et al. (1984) [66]	59	k. A.	55,7	44,3
Minton et al. (1985) [56]	58	18-84	52,9	47,1
Camunas et al. (1987) [17]	63	24-89	48,3	51,7
Ovaska et al. (1990) [60]	63	26-88	50,5	49,5
Safi and Beyer (1993) [72]	63	18-94	55,5	44,5
Bohm et al. (1993) [10]	68	k. A.	43,2	56,8
Makela (1994) [50]	63	33-81	42,6	57,4
Bergamaschi, Arnaud (1996) [6]	69	k. A.	57,9	42,1
Audisio et al. (1996) [3]	65	29-95	46,7	53,3

Tabelle 25: Studienübersicht hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung beim Rektumkarzinom im Literaturvergleich

3.1.2 Tumorstadium

Entsprechend der Häufigkeit symptomatischer Patienten fanden sich viele lokal fortgeschrittene Tumore (Tabelle 10). Bei 54,8% der Patienten war der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium (T3: 50,7%; T4: 4,2%) und in 40,9% der Fälle regional metastasiert (N1: 22,2%; N2: 14,5%; N3: 4,2%). Die Anzahl der Patienten mit initial vorliegenden Fernmetastasen (M1 oder Stadium IV) war mit 22% niedriger als in einer vergleichbaren italienischen Studie, die einen Prozentsatz von 33,3% angibt [71]. Dagegen war sie im amerikanischen Krebsregister mit nur 14,5% [80] und im Patientengut der chirurgischen Universität Erlangen mit 18,4% deutlich niedriger. Eine mögliche Ursache für diese Beobachtung könnte sein, dass bei Einweisung in größere chirurgische Kliniken ein bestimmtes Patientenkollektiv ausgewählt wird, welches nicht unbedingt für den geographischen Bezirk repräsentativ ist.

Patienten mit Rektumkarzinomen bleiben relativ lange asymptomatisch, auch wenn sie bereits Lebermetastasen entwickelt haben [13]. In der Literatur findet man Schwankungen des Prozentsatzes von Patienten mit Lebermetastasen zwischen 25-35%. Der Prozentsatz unseres Kollektivs liegt bei 19,8% und wäre damit im Vergleich zu diesen Angaben eher an der Untergrenze [13]. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte in der individuell verschiedenen Inanspruchnahme einer, zu diesem Zeitpunkt noch nicht regelhaften, Vorsorgeuntersuchung liegen.

Bei der Literaturrecherche fällt auf, dass in den meisten Studien einheitlich bei der Tumorklassifikation die UICC- Stadien verwendet wird, ohne näher auf die TNM-Verteilung einzugehen.

Es ist zu bedenken, dass während unserer Datenerhebung (1985-1995) allein 3 verschiedene, jeweils überarbeitete Versionen der Definition des TNM-Systems existierten, was Vergleiche der einzelnen Studien erschwert.

3.1.3 Begleiterkrankungen

Die Komorbidität im eigenen Kollektiv betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme 70,8%. Im Vergleich mit der Literatur gaben Lippert und Gastinger [46] ebenfalls 1995 eine Komorbidität von 72,2% an. Dagegen beschrieben Riedl, Wiebelt et al. [69] 1995 einen Prozentsatz von 33,7% und Gall [29], 1983 nur 12,7%. Im Vordergrund standen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische Lungenerkrankungen sowie Diabetes mellitus. Anhand dieser Daten wird deutlich, welche großen Schwankungen zu beobachten sind.

Betrachtet man das hohe Durchschnittsalter des eigenen Kollektivs und auch der Vergleichsliteratur, sind die hohen Prozentzahlen der Begleiterkrankungen wahrscheinlich in direktem Zusammenhang zu sehen. Zudem ist oftmals keine genaue Beschreibung oder Auflistung der als solche bezeichneten Begleiterkrankungen angegeben, was einen Vergleich erschwert.

3.1.4 Histopathologie

Alle Karzinome, die in die Auswertung gingen, waren Adenokarzinome. Dieses Ergebnis kommt dem Prozentsatz von 96,6% Adenokarzinomen in einer großen amerikanischen Studie sehr nahe [81]. Prognostisch ungünstige Siegelringkarzinome wurden in unserem Kollektiv nicht registriert.

Seltene Tumoren wie Plattenepithelkarzinome, adenosquamöse Karzinome oder das Haferzellkarzinom kamen nicht vor.

Ein histologisches Grading wurde bei all unseren Patienten durchgeführt. Undifferenzierte Karzinome (G4), die zu 80% in regionale Lymphknoten metastasieren, wurden nicht gefunden.

Schlecht differenzierte Karzinome (G3) lagen in 25% des Kollektivs vor, der größte Teil der Rektumkarzinome (75%) zeigte einen mäßigen Differenzierungsgrad (G2) mit einem relativ geringen Risiko, regional zu metastasieren. Lediglich 1% des Kollektivs wiesen einen hohen Differenzierungsgrad (G1) auf.

Bei unterschiedlichen Differenzierungsgraden innerhalb eines Tumors bestimmt immer der schlechteste hiervon die jeweilige Kategorie.

Roncucci et al. [71] belegten 1995 einen signifikanten Einfluss des Differenzierungsgrades in Verbindung mit dem TNM-Stadium als unabhängigem

Prognosefaktor auf das Überleben bei Patienten mit Rektumkarzinomen. Patienten mit G3/4-Tumoren hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25,4%, solche mit G2-Tumoren von 47,5% und solche mit G1-Tumoren von 72%.

Die Überlebensraten wurden im vorliegenden Kollektiv nach UICC ausgewertet. Fielding et al. [25] wiesen 1990 daraufhin, dass die Einteilung in Differenzierungsgrade nicht völlig uneingeschränkt für die Vereinheitlichung eines Dokumentationssystems verwendbar ist, da sie der subjektiven Einschätzung des Beobachters unterliegt.

3.1.5 Risikofaktoren

Wie in der Einleitung erwähnt, gehören ballaststoffarme Ernährung und Adipositas zu den ausgewiesenen Risikofaktoren beim kolorektalen Karzinom. Ein Vergleich unserer Daten bezüglich des jeweils ermittelten Body Mass Index mit der Literatur ist schwierig, da sich zum Body Mass Index wenige Angaben finden lassen. Jedoch existieren Angaben über eine überzufällig häufige Übergewichtigkeit bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen [46]. Als Maß wurde hier allerdings der Brocca-Index verwandt, was eine Gegenüberstellung erschwert.

Bei genauerer Betrachtung des eigenen Kollektivs fällt auf, dass 51% der Patienten als übergewichtig einzustufen sind. Lediglich 5 Patienten (3,4%) sind als untergewichtig anzusehen. Bedenkt man nun noch, dass 43 Patienten (30,4%) eine Gewichtsabnahme als Symptom angegeben hatten und bei den Untergewichtigen bereits eine Tumorkachexie vorlag, so scheint der Parameter zumindest in unserem Kollektiv auffallend zu sein. Demgegenüber muss allerdings bedacht werden, inwieweit ein erhöhter Body Mass Index in diesen Altersstufen heute als normal einzustufen ist.

Über die Essgewohnheiten bezüglich der Ballaststoffe lässt sich in unserem Kollektiv keine Aussage machen, da diese anamnestisch nicht abgefragt wurden.

3.1.6 Diagnostik, Symptomatik und Früherkennung

Die bei unseren Patienten beobachtete Erstsymptomatik (analer Blutabgang, Änderung der Stuhlgewohnheiten, Gewichtsabnahme, Verschlechterung des Allgemeinzustands, Schmerzen, Tumoranämie, Inappetenz, Meteorismus etc.) stimmt im wesentlichen mit den Angaben in der Literatur überein [65, 91, 8]. Mit einem Anteil von 68,3% stellt der anale Blutabgang eine der häufigsten Erscheinungen dar. Einige Autoren sehen mit diesem Symptom eine verbesserte Prognose einhergehen, da die Gefahr der Verschleppung der Diagnostik bei unspezifischen Symptomen häufiger ist [91]. Ebenfalls 68,3% klagten über Änderungen der Stuhlgewohnheiten.

43 Patienten (30,8%) unseres Kollektivs zeigten eine Gewichtsabnahme, jedoch in sehr unterschiedlichen Kategorien (1-12 kg). Dies ist wahrscheinlich zum einen auf den großen Anteil an fortgeschrittenen Stadien zurückzuführen, allerdings ist durch die großen Schwankungen keine wirkliche Aussage möglich.

Die Diagnose wurde nur bei zwei (1,4%) der asymptomatischen Patienten allein aufgrund eines isolierten positiven Hämokkulttests gestellt. Verschiedene Studien [1, 15, 65, 18, 51, 20] belegen, dass der Prozentsatz der Diagnose allein aufgrund des Tests sehr variiert. So werden z.B. von Cooper et al. die Entwicklung neuer Screeningmethoden, wie etwa die Rehydrierung von Stuhlproben, um die Empfindlichkeit auf okkultes Blut zu erhöhen, gefordert.

Ebenfalls nur bei zwei klinisch asymptomatischen Patienten wurde der Tumor allein durch körperliche Untersuchung bei der Vorsorgeuntersuchung gefunden. Im Gegensatz dazu wird der Anteil der tastbaren Rektumkarzinome durch die digital-rektale Untersuchung in der Literatur mit ca. 50% [65] beschrieben. Tatsächlich konnten wir dies auch durch die klinische Untersuchung bei Aufnahme bestätigen. Da über die Inanspruchnahme der Vorsorge in dieser Region keine Daten vorlagen, bleibt die Frage nach einer konsequent durchgeführten digital-rektalen Untersuchung offen.

Als weiterer Punkt fiel auf, dass wiederum zwei Patienten angaben, erst monatelang von ihrem Hausarzt wegen vermeintlicher Hämorrhoiden behandelt worden zu sein, bevor die Diagnose eines Rektumkarzinoms gestellt wurde. Sowohl Schmerzen, als auch Blutabgang wurden fatalerweise fehlinterpretiert. Ein solcher Fehler muss durch eine konsequente Diagnostik vermieden werden und unterstreicht die Wichtigkeit einer solchen.

3.1.7 Tumormarkerbestimmung (CEA)

Bei 125 (86,8%) Patienten wurde bei Erstaufnahme eine CEA-Bestimmung durchgeführt. Damit konnten bei einem Großteil der Patienten die allgemeinen Empfehlungen, schon im Rahmen des klinischen Stagings Ausgangswerte für spätere Verlaufsbeobachtungen in der Nachsorge zu bestimmen, umgesetzt werden (Delbrück et al.[20] 1995). Zwar eignet sich der CEA- ebenso wenig wie der CA 19-9- Spiegel als Screeningmethode [67]. Immerhin lag der CEA- Wert jedoch bei knapp über einem Viertel der Patienten (26,4%) über der oberen Referenzgrenze und bei 17,6% sogar dreifach höher.

3.1.8 Krankheitsdauer

Die Krankheitsdauer wurde als Zeitraum zwischen beginnender Symptomatik und stationärer Aufnahme definiert. In der vorliegenden Studie wurden Angaben von 135 der Patienten (93,8%) zu diesem Punkt erfasst. Diese gingen im Mittel nach 11 Wochen Beschwerden zum Arzt. Maximal verstrichen 120 Wochen bis zur ersten Konsultation. Der Durchschnitt liegt etwas unter dem in der Literatur zu findenden [11], hier ist jedoch zu bedenken, dass sich die meisten Daten auf das gesamte Kolon beziehen und das Rektumkarzinom im Gegensatz hierzu aufgrund der Lokalisation schon früher symptomatisch wird.

3.2 Chirurgische Therapie

3.2.1 Operationsvorbereitung

Eine orthograde Darmspülung wurde bei 139 Patienten (96,5%) durchgeführt, lediglich bei einem Patient wurden Cascara® Tabletten eingesetzt. Bei 4 (2,8%) entfiel die Darmvorbereitung aufgrund eines Notfalleingriffs. In der Literatur sehen Lippert und Gassingier [46] eine Korrelation des Anteils der Patienten ohne Darmvorbereitung (8,2%) mit der Anzahl der Notfalleingriffe (11,5%). Hier wurde jedoch das gesamte Kolon einbezogen, was an der hohen Zahl der Notfalleingriffe zu erkennen ist.

3.2.2 Antibiotische Behandlung im peri- und postoperativen Verlauf

Eine perioperative „Single-shot“-Antibiose in der Chirurgie, definiert als einmalige intravenöse perioperative Antibiotikagabe, wurde bei 135 Patienten (93,8%) unseres Kollektivs durchgeführt. Lippert und Gastingier behandelten 1995 in ihrem Kollektiv 62,7% prophylaktisch mit einem Antibiotikum, während 30,8% der Patienten erst nach Auftreten postoperativer Komplikationen entsprechend therapiert wurden. In anderen Studien [40] wird ein Rückgang der postoperativen Infektionsrate von vorher 40% auf 4-15% durch die perioperative Antibiotikagabe beschrieben. Als Empfehlung für die Wahl der Stoffklassen wurde die gleichzeitige Gabe eines Cephalosporins der 2. Generation im Hinblick auf das aerobe Keimspektrum mit Metronidazol aufgrund der in diesem Milieu häufig vorkommenden Anaerobier gegeben.

3.2.3 Perioperative Erythrozytenkonzentratgabe

In der vorliegenden Studie erhielten 29,5% der Patienten perioperativ Erythrozytenkonzentrate, da bei der Laborroutine eine Anämie festgestellt wurde. Ob dies einen Einfluss auf die Prognose der Patienten hat, wird in der Literatur sehr unterschiedlich diskutiert. Die jüngste Metaanalyse von Amato et al. [2] 1998

umfasste über 30 Studien und ergab eher einen negativen Effekt auf die Prognose, so dass die Indikation zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten streng und von Fall zu Fall zu stellen ist.

3.2.4 Operationsdringlichkeit

Im eigenen Kollektiv wurde bei 140 Patienten (97,2%) ein Elektiveingriff durchgeführt, 4 (2,8%) mussten sich einem Notfalleingriff unterziehen. In allen 4 Fällen stellte ein Ileus die Notfallindikation dar. Dies entspricht in etwa den Angaben in der Literatur. So beschrieben Lippert und Gastinger [46] einen relativ hohen Prozentsatz von 5,6% Notfalleingriffen, Gall und Hermanek [28] dagegen fanden eine niedrigere Rate (zwischen 1,3 und 2,1%).

Generell muss in dieser Hinsicht zwischen Kolon- und Rektumkarzinom unterschieden werden, da die Rate der Notfalleingriffe beim Kolonkarzinom in der Literatur [69] wesentlich höher beschrieben ist. Die Ursache liegt sicherlich in der anatomischen Lokalisation. Rektumkarzinome werden im Schnitt früher symptomatisch und besser zugänglich für therapeutische Optionen.

3.2.5 Operationstechnik

Alle Patienten unseres Kollektivs erhielten eine End-zu-End Anastomose, mittels Hand- (4,2%) oder Maschinennaht. Bei keinem der Behandelten wurde ein protektives Stoma angelegt, da dies im Erhebungszeitraum bei Rektumkarzinomen im oberen und mittleren Drittel noch nicht als Standard galt. Auch die Anlage eines Kolonpouchs zur Enddarmreservoirbildung wurde in unserem Kollektiv noch nicht durchgeführt. Dehni und Cullingham et al. [20] beschrieben 2000 nach einer Langzeitstudie die Überlegenheit der Pouchanlage gegenüber der End-zu-End Anastomose im ersten postoperativen Jahr bezüglich Stuhlfrequenz und Kontinenz.

Da nur bei 6 Patienten eine Handnaht durchgeführt wurde, lässt sich über die Unterschiede der Ergebnisse keine Aussage machen. In der Literatur beschreiben Lippert und Gastinger [45] in ihrem Kollektiv 1997 49,6% Handnähte und 41,7%

Klammernähte beim Rektumkarzinom, mit einer postoperativen Letalität von 7,1%. Auf die Unterschiede zwischen den Nahttechniken wurde nicht eingegangen. Sie beschrieben jedoch, dass der aborale Sicherheitsabstand bei der Handnaht der Anastomose bei 3,1% der Patienten 1cm oder weniger betrug, bei der Klammernahtanastomose lag der Prozentsatz bei 14%. In unserem Kollektiv lag der Sicherheitsabstand nach distal dagegen bei 8 Patienten (5,6%) bei 1cm oder weniger. Unter diesen fanden sich 3 R1-Resektionen.

In der Literatur finden sich Empfehlungen für das Rektumkarzinom nach distal einen Abstand von 1-2 cm einzuhalten [86].

Ein entscheidendes prognostisches Kriterium in der Kolonchirurgie stellt die totale mesorektale Exzision (TME) dar, die heute als Goldstandard gilt. MacFarlane et al. [49] dokumentierten 1993 eine Lokalrezidivrate von 4% nach routinemäßiger Entfernung des Mesorektums, Heald et al. [37] senkten 1995 die Lokalrezidivrate hierdurch sogar auf 2,6%. An der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen wurde 1984 die TME eingeführt und seit 1988 konsequent das Mesorektum vollständig entfernt. Dies ist sicherlich ein wesentlicher Grund dafür, dass die Lokalrezidivrate von 18,1% auf 12,8% gesenkt werden konnte.

Nachdem einzelne englische Studien signifikante, an den Chirurgen gebundene Langzeitergebnisse nach R0-Resektion festgestellt hatten, wird die Bedeutung der behandelnden Klinik im Hinblick auf die Prognose von der deutschen „Studiengruppe kolorektales Karzinom“ (SGKRR) diskutiert. Sie in einer prospektiven Studie einen signifikanten Einfluss der behandelnden Klinik auf das Langzeitergebnis nach kurativer Resektion aufzeigen [77] und weist Unterschiede verschiedener Kliniken von 12-35% nach. An der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen wurden 35% aller Rektumkarzinome durch den Klinikdirektor mit einer lokalen Rezidivrate von 11,4% operiert, 65% wurden durch Oberärzte oder Assistenten mit einer lokalen Rezidivrate von 18,8%, operiert.

Empfohlen wird weiterhin die hohe Ligatur der A. mesenterica inferior, unter der Annahme, dass so ein Überlebensvorteil durch ein geringeres Metastasierungsrisiko entstehen soll. Betrachtet man jedoch die Literatur, so konnte dies lediglich in einer Studie [34] von 1965 mit einer Patientenzahl von 175 Patienten sicher nachgewiesen werden.

Ähnlich verhält es sich mit der - in vielen operativen Zentren heute standardmäßig durchgeführten - radikalen Lymphadenektomie. Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte bisher nicht gezeigt werden, jedoch postulierten neuere Studien [43] eine höhere postoperative Komplikationsrate. Andererseits erhärtet die minutiöse histologische Aufarbeitung der Lymphknoten die differenzierte Indikationsstellung zu einer anschließenden adjuvanten Therapie.

3.2.6 Postoperative Komplikationen

Insgesamt traten bei 27 Patienten (18,2%) postoperative Komplikationen auf. Im Literaturvergleich liegt der Prozentsatz deutlich niedriger als in anderen Studien. So beschrieben Lippert und Gastinger [46] eine Morbidität von 32,6%; Riedl, et al. [69] stellten eine Komplikationsrate von 26,1% fest. In allen diesen großen Studien beziehen sich die Daten jedoch auf das gesamte kolorektale Karzinom. Riedl et al. [69] zeigten 1995 einen signifikanten Anstieg der Komplikationsrate nach Notfalleingriffen. Hierzu fehlt uns die Vergleichsmöglichkeit, da in unserem Kollektiv lediglich vier Patienten einen Notfalleingriff erhielten.

Bei den unspezifischen Komplikationen führen in der Literatur [46, 69] häufig kardiale Probleme. In unserem Kollektiv war die häufigste Komplikation die Pneumonie, gefolgt von thrombo-embolischen Geschehen. Im Vergleich zur Literatur fällt bei unseren Daten eine hohe Rate an Reoperationen auf, ursächlich kommen hier das Alter und die Komorbidität in Betracht. Zusätzlich scheinen in unserem Kollektiv weniger unspezifische Komplikationen vorzuliegen. Da der hohe Prozentsatz an Wundheilungsstörungen und Anastomoseninsuffizienz auffällt, erscheint hier innerhalb der Klinik eine genauere Überprüfung der Bedingungen indiziert.

Spezifische Komplikationen	Gall und Hermanek, 1992 [28] [in %]	Riedl, wiebelt et al. 1995 [69] [in %]	Lippert und Gastinger, 1995 [46] [in %]	Eigenes Kollektiv, 2000 [in %]
Reoperation	k. A.	k. A.	3,2	16,6
Wundheilungsstörungen	4,1	10,6	8,5	17,4
Bauchwanddehiszenz	k. A.	6,1	1,4	k. A.
Ileus	2,0	6,4	1,8	1,4
Stenose	k. A.	0,3	k. A.	3,4
Blutung	0,6	1,8	1,8	k. A.
Anastomoseninsuffizienz	k. A.	5,8	8,2	15,3

Tabelle 26: Spezifische postoperative Komplikationen im Literaturvergleich

Unspezifische Komplikationen	Lippert und Gastinger, 1995 [46] [in %]	Riedl, et al. , 1995 [69] [in %]	Eigenes Kollektiv, 2000 [%]
Kardial	9,0	11,0	k. A.
Pulmonal	3,7	k. A.	3,4
Renal	1,3	10,2	k. A.
Thrombose	2,0	k. A.	2,7
Embolie	2,0	k. A.	2,7

Tabelle 27: Unspezifische postoperative Komplikationen im Literaturvergleich

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Resektionsrate

Da die Resektion als Einschlusskriterium für die Untersuchung galt, konnte keine Resektionsrate ermittelt werden.

In der Literatur werden die Resektionsraten [28, 29] mit über 90% beschrieben.

3.3.2 Kurative Resektion

Der Anteil der kurativen Resektionen lag bei 80,4%. In der chirurgischen Klinik Erlangen [29] wurde ein vergleichbarer Prozentsatz von 78,7% ermittelt.

In einer Studie an der Universität Aberdeen, die an den Aberdeen General Hospitals durchgeführt wurde, wird eine Resektionsrate von kurativen Eingriffen mit nur 61% für kolorektale Karzinome beschrieben, die damit deutlich niedriger als unsere Rate ist [35].

3.3.3 Palliative Resektion

Bei 28 Patienten (19,6%) unseres Kollektivs wurde eine nicht kurative Resektion durchgeführt. In einer prospektiven Multicenterstudie beschrieben Hermanek, et al. [39] den Anteil der palliativen Resektionen mit 16,2%.

Das Patientengut großer chirurgischer Kliniken scheint insoweit einer gewissen Negativselektion zu unterliegen, als hier eine überdurchschnittliche Zahl an Patienten überwiesen wird, die vom Stadium der Erkrankung und vom Allgemeinzustand eher eine erhöhte Komorbidität und somit eine schlechtere Prognose aufweisen.

Ältere Patienten mit therapielimitierenden Zusatzerkrankungen lehnen häufig eine Überweisung ab.

3.3.4 Perioperative Letalität

In unserem Kollektiv wurde die perioperative Letalität als 30 Tage- Letalität definiert. Die Sterberate betrug mit 4 Patienten 2,8%. Dies entspricht den Daten im Vergleich mit der Literatur (Tabelle 27).

Vergleichend sollte man die Studien heranziehen, die lediglich das Rektumkarzinom behandeln, da die postoperative Letalität mit der Anzahl der Notfalleingriffe steigt und diese beim Kolonkarzinom häufiger sind [28]. Zudem sieht man an unseren Prozentzahlen deutlich die Schwankungen, denen die Statistik bei einer relativ kleinen Stichprobe (n=144) unterliegt.

Die Ursachen der Letalität in unserem Kollektiv spiegeln ebenfalls die in der Literatur genannten Gründe wieder. Hierzu gehören die Thrombose mit anschließender Lungenembolie, die Sepsis aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz und das Herz-Kreislaufversagen aufgrund der Kachexie.

Riedl et al. [69] beschrieben 1996 zusätzlich die steigende Letalitätsrate in Abhängigkeit vom Resektionsgrad.

Autor	Patientenzahl	Letalität [in %]
	Lokalisation	
Safi et al.[73]	680 Rektum	2,6
Riedl et al.[69]	R0= 887 ; R1= 35 ; R2= 131 Rektum	3,3; 3; 7,6
Lippert, Gastinger [45]	1933 Kolon und Rektum	7,1
Eigenes Kollektiv	144 Rektum	2,8

Tabelle 28: Perioperative Letalität im Literaturvergleich

3.3.5 Lokalrezidiv

Im eigenen Kollektiv stellten wir bei 42 Patienten (29,1%) ein Lokalrezidiv fest. Der Prozentsatz stimmt in etwa mit der Literatur überein, wenn man den zeitlichen Zusammenhang berücksichtigt und die Leitlinien, unter denen in der Zeit von 1985-1995 operiert wurde. Die Prognose wird entscheidend vom Auftreten eines Lokalrezidivs bestimmt [73].

Die Häufigkeit des Auftretens von lokalen Rezidiven beim Rektumkarzinom und die Prognose wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen die Lokalisation des Primärtumors, die Operationsmethode, sowie Stadium und Differenzierungsgrad.

Nach Pollard et al. [63] und Safi [73] entstehen im ersten Nachbeobachtungsjahr 70-80% aller Rezidive, über 80% treten innerhalb des zweiten Jahres und bis nahezu 100% innerhalb der ersten fünf Jahre postoperativ auf [28]

Im eigenen Kollektiv konnten diese Angaben nicht bestätigt werden. Im ersten Beobachtungsjahr traten 23,8% der Rezidive auf und im zweiten 62%. Eine Abhängigkeit von Lokalisation und Differenzierungsgrad konnte in unserem Kollektiv nicht gezeigt werden. Dies könnte auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass in dieser Arbeit nur das obere und untere Drittel des Rektums behandelt wurde. Insgesamt findet man aufgrund der Problematik des Absetzungsrandes bei Karzinomen im unteren Drittel eine höhere Rezidivrate (Tabelle 29).

Autor	Tumorlokalisation	Rezidivrate [in %]
Gall und Hermanek [63]	Oberes Rektumdrittel	5-22,4
	Mittleres Rektumdrittel	14,4-28,7
	Unteres Rektumdrittel	16-29,2
Safi [73]	Oberes Rektumdrittel	0-20
	Mittleres Rektumdrittel	3-37
	Unteres Rektumdrittel	15-39

Tabelle 29: Abhängigkeit der Lokalrezidivrate von der Tumorlokalisation im Literaturvergleich

Autor	Tumorlokalisation	Tumorstadium	Rezidivrate [in %]
Gall und Hermanek [63]	Kolorektal	UICC I	4,6-12,6
		UICC II	12,2-31,8
		UICC III	17,4-38,3
Safi [73]	Rektum	UICC I	5
		UICC II	20
		UICC III	34

Tabelle 30: Abhängigkeit der Lokalrezidivrate vom Tumorstadium im Literaturvergleich

3.3.6 Gesamtletalität und Überlebensrate

In dem Beobachtungszeitraum (bis 31.10.2000) verstarben 84 Patienten (58,%) 61 (42%) verstarben tumorassoziiert, 23 (16%) nicht tumorassoziiert. Bezogen auf das Tumorstadium ergab sich im eigenen Kollektiv eine prozentuale Verteilung für UICC I von 16,3%, für Stadium II 47,6%, Stadium III 59,4% und Stadium IV 89,3%. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 49,7% im Gesamtkollektiv.

Die 5-Jahres-Überlebensrate für das Stadium I berechnete sich dabei mit 79,1%, für Stadium II mit 52,4%, für Stadium III mit 48,4% und Stadium IV mit 19,2%. Die 5-Jahresüberlebensrate zeigt eine signifikante Stadienabhängigkeit ($p=0,0001$), hier decken sich tendenziell die eigenen Daten und die Angaben in der Literatur, allerdings fällt auf, dass die Überlebenszeit des Stadiums II geringer und die des Stadiums IV höher ist, was ursächlich mit den Schwankungen der Prozentzahlen aufgrund eines relativ kleinen Kollektivs zusammenhängen könnte.. So beschrieb z.B. Safi [73] 1996 für das Rektumkarzinom im Stadium I: 88-99%, Stadium II: 67-80%, Stadium III: 37-43% und Stadium IV: 0-8%.

Autor	Lokalisation	Tumorstadium	5-J-Ü [in %]
Safi [73]	Rektum	UICC I	88-99
		UICC II	67-80
		UICC III	37-43
		UICC IV	0-8
Preis, Dornoff et al.[64]	Rektum	UICC I	88
		UICC II	79
		UICC III	29
		UICC IV	4
Eigenes Kollektiv	Rektum	UICC I	79,1
		UICC II	52,4
		UICC III	48,4
		UICC IV	19,2

Tabelle 31: Stadienabhängige Letalität im Literaturvergleich

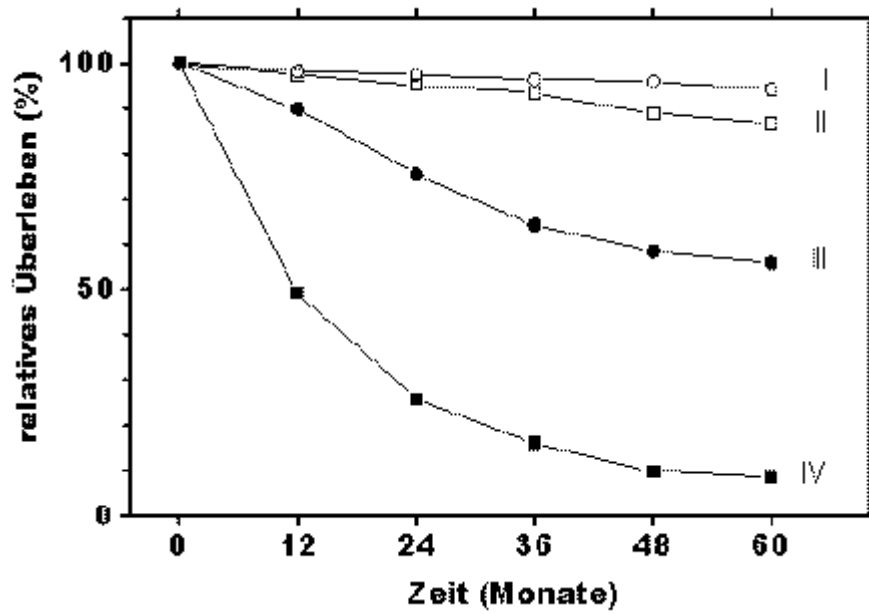


Abbildung 15: Überlebens-Kurven nach dem Cutler-Ederer-Verfahren
von 2659 Patienten mit Kolon-Karzinom der UICC-Stadien I bis IV [15]

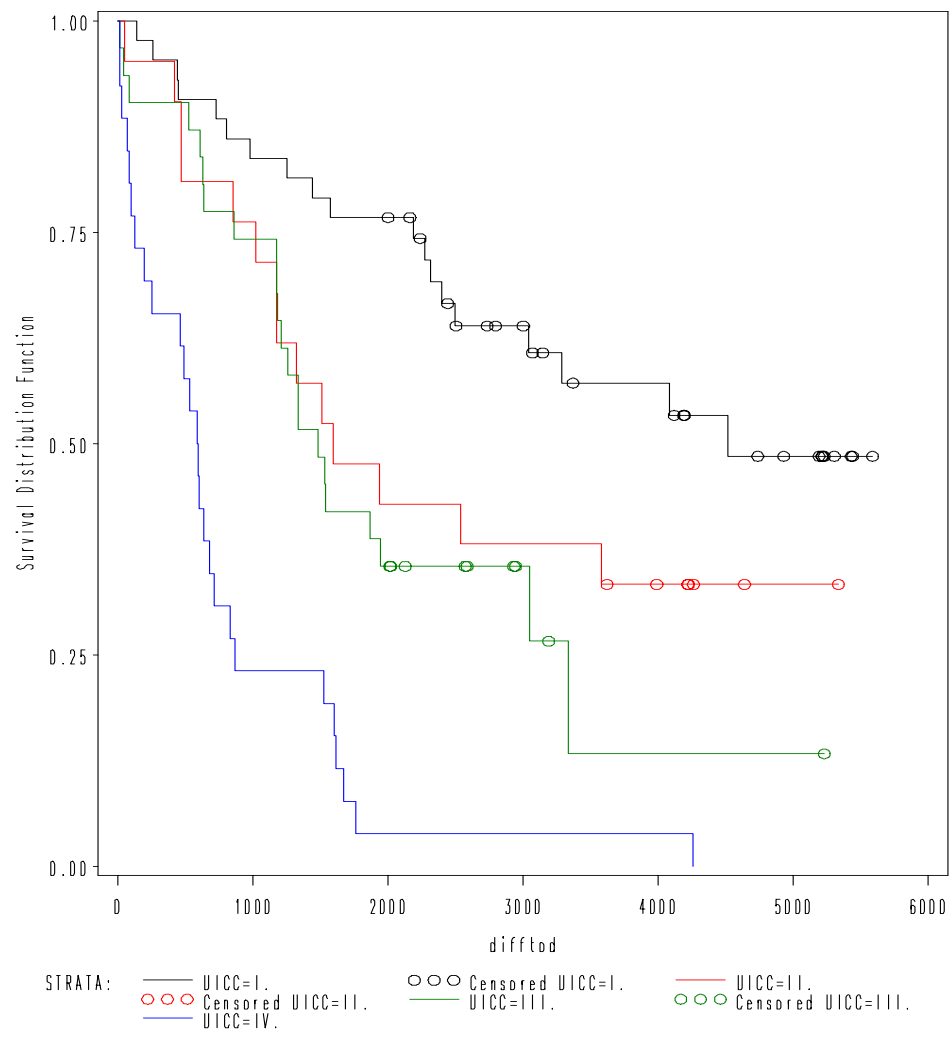


Abbildung 16: Tumorassoziiertes Versterben der Patienten nach UICC-Stadien in Tagen im eigenen Kollektiv nach Kaplan-Maier

3.3.7 Filialisierung

Von unserem Gesamtkollektiv wiesen 11,8% eine Fernmetastasierung auf. Bei der Betrachtung der Daten fällt vergleichbar mit der Literatur eine Stadienabhängigkeit auf ($p=0,0004$). Im Stadium I zeigte kein Patient eine Fernmetastasierung, im Stadium II 4,35%, im Stadium III 17,1% und im Stadium IV 33,3%.

Innerhalb der Metastasen stellen Lungen- (8,3%) gefolgt von Lebermetastasen (7%) die häufigsten Lokalisationen dar. Seltener kamen Lymphknoten-, Knochen- und Bauchfellmetastasen vor.

Die Prognose des Rektumkarzinoms wird, ebenso wie vom Auftreten eines Lokalrezidivs, von der Fernmetastasierung bestimmt.

Autor	Lokalisation	Fernmetastasen	Isolierte Lymphknotenmetastasen
		[%]	[%]
Lippert und Gastinger [46]	Kolorektal	19,1	20,0
Riedl, Wiebelt [69]	Kolorektal	22,6	30,3
Eigenes Kollektiv	Rektum	11,8	2,1

Tabelle 32: Tumorprogressionen im Literaturvergleich

3.4 Chemo-Strahlentherapie

Eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie besteht nach den Empfehlungen einer deutschen Konsensuskonferenz bei lokal fortgeschrittenen (T3, T4) oder regionär metastasierten Rektumkarzinomen nach R0- Resektion des Primärtumors und bei Fehlen von Fernmetastasen [62].

Insgesamt gibt es seit mehr als 30 Jahren zahlreiche Versuche, durch eine zusätzliche nicht operative Behandlung die Prognose zu verbessern [54]. 1990 konnten auf der Basis von prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studien allgemeine Behandlungsempfehlungen bezüglich der adjuvanten Therapie veröffentlicht werden, die seither zunehmend Anwendung finden [57] und entsprechend den neueren Daten aktualisiert wurden.

In einer zwischen 1984 und 1986, also vor der Vereinheitlichung der Empfehlungen durchgeführten Multizenterstudie der SGKRK, lag der Anteil der Patienten, die tatsächlich eine adjuvante Therapie erhielten, lediglich bei 13,5 % [38]. Die Empfehlungen zur adjuvanten Therapie begannen sich zu Beginn der 90er Jahre durchzusetzen. Dafür sprechen auch die Ergebnisse im amerikanischen Krebsregister, wenn man betrachtet, dass Patienten der Stadien I und II, die im Jahre 1990 operiert wurden, kurativen Resektionen zugeführt wurden. In diesem Kollektiv erhielten von 5029 behandelten Patienten 2822 (56%) eine sog. multimodale Therapie, d.h. neben der Operation entweder eine Radiatio oder eine Chemotherapie oder Radiochemotherapie, die einer adjuvanten Therapie entspricht.

Auf alle Stadien bezogen hat der Anteil der Patienten, die eine solche Therapie erhielten in den Jahren von 1985-1990 stetig zugenommen [80].

Ordnet man unsere Studie in diesen zeitlichen Zusammenhang ein, so lässt sich die Aussage treffen, dass in unserem Kollektiv die allgemeingültigen Empfehlungen zur adjuvanten Therapie, die zu Beginn der neunziger Jahre in Amerika und später in Deutschland formuliert wurden, zu einem recht hohen Anteil in die Therapiepläne eingingen.

Im eigenen Kollektiv erhielten 27 Patienten (18,8%) eine Chemotherapie. Hier lag zu 62,9% eine R0- Resektion vor, 11,1% waren R1- reseziert und 25,9% R2. Auf die Stadien verteilt entsprach dies 12% der Patienten mit Stadium II, 29,7% mit Stadium III und 41,9% mit Stadium IV.

Von den Patienten, die eine Chemotherapie erhielten verstarben 84% tumorassoziiert. 40,74% entwickelten Metastasen und 37,1% ein Lokalrezidiv. Eine Signifikanz zeigte hier das Alter der Patienten, so waren die Patienten mit Chemo- oder Strahlentherapie im Mittel 11 Jahre jünger als die ohne ($p=0,0001$). Eine Strahlentherapie erhielten 21 Patienten (14,6%) Zu 80,1% lagen R0-Resektionen vor, 9,5% R1- und 9,5% R2- Resektionen, die Stadieneinteilung dieser Patienten ergab 1,96% in Stadium I, 20% im Stadium II, 32,4% im Stadium III und 9,7% im Stadium IV.

73,7% der bestrahlten Patienten verstarben tumorassoziiert. 20% entwickelten Fernmetastasen und 55% ein Lokalrezidiv.

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 41,7% bei den Patienten mit Chemo- und /oder Strahlentherapie, im Vergleich zu den Patienten, die keine solche Therapie erhielten und eine Überlebensrate von 60 % zeigten. Das heißt die Patienten mit Chemo- oder Strahlentherapie verstarben signifikant ($p=0,0001$) früher tumorassoziiert als Patienten ohne zusätzliche Therapie. Eine Erklärung hierfür ist sicherlich die Tatsache, dass überwiegend höhere Tumorstadien mit einer adjuvanten oder palliativen Therapie behandelt wurden, die per se mit einer schlechteren Prognose einhergehen.

Zur Interpretation der Daten fehlen Vergleichswerte in der Literatur, da sich die meisten Studien ausschließlich mit R0-Resektionen befassen [28, 38]. Zudem ist bei einer so kleinen Stichprobe und Fehlen einer Kontrollgruppe nur explorativ eine statistische Aussage zu machen. Grundsätzlich ist zu bedenken, dass sich die adjuvante Therapie zu Beginn der Studie noch in einem frühen Anfangsstadium befand und sich deren Vorteil erst im Laufe der 90er Jahre zeigte

Trotz unserer Ergebnisse belegen Studien, die herausfanden, dass okkulte Mikrometastasen in 23% der Fälle nach vermeintlichen R0- Resektionen zu Organmetastasen führen [35], die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie. Schmoll [75] nennt sogar Prozentsätze zwischen 50-70% für Metastasen und Lokalrezidiv nach R0- Resektion im Stadium II oder III.

Empfohlen als Standard der adjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom wird eine Kombination von postoperativer Radiatio und Chemotherapie (RCT) mit 5-FU als Bolusapplikation während sowie nach der Radiatio [75]. Moertel et al. [58] wiesen 1994 daraufhin, dass im Tierversuch 5-FU die Effektivität der Bestrahlung erhöht und dass daher eine kontinuierliche Infusion zusätzlich zur Bolusgabe eine

noch höhere Wirksamkeit der Bestrahlung zur Folge haben könnte. Sollte eine Radiatio aus medizinischen oder sozialen Gründen nicht durchgeführt werden können, so wird zumindest eine adjuvante Chemotherapie empfohlen [75].

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine alleinige Bestrahlung keinen Einfluss auf das Überleben hat, sondern lediglich das Risiko ein Lokalrezidiv zu entwickeln, senkt [75]. Ein signifikanter Effekt in bezug auf die Verringerung der lokoregionären Rezidive konnte in einzelnen Studien für die präoperative, also neoadjuvante Radiatio nachgewiesen werden [75].

Im Bezug auf eine palliative systemische Chemotherapie besteht in der Literatur Uneinigkeit, ob ein Überlebensvorteil besteht [87]. Einige Autoren sehen erst in der Progredienz der Metastasen und dem Auftreten von Symptomen eine Indikation [87], wohingegen Bumm et al.[14] betonen, dass der sofortige Beginn einer Chemotherapie nach Auftreten von Metastasen längere Überlebenszeiten und einen dauerhaft guten Allgemeinzustand bewirken.

Die Entscheidung sollte individuell abhängig von Faktoren wie Begleiterkrankungen und Motivation der Patienten getroffen werden.

4. Zusammenfassung

Vom 01.01.1985 bis 31.12.1995 wurden 144 Patienten wegen eines Rektumkarzinoms im oberen und mittleren Drittel behandelt. Bei allen Patienten wurde eine Rektumresektion durchgeführt. Ziel der Arbeit war eine kritische Qualitätskontrolle der Therapie des Rektumkarzinoms am Klinikum Offenbach mittels Langzeitergebnissen. Vergleichend wurde die chirurgische Therapie mit und ohne zusätzliche Chemo- und Strahlentherapie gegenübergestellt.

In unserem Krankengut fanden sich 82 Männer (57%) und 62 Frauen (43%). Der Altersdurchschnitt betrug 66 Jahre. Die Altersgrenzen lagen bei 38 und 98 Jahren.

Bei 116 (80,6%) Patienten konnte eine R0-Resektion durchgeführt werden, 18 (12,5%) erhielten eine R1-Resektion und 10 (6,9%) der Therapierten eine R2-Resektion.

Die Gesamtletalität innerhalb des Kollektivs betrug bis zum 31.10.2000 58,3%. Bei 61 (42%) der Behandelten war das Versterben mit dem primären Tumorleiden in Zusammenhang zu bringen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug insgesamt 49,7%. Hier konnten wir eine deutliche Stadienabhängigkeit erkennen.

Die perioperative Letalität, die bezüglich einer 30-Tage-Letalitätsgrenze ermittelt wurde, verzeichnete eine Rate von 2,8%. Todesursachen waren Sepsis, Thrombosen und tumorbedingtes HerzKreislaufversagen.

Eine Tumorprogression erlitten insgesamt 59 (41%) der Behandelten. Eine Fernmetastasierung wiesen nach 5 Jahren 17 (11,8%) Patienten auf, Lokalrezidive wurden bei 42 (29,1%) aus unserem Kollektiv beobachtet.

Einer Chemotherapie unterzogen sich 27 (18,8%) Patienten. Auf die Stadien verteilt entsprach dies 12% der Behandelten mit Stadium II, 29,7% mit

Stadium III und 41,9% mit Stadium IV. Von diesen verstarben 21 (84%) tumorassoziiert. Bei 11 (40,7%) Therapierten lag eine Fernmetastasierung vor, 10 (37,1%) litten zum Zeitpunkt des Todes an einem Lokalrezidiv.

Strahlentherapeutisch wurden 21 (14,6%) Patienten des Kollektivs behandelt. Die Stadieneinteilung dieser Patienten zeigte 1,9% in Stadium I, 20% im Stadium II, 32,4% im Stadium III und 9,7% im Stadium IV. Von diesen verstarben 14 Patienten tumorassoziiert. Bei 4 Patienten lag eine Fernmetastasierung vor, 11 erlitten ein Lokalrezidiv.

Unserer Ergebnisse konnten die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie noch nicht belegen, da sich diese zum Zeitpunkt der Studie gerade erst etablierte und somit unsere Stichproben mit einer zu geringen Anzahl von Behandelten keine Schlussfolgerungen zuließen

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war statistisch nur eine rein explorative Aussage möglich. Ziel folgender Studien sollte, zur Steigerung der Qualität, eine prospektive Datenerfassung sein

Literatur

1. Alquist DA, Wienand HS, Moertel CG, McGill DB, Loprinzi CL, O'Connell MJ, Maillard JA, Gerstner JB, Pandya ., Ellefson D (1993) Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia. A prospective study using hemocult and hemoquant tests. JAMA 269: 1262-1267
2. Amato AC, Williams NS (1993) Are allogeneic blood transfusions acceptable in elective surgery in colorectal carcinoma? European J. of cancer 35: 352
3. Audisio RA, Setti-Carraro P, Segala M. et al. (1996) Follow-up in colorectal cancer patients: a cost benefit analysis. Ann Surg Oncol 3: 349-57
4. Audisio RA, Veronesi P, Ferrario L, Cipolla C , Andreoni B, Aapro MS (1997) Elective surgery for gastrointestinal tumours in the elderly. Ann Oncol. 8: 317-326
5. Becker M, et al.(2001) Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. Springer Verlag
3. Auflage
6. Bergamaschi R, Arnaud, JP (1996) Routine compared with non scheduled follow-up of patients with "curative" surgery for colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 3: 464-9
7. Berge T, Ekelund G, Mellner G, Phil B, Wenckert A (1973) Carcinoma of the colon and rectum in a defined population. An epidemiological, clinical and postmortem investigation of colorectal carcinoma and coexisting benign polyps in Malmö, Sweden Acta Chir. Scand 428: 1-86
8. Berger H, Gerbes A, Harms J, Helmberger Th, Krämling HJ, Roder JD, Schalhorn A, Wiebecke B (1997) Primäre und sekundäre Lebermalignome. In: Tumorzentrum München an den medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilian Universität, Hrsg. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge gastrointestinaler Tumoren. München 165-171
9. Block G, Patterson B, Subar A (1992) Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. Nutr Cancer 18: 1-29

10. Bohm B, Schwenk W, Hucke HP, Stick W (1993) Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma?
Dis Colon Rectum 36: 280-6
11. Bokelmann D, Drüner H, Schulz U (1972) Klinik und Prognose der Kolon und Rektumkarzinome. Deutsch. Med. Wschr. 97:1590
12. Boing H, Wahrendorf J (1991) Epidemiologie kolorektaler Karzinome. Internist 32: 306-314
13. Broelsch CE (1995) Lebermetastasen- welche chirurgische Behandlung. In: Schmiegel W., Nauck M., Petrasch S., Hrsg. 1. Winterkurs Deutsche Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten (DGSV)/ Arbeitsgemeinschaft Gastroenterologische Onkologie (AGO). Kolorektales Karzinom. Bochum: Ruhr Universität Bochum 135-145
14. Bumm R, Busch M, Feldmann HJ, Gross M, Hallfeldt K, Huber FT, Jantschek P, Kühl M, Lersch C, Müller Ch, Roder JD, Sackmann M, Sander R, Schalhorn A, Siebeck M, Staimmer D, Wiebeke B, Zoller WG (1997) Rektumkarzinome. In: Tumorzentrum München an den Fakultäten der Ludwig-Maximilians Universität, Hrsg. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Gastrointestinaler Tumoren. München: Tumorzentrum München 263-267
15. Bumm R, Gross M, Günther B, Huber FT, Janetschek P, Kühl M, Lersch C, Roder JD, Sackmann M, Sander R, Schalhorn A, Siebeck M, Waldner H, Weber B, Zoller WG (1997) Kolonkarzinome. In: Tumorzentrum München an den medizinischen Fakultäten der Ludwigs-Maximilians Universität, Hrsg. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Gastrointestinale Tumoren. München: Tumorzentrum München 235-258
16. Calle EE, Hiraclie-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW (1995) Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. J.Natl Cancer Inst 87: 517-523
17. Camunas J, Enriquez JM, Devesa JM, Morales V, Millan I (1991) Value of follow-up in the management of recurrent colorectal cancer. Eur J Surg Oncol 17: 530-5
18. Church TR, Ederer F, Mandel JS (1997) Fecal occult blood screening in the minnesota study: sensitivity of the screening test. J Natl Cancer Inst 89: 1440-1448
19. Clasen M, Diehl V, Kochsieck K (1994) Lehrbuch der inneren Medizin 11: 623-626

20. Cooper GS., Yuan Z., Landefeld CS., Johanson JF, Rimm AA (1995)
A national population-based study of incidence of colorectal cancer and age. *Cancer* 75: 775-781
21. Delbrück et al.(1995) Rehabilitation und Nachsorge beim
Rektumkarzinom. *Onkologe* 1: 48-56
22. Deveney KE, Way LW (1984) Follow-up of patients with colorectal
cancer. *Am Surg* 148: 717-22
23. Dippold W, Heike M, Wölfel T, Meyer zum Büschenfelde KH (1995)
Adjuvante Therapie kolorektaler Karzinome:
Chemotherapie/Immuntherapie. In : Schmiegel W, Nauck M, Petrasch S,
Hrsg. 1. Winterkurs Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten (DGSV)/ Arbeitsgemeinschaft
Gastroenterologische Onkologie (AGO). *Kolorektales Karzinom*.
Bochum: Ruhr-Universität Bochum 100-110
24. Fernandez E, La Vecchia C, D'Avanzo B, Franceschi S, Negri E, Parazzini
F (1996) Oral contraceptives, hormone replacement therapy and the risk of
colorectal cancer. *British Journal of Cancer* 73: 1431-1435
25. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle
JD, Hermanek P, Jass JR, Newland RC (1991)
Clinicopathological staging for colorectal cancer an international
documentation system (IDS) and an international comprehensive
anatomical terminology (ICAT).
J. Gastroenterol Hepatol 6: 325-344
26. Fischbach W (1995) Palliative Chemotherapie. Welche Therapie ist
sinnvoll. In: Schmiegel W, Nauck M, Petrasch S, Hrsg. 1. Winterkurs
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs und
Stoffwechselerkrankungen(DGSV)/Arbeitsgemeinschaft
Gastroenterologische Onkologie (AGO). *Kolorektales Karzinom*.
Bochum: Ruhr-Universität Bochum 146-154
27. Franceschi S, La Vecchia C (1994) Alcohol and the risk of cancer of the
stomach and colon-rectum. *Dig Dis* 12: 276-289
28. Gall FP, Hermanek P (1992) Wandel und derzeitiger Stand der
chirurgischen Behandlung des kolorektalen Carcinoms. *Chirurg* 63: 227-
234
29. Gall P (1983) Risiken der chirurgischen Behandlung der Krebskrankheit
am Beispiel des kolorektalen Karzinoms. *Langenbecks Arch. Chir* 316:
283

30. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE, Hennekens CH (1993) Low dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst* 85: 1220-1224
31. Gerhardsson De Verdier M, Hagman U, Peters RK, Steineck G, Övervik E (1990) Meat, cooking and methods and colorectal cancer : A case-referent study in Stockholm. *Int J Cancer* 49: 520-525
32. Gerhardsson De Verdier M, Hagman U, Rieger A, Norell S (1991) Physical activity and colon cancer: A case-referent study in Stockholm. *Int J Cancer* 46: 985-989
33. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC (1995) Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 87(4): 265-73
34. Grinnel RS (1965) Results of Ligation of inferior mesenteric artery at the aorta in resections of carcinoma of the descending and sigmoid colon and rectum. *Surg. Gynecol. Obstet* 120: 1031
35. Gordon NLM, Dawson AA, Benett B, Innes G, Eremin O, Jones PF (1993) Outcome in colorectal adenocarcinoma: two seven-year studies of a population. *Br Med J* 307: 707-710
36. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ (1996) For ECOG, SWOG & CALGB: Fluorouracil, leucovorin and levamisole adjuvant therapy for colon cancer: preliminary results of INT-0089. *ASCO Proc* 15: 486, p 211
37. Heald RJ (1995) Rectal cancer. The surgical options. *Eur J Cancer* 31A: 1189
38. Hermanek P, Junginger T, Hossfeld K, Müller P, Fölsch R (1999) Nachsorge und Rehabilitation bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren. *Dt Ärztebl* 33: 1540
39. Hermanek P, Mansmann U, Staimmer D, Riedl S (2000) The German Experience: The Surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer surgery. *Surg Oncol Clin N Am* 9: 33
40. Hohenberger P, Schlag P, Kretschmar U, Herfarth, C (1991) Das regionäre Lymphknotenrezidiv beim kolorektalen Karzinom. *Chirurg* 62: 110
41. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators (S.Marsoni) (1995) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet*, 1995; 345:939-944.

42. Köckerling F, Reymond M A, Altendorf-Hofmann A, Dworak O, Hohenberger W (1998) Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival in rectal cancer. *J Clin Oncol* 16: 324-329.
43. Köhler L, Fischer F, Troidl H (1997) Standards bei der kolorektalen Karzinomchirurgie- ein Mythos? *Zentralbl. Chir* 122:1120
44. Köhne-Wömper CH, Schmoll HJ (1995) Therapiestudien zur adjuvanten und palliativen Therapie. *Onkologie* 1: 57-60
45. Lippert H., Gastinger I (1997) Ergebnisse einer multizentrischen Studie in der Kolonchirurgie zur Qualitätserfassung. *Zentralbl Chir* 122: 18
46. Lippert H., Gastinger I (1995) Die chirurgische Qualitätssicherung am Beispiel der operativen Therapie des kolorektalen Karzinoms . *Der Chirurg* 66: 344
47. Longecker M P, Gerhardsson De Verdier M., Frumkin H, Carpenter C (1995) A case-control study of physical activity in relation to risk of cancer of the right colon and rectum men. *Int J Epidemiol* 24: 42-50
48. Lynch HT, Fusaro RM, Lynch J (1995) Hereditary cancer in adults. *Cancer Detection and Prevention* 19:(3) 219-233
49. MacFarlane JK, Ryall RDH., Heald RJ (1993) Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 341: 457-460
50. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI (1995) Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 130: 1062-7
51. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM., Ederer F (1993) Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal blood. *New England J* 328: 1365-1371
52. McCue JL, Sheffield JP, Phillips RKS (1995) Adjuvant radiotherapy and anastomosis in rectal cancer-disturbing evidence from animal studies. *Dis Colon Rectum* 38: 152-158
53. Mellemkjaer L, Olsen JH, Frisch M, Johannsen Ch, Gridley G McLaughlin (1995) Cancer in patients with ulcerative colitis. *Int J Cancer* 60: 330-333
54. Metzger, J (1994) Adjuvante Therapie bei kolorektalen Karzinomen. *Dtsch Med Wschr* 119: 1663-1668

55. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny M, Enker WE, Kelsen DP, Saltz L, Frankel RN (1993) The efficacy of preoperative 5-fluorouracil, high-dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer* 71: 3486-3491
56. Minton JP, Hoehn JL, Gerber DM, et al. (1985) Results of a 400 patient carcinoembryonic antigen second look colorectal cancer study. *Cancer* 55: 1284-90
57. Moertel C (1990) Levamisol and fluorouracil for adjuvant therapy of resected coloncarcinoma. *New England J Med* 322: 352
58. Moertel CG (1994) Chemotherapy for colorectal cancer. *New England J Med* 330: 1136-1141
59. Newcomb PA, Storer B (1995) Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 87 14: 1067-1071
60. Ovaska J, Jarvinen H, Kujari H, Pertilla I, Mecklin JP (1990) Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma. *Am Surg* 159: 593-6
61. Petrasch S, Nauck M, Schmiegel W (1995) Rektumkarzinom: Früherkennung und Diagnostik. *Onkologe* 1: 10-17
62. Pichlmaier H, Hossfeld K, Sauer R (1994) Adjuvante Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinom. *Dtsch. Ärztebl* 91: B-1688-1690
63. Pollard SG, Mcfarlane R, Everett WG (1989) Surgery for recurrent colorectal carcinoma- is it worth while? *Ann R Coll Surg Eng* 71: 293
64. Preiss C, Dorndorf W, Hagmann FG, Schmieder A (2000) *Onkologie 2000 Empfehlungen zur Therapie*. München-Bern-Wien-New York, Zuckerschwerdt
65. Prokop A, Tübergen D, Pichlmaier H (1991) Chirurgische Therapie des kolorektalen Karzinoms. *Internist* 32: 335-347
66. Pugliese V, Aste H, Saccomanno S et al. (1984) Outcome of follow-up programs in patients previously resected for colorectal cancer. *Tumori* 70: 203-8
67. Ramadori, G (1995) Staging kolorektaler Karzinome. In Schmiegel W., Nauck M., Petrasch S., Hrsg..1. Winterkurs Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) Arbeitsgemeinschaft Gastroenterologische Onkologie (AGO). *Kolorektales Karzinom*. Bochum Ruhr-Universität Bochum 37-50

68. Riede, U-N, Schäfer H-E, Krekeler GR (1993) In: Riede UN, Schäfer HE., Hrsg. Allgemeine und spezielle Pathologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag 4: 660-739
69. Riedl S, Wiebelt H, Bergmann U, Hermanek P (1995) Postoperative complications and fatalities in surgical therapy of colon carcinoma. Results of the german multycenter study by the colorectal carcinoma study group. Chirurg 66: 597
70. Riethmüller G, Holz E, Schlimok G, Schmiegel R, Raab K, Höffken R, Gruber R., Pichlmair H, Hirche H, Pichlmayr R (1996) Monoclonal antibody (MAB) adjuvant therapy of Dukes C colorectal carcinoma: 7-year update of a prospective randomized trial. ASCO Proc 15: 1385
71. Roncucci, L, Fante R, Losi L, Di Gregorio C, Micheli A, Benfatti P, Madenis N, Gavazzi D, Cassinadri MT, Lauriola P, Ponz de Leon M (1996) Survival for colon and rectal cancer in a population based cancer registry. Eur J Cancer 32 A: 295-302
72. Safi F, Beyer HG (1993) The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma. Cancer Detect Prev17: 417-24
73. Safi F (1996) Rezidive und Überlebensraten nach chirurgischer Therapie von Rektumkarzinomen. Chirurg 67: 821
74. Sauer R, Dunst J (1995) Aus strahlentherapeutischer Sicht: Adjuvante und neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. Onkologe 1: 36-42
75. Schmoll, HJ (1994) Adjuvante Chemotherapie beim Rectumcarcinom. Chirurg 65: 576-584
76. Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U (1999) Chirurgie 811-862
77. Schwenk W, Hucke H-P, Graupe F, Stock W (1995) Ist der Chirurg ein prognostische relevanter Faktor nach R0-Resektion kolorektaler Karzinome? Chirurg 66: 334-343
78. Scottish Office(1993) Scotland's diet. Report of a working group to the chief Medical officer SHHD
79. Sournia, Poulet, Martiny (1984) Illustrierte Geschichte der Medizin, 7: 2583-2585
80. Steele GD (1994) The national cancer database report on colorectal cancer. Cancer 74: 1979-1989
81. Thomas RM, Sobin H (1995)Gastrointestinal cancer. Cancer 75: 154-170

82. Thun MJ, Namboodiri M, Calle E, Flander WD, Health CW (1993) Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Research* 53: 1322-1327
83. Tomquist A, Ekkelund G, Leandoer L (1982) The value of intensive follow up after curative resection of colorectale Carzinoma
Brj Surg 69: 725-8
84. Hermanek P, Scheibe O, Spiessel B, Wagner G (1987) UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. Berlin-Heidelberg-New York 4. Auflage
85. Wittekind CH, Wagner G. (1997) UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. Berlin-Heidelberg-New York, Springer 5. Auflage
86. Vernava AM, Moran M, Rothenberger DA et al. (1992) A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg. Gynecol. Obstet* 175: 333
87. Weh HJ (1995) Systemische Chemotherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms. *Onkologe* 1: 28-35
88. Whittemore AS, Wu-Williams AH, Lee M, Shu Z, Gallagher RP, Deng-ao J, Lun Z, Xianghui W, Kun C, Jung D, The C-Z, Chengde L, Yao X.J, Paffenbarger RS Jr, Henderson BE (1990) Diet, Physical Activity, and Colorectal Cancer among Chinese in North America and China. *J Natl Cancer Inst* 82 11 : 915-926
89. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE (1990) Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 323: 1664-1672
90. Winkler R, Braun J (1994) Kolon und Rektum. In Schumpelik V (Hrsg) *Chirurgie*. Enke Verlag 543
91. Wittekind C, Tannapfel A (1995) Äthiologie, Pathogenese und Pathologie des Rektumkarzinoms. *Onkologe* 1: 4-9.
92. Wolmark N, Rockette H, Mamounas EP, Jones J, Petrelli N, Atkins J, Dimitrov N, Pugh R, Wickerham DL, Wieand S, Fisher B (1996) The relative efficacy of 5-FU + leucovorin, 5-FU + levamisole, and 5-FU + leucovorin + levamisole in patients with Dukes` B and C carcinoma of the colon. *ASCO Proc* 15: 460, p 205

Anhang

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Susanne Birgit Greve
 Geboren am: 26.12.1971 in Jugenheim
 Familienstand: verheiratet

Schulausbildung:

1978 - 1982 Grundschrift: Christian-Morgenstern-Schule Darmstadt
 1982 - 1984 Förderstufe: Bernhard-Adelung-Schule Darmstadt
 1984 - 1991 Gymnasium: Georg-Büchner-Schule Darmstadt
 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium:

1991 - 1992 3 Semester Biologie an der Technischen-Universität-Darmstadt
 SS 1993 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/ Main
 April 1995 Physikum
 März 1996 1. Staatsexamen
 April 1998 2. Staatsexamen
 Oktober 1999 3. Staatsexamen

Beruf:

Dezember 1999-Mai 2001 ÄIP in der Hautklinik, Klinikum Darmstadt
 Seit Juni 2001 Assistenzärztin in der Hautklinik, Klinikum Darmstadt

Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit

mit dem Titel: Rektumkarzinom. Chirurgische Therapie-
Chemotherapie-Strahlentherapie, Langzeitergebnisse

in dem: Klinikum Offenbach

unter der Leitung von: Frau Priv. Doz. Dr. med. C. Tonus

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Susanne Greve

Darmstadt, 27.09.2003

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv. Doz. Dr. med. C. Tonus und Herrn Prof. Dr. med H. Nier für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie für die wertvollen Anregungen zur Beschäftigung mit dieser Thematik.

Frau Claudia Ose aus der Biometrie der Universitätsklinik Essen möchte ich für die Einweisung und hilfreiche Unterstützung bei der EDV-Anwendung danken. Ebenso Herrn Norbert Grüttner, der mir in dieser Hinsicht mit Tipps und Tricks zur Seite stand.