

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

aus dem
Zentrum der Chirurgie
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Direktor: Prof. Dr. Bechstein

betreut am
Westfalz-Klinikum Kaiserslautern

**Epidemiologische und prognostische Aspekte histopathologischer
frühinvasiver kolorektaler Karzinome**
Eine unterschätzte Entität?

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

vorgelegt von
Jasmin Pfennig

aus Saarbrücken

Frankfurt am Main, 2020

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

Referent: PD. Dr. Dr. Christian Mönch

Korreferent: Prof. Dr. Florian Greten

Tag der mündlichen Prüfung: 18.02.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1 Einleitung	3
1.1 Zielsetzung der Studie	3
1.2 Grundlagen	4
1.2.1 Epidemiologie des Kolon- und Rektumkarzinoms	4
1.2.2 Klassifikation	5
1.2.3 Ätiologie	10
1.3 Therapie	12
1.3.1 Vorgehen bei pT1 Karzinomen	12
1.3.2 Chirurgische Therapie	14
1.3.3 Neoadjuvante und adjuvante Therapie	16
1.4 Prognose und Nachsorge kolorektaler Karzinome	17
1.4.1 Tumor Budding bei pT1 kolorektalen Karzinomen	19
2 Methodik und Material	21
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	21
2.2 Statistische Auswertung	22
3 Ergebnisse und Analysen	23
3.1 Epidemiologie und Histopathologie	23
3.2 Prognose von pT1N ⁺ Karzinomen im Vergleich zu pT4N0 Karzinomen	41
3.3 Operationsverfahren und Komplikationen bei frühinvasiven Karzinomen	43
3.4 Überlebensraten nach Kaplan-Meier	53
3.4.1 Überlebensraten von Kolon- und Rektumkarzinomen	53
3.4.2 Überlebensraten von ypT0, ypT1 und pT1 kolorektalen Karzinomen	60
3.4.3 Überlebensraten von ypT0, ypT1 und pT1 Rektumkarzinomen	69

4	Diskussion	73
4.1	Auseinandersetzung mit der aktuellen Studienlage.....	73
4.2	Auseinandersetzung mit den eigenen Ergebnissen.....	75
5	Zusammenfassung und Ausblick	79
6	Summary and Outlook	80
7	References	81
	Abbildungsverzeichnis	91
	Tabellenverzeichnis	95
	Schriftliche Erklärung	97

1 Einleitung

Das kolorektale Karzinom umfasst sowohl Kolon- als auch Rektumkarzinome und gehört mit etwa 64.000 Neuerkrankungen und ungefähr 26.000 Todesfälle pro Jahr zu den häufigsten Karzinomen in Deutschland. Es ist das dritthäufigste Karzinom des Mannes und das zweithäufigste Karzinom der Frau in Deutschland.¹ Auch weltweit ist das kolorektale Karzinom das dritthäufigste Karzinom und macht 9,2 Prozent der Mortalität aus. Dies entspricht der zweithäufigsten Mortalität bedingt durch Karzinome.² Die meisten Neuerkrankungen treten nach dem 50. Lebensjahr auf und das Risiko der Krebserkrankung steigt mit höherem Lebensalter. Die Inzidenz ist abhängig vom Kontinent und ist höher in westlichen Industrienationen. Dies wird durch den westlichen Lebensstandard erklärt.³

Durch die Einführung des Screeningprogrammes hat die Diagnose kolorektaler Karzinome in einem früheren Tumorstadium zugenommen. Asymptomatische Patienten können somit frühzeitig detektiert werden und eine bessere Überlebenschance gewährleistet werden.

1.1 Zielsetzung der Studie

Auf Grund der steigenden Inzidenz frühinvasiver Karzinome wird in der vorliegenden Arbeit näher auf frühe kolorektale Karzinome eingegangen. Es erfolgt eine epidemiologische und histopathologische Auswertung von Patientendaten, die an einem kolorektalem Karzinom erkrankt sind. Dadurch kann ein umfassender Überblick über die Häufigkeit von Lymph- und Fernmetastasen bei frühinvasiven kolorektalen Karzinomen gegeben werden. Zudem werden onkologische Langzeitergebnisse dargestellt. Zusätzlich erfolgt ein epidemiologischer Überblick und Vergleich mit neoadjuvant behandelten, das heißt fortgeschrittenen, kolorektalen Karzinomen. Diese Auswertungen soll die Expertise über das onkologische Outcome von frühinvasiven kolorektalen Karzinomen vertiefen und Ansätze zur Optimierung der Diagnostik und Therapie bieten.

1.2 Grundlagen

Der Goldstandard zur Diagnose eines kolorektalen Karzinoms ist die Koloskopie. Ob es sich um ein Rektum- oder Kolonkarzinom handelt wird durch die Höhe des Tumors definiert.

Das Rektumkarzinom erstreckt sich bis zu einer Höhe von 16cm ab ano gemessen in der starren Rektoskopie. Die weitere Einteilung erfolgt in ein unteres, ein mittleres und ein oberes Drittel. Karzinome, die oral der 16 cm der Anokutanlinie liegen und bis zur Ileozökalklappe lokalisiert sind, werden als Kolonkarzinome bezeichnet. Die Einteilung des Kolonkarzinomes erfolgt in das Zökum, Colon ascendens, Flexura hepatica, Colon transversum, Flexura lienalis das Colon descendens und das Colon sigmoideum. Die Länge der unterschiedlichen Kolonabschnitte ist je nach Patient variabel.

1.2.1 Epidemiologie des Kolon- und Rektumkarzinoms

Laut Daten des Robert-Koch Institutes (Stand November 2016) sind ungefähr 45 Prozent der an Darmkrebs erkrankten Patienten Frauen. Somit haben Männer ein höheres Risiko an kolorektalen Karzinomen zu erkranken.⁴ Die Inzidenzrate des kolorektalen Karzinoms ist in den letzten Jahren gesunken. Dies liegt unter anderem an der Einführung der Vorsorgeuntersuchungen.⁵ In Deutschland ist in einem Zeitraum von 6 Jahren (2002 bis 2008) eine jährliche Rückgang der Inzidenz um 3 Prozent für T2, T3 und T4 Stadien beobachtet worden. Neuerkrankungen von in situ Karzinomen (Tis) sind bis 2004 um 51,6 Prozent gestiegen und danach bis 2008 stabil auf diesem Niveau geblieben.⁶

Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 67 Jahren. Patienten mit einem Rektumkarzinom sind bei der Erstdiagnose jünger (63. Lebensjahr) als Patienten mit einem Kolonkarzinom (69. Lebensjahr).⁷ Das Risiko während der gesamten Lebenszeit an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken beträgt circa 5 bis 6 Prozent.⁸ Ungefähr 65 Prozent der Karzinome befinden sich im Kolon und circa 35 Prozent im Rektum.⁹ Die Inzidenz steigt ab dem 50. Lebensjahr deutlich an.¹⁰

Bis zu 40 Prozent der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom entwickeln Fernmetastasen. Diese treten vor allem in der Leber auf.¹¹ In bis zu 20 Prozent sind Lebermetastasen kurativ resektabel, wobei durch eine präoperative Embolisation der Tumore oder eine neoadjuvante Chemotherapie irresektable Lebermetastasen chirurgisch resektabel werden können.¹² Bei pT1 Kolonkarzinomen treten Fernmetastasen in 6,7 Prozent und

bei pT1 Rektumkarzinomen in 2,9 Prozent der Fälle auf. Männer sind bei pT1 kolorektalen Karzinomen häufiger von Fernmetastasen betroffen als Frauen (6,25 Prozent versus 1,27 Prozent). Das häufigste betroffene Organ ist auch bei frühinvasiven Karzinomen die Leber.¹³ Lymphknotenmetastasen treten in 10 bis knapp 15 Prozent der pT1 kolorektalen Karzinomen auf.¹⁴⁻¹⁶ Dabei treten sie signifikant häufiger im Rektum auf mit 15 Prozent.¹⁵ Im linken Kolon sind befallene Lymphknoten in 8 und im rechten Kolon mit 3 Prozent beschrieben.¹⁷ Die Mehrheit der kolorektalen Karzinome sind mäßig differenziert (G2).¹⁸ Dies spiegelt sich ebenfalls bei frühinvasiven Karzinomen wider. Sie sind meistens gut bis mäßig differenziert (G1 bis G2).¹⁹

1.2.2 Klassifikation

Die Einteilung des kolorektalen Karzinoms erfolgt mittels TNM Klassifikation. Dadurch ist eine Auskunft über die Ausdehnung des Primärtumors (T), den Lymphknotenstatus (N) und das Auftreten von Fernmetastasen (M) möglich. Unterschieden wird das klinische Stadium (cTNM) und das pathologische (postoperative) Stadium (pTNM), wobei das pathologische Stadium zur Stadieneinteilung genutzt werden sollte.

T-Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltrierte in die Submucosa
T2	Tumor infiltrierte in die Muscularis propria
T3	Tumor infiltrierte durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltrierte direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
	T4a Tumor perforiert in das viszerale Peritoneum
	T4b Tumor infiltrierte direkt in andere Organe oder Strukturen

Tabelle 1: Stadieneinteilung des kolorektalen Primärtumors²⁰

N-Regionäre Lymphknoten

NX		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
	N1a	Metastase in 1 regionären Lymphknoten
	N1b	Metastasen in 2 bis 3 regionären Lymphknoten
	N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nichtperitonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2		Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
	N2a	Metastasen in 4 bis 6 regionären Lymphknoten
	N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

Tabelle 2: Regionärer Lymphknotenstatus des kolorektalen Karzinoms²⁰

M-Fernmetastasen

M0		Keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen
	M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten) ohne Peritonealmetastasen
	M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder Peritoneum

Tabelle 3: Fernmetastasen des kolorektalen Karzinoms²⁰

Die TNM Klassifikation wird von der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) genutzt zur Beurteilung der Prognose und der weiteren Therapieoptionen.

UICC Stadieneinteilung		pT	pN	pM
Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I		T1, T2	N0	M0
Stadium II		T3, T4	N0	M0
	Stadium IIA	T3	N0	M0
	Stadium IIB	T4a	N0	M0
	Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III		Jedes T	N1, N2	M0
	Stadium IIIA	T1, T2	N1a	M0
		T1	N2a	M0
	Stadium IIIB	T1, T2	N2b	M0
		T2, T3	N2ab	M0
		T3, T4a	N1	M0
	Stadium IIIC	T3, T4a	N2b	M0
		T4a	N2a	M0
		T4b	N1, N2	M0
Stadium IV		Jedes T	Jedes N	M1
	Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
	Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1c

Tabelle 4: UICC Stadien des kolorektalen Karzinoms²⁰

Von weiterer Relevanz ist der Differenzierungsgrad (G) des Tumors. Durch das Grading wird die Entwicklung des Gewebes ausgehend von Normalgewebe beschrieben. Die Geschwindigkeit des Wachstums und die Malignität nehmen mit zunehmender Entdifferenzierung zu. Die Differenzierung des Tumors lässt sich in 4 Stufen einteilen.

G - Differenzierungsgrad

Grad 1	Hoch differenzierter Tumor
Grad 2	Mittelgradig differenzierter Tumor
Grad 3	Wenig differenzierter Tumor
Grad 4	Undifferenzierter (anaplastischer) Tumor
Grad x	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar

Tabelle 5: Differenzierungsgrad²⁰

Speziell bei pT1 kolorektalen Karzinomen ist die Unterscheidung in Low-Risk oder High-Risk Läsionen hilfreich (Tabelle 6). Sie spielt eine wichtige Rolle im weiteren Therapieverfahren.

Einteilung der Risikoklassifikation bei frühinvasiven kolorektalen Karzinomen

Low-Risk	High-Risk
G1, G2	G3, G4
L0, V0	L1, V1
R0, Resektionsrand $\geq 2\text{mm}$	Resektionsrand $< 1\text{mm}$, RX
Größe $\leq 3\text{ cm}$ (<i>Rektum</i>)	Größe $> 3\text{cm}$ (<i>Rektum</i>)
Haggit 0-3	Haggit 4
Kikuchi sm1	Kikuchi sm3
Tiefe $\leq 1000\ \mu\text{m}$	Tiefe $> 1000\ \mu\text{m}$

Tabelle 6: Low- und High-Risk Klassifikation bei kolorektalem Frühkarzinom^{1,21}

Die Haggit Klassifikation beschreibt die Infiltrationstiefe von gestielten malignen Polypen. Dabei werden vier Level unterschieden (Tabelle 7 und Abbildung 1).

Haggit Klassifikation

Haggit Einteilung	Ausdehnung des Karzinoms
Level 1	auf den Kopf des Polypen beschränkt
Level 2	bis zum Stiel des Polypen reichend (zwischen Kopf und Stiel)
Level 3	bis in den Polypenstiel
Level 4	bis in die Submucosa der Darmwand unterhalb des Polypenstiels reichend

Tabelle 7: Haggit Klassifikation bei gestielten malignen Polypen²²

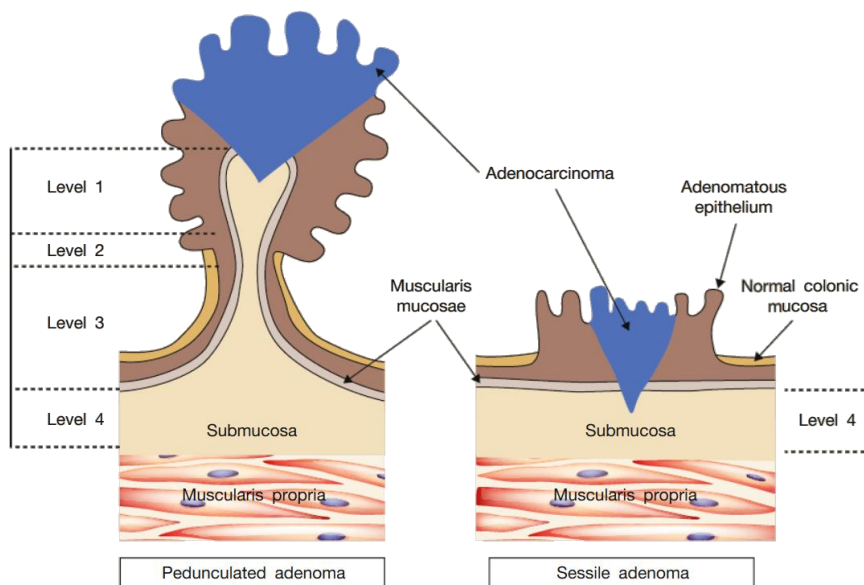


Abbildung 1: Haggit Klassifikation²³

Je tiefer die Invasion des Karzinoms ist, desto höher ist das Risiko des Lymphknotenbefalls. Infiltriert das Karzinom lediglich den Kopf des gestielten Polyps (Haggit Level 1 und 2) treten Lymphknotenmetastasen in weniger als 1 Prozent auf. Sollte die Infiltration bereits bis zum Stiel des Polyps fortgeschritten sein (Haggit Level 3 und 4) kommt ein Lymphknotenbefall in 6,2 Prozent vor.²⁴

Bei flachen (=sessilen) malignen Adenome wird die Kikuchi Klassifikation angewandt. Hierbei wird die Invasionstiefe des Karzinoms von der Lamina muscularis mucosae ausgehend in die Submucosa betrachtet und bis zur Lamina muscularis propria in Drittel eingeteilt (Tabelle 8 und Abbildung 2).

Kikuchi Klassifikation

Kikuchi Einteilung	Ausdehnung des Karzinoms
sm1	bis in das 1. Drittel (1/3) der Submucosa
sm2	bis in das 2. Drittel (2/3) der Submucosa
sm3	bis in das letzte Drittel (3/3) der Submucosa

Tabelle 8: Kikuchi Klassifikation bei sessilen malignen Polypen²⁵

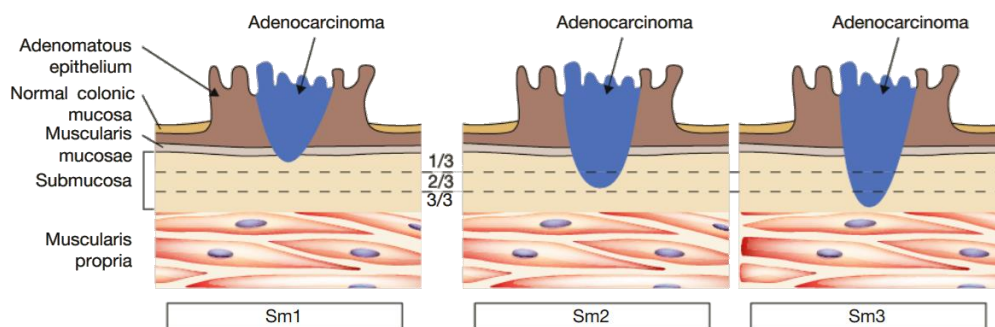


Abbildung 2: Kikuchi Klassifikation²³

Auch bei der Kikuchi Klassifikation zeigt sich abhängig von der Infiltrationstiefe des Karzinoms in die Submucosa ein höheres Risiko an Lymphknotenmetastasen zu erkranken. Während bei der Invasion in das erste Drittel lediglich 1 bis 3 Prozent der Patienten einen positiven Lymphknotenbefall zu verzeichnen haben, steigt das Risiko im sm2 Stadium bereits auf 8 Prozent. Ist das letzte Drittel der Submucosa infiltriert wird ein positiver Lymphknotenbefall in 23 Prozent der Fälle beschrieben.²⁶

1.2.3 Ätiologie

Die Ursachen des kolorektalen Karzinoms sind vielfältig. Sowohl Lebensgewohnheiten als auch Umwelt- und genetische Faktoren spielen bei der Entstehung eine Rolle. Die

Mehrheit entsteht durch die sogenannte Adenom-Karzinom-Sequenz.²⁷ Histologisch lassen sich Adenome in mehrere Gruppen unterscheiden. Zum einen in tubuläre Adenome mit mehr als 80 Prozent tubulären Anteil. Sie machen 70 bis 80 Prozent aller Adenome aus und circa 90 Prozent der Adenome, die kleiner als 1 cm sind. Zum anderen in villöse Adenome, die mehr als 80 Prozent villöse Strukturen besitzen sowie in die Mischform tubulo-villöse Adenome. Tubulo-villöse Adenome besitzen 20 bis 80 Prozent villöse Anteile und machen insgesamt circa 20 Prozent aller Adenome aus.²⁸ Adenome sind Vorläuferläsionen und können sich nach unterschiedlichen Zeitabständen zu Adenokarzinomen entwickeln. Die einzelnen Stadien der Adenom-Karzinom-Sequenz entstehen durch Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen und Aktivierung von Onkogenen bis es zur Entstehung von mikrosatellitenstabilen Karzinomen kommt. Dies wird als chromosomaler Instabilitäts-Karzinogeneseweg bezeichnet.²⁹ Am häufigsten treten Adenome im Rektosigmoid auf. Dies erklärt auch die häufige Lokalisation von Karzinomen in diesem Bereich. Die Inzidenz eines invasiven Karzinoms im Adenom korreliert mit zunehmender Größe, zunehmender villöser Architektur sowie mit dem Auftreten von multiplen Adenomen und dem Lebensalter des Patienten.³⁰

Ein weiterer Weg der Entwicklung des Karzinoms ist die serratierte Karzinogenese. Die Vorläuferläsion ist das sessil serratierte (gezähnte) Adenom. Hier kommt es zur Entwicklung einer meist hohen Mikrosatelliteninstabilität. Die Karzinome sind vorwiegend im rechten Kolon lokalisiert und haben eine gute 5 Jahres Überlebensrate von über 70 Prozent.

Zudem besteht ein Mischtyp beider Karzinogenesewege. Hier ist die Vorläuferläsion das traditionell serratierte Adenom oder das villöse Adenom. Der Mikrosatellitenstatus ist niedrig instabil oder stabil. Die Karzinome sind überwiegend im linken Kolon lokalisiert und haben eine 5 Jahres Überlebensrate von unter 30 Prozent.²⁸

Bis zu 5 Prozent der kolorektalen Karzinome entstehen durch ein hereditäres Syndrom.³¹ 3 Prozent der Betroffenen haben das sogenannte Lynch-Syndrom (HNPCC; Hereditäres Non-Polyposis Colorectal Cancer).³² Hierbei handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch Keimbahnmutationen oder Epimutationen in DNA-Reparaturgenen verursacht wird. Gegenüber der Normalbevölkerung liegt beim HNPCC eine erhöhte Karzinomdisposition von 5 bis 50 Prozent vor.³³ In der Mehrheit der Fälle ist das Karzinom im Bereich des rechten Kolons lokalisiert. Das durchschnittli-

che Alter bei Erstdiagnose beträgt 45 Jahre. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko an extrakolonischen Neoplasien wie zum Beispiel Endometrium-, Ovarial-, Magen- oder Urothelkarzinom zu erkranken.³⁴ Ein weiteres hereditäres Syndrom ist die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP). Auch dieses Syndrom wird autosomal-dominant vererbt und macht 1 Prozent der kolorektalen Karzinome aus. Die Ursache sind Mutationen im APC-Tumorsuppressorgen. Gekennzeichnet ist das Syndrom durch das Auftreten von über Hunderten von Adenomen im Kolorektum. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Auf Grund der frühen Entwicklung der Adenome werden endoskopische Untersuchungen bereits im frühen Teenageralter empfohlen. Die FAP manifestiert sich auch extrakolonisch wie zum Beispiel im Magen oder im Duodenum.³⁵ Zu den hereditären Syndromen gehören zudem die harmatösen Polyposis-Syndrome, die selten sind. Hierzu zählen unter anderem das Peutz-Jeghers-Syndrom und die juvenile Polyposis.³⁴

Eine familiäre Disposition bezüglich der Entwicklung kolorektaler Karzinome haben zwischen 20 und 25 Prozent der Patienten.³⁶

1.3 Therapie

Die Therapie der kolorektalen Karzinome umfasst ein multimodales Konzept, welches abhängig von der Lokalisation und der Histologie des Karzinoms ist. Bei kurativer Intention wird bei Kolonkarzinomen die primäre Operation durchgeführt. Abhängig vom Tumorstadium ist zudem eine adjuvante Chemotherapie indiziert (siehe Punkt 1.3.3). Hingegen ist beim Rektumkarzinom abhängig vom Tumorstadium und der Höhe des Karzinoms eine neoadjuvante Radio-/Chemotherapie mit konsekutiver Operation indiziert. Nachfolgend wird die Komplettierung der Neoadjuvanz mittels adjuvanter Therapie empfohlen. Generell sollte jeder Casus sowohl prä- als auch postoperativ in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden. Hierbei können auch komplexe Kasuistiken individuell besprochen werden und ein fächerübergreifendes Therapiekonzept erstellt werden. Im Folgenden wird auf die unterschiedlichen therapeutischen Vorgehensweisen näher eingegangen.

1.3.1 Vorgehen bei pT1 Karzinomen

Die lokale Exzision bei pT1 kolorektalen Karzinomen stellt eine attraktive Option dar, wenn keine Lymphknotenmetastasen vorhanden sind. Die Patienten sind auf Grund

des geringeren Eingriffes weniger morbide und haben eine geringere Mortalität.³⁷ Voraussetzungen zur Durchführung einer lokalen Exzision im Rektum sind unter anderem eine Tumorgröße von kleiner als 3 cm, eine zirkumferente Einnahme des Tumors von unter 30 Prozent, ein gut bis mäßig differenziertes Grading, die Abwesenheit von Lymphknotenmetastasen und die Begrenzung des Tumors auf die Submucosa.³⁸ Zur lokalen Exzision gehört die transanale Exzision, die endoskopische Mucosektomie, die transanale endoskopische Mikrochirurgie (TEM) als auch die transanale minimal-invasive Chirurgie (TAMIS). Bei den lokalen Verfahren besteht die Gefahr, dass potenziell befallene Lymphknoten in situ belassen werden.³⁹ Das Grading des Karzinoms wird als Voraussetzung gesehen, da gut differenzierte Karzinome (G1) eine geringere Anzahl an Lymphknotenmetastasen (2 Prozent) haben als schlecht differenzierte Karzinome (G3, 42 Prozent).¹⁷

Die TEM ist ein sicheres und effektives operatives Verfahren bei frühinvasiven pT1 Rektumkarzinomen ohne Hinweis auf Lymphknotenmetastasen.^{40,41} Im Vergleich zur radikalen Operation mittels totaler mesorektaler Exzision zeigen sich bei pT1 Karzinomen seltener Infektionen nach TEM. Die Resektionsränder sind in 13,5 Prozent nach lokaler Exzision im Vergleich zu 0 Prozent bei der TME befallen, sodass in diesen Fällen eine ergänzende Operation durchgeführt werden muss.⁴² Auch die Lokalrezidivrate nach TEM wird als signifikant höher beschrieben als nach TME.⁴³

Die TAMIS (Transanal minimally invasive surgery) gilt als Nachfolger der TEM und scheint eine effektive und sichere Behandlung rektaler Läsionen zu sein.⁴⁴ Sie ist einfach durchzuführen, kostengünstig und weniger traumatisch für den Schließmuskel im Vergleich zur TEM.⁴⁵

Auch das frühinvasive Kolonkarzinom lässt sich mittels lokaler Exzision therapieren. Die endoskopische Mucosaresektion (EMR) ist eine Option. Die Submucosa wird durch Einspritzen von Flüssigkeit angehoben und somit der Abtragung mittels Schlinge zugänglich gemacht. Dies bezeichnet man als „lifting sign“. Durch die Anhebung lässt sich die Läsion besser fassen und eine Vergrößerung des vertikalen und horizontalen Resektionsausmaßes wird ermöglicht. Bei größeren Läsionen mit einem Durchmesser von über 20 mm ist die EMR nur eingeschränkt möglich. Hier bietet die endoskopische Submucosadissektion (ESD) eine Alternative. Die mucosale Anhebung erfolgt in gleicher Weise zur EMR. Danach wird die schrittweise Dissektion der Submucosa durchgeführt. Auf Grund der technisch aufwendigeren Durchführung wird die ESD nur in spezialisierten Zentren

durchgeführt.²¹ Ist das Abheben der Läsion von der Tunica muscularis propria nicht möglich wird dies als „non-lifting-sign“ bezeichnet. Eine tiefere Invasion ist wahrscheinlich und somit ein endoskopischer Abtragungsversuch kritisch zu sehen.²⁴

Die Expertise bezüglich lokaler Abtragungsverfahren von frühinvasiven Karzinomen entwickelt sich stetig weiter. Dennoch sollte die lokale Exzision nur durchgeführt werden, wenn präoperativ eine Lymphknoteninfiltration sicher ausgeschlossen werden kann. Besteht nach der histopathologischen Aufarbeitung eine sogenannte Hochrisikosituation (siehe Tabelle 6), muss die Therapie durch eine radikale onkologische chirurgische Resektion des betroffenen Darmabschnittes ergänzt werden.⁴⁶

1.3.2 Chirurgische Therapie

Die Intention der chirurgischen Operation besteht in einer kurativen Therapie. Hieraus ergibt sich, dass immer eine R0 Resektion angestrebt wird. Abhängig von der Lokalisation des Karzinoms ergibt sich das Ausmaß der Darmresektion, welches durch die versorgenden Gefäße und Lymphabflussgebiete definiert wird. Die histologische Aufarbeitung von mindestens 12 Lymphknoten wird laut Leitlinie für ein adäquates Staging gefordert.¹

Die Resektionsgrenzen sind unter Abbildung 3 dargestellt. Bei im Zökum und im rechten Kolon sitzenden Karzinomen erfolgt die Resektionsgrenze anhand der A-A` Linie (entsprechend der Hemikolektomie rechts). Karzinome der hepatischen Flexur werden mittels erweiterter Hemikolektomie rechts (A-B) chirurgisch entfernt. Die Grenzen zur Resektion bei an der splenischen Flexur lokalisierten Karzinome entspricht der C-C` Linie und der im linken Kolon sitzenden Karzinome der C-D Linie. Die Transversumresektion erfolgt bei im queren Kolon lokalisierten Karzinomen, während die Sigmaresektion durch die Linie E-F definiert ist. Karzinome des rektosigmoidalen Übergangs sollten entsprechend der Linie E-E` reseziert werden.⁴⁷

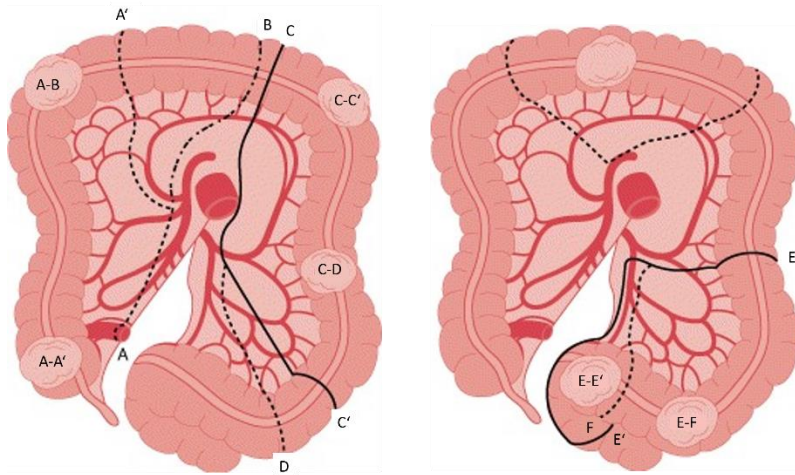


Abbildung 3: Kolon und rektosigmoidale Resektionsgrenzen⁴⁷

Beim Rektumkarzinom des oberen Drittels wird eine tiefe anteriore Rektumresektion und partielle Mesorektumexzision durchgeführt. Beim mittleren und unteren Drittel ist die totale mesorektale Exzision indiziert.^{1,48} Die Rektumexstirpation wird bei Tumorfiltration des M. levator ani oder des M. sphincter ani externus durchgeführt.⁴⁹ Ein geringer Sicherheitsabstand von unter 1cm zur Linea dentata ist hingegen nach erfolgter neoadjuvanter Therapie keine absolute Indikation mehr zu einer Rektumexstirpation. Eine sphinktererhaltende Operation ist bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen durch eine intersphinktäre Resektion möglich.⁵⁰

Das Kolonkarzinom sollte mittels kompletter mesokolischer Exzision (CME) reseziert werden. Dies beinhaltet die Entfernung des onkologisch relevanten Mesokolons unter Respektierung der Integrität des Mesokolons sowie die zentrale vaskuläre Ligatur (CVL) mit radikaler Lymphknotendissektion.⁵¹ Die Durchführung der CME ist mit einem signifikant verbesserten krankheitsfreien Überleben im Vergleich zu konventionellen Darmresektionen assoziiert.⁵²

Ob die chirurgische Resektion offen oder laparoskopisch durchgeführt wird ist unter anderem abhängig von der Morbidität des Patienten und der Präferenz des Chirurgen. Die laparoskopische kolorektale Chirurgie hat den Vorteil des kürzeren Krankenhausaufenthaltes und des geringeren Risikos der Wiederaufnahme des Patienten.⁵³ Einen Unterschied bezüglich lokoregionärer Rezidive und Überlebensrate besteht in der laparoskopischen Operation im Vergleich zum offenen Verfahren nicht.⁵⁴ Bedingung ist eine ausreichende Erfahrung des Operators in der Laparoskopie.⁵⁵

Seit 2002 wird zudem zunehmend die roboterassistierte Chirurgie in spezialisierten Zentren durchgeführt. Bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate, dem krankheitsfreien Überleben und den lokalen Rezidivraten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen robotischen und laparoskopischen chirurgischen Eingriffen gefunden.⁵⁶ Die robotische Chirurgie erweist sich zunehmend als eine sichere und gut durchführbare neue und alternative chirurgische Behandlungsmethode im Vergleich zur konventionellen laparoskopischen Chirurgie.⁵⁷

1.3.3 Neoadjuvante und adjuvante Therapie

Die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie beim Kolonkarzinom ist abhängig vom postoperativen histologischen Stadium. Im UICC Stadium I ist keine adjuvante Chemotherapie indiziert. Abhängig von Risikofaktoren wie zum Beispiel einem T4 Stadium oder einer Tumorperforation kann eine Therapie im UICC Stadium II erwogen werden. Eine Indikation zur Adjuvanz mit Oxaliplatin in Kombination mit dem Zytostatikum 5-Fluoruracil und Folsäure besteht im UICC Stadium III, da dadurch ein signifikanter Überlebensvorteil besteht. Der Beginn der adjuvanten Therapie sollte baldmöglichst postoperativ eingeleitet werden.¹ Bei Einleitung der Chemotherapie innerhalb von 4 Wochen oder 5 bis 8 Wochen postoperativ bestehen bezüglich der Überlebensvorteile keine Unterschiede.⁵⁸ Wird jedoch nach 8 Wochen mit der Chemotherapie begonnen ist dies mit einer verminderten Gesamtüberlebenszeit assoziiert.⁵⁹

Die Therapie des Rektumkarzinoms umfasst abhängig von der Höhe des Karzinoms und des präoperativen Tumorstadiums eine neoadjuvante Therapie. Der Zeitraum zwischen neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation sollte 6 bis 8 Wochen nicht überschreiten.⁶⁰ Während im UICC Stadium I keine Neoadjuvanz durchzuführen ist, sollte in den UICC Stadien II und III bei Karzinomen des mittleren und unteren Drittels eine neoadjuvante Therapie erfolgen. Durch die Vorbehandlung kann die Anzahl an sphinktererhaltenden Operationen signifikant gesteigert sowie die Lokalrezidivrate reduziert werden.⁶¹ Für Rektumkarzinome oberhalb von 10 cm der Anokutanlinie wurde keine Verbesserung der Lokalrezidivrate beobachtet, sodass von einer generellen Vorbestrahlung abgesehen werden kann.⁶² Ausnahmen sind zum Beispiel ein cT4 Stadium oder die Nähe des Tumors zur mesorektalen Faszia von unter 1 bis 2 mm.

Sowohl eine Kurzzeitbestrahlung mit 5 x 5 Gray gefolgt von einer zeitnahen Operation als auch die konventionell fraktionierte Radiochemotherapie (1.8-2.0 Gray bis 45-

50.4 Gray) ist möglich. Orales Capecitabin oder infusionales 5-Fluorouacil sollte im Therapiekonzept der neoadjuvanten Radiochemotherapie enthalten sein.

Nach primärer Operation des Rektumkarzinoms ist eine adjuvante Therapie im UICC Stadium I nicht indiziert. Bei Risikofaktoren wie zum Beispiel einem positiv pathologisch beurteilten zirkumferentiellen Resektionsrand (pCRM⁺) oder einem intraoperativen Tumoreinriss sollte jedoch eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden. Wenn nach R0 Resektion im UICC Stadium II und III keine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt wird, sollte eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.

1.4 Prognose und Nachsorge kolorektaler Karzinome

Seit 1970 ist es zu einem Rückgang der Mortalität des kolorektalen Karzinomes in den meisten europäischen Ländern gekommen. Vor allem in West- und Nordeuropa ist eine deutliche Regredienz der Mortalität zu beobachten. Dies wird unter anderem durch ein höheres Bewusstsein der Erkrankung mit konsekutiver erhöhten Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen und Reduktion von Risikofaktoren erklärt.⁶³ Durch die zeitnahe Diagnose ist somit auch eine frühere Therapie möglich. Die 5 Jahres-Überlebensrate beträgt bei kolorektalen Karzinomen circa 65 Prozent. Abhängig vom Stadium des kolorektalen Karzinoms ändern sich die Überlebenschancen. Ein frühes Tumorstadium im Sinne eines UICC I bis II Stadiums wird in 39,2 Prozent der Fälle diagnostiziert. Die 5 Jahres-Überlebensrate beträgt hier 89,9 Prozent. Im Vergleich dazu sind bereits fernmetastasierte kolorektale Karzinome in 21 Prozent diagnostiziert worden, die eine 5 Jahres-Überlebensrate von 13,9 Prozent haben.⁷

Abhängig von der Lokalisation des Karzinoms bestehen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Überlebensdauer. Patienten mit Karzinomen des rechten Kolons überleben 53,9 Monate, des linken Kolons 51,4 Monate und des Rektums 49,5 Monate. Bei Betrachtung des Differenzierungsgrades zeigt sich, dass gut differenzierte Karzinom die beste Überlebensdauer mit durchschnittlich 84,52 Monaten haben.¹⁸ Schlecht differenzierte kolorektale Karzinome sind hingegen prädiktiv für eine Infiltration der Lymphknoten.⁶⁴

Generell ist die Prognose abhängig vom jeweiligen Tumorstadium des Karzinoms. Eine wesentliche Rolle spielt unter anderem die Tumorausdehnung und der Lymphknotenstatus. So ist die Überlebensrate für pT1 kolorektale Karzinomen bei positivem Lymphknotenstatus schlechter. Daher sollte bei lymphovaskulärem Befall eine radikale

onkologische Operation erfolgen und auf eine lokale Exzision verzichtet werden.⁶⁵ Auch die Lokalrezidivrate ist bei lokaler Exzision des frühinvasiven Karzinoms innerhalb von 5 Jahren höher als bei radikaler Resektion (6 Prozent versus 2 Prozent).⁶⁶ Die Ausdehnung des Primärtumors zeigt bereits signifikante Unterschiede bezüglich der Prognose bei Betrachtung von in situ Karzinomen (pTis) im Vergleich zu frühinvasiven Karzinomen (pT1). Die über 10 Jahre kumulative Lokalrezidivrate ist bei pTis Karzinomen in 6,7 Prozent deutlich geringer als bei pT1 Karzinomen mit 18 Prozent.⁶⁷ Bei Einbeziehung sowohl der Tumorausdehnung als auch des Lymphknotenstatus resultieren signifikant schlechtere 5 Jahres-Überlebensraten bei T4N0 kolorektalen Karzinomen als bei T1-2 N1 kolorektalen Karzinomen (84 Prozent versus 92,3 Prozent).⁶⁸ Dieser Vergleich wird in dieser Dissertation anhand eigener Datensätze näher betrachtet.

Als ein weiterer Parameter für eine schlechtere Prognose wird die präoperative Erhöhung des Tumormarkers CEA diskutiert. Der Anstieg des Tumormarkers wird als ein voraussagender Risikofaktor für Fernmetastasen nach erfolgter Operation gesehen. Trotz frühinvasivem Karzinom kann bei betroffenen Patienten mit Erhöhung des Tumormarkers eine adjuvante Chemotherapie notwendig sein.¹³

Nach erfolgter Operation haben viele Patienten mit einer Funktionsstörung des Darms zu kämpfen. Chronische Diarrhoen treten bei der Hälfte der überlebenden Patienten auf. Vor allem Patienten, die an einem rektalen Karzinom erkrankt sind und somit bestrahlt wurden, leiden häufig an einer erhöhten Stuhlfrequenz, Inkontinenz oder auch einer Proktitis. Zudem kann es zu Blasenentleerungsstörungen und sexuellen Funktionsstörungen kommen. Langzeitüberlebende haben ein erhöhtes Risiko an einem Zweitkarzinom des Gastrointestinaltraktes zu erkranken.⁶⁹ Bei tiefen Rektumresektionen kann es zu Stuhlinkontinenz kommen. Eine ausführliche Aufklärung mit dem Patienten sollte diesbezüglich erfolgen. Bei einem Karzinom unterhalb von 5 cm ab anocutan sollte daher über eine Rektumexstirpation nachgedacht werden.⁷⁰ Die TEM hingegen wird auch bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen als zufriedenstellende Methode zur Kontinenzerhaltung postuliert.⁷¹

Auch die Nachsorge von Patienten mit kolorektalem Karzinom ist abhängig vom Tumorstadium. Vorwiegend wird hier auf die Nachsorge von pT1 kolorektalen Karzinomen

eingegangen. Die Nachsorge erfolgt in Abhängigkeit von der Risikoklassifikation des rezezierten pT1 Karzinoms. Low-Risk Karzinome (pT1, G1, G2, L0) sollten nach 6, 24 und 60 Monaten endoskopisch kontrolliert werden. Wenn High-Risk Karzinome (pT1, G3, G4 und/oder L1) lokal exzidiert worden sind, sollte eine radikale onkologische chirurgische Therapie erfolgen. Anschließend ist eine Kontrollendoskopie nach 24 und 60 Monaten indiziert.⁷²

1.4.1 Tumor Budding bei pT1 kolorektalen Karzinomen

Ein weiterer prognostischer Faktor bei kolorektalen Karzinomen ist das Tumor Budding, die sogenannte Tumorzellsprossung. Hierbei handelt es sich um weniger als 5 Tumoreinzellen, die zusammen als Tumorzellcluster (=Tumorzellverbände) bezeichnet werden und sich an der invasiven Front des kolorektalen Karzinoms befinden. Es entspricht dem morphologischen Korrelat der epithelialen mesenchymalen Transition.⁷³ Die Krebszellen lösen sich aus der Haupttumormasse ab und können Lymph- und Blutgefäße infiltrieren und zu Metastasen führen (Abbildung 4). Das Risiko für Lymphknoten- und Fernmetastasen steigt mit der Anzahl der Tumorknospen.⁷⁴

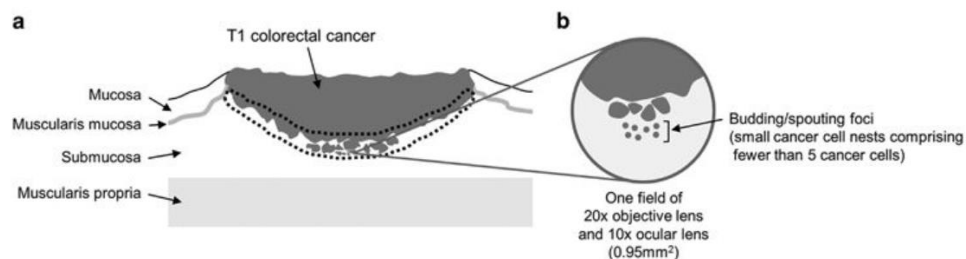


Abbildung 4: Tumor Budding⁷⁵

Zur Einteilung des Tumor Buddings wird die Invasionsfront des Tumors mit 200-facher Vergrößerung betrachtet und in 3 Grade eingeteilt (Tabelle 9).

Tumor Budding

Einteilung	Tumorzellcluster
-Grad I	0-4
-Grad II	5-9
-Grad III	> 9

Tabelle 9: Einteilung Tumor Budding⁷⁶

Je höher der Grad (> als 4 Buddings), desto höher wird das Risiko von Lymphknotenmetastasen eingeschätzt.^{77,78} Vor allem bei pT1 kolorektalen Karzinomen spielt das Tumor Budding eine bedeutende Rolle bezüglich der Prognose.^{75,79} Ein Tumor Budding ab Grad II kann ebenfalls als High-Risk Situation bei pT1 kolorektalen Karzinomen für die Entstehung von Lymphgefäßinfiltrationen gewertet werden.⁸⁰

Derzeit gibt es jedoch noch keine standardisierte Auswertungsmethode. In Japan ist die Angabe des Tumor Buddings nach den Leitlinien des JCSSR (Japanese Society For Cancer of the Colon and Rectum) obligat. Im Update der S3-Leitlinien wurde Budding inzwischen als möglicher Bestandteil in die Risikostratifizierung aufgenommen.¹

2 Methodik und Material

In diesem Kapitel geht es um die Vorstellung und Beschreibung des verwendeten Patientenkollektivs. Zudem werden die für diese Arbeit wichtigen Variablen dargestellt und die angewandte statistische Methodik erläutert. Somit wird ein umfassender Überblick über die angewandte Vorgehensweise ermöglicht.

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei dem Studiendesign handelt es sich um eine retrospektive statistische Arbeit. Der genutzte Datensatz umfasst Daten des Jahres Januar 2010 bis Dezember 2016 und beinhaltet Patientendaten, die auf Grund eines kolorektalen Karzinoms im Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern und Kirchheimbolanden operiert worden sind. Es handelt sich um separate Datensätze über Kolon- als auch Rektumkarzinome. Diese sind auf Grund der fast identisch genutzten Variablen miteinander vergleichbar und ermöglichen gleichzeitig die getrennte Analyse. Im genannten Zeitraum beziehen sich 775 Daten auf das Kolonkarzinom und 403 Daten auf das Rektumkarzinom. Die Daten, die aus Primärdaten und Nachsorgedaten bestehen, wurden nach schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten in pseudonymisierter Form in StuDoQ erfasst und für die Verwendung in dieser Arbeit komplett anonymisiert.

Die Datenerhebung erfolgte klinikintern und basierte auf der Durcharbeitung der Patientenakte, des Arztbriefes sowie der Operations- und der Pathologieberichte. Die Dokumentation der Nachsorge erfolgte durch regelmäßigen Kontakt in Form von Fragebögen an den Patienten sowie an den behandelten Hausarzt. In dieser Studie wird der Schwerpunkt auf folgende Variablen gelegt:

- Präoperative Kriterien (Geschlecht, Alter, BMI, Begleiterkrankungen)
- Intraoperative Kriterien (Operateur, Operationsverfahren und -dauer)
- Histopathologische Befunde
- Postoperative Komplikationen
- Nachsorge (Rezidiv, Vitalstatus)
- Überlebensraten (Tod)

Die Aufnahme der Daten ist online über StuDoQ, dem Studien-, Dokumentations- und Qualitätszentrum der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie

erfolgt. Die verschiedenen Datensätze des Westpfalz-Klinikums Kaiserslautern und Kirchheimbolanden wurden über Excel exportiert und überarbeitet und nachfolgend in das Statistikprogramm SPSS importiert. Dadurch ist eine umfangreiche Datenauswertung gewährleistet. Aus dem gesamten Datensatz werden alle ypT0, ypT1 und pT1 Karzinome separat von den restlichen Tumorstadien betrachtet. Bei dem Kolonkarzinom handelt es sich um 92 Patienten, bei denen histologisch ein pT1 Karzinom nachgewiesen ist. Das Rektumkarzinom umfasst 34 Patienten mit einem ypT0 (n= 22) und ypT1 (n= 12) Karzinom nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und 38 Patienten mit einem histologisch nachgewiesenem pT1 Karzinom ohne Neoadjuvanz. Bei 2 Patienten mit einem pT1 Karzinom ist eine Aussage bei fehlender Datenlage über eine erfolgte neoadjuvante Therapie nicht möglich, sodass bei den epidemiologischen Auswertungen 74 Patienten eingeschleust und bei den histopathologischen Analysen 72 Patienten betrachtet werden.

2.2 Statistische Auswertung

Es erfolgen deskriptiv statistische Auswertungen bezüglich der ypT0, ypT1 und pT1 kolorektalen Karzinome mittels SPSS. Berechnet werden quantitative Merkmale unter anderem mit Kalkulation des Mittelwertes und der Standardabweichung. Zur Veranschaulichung der berechneten Merkmale erfolgt die Darstellung mittels Tabellen und Abbildungen. Die statistische Signifikanz der verglichenen Variablen wird mit $p < 0,05$ definiert. Hierfür wird bei qualitativen Merkmalen der Chi-Quadrat Test genutzt und bei quantitativen Merkmalen der t-Test. Dafür wird zunächst die Varianzgleichheit durch den Levene-Test berechnet. Sind die Varianzen ungleich, wird der Welch-Test angewendet. Mittels der Kaplan-Meier Kurve werden Überlebensraten dargestellt. Diese werden für einen 5 Jahresüberlebenszeitraum abgebildet. Dabei erfolgt die Analyse ab dem Operationstermin bis zum Tod des Patienten. Patienten, die nach dem genannten Zeitraum noch leben oder einen geringeren Beobachtungszeitraum als 5 Jahre besitzen, werden zensiert. Die statistische Signifikanz wird auch hier mit $p < 0,05$ definiert und mittels Log Rank Test oder dem Breslow-Test verifiziert.

3 Ergebnisse und Analysen

Nachfolgend werden die Resultate der statistischen Auswertungen dargestellt. Näher betrachtet werden sowohl epidemiologische Aspekte als auch postoperative Komplikationen, Prognosefaktoren und das Gesamtüberleben.

3.1 Epidemiologie und Histopathologie

Betrachtet werden insgesamt n=1.178 Patienten, die von Januar 2010 bis Dezember 2016 an einem kolorektalen Karzinom operiert worden sind. Davon sind 65,79 Prozent (n= 775) an einem Kolonkarzinom und 34,21 Prozent (n= 403) an einem Rektumkarzinom operiert worden.

Geschlechterverteilung

An einem Kolonkarzinom operierte Patienten sind zu 54,3 Prozent (n= 421) männlich und zu 45,7 Prozent (n= 354) weiblich. Auch beim Rektumkarzinom zeigt sich eine Mehrheit bei dem männlichen Geschlecht mit 60,8 Prozent (n= 245) im Vergleich zum weiblichen Geschlecht mit 38,7 Prozent (n= 156).

Hinsichtlich der ypT0, ypT1, pT1 Karzinome zeigt sich ein ähnliches Verteilungsmuster bezüglich der Geschlechterverteilung zugunsten des männlichen Geschlechts (Tabelle 10 und Tabelle 11). Tabelle 12 zeigt die genaue Geschlechterverteilung abhängig vom ypT0, ypT1 und pT1 Stadium. 2 Patienten wurden nicht eingeschlossen bei fehlenden Angaben über die Durchführung einer präoperativen Radiochemotherapie. Insgesamt wird deutlich, dass das männliche Geschlecht häufiger von kolorektalen Karzinomen betroffen ist.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
männlich	54	58,7 %	58,7 %	58,7 %
weiblich	38	41,3 %	41,3 %	100,0 %
Gesamt	92	100,0 %	100,0 %	

Tabelle 10: pT1 Kolonkarzinom Geschlechterverteilung (n=92)

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
männlich	44	59,5 %	59,5 %	59,5 %
weiblich	30	40,5 %	40,5 %	100,0 %
Gesamt	74	100,0 %	100,0 %	

Tabelle 11: ypT0,ypT1 und pT1 Rektumkarzinome Geschlechterverteilung (n=74)

		männlich	weiblich	Gesamt
pT bzw.ypT	pT1	21 (55,3 %)	17 (44,7 %)	38 (100 %)
	ypT0	11 (50,0 %)	11 (50,0 %)	22 (100 %)
	ypT1	10 (83,3 %)	2 (16,7 %)	12 (100 %)
Gesamt		42 (60,0 %)	30 (40,0 %)	72 (100 %)

Tabelle 12: Aufteilung Geschlecht abhängig vom ypT0,ypT1 und pT1 Stadium (n=72)

Durchschnittsalter

Das Alter, der an pT1 Kolonkarzinomen operierten Patienten, befindet sich zwischen dem 38. und 90. Lebensjahr. Das durchschnittliche Alter beträgt $67,44 \pm 11,5$ Jahre (siehe Abbildung 5). Der Altersdurchschnitt liegt bei den Männern bei $65,65 \pm 10,63$ Jahren und bei den Frauen bei $70,23 \pm 12,61$ Jahren. Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechter und dem Erkrankungsalter ($p > 0,05$).

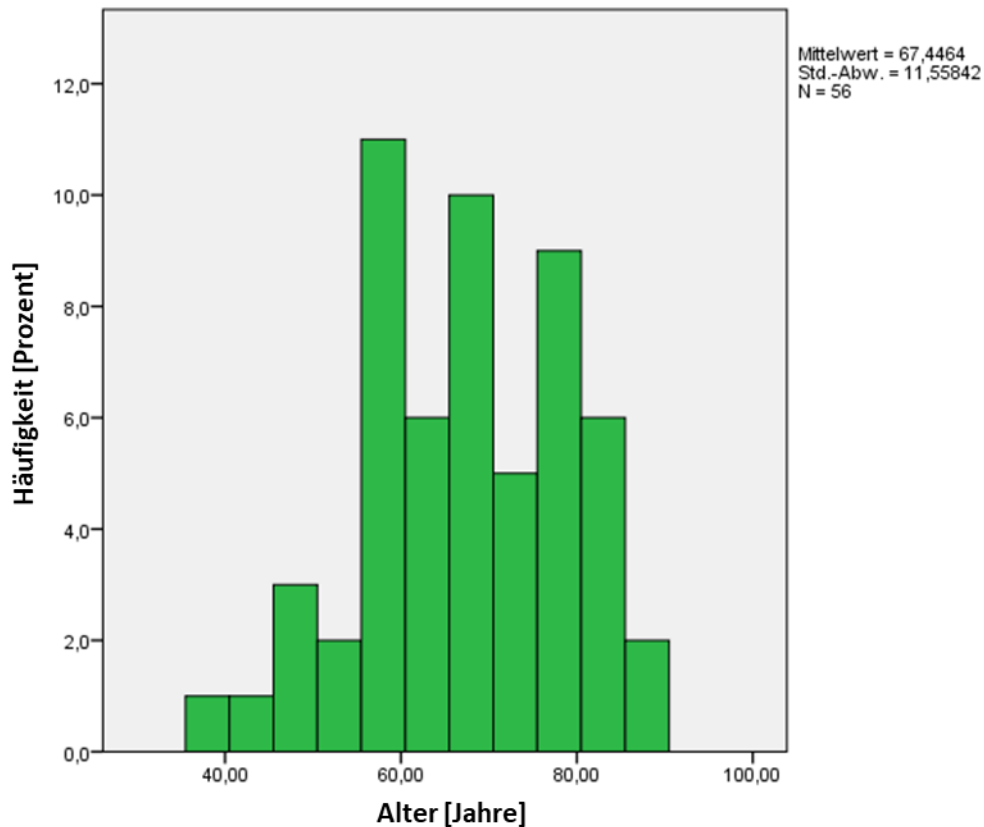


Abbildung 5: pT1 Kolonkarzinom (n=92) Durchschnittsalter

Beim Rektumkarzinom manifestieren sich ypT0, ypT1 und pT1 Karzinome zwischen dem 46. und 97. Lebensjahr. Das durchschnittliche Lebensalter beträgt $67,77 \pm 10,93$ Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose. Die neoadjuvant behandelten Rektumkarzinome erkranken im Durchschnitt im 68. Lebensjahr und die ohne Neoadjuvanz im Durchschnitt im 67. Lebensjahr (Abbildung 6 und Abbildung 7). Bei den Frauen beträgt der Altersdurchschnitt $70,47 \pm 12,54$ Jahre und bei den Männern $65,93 \pm 9,4$ Jahre.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich des Erkrankungsalters besteht nach dem t-Test in beiden Gruppen nicht ($p > 0,05$).

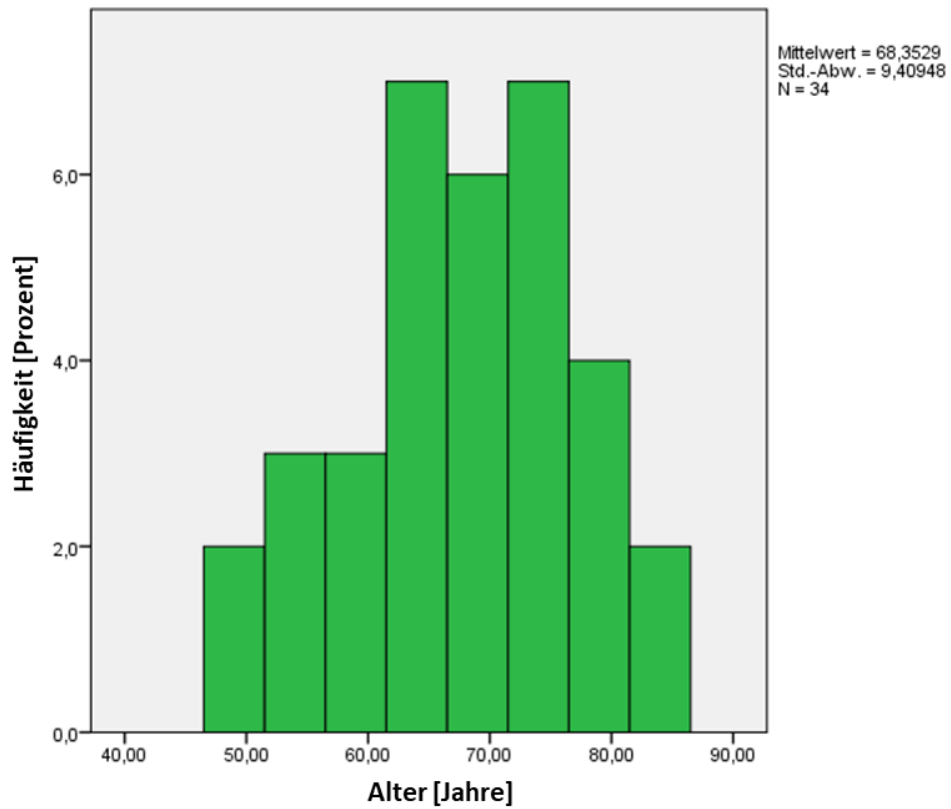


Abbildung 6: ypT0,ypT1 Rektumkarzinome (n=34) Durchschnittsalter

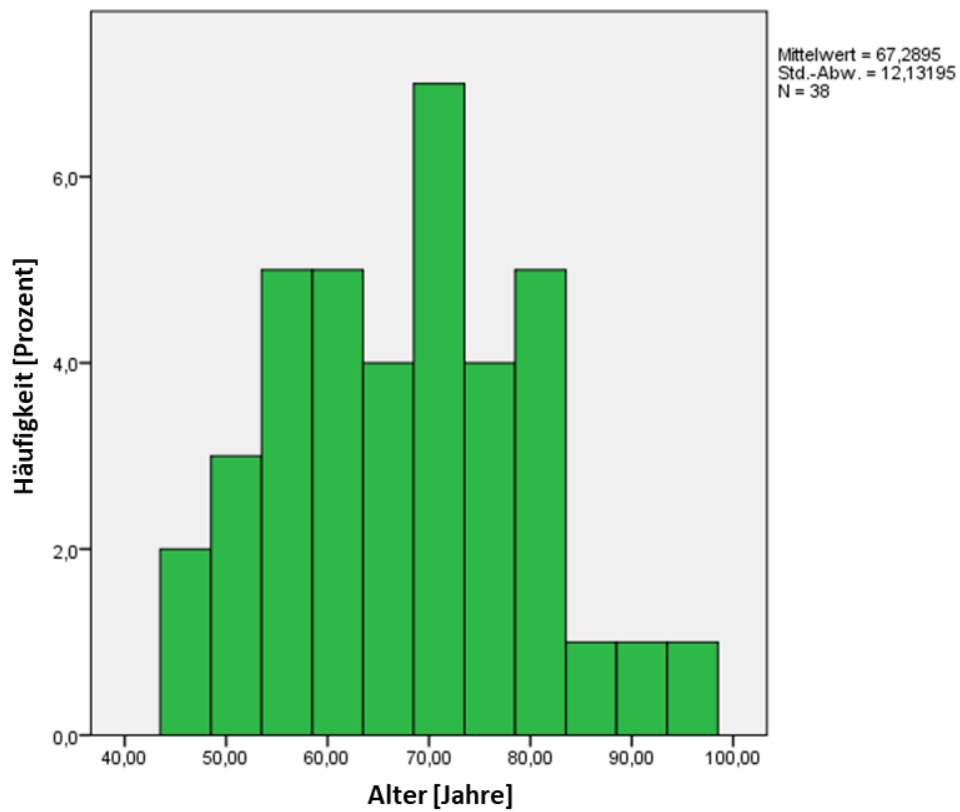


Abbildung 7: pT1 Rektumkarzinome (n=38) Durchschnittsalter

Die Altersanalysen stellen dar, dass beim Kolonkarzinom der Erkrankungsbeginn früher sein kann als beim Rektumkarzinom. Dies könnte an der bevorzugten Lokalisation hereditärer Karzinome im Kolon liegen. Im Durchschnitt liegt das mittlere Erkrankungsalter sowohl im Kolon als auch im Rektum im gleichen Bereich bei 67 Jahren.

Lokalisation des Karzinoms

Die Tumorlokalisierung zeigt sich bei pT1 Kolonkarzinomen sowohl bei Frauen als auch bei Männern am häufigsten im Bereich des Sigmas. Bei 50 Prozent der Patienten (n= 46) ist das Karzinom im Bereich des Colon sigmoideums lokalisiert. 26,09 Prozent davon waren männlich und 23,91 Prozent weiblich. Insgesamt ist bei beiden Geschlechtern eine häufigere Lokalisation im Bereich des linken Kolons (linke Kolonflexur, Colon descendens, Colon sigmoideum, rektosigmoidaler Übergang) zu verzeichnen (57,6 Prozent linkes Kolon versus 25 Prozent rechtes Kolon versus 6,52 Prozent Colon transversum) (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9).

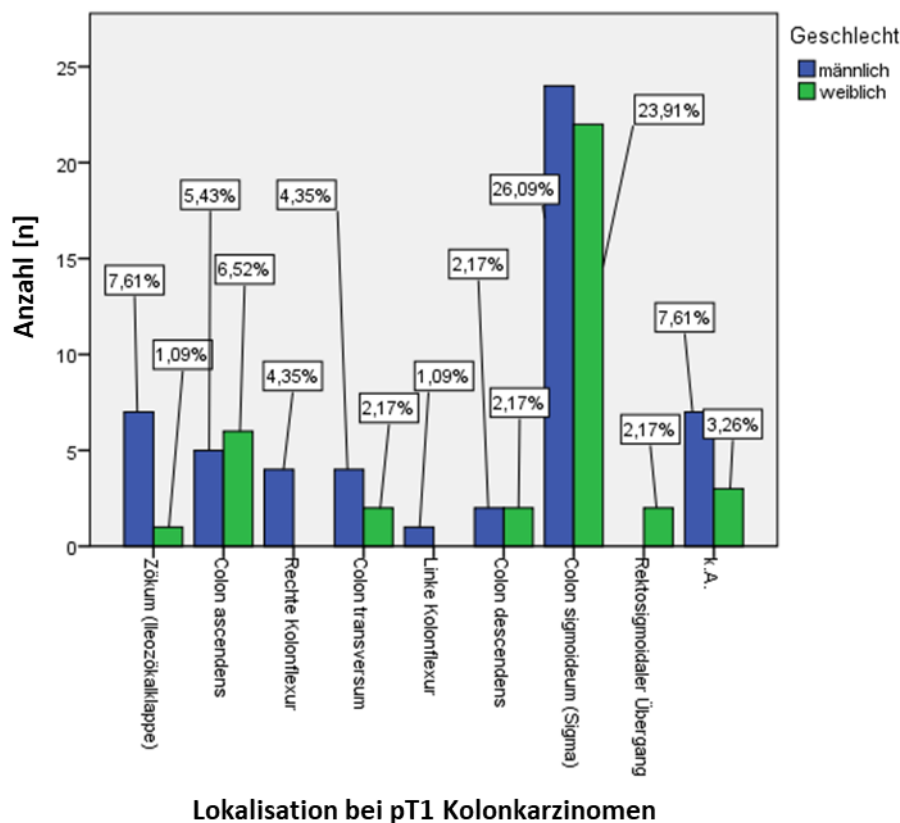


Abbildung 8: pT1 Kolonkarzinome (n=92) Lokalisation geschlechterspezifisch

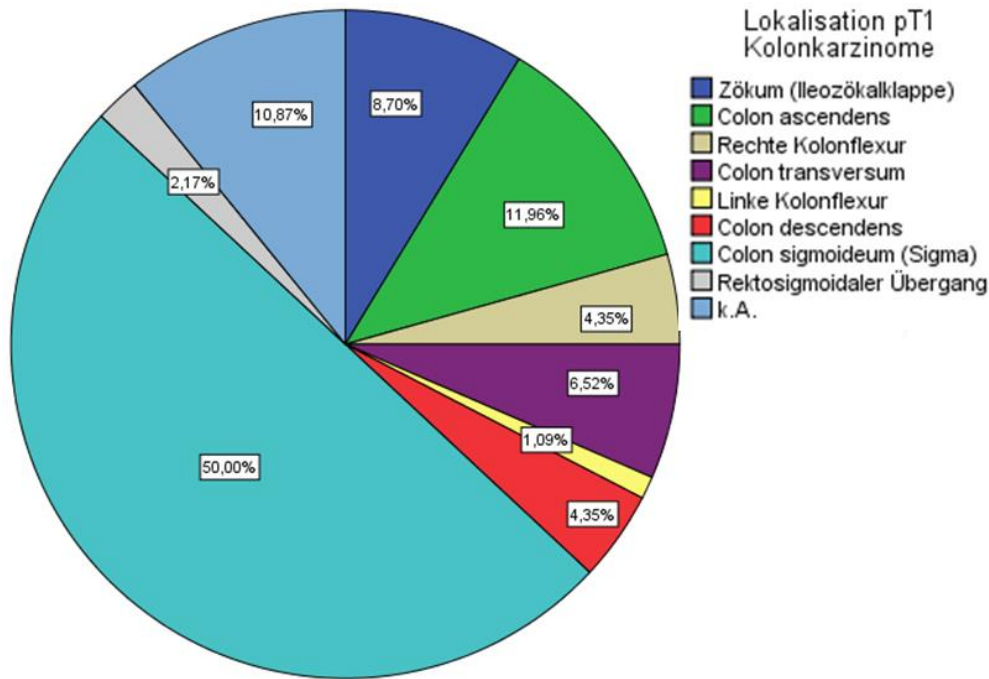


Abbildung 9: pT1 Kolonkarzinome (n=92) Lokalisation

Rektumkarzinome (ypT0, ypT1), die neoadjuvant behandelt sind, befinden sich am häufigsten mit 58,82 Prozent im mittleren Drittel (n= 20). Das weibliche und männliche Geschlecht ist gleich häufig von dieser Lokalisation betroffen (jeweils n= 10). Im oberen Rektumdrittel sind hingegen selten neoadjuvant behandelte Karzinome (n=1), da diese in der Regel primär operiert werden (Abbildung 10).

Frühinvasive pT1 Rektumkarzinome sind mit 50 Prozent (n= 19) am häufigsten im oberen Rektumdrittel lokalisiert. Das männliche Geschlecht ist dabei häufiger als das weibliche Geschlecht von dieser Lokalisation betroffen (31,58 Prozent versus 18,42 Prozent). Lediglich 13,16 Prozent (n= 5) der pT1 Rektumkarzinome befinden sich im unteren Drittel (Abbildung 11). Ein signifikanter Unterschied in der Lokalisation des Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht besteht laut Chi Quadrat Test nicht ($p > 0,05$).

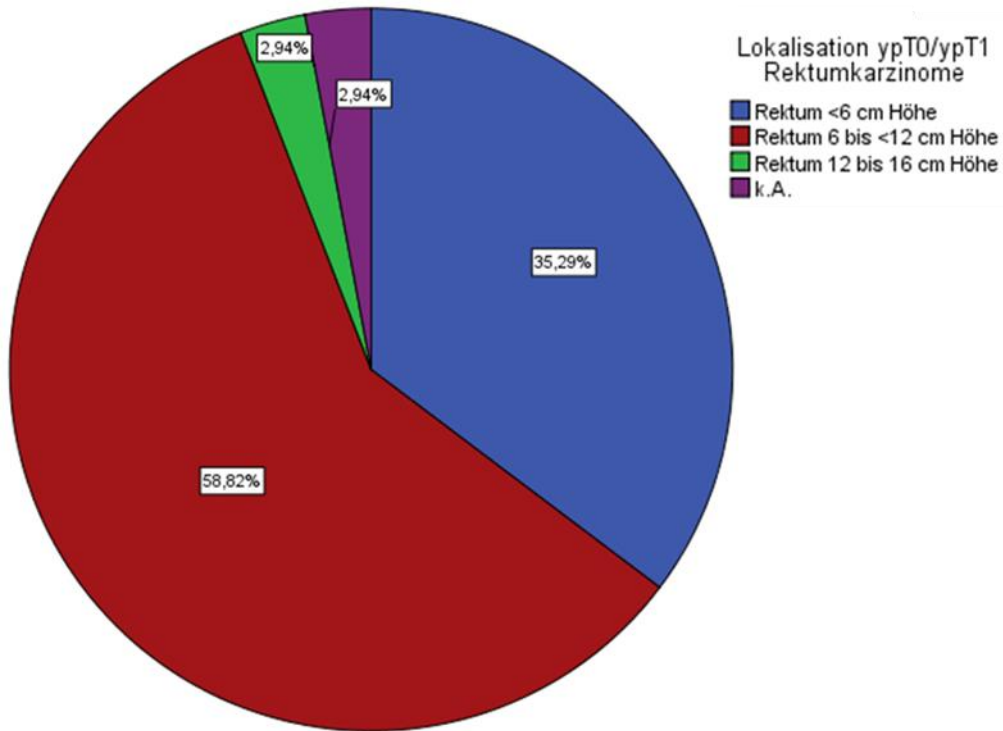


Abbildung 10: Neoadjuvante ypT0,ypT1 Rektumkarzinome (n=34) Lokalisation

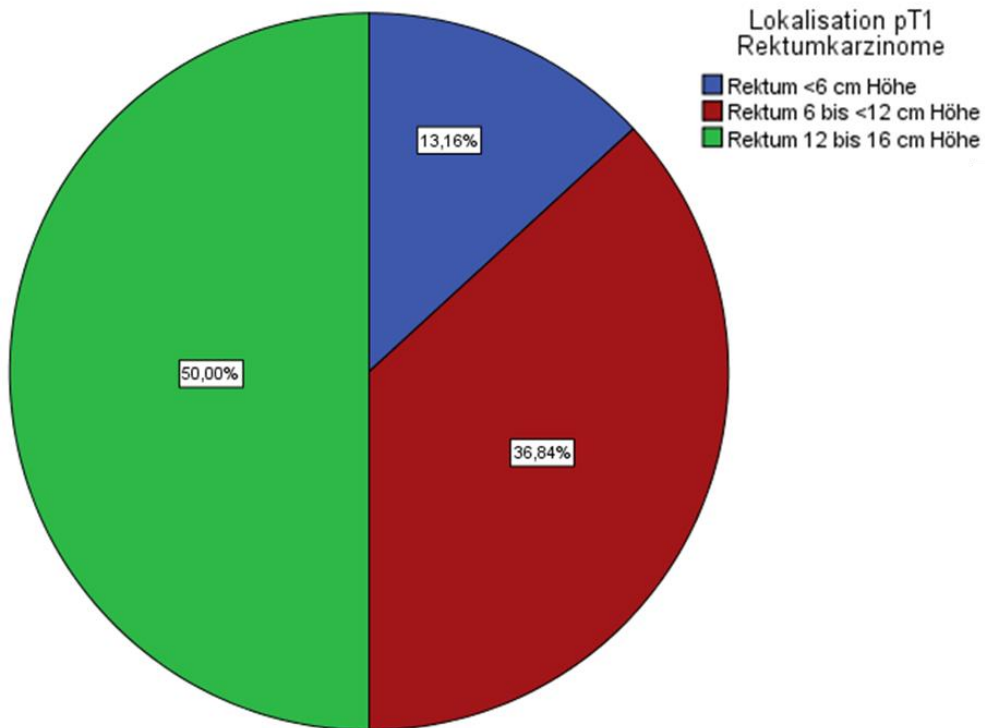


Abbildung 11: pT1 Rektumkarzinome (n=38) Lokalisation

Tumorausdehnung

In den folgenden Kreisdiagrammen sind die Tumorausdehnungen von Kolon- und Rektumkarzinomen dargestellt. Das häufigste Kolonkarzinom ist das pT3 Karzinom mit 49,81 Prozent (n= 386). In 11,87 Prozent (n= 92) wurde histologisch ein pT1 Karzinom diagnostiziert. Ähnlich häufig (in 11,48 Prozent, n= 89) treten pT2 Karzinome im Kolon auf (Abbildung 12).

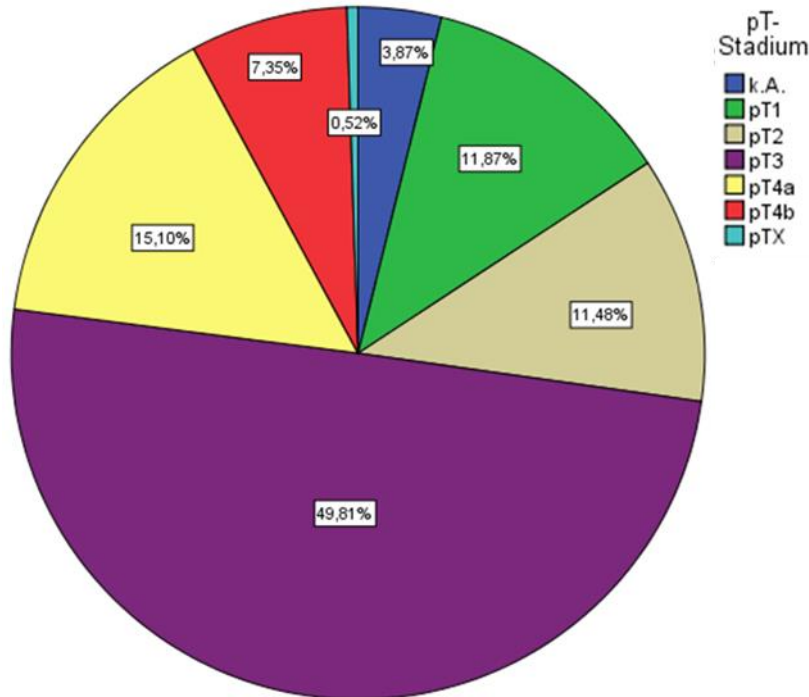


Abbildung 12: Häufigkeiten der Tumorausdehnungen bei Kolonkarzinomen (n=775)

Auch beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante Therapie ist das häufigste Karzinom das pT3 Karzinom mit 50,25 Prozent (n= 99). Am zweithäufigsten sind sowohl die pT2 Karzinome als auch die pT1 Karzinome mit jeweils 19,29 Prozent (n= 38) dokumentiert (Abbildung 13). In Abbildung 14 zeigt sich, dass auch beim neoadjuvant behandelten Rektumkarzinom am häufigsten das ypT3 Karzinom auftritt (50,6 Prozent, n= 85). Mit 3,58 Prozent (n= 6) kommt das ypT4 Karzinom am seltensten vor. Dies ist durch das Downsizing des Tumors durch die neoadjuvante Therapie zu erklären. Karzinome mit einem ypT1 Stadium sind in 7,14 Prozent (n= 12) und ypT0 Karzinom in 13,1 Prozent (n= 22) aufgetreten. Insgesamt wird die Tumorausdehnung bei 365 Patienten mit Rektumkarzinom betrachtet. Bei den restlichen 38 Patienten (von n= 403) ist keine Aussage über eine erfolgte neoadjuvante Therapie auf Grund fehlender Daten möglich.

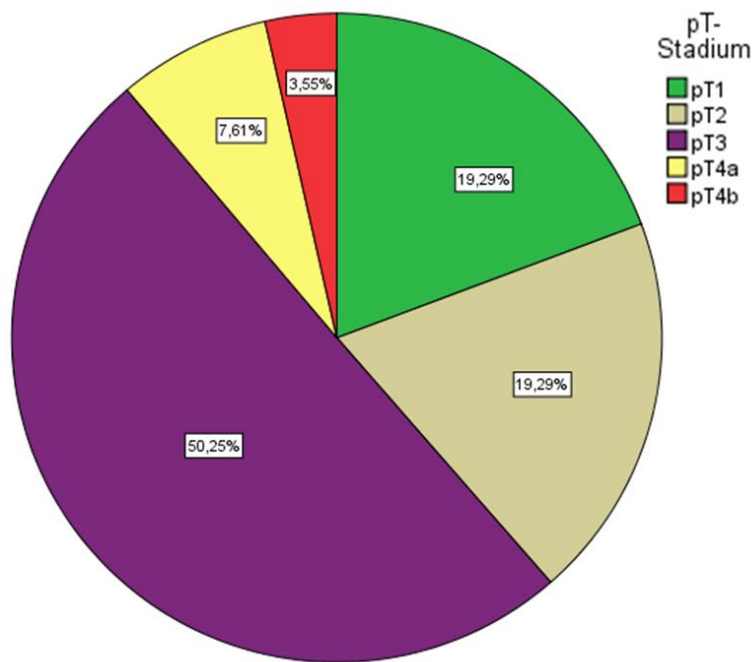


Abbildung 13: Häufigkeiten der Tumorausdehnungen bei Rektumkarzinomen ohne Neoadjuvanz (n=168)

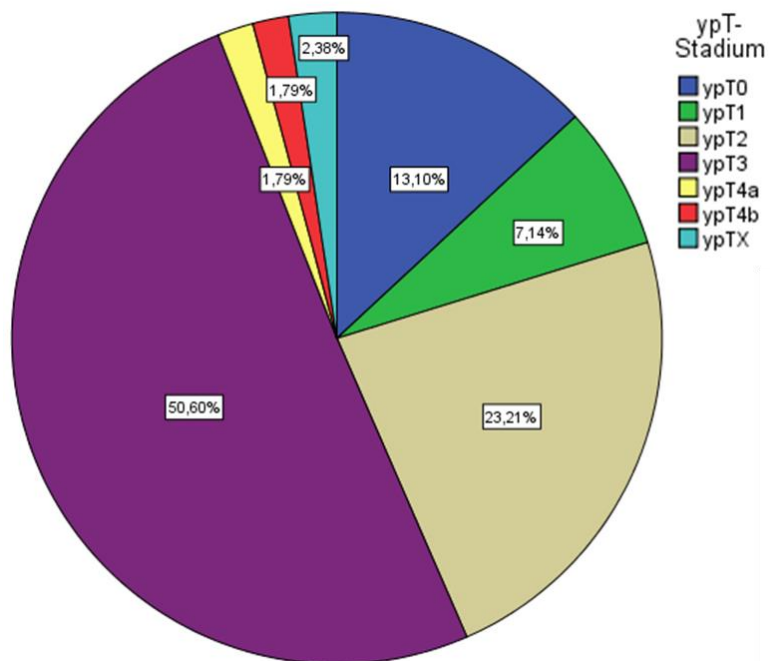


Abbildung 14: Häufigkeiten der Tumorausdehnungen bei Rektumkarzinomen mit Neoadjuvanz (n=197)

Die pT1 Kolonkarzinome sind in 35,87 Prozent (n=33) sm1, in 9,78 Prozent (n= 9) sm2 und in 23,91 Prozent (n= 22) sm3 Karzinome. In der Mehrheit (n=28; 40,4 Prozent) der frühinvasiven Karzinome wurde keine Differenzierung der Submucosaeindringtiefe angegeben (Abbildung 15). Tabelle 13 stellt dar, wie häufig ein positiver Lymphknotenstatus in Abhängigkeit vom pT1sm Stadium besteht. Im sm1 Stadium sind Lymphknotenmetastasen in 12,12 Prozent beschrieben. Das sm2 Stadium weist keinen positiven Lymphknotenstatus auf und im sm3 Stadium sind befallene Lymphknoten in 18,18 Prozent aufgetreten. Die Unterschiede sind nicht eindeutig signifikant (p= 0,091). Die pT1sm3 Karzinome gehören zu den High-Risk Karzinomen, wobei hier deutlich wird, dass auch pT1sm1 Karzinome in über 10 Prozent Lymphknotenmetastasen aufweisen.

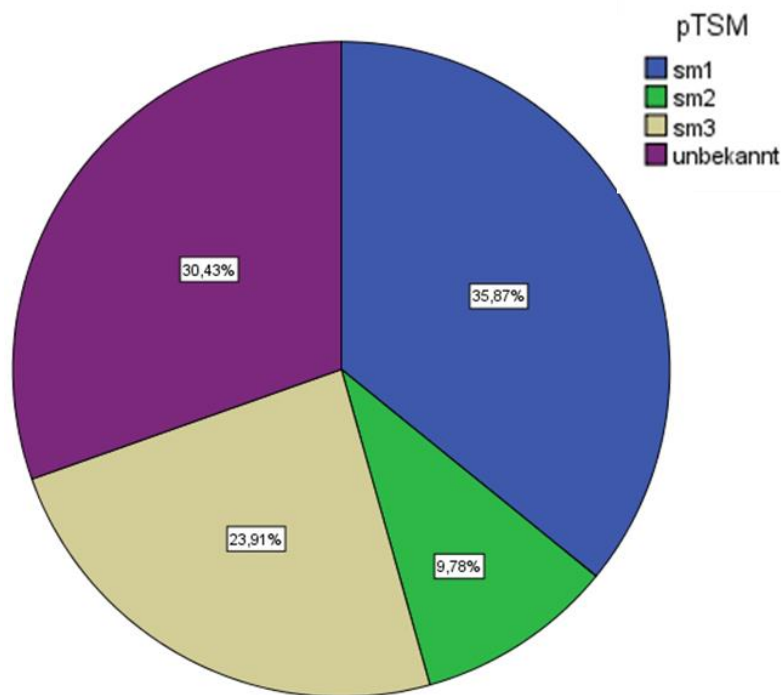


Abbildung 15: pT1sm Stadium Kolonkarzinome (n=92)

		pN0	pN1a	pN1b	pN2a	k.A.	Gesamt
pTsm	sm1	27 (81,8 %)	3 (9,1 %)	1 (3,0 %)	0 (0,0 %)	2 (6,0 %)	33 (100 %)
	sm2	9 (100 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	9 (100 %)
	sm3	18 (81,8 %)	1 (4,6 %)	2 (9,0 %)	1 (4,6 %)	0 (0,0 %)	22 (100 %)
	unbekannt	16 (57,1 %)	2 (7,1 %)	1 (3,6 %)	1 (3,6 %)	8 (28,6 %)	28 (100 %)
Gesamt		70 (76,1 %)	6 (6,5 %)	4 (4,3 %)	2 (2,2 %)	10(10,9 %)	92 (100 %)

Tabelle 13: N-Status in Abhängigkeit vom pT1sm Stadium beim Kolonkarzinom (n=92)

Die frühinvasiven rektalen Karzinome sind zu 34,21 Prozent (n= 13) pT1sm1 Karzinome. 7,89 Prozent (n= 3) sind sm2 und 26,32 Prozent (n= 10) sind sm3 Tumore. Auch hier ist in 31,58 Prozent (n= 12) keine Differenzierung der Submucosaeindringtiefe erfolgt (Abbildung 16). Tabelle 14 zeigt, dass jeweils ein Patient mit einem sm1 und sm2 Karzinom ein nodal positives Stadium besitzt. Bei 3 Patienten mit einem sm1 Karzinom ist ein pNx Stadium beschrieben. Im sm3 Stadium sind keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen ($p > 0,05$).

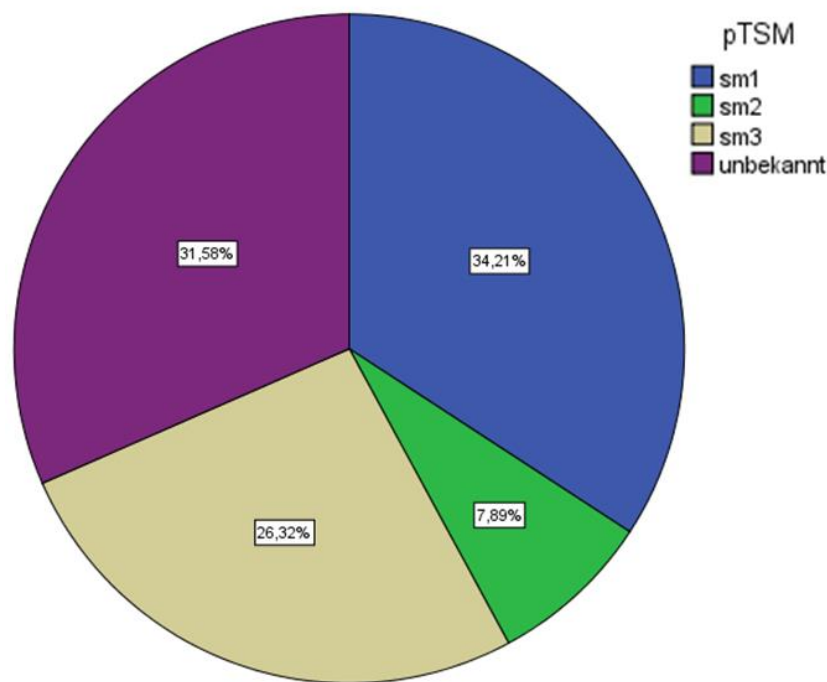


Abbildung 16: pT1sm Stadium Rektumkarzinome (n=38)

		pN0	pN1a	pNX	Gesamt
pTsm	sm1	9 (69,2%)	1 (7,7%)	3 (23,1%)	13 (100%)
	sm2	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0%)	3 (100%)
	sm3	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)
	unbekannt	11 (91,7%)	0 (0%)	1 (8,3%)	12 (100%)
Gesamt		32 (84,2%)	2 (5,3%)	4 (10,5%)	38 (100%)

Tabelle 14: N-Status in Abhängigkeit vom pT1sm Stadium beim Rektumkarzinom (n=38)

Lymphknotenstatus

Bei den pT1 Kolonkarzinomen kommen Lymphknotenmetastasen in 13,04 Prozent (n= 12) vor. Am häufigsten tritt hierbei das pN1a Stadium mit 6,52 Prozent auf. Über 75 Prozent (n= 70) der Patienten besitzen keine Lymphknotenmetastasen und sind somit als pN0 klassifiziert (Abbildung 17).

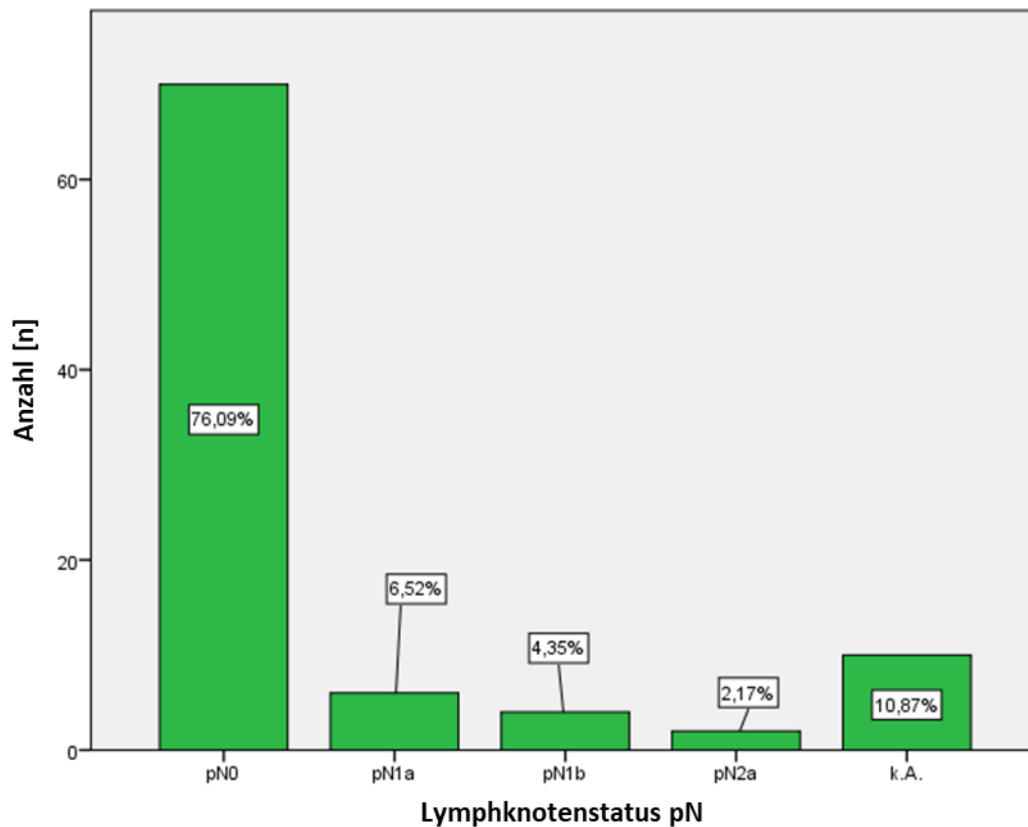


Abbildung 17: Lymphknotenstatus bei pT1 Kolonkarzinomen (n=92)

Neoadjuvant behandelte ypT0 und ypT1 Rektumkarzinome sind in 85,29 Prozent (n= 29) frei von Lymphknotenmetastasen. Nodal positiv sind 14,7 Prozent (n= 5) (Abbildung 18). Tabelle 15 gibt hierbei einen genaueren Überblick über die Häufigkeit der nodal positiven rektalen Karzinome im ypT0 und im ypT1 Stadium. 18,19 Prozent (n= 4) weisen befallene Lymphknoten im ypT0 Stadium auf und 8,33 Prozent (n= 1) im ypT1 Stadium.

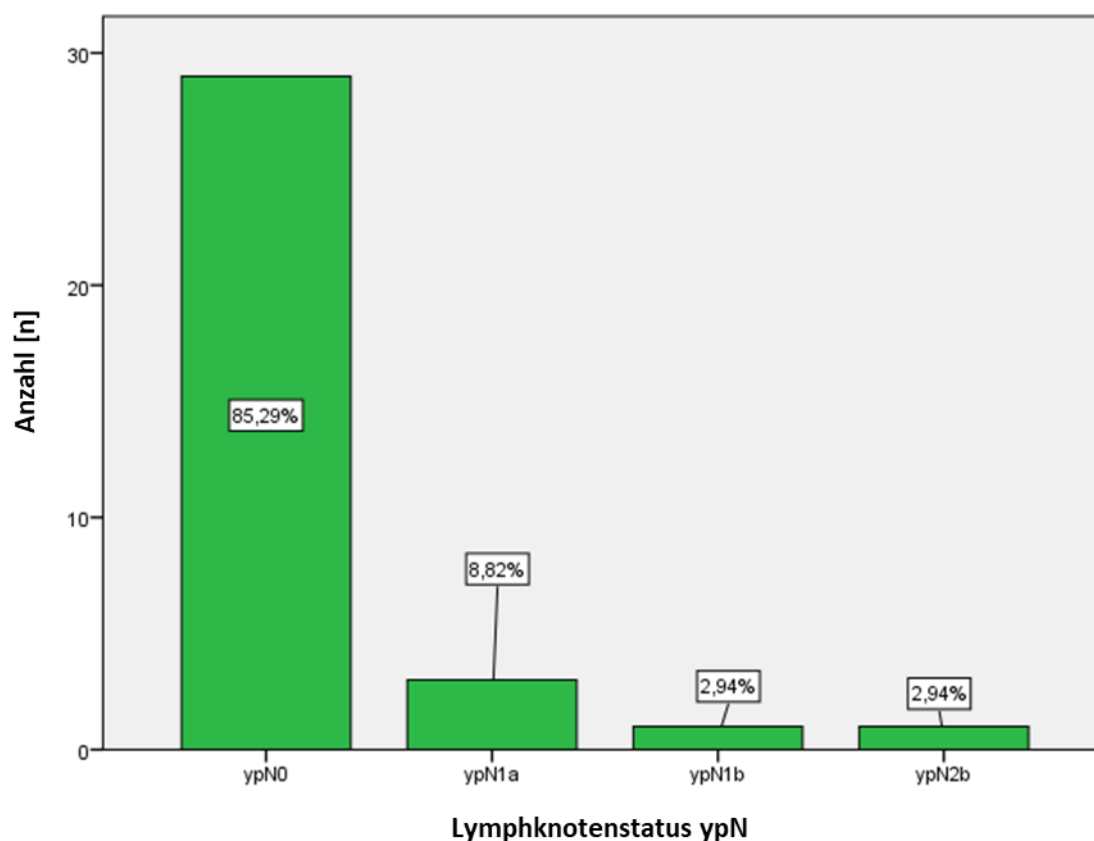


Abbildung 18: Lymphknotenstatus bei ypT0/ypT1 Rektumkarzinomen (n=34)

		ypN0	ypN1a	ypN1b	ypN2b	Gesamt
ypT	ypT0	18 (81,82 %)	3 (13,64 %)	0 (0,0 %)	1 (4,55 %)	22 (100 %)
	ypT1	11 (91,67 %)	0 (0,0 %)	1 (8,33 %)	0 (0,0 %)	12 (100 %)
Gesamt		29 (85,29 %)	3 (8,82 %)	1 (2,94 %)	1 (2,94 %)	34 (100 %)

Tabelle 15: Verteilung Lymphknotenstatus ypT0 und ypT1 Rektumkarzinomen (n=34)

Rektale Karzinome ohne neoadjuvante Therapie in einem pT1 Stadium weisen in 5,26 Prozent (n= 2) befallene Lymphknoten auf, wobei in 10,53 Prozent (n= 4) ein pNX Stadium dokumentiert ist und somit keine Aussage über den Lymphknotenstatus zu erheben ist. 84,21 Prozent (n= 32) besitzen keine Lymphknotenmetastasen (Abbildung 19).

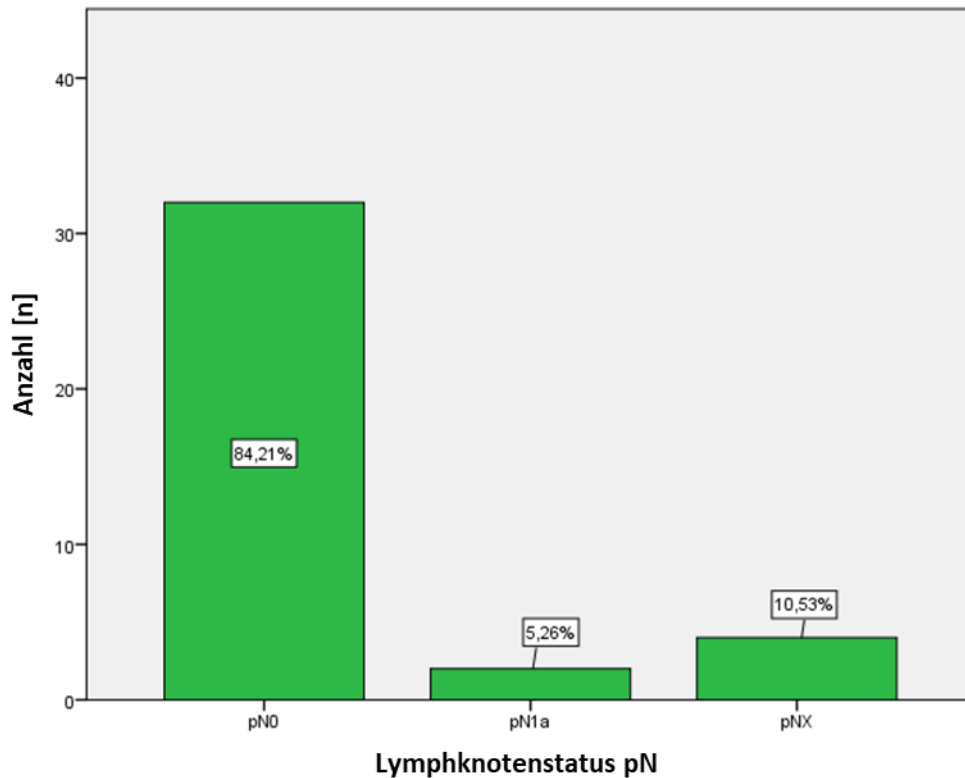


Abbildung 19: Lymphknotenstatus bei pT1 Rektumkarzinomen (n=38)

Bei den frühinvasiven pT1 kolorektalen Karzinomen ohne Neoadjuvanz treten Lymphknotenmetastasen signifikant häufiger im Kolon als im Rektum auf ($p < 0,05$). Die nodal positiven pT1 Karzinome des Rektums (5,26 Prozent) befinden sich alle im mittleren Rektum während sich die nodal positiven pT1 Karzinome des Kolons (13,04 Prozent) mit 1,09 Prozent im Zökum, 3,26 Prozent im Colon descendens und 8,7 Prozent im Colon sigmoideum befinden (Tabelle 16). Auch diese Unterschiede sind signifikant ($p < 0,05$).

Prozentual am häufigsten befinden sich befallene Lymphknoten im Colon descendens mit 75 Prozent ($n = 3$ von 4) gefolgt vom Sigma mit 17,39 Prozent ($n = 8$ von 46) und dem mittleren Rektumdrittel mit 14,29 Prozent ($n = 2$ von 14).

	pN0	pN1a	pN1b	pN2a	k.A.	Gesamt
Zökum	7 (87,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	8 (100%)
Colon ascendens	11 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (100%)
Rechte Kolonflexur	4 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (100%)
Colon transversum	6 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (100%)
Linke Kolonflexur	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
Colon descendens	1 (25,0%)	2 (50,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (100%)
Colon sigmoideum	37 (80,4%)	4 (8,7%)	3 (6,5%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	46 (100%)
Rektosigmoid	2 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100%)
k.A.	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (90,0%)	10 (100%)
Gesamt	70 (76,1%)	6 (6,5%)	4 (4,3%)	2 (2,2%)	10 (10,9%)	92(100%)

Tabelle 16: N-status abhängig von der Lokalisation des Kolonkarzinoms (n=92)

Histologischer Differenzierungsgrad

Die ypT0,ypT1 und pT1 Kolon- und Rektumkarzinome sind am häufigsten mäßig differenzierte (Grading 2) Adenokarzinome (Tabelle 17, Tabelle 18, Tabelle 19). Betroffen sind insgesamt 66,5 Prozent (n= 109) der Patienten (n= 164). 70 Prozent (n= 91) der Patienten (n= 164) besitzen ein frühinvasives kolorektales Karzinom (n= 130). Schlecht differenzierte (Grading 3) frühinvasive kolorektale Karzinome (n= 130), die zu den High-Risk pT1 Karzinomen zählen, kommen lediglich in 3,08 Prozent (n= 4) der Fälle vor. Hiervon zählen n= 3 zu den Kolonkarzinomen und n= 1 zu den pT1 Rektumkarzinomen. Bei neoadjuvant behandelten Rektumkarzinomen ist kein schlecht differenziertes Karzinom beschrieben. Ein Patient (von n= 4) mit einem schlecht differenzierten frühinvasiven kolorektalen Karzinom besitzt Lymphknotenmetastasen (25 Prozent). Dieser Patient besitzt ein pT1 Kolonkarzinom.

15,38 Prozent (n= 2) der gut differenzierten und 15 Prozent (n= 9) der mäßig differenzierten pT1 Kolonkarzinome besitzen einen nodal positiven Status während schlecht differenzierte pT1 Kolonkarzinome in 33,33 Prozent (n= 1) Lymphknotenmetastasen aufweisen. Diese Unterschiede sind signifikant ($p < 0,05$) (Tabelle 17).

Bei den pT1 Rektumkarzinomen ist bei 2 Patienten (6,45 Prozent) mit einem mäßig differenzierten Karzinom (n= 31) ein nodal positiver Status nachgewiesen (Tabelle 18). Auch bei den ypT0 und ypT1 Rektumkarzinomen sind Lymphknotenmetastasen nur bei den G2 Karzinomen dokumentiert. Diese treten in 22,22 Prozent (n= 4) auf (Tabelle 19).

Sowohl bei den frühinvasiven als auch bei den neoadjuvant behandelten Rektumkarzinomen sind die Unterschiede nicht signifikant ($p > 0,05$).

Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Entlassung hat kein Patient mit schlecht differenziertem Karzinom.

		pN0	pN1a	pN1b	pN2a	k.A.	Gesamt
Histologischer Differenzierungsgrad (Grading)	G1 = gut differenziert	11 (84,6%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (100%)
	G2 = mäßig differenziert	51 (85,0%)	5 (8,3%)	2 (3,3%)	2 (3,3%)	0 (0%)	60 (100%)
	G3 = schlecht differenziert	2 (66,7%)	0 (0%)	1 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (100%)
	k.A.	6 (37,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (62,5%)	
Gesamt		70 (76,1%)	6 (6,5%)	4 (4,3%)	2 (2,2%)	10 (10,9%)	92 (100%)

Tabelle 17: Differenzierungsgrad pT1 Kolonkarzinome (n=92) abhängig vom N-Status

		pN0	pN1a	pNX	Gesamt
Histologischer Differenzierungsgrad (Grading)	G1 = gut differenziert	4 (80,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	5 (100%)
	G2 = mäßig differenziert	26 (83,9%)	2 (6,5%)	3 (14,3%)	31 (100%)
	G3 = schlecht differenziert	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
	k.A.	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
Gesamt		32 (84,2%)	2 (5,3%)	4 (10,5%)	38 (100%)

Tabelle 18: Differenzierungsgrad pT1 Rektumkarzinome (n=38) abhängig vom N-Status

		pN0	pN1a	pN1b	pN2b	Gesamt
Histologischer Differenzierungsgrad (Grading)	G1 = gut differenziert	11 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (100%)
	G2 = mäßig differenziert	14 (77,8%)	2 (11,1%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	18 (100%)
	k.A.	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (100%)
Gesamt		29 (85,3%)	3 (8,8%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	34 (100%)

Tabelle 19: Differenzierungsgrad ypT0, ypT1 Rektumkarzinome (n=34) abhängig vom N-Status

Metastasierung und Verlauf

Das Kolonkarzinom mit der Tumorausdehnung pT1 zeigt unabhängig vom Lymphknotenstatus zum Diagnosezeitpunkt keine Fernmetastasen. Bei einem männlichen Patienten (60 Jahre) wurde ein lokoregionäres Rezidiv innerhalb von 4 Monaten nach der Primäroperation diagnostiziert und musste daher erneut operiert werden. Eine weitere

weibliche 55-jährige Patientin entwickelte 3 Jahre später nach Primäroperation bei Sigmakarzinom mit der Tumorformel pT1N0M0R0 G2 Lungenmetastasen, welche primär reseziert werden.

Beim neoadjuvant behandelten ypT0, ypT1 Rektumkarzinom (n= 34) sind 17,65 Prozent der Patienten (n= 6) zum Entlassungszeitpunkt von Fernmetastasen betroffen. Die Fernmetastasen betreffen alle die Leber. Bei 5 Patienten ist ein ypT0 Status und bei 1 Patient ein ypT1 Status nachgewiesen. Alle Betroffenen haben auf Grund ihres prätherapeutischen Tumorstadiums eine neoadjuvante Radio- und Chemotherapie erhalten. Lymphknotenmetastasen waren postoperativ lediglich bei 2 Patienten histologisch nachgewiesen. Bei Betrachtung der Lokalisation des Karzinoms befindet sich das Rektumkarzinom bei den 6 Patienten unterhalb von 12 cm und somit in den unteren beiden Dritteln (3 im mittleren und 3 im unteren Drittel). 4 von den 6 Patienten verstarben innerhalb der ersten zwei Jahre postoperativ an einem Tumorprogress bei Inoperabilität der Metastasen. Einer davon noch während des stationären Aufenthaltes auf Grund einer respiratorischen Insuffizienz. Bei einem Patienten erfolgte die simultane Lebermetastasenresektion. Knapp 2 Jahre später kam es zu einem Rezidiv der Lebermetastase, die erneut reseziert wurde. Ein erneutes Rezidiv trat nach einem weiteren Jahr auf mit erneuter Resektion. Der andere Patient entwickelte nach 11 Monaten inoperable Lungenmetastasen und nach 36 Monaten ein Lymphknotenrezidiv (Tabelle 20). Ein Patient (2,94 Prozent) der neoadjuvant behandelten Rektumkarzinome entwickelt Lymphknotenmetastasen und verstirbt später an einem Tumorprogress (Tabelle 20).

Metastasierung von ypT0, ypT1 Rektumkarzinomen

Tumorausdehnung + Lymphknotenstatus	Geschlecht	Alter	Fernmetastasen zum Entlassungszeitpunkt	Höhe des Rektumkarzinoms	Tod innerhalb von 3 Jahren	Verlauf
ypT0N0	m	71	Leber, 5 Monate später Resektion	< 6cm	nein	11 Monate später inoperable Lungenmetastasen, 36 Monate später LK- Rezidiv (ab Op)
ypT0N0	m	61	Leber, irresektabel	< 6cm	ja, Tumorprogress	
ypT0pN1a	m	55	Leber, synchrone Resektion	6-12cm	nein	Erneute Leberresektion 22 Monate später, 36 Monate später erneute Leberresektion (ab Op)
ypT0N0	m	76	Leber, irresektabel	6-12cm	ja, postoperativ respiratorische Insuffizienz	
ypT1pN0	m	80	Leber, irresektabel	< 6cm	ja, Tumorprogress	
ypT0N2b	w	72	Leber, irresektabel	6-12cm	ja, Tumorprogress	
ypT0N0	m	70	nein	6-12cm	22 Monate nach Op an Tumorprogress verstorben	Lymphknotenmetastasen 8 Monate nach Op

Tabelle 20: Fernmetastasen und Verlauf bei ypT1, ypT0 Rektumkarzinomen (n=7)

Bei den Patienten mit pT1 Rektumkarzinomen ohne neoadjuvante Therapie weist ein Patient im Nachsorgekontakt Metastasen auf. Hierbei handelt es sich um eine 80-jährige

weibliche Patientin, die an einem Rektumkarzinom pT1N0M0R0 G2 des mittleren Drittels operiert worden ist. 9 Monate nach der Primäroperation wurden Lebermetastasen detektiert. Nach erfolgter Resektion der Lebermetastasen verstirbt sie einen Monat später (multimorbide Patientin).

3.2 Prognose von pT1N⁺ Karzinomen im Vergleich zu pT4N0 Karzinomen

Auf Grund des niedrigeren UICC Stadiums wird davon ausgegangen, dass Patienten mit einem kolorektalen Karzinom ohne malignen Lymphknotenbefall ein besseres postoperatives Outcome haben als Patienten mit einem nodal positiven kolorektalen Karzinom. Um einen genaueren Überblick zu erhalten, werden im Folgenden Karzinome mit geringer Tumorausdehnung und Lymphknotenmetastasen mit Karzinomen mit fortgeschrittener Tumorausdehnung und ohne Lymphknotenmetastasen verglichen.

In die Gruppe der geringen Tumorausdehnung werden 13 Patienten eingeschlossen (Tabelle 21). Insgesamt 18 Patienten mit einem ypT0, ypT1 und pT1 kolorektalen Karzinom befinden sich in einem nodal positivem Stadium. Bei 5 Patienten wurde eine neoadjuvante Therapie (n=3 ypT0 und n= 2 ypT1) durchgeführt bei präoperativ fortgeschrittener Tumorausdehnung (cT3-4N⁺) in der Bildgebung.

		pN1a	pN1b	pN2a	pN2b	Gesamt
pT bzw. ypT	pT1	7 (53,8,0 %)	4 (30,8 %)	2 (15,4 %)	0 (0,0 %)	13 (100 %)
	ypT0	2 (66,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (33,3 %)	3 (100 %)
	ypT1	1 (50,0 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (100 %)
Gesamt		10 (55,6 %)	5 (27,8 %)	2 (11,1 %)	1 (5,6 %)	18 (100 %)

Tabelle 21: ypT0, ypT1, pT1 nodal positive kolorektale Karzinome (n=18)

Keiner der Patienten in einem pT1N⁺ (n=13) Stadium besitzt zum Zeitpunkt der Diagnose des kolorektalen Karzinoms Fernmetastasen. Auch im Nachsorgekontakt sind keine Fernmetastasen dokumentiert. Ein Patient verstirbt im weiteren Verlauf an einer unbekanntem Ursache. Im Gegensatz dazu besitzen 40 Prozent der neoadjuvant behandelten Patienten (2 von n=5) im Stadium ypT0/ypT1-N⁺ Fernmetastasen (in der Leber). Im Nachsorgeverlauf entwickeln 2 Patienten Metastasen (Leber und andere Metastasen). Nach erfolgreicher Resektion der Lebermetastasen kommt es nach einem Jahr erneut zu

einer Lebermetastase, die wiederholt reseziert wird. Ein Patient im ypT0N⁺ Stadium verstirbt im Verlauf an einem Tumorprogress. Ein Lymphknotenrezidiv, ein lokoregionäres Rezidiv oder ein Zweittumor besteht bei keinen der zwei Gruppen.

In die Gruppe der pT4N0 kolorektalen Karzinome werden 62 Patienten eingeschlossen (Tabelle 22). Insgesamt besitzen 65 Patienten ein ypT4 und pT4 kolorektales Karzinome, welches nodal negativ ist. Bei 3 Patienten wurde eine neoadjuvante Therapie durchgeführt. Von diesen 3 Patienten war ein Patient prätherapeutisch als cN⁺ eingestuft.

		pN0 bzw. ypN0
pT bzw. ypT	pT4a	40 (61,5 %)
	pT4b	22 (33,9 %)
	ypT4a	1 (1,5 %)
	ypT4b	2 (3,1 %)
Gesamt		65 (100 %)

Tabelle 22: ypT4, pT4 nodal negative kolorektale Karzinome (n=65)

Patienten mit einem pT4N0 Stadium besitzen in 9,68 Prozent (n= 6) der Fälle Fernmetastasen (in Leber, Lunge oder als Peritonealkarzinose) zum Zeitpunkt der Diagnose. Bei 4 Patienten (6,45 Prozent) wurden im Nachsorgeverlauf Metastasen dokumentiert (n=2 Leber, n=1 Lunge, n= 1 andere Metastase). Ein lokoregionäres Rezidiv ist in 8,06 Prozent (n=5) und ein Zweittumor bei 1 Patienten aufgetreten. Ein Lymphknotenrezidiv ist nicht dokumentiert. 19,35 Prozent der Patienten (n=12) sind im weiteren Verlauf verstorben. Davon sind 8 Patienten an einer unbekanntem Ursache verstorben, ein Patient an einem Zweittumor und 3 Patienten (25 Prozent) an einem Tumorprogress.

Die Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 20) veranschaulicht, dass im vorliegenden Patientenkollektiv kolorektale Karzinome in einem pT4N0 Stadium nach 5 Jahren zu 59 Prozent und pT1N⁺ zu 66 Prozent am Leben sind. Das Überleben in dieser Stichprobe unterscheidet sich trotz unterschiedlicher UICC Stadien nicht signifikant (p> 0,05). Einschlossen wurden nur Patienten ohne neoadjuvante Therapie.

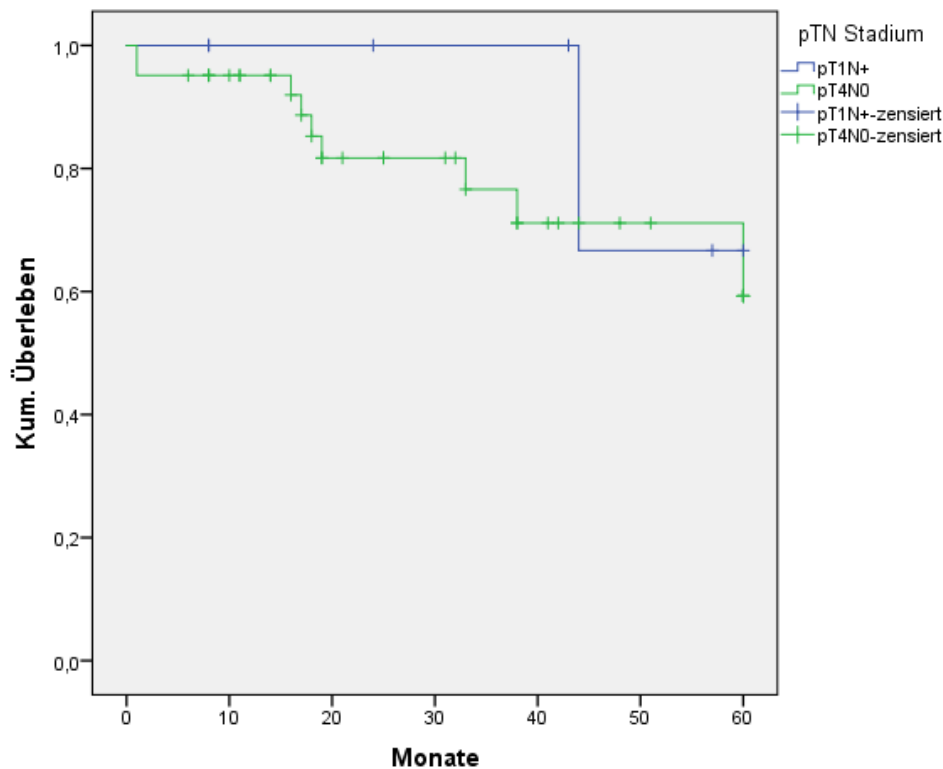


Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse kolorektaler Karzinome pT1N⁺ und pT4N0 (n=75, p> 0,05)

Im Vergleich wird deutlich, dass prozentual mehr Patienten mit fortgeschrittener Tumorausdehnung ohne Lymphknotenmetastasen an Fernmetastasen erkranken als Patienten mit geringerer Tumorausdehnung mit positivem Lymphknotenstatus. Auch der Nachsorgeverlauf zeigt, dass Patienten mit einem nodal negativen fortgeschrittenem Karzinom häufiger an Metastasen sowie an lokoregionären Rezidiven erkranken. Die Überlebensrate unterscheidet sich in beiden Gruppen nicht signifikant.

3.3 Operationsverfahren und Komplikationen bei frühinvasiven Karzinomen

Operationsverfahren und durchschnittliche Operationszeit

Bei den Operationsverfahren wird zwischen offenen, laparoskopischen und Hybrid-Verfahren unterschieden. Die häufigste genutzte Methode bei Kolonkarzinomen ist mit fast 72 Prozent (n= 57) die Laparoskopie. Das Sigmakarzinom wird fast ausschließlich laparoskopisch operiert (94,12 Prozent, n= 32) (Tabelle 23). Lediglich 4 Patienten (4,35 Prozent) sind mit einem Stoma im Rahmen der Tumorresektion versorgt worden.

OP-Verfahren		Zugang bei OP-Beginn				Gesamt
		Lap. Präparation	offen längs	offen quer	k.A.	
OP-Verfahren	Hemikolektomie rechts	10	6	5	0	21
	Erweiterte Hemikolektomie rechts	2	1	0	0	3
	Transversumresektion	1	0	2	0	3
	Erweiterte Hemikolektomie links	0	2	0	0	2
	Hemikolektomie links	3	2	0	0	5
	Sigmaresektion	32	1	1	0	34
	Rektosigmoidresektion	9	0	0	0	9
	Multiviszeralresektion	0	1	1	0	2
	k.A.	0	0	0	13	13
	Gesamt	57	13	9	13	92

Tabelle 23: Op-Verfahren in Abhängigkeit von der Lokalisation des pT1 Kolonkarzinoms (n=92)

Die durchschnittliche Operationszeit liegt bei 151,68 Minuten \pm 60,8 Minuten und umfasst eine Zeitspanne von 67 bis 455 Minuten (Abbildung 21). Abhängig vom Operateur unterscheidet sich die durchschnittliche Dauer der Operation von 75 bis 220 Minuten. Dabei korreliert die Operationszeit nicht signifikant mit dem BMI ($p > 0,05$).

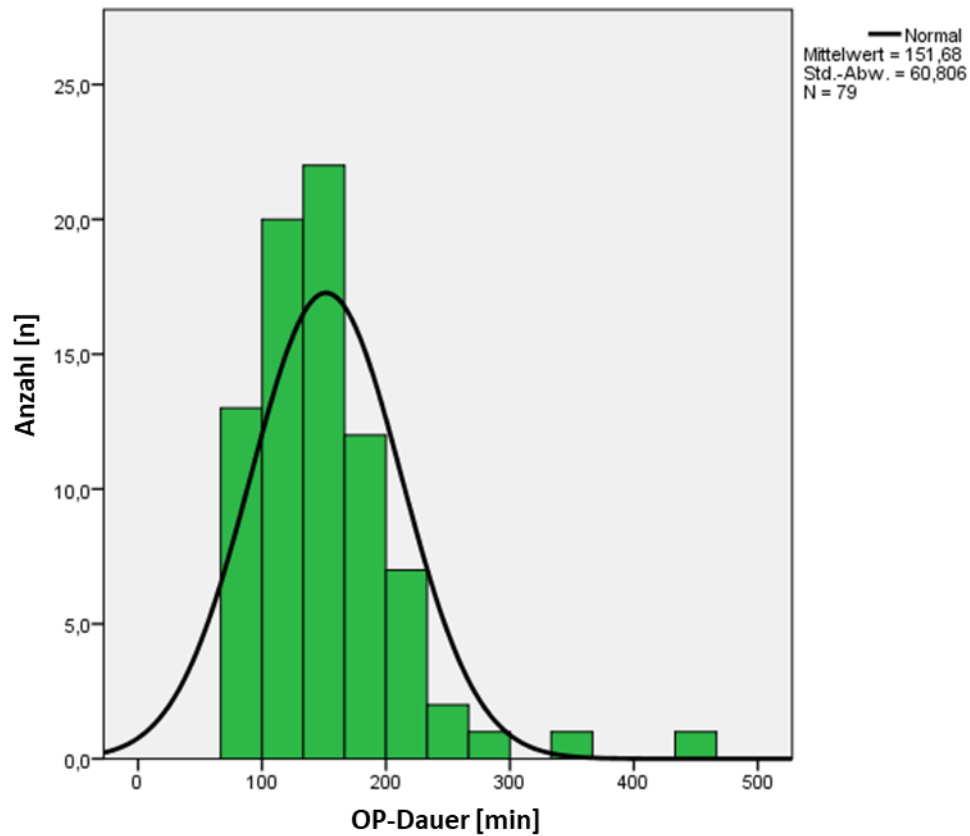


Abbildung 21: pT1 Kolonkarzinome (n=92) durchschnittliche Operationszeit

Auch beim Rektumkarzinom ist die Standardmethode das laparoskopische Vorgehen mit fast 80 Prozent (n= 59) (Tabelle 24). Bei der tiefen anterioren Rektumresektion ist in 36 von 41 Fällen (87,8 Prozent) am häufigsten die Laparoskopie angewendet worden. Bei 68,9 Prozent (n=51) der Patienten erfolgte gleichzeitig mit der Tumorresektion die Anlage eines Stomas. Davon hatten 58, 82 Prozent (n= 30) eine neoadjuvante Therapie.

		Zugang bei OP-Beginn						Ge- samt
		endoluminal offen trans- anal	endoluminal TEM	lap. Präpa- ration	offen längs	offen quer	k.A.	
OP- Verfahren	Rektumexstirpation	0	0	11	2	1	0	14
	Anteriore Rektumre- sektion	0	0	10	1	0	0	11
	Tiefe anteriore Rekt- umresektion	0	0	36	2	3	0	41
	Vollwandexzision	0	1	0	0	0	0	1
	Sonstiges endolumi- nales Verfahren	1	0	0	0	0	0	1
	Multiviszeralresek- tion	0	0	0	1	0	0	1
	Anderer Eingriff	0	0	1	0	0	0	1
	Keine Tumorresek- tion	0	0	1	0	0	0	1
	k.A.	0	0	0	0	0	3	3
Gesamt	1	1	59	6	4	3	74	

Tabelle 24: Operationsverfahren in Abhängigkeit von der Lokalisation des ypT0, ypT1 und pT1 Rektumkarzinoms (n=74)

Die durchschnittliche Operationszeit beträgt 193 Minuten \pm 89 Minuten mit einem Minimum von 20 Minuten (bei einer Vollwandexzision) und einem Maximum von 425 Minuten bei einer laparoskopischen tiefen anterioren Rektumresektion (Abbildung 22). Ob die Patientin neoadjuvant behandelt sind oder nicht spielt bei der Dauer der Operation keine Rolle (195,88 Minuten versus 190,5 Minuten). Auch beim Rektumkarzinom ist die Operationsdauer abhängig vom Operateur. Die kürzeste durchschnittliche Dauer beträgt 70 Minuten und die längste 395 Minuten. Die Korrelation zwischen der Operationszeit und dem BMI zeigt hier eine nicht eindeutige Signifikanz ($p= 0,057$).

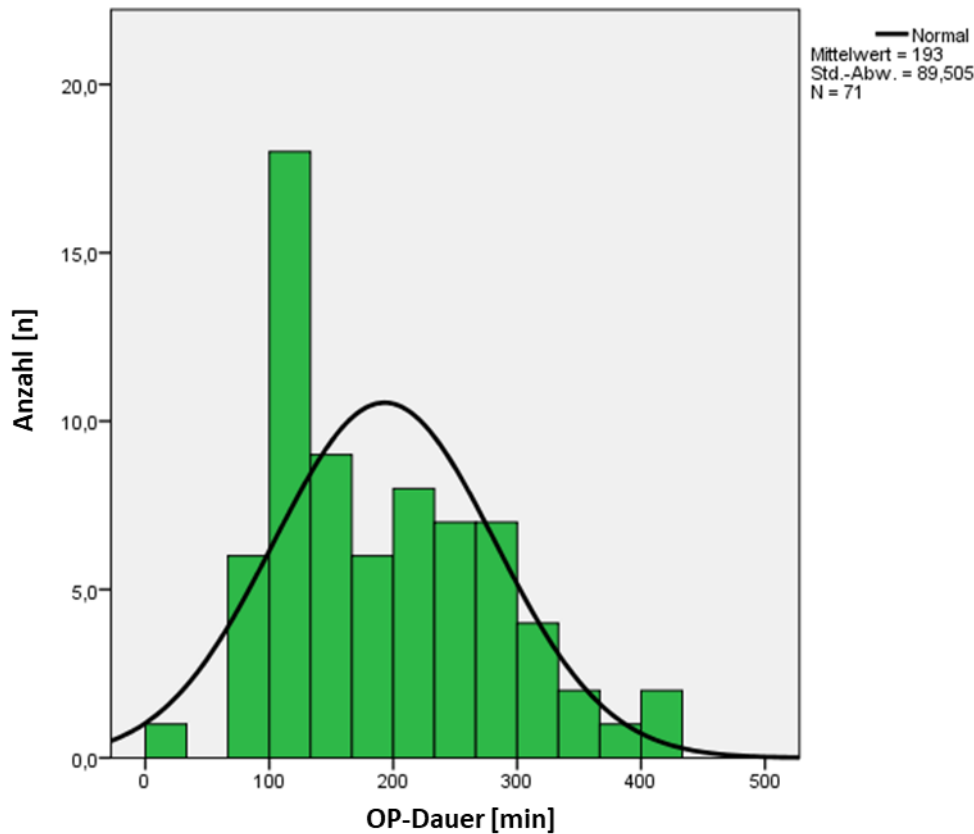


Abbildung 22: ypT0, ypT1, pT1 Rektumkarzinome (n=74) durchschnittliche Operationszeit

Lymphknotenresektion

Das Operationsverfahren zeichnet sich zudem durch die Resektion von Lymphknoten aus. Hier ist der Chirurg maßgebend am Ergebnis beteiligt. Es sollten mindestens 12 Lymphknoten reseziert werden. Ein wichtiger Bestandteil ist hierbei die komplette mesokolische Exzision (CME) beim Kolonkarzinom, die partielle mesorektale Exzision (PME) beim oberen Rektumkarzinom und die totale mesorektale Exzision (TME) beim mittleren und unteren Rektumkarzinom. Auch der Pathologe spielt eine wichtige Rolle, da dieser letztendlich den Lymphknotenstatus detektiert.

Bei den Karzinomen des Kolons sind im Durchschnitt $26,47 \pm 16,8$ Lymphknoten pro Patient entfernt worden. In 76 Prozent (n= 70) der Fälle ist leitliniengerecht die empfohlene Anzahl an Lymphknoten reseziert worden. Anhand der Abbildung 23 wird deutlich, dass mit einer höheren Anzahl an entfernten Lymphknoten auch die Wahrscheinlichkeit für ein nodalpositives Kolonkarzinom signifikant steigt ($p < 0,05$).

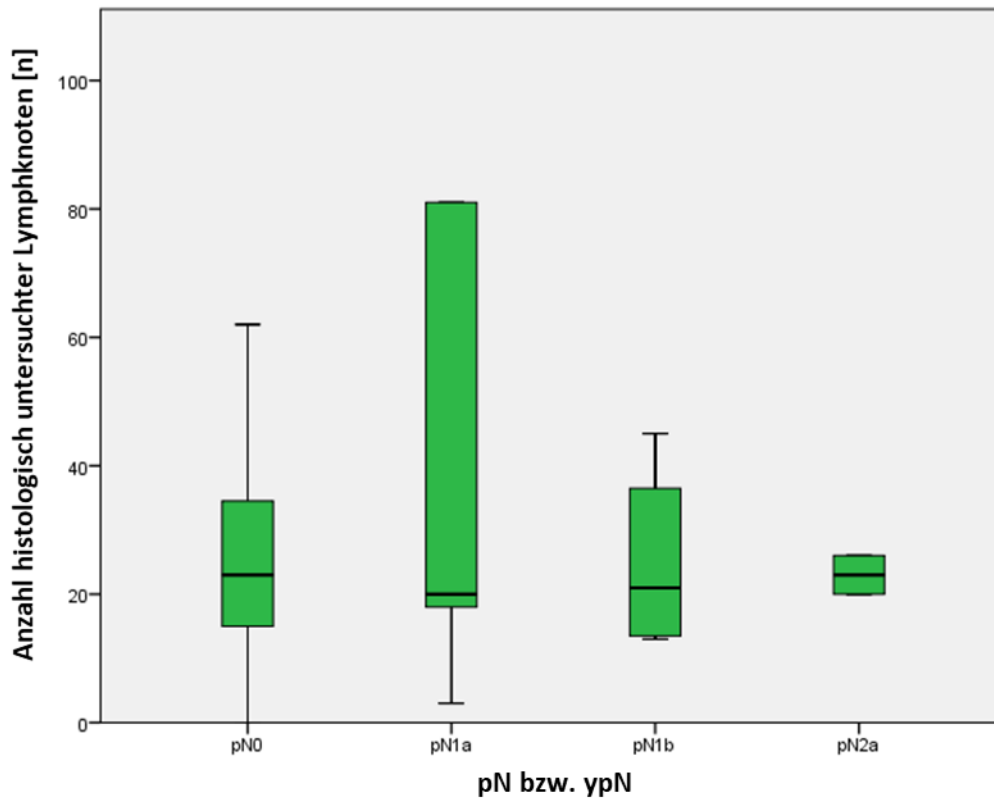


Abbildung 23: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit von der resezierten Lymphknotenanzahl beim frühinvasiven Kolonkarzinom (n= 92)

Die Lymphknotenresektion des Rektumkarzinoms umfasst durchschnittlich $22,87 \pm 14,2$ Lymphknoten pro Patient. Eingeschlossen wurden 72 Patienten, da bei 2 Patienten keine Angabe über die Anzahl der histologisch untersuchten Lymphknoten gemacht wurde. In 75 Prozent (n=54) wurde die empfohlene Anzahl an Lymphknoten reseziert. Die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Lymphknotenstatus bei einer höheren Anzahl an entfernten Lymphknoten ist beim Rektumkarzinom nicht eindeutig signifikant ($p= 0,066$). Abbildung 24 und Abbildung 25 veranschaulichen den Lymphknotenstatus abhängig von der Anzahl der resezierten Lymphknoten bei neoadjuvant ($p= 0,085$) und nicht neoadjuvant ($p= 0,093$) behandelten Rektumkarzinomen. In den beiden Gruppen besteht kein Unterschied bezüglich der Anzahl der entfernten Lymphknoten (durchschnittlich 23,88 Lymphknoten nach Neoadjuvanz reseziert versus 22,61 Lymphknoten ohne Neoadjuvanz).

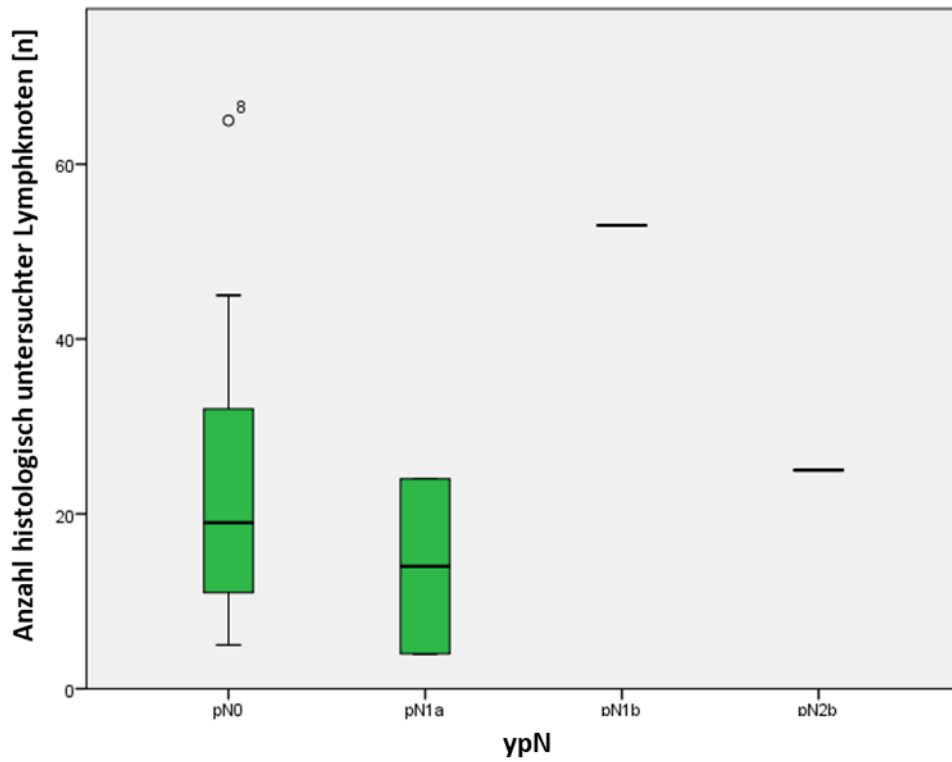


Abbildung 24: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit von der resezierten Lymphknotenanzahl beim ypT0, ypT1 Rektumkarzinom (n= 34)

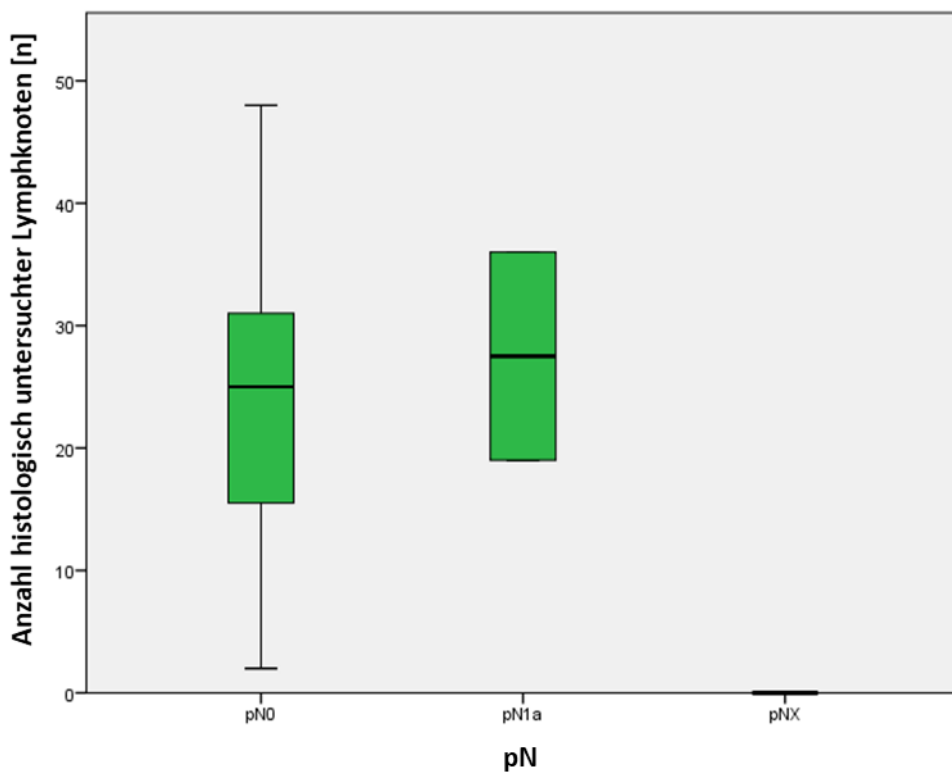


Abbildung 25: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit von der resezierten Lymphknotenanzahl beim pT1 Rektumkarzinom (n= 38)

Postoperative Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen umfassen mehrere Variablen. Eingeschlossen werden chirurgische Komplikationen wie Nachblutungen, transfusionspflichtige postoperative Blutungen, die mit mindestens 4 Erythrozytenkonzentraten substituiert worden sind, Bauchwanddehiszenz, die Ausbildung einer inneren Fistel und andere chirurgische Komplikationen. Auch thromboembolische Geschehen wie die Lungenembolie, der Apoplex und der Myokardinfarkt werden eingeschlossen. Dokumentiert sind auch eine nicht geplante Beatmung für länger als 48 Stunden, das akute Nierenversagen mit Dialysepflicht, die Pneumonie, der postoperative Ileus und weitere nicht chirurgische Komplikationen.

Separat betrachtet werden postoperativ aufgetretene Wundheilungsstörungen und die Anastomoseninsuffizienz.

Bei 5,43 Prozent (n=5) der Patienten mit Kolonkarzinom sind Komplikationen dokumentiert worden. Wundheilungsstörungen sind bei 8 Patienten (8,7 Prozent) aufgetreten. 6 der 8 Patienten (75 Prozent) haben eine perioperative antibiotische Therapie erhalten.

In 4,35 Prozent (n= 4) ist eine Anastomoseninsuffizienz aufgetreten, die interventionsbedürftig gewesen ist (Abbildung 26). Alle haben eine antibiotische Therapie perioperativ erhalten. Dabei zeigt sich, dass ausschließlich das männliche Geschlecht betroffen ist. 2 von den Betroffenen haben einen BMI von über 35 und besitzen somit laut Definition der WHO eine Adipositas Grad II (siehe Tabelle 25). 3 der Patienten sind laparoskopisch an einem Sigmakarzinom operiert worden und 1 Patient hat eine offene Hemikolektomie rechts bei einem Karzinom des Colon ascendens bekommen. Insgesamt ist einer notfallmäßig operiert worden. An Vorerkrankungen ist ein Patient dialysepflichtig und hat eine koronare Herzerkrankung. Nikotin- oder Alkoholabusus besteht bei keinen der Patienten. Auch eine vorbestehende Immunsuppression oder orale Antikoagulation besitzt keiner. Bei den laparoskopischen Operationen ist keine Konversion durchgeführt worden.

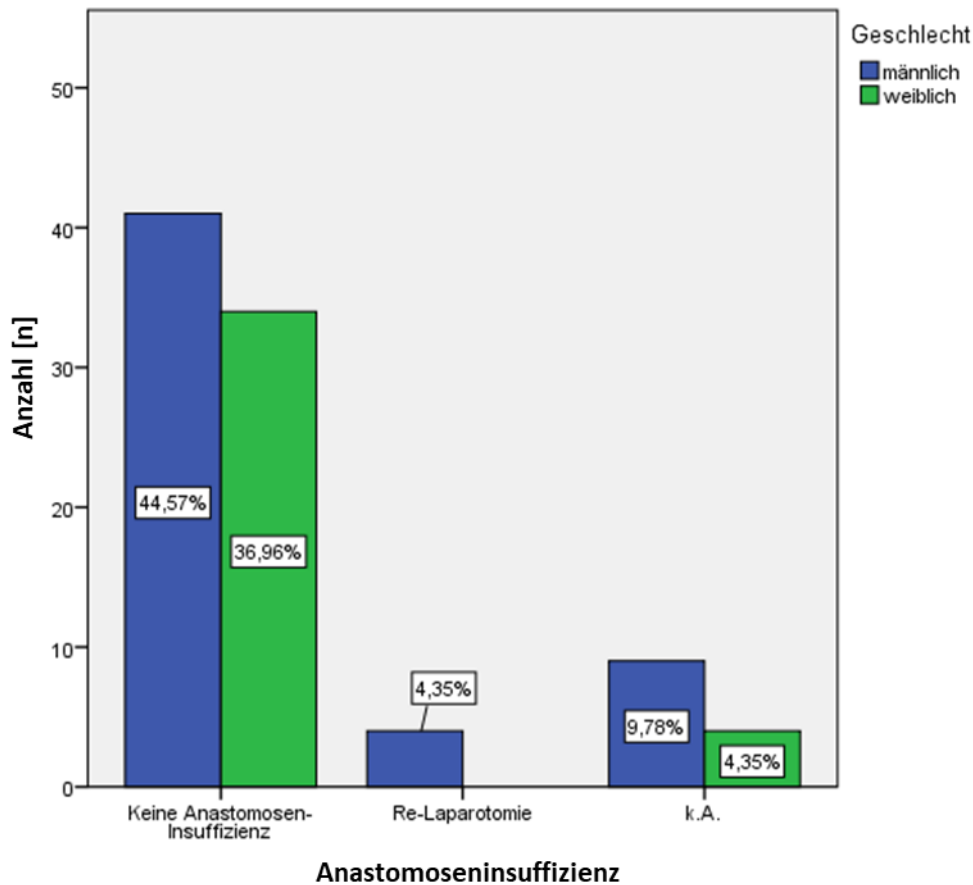


Abbildung 26: pT1 Kolonkarzinome (n= 92) Anastomosensuffizienz

In 20,27 Prozent (n= 15) ist es bei Patienten mit einem Rektumkarzinom zu postoperativen Komplikationen gekommen. Wundheilungsstörungen sind ebenfalls in 20,27 Prozent (n= 15) der Fälle dokumentiert. Davon sind 46,67 Prozent (n= 7) neoadjuvant behandelt worden. Alle Patienten, die eine Wundheilungsstörung entwickelt haben, haben eine perioperative antibiotische Therapie erhalten.

Patienten, die an einem Rektumkarzinom operiert worden sind, haben in 5,41 Prozent (n=4) eine Anastomosensuffizienz entwickelt, die mittels Relaparotomie versorgt werden musste. Bei einem Patienten ist eine Anastomosensuffizienz aufgetreten, die interventionell mittels CT gesteuerter Drainageeinlage behandelt werden konnte (Abbildung 27). Eine perioperative antibiotische Therapie haben ebenfalls alle 5 Patienten erhalten. Die 4 Patienten, die relaparotomiert wurden, sind männlich. Bei der Betrachtung der Gesamtzahl der Anastomosensuffizienzen haben 3 von 5 Patienten einen BMI von über 25 und sind per Definition somit übergewichtig (siehe Tabelle 25). Laparoskopisch sind 4 Operationen durchgeführt worden und einer hat eine offene anteriore Rektumresektion

bekommen (oberes Rektumdrittel). Alle Patienten sind elektiv operiert worden. Eine neoadjuvante Therapie ist bei 3 Patienten dokumentiert. Wesentliche Vorerkrankungen bestehen bei keinen der Betroffenen. Auch eine orale Antikoagulation, ein Alkohol- oder Nikotinabusus besitzt keiner. Bei den laparoskopischen Eingriffen ist keine notfallmäßige Konversion durchgeführt worden.

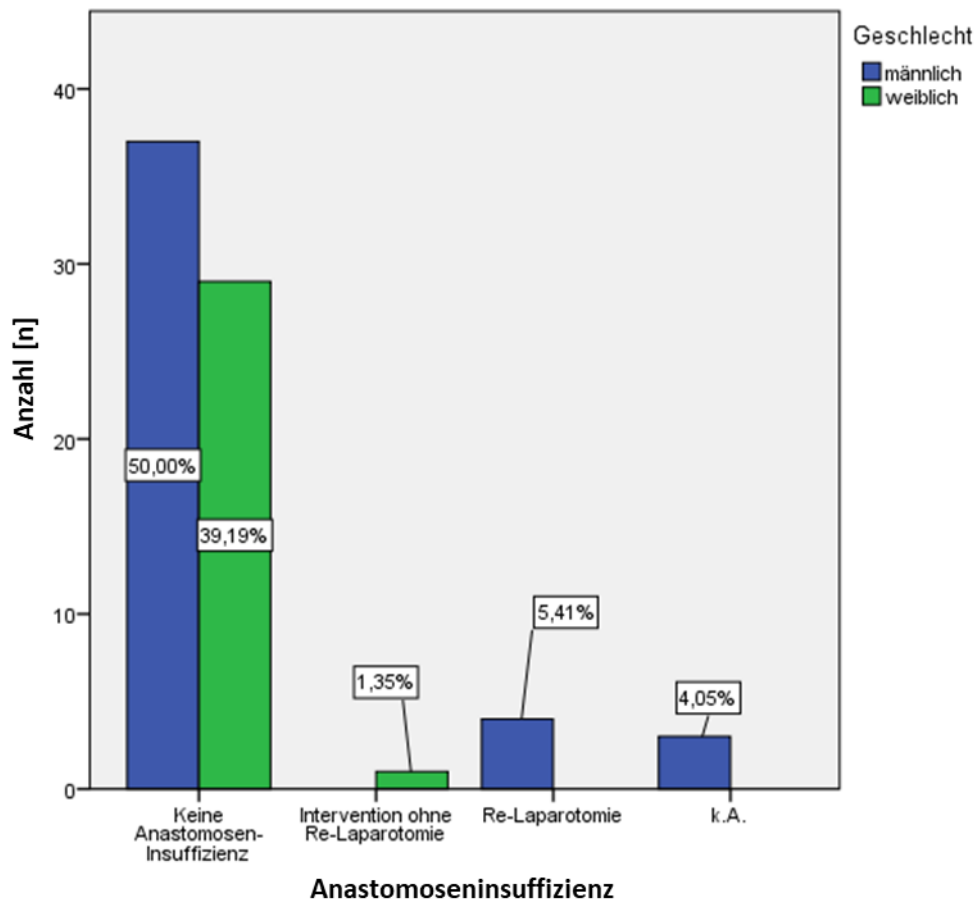


Abbildung 27: ypT0/ypT1, pT1 Rektumkarzinome (n= 74) Anastomoseninsuffizienz

3.4 Überlebensraten nach Kaplan-Meier

Anhand der Kaplan-Meier-Analyse werden die Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Zunächst erfolgt die Betrachtung aller Kolon- sowie aller Rektumkarzinome. Danach wird auf die Überlebensraten der ypT0, ypT1 und pT1 kolorektalen Karzinome eingegangen.

3.4.1 Überlebensraten von Kolon- und Rektumkarzinomen

Die Kolonkarzinome zeigen signifikante ($p < 0,01$) Unterschiede bezüglich der Überlebensrate abhängig von der Tumorausdehnung (Abbildung 28). Patienten, die an einem pT1 Kolonkarzinom erkrankt sind, besitzen eine Überlebensrate von über 80 Prozent nach 5 Jahren. Im Vergleich dazu besitzen Patienten, die an einem pT4a Kolonkarzinom erkrankt sind nach 5 Jahren eine Überlebensrate von unter 50 Prozent, wobei pT4b Karzinome eine noch schlechtere 5 Jahres-Überlebensrate von unter 30 Prozent haben.

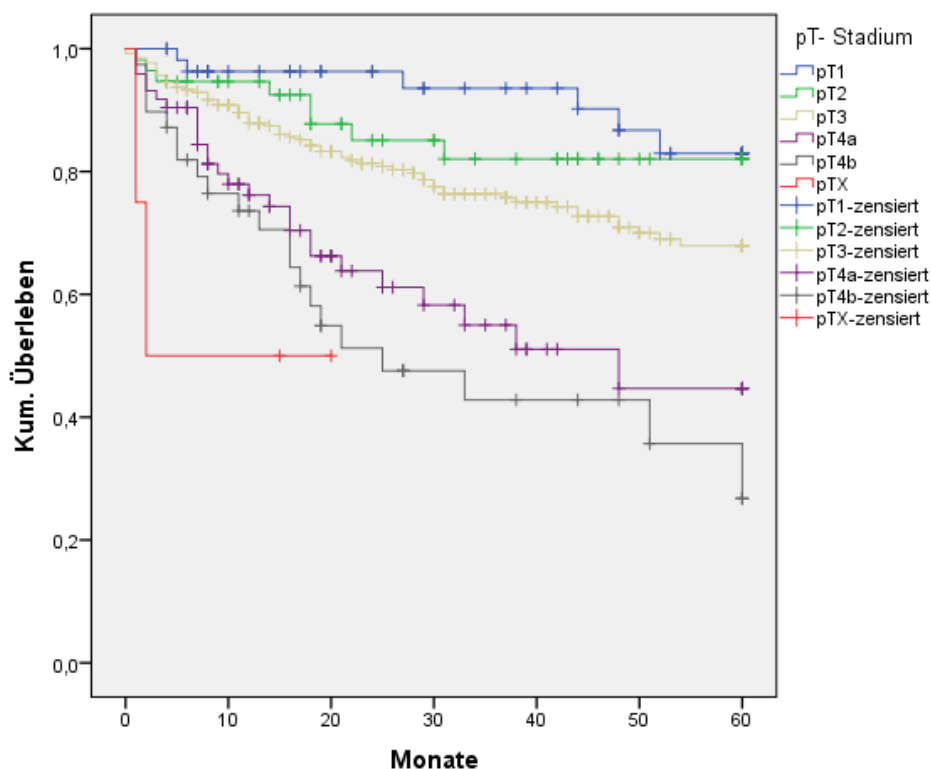


Abbildung 28: Überlebenszeitanalyse Kolonkarzinome (n=775, $p < 0,01$)

Auch beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante Therapie sind die Überlebensraten abhängig von der Tumorausdehnung signifikant ($p < 0,05$) unterschiedlich (Abbildung 29). Genau wie beim Kolonkarzinom haben Patienten mit einem pT1 Rektumkarzinom eine gute 5 Jahres-Überlebensrate. In über 85 Prozent überleben Patienten mit einem pT1 Rektumkarzinom nach 5 Jahren. Bei den pT4a Rektumkarzinomen haben nach 5 Jahren knapp unter 60 Prozent der behandelten Patienten überlebt. Rektumkarzinome in einem pT4b Stadium überleben in weniger als 40 Prozent.

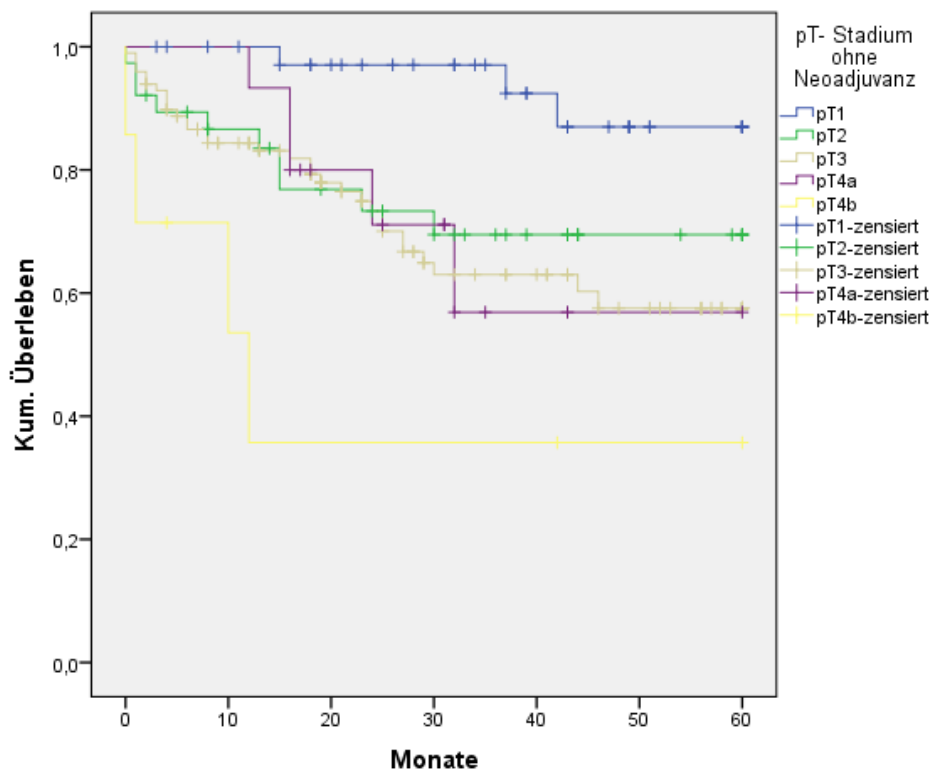


Abbildung 29: Überlebenszeitanalyse Rektumkarzinome ohne neoadjuvante Therapie (n=197, $p < 0,05$)

Bei der Betrachtung von Rektumkarzinomen nach neoadjuvanter Therapie zeigen sich nicht eindeutig signifikante Unterschiede ($p = 0,073$) bezüglich der 5 Jahres-Überlebensrate bei der Tumorausdehnung (Abbildung 30). Während ypT0 Rektumkarzinome eine Überlebensrate von über 70 Prozent haben, weisen ypT1 und ypT2 Rektumkarzinome eine Überlebensrate von über 80 Prozent auf. Rektumkarzinome nach neoadjuvanter Therapie in einem ypT4 Stadium überleben in knapp 40 Prozent. Das ypT4 Stadium beinhaltet in der Abbildung 3 ypT4a und 3 ypT4b Rektumkarzinome.

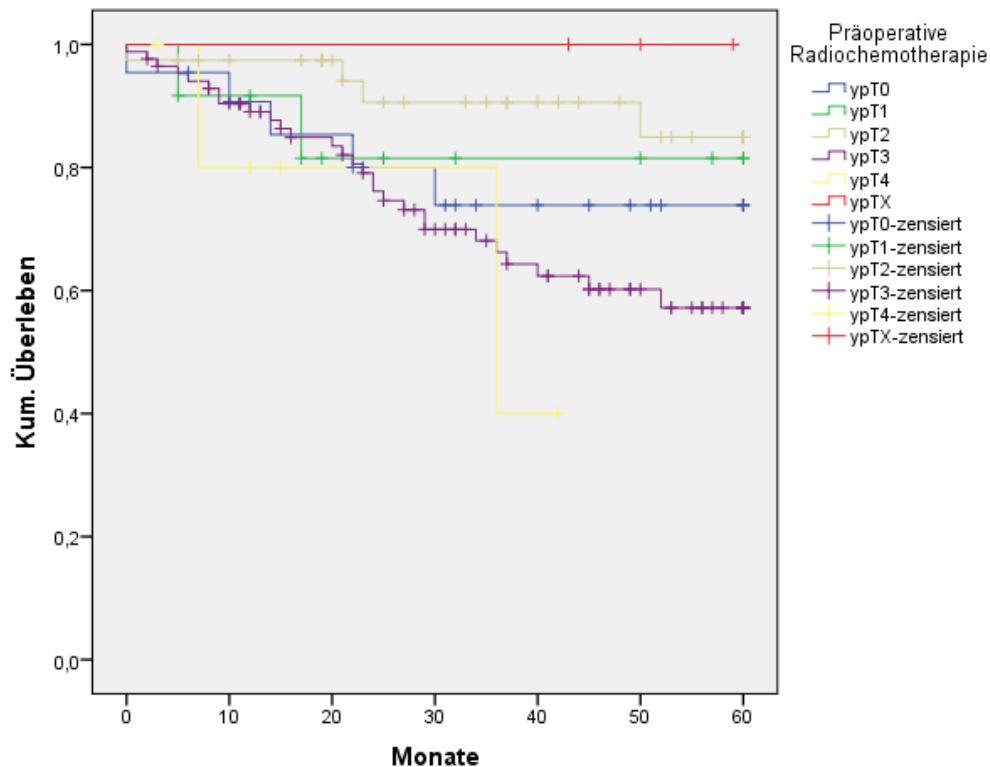


Abbildung 30: Überlebenszeitanalyse Rektumkarzinome mit neoadjuvanter Therapie (n=168, p=0,073)

Die Überlebenszeitanalyse von Kolonkarzinomen in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (Abbildung 31) zeigt, dass eine deutlich bessere Überlebenschance besteht, wenn keine Lymphknotenmetastasen vorhanden sind. Nach einem Zeitraum von 5 Jahren sind fast 80 Prozent des Patientengutes ohne Lymphknotenmetastasen am Leben. Patienten mit einem pN2b Lymphknotenstatus überleben hingegen nur in knapp über 30 Prozent. Die Überlebensrate ist signifikant ($p < 0,01$) unterschiedlich und somit abhängig von der Anzahl der befallenen Lymphknoten.

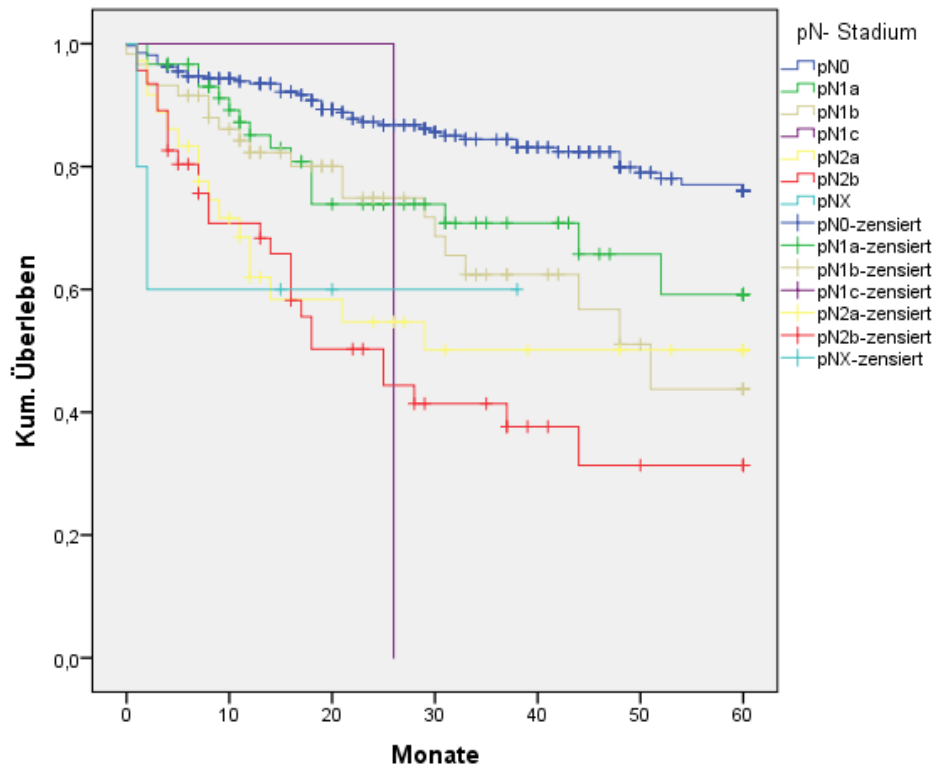


Abbildung 31: Überlebenszeitanalyse Kolonkarzinome abhängig vom Lymphknotenstatus (n=775, $p < 0,01$)

Ähnlich wie beim Kolonkarzinom ist auch beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante Therapie mit einer besseren Überlebenschance zu rechnen, wenn keine Lymphknotenmetastasen vorhanden sind (Abbildung 32). Nach 5 Jahren liegt das Überleben hier bei über 70 Prozent. Sind 7 oder mehr Lymphknoten befallen (pN2b Status) besteht eine deutlich niedrigere Überlebenschance nach 5 Jahren mit knapp über 20 Prozent. Die Unterschiede sind signifikant ($p < 0,01$) abhängig vom Lymphknotenstatus.

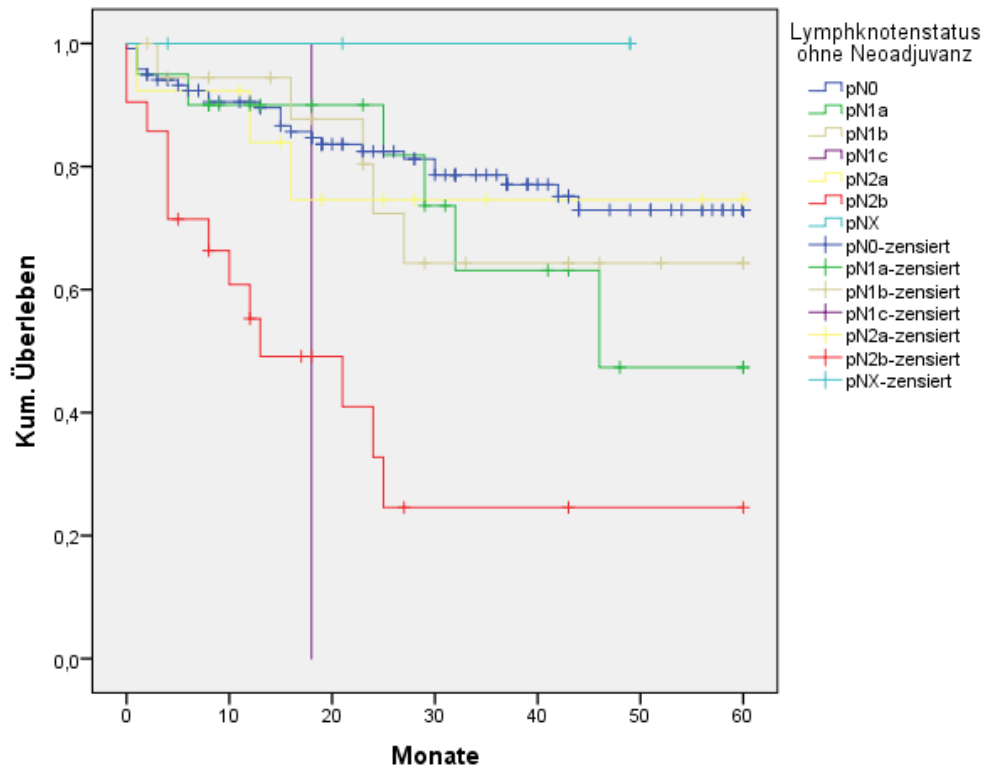


Abbildung 32: Überlebenszeitanalyse Rektumkarzinome ohne neoadjuvante Therapie abhängig vom Lymphknotenstatus (n=197, $p < 0,01$)

Rektumkarzinome, die neoadjuvant behandelt worden sind, zeigen ebenfalls signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) im 5 Jahres-Überleben bezüglich des Lymphknotenstatus (Abbildung 33). Während ypN0 und ypN1a eine fast ähnliche Überlebensrate von knapp 80 Prozent haben, überleben Patienten mit 4 und mehr Lymphknotenmetastasen in weniger als 35 Prozent nach 5 Jahren.

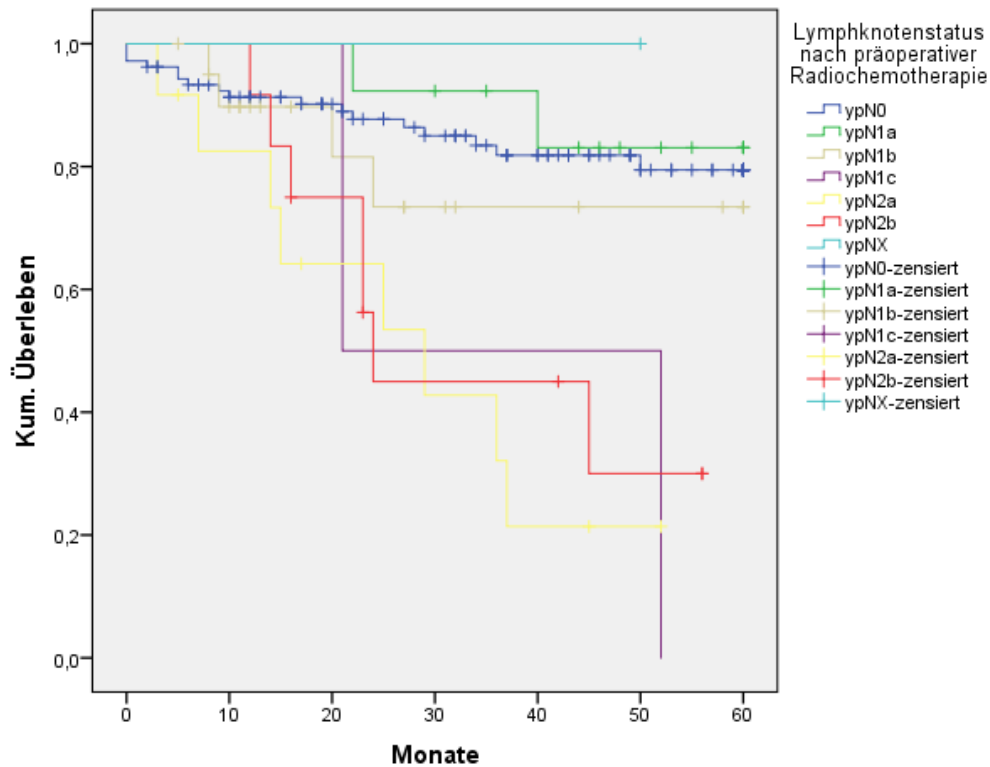


Abbildung 33: Überlebenszeitanalyse Rektumkarzinome mit neoadjuvanter Therapie abhängig vom Lymphknotenstatus (n=168, $p < 0,01$)

Das männliche Geschlecht ist statistisch nachgewiesen häufiger von kolorektalen Karzinomen betroffen. Die Überlebenszeitanalysen sowohl beim Kolon- als auch beim Rektumkarzinom zeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) bei der 5 Jahres-Überlebensrate gibt bezüglich des Geschlechtes.

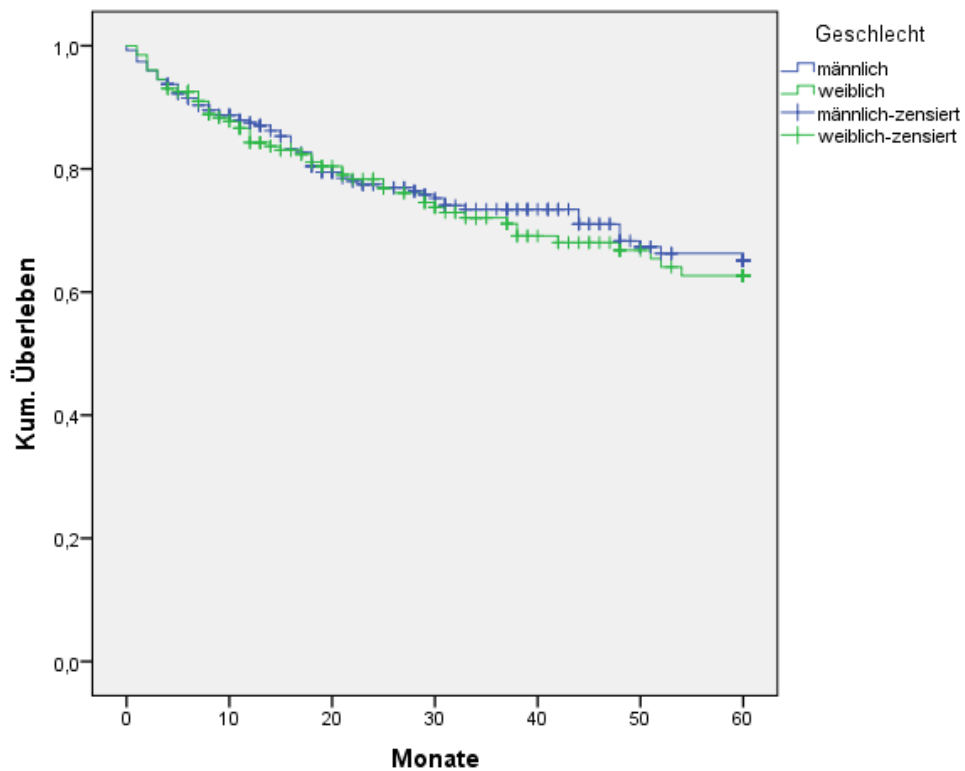


Abbildung 34: Überlebenszeitanalyse Kolonkarzinome abhängig vom Geschlecht (n=775, $p > 0,05$)

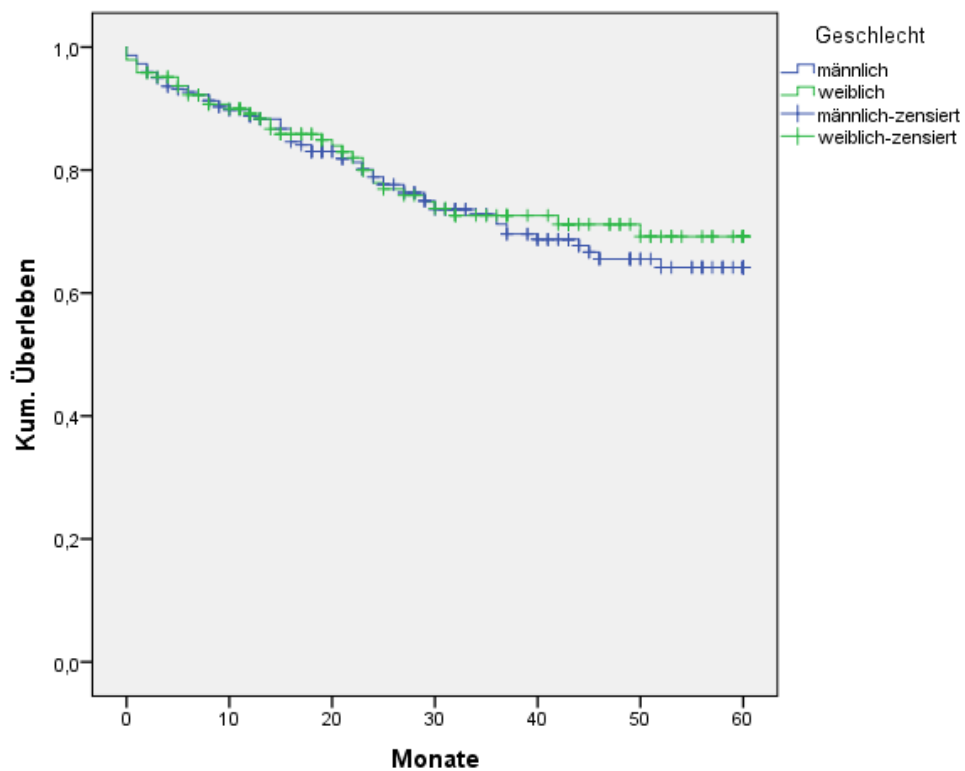


Abbildung 35: Überlebenszeitanalyse Rektumkarzinome abhängig vom Geschlecht (n=403, $p > 0,05$)

3.4.2 Überlebensraten von ypT0, ypT1 und pT1 kolorektalen Karzinomen

Im Folgenden werden die Überlebensraten für ypT0, ypT1 und pT1 kolorektale Karzinome dargestellt. Dabei wird unterschieden zwischen Patienten, die neoadjuvant behandelt worden sind und Patienten die leitliniengerecht ohne neoadjuvante Therapie operiert worden sind.

Da die neoadjuvante Therapie ihren Stellenwert vor allem bei Rektumkarzinomen besitzt, erfolgt eine gesonderte Betrachtung der Überlebensraten von Karzinomen des Rektums unter Punkt 3.4.3.

Kolorektale Karzinome mit einem ypT1 und pT1 Stadium zeigen ähnliche Überlebensraten von 81 Prozent nach 5 Jahren. Kolorektale Karzinome in einem ypT0 Stadium haben hingegen eine Überlebensrate von 74 Prozent (Abbildung 36). Diese Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

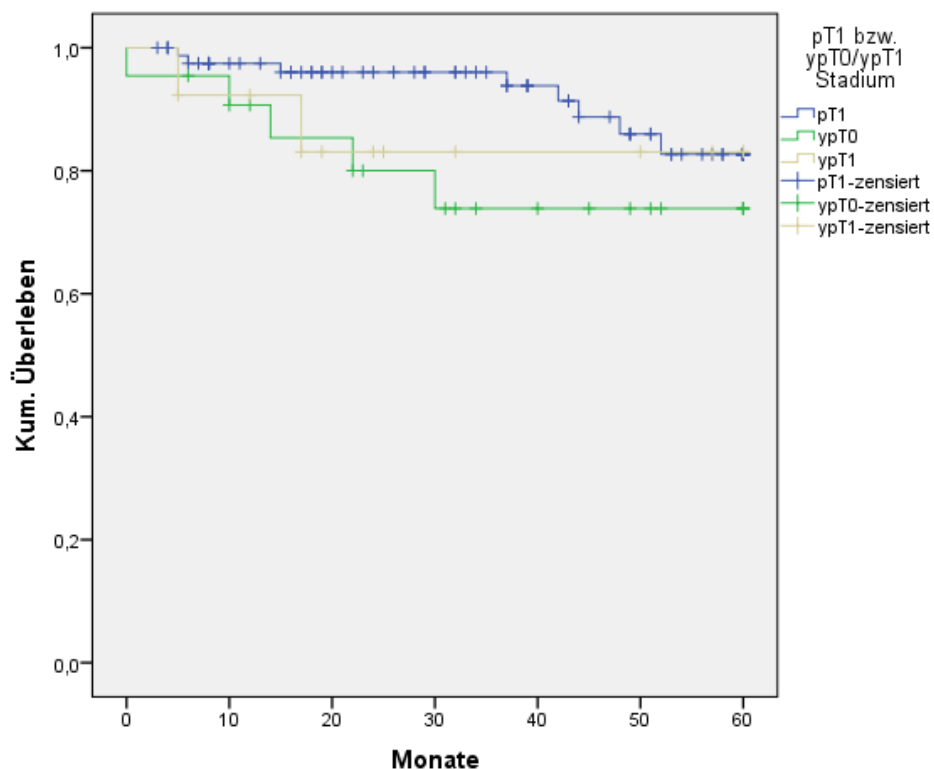


Abbildung 36: Überlebenszeitanalyse kolorektaler Karzinome ypT0, ypT1 und pT1 (n=164, $p > 0,05$)

Abhängig vom Lymphknotenstatus unterscheidet sich die Überlebensrate bei kolorektalen Karzinomen (Abbildung 37) signifikant ($p < 0,05$). Sind die Karzinome frei von Lymphknotenmetastasen bestehen bessere 5 Jahres-Überlebensraten als bei nodal positiven Karzinomen. Ähnliche Überlebensraten bestehen bei nodal negativen Karzinomen mit neoadjuvanter Therapie (81 Prozent) und ohne neoadjuvante Therapie (83 Prozent).

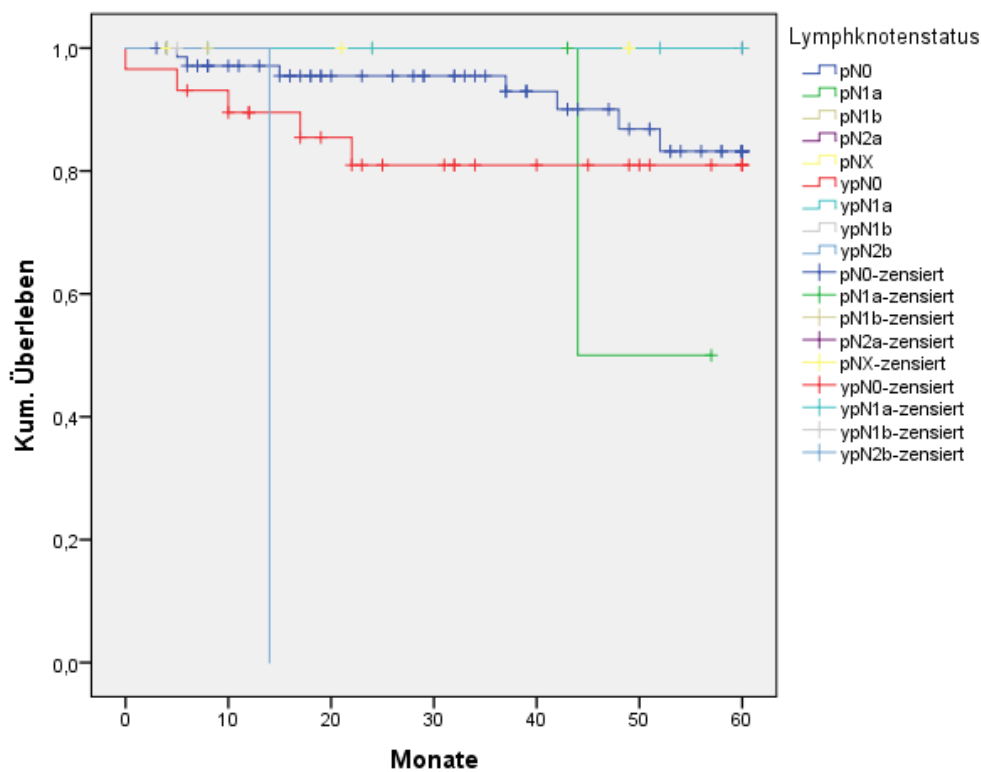


Abbildung 37: Überlebenszeitanalyse ypT0, ypT1 und pT1 kolorektaler Karzinome abhängig vom Lymphknotenstatus (n=164, $p < 0,05$)

In Abbildung 38 und Abbildung 39 werden die Überlebensraten kolorektaler Karzinome abhängig vom Lymphknotenstatus separat nach neoadjuvanter Therapie und ohne Neoadjuvanz betrachtet.

Insgesamt besitzen 85,29 Prozent (n= 29) der Patienten keine Lymphknotenmetastasen nach neoadjuvanter Therapie. Nach 5 Jahren überleben 80 Prozent. Hiervon haben 18 Patienten ein ypT0 Stadium und 11 Patienten ein ypT1 Stadium. Ein Patient besitzt ein fortgeschrittenes Lymphknotenstadium (ypN2b) und stirbt nach 14 Monaten. Die Unterschiede bezüglich der Überlebensrate bei neoadjuvant behandelten Rektumkarzinomen abhängig vom Lymphknotenstatus sind nicht eindeutig signifikant ($p=0,089$) (Abbildung 38).

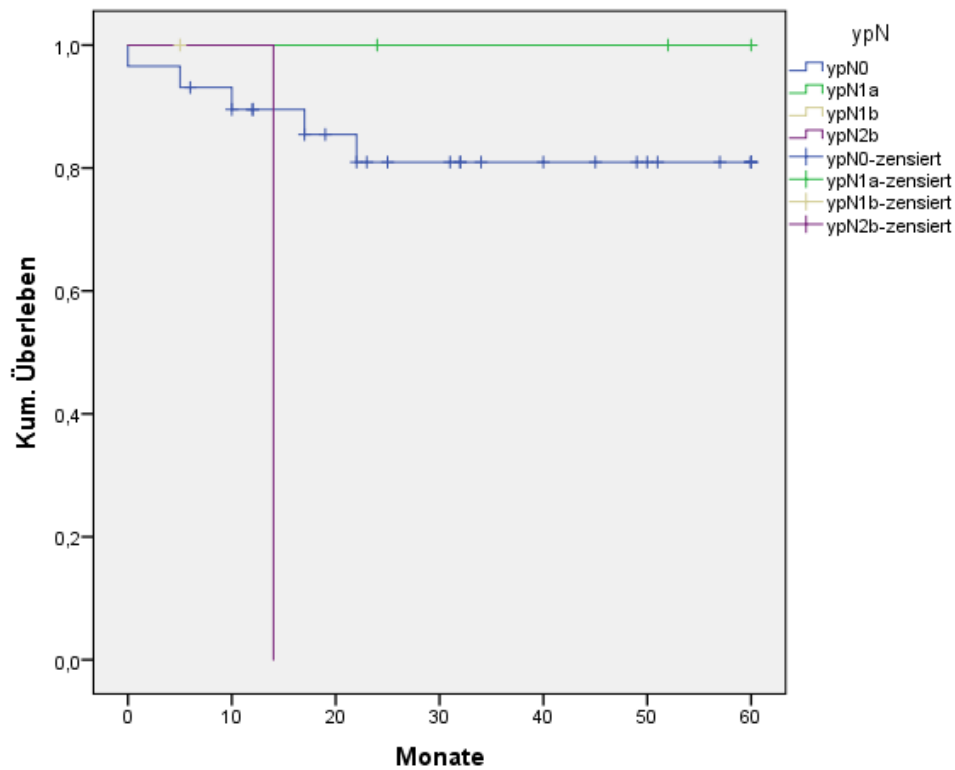


Abbildung 38: Überlebenszeitanalyse ypT0 und ypT1 rektaler Karzinome abhängig vom N-Status (n=34, p= 0,089)

Die Abbildung 39 zeigt, dass auch bei frühinvasiven kolorektalen Karzinomen die Überlebensrate nach 5 Jahren ohne befallene Lymphknoten bei knapp über 80 Prozent liegt. Hiervon sind 67 Patienten von einem frühinvasiven Kolonkarzinom und 34 Patienten von einem frühinvasiven Rektumkarzinom betroffen. Die Überlebensraten sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

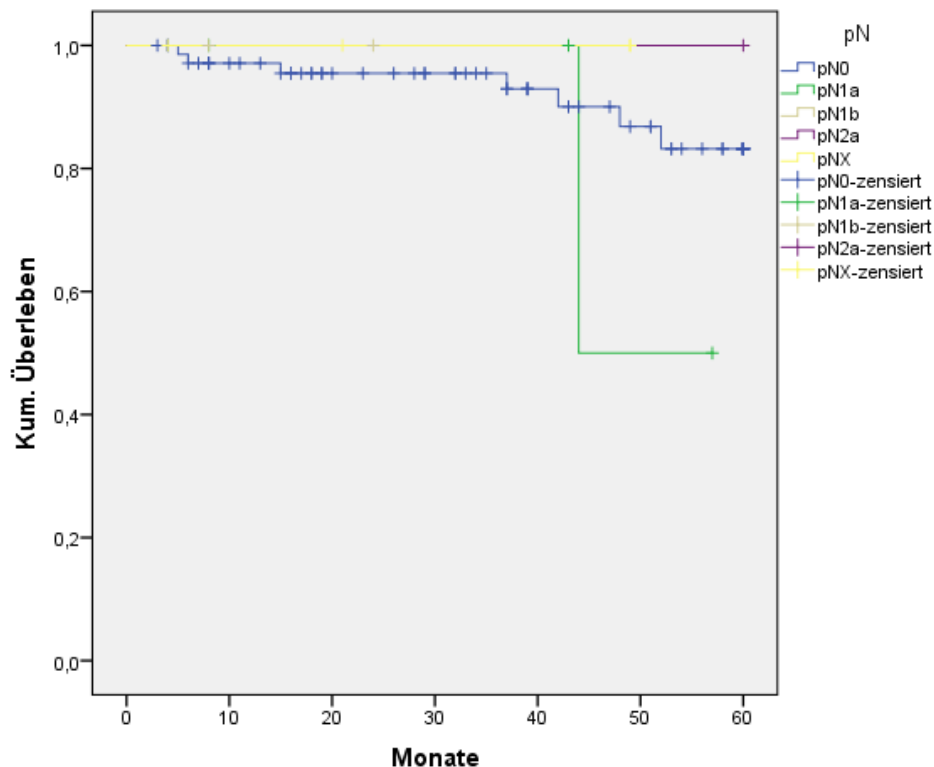


Abbildung 39: Überlebenszeitanalyse pT1 frühinvasiver kolorektaler Karzinome abhängig vom N-Status (n=130, $p > 0,05$)

Der Differenzierungsgrad ist einer der Faktoren, der bei der Einteilung von pT1 Karzinomen in Low- und High-Risk Karzinome eine Rolle spielt. Sollte das Grading > 2 sein, wird das Karzinom in die Gruppe der High-Risk Karzinome eingeteilt. Diese Karzinome sind mit einem schlechteren onkologischen Outcome assoziiert. Abbildung 40 bestätigt dies, wobei im vorliegenden Datensatz lediglich 4 Patienten von einem schlecht differenzierten Karzinom (G3) betroffen sind und somit eine geringe Fallzahl vorliegt. Laut Kaplan-Meier Analyse haben gut differenzierte Karzinome (G1) ein schlechteres 5 Jahres-Überleben als mäßig differenzierte Karzinome (G2) (< 50 Prozent versus > 80 Prozent). Bei neoadjuvant behandelten Karzinomen sind die Überlebensraten ebenfalls besser bei mäßig differenzierten Karzinomen (G2) als bei gut differenzierten Karzinomen (G1) (80 Prozent versus 70 Prozent). Diese Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,05$). Schlecht differenzierte Karzinome sind im vorliegenden Patientengut nach neoadjuvanter Therapie (G3) nicht vertreten.

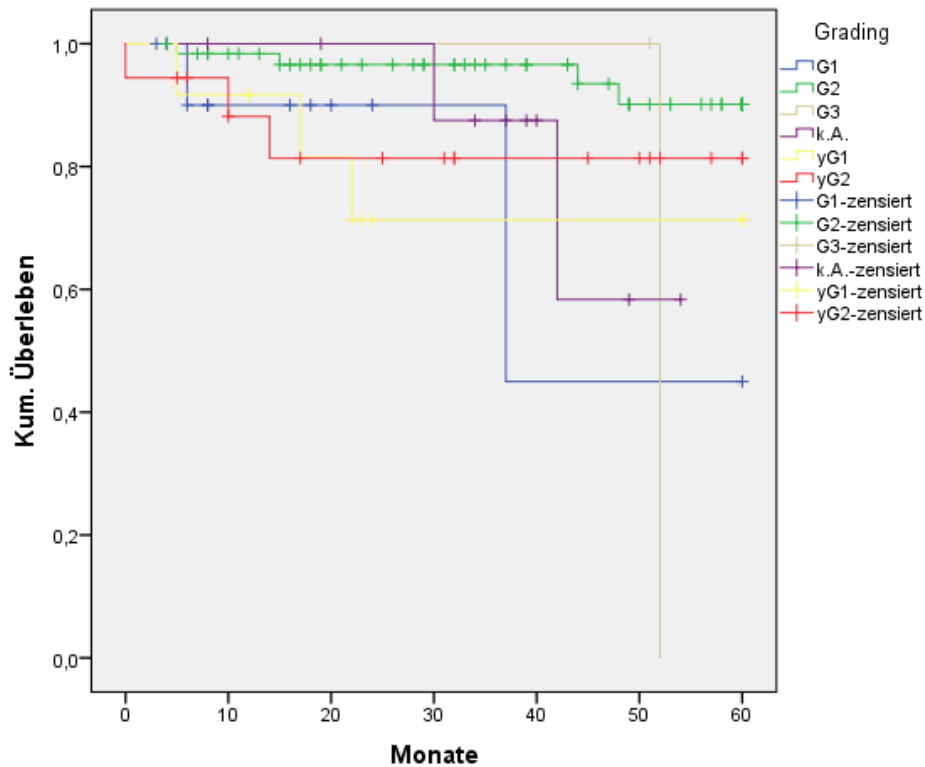


Abbildung 40: Überlebenszeitanalyse ypT0, ypT1 und pT1 kolorektaler Karzinome abhängig vom Differenzierungsgrad (n=164, $p > 0,05$)

Die Überlebenszeitanalyse von frühinvasiven kolorektalen Karzinomen abhängig von der Lokalisation im Rektum oder im Kolon zeigt keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) (Abbildung 41). In Abbildung 42 werden die Lokalisationen genauer dargestellt. Karzinome im Colon transversum haben laut Kaplan-Meier Analyse die schlechteste 5 Jahres-Überlebensrate mit knapp 50 Prozent. Insgesamt besitzen 6 Patienten ein Karzinom im Colon transversum, wobei lediglich 3 Patienten in die Überlebensrate mit eingeschlossen werden konnten bei fehlendem dokumentierten Operationsdatum. Einer der 3 Patienten verstorbt nach 48 Monaten an einer unbekanntem Ursache. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

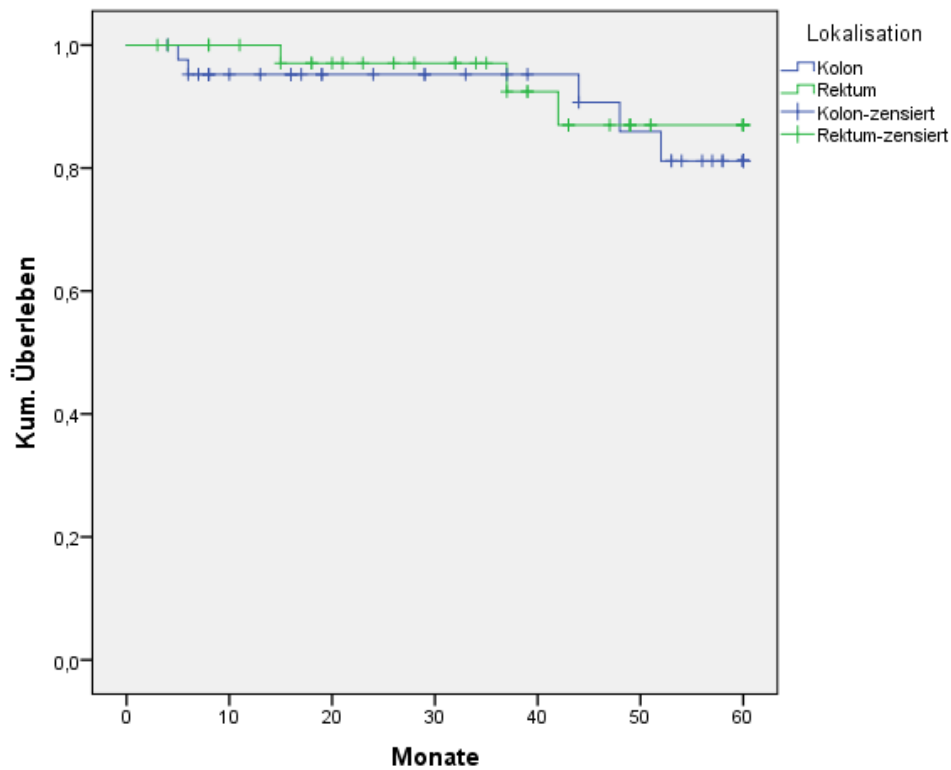


Abbildung 41: Überlebenszeitanalyse pT1 kolorektaler Karzinome abhängig von der Lokalisation (n=130, $p > 0,05$)

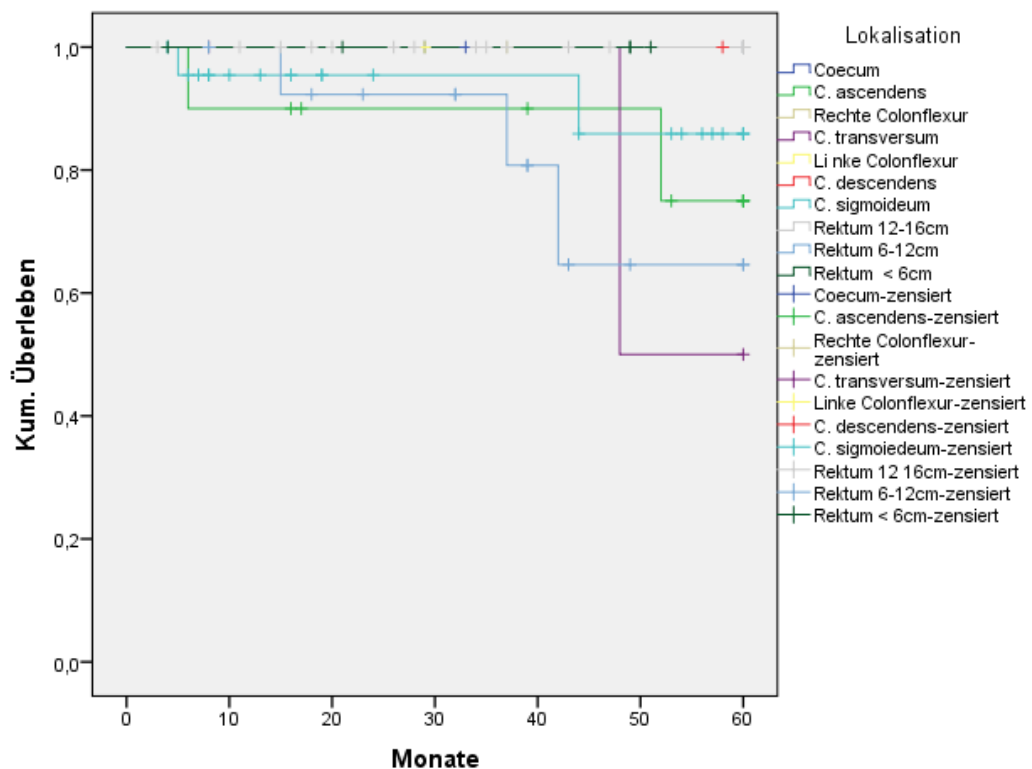


Abbildung 42: Überlebenszeitanalyse pT1 kolorektaler Karzinome abhängig von der genauen Lokalisation (n=130, $p > 0,05$)

Bei den neoadjuvant behandelten ypT0 und ypT1 Rektumkarzinomen zeigt sich eine Überlebensrate nach 5 Jahren von 70 bis 75 Prozent bei Karzinomen, die im unteren und mittleren Drittel lokalisiert sind. Karzinome, die sich im oberen Drittel befinden, werden auf Grund der Höhe selten neoadjuvant behandelt, sodass hier lediglich eine kleine Fallzahl zustande kommt (Abbildung 39). Die Unterschiede bezüglich des Überlebens abhängig von der Lokalisation bei Rektumkarzinomen sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

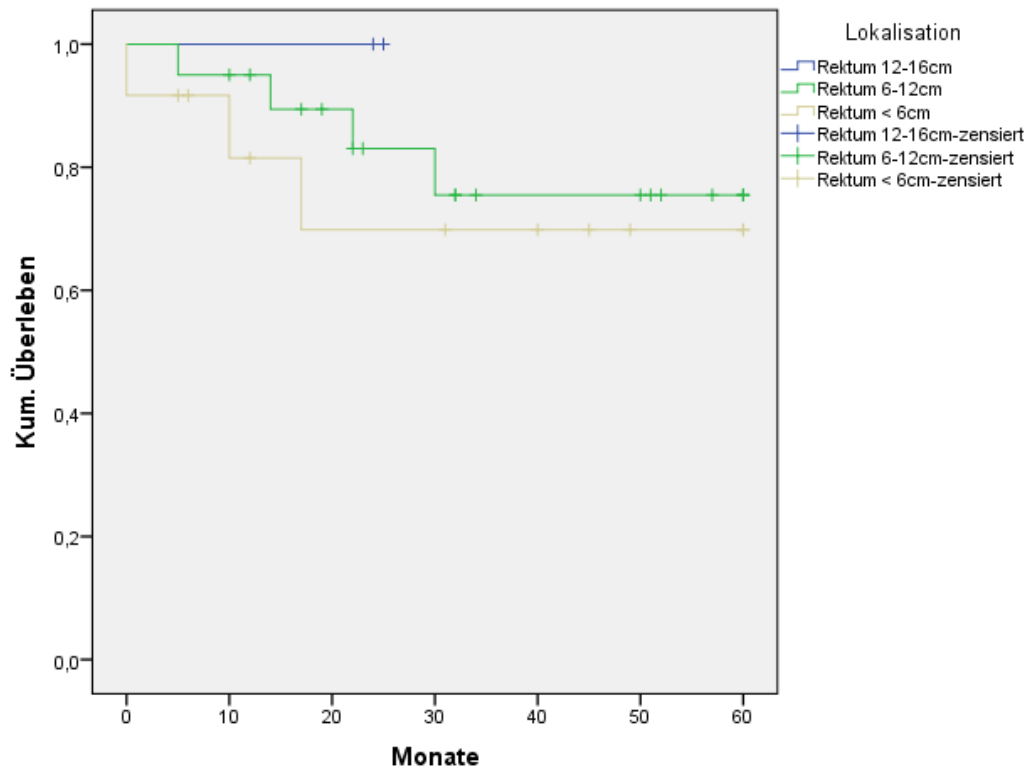


Abbildung 43: Überlebenszeitanalyse ypT0, ypT1 rektaler Karzinome (n= 34) abhängig von der genauen Lokalisation (n=34, $p > 0,05$)

In der folgenden Abbildung 44 wird dargestellt, inwiefern der Body-Mass-Index das Überleben von Patienten mit frühinvasiven kolorektalen Karzinomen beeinflusst. Nach Einteilung der Patienten in die WHO Klassifikation für Body-Mass-Index (BMI) zeigt sich, dass der BMI keine signifikanten Auswirkungen ($p > 0,05$) auf die Überlebensrate hat.

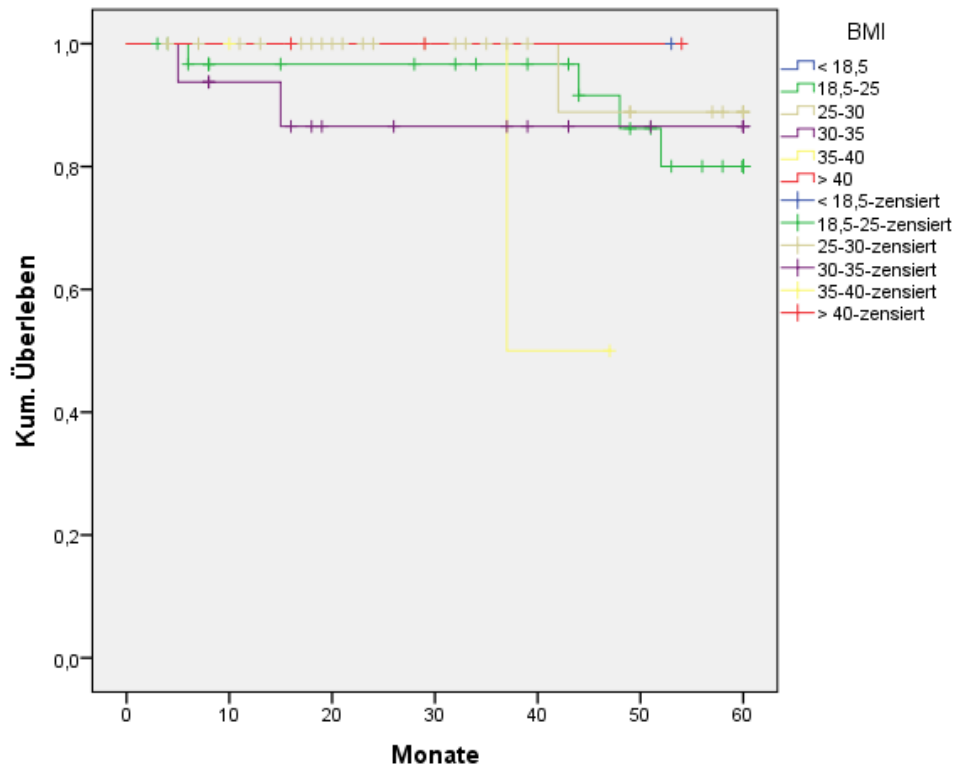


Abbildung 44: Überlebenszeitanalyse frühinvasiver pT1 kolorektaler Karzinome abhängig vom BMI (n=130, p> 0,05)

Nachfolgend zeigt Abbildung 45 die Überlebensraten von ypT0 und ypT1 rektalen Karzinomen abhängig vom BMI. Bei den neoadjuvant behandelten Karzinomen hat der Body-Mass-Index eine signifikante Auswirkung ($p < 0,05$) auf das Überleben der Patienten nach 5 Jahren. Patienten, die nach WHO als normalgewichtig oder präadipös eingestuft werden, weisen eine deutlich bessere Überlebensrate auf als Patienten mit einem Adipositas Grad II (knapp 85 Prozent versus 60 Prozent).

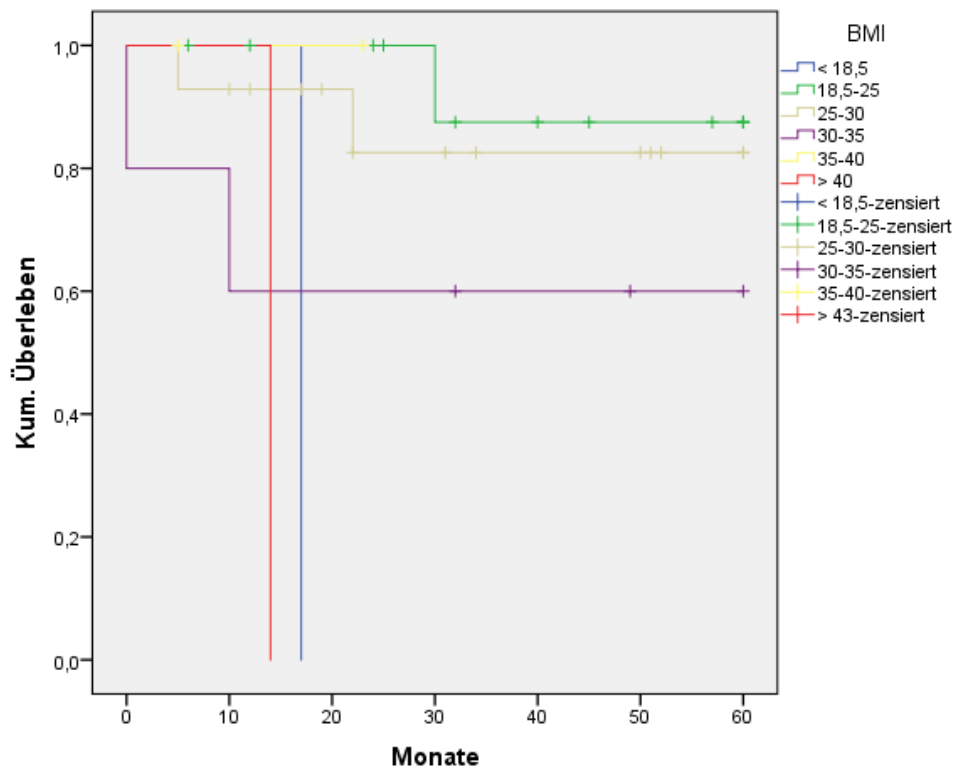


Abbildung 45: Überlebenszeitanalyse ypT0, ypT1 rektaler Karzinome abhängig vom BMI (n=34, p<0,05)

Body-Mass- Index (BMI)

Untergewicht	<18,5 kg/m ²
Normalgewicht	18,5 – 25 kg/m ²
Präadipositas	25 – 30 kg/m ²
Adipositas Grad I	30 – 35 kg/m ²
Adipositas Grad II	35 – 40 kg/m ²
Adipositas Grad III	>40 kg/m ²

Tabelle 25: Body-Mass-Index⁸¹

3.4.3 Überlebensraten von ypT0, ypT1 und pT1 Rektumkarzinomen

Nachfolgend werden ypT0, ypT1 und pT1 Rektumkarzinome separat betrachtet. Entsprechend der Leitlinie werden Rektumkarzinome abhängig von ihrem Tumorstadium neoadjuvant vorbehandelt. Insgesamt sind 34 Patienten präoperativ mittels Radio- und Chemotherapie therapiert worden. Bei 38 Patienten ist keine neoadjuvante Radio- und Chemotherapie durchgeführt. 2 Patienten werden nicht eingeschlossen, da auf Grund fehlender Daten keine Aussage über eine Neoadjuvanz zu treffen ist.

Patienten, die keine neoadjuvante Radiochemotherapie bekommen haben, weisen eine bessere Überlebensrate nach 5 Jahren auf als Patienten, die neoadjuvant behandelt worden sind (knapp 90 Prozent versus 75 Prozent) (Abbildung 46). Dieses Ergebnis ist dadurch erklärt, dass die neoadjuvante Therapie präoperativ bei fortgeschrittenem UICC Stadien durchgeführt wird (ab einem UICC Stadium von II). Die Unterschiede sind nicht eindeutig signifikant ($p=0,092$).

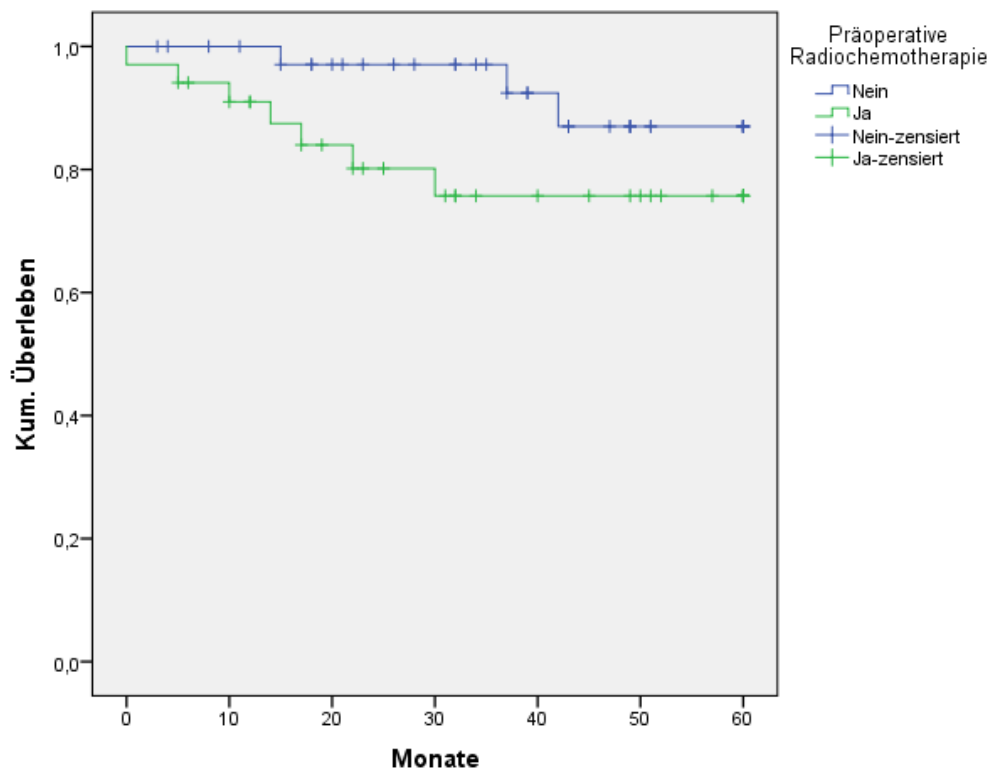


Abbildung 46: Überlebenszeitanalyse abhängig von einer neoadjuvanten Radio-/Chemotherapie bei ypT0,ypT1 und pT1 Rektumkarzinomen (n=72, $p=0,092$)

In Abbildung 47 werden die Überlebensraten von ypT0, ypT1 und pT1 Rektumkarzinomen dargestellt. Rektumkarzinome mit einem histologisch nachgewiesenem ypT1 Stadium besitzen eine 5 Jahres-Überlebensrate von 81 Prozent im Vergleich zu ypT0 Karzinomen mit 74 Prozent. Patienten mit einem frühinvasiven Rektumkarzinom überleben nach 5 Jahren in 88 Prozent. Es besteht keine Signifikanz zwischen den Kurven ($p > 0,05$).

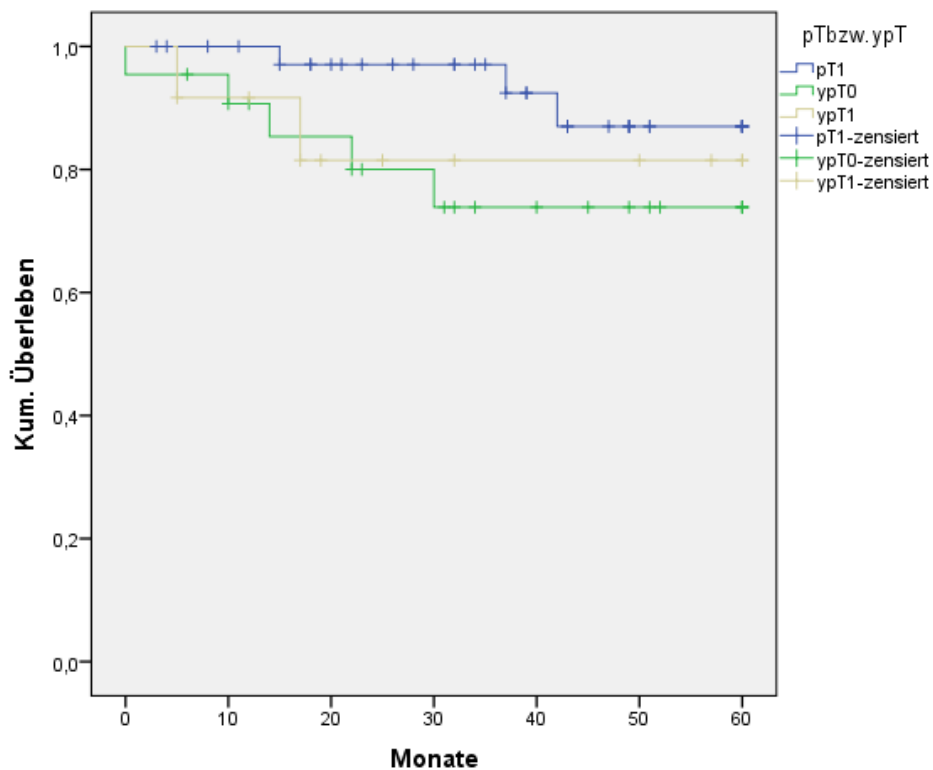


Abbildung 47: Überlebenszeitanalyse von ypT0, ypT1 und pT1 Rektumkarzinomen (n=72, $p > 0,05$)

Die 5 Jahres-Überlebensrate von neoadjuvant behandelten Rektumkarzinomen in Abhängigkeit vom Lymphknotenmetastasen wird in Abbildung 48 dargestellt. Ein positiver Lymphknotenstatus wird als N^+ bezeichnet und ist in folgender Abbildung von einem ypN1a bis einschließlich zu einem ypN2b Status definiert. Die Überlebensanalyse zeigt eine bessere Überlebensrate bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,05$).

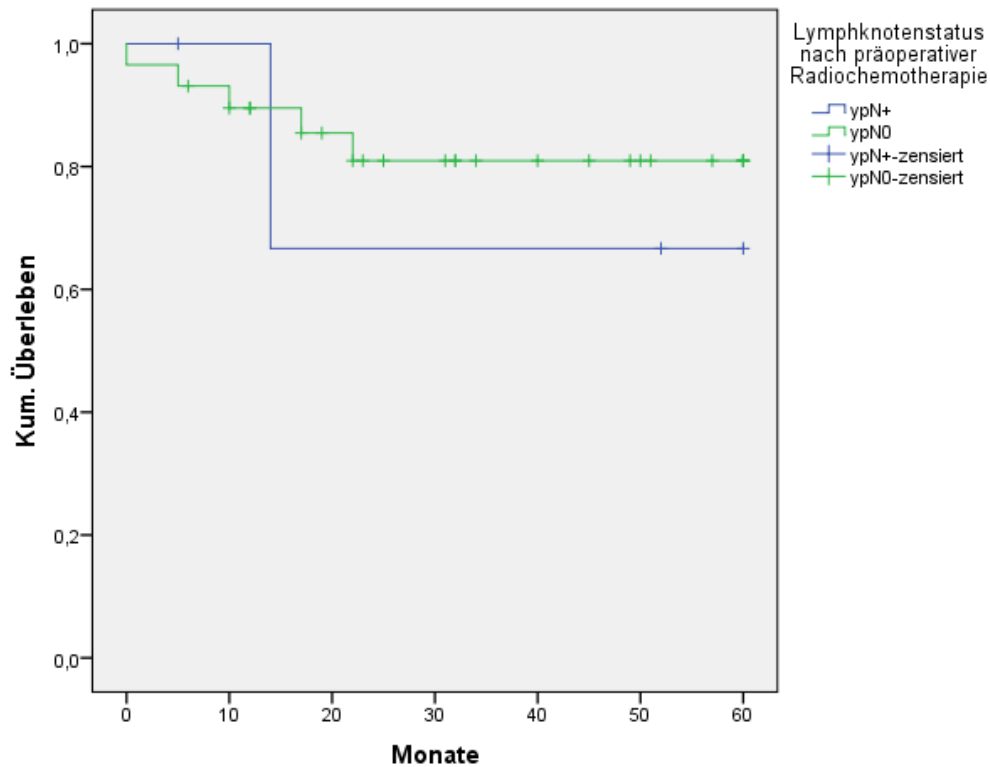


Abbildung 48: Überlebenszeitanalyse neoadjuvant behandelter ypT0, ypT1 Rektumkarzinome in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (n=34, p> 0,05)

Patienten, die neoadjuvant behandelt worden sind, überleben nach 5 Jahren abhängig von einer vorhandenen Fernmetastasierung signifikant ($p < 0,05$) seltener als Patienten ohne Fernmetastasierung (Abbildung 49). Betroffene mit Fernmetastasierung haben eine Überlebensrate von knapp 50 Prozent im Vergleich zu 85 Prozent der Patienten ohne Fernmetastasen. Patienten, die keine neoadjuvante Radiochemotherapie bekommen haben, besitzen zum Zeitpunkt der Entlassung auch keine Fernmetastasen.

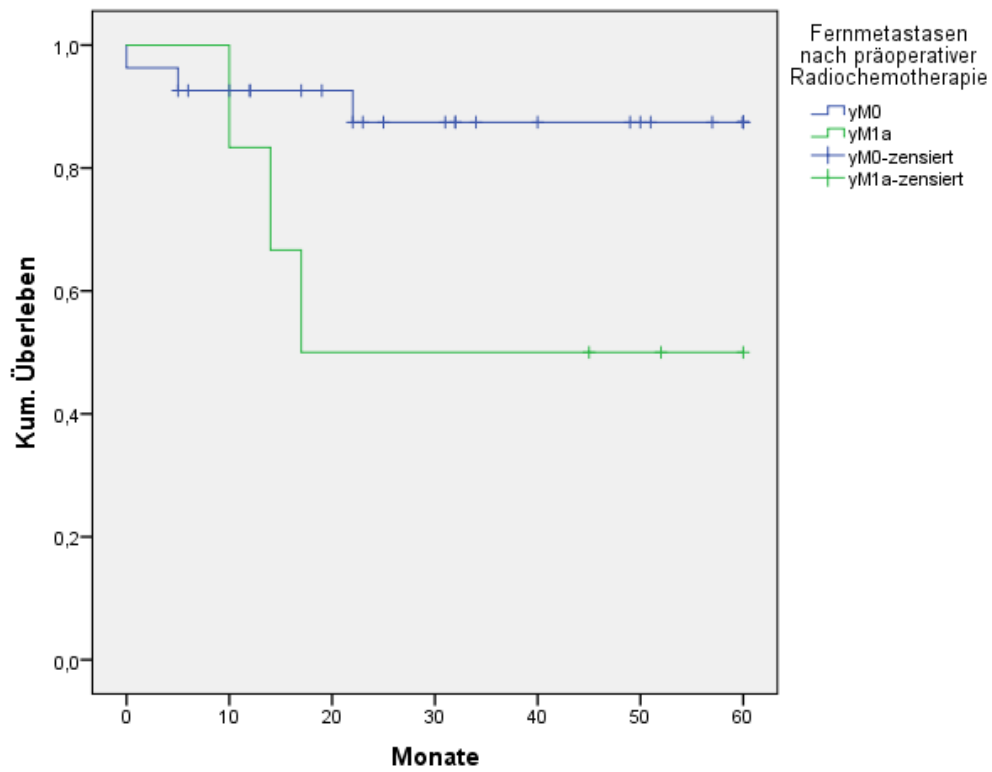


Abbildung 49: Überlebenszeitanalyse neoadjuvant behandelter ypT0, ypT1 Rektumkarzinome in Abhängigkeit von Fernmetastasen (n=34, p< 0,05)

4 Diskussion

Im Folgenden werden die erarbeiteten Punkte kritisch hinterfragt. Zunächst erfolgt die allgemeine Beleuchtung der aktuellen Literatur und nachfolgend die kritische Betrachtung der eigenen statistischen Auswertungen.

4.1 Auseinandersetzung mit der aktuellen Studienlage

Frühinvasive kolorektale Karzinome nehmen eine Sonderstellung sowohl in der Behandlung als auch in der Prognose der betroffenen Patienten ein. Entscheidend ist hierbei die Unterteilung in Low- und High-Risk Karzinome. Während Low-Risk Karzinome lokal exzidiert werden können, sollten High-Risk Karzinome onkologisch reseziert werden.⁸² Präoperativ ist diese Unterscheidung meist schwierig, da erst die histopathologische Aufarbeitung des Operationspräparates eine genaue Aussage über das Tumorstadium geben kann. Bei lokal exzidierten High-Risk Karzinomen sollte eine additive onkologische Resektion erfolgen, da die Rezidivrate des Karzinoms höher liegt.²¹ Zur definitiven Entscheidung über das chirurgische Vorgehen (lokale Exzision versus radikale onkologische Resektion) wäre eine verlässliche Methode zur Vorhersage von Lymphknotenmetastasen bei frühinvasiven Karzinomen notwendig. Diskutiert wird zudem anstelle der Durchführung einer zusätzlichen onkologischen Operation eine additive Radiochemotherapie in High-Risk Situationen. Dieses Therapiekonzept stellt eine wirksame Alternative zur radikalen Resektion dar, da die postoperative Morbidität reduziert werden kann.^{83,84}

Des Weiteren stellt sich die Frage inwiefern die histopathologische Klassifikation vom untersuchenden Pathologen abhängig ist. Dieser Aspekt wird in der Studie von Kojima et al⁸⁵ näher untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass abhängig vom Herkunftsland des Pathologen und der genutzten Kriterien sich der Befall von Blut- und Lymphgefäßen bei pT1 kolorektalen Karzinomen unterscheidet.⁸⁵ Ein ähnliches Problem weisen die Klassifikationssysteme nach Haggit und Kikuchi (Tabelle 7 und Tabelle 8) auf. Sie unterteilen die Eindringtiefe der pT1 kolorektalen Karzinome innerhalb der Submucosa. Dadurch soll ein Überblick über die Risikosituation des frühinvasiven Karzinoms gegeben werden, da eine höhere Eindringtiefe mit einem schlechteren Outcome

korreliert.⁸⁶ Haggitt Level 4 und Kikuchi Stadium sm3 gehören zu den High-Risk Situationen (siehe Tabelle 6). Diese Klassifikationen sind jedoch nicht immer anwendbar, da zum Beispiel die submucosale Invasion nicht messbar ist, wenn die Lamina muscularis mucosae nicht oder falsch identifiziert wird oder die Tumore morphologische Unterschiede aufweisen.⁸⁷ Eine umfangreiche Äußerung über die Risikosituation ist demnach mit den beiden Klassifikationssystemen nur bedingt möglich. Die weitere Therapie des pT1 kolorektalen Karzinoms kann zusammenfassend entscheidend von der Subjektivität des Pathologen abhängen.⁸⁸ Ein standardisierter Pathologiebefund unter Einschluss aller Risikofaktoren (Tabelle 6) und die zusätzliche Befundung durch einen zweiten Pathologen kann die Entscheidungsfindung objektivieren.⁸⁹⁻⁹¹

Das häufigere Auftreten von Lymphknotenmetastasen und Rezidiven führt zu einer schlechteren Überlebensrate nach 5 Jahren.⁹² Patienten, bei denen lokal ein pT1 kolorektales Karzinom entfernt wurde und die sich in einer High-Risk Situation befinden (siehe Tabelle 6) sollten additiv onkologisch reseziert werden. Auch das Tumor Budding spielt laut aktueller Studienlage eine wesentliche Rolle in der Therapie des frühinvasiven Karzinoms.⁹³ In Japan zählt das Tumor Budding ab Grad II ebenfalls zu den Hochrisikosituationen, sodass die endoskopisch entfernten pT1 Tumore mit einem Tumor Budding größer Grad I ebenfalls nachfolgend onkologisch operiert werden.⁹⁴ Dies zeigt, dass das Therapiekonzept beim endoskopisch resezierten pT1 kolorektalen Karzinom durch Hinzuziehung des Tumor Buddings im Sinne einer additiven onkologischen Resektion beeinflusst werden kann.⁷³

Punkt 1.3.1 befasst sich mit dem Vorgehen bei frühinvasiven Tumoren. Nach lokaler Exzision mittels TEM treten signifikant häufiger Lokalrezidive auf. Die Angaben schwanken zwischen 10 bis 20 Prozent.^{43,95} Die Rezidive nach lokaler Exzision treten oft intramural als T4 Situation auf und erfordern oft ausgedehntere chirurgische Resektionen.²¹ In der Studie von Doornebosch⁹⁵ sind 50 Prozent der Lokalrezidive nach TEM High-Risk pT1 rektale Karzinome, wobei bei 50 Prozent der Patienten mit Nachweis eines Merkmals der Hochrisikosituation im Follow Up kein Rezidiv aufgetreten ist. Die Salvage-Chirurgie (ausgedehnter chirurgischer Eingriff, zum Beispiel als En-bloc-Resektionen mitbetroffener Organe) macht die lokale Kontrolle bei den meisten Patienten mit Lokalrezidiven möglich. Das Überleben nach 3 Jahren liegt hier bei 31 Prozent und wird vor allem auf Grund von Fernmetastasen limitiert. Diese Erkenntnis wirft die Frage auf,

ob bei pT1 rektalen Karzinomen auch in einer Low-Risk Situation durch die primäre onkologische Operation das Gesamtüberleben nicht verlängert werden kann, da die Einteilung in die Risikosituation abhängig von äußeren Faktoren wie der histopathologischen Auswertung des Pathologen und vom durchführenden Operateur oder Endoskopiker sein kann.

4.2 Auseinandersetzung mit den eigenen Ergebnissen

Die Auswertung der eigenen Ergebnisse zeigt, dass frühinvasive kolorektale Karzinome (n= 130) in der Westpfalz prozentual häufiger im Kolon als im Rektum vorkommen (70 Prozent versus 29,23 Prozent). Auch bei der Betrachtung aller Kolon- und Rektumkarzinome (n= 1.178) bestätigt sich das häufigere Auftreten eines Karzinoms im Kolon (11,87 Prozent versus 9,43 Prozent). Dieses Ergebnis weicht von der Studie von Maggione⁹⁶ ab. Hier wird ein häufigeres Auftreten im Rektum beschrieben mit 65 Prozent versus 35 Prozent im Kolon bei jedoch sehr geringer Fallzahl (n= 23).

Bei beiden Geschlechtern tritt das frühinvasive Kolonkarzinom sowohl in der eigenen Auswertung als auch in anderen Studien häufiger im Bereich des linken Kolons auf.^{97,98} Dies kann durch die früheren Symptome der Karzinome im linken Kolon wie zum Beispiel makroskopisch sichtbarer perianaler Blutabgang erklärt sein.

Das frühinvasive Rektumkarzinom befindet sich am häufigsten im oberen Rektumdrittel mit 50 Prozent (n= 19). Männer sind häufiger als Frauen von dieser Lokalisation betroffen (31,58 Prozent versus 18,42 Prozent). Neoadjuvant behandelte Karzinome treten am häufigsten bei beiden Geschlechtern im mittleren Drittel mit knapp 59 Prozent (n= 20) auf. Fortgeschrittene Rektumkarzinome des oberen Drittels werden in der Regel primär operiert und nicht neoadjuvant therapiert, sodass dies die häufigere Lokalisation unterhalb von 12 cm ab ano bei den neoadjuvant behandelten Karzinomen erklärt. Bezüglich der Geschlechterverteilung wird deutlich, dass histologisch nachgewiesene pT1 Karzinome, sowie alle weiteren Tumorstadien, häufiger das männliche Geschlecht betreffen. Dies deckt sich mit aktuellen Studien.⁹⁹ Auch das durchschnittliche Erkrankungsalter von 67 Jahren bei pT1 kolorektalen Karzinomen wird in der Literatur ähnlich beschrieben.¹⁰⁰

In einer Studie von Takahasi¹⁰¹ wird bestätigt, dass die häufigste Tumorausdehnung bei den kolorektalen Karzinomen das pT3 Stadium mit 51,43 Prozent (n= 485) ist. Auch bei den Rektumkarzinomen, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhalten haben, kommt das ypT3 Stadium mit 50,6 Prozent (n= 85) am häufigsten vor.

In 78,46 Prozent (n= 102) der Fälle weisen frühinvasive kolorektale Karzinome keine Lymphknotenmetastasen auf. In der Literatur werden nodale Metastasen beim frühinvasiven Kolonkarzinom in 15 Prozent und beim frühinvasiven Rektumkarzinom in 22 Prozent beschrieben.⁹⁶ Die Angaben variieren hier insgesamt von 5 Prozent⁶⁵ bis zu 44 Prozent, wobei diese hohe Zahl an Lymphknotenmetastasen lediglich bei pT1 Siegelringzellkarzinomen im Kolon beschrieben ist.¹⁰⁰ Siegelringzellkarzinome gehören, wie auch muzinöse Karzinome, zu den schlecht differenzierten Karzinomen (G3) und treten in 5 bis 10 Prozent der Fälle auf. Schlecht differenzierte pT1 kolorektale Karzinome weisen laut Studienlage häufiger Metastasen auf.^{24,102} In der vorliegenden Studie weisen lediglich 4 Patienten (n= 3 pT1 Kolonkarzinom, n= 1 pT1 Rektumkarzinom) ein schlecht differenziertes Karzinom auf. Bei einem Patienten mit einem G3 Kolonkarzinom sind Lymphknotenmetastasen beschrieben (25 Prozent).

Hinsichtlich der Lymphknotenresektion und somit der Einteilung des UICC Stadiums zeigt sich, dass mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten auch die Wahrscheinlichkeit für ein nodalpositives Kolonkarzinom signifikant steigt ($p < 0,05$). Dies bedeutet, dass ein höheres UICC Stadium vorliegen könnte, wenn mehr Lymphknoten reseziert worden wären und somit ein anderes Therapiekonzept nötig wäre. Dies ist von erheblicher Bedeutung, da das Gesamtüberleben aller kolorektalen Karzinome signifikant ($p < 0,01$) vom Lymphknotenstatus abhängig ist.

Frühinvasive kolorektale Karzinome können zudem Fernmetastasen aufweisen. Diese treten selten auf.¹⁰³ Einzelne Fälle sind auch in der eigenen Auswertung beschrieben, wie zum Beispiel ein Patient, der 3 Jahre nach einem Sigmakarzinom pT1N0M0R0 G2 pulmonale Metastasen entwickelt hat. Nach Einbeziehung der Nebendiagnosen zeigt sich, dass der Patient ein Nikotinabusus mit 30 pack years aufweist. Somit lässt sich nicht beurteilen, ob es sich bei den pulmonalen Filiae nicht doch um einen Primärtumor der Lunge handelt.

Der Vergleich der Karzinome im pT1N⁺ Stadium mit Karzinomen im pT4N0 Stadium weist lediglich eine kleine Fallzahl auf und ist somit nur bedingt repräsentativ. Die Auswertung zeigt jedoch, dass Fernmetastasen und lokoregionäre Rezidive häufiger bei den nodal negativen Karzinomen auftreten. Das Metastasierungsrisiko liegt bei den pT4N0 Karzinomen bei 9,68 Prozent (n=6) im Vergleich zu 0 Prozent bei den pT1N⁺ Karzinomen. Im Nachsorgekontakt zeigen sich ähnliche Ergebnisse bezüglich der Entwicklung von Fernmetastasen (pT4N0 = 6,45 Prozent, n=4 versus pT1N⁺ n=0) und der Entwicklung

eines lokoregionären Rezidives. Dieses tritt prozentual häufiger bei den pT4N0 kolorektalen Karzinomen auf (8,06 Prozent versus 0 Prozent). Die Überlebenszeitanalysen zeigen, dass pT4N0 Karzinome eine 5 Jahres- Überlebensrate von 59 Prozent im Vergleich zu 66 Prozent bei den pT1N⁺ Karzinome aufweisen ($p > 0,05$), sodass trotz des niedrigeren UICC Stadiums von II das onkologische Outcome insgesamt schlechter ist. In der Literatur bestätigen sich diese Ergebnisse.^{68,104} Erklärungsversuche sind die bevorzugte Verabreichung einer Chemotherapie für das UICC Stadium III oder ein Understaging des Tumors als T4N0 bei eigentlichem T4N⁺ Karzinom. Auch die höhere Wahrscheinlichkeit einer kurativen en bloc Resektion im Stadium III ist denkbar.¹⁰⁵ Sollten die fortgeschrittenen Karzinome ohne Lymphknotenmetastasen ebenfalls von einer Blutgefäßinvasion betroffen sein, könnte dies das häufigere Auftreten von Fernmetastasen erklären. In den vorliegenden Daten wird jedoch keine Aussage über die Blutgefäßinvasion der frühinvasiven Karzinome gemacht, sodass diesbezüglich eine genauere Analyse notwendig ist. Häufig haben T4N0 Karzinome einen geringeren Differenzierungsgrad und eine höhere Rate an perineuraler Invasion, weshalb von einer höheren biologischen Aggressivität dieser Karzinome ausgegangen wird.⁶⁸ Aus diesem Grund sollte die adjuvante Chemotherapie in solchen Fällen erwogen werden. Insbesondere im Stadium T4b mit Infiltration in ein anderes Organ werden höhere Rezidivraten und ein reduziertes Überleben angegeben.¹⁰⁴ Bei den vorliegenden pT4N0 kolorektalen Karzinomen lag in 8,06 Prozent ($n= 5$) ein schlecht differenziertes Karzinom (G3) vor und in 20 Prozent ($n= 13$) wurde eine adjuvante Therapie durchgeführt und abgeschlossen. Bei 2 Patienten (3 Prozent) wurde die Adjuvanz auf Grund von Patientenwunsch und Nebenwirkungen abgebrochen.

Die durchgeführten Überlebenszeitanalysen zeigen bei kolorektalen pT1 Karzinomen eine Überlebensrate von knapp über 80 Prozent. Eine ähnliche Überlebensrate wird bei ypT1 rektalen Karzinomen beschrieben, während ypT0 rektale Karzinome nach 5 Jahren in 74 Prozent überleben. Rektumkarzinome, ohne neoadjuvante Radiochemotherapie, weisen eine bessere Überlebensrate von knapp 90 Prozent auf im Vergleich zu Patienten, die neoadjuvant behandelt worden sind mit 75 Prozent. Das bessere 5 Jahres-Gesamtüberleben bei Rektumkarzinomen ohne Neoadjuvanz gegenüber Patienten, die eine präoperative Radiochemotherapie erhalten haben, deckt sich mit den Daten aus der Literatur.¹⁰⁶ Das schlechtere Gesamtüberleben steht im Widerspruch mit anderen Studien, in der die „watch and wait“ Strategie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie propagiert

wird.¹⁰⁷ Dieses Vorgehen wurde erstmals von Habr-Gama in Brasilien beschrieben. Hierbei geht es um die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie ohne konsekutive onkologische Operation. Die Anwendung dieser Behandlungsstrategie soll postoperative Komplikationen und die Stomaanlage vermeiden und somit das Gesamtleben nicht beeinträchtigen.¹⁰⁸

Patienten, deren pT1 Karzinom im Rektum lokalisiert ist, überleben in 88 Prozent während Patienten mit einem Karzinom im Kolon in 81 Prozent überleben ($p > 0,05$). Das schlechteste 5 Jahres-Überleben besteht bei frühinvasiven kolorektalen Karzinomen im Colon transversum mit knapp 50 Prozent bei jedoch geringer Fallzahl ($n=3$). Die neoadjuvant behandelten Patienten haben zudem signifikant ($p < 0,05$) schlechtere Überlebenschancen abhängig vom Body-Mass-Index. Normalgewichtige und präadipöse Patienten überleben in knapp 85 Prozent im Vergleich zu Patienten mit einer Adipositas Grad II mit 60 Prozent.

Kriterien, die im vorliegenden Patientenkollektiv nicht betrachtet werden, sind unter anderem die Fläche der submucosalen Invasion der Karzinome und das Tumor Budding (Tumorzellknospung). Anatomisch besteht im Bereich der Mucosa die höchste Anzahl der Gefäße pro Fläche. Sie nimmt bis zur Muscularis propria kontinuierlich ab. Die Verteilung der Gefäße legt nahe, dass zur Risikoabschätzung von Metastasen bei pT1 kolorektalen Karzinomen auch die Fläche oder das Volumen der submucosalen Invasion untersucht werden sollte.¹⁰⁹ Auch das Tumor Budding kann als ein Biomarker für eine schlechtere Prognose des frühinvasiven Karzinoms gewertet werden. Im klinischen Alltag wäre die histologische Untersuchung des Tumor Buddings eine Unterstützung, um therapeutische Entscheidungen im Patientenmanagement zu treffen. Ein weiterer Ansatzpunkt, der nicht betrachtet wurde, sind die Tumormarker. Die Studie von Lou¹³ weist daraufhin, dass Patienten mit einem frühinvasiven kolorektalen Karzinom und einem präoperativ erhöhten CEA Spiegel ein erhöhtes Risiko besitzen nach onkologischer Operation Fernmetastasen zu entwickeln. Daher ergeht, abhängig von der Höhe des CEA Wertes bei pT1 kolorektalen Karzinomen, die Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie nach erfolgter Operation. Dies soll zu einem besseren onkologischen Outcome der frühinvasiven kolorektalen Karzinome führen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Dissertation befasst sich mit Daten zum frühinvasiven kolorektalen Karzinom aus der Westpfalz in einem Zeitraum von 6 Jahren (2010 – 2016). In diesem Zeitraum sind 11% (n=130) frühinvasive kolorektale Karzinome aufgetreten. Davon besitzen 11% (n=14) Lymphknotenmetastasen. Beim pT1 Kolonkarzinom (n=92) treten Lymphknotenmetastasen in 13% (n=12) und beim pT1 Rektumkarzinom (n=38) in 5% (n=2) auf. Zur Risikostratifizierung werden pT1 kolorektale Karzinome in Low-Risk (sm1, G1, G2) und High-Risk (sm3, G3, G4) Karzinome eingeteilt. 84% (n=109) der pT1 kolorektalen Karzinome sind gut (G1) und mäßig differenziert (G2) und 35% (n=46) besitzen eine Submucosaeindringtiefe von sm1. 15% der G1 und G2 (n=11 von 73) pT1 Kolonkarzinome und 6% der G1 und G2 (n=2 von 36) pT1 Rektumkarzinome sind nodal positiv. Ein positiver nodaler Status ist in 12% (n=4 von 33) bei pT1sm1 Kolonkarzinomen aufgetreten. Ähnliches gilt für pT1sm1 Rektumkarzinome mit 8% (n=1 von 13). Weder im sm3 Stadium noch beim G3 pT1 Rektumkarzinom ist ein nodal positiver Status vorgekommen. Dies zeigt, dass die Einteilung in Low- und High-Risk Karzinome nach der S3-Leitlinie zu überdenken ist. Ein positiver Lymphknotenstatus tritt auch bei Low-Risk Karzinomen auf und verschlechtert das onkologische Outcome signifikant. Die Überlebensraten verdeutlichen diese Erkenntnis. Frühinvasive kolorektale Karzinome besitzen eine ähnliche 5 Jahres-Überlebensrate von 81% wie fortgeschrittene neoadjuvant behandelte ypT1 kolorektale Karzinome. Das Gleiche gilt für nodal negative pT1 Karzinome (83%) im Vergleich mit fortgeschrittenen nodal negativen ypT0 und ypT1 Karzinomen (81%). Auch nodal positive pT1 Karzinome und fortgeschrittene nodal positive ypT0 und ypT1 Karzinome haben ähnliche Überlebensraten (66% versus 67%). Auch dieser Vergleich zeigt, dass frühinvasive kolorektale Karzinome unterschätzt werden. Zur Optimierung des onkologischen Outcomes ist eine systemische Therapie bei frühinvasiven kolorektalen Karzinomen - auch ohne Lymphknotenmetastasen - zur Verbesserung des Überlebens nach 5 Jahren zu erwägen. Diese Thematik bietet einen Ansatzpunkt für weitere Studien um eine konkrete Aussage über die Signifikanz einer neo-oder adjuvanten Therapie bei frühinvasiven kolorektalen Karzinomen zu ermöglichen. Ein angepasstes multimodales Therapiekonzept sowie eine adäquate Nachsorge erscheinen bei frühinvasiven kolorektalen Karzinomen unabdingbar.

6 Summary and Outlook

The dissertation investigates data on early invasive colorectal carcinoma from the Western Palatinate over a period of 6 years (2010 - 2016). During this period 11% (n=130) of early invasive colorectal carcinomas occurred. Of these 11% (n=14) have lymph node metastases. In the case of pT1 colon carcinoma (n=92) lymph node metastases occur in 13% (n=12) and in the case of pT1 rectal carcinoma (n=38) in 5% (n=2). For risk stratification pT1 colorectal carcinomas are divided in low-risk (sm1, G1, G2) and high-risk (sm3, G3, G4) carcinomas. 84% (n=109) of pT1 colorectal carcinomas are good (G1) and moderately differentiated (G2) and 35% (n=46) have a submucosal penetration depth of sm1. 15% of G1 and G2 (n=11 of 73) pT1 colon carcinomas and 6% of G1 and G2 (n=2 of 36) pT1 rectal carcinomas are nodal positive. A positive nodal status occurred in 12% (n=4 of 33) of pT1sm1 colon cancers. The same applies to pT1sm1 rectal carcinomas with 8% (n=1 of 13). Neither in the sm3 stage nor in G3 pT1 rectal carcinoma a nodal positive status has occurred. This shows that the classification into low and high-risk carcinomas according to the S3- Guideline should be reconsidered. A positive lymph node status also occurs in low-risk carcinomas and significantly decreases the oncological outcome. The survival rates clarify this observation. Early invasive colorectal carcinomas have a similar 5-year survival rate of 81% as advanced neoadjuvant treated ypT1 colorectal carcinomas. The same is observed for nodal negative pT1 carcinomas (83%) compared to advanced nodal negative ypT0 and ypT1 carcinomas (81%). Nodal positive pT1 carcinomas and advanced nodal positive ypT0 and ypT1 carcinomas also have similar survival rates (66% versus 67%). This comparison also shows that early invasive colorectal carcinomas are underestimated. To optimize the oncological outcome, a systemic therapy for early invasive colorectal carcinomas - even without lymph node metastases - to improve survival after 5 years should be considered. This topic offers a starting point for further studies to make a statement about the significance of a neo- or adjuvant therapy for early invasive colorectal carcinomas. An adapted multimodal therapy concept as well as an adequate aftercare seems to be indispensable for early invasive colorectal carcinomas.

7 References

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom. 2019.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2014;383(9927):1490-1502.
4. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. *Robert Koch-Institut*. 2016.
5. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. 2019.
6. Schnoor M, Waldmann A, Eberle A, Holleczeck B, Katalinic A. Colorectal cancer incidence in Germany: Stage-shift 6 years after implementation of a colonoscopy screening program. *Cancer epidemiology*. 2012;36(5):417-420.
7. Howlader N., Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. 2016.
8. Messmann H. *Klinische Gastroenterologie*: Thieme; 2011.
9. Feller A, Schmidlin K, Bordoni A, et al. Socioeconomic and demographic inequalities in stage at diagnosis and survival among colorectal cancer patients: Evidence from a Swiss population-based study. *Cancer medicine*. 2018.
10. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. *Gastrointestinale Tumoren*: Elsevier Health Sciences; 2017.
11. Moench C, Schreckenbach T, Bechstein W. Chirurgische Therapieoptionen bei Lebermetastasen. *Gastroenterologie up2date*. 2011;7(03):195-204.
12. Bechstein WO, Golling M. Chirurgische Resektion kolorektaler Lebermetastasen. Was ist Standard? *Chirurg*. 2005;76(6):543-551.
13. Lou Z, Meng R-G, Zhang W, Yu E-D, Fu C-G. Preoperative carcinoembryonic antibody is predictive of distant metastasis in pathologically T1 colorectal cancer after radical surgery. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(3):389-393.

14. Kawamura YJ, Sakuragi M, Togashi K, Okada M, Nagai H, Konishi F. Distribution of lymph node metastasis in T1 sigmoid colon carcinoma: Should we ligate the inferior mesenteric artery? *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005;40(7):858-861.
15. Aytac E, Gorgun E, Costedio MM, Stocchi L, Remzi FH, Kessler H. Impact of tumor location on lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Langenbeck's archives of surgery*. 2016;401(5):627-632.
16. Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, Shimoda T, Umemura S. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2010;23(8):1068-1072.
17. Okabe S, Shia J, Nash G, et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2004;8(8):1032-1039.
18. Deliu IC, Georgescu EF, Bezna MC. Analysis of prognostic factors in colorectal carcinoma. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. 2014;118(3):808-816.
19. Risio M. The Natural History of pT1 Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 2012;2:22.
20. Wittekind C. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren: Klassifikation maligner Tumoren*. 8. Auflage: John Wiley & Sons; 2017.
21. Scheidl S, Öfner D, Margreiter C. Management und Therapie des kolorektalen Frühkarzinoms. *Coloproctology*. 2016;38(3):199-212.
22. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985;89(2):328-336.
23. Carney KE, Coyne PE. Bowel cancer screening. *Surgery (Oxford)*. 2017;35(3):132-139.
24. Williams JG, Pullan RD, Hill J, et al. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2013;15 (Suppl 2):1-38.
25. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Diseases of the colon and rectum*. 1995;38(12):1286-1295.

26. Ruiz-Tovar J, Jiménez Miramón J, Valle A, Limones M. Endoscopic resection as unique treatment for early colorectal cancer. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2010;102(7):435-441.
27. Kloor M, Staffa L, Ahadova A, Knebel Doeberitz M von. Clinical significance of microsatellite instability in colorectal cancer. *Langenbeck's archives of surgery*. 2014;399(1):23-31.
28. Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G. The origins of colorectal carcinoma: Specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2010;107(43):760-766.
29. Baretton G, Aust D. Neues von der Adenom-Karzinom-Sequenz. *Endoskopie heute*. 2011;24(03):164-170.
30. Hiddemann W, Bartram CR, eds. *Die Onkologie*. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
31. Balaguer F. Hereditary and familial colorectal cancer. *Gastroenterología y Hepatología*. 2014;37:77-84.
32. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: History, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical genetics*. 2009;76(1):1-18.
33. Rädle J, Trojan J, Zeuzem S. Hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom (HNPCC). In: Caspary WF, Mössner J, Stein J, eds. *Therapie gastroenterologischer Krankheiten*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005:319-325.
34. Valle L. Genetic predisposition to colorectal cancer: Where we stand and future perspectives. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(29):9828-9849.
35. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008;57(5):704-713.
36. Moreira L. New advances in hereditary colorectal cancer. *Gastroenterología y Hepatología*. 2015;38:78-85.
37. Bosch SL, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastases in pT1 rectal cancer. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*. 2014;203:15-21.
38. Althumairi AA, Gearhart SL. Local excision for early rectal cancer: Transanal endoscopic microsurgery and beyond. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2015;6(3):296-306.

39. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, eds. *Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie*. 3. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
40. Guerrieri M, Gesuita R, Ghiselli R, Lezoche G, Budassi A, Baldarelli M. Treatment of rectal cancer by transanal endoscopic microsurgery: Experience with 425 patients. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(28):9556-9563.
41. O'Neill CH, Platz J, Moore JS, Callas PW, Cataldo PA. Transanal Endoscopic Microsurgery for Early Rectal Cancer: A Single-Center Experience. *Diseases of the colon and rectum*. 2017;60(2):152-160.
42. Elmessiry MM, van Koughnett JAM, Maya A, et al. Local excision of T1 and T2 rectal cancer: Proceed with caution. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2014;16(9):703-709.
43. Lu J-Y, Lin G-L, Qiu H-Z, Xiao Y, Wu B, Zhou J-L. Comparison of Transanal Endoscopic Microsurgery and Total Mesorectal Excision in the Treatment of T1 Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(10):e0141427.
44. Hong KD, Kang S, Um JW, Lee SI. Transanal Minimally Invasive Surgery (TAMIS) for Rectal Lesions: A Systematic Review. *Hepatogastroenterology*. 2015;62(140):863-867.
45. Maglio R, Muzi GM, Massimo MM, Masoni L. Transanal minimally invasive surgery (TAMIS): New treatment for early rectal cancer and large rectal polyps—experience of an Italian center. *The American surgeon*. 2015;81(3):273-277.
46. Hagen CE, Farooq A. Histologic Evaluation of Malignant Polyps and Low-Stage Colorectal Carcinoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2019;143(12):1450-1454.
47. Miguel A, Rodriguez-Bigas MD, Edward H. Lin MD, and Christopher H. Crane, MD. Surgical Management of Colorectal Cancer. In: Holland JF, Frei E, Kufe DW, eds. *Cancer medicine*. Hamilton, Ont.: Decker; 2003.
48. Knol J, Keller DS. Total Mesorectal Excision Technique-Past, Present, and Future. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(3):134-143.
49. Ulrich A. Chirurgie des Rektumkarzinoms: Update 2019. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2019;116(23-24).
50. Shirouzu K, Murakami N, Akagi Y. Intersphincteric resection for very low rectal cancer: A review of the updated literature. *Annals of gastroenterological surgery*. 2017;1(1):24-32.

51. Brunner M, Maak M, Matzel KE, Denz A, Weber K, Grützmann R. Komplette mesokolische Exzision. *Coloproctology*. 2018;40(1):8-14.
52. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: A retrospective, population-based study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(2):161-168.
53. Esemuede IO, Gabre-Kidan A, Fowler DL, Kiran RP. Risk of readmission after laparoscopic vs. open colorectal surgery. *International journal of colorectal disease*. 2015;30(11):1489-1494.
54. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(14):1324-1332.
55. Curtis NJ, Foster JD, Miskovic D, et al. Association of Surgical Skill Assessment With Clinical Outcomes in Cancer Surgery. *JAMA Surg*. 2020.
56. Park EJ, Cho MS, Baek SJ, et al. Long-term oncologic outcomes of robotic low anterior resection for rectal cancer: A comparative study with laparoscopic surgery. *Annals of surgery*. 2015;261(1):129-137.
57. Katsuno H, Hanai T, Masumori K, et al. Robotic Surgery for Rectal Cancer: Operative Technique and Review of the Literature. *J Anus Rectum Colon*. 2020;4(1):14-24.
58. Gao P, Huang X-Z, Song Y-X, et al. Impact of timing of adjuvant chemotherapy on survival in stage III colon cancer: A population-based study. *BMC cancer*. 2018;18(1):234.
59. Bos ACRK, van Erning FN, van Gestel YRBM, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *European journal of cancer*. 2015;51(17):2553-2561.
60. Schrempf M, Anthuber M. Wartezeit zwischen neoadjuvanter Radiochemotherapie und Resektion beim Rektumkarzinom. *Der Chirurg*. 2017;88(6):538.
61. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(17):1731-1740.
62. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival

- and local recurrence rate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(24):5644-5650.
63. Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M, et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: Retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ*. 2015;351:h4970.
 64. Caputo D, Caricato M, La Vaccara V, Taffon C, Capolupo GT, Coppola R. T1 colorectal cancer: Poor histological grading is predictive of lymph-node metastases. *International journal of surgery (London, England)*. 2014;12(3):209-212.
 65. Chok KSH, Law WL. Prognostic factors affecting survival and recurrence of patients with pT1 and pT2 colorectal cancer. *World journal of surgery*. 2007;31(7):1485-1490.
 66. Ptok H, Marusch F, Meyer F, et al. Oncological outcome of local vs radical resection of low-risk pT1 rectal cancer. *Archives of surgery*. 2007;142(7):649–655.
 67. Oh BY, Yun H-R, Kim SH, et al. Features of Late Recurrence Following Transanal Local Excision for Early Rectal Cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2015;58(11):1041-1047.
 68. Kim MJ, Jeong S-Y, Choi S-J, et al. Survival paradox between stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1) colon cancer. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(2):505-512.
 69. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(4):271-289.
 70. Straja ND, Ionescu S, Brătucu E, Alecu M, Simion L. Morbidity after Ultra Low Anterior Resection of the Rectum. *Chirurgia*. 2015;110(3):231-236.
 71. Valsdottir EB, Yarandi SS, Marks JH, Marks GJ. Quality of life and fecal incontinence after transanal endoscopic microsurgery for benign and malignant rectal lesions. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques*. 2014;28(1):193-202.
 72. Zeitz M, Schmiegel W, Pox C, Frühmorgen P. Kolorektales Karzinom: Endoskopische Diagnostik und Therapie von Polypen und Karzinomen. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2000;97(36).
 73. Dawson H, Lugli A. Tumor Budding beim kolorektalen Karzinom: Ein morphologischer Biomarker für die Praxis. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique*. 2017;74(4):151-155.

74. Koelzer VH, Zlobec I, Berger MD, et al. Tumor budding in colorectal cancer revisited: Results of a multicenter interobserver study. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2015;466(5):485-493.
75. Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: A retrospective multicenter study. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2015;28(6):872-879.
76. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology*. 2002;40(2):127-132.
77. Cho S-J, Kakar S. Tumor Budding in Colorectal Carcinoma: Translating a Morphologic Score Into Clinically Meaningful Results. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(8):952-957.
78. Liebig-Hörl G, Puchner C, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, Fürst A. Therapeutische Strategie bei Frühkarzinomen im Rektum (T1-Karzinom). *Der Chirurg*. 2018;89:358-364.
79. Ezenkwa US, Ogun GO, Bamiro OO, et al. Pattern and Significance of Tumour Budding in Colorectal Carcinomas Using ITBCC Guidelines: A Low Resource Setting Practice Observation. *J Gastrointest Cancer*. 2020.
80. Tannapfel A. Sitzung der Arbeitsgemeinschaft für Gastroenteropathologie am 24. Mai 2018: 102. Tagung der DGP in Berlin. *Pathologe*. 2018.
81. National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obesity Research*. 1998:51S-209S.
82. Borschitz T, Gockel I, Kiesslich R, Junginger T. Oncological outcome after local excision of rectal carcinomas. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(11):3101-3108.
83. Jeong J-U, Nam T-K, Kim H-R, et al. Adjuvant chemoradiotherapy instead of revision radical resection after local excision for high-risk early rectal cancer. *Radiation oncology (London, England)*. 2016;11(1):114.
84. Suzuki T, Sadahiro S, Tanaka A, et al. Outcomes of Local Excision plus Chemoradiotherapy in Patients with T1 Rectal Cancer. *Oncology*. 2018;95(4):246-250.

85. Kojima M, Puppa G, Kirsch R, et al. Blood and lymphatic vessel invasion in pT1 colorectal cancer: An international concordance study. *Journal of clinical pathology*. 2015;68(8):628-632.
86. Bosch SL, Teerenstra S, Wilt JHW de, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: A systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy*. 2013;45(10):827-834.
87. Bujanda L. Malignant colorectal polyps. *World journal of gastroenterology*. 2010;16(25):3103.
88. Brockmoeller SF, West NP. Predicting systemic spread in early colorectal cancer: Can we do better? *World journal of gastroenterology*. 2019;25(23):2887-2897.
89. Dano H, Baldin P, Demetter P, et al. Guidelines for an optimal management of a malignant colorectal polyp. What is essential in a pathology report ? *Acta Gastroenterol Belg*. 2020;83(1):53-59.
90. Barel F, Cariou M, Saliou P, et al. Histopathological factors help to predict lymph node metastases more efficiently than extra-nodal recurrences in submucosa invading pT1 colorectal cancer. *Sci Rep*. 2019;9(1):8342.
91. Rampioni Vinciguerra GL, Antonelli G, Citron F, et al. Pathologist second opinion significantly alters clinical management of pT1 endoscopically resected colorectal cancer. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2019;475(5):665-668.
92. Rogers AC, Winter DC, Heeney A, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2016;115(7):831-840.
93. Cappellesso R, Luchini C, Veronese N, et al. Tumor budding as a risk factor for nodal metastasis in pT1 colorectal cancers: A meta-analysis. *Human pathology*. 2017;65:62-70.
94. Pai RK, Cheng Y-W, Jakubowski MA, Shadrach BL, Plesec TP, Pai RK. Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): Analysis of histopathological and molecular factors predicting lymph node metastasis. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2017;30(1):113-122.

95. Doornebosch PG, Ferenschild FTJ, Wilt JHW de, Dawson I, Tetteroo GWM, Graaf EJR de. Treatment of recurrence after transanal endoscopic microsurgery (TEM) for T1 rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 2010;53(9):1234-1239.
96. Maggiore DEM, Viggiani C, Pusterlenghi E, Cavadini R. Prognostic evaluation of pT1 and pT2 colorectal cancer. *Il Giornale di chirurgia*. 2009;30(10):429-431.
97. Gausman V, Dornblaser D, Anand S, et al. Risk Factors Associated With Early-Onset Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019.
98. Segev L, Kalady MF, Church JM. Left-Sided Dominance of Early-Onset Colorectal Cancers: A Rationale for Screening Flexible Sigmoidoscopy in the Young. *Diseases of the colon and rectum*. 2018;61(8):897-902.
99. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(3):177-193.
100. Song B-R, Xiao C-C, Wu Z-K. Predictors of Lymph Node Metastasis and Prognosis in pT1 Colorectal Cancer Patients with Signet-Ring Cell and Mucinous Adenocarcinomas. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2017;41(5):1753-1765.
101. Takahashi. Frequency and pattern of expression of the stem cell marker CD133 have strong prognostic effect on the surgical outcome of colorectal cancer patients. *Oncology Reports*. 2010;24(5).
102. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2013;15(7):788-797.
103. Mroczkowski P, Schmidt U, Sahm M, Gastinger I, Lippert H, Kube R. Prognostic factors assessed for 15,096 patients with colon cancer in stages I and II. *World journal of surgery*. 2012;36(7):1693-1698.
104. Rottoli M, Stocchi L, Dietz DW. T4N0 colon cancer has oncologic outcomes comparable to stage III in a specialized center. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(8):2500-2505.
105. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(19):1420-1425.

106. Wan J-F, Zhu J, Li G-C, Sun W-J, Zhang Z. YpT1-2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation has lower survival compared with pT1-2N0 rectal cancer. *Oncotarget*. 2015;6(38):41056-41062.
107. Pozo ME, Fang SH. Watch and wait approach to rectal cancer: A review. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2015;7(11):306-312.
108. Habr-Gama A. Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2006;8 Suppl 3:21-24.
109. Brown PJ, Toh E-W, Smith KJE, et al. New insights into the lymphovascular microanatomy of the colon and the risk of metastases in pT1 colorectal cancer obtained with quantitative methods and three-dimensional digital reconstruction. *Histopathology*. 2015;67(2):167-175.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Haggit Klassifikation ²³	9
Abbildung 2: Kikuchi Klassifikation ²³	10
Abbildung 3: Kolon und rektosigmoidale Resektionsgrenzen ⁴⁷	15
Abbildung 4: Tumor Budding ⁷⁵	19
Abbildung 5: pT1 Kolonkarzinom (n=92) Durchschnittsalter	25
Abbildung 6: ypT0,ypT1 Rektumkarzinome (n=34) Durchschnittsalter	26
Abbildung 7: pT1 Rektumkarzinome (n=38) Durchschnittsalter.....	26
Abbildung 8: pT1 Kolonkarzinome (n=92) Lokalisation geschlechterspezifisch.....	27
Abbildung 9: pT1 Kolonkarzinome (n=92) Lokalisation.....	28
Abbildung 10: Neoadjuvante ypT0,ypT1 Rektumkarzinome (n=34) Lokalisation	29
Abbildung 11: pT1 Rektumkarzinome (n=38) Lokalisation.....	29
Abbildung 12: Häufigkeiten der Tumorausdehnungen bei Kolonkarzinomen (n=775) .	30
Abbildung 13: Häufigkeiten der Tumorausdehnungen bei Rektumkarzinomen ohne Neoadjuvanz (n=168)	31
Abbildung 14: Häufigkeiten der Tumorausdehnungen bei Rektumkarzinomen mit Neoadjuvanz (n=197)	31
Abbildung 15: pT1sm Stadium Kolonkarzinome (n=92).....	32
Abbildung 16: pT1sm Stadium Rektumkarzinome (n=38).....	33
Abbildung 17: Lymphknotenstatus bei pT1 Kolonkarzinomen (n=92)	34
Abbildung 18: Lymphknotenstatus bei ypT0/ypT1 Rektumkarzinomen (n=34)	35

Abbildung 19: Lymphknotenstatus bei pT1 Rektumkarzinomen (n=38)	36
Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse kolorektaler Karzinome pT1N ⁺ und pT4N0 (n=75, p> 0,05)	43
Abbildung 21: pT1 Kolonkarzinome (n=92) durchschnittliche Operationszeit.....	45
Abbildung 22: ypT0, ypT1, pT1 Rektumkarzinome (n=74) durchschnittliche Operationszeit	47
Abbildung 23: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit von der resezierten Lymphknotenanzahl beim frühinvasiven Kolonkarzinom (n= 92).....	48
Abbildung 24: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit von der resezierten Lymphknotenanzahl beim ypT0, ypT1 Rektumkarzinom (n= 34)	49
Abbildung 25: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit von der resezierten Lymphknotenanzahl beim pT1 Rektumkarzinom (n= 38).....	49
Abbildung 26: pT1 Kolonkarzinome (n= 92) Anastomoseninsuffizienz.....	51
Abbildung 27: ypT0/ypT1, pT1 Rektumkarzinome (n= 74) Anastomoseninsuffizienz .	52
Abbildung 28: Überlebenszeitanalyse Kolonkarzinome (n=775, p< 0,01).....	53
Abbildung 29: Überlebenszeitanalyse Rektumkarzinome ohne neoadjuvante Therapie (n=197, p< 0,05)	54
Abbildung 30: Überlebenszeitanalyse Rektumkarzinome mit neoadjuvanter Therapie (n=168, p= 0,073)	55
Abbildung 31: Überlebenszeitanalyse Kolonkarzinome abhängig vom Lymphknotenstatus (n=775, p< 0,01).....	56
Abbildung 32: Überlebenszeitanalyse Rektumkarzinome ohne neoadjuvante Therapie abhängig vom Lymphknotenstatus (n=197, p< 0,01)	57
Abbildung 33: Überlebenszeitanalyse Rektumkarzinome mit neoadjuvanter Therapie abhängig vom Lymphknotenstatus (n=168, p< 0,01)	58

Abbildung 34: Überlebenszeitanalyse Kolonkarzinome abhängig vom Geschlecht (n=775, p> 0,05)	59
Abbildung 35: Überlebenszeitanalyse Rektumkarzinome abhängig vom Geschlecht (n=403, p> 0,05)	59
Abbildung 36: Überlebenszeitanalyse kolorektaler Karzinome ypT0, ypT1 und pT1 (n=164, p> 0,05)	60
Abbildung 37: Überlebenszeitanalyse ypT0, ypT1 und pT1 kolorektaler Karzinome abhängig vom Lymphknotenstatus (n=164, p< 0,05)	61
Abbildung 38: Überlebenszeitanalyse ypT0 und ypT1 rektaler Karzinome abhängig vom N-Status (n=34, p= 0,089)	62
Abbildung 39: Überlebenszeitanalyse pT1 frühinvasiver kolorektaler Karzinome abhängig vom N-Status (n=130, p> 0,05).....	63
Abbildung 40: Überlebenszeitanalyse ypT0, ypT1 und pT1 kolorektaler Karzinome abhängig vom Differenzierungsgrad (n=164, p> 0,05)	64
Abbildung 41: Überlebenszeitanalyse pT1 kolorektaler Karzinome abhängig von der Lokalisation (n=130, p> 0,05)	65
Abbildung 42: Überlebenszeitanalyse pT1 kolorektaler Karzinome abhängig von der genauen Lokalisation (n=130, p> 0,05)	65
Abbildung 43: Überlebenszeitanalyse ypT0, ypT1 rektaler Karzinome (n= 34) abhängig von der genauen Lokalisation (n=34, p> 0,05)	66
Abbildung 44: Überlebenszeitanalyse frühinvasiver pT1 kolorektaler Karzinome abhängig vom BMI (n=130, p> 0,05)	67
Abbildung 45: Überlebenszeitanalyse ypT0, ypT1 rektaler Karzinome abhängig vom BMI (n=34, p< 0,05)	68

Abbildung 46: Überlebenszeitanalyse abhängig von einer neoadjuvanten Radio- /Chemotherapie bei ypT0,ypT1 und pT1 Rektumkarzinomen (n=72, p= 0,092)	69
Abbildung 47: Überlebenszeitanalyse von ypT0, ypT1 und pT1 Rektumkarzinomen (n=72, p> 0,05)	70
Abbildung 48: Überlebenszeitanalyse neoadjuvant behandelter ypT0, ypT1 Rektumkarzinome in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (n=34, p> 0,05)	71
Abbildung 49: Überlebenszeitanalyse neoadjuvant behandelter ypT0, ypT1 Rektumkarzinome in Abhängigkeit von Fernmetastasen (n=34, p< 0,05)	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des kolorektalen Primärtumors ²⁰	5
Tabelle 2: Regionärer Lymphknotenstatus des kolorektalen Karzinoms ²⁰	6
Tabelle 3: Fernmetastasen des kolorektalen Karzinoms ²⁰	6
Tabelle 4: UICC Stadien des kolorektalen Karzinoms ²⁰	7
Tabelle 5: Differenzierungsgrad ²⁰	8
Tabelle 6: Low- und High-Risk Klassifikation bei kolorektalem Frühkarzinom ^{1,21}	8
Tabelle 7: Haggit Klassifikation bei gestielten malignen Polypen ²²	9
Tabelle 8: Kikuchi Klassifikation bei sessilen malignen Polypen ²⁵	10
Tabelle 9: Einteilung Tumor Budding ⁷⁶	20
Tabelle 10: pT1 Kolonkarzinom Geschlechterverteilung (n=92)	23
Tabelle 11: ypT0,ypT1 und pT1 Rektumkarzinome Geschlechterverteilung (n=74)	24
Tabelle 12: Aufteilung Geschlecht abhängig vom ypT0,ypT1 und pT1 Stadium (n=72).....	24
Tabelle 13: N-Status in Abhängigkeit vom pT1sm Stadium beim Kolonkarzinom (n=92).....	32
Tabelle 14: N-Status in Abhängigkeit vom pT1sm Stadium beim Rektumkarzinom (n=38).....	33
Tabelle 15: Verteilung Lymphknotenstatus ypT0 und ypT1 Rektumkarzinomen (n=34).....	35
Tabelle 16: N-status abhängig von der Lokalisation des Kolonkarzinoms (n=92)	37

Tabelle 17: Differenzierungsgrad pT1 Kolonkarzinome (n=92) abhängig vom N- Status.....	38
Tabelle 18: Differenzierungsgrad pT1 Rektumkarzinome (n=38) abhängig vom N- Status.....	38
Tabelle 19: Differenzierungsgrad ypT0, ypT1 Rektumkarzinome (n=34) abhängig vom N-Status.....	38
Tabelle 20: Fernmetastasen und Verlauf bei ypT1, ypT0 Rektumkarzinomen (n=7).....	40
Tabelle 21: ypT0, ypT1, pT1 nodal positive kolorektale Karzinome (n=18)	41
Tabelle 22: ypT4, pT4 nodal negative kolorektale Karzinome (n=65).....	42
Tabelle 23: Op-Verfahren in Abhängigkeit von der Lokalisation des pT1 Kolonkarzinoms (n=92).....	44
Tabelle 24: Operationsverfahren in Abhängigkeit von der Lokalisation des ypT0, ypT1 und pT1 Rektumkarzinoms (n=74).....	46
Tabelle 25: Body-Mass-Index ⁸¹	68

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

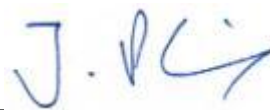
Epidemiologische und prognostische Aspekte histopathologischer frühinvasiver kolorektaler Karzinome - Eine unterschätzte Entität?

im Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie unter Betreuung und Anleitung von PD. Dr. Dr. Christian Mönch ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Otterberg, 18.05.2020

(Ort, Datum)



(Jasmin Pfennig)