

**Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. A. Thiede**

**Analyse der Behandlungssituation in der Rektumkarzinomchirurgie der Chirurgischen  
Universitätsklinik Würzburg - Aufbau und Auswertung einer Datenbank im Rahmen der  
Qualitätssicherung**

**Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Klaus Martin Kortüm**

**aus Asperg**

**Würzburg, September 2007**

**Referent** : Prof. Dr. D. Meyer

**Koreferent** : Prof. Dr. M. Scheurlen

**Dekan** : Prof. Dr. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung** : 17.12.2007

**Der Promovend ist Arzt.**

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Das kolorektale Karzinom</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Genese .....	2
1.1.3 Screening .....	8
1.1.4 Staging .....	11
1.1.5 Therapie .....	12
1.1.6 Nachsorge kurativ operierter Patienten .....	17
<b>1.2 Qualitätssicherung</b> .....	<b>18</b>
<b>2. Fragestellung</b> .....	<b>19</b>
<b>3. Material und Methode</b> .....	<b>20</b>
<b>4. Ergebnis</b> .....	<b>22</b>
<b>4.1 Patienten</b> .....	<b>22</b>
4.1.1 Patientenkollektiv.....	22
4.1.2 Alter und Geschlecht der Patienten .....	22
<b>4.2 Präoperative Diagnostik</b> .....	<b>23</b>
4.2.1 Vorerkrankungen .....	23
4.2.2 Stuhlauffälligkeiten .....	23
4.2.3 ASA (American Society of Anesthisologists) .....	23
4.2.4 Endosonographie .....	24
4.2.5 Höhe der Tumorlokalisierung.....	29
<b>4.3 Operation</b> .....	<b>30</b>
4.3.1 Operationsart .....	30
4.3.2 Sicherheitsabstand.....	35
4.3.3 pTNM .....	36
4.3.4 UICC (Union international contre le cancer).....	39
4.3.5 Grading .....	40
4.3.6 Resektion .....	41
4.3.7 Rekonstruktionsverfahren .....	42
4.3.8 Untersuchte und befallene Lymphknoten .....	43
4.3.9 Stomaanlage .....	44
4.3.10 Radiatio und Chemotherapie.....	46

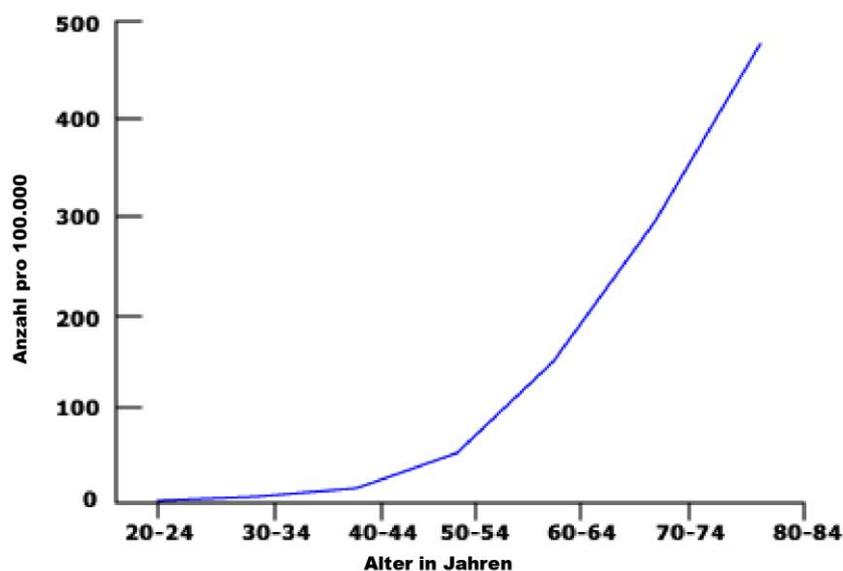
<b>4.4 Postoperative Komplikationen und Nachsorge .....</b>	<b>47</b>
4.4.1 Krankenhausverweildauer .....	47
4.4.2 Postoperative Infektionen.....	47
4.4.3 Anastomoseninsuffizienz.....	48
4.4.4 Lokalrezidiv .....	48
4.4.5 Überleben.....	50
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>52</b>
<b>5.1 Patienten .....</b>	<b>52</b>
<b>5.2 Krankenhausverweildauer .....</b>	<b>52</b>
<b>5.3 Frühsymptome.....</b>	<b>52</b>
<b>5.4 Metastasierung bei Diagnosestellung .....</b>	<b>53</b>
<b>5.5 Diagnostik .....</b>	<b>53</b>
<b>5.6 Tumorstadien.....</b>	<b>55</b>
<b>5.7 Sicherheitsabstand.....</b>	<b>55</b>
<b>5.8 Rekonstruktionen .....</b>	<b>56</b>
<b>5.9 Stomaanlage nach Rektumkarzinomoperation .....</b>	<b>57</b>
<b>5.10 Adjuvante und neoadjuvante Therapie des nicht         metastasierten Rektumkarzinoms.....</b>	<b>59</b>
<b>5.11 Lokalrezidive .....</b>	<b>60</b>
<b>5.12 5-Jahres-Überleben .....</b>	<b>61</b>
<b>5.13 Qualitätsmanagement .....</b>	<b>62</b>
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>7. Literatur .....</b>	<b>64</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Das kolorektale Karzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom ist in der westlichen Welt eine häufig auftretende und oftmals zum Tode führende Erkrankung. Westeuropa, die Vereinigten Staaten von Amerika und Australien zählen zu den Hochrisikogebieten. Hier ist das kolorektale Karzinom eine der häufigsten Krebsarten überhaupt. Jedes Jahr erkranken in Europa durchschnittlich 412 900 Patienten, damit sind 12,9 % aller malignen Tumoren im Erwachsenenalter in Europa kolorektale Karzinome. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist es der zweithäufigste zum Tode führende bösartige Tumor<sup>1</sup>. In den Vereinigten Staaten wurden im Jahr 2006 mehr als 149 000 Neuerkrankungen registriert, 42 000 davon waren Rektumkarzinome. Allein im Jahr 2006 verstarben in den USA über 55 000 Menschen an einem kolorektalen Karzinom<sup>2</sup>. Das National Cancer Institute of Health der Vereinigten Staaten rechnet für das Jahr 2007 mit einer Inzidenz von 60,8 / 100 000 bei Männern und von 44,6 / 100 000 bei Frauen. Das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, ist altersabhängig. Es steigt ab einem Alter von 50 Jahren deutlich an, 2/3 aller Erkrankten sind älter als 65 Jahre. Eine Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr stellt die Ausnahme dar.



**Abbildung 1: Inzidenz von kolorektalen Karzinomen in Bezug auf das Lebensalter** Data from Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 1973-1992.

Die Inzidenz ist auf Grund zunehmender Früherkennungsmaßnahmen, wie die frühzeitige Abtragung von Darmpolypen, in den letzten Jahren rückläufig. Durch die Einführung neuer Behandlungskonzepte, insbesondere durch die regelhafte Durchführung der totalen mesorektalen Exzision (TME), konnte in den letzten Jahren auch ein Rückgang der Mortalität beobachtet werden<sup>3</sup>.

### 1.1.2 Genese

Für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms werden sowohl genetische Prädispositionen als auch Umweltfaktoren verantwortlich gemacht. Untersuchungen an Migranten, die aus Niedrigrisikogebieten (Zentral- und Südamerika, Asien und Afrika) in Hochrisikogebiete (Europa, Nordamerika und Australien) einwanderten, beweisen einen überwiegenden Einfluss von Umweltfaktoren auf das Entstehen eines kolorektalen Karzinoms. Noch *in* der Migrationsgeneration nehmen Familien nahezu *das gleiche* Risiko der neuen Population an. Demnach scheinen also nur wenige kolorektale Karzinome genetisch determiniert zu sein. Eine familiäre Komponente besitzen nachweislich nur ca. 5 % der erkrankten Patienten<sup>4</sup>. Zu nennen sind hierbei vor allem Veränderungen in sogenannten Onkogenen, welche zu unkontrolliertem Zellwachstum und somit zur Tumorentstehung führen.

Zu den wichtigsten Onkogenen, welche speziell Einfluß auf die Entstehung von kolorektalen Karzinomen nehmen, gehört die Gruppe der ras Gene (h-ras, k-ras, n-ras). Die k-ras Mutation ist hiervon die am häufigsten beobachtete (in ca. 50 % aller kolorektalen Karzinome nachweisbar) und am besten erforschte Mutation im Rahmen der Pathogenese des sporadischen kolorektalen Karzinoms. Untersuchungen an Mäusen zeigen einen Verlust der ungebremsten Zellproliferation, sobald das mutierte ras Onkogen entfernt wird<sup>5</sup>. Die Mutation des k-ras ist jedoch nicht nur in 50 % aller kolorektalen Karzinomen nachweisbar, sondern bereits in 50 % aller Adenome, die größer als 1 cm sind. Ein Test, der diese Mutation im Stuhl nachweist, könnte zukünftig als sensitive Screening Methode zur Früherkennung kolorektaler Karzinome eingesetzt werden<sup>6</sup>.

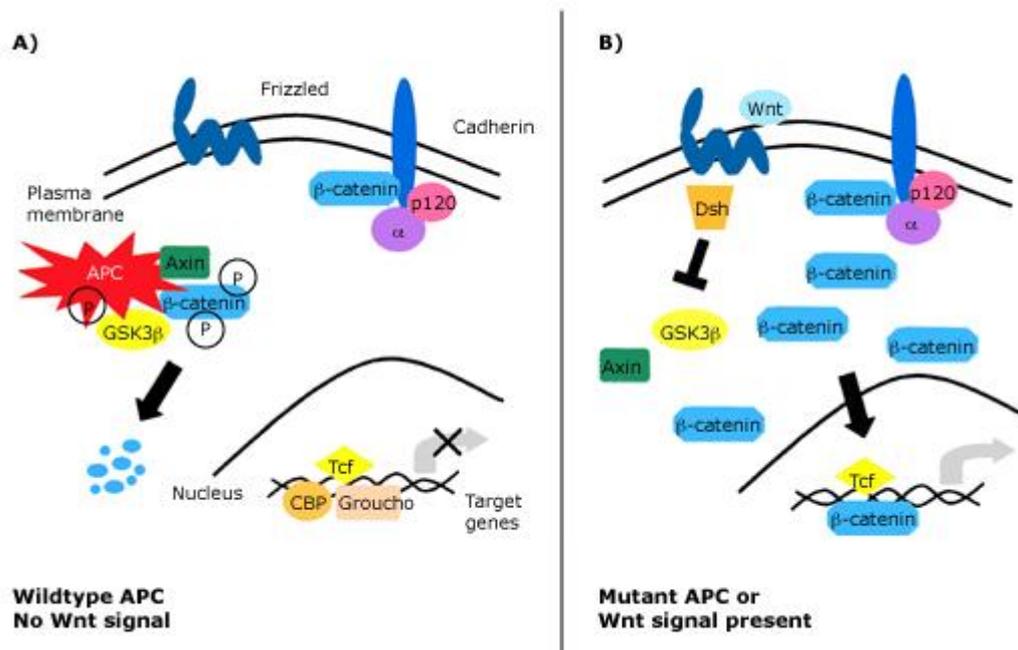
Das p53 Gen auf Chromosom 17p stellt einen weiteren, häufigen Mutationsort dar. Beim kolorektalen Karzinom ist p53 in 70 % der Fälle verändert<sup>7</sup>. Im Gegensatz zu den Onkogen-Mutationen, die in der Frühphase der Entstehung eines kolorektalen Karzinoms eine Rolle spielen, ist die Mutation des p53 Gens ein Ereignis der Spätphase<sup>8</sup>. Weitere Mutationsorte sind das Chromosom 18q, das APC Gen,

Veränderungen der MMRs (mismatch repair genes), des TGF (transforming-growth-factor)<sup>9</sup> und des PPAR Gens (peroxisome proliferator-activating receptor gene)<sup>10</sup>.

Zu den häufigsten erblich bedingten Erkrankungen, in deren Verlauf sich kolorektale Karzinome entwickeln können, gehören die Familiäre Adenomatosis polyposis (FAP), das hereditäre nicht polypöse Kolonkarzinom (HNPCC), sowie entzündliche Darmerkrankungen, insbesondere die Colitis ulcerosa, in geringerem Maße auch der Morbus Crohn. Auch ein Diabetes mellitus geht mit einem um ca. 30 % erhöhten Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms einher<sup>11</sup>. Erklärt wird dies durch die auftretende Hyperinsulinämie. Diese stellt einen proliferativen Stimulus auf die Zellen der Kolonschleimhaut dar und kann so als Wachstumsfaktor für kolorektale Tumorzellen wirken<sup>12</sup>.

Lediglich 1 % aller kolorektalen Karzinome entsteht im Verlauf einer FAP (Varianten der FAP, wie das Gardner- oder das Turcot-Syndrom, sind hierbei enthalten). Grund hierfür ist eine Mutation im APC (Adenomatosis Polyposis coli) Gen auf Chromosom 5, zumeist eine Deletion des APC Allels. Diese Mutation bewirkt die Ausbildung von mehreren hundert Adenomen im Dickdarm bzw. Rektum und führt bei unbehandelten Patienten in 90 % der Fälle zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr zur Ausbildung eines kolorektalen Karzinoms.

APC reguliert über den Abbau des Signalbotens  $\beta$ -Catenin Signalkaskaden (Abbildung 3), die Einfluß auf die epitheliale Erneuerung der Darmschleimhaut nehmen. APC wiederum wird durch den sogenannten „WNT-Pathway“ und dessen Rezeptor „Frizzled“ reguliert. Ein WNT-Signal hat dabei eine hemmende Wirkung auf das APC-Gen. Die Anwesenheit des WNT-Signals oder eine Mutation des APC-Gens stoppt den Abbau des  $\beta$ -Catenins. Es kommt zu einer Anreicherung im Zellkern<sup>13</sup> und dadurch zu einer ungebremsten Zellproliferation und einer Unfähigkeit der Epithelzellen der Darmschleimhaut, die Apoptose einzuleiten<sup>14</sup>. Ein weiterer  $\beta$ -Catenin unabhängiger Faktor einer APC-Mutation ist eine aus der Mutation selbst resultierende generelle chromosomale Instabilität, die zu weiteren Folgemutationen in anderen Bereichen des Genoms führt<sup>15</sup>.



**Abbildung 2: APC Tumor suppressions Gen**

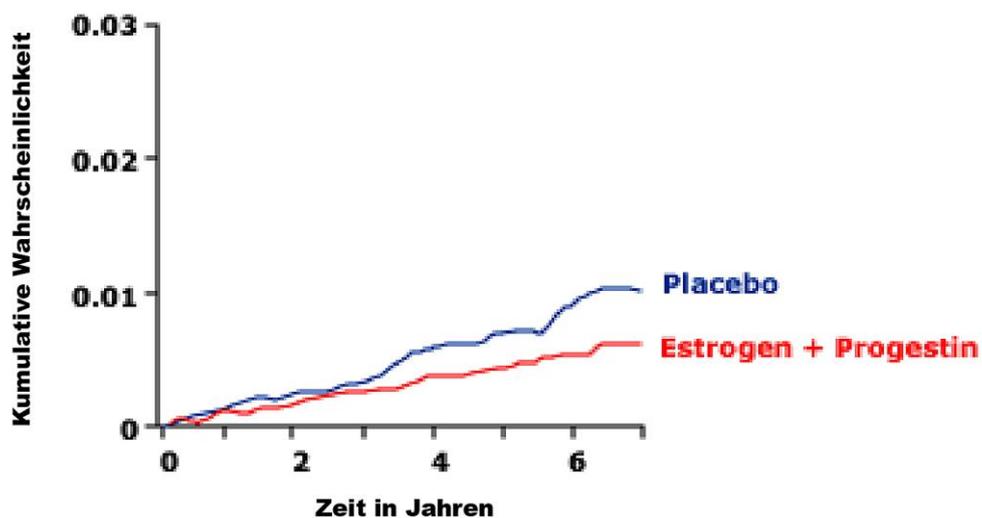
J Clin Oncol 2000;18:1967. American Society of Clinical Oncology.

Das hereditäre nicht polypöse Kolonkarzinom tritt häufiger auf als die FAP. 2-6 % aller kolorektalen Karzinome lassen sich auf diese autosomal dominant vererbte Erkrankung zurückführen. Man unterscheidet zwei Untergruppen, das Lynch I und das Lynch II Syndrom. Das Lynch Syndrom ist auf Defekte in einem DNA Reparationssystem, den „Mismatch-Repair-Genes“ (MMR), zurückzuführen. Dieses System repariert die ständigen, bei den Replikationen der DNA ubiquitär auftretenden Mutationen<sup>16</sup>. Kommt es in diesem System zu einem Fehler, häufen sich fehlerhafte, kurze Nukleotidsequenzen, sogenannte „Mikrosatelliten“. Daraus resultiert eine Instabilität der DNA (MSI = microsatellite instability), welche wiederum Folgemutationen bedingt. Sowohl das Lynch I als auch das Lynch II Syndrom führen zu Kolonkarzinomen im jungen Alter. Das durchschnittliche Alter bei der Primärdiagnose liegt bei 48 Jahren. Im Gegensatz zum sporadischen Kolonkarzinom, das meist im Kolon descendens auftritt, ist die Hauptmanifestation hier das Colon ascendens. Besonders beim Lynch II Syndrom kommt es zu Zweitmalignomen, bei Frauen bevorzugt im Endometrium<sup>17</sup>.

Eine zur Normalbevölkerung erhöhte Inzidenz an kolorektalen Karzinomen tritt bei entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere der Colitis ulcerosa, auf<sup>18</sup>. Die Entzündung selbst scheint hierbei einen entscheidenden Einfluß auf die Entstehung zu haben. Je länger die Entzündung besteht und je stärker die Entzündung ist, desto

höher ist die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorentstehung<sup>19</sup>. Der protektive Effekt nicht steroidaler Antiphlogistika läßt sich vermutlich auf diesen Mechanismus zurückführen<sup>20</sup>.

Nur ein geringer Anteil aller kolorektalen Karzinome läßt sich durch die obig beschriebenen genetisch bedingten Erkrankungen erklären. Die meisten Tumoren müssen daher durch Umwelteinflüsse bedingt sein. Als wichtige Einflußgröße zeigt sich hierbei die Ernährung. Schätzungen des World Cancer Research Fund (WCRF) und des American Institute for Cancer Research (AICR) aus dem Jahr 1997 gehen davon aus, daß von den 51 700 neu an einem Rektumkarzinom erkrankten Patienten über 34 000 Erkrankungen hätten vermieden werden können, wäre eine Ernährung gemäß der Empfehlungen des WCRF erfolgt. Diese beinhaltet eine faserreiche Diät mit einem hohem Anteil an Früchten und Gemüse, wenig Fett und wenig rotem Fleisch<sup>21, 22</sup>. Ein protektiver Effekt läßt sich außerdem durch die regelmäßige Einnahme von Folsäure<sup>23</sup>, Vitamin B<sub>6</sub><sup>24</sup>, Calcium<sup>25</sup> und Magnesium<sup>26</sup> nachweisen. Weitere protektive Faktoren sind: ein hohes Maß an physischer Aktivität<sup>27</sup>, die Einnahme von NSARs<sup>20</sup> (nicht steroidaler Antiphlogistika) und Statinen<sup>28</sup>, sowie die Einnahme einer postmenopausalen Hormonersatztherapie<sup>29</sup> (siehe Abbildung 4).



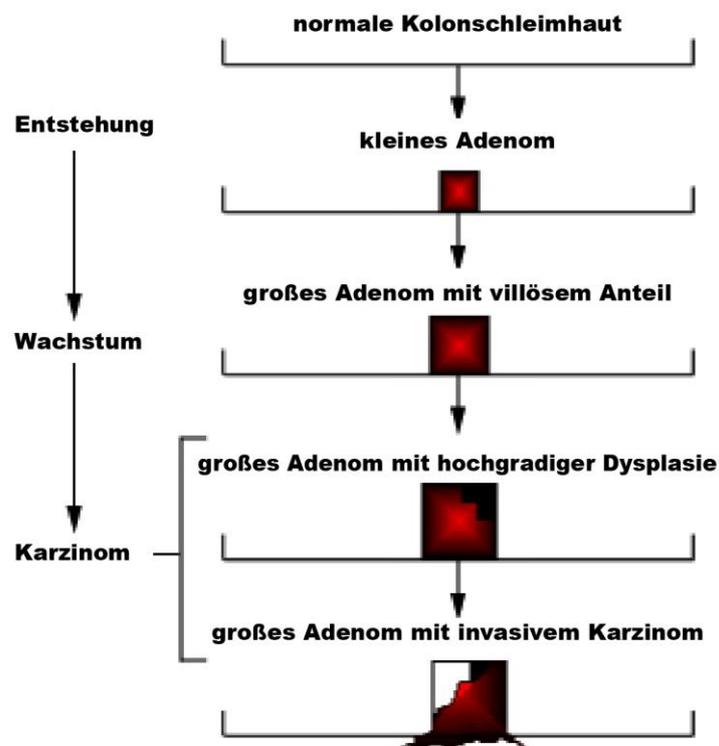
**Abbildung 3: Signifikante Reduktion an kolorektalen Karzinomen unter Hormonersatztherapie**

Rowan T, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991.

Ein signifikant erhöhtes Risiko zeigte sich 2003 in einer dänischen Studie durch Alkoholabusus<sup>30</sup>. Die Größe dieses Einflusses wird derzeit jedoch diskutiert. Eine ebenfalls im Jahr 2003 in Schweden veröffentlichte 25-jährige Follow-Up Untersuch-

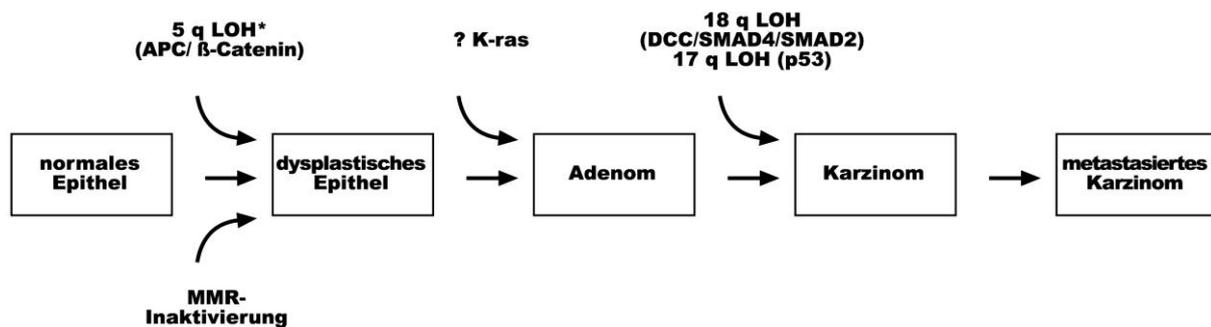
ung eines aus 180 000 alkoholkranken Patienten bestehenden Kollektivs konnte zwar wiederum ein leicht erhöhtes Risiko gegenüber der Normalbevölkerung nachweisen, die Autoren führen dies aber auf Co-Faktoren wie Nikotinabusus, Folsäuremangel, mangelnde physische Aktivität oder einseitige Ernährung zurück<sup>31</sup>. Der Einfluß von Alkohol auf die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms ist also nach wie vor ungeklärt. Nikotinabusus verursacht eine Erhöhung sowohl der Inzidenz als auch der Mortalität<sup>32</sup>. Endoskopische Untersuchungen zeigten eine erhöhte Anzahl an Darmpolypen und eine erhöhte Entartungstendenz. Schätzungen gehen davon aus, daß 20 % aller kolorektaler Karzinome auf das Rauchen zurückzuführen sind<sup>33</sup>. Ein erhöhtes Risiko läßt sich weiterhin in Studien bei Patienten nach einer Cholezystektomie<sup>34</sup>, nach ureterokolischer Anastomosen<sup>35</sup>, nach Harnblasenoperation, nach Bestrahlung im Bereich der Prostata<sup>36</sup>, sowie bei Patienten mit Akromegalie<sup>37</sup> oder HIV<sup>38</sup> nachweisen.

Unabhängig von der Genese ist die Grundlage für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms die Theorie der sogenannten „Adenom-Karzinom-Sequenz“. Sie wurde erstmalig 1951 von Jackman und Mayo<sup>39</sup> beschrieben, die genetische Grundlage stellte 1988 erstmalig Bert Vogelstein dar<sup>40</sup>.



**Abbildung 4: Adenom-Karzinom Sequenz**

O'Brien, MJ, Winawer, SJ, Waye, JB. Colorectal polyps. In: Management of Gastrointestinal Diseases, Winawer, SJ (Ed). Gower Medical, New York, 1992.



**Abbildung 5: Genetisches Modell der Tumorentstehung**

LOH: loss of heterozygosity; DCC: deleted in colon cancer gene; APC: adenomatous polyposis coli gene; ACF: aberrant crypt foci; MMR: DNA mismatch repair enzyme.

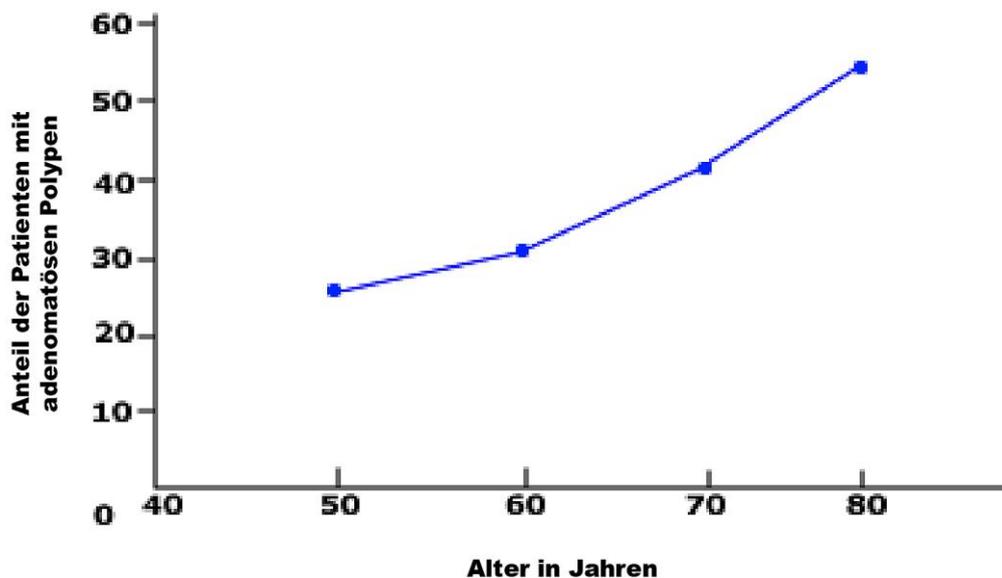
Lynch, JP, Hoops, TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:775.

Dieser Prozeß benötigt ca. 10 Jahre. Je höher die Anzahl der Adenome und je größer die Polypen, desto höher ist das Gesamtrisiko einer Entartung. Dies ist der Grund, weshalb bei FAP-Patienten eine prophylaktische Proktokolektomie nach Abschluß des Wachstums unumgänglich ist. Neben den typischen, polypösen Adenomen gibt es zudem seltenere, nicht polypöse Adenome, sogenannte „flat lesions“. In diesen kann ebenfalls die obig beschriebene Adenom-Karzinom-Sequenz beobachtet werden. Die Erkennung solcher „flat lesions“ ist in der Koloskopie ungleich schwieriger, daher sollten aus allen verdächtigen Arealen Biopsien entnommen werden. Der Anteil der Karzinome, welche aus solchen „flat lesions“ entstanden sind, ist gering (ca. 4 % aller CRC)<sup>41</sup>.

### 1.1.3 Screening

Da die Karzinogenese beim kolorektalen Karzinom in Stufen abläuft, ist eine frühzeitige Diagnose und ein möglichst früher Beginn der Therapie für eine gute Prognose entscheidend. Frühsymptome bleiben oft unerkannt, was die Diagnosestellung besonders schwierig macht. Eine Möglichkeit, Dysplasien frühzeitig zu erkennen, chirurgisch zu entfernen und somit eine Tumor-Entstehung zu vermeiden, ist die Einführung eines sogenannten „Screenings“. Grundsätzliche Fragen hierbei sind, bei wem, wann und auf welche Weise dieses Screening durchgeführt werden soll.

Wie anfangs beschrieben, ist das kolorektale Karzinom eine Erkrankung mit einem Altersgipfel von ca. 65 Jahren. Die Prävalenz von Adenomen im Darm ist altersabhängig. Im Alter von 50 Jahren finden sich bei ca. 25 % der Bevölkerung Adenome, im Alter von 70 Jahren sind es bereits 50 % (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6: Rate der Adenom in Abhängigkeit zum Alter** Williams, AR, Balasooriya, BA, Day, DW, Gut 1982;123:835.

Kolorektale Tumoren in jüngerem Lebensalter sind eine Rarität. Der Beginn eines Screenings vor dem 50. Lebensjahr ist daher nur für einen Personenkreis mit erhöhtem Risiko sinnvoll (z.B. bei entzündlicher Darmerkrankung, bei vermehrtem Auftreten kolorektaler Karzinome in engster Verwandtschaft). Zum derzeitigen Zeitpunkt stehen zur praktikablen Durchführung eines sensitiven Screenings zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Der Hämocculttest (FOBT) und die Endoskopie. Mit

diesen Screeningmethoden können kolorektale Karzinome und deren Vorstufen entdeckt werden. Der Hämocculttest kann Hinweise auf ein blutendes Karzinom geben, mit der Koloskopie können Polypen abgetragen und Hoch-Risikopatienten zuverlässig überwacht werden. Der Test auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT) wird gemäß Leitlinien ab dem 50. Lebensjahr jährlich empfohlen, die Koloskopie 10 jährlich ab dem 55. Lebensjahr. Zwar liegt die Sensitivität eines einzelnen Hämocculttests lediglich bei ca. 30 %, diese Rate läßt sich jedoch auf > 80 % erhöhen, wenn der Test wiederholt durchgeführt wird<sup>42</sup>. Eine jährliche FOBT Testung senkt signifikant die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms<sup>43</sup>. Ein Einfluß auf die Mortalität durch alleinigen Test auf okkultes Blut im Stuhl ist dagegen nicht zu beweisen<sup>44</sup>. Zusammenfassend lässt sich sagen, daß die Problematik des Hämocculttests in seiner für das kolorektale Karzinom niedrigen Sensitivität, aber auch Spezifität liegt. Nur ca. 2 % aller positiven Befunde lassen sich auf ein kolorektales Karzinom zurückführen.

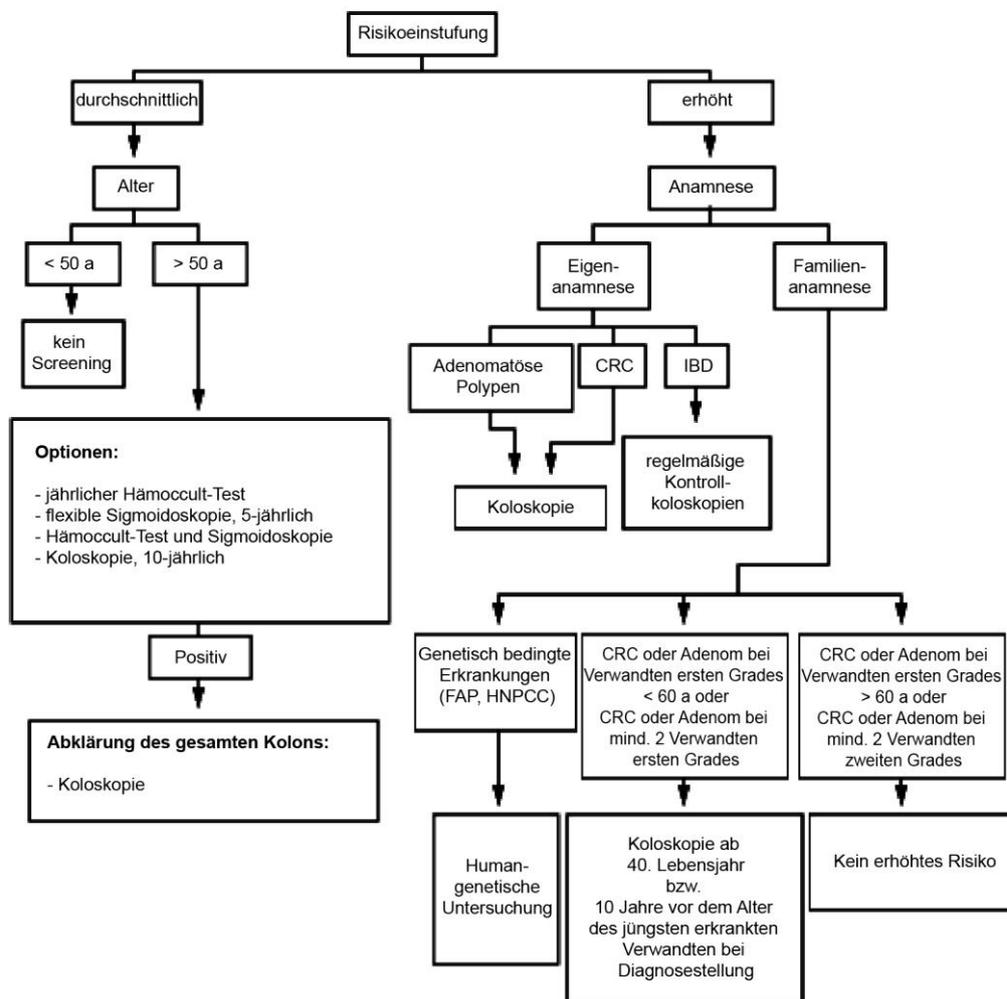
Eine weitaus höhere Sensitivität besitzt die Koloskopie, die deshalb auch das diagnostische Standardverfahren darstellt. Der erreichbare Wert von 98 bis 99 %<sup>45</sup> ist aber sowohl von der Qualität des Untersuchungsgeräts, als auch besonders von der individuellen Erfahrung und Kenntnis des Untersuchenden abhängig. Die Koloskopie ermöglicht es, auffällige Stellen zu biopsieren und durch Abtragung von Polypen auch therapeutisch intervenieren zu können. Die Komplikationsrate der Koloskopie ist gering. Das Risiko einer Darmperforation oder einer Blutung liegt im Bereich von 1-2 pro 1000 Untersuchungen<sup>46</sup>. Eine sinnvolle Konsequenz aus diesen Ergebnissen ist die Kombination der beiden Verfahren mit jährlichen Hämocculttests und einer Koloskopie im Abstand von 10 Jahren ab dem 50. Lebensjahr.

Einen Kompromiss stellt die Sigmoidoskopie dar, die für den Patienten weniger belastend ist, jedoch nur Tumoren bis ca. 50 cm ab ano detektiert. Eine Sigmoidoskopie alle 5 Jahre ist besonders bei Patienten, die eine komplette Koloskopie ablehnen, eine diagnostische Option.

Zukünftig werden weitere diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung stehen. Denkbar sind z.B. weiterentwickelte Stuhltests, die neben okkultem Blut auch Mutationen durch genetische Analysen darstellen können. Große Fortschritte gibt es auch im Bereich der sogenannten „virtuellen Koloskopie“ in CT bzw. MR Technik, die die Darstellung des Darmlumens ohne Endoskopie ermöglicht. Bei Polypen > 10 mm erlauben heutige Computertomographen bereits eine Sensitivität von bis zu 90 %<sup>45</sup>

einer optischen Koloskopie. Bei kleineren Polypen liegt die Sensitivität jedoch noch deutlich niedriger. Gegen die virtuelle Koloskopie sprechen nach wie vor die um ein vielfaches höheren Kosten und vor allem die fehlende Möglichkeit einer bioptischen Sicherung des Befundes. Ein auffälliger Befund in der virtuellen Koloskopie erfordert daher immer eine nachfolgende optische Koloskopie mit Biopsieentnahme und wird diese nur ergänzen, nicht aber ersetzen können.

Ein Beispiel eines möglichen Screenings zeigt Abbildung 7:



**Abbildung 7: Algorithmus eines Screenings für Kolorektale Tumoren IBD: inflammatory bowel disease; CRC: colorectal cancer; FDR: first degree relative; SDR: second degree relative.**

Nach: Winawer, SW, Fletcher, RH, Mille, L, et al; AGA guidelines: Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112:594 Revised according to 2003 AGA recommendations

### 1.1.4 Staging

Wird ein Karzinom gefunden, so erfolgt ein Staging nach dem TNM-Schema des American Joint Committee on Cancer (AJCC, letztmalig im Jahre 2002 modifiziert) und der UICC Einteilung (Union International Contre le Cancer, ebenfalls modifiziert im Jahre 2002). Die Dukes Einteilung (Astler-Coller) wird nicht mehr verwendet.

#### **Staging nach TNM (AJCC)**

##### **T Primärtumor**

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

##### **N Regionäre Lymphknoten**

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

##### **M Fernmetastasen**

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

**Tabelle 1: Stadiengruppierung des kolorektalen Karzinoms (UICC 2002)**

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1,T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4	N0	M0
Stadium IIIA	T1,T2	N1	M0
Stadium IIIB	T3,T4	N1	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Zusätzlich zum TNM Schema wird der Einbruch in Lymph- (L+) bzw. Blutgefäße (V+) dokumentiert.

Wichtigster Tumormarker beim kolorektalen Karzinom ist das karzinoembryonale Antigen (CEA), sowie das Carbohydrat Antigen (Ca 19-9). Diese Tumormarker sind auf Grund niedriger Sensitivität als Screening Marker nicht geeignet, haben aber ihren Stellenwert im Rahmen der Tumornachsorge nach erfolgter Therapie. Bei Neudiagnosen eines kolorektalen Karzinoms sind stark erhöhte CEA-Spiegel mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet<sup>47</sup>. Bleibt der Abfall der Tumormarker nach chirurgischer Therapie aus, so kann von einem verbliebenen Tumorrest ausgegangen werden und muß Anlaß zur weiterführender Diagnostik sein. Ein Wiederanstieg im Follow-Up bei einem Patienten mit initialem Abfall des Tumormarkers nach Therapie kann als Hinweis auf ein Rezidiv gewertet werden.

### 1.1.5 Therapie

Die heutige Therapie eines Rektumkarzinoms schließt verschiedene Disziplinen ein und wird deshalb „multimodal“ genannt. Entscheidend ist der kombinierte Einsatz diagnostischer, operativer, chemo-, antikörper- sowie strahlentherapeutischer Verfahren<sup>48</sup>. Dieser multimodale Ansatz erfordert eine enge, interdisziplinäre Zusammenarbeit eines Zentrums. In Würzburg wird dies in einer wöchentlich abgehaltenen, interdisziplinären Tumorbesprechung sichergestellt. Dort wird das therapeutische Procedere in Anwesenheit von Chirurgen, Onkologen, Strahlentherapeuten und Radiologen diskutiert und individuell festgelegt.

Liegt eine kurative Situation vor, ist die onkologische Operation primär die einzige zur definitiven Heilung führende Therapie. Ziel einer Operation ist dabei immer die Entfernung des Primärtumors im Gesunden (= R0 Resektion) und die Entfernung des gesamten Lymphabstromgebietes im Mesorektum. Diese „Totale Mesorektale Exzision“ (TME) stellt einen Meilenstein in der chirurgischen Behandlung des Rektumkarzinoms dar und wurde 1982 das erste Mal durch R.J.Heald beschrieben<sup>49</sup>. Unter der TME versteht man die vollständige Entfernung des zwischen fascia pelvis visceralis und fascia pelvis parietalis enthaltenen perirektalen Fettgewebes. Die Mobilisation des Rektums und Mesorektums erfolgt dabei durch Umschneidung des Peritoneums unmittelbar medial der Ureteren und durch Eindringen ins kleine Becken dorsal entlang der Waldeyer- und ventral entlang der Denonvilliers Faszie. Auf diese Weise kann in kleinen Schritten das gesamte lymphgewebetragende, perirektale Fettgewebe („Mesorektum“) bis auf den Beckenboden ausgelöst und mit dem Rektumresektionspräparat en bloc entfernt werden. Die TME ist eine anspruchsvolle Operation, deren Durchführung ein detailliertes Wissen über die Anatomie des Beckens voraussetzt und deren Durchführungsqualität sich direkt in der Lokalrezidivrate niederschlägt.

Mac Farlane et al. veröffentlichten 1993 erstmalig die Ergebnisse der bis damals durchgeführten Rektumkarzinomoperationen mit TME und zeigten eine bis dato unerreichte Lokalrezidivrate von 4 %<sup>50</sup>. Diese Ergebnisse konnten 1995 durch Enker et al. mit einer Lokalrezidivrate von 7,3 %<sup>51</sup> und 1997 durch Moriya in Japan mit einer Lokalrezidivrate von 9,3 %<sup>52</sup> bestätigt werden. 2003 zeigte eine Untersuchung in Norwegen, daß durch die Einführung der TME insgesamt eine Reduktion der Lokalrezidivrate von 28 % auf 8 % erreicht werden konnte<sup>53</sup>.

Um eine Resektion im Gesunden sicher zu erreichen, werden intraoperative Schnellschnittpräparate für die Pathologie angefertigt und Sicherheitsabstände eingehalten. Die Größe dieser Sicherheitsabstände wird nach wie vor diskutiert. Der Lymphabfluß erfolgt in erster Linie oralwärts, dennoch können sehr tief sitzende Rektumkarzinome auch nach distal streuen. Fraglich ist deshalb, welcher aborale Sicherheitsabstand gegeben sein muß, um ein sphinktererhaltendes Vorgehen rechtfertigen zu können. Wurde deshalb zunächst ein minimaler, distaler Abstand von 5 cm gefordert, so zeigte sich, daß erst bei einem distalen Sicherheitsabstand < 0,8 cm die Lokalrezidivrate an der Anastomose ansteigt und somit prinzipiell ein aboraler Sicherheitsabstand von 1 cm ausreichend ist<sup>54</sup>. Diese Erkenntnis ermöglicht

es, auch bei sehr tief gelegenen Rektumkarzinomen sphinktererhaltend operieren zu können und so dem Patienten eine höhere Lebensqualität zu bieten. Aufgrund dieser Datenlage wird gemäß Leitlinien des National Cancer Institutes von 2000 ein aboraler Sicherheitsabstand von 2 cm als leitliniengerecht akzeptiert, dennoch sollte, wenn möglich, ein aboraler Sicherheitsabstand von 5 cm angestrebt werden.

Bei den unterschiedlichen Operationsmethoden unterscheidet man zwischen einer lokalen Exzision, einer tief anterioren Rektumresektion und einer abdomino-perinealen Rektumexstirpation. Das Ausmaß der Tumorausbreitung, der Befall von Lymphknoten, die Größe und die Lage des Tumors bestimmen hierbei die Art der Operation. Die lokale, transanale Tumorexzision ist den lokal begrenzten T1 Tumoren vorbehalten. Bei sehr weit distal lokalisierten Rektumkarzinomen mit Infiltration des Sphinkterapparates ist eine abdomino-perineale Rektumexstirpation unumgänglich, bei der das Rektum mit komplettem Sphinkterapparat entfernt wird und die dauerhafte Anlage eines Kolostomas erfolgt. Diese radikale en-bloc Resektion des Rektums geht mit einer perioperativen Letalität von ca. 3,2 % einher<sup>55</sup>. Häufig sind zudem postoperative Komplikationen, Störungen der Potenz, der Miktion und der Defäkation.

Die tiefe anteriore Rektumresektion ist die Operation der Wahl bei Tumoren im mittleren und unteren Rektumdrittel. Der anale Sphinkterapparat kann hierbei durch den Einsatz moderner Staplergeräte erhalten werden. Eine Vermeidung eines stigmatisierenden Stomas und die Erhaltung des Sphinkters ist für Rektumkarzinompatienten ein entscheidender Bestandteil der subjektiven Lebensqualität. Durch die verringerte Reservoirfunktion des operierten Rektums und die oftmals unvermeidbaren, begleitenden Nervenschädigungen liegen häufig funktionelle Störungen im Bereich des Sphinkterapparates vor. Diese können durch Pouchanlagen effektiv verringert werden. Man unterscheidet hier den Kolon-J-Pouch und die transverse Kolooplastik. Beim J-Pouch wird im Bereich des distalen Kolons durch Faltung und Durchtrennung des Septums ein neues Reservoir gebildet. Bei der Kolooplastik wird im distalen Kolon ein longitudinaler Schnitt transversal vernäht und somit ebenfalls ein Reservoir geschaffen. Zur Protektion der distalen Anastomose wird ein temporäres Ileostoma angelegt, nach Abheilung erfolgt die Rückverlagerung. Eine nach wie vor in der Diskussion befindliche Behandlungsmethode stellt die sogenannte „transanale endoskopische Mikrochirurgie“ (TEM) zur Behandlung des gut bis mittelgradig differenzierten Rektumfrühkarzinoms dar. Sie wurde 1983

erstmalig von Gerhard Bueß<sup>56</sup> entwickelt. Ziel des minimal-invasiven Eingriffs ist die Verringerung perioperativer Komplikationen bei gleicher onkologischer Sicherheit für den Patienten<sup>57</sup>. Dies konnte für das „low-risk“ Rektumfrühkarzinom, also ein gut bis mittelgradig differenziertes, nicht muzinöses, nicht ulzeriertes Rektumkarzinom, ohne Infiltration von Lymph- oder Blutgefäßen (pT1, G1-2), nachgewiesen werden. Bei diesen Tumoren zeigte sich in einer Studie kein Unterschied in Lokalrezidivrate und 5 Jahres-Überlebenszeit zu radikal operierten Patienten<sup>58</sup>. Nachteilig an dieser Art des Eingriffs ist die fehlende Möglichkeit, regionäre Lymphknoten zu entfernen und somit eine onkologisch sichere Operation zu gewährleisten. Dies ist um so wichtiger, da neuere Untersuchungen Hinweise zeigen, daß bei Patienten mit low-risk T1 Tumoren ein 3-5 mal höheres Risiko besteht, ein Lokalrezidiv zu bekommen als bei Patienten, die durch eine radikale Operation behandelt wurden<sup>59</sup>. Unumstritten ist ein stark erhöhtes Risiko an Lokalrezidiven bei high-risk Rektumkarzinomen, sowie bei Tumoren > T1<sup>60</sup>, so daß bei diesen Patienten der TEM weiterhin eine radikale Operation vorgezogen werden sollte. Letztlich bleibt die TEM also den pT1 Frühkarzinomen in Adenomen vorbehalten. Bei pT2 Tumoren sollte sie nur im palliativen Sinne bei betagten Hochrisikopatienten eingesetzt werden. Diskutiert wird eine begleitende adjuvante Radiochemotherapie<sup>61</sup> bzw. eine hochdosierte präoperative Bestrahlung<sup>62</sup>.

### Neo-/Adjuvante Therapie rektaler Karzinome

Ziel einer präoperativen Kurzzeitvorbestrahlung ist eine Devitalisierung der Tumorzellen, damit eine eventuelle Verschleppung während der Operation nicht zu pelvinen oder peritonealen Abtropfmetastasen führt<sup>63</sup>. Eine vergleichende Untersuchung von Sauer zwischen präoperativer und postoperativer Radio-Chemotherapie aus dem Jahr 2004 zeigt eine verringerte Rate an Lokalrezidiven und eine geringere Toxizität zu Gunsten der präoperativen Therapie<sup>64-66</sup>. Eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer alleinigen Operation kann jedoch nicht erreicht werden<sup>66</sup>. Im Vergleich zeigt sich eine präoperative Radiotherapie trotz geringerer Gesamtdosis effektiver als die postoperative Radiotherapie<sup>67</sup>. Grund hierfür ist vermutlich das bessere Ansprechen des Tumors auf die Radiotherapie bei normaler Oxygenierung des Gewebes im Vergleich zu postoperativen hypoxischen Verhältnissen. Eine Gefahr der präoperativen RT ist jedoch das potentielle "Overstaging". Darunter versteht man die fälschliche Annahme eines

wanddurchsetzenden oder lymphknotenpositiven Tumors durch reaktive Veränderungen auf die Strahlentherapie und die daraus resultierende Überbehandlung von Patienten im Sinne einer unnötig intensiven und eventuell belastenderen Therapie.

Im Gegensatz zur neoadjuvanten Kurzzeittherapie zur Verringerung der Lokalrezidivrate hat eine neoadjuvante Langzeit-Radiochemotherapie das Ziel, eine verbesserte Resektabilität durch Tumorverkleinerung zu erreichen. Die Rate an sphinktererhaltenden Operationen kann dadurch erhöht werden<sup>68</sup>.

### Therapie in der palliativen Situation und bei erfolgter Metastasierung

Bei Diagnosestellung bestehen bereits bei 30-40 % der Patienten Metastasen. Bei inoperabler Metastasierung erfolgt eine systemische Chemotherapie, um eine weitere Ausbreitung des Tumors zu verhindern. In den 90er Jahren erreichte man durch die Einführung des Chemotherapeutikums 5-Fluorouracil (5-FU) eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeiten<sup>69</sup>. Eine weitere Steigerung konnte durch die Hinzunahme von Leukovorin beobachtet werden<sup>70</sup>. Eine orale Form von 5-FU steht mit dem Wirkstoff Capecitabine seit April 2005 zur adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms im Stadium III und als First-line-Monotherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms zur Verfügung. Capecitabine wird dabei durch drei Enzyme im Körper des Patienten zu aktivem 5-FU umgebaut, eines der Enzyme ist dabei besonders in Tumorgewebe aktiv und führt zu einer Anreicherung speziell in diesem Gebiet<sup>71</sup> und besitzt wie 5-FU zudem eine strahlensensibilisierende Wirkung im Gewebe. Irinotecan- (FOLFIRI) und oxaliplatinhaltige (FOLFOX) Kombinationstherapien stellen heute die Standardtherapie dar. Dies führt zu einer Verlängerung des Überlebens und der sogenannten TTP (Time to progression = Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung). Neue Therapieansätze ergeben sich mit der Entwicklung dreier spezifischer Antikörper („targeted therapy“): Bevacizumab mit Wirkung auf den VEGF (Vascular endothelial growth factor), Cetuximab und der humanisierte Antikörper Panitumumab mit Wirkung auf den EGF (epidermal growth factor receptor).

### 1.1.6 Nachsorge kurativ operierter Patienten

Patienten, die kurativ an einem Rektumkarzinom operiert wurden, haben für mindestens 5 Jahre ein erhöhtes Risiko eines Rezidivs, eines Zweittumors oder von Fernmetastasen. Eine regelmäßiges Follow Up der Patienten wird daher empfohlen. In regelmäßigen Abständen werden klinische Untersuchung, Laborkontrollen (Tumormarker: CEA, Ca 19-9), sowie bildgebende Maßnahmen durchgeführt, um ein eventuelles Rezidiv frühestmöglich zu entdecken und gegebenenfalls noch kurativ therapieren zu können. Zusätzlich stellen Daten, die im Zuge einer standardisierten Nachsorge gewonnen werden, Qualitätskontrollen der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen dar. Diskutiert wird nach wie vor Länge und Intensität dieser Untersuchungen. Verschiedene Studien brachten widersprüchliche Ergebnisse. Es wird insbesondere darüber gestritten, ob eine intensivierete Nachsorge einen signifikanten Überlebensvorteil bietet. Aufgrund der international nicht standardisierten Follow-Up Untersuchungen sind die Studien in dieser Frage schwer miteinander zu vergleichen. Eine italienische Gruppe vergleicht eine konventionelle Nachbeobachtung bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen mit halbjährlichen Kontrollen im ersten Jahr und jährlichen Untersuchungen in den folgenden Jahren mit einer intensivierten Nachbeobachtung, die in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate und die folgenden 3 Jahren in halbjährlichem Abstand erfolgte. In der Auswertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im 5-Jahresüberleben der Patienten der intensivierten Nachsorge (73 % gegenüber 58 %,  $p < 0,02$ )<sup>72</sup>. Insbesondere profitierten die Patienten mit Rektumkarzinomen. In anderen Studien hingegen war kein signifikanter Überlebensvorteil trotz intensivierter Nachsorge erkennbar. Im Gegensatz zur standardisierten Nachsorge konnte lediglich eine frühere Diagnose eines erfolgten Rezidivs nachgewiesen werden, wie auch eine höhere Anzahl an Operationen, ohne daß dies einen positiven Einfluß auf das Überleben gehabt hätte<sup>73, 74</sup>.

## 1.2 Qualitätssicherung

Die ersten organisierten Qualitätssicherungsstudien im Bereich kolorektaler Karzinome wurden in den 80er Jahren durchgeführt. Die Chirurgie in dieser Zeit war gekennzeichnet durch eine dezentralisierte chirurgische Behandlung, die Anwendung einer einheitlichen Tumorklassifikation (z.B. TNM) war nicht die Regel. Auch andere Faktoren, wie z.B. die präoperative Diagnostik waren aus heutiger Sicht oftmals ungenügend standardisiert und je nach Ausstattung des Hauses unterschiedlich. Allein durch den technischen Fortschritt (CT, Staplergeräte) und die Einführung allgemeingültiger onkochirurgischer Prinzipien (TME, minimale Sicherheitsabstände), sowie die Konzentrierung der Operationen auf spezialisierte Zentren, konnte die Therapie des kolorektalen Karzinoms nachhaltig verbessert werden. Beispielhaft für die Qualitätssicherung ist die multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie der Ostdeutschen Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie e.V. von Lippert und Marusch (2002). Vom 01.01.-31.12.1999 wurden an 75 Kliniken 3 756 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom mittels eines standardisierten Fragebogens prospektiv erfasst. Damit zeigten Sie, daß in Form von prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudien eine chirurgische Qualitätssicherung, sowie die Analyse der Behandlungssituation eines chirurgischen Krankheitsbildes (des Rektumkarzinoms) unter qualitätssichernden Aspekten möglich ist.

## 2. Fragestellung

Die retrospektive Auswertung von Krankenakten erfolgt zumeist unter einer singulären Fragestellung. Die vorliegende Arbeit versucht dagegen ein möglichst umfassendes Bild der Behandlung von 179 an einem Rektumkarzinom erkrankten und an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg behandelten Patienten darzustellen. Ziel der Arbeit ist die Darstellung der Behandlungssituation in Würzburg. Darüber hinaus sollen die Würzburger Behandlungsergebnisse mit denjenigen verglichen werden, wie sie in der internationalen Literatur beschrieben werden. Dazu erforderlich ist die die Skizzierung des aktuellen Wissenstandes in der chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms, wie bereits in der Einleitung geschehen.

Folgende Fragen stehen zunächst im Vordergrund:

Welche Punkte muß eine Datenbank/Eingabemaske enthalten, um ein umfassendes Bild über die Behandlung von Patienten mit rektalen Karzinomen abzubilden?

Kann eine solche umfassende Datenbank über die Behandlung von Patienten an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg retrospektiv anhand der Krankenakten erstellt werden?

Den zeitlichen Anlaß für die Untersuchung bildete die Umstellung der Aktenführung in der Chirurgischen Universitätsklinik von der Papierform auf digitale Krankenakten und die Umlagerung der kurzfristig verfügbaren Akten in ein Dauerarchiv. Mit Hilfe dieser Arbeit soll die für die Qualitätssicherung unumgängliche Selbstreflexion und die kritische Analyse der eigenen Arbeit gefördert werden.

Aus den mittels Aktenstudiums gewonnenen Daten wurde eine Datenbank gebildet, mit deren Hilfe nicht nur ein Vergleich der bereits behandelten Patienten mit den in der Literatur erhältlichen Daten möglich ist, sondern die zudem einen Grundstock für weitere, prospektive Datensammlungen und Auswertungen bietet. Probleme in der retrospektiven Auswertung können hierbei zu Verbesserungen in der Dokumentation zukünftiger Eintragungen führen.

### **3. Material und Methode**

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung von 179 Krankenakten von Patienten, die von 1990 bis 2004 in der chirurgischen Universitätsklinik Würzburg an einem Rektumkarzinom operiert wurden. Erhoben wurden die Daten durch Akteneinsicht im Dauerarchiv der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg, sowie durch Einsicht digitalisierter Patientenakten. Zusätzlich wurden Daten des Tumorzentrums der Universität Würzburg verwendet, um fehlende Angaben zu komplettieren und somit vollständige und vergleichbare Datensätze zu erhalten. Für die Berechnung der Überlebenskurven wurden Daten von insgesamt 478 am Rektumkarzinom in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg behandelten Patienten verwendet.

Die Datenbank wurde mit Hilfe von Microsoft Access erstellt, die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS und Microsoft Excel. Die Erfassung der Patientendaten erfolgte über eine neu erstellte, grafische Eingabemaske.

Die grafische Oberfläche ermöglicht auch zukünftig eine strukturierte und übersichtliche Eingabe neuer Patientendaten. Angaben zur Person, zur Krankengeschichte, zur Therapie und zum Verlauf können so der bestehenden Datenbank hinzugefügt werden.

Microsoft Access - [Patienten]

MS Sans Serif 8

**Allgemein**

PID:  PatNr:  Geschlecht:

Name:  Stationär von:  Stationär bis:

Vorname:  Geb. Datum:

**OP**

OP-Datum:  ASA:

Operateur:  EK-intra-OP:

ITT:  FFP intra-OP:

OP-Art:   TME

**Allgemeinanamnese**

Nikotin:  Nikotinabusus  Herzinsuffizienz

Alkohol:  Niereninsuffizienz  Diabetes:  Hypertonie

**Befund**

Stuhlungelmäßigkeiten  Blut im Stuhl  Teerstuhl  Blutauflagerungen  Schmerzen b. Stuhlgang  Polypen  Zweitumoren

**Diagnostik**

Datum Erstdiagnose:  CEA prä-OP:  CA-19-9 prä-OP:

Koloskopie  Kolonkontrasteinlauf  CT-Abdomen  Endosono  MRT

Lage des Tumors:

**Stomaanlage**

Stomaanlage  Pouch  Ort der Stomaanlage:  Pouchart:

**Segmentresektion**

Leber-Metastasen OP:  Lungen-Metastasen OP:

Herausgenommenes Lungensegment:  Herausgenommenes Lebersegment:

**TNM nach Histologie**

pT:  uT:  cT:  yT:  Invasion Lymphgefäße  Metast. in Leber

pN:  uN:  cN:  yN:  Invasion Neuraalscheide  Metast. in Lunge

pM:  cM:  yM:  Invasion Blugefäße  Metast. in Knochen

G:  unters. LK:  UICC Stadium:  Metast. in aortal. LK

R:  befallene Lks:  keine Metast.

aboraler Sicherheitsabstand  lateraler Sicherheitsabstand:

**Stoma**

Stomarrückverlagerung  Wenn ja, welche:

Stoma related complications  parastomale Hernie  Wundinfekt  Anastomoseninsuffizienz  postop. Darmatonie  Durchfall (>4x)

1 Stuhlgang nach Stomarrückverlagerung:  Kostaufbau Tee:  Kostaufbau VK:  Stat. Aufenthalt (Tage):

Besonderheiten:

**Therapie**

Bestrahlung:  Bestrahlungszeitpunkt:  Chemotherapie:  Zeitpunkt Chemo:

**Komplikationen**

Infektion abdominal  Infektion pulmonal  postoperativer Ileus  Infektion Wunde  Infektion HWI  postop. Blasenentleerungsstörung

andere Infektion:

Anastomoseninsuffizienz  klinisch symptomatische AI?

Welche Symptomatik:

Sonstiges:

**FollowUp**

1. Lokalrezidiv  Lokalisation des 1. Rez.:  Datum 1. Rez.:  Therapie des 1. Rezidiv:

2. Lokalrezidiv  Lokalisation des 2. Rez.:  Datum 2. Rez.:  Therapie des 2. Rez.:

3. Lokalrezidiv  Lokalisation des 3. Rez.:  Datum 3. Rez.:  Therapie des 3. Rez.:

CEA erhöht?  ca-19-9 erhöht?  verstorben am:

Metastasen  Lebermetastasen  Todesursache:  Lungenmetastasen  last seen:  Knochenmetastasen  M. in aortalen LK

Datensatz:  Formularansicht

Abbildung 8: Maske zur Eingabe von Patientendaten

## 4. Ergebnis

### 4.1 Patienten

#### 4.1.1 Patientenkollektiv

Ausgewertet wurden Akten von 179 Patienten, die sich im Zeitraum von 1992 bis 2004 in der Chirurgischen Universitätsklinik der Julius-Maximilians-Universität zur Behandlung eines Rektumkarzinoms vorstellten.

#### 4.1.2 Alter und Geschlecht der Patienten

Von den untersuchten 179 Patienten waren 69,8 % männlichen und 30,2 % weiblichen Geschlechts. Das mittlere Alter aller Patienten am Aufnahmetag lag bei 63,7 Jahren. Bei männlichen Patienten war es etwas niedriger (Median = 63 Jahre), bei Frauen etwas höher (Median = 66 Jahre). Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 29 Jahre alt, der älteste 89.

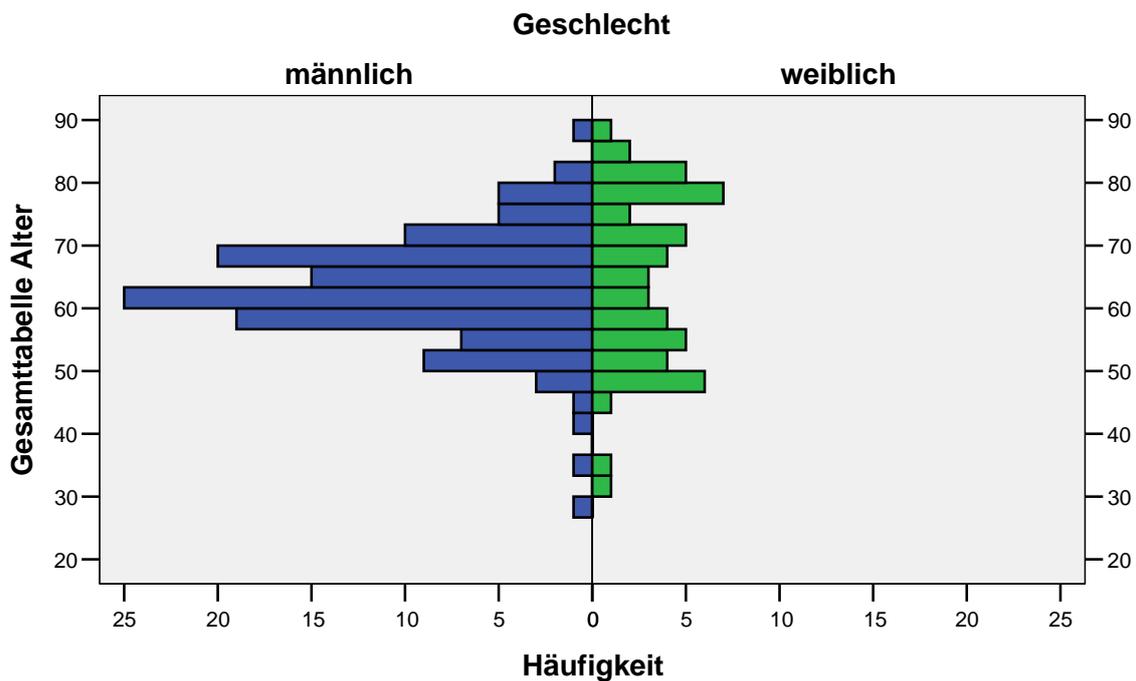


Abbildung 9: Altersverteilung der Erkrankten nach Geschlecht

## 4.2 Präoperative Diagnostik

### 4.2.1 Vorerkrankungen

Aufgrund des fortgeschrittenen Lebensalters des Kollektivs finden sich diverse begleitende Vorerkrankungen. Die häufigsten waren Hypertonie (32,4 %), Diabetes mellitus (16,6 %), Herzinsuffizienz (10,1 %) oder Niereninsuffizienz (5 %).

Bei 11,2 % der Patienten war ein Alkoholabusus bekannt.

### 4.2.2 Stuhlauffälligkeiten

Die häufigste zum Arzt und damit letztendlich zur Diagnose führende Symptomatik beim Rektumkarzinom sind Stuhlauffälligkeiten. 45,4 % der Patienten konnten sich an solche erinnern. Zu diesen zählen insbesondere Blutauflagerungen sowie positive Hämocculttests.

### 4.2.3 ASA (American Society of Anesthesiologists)

In den Anästhesieprotokollen der 179 Krankenakten sind 145 Patienten nach der ASA-Klassifikation eingeteilt:

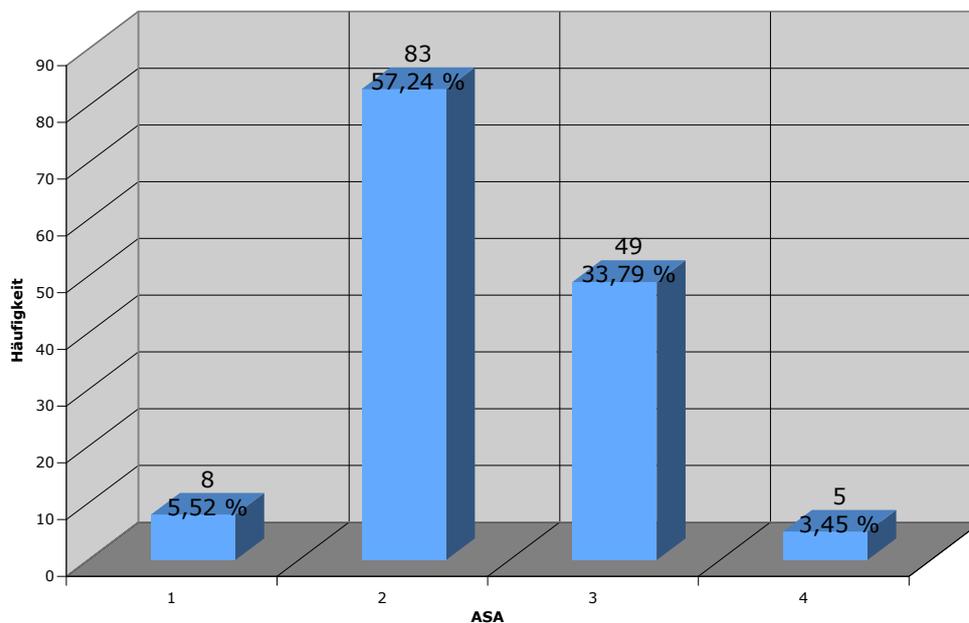


Abbildung 10: Verteilung der Patienten nach der American Society of Anesthesiologists (ASA)

#### 4.2.4 Endosonographie

Die Endosonographie ist eine sensitive Untersuchungsmethode zur Einschätzung der lokalen Tumorausbreitung. Sie stellt einen wichtigen Pfeiler in der Diagnostik der Rektumkarzinome dar. Hierbei ist die hohe Sensitivität, die schnelle Verfügbarkeit und die fehlende Strahlenbelastung hervorzuheben. Endosonographisch erhobene Befunde werden dabei gemäß TNM klassifiziert und durch ein vorangestelltes „u“ kenntlich gemacht. Von den 134 durchgeführten Endosonographien wurden 127 uT und 124 uN Werte in den Krankenakten dokumentiert. Von diesen 127 Patienten mit bekanntem uT Wert befanden sich 9 im Stadium uT1 (7,1 %), 23 im Stadium uT2 (18,1 %), 84 im Stadium uT3 (67,7 %) und 6 im Stadium uT4 (3,17 %). Bei 5 Patienten konnte sich der Untersucher auf ein eindeutiges Tumorstadium nicht festlegen: 2 Patienten wurden als uT1-2, zwei weitere als uT3-4 und ein weiterer als uTx klassifiziert. Rechnet man diese zu den jeweils höheren Tumorstadien, also uT1-2 zu uT2 und uT3-4 zu uT4, so ergeben sich für uT1 weiterhin 7,1 %, für uT2 neu 19,7 %, für uT3 weiterhin 66,1 % und für uT4 neu 4,7 %.

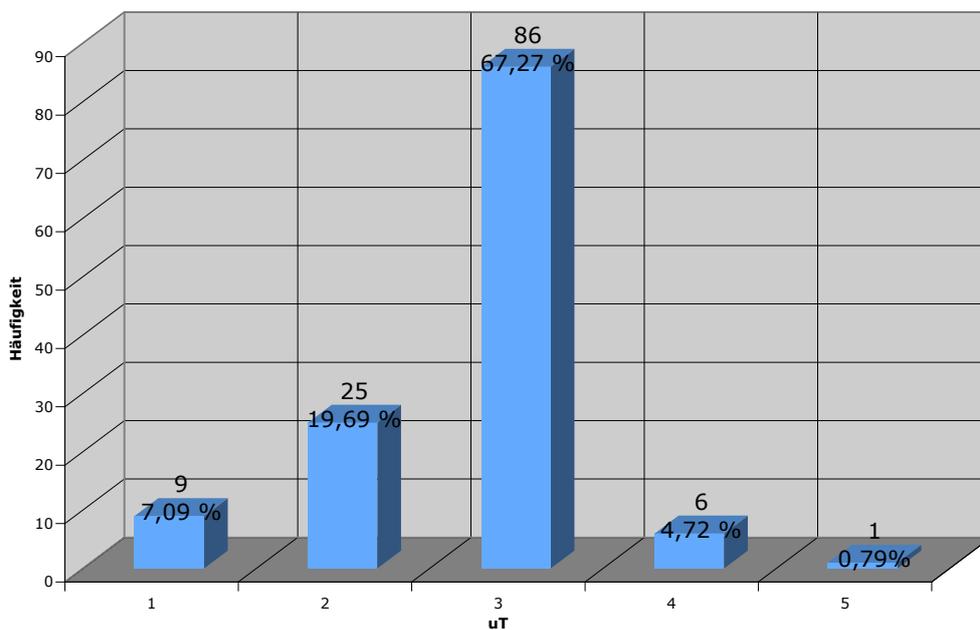


Abbildung 11: Verteilung der Tumorstadien in der präoperativen Endosonographie

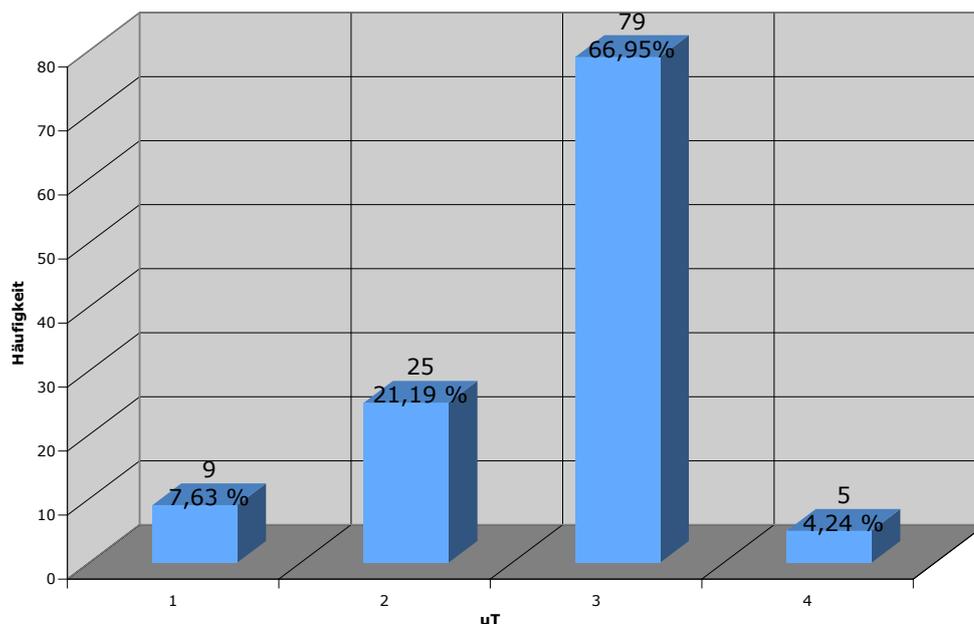
## Genauigkeit der sonographischen Untersuchung

Um einen Vergleich der sonographischen Werte mit den späteren postoperativen Werten des Pathologen zu ermöglichen, wurden folgende Schritte durchgeführt:

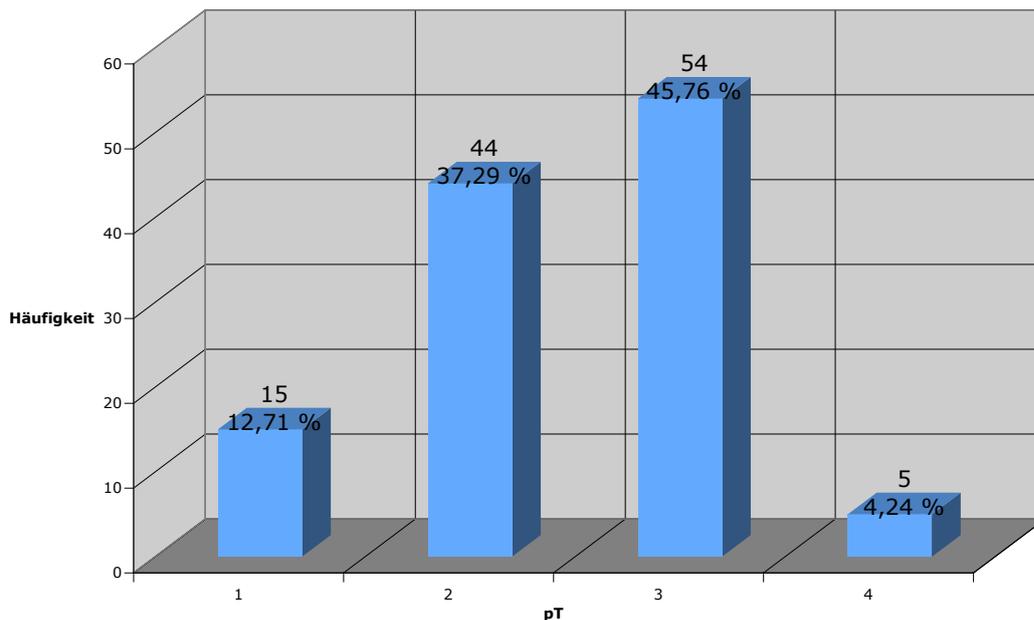
1. Herausnahme der Patienten aus der Berechnung, die eine neoadjuvante, langzeitige Bestrahlung, bzw. eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten. Bei diesen Patienten ist durch die neoadjuvante Therapie mit einer Veränderung der Tumorgöße zu rechnen („down-staging“). Eine Veränderung zwischen dem prätherapeutischen, endosonographischen uT Befund und dem postoperativen, vom Pathologen diagnostizierten pT Wert ist somit erwünscht und spricht nicht für eine ungenaue endosonographische Diagnose.
2. Herausnahme des Patienten aus der Berechnung, dessen uT Wert als „X“ dokumentiert war.
3. Berücksichtigung nur der Patienten in der Berechnung, von denen sowohl uT, als auch pT Werte vorlagen.

Ergebnis bezüglich uT/pT:

Nach Anlage der obigen Kriterien verbleiben 118 der 179 Patienten. Von diesen sind sowohl uT als auch pT Werte bekannt. Bei ihnen wurde keine neoadjuvante, Einfluss auf die Tumorgöße, bzw. Tumorausdehnung nehmende Therapie durchgeführt (z.B. neoadjuvante Langzeitbestrahlung des Tumors).



**Abbildung 12: Präoperative uT Werte der Patienten, die keine neoadjuvante Therapie mit Einfluss auf die Tumorgöße erhalten**



**Abbildung 13: Postoperative pT Werte der Patienten, die keine neoadjuvante Therapie mit Einfluss auf die Tumorgöße erhalten**

Eine exakte Übereinstimmung der uT zu den postoperativen pT Werten ergibt sich in 59 der 118 Patienten. Bei 8,5 % lag der postoperativ festgestellte pT Wert höher als der präoperative uT Wert, bei 32 % war er niedriger.

#### uT1

Bei den 9 Patienten, die ultrasonographisch uT1 gestaged wurden, stimmte bei 6 Patienten das Ergebnis der ultrasonographischen Untersuchung mit dem postoperativ bestimmten pT Wert überein. Bei 3 Patienten lag das postoperative Staging höher.

#### uT2

Bei den 25 Patienten, die endosonographisch als uT2 eingestuft wurden, konnte eine Übereinstimmung mit dem pT Wert in 68 % der Fälle erreicht werden. In 12 % der Fälle war das postoperative Staging höher, bei 20 % war es niedriger.

#### uT3

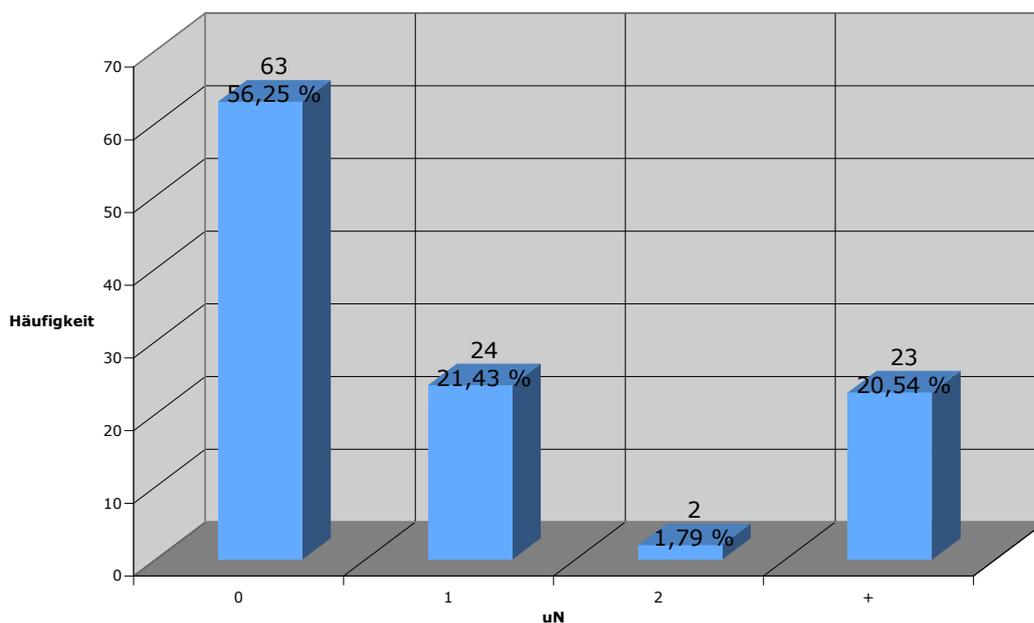
Bei den 79 Patienten, die endosonographisch als uT3 eingestuft wurden, lag die Übereinstimmung zum pT Wert bei 58,2 %. 5 % wurden postoperativ höher gestaged, bei 36,7 % wurden postoperativ niedrigere pT Werte festgesetzt.

## uT4

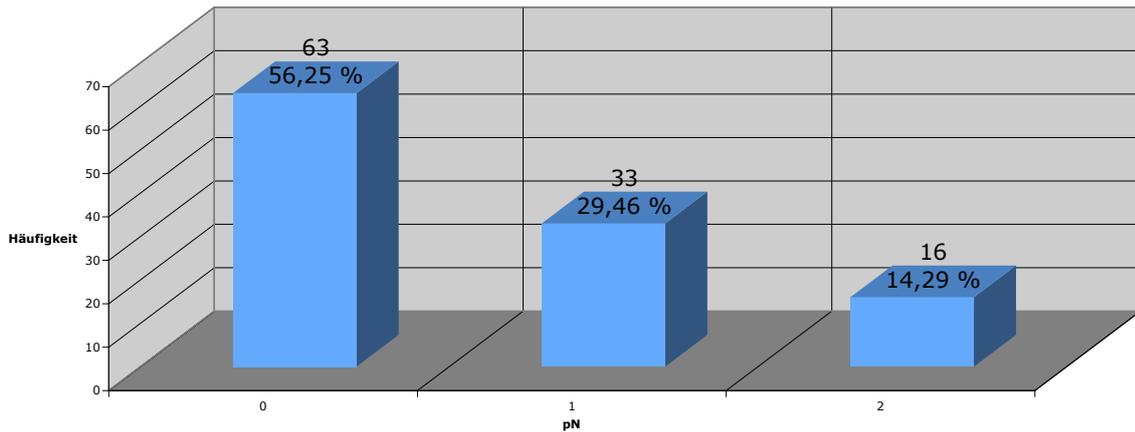
Bei den 5 Patienten, die endosonographisch als uT4 eingestuft wurden, findet sich eine Übereinstimmung nur bei einem Patienten, 4 Patienten werden postoperativ niedriger gestaged.

## Ergebnis bezüglich uN/pN

Legt man bei der Untersuchung der sonographischen Genauigkeit der uN/pN Werte die gleichen Maßstäbe an (s.o.), so kommt man auf eine Anzahl von 112 Patienten. Von diesen 112 befanden sich 63 (56,3 %) Patienten im Stadium uN 0, 24 (21,4 %) im Stadium uN1 und 2 Patienten im Stadium uN2 (1,8 %). Als „uN+“ wurden 23 Patienten klassifiziert (20,5 %). Eine endosonographische Differenzierung in N1 bzw. N2 ist schwierig, sinnvoll ist eine Aussage in N positiv oder negativ. Folglich haben 63 Patienten (56,3 %) einen N0 Status, 49 Patienten (43,7 %) wurden insgesamt ultra-sonographisch N+ gestaged.



**Abbildung 14: Präoperative uN Werte der Patienten, die keine neoadjuvante Therapie mit Einfluss auf die Tumorgöße erhalten**



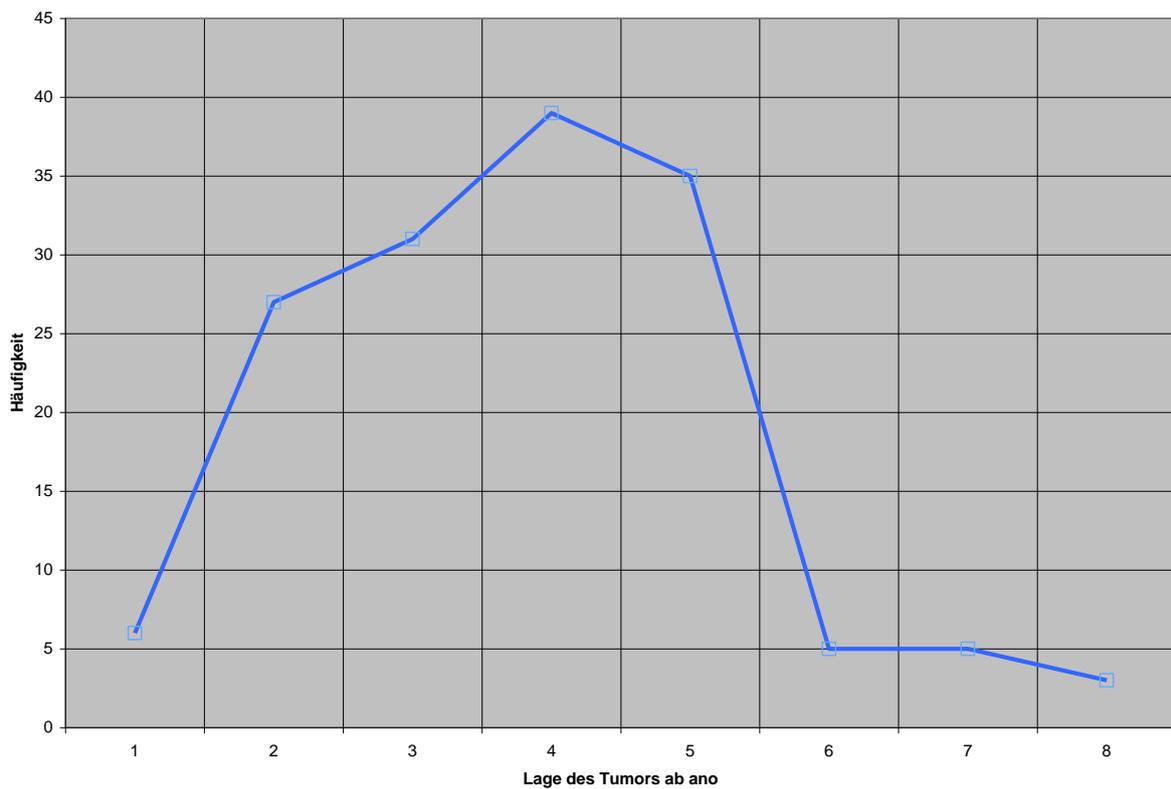
**Abbildung 15: Postoperative pN-Werte der Patienten, die keine neoadjuvante Therapie mit Einfluss auf die TumorgroÙe erhalten**

Von den 63 endosonographisch als N0 eingeteilten Patienten zeigte sich bei 7 (11 %) ein Lymphknotenbefall in der postoperativen, pathologischen Begutachtung. Dies entspricht einer Übereinstimmung von 89 %.

Von den 49 endosonographisch N+ eingestuftten Patienten war bei 15 (30 %) kein Lymphknotenbefall in der postoperativen, pathologischen Begutachtung festzustellen. Somit beträgt die Übereinstimmung der Ultrasonographie mit dem pathologischen Ergebnis für endosonographisch nodal positiv diagnostizierte Patienten 70 %.

#### 4.2.5 Höhe der Tumorlokalisation

Die Lage des Tumors wird ab der Anokutanlinie gemessen. Die Höhe des Tumors hat Einfluß auf die mögliche chirurgische Therapie, sowie auf die Prognose des Patienten. Sinnvoll erscheint eine Einteilung des Rektums in ein oberes, ein mittleres und ein unteres Drittel. Hierbei sind die Tumoren des mittleren Drittels am häufigsten.



**Abbildung 16: Lage des Tumors oral der Anokutanlinie in cm**

## 4.3 Operation

### 4.3.1 Operationsart

Von den in Würzburg an einem Rektumkarzinom operierten Patienten wurde bei 67,6 % eine tief-anteriore Rektumresektion durchgeführt, bei 8,4 % eine anteriore Rektumresektion. Bei 14,5 % der Patienten war eine Amputation des Rektums nötig. Transanale Abtragungen, welche nur bei sehr früh erkannten Tumoren durchführbar sind, machten dementsprechend nur 2,2 % der Patienten aus.

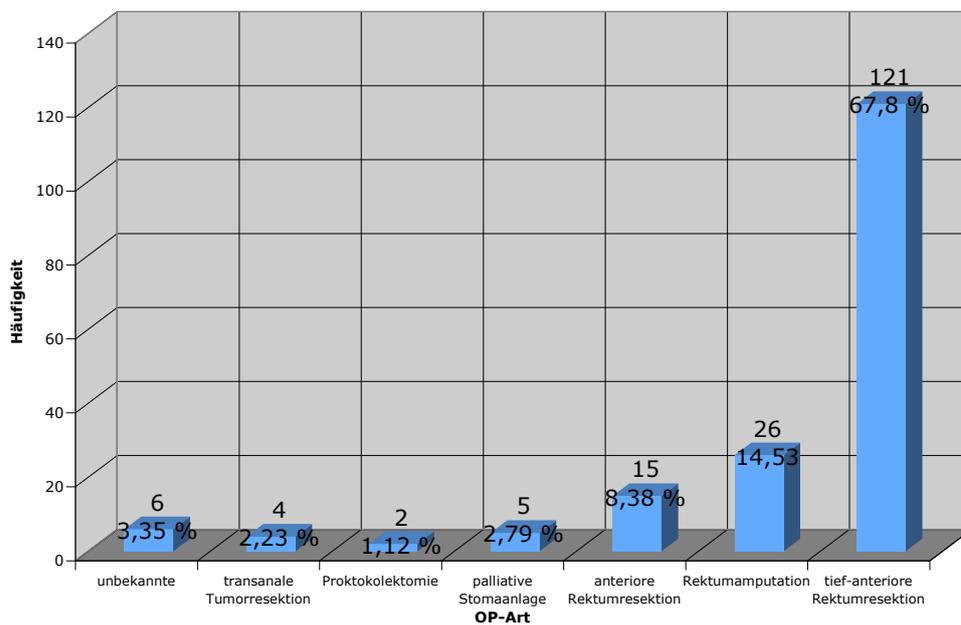
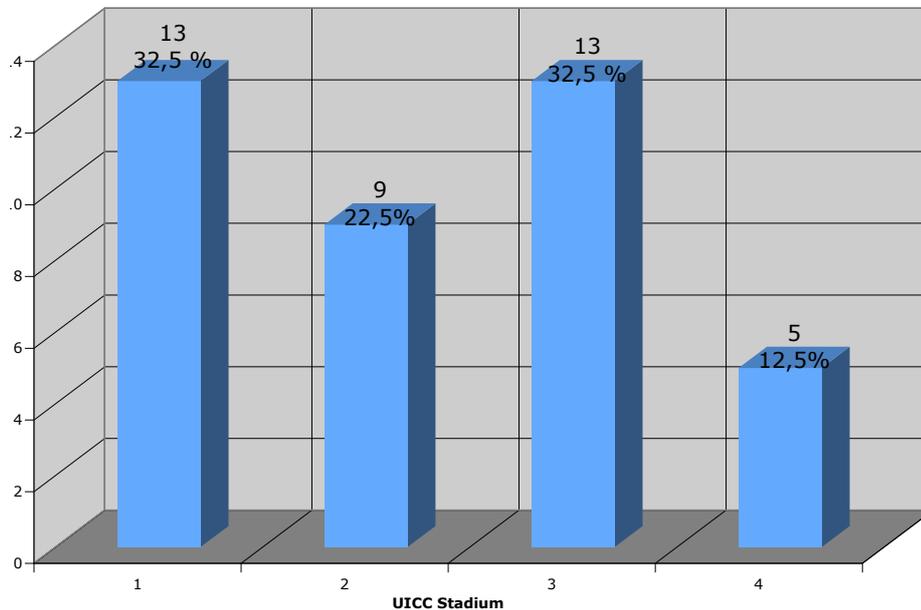


Abbildung 17: Art der Operation

Schlüsselt man die Patientendaten nach Höhe des Tumors im Rektum auf, ergibt sich folgendes Bild:

Karzinome des unteren Rektumdrittels ( $\leq 5$  cm oral der Anokutanlinie, n=40 )

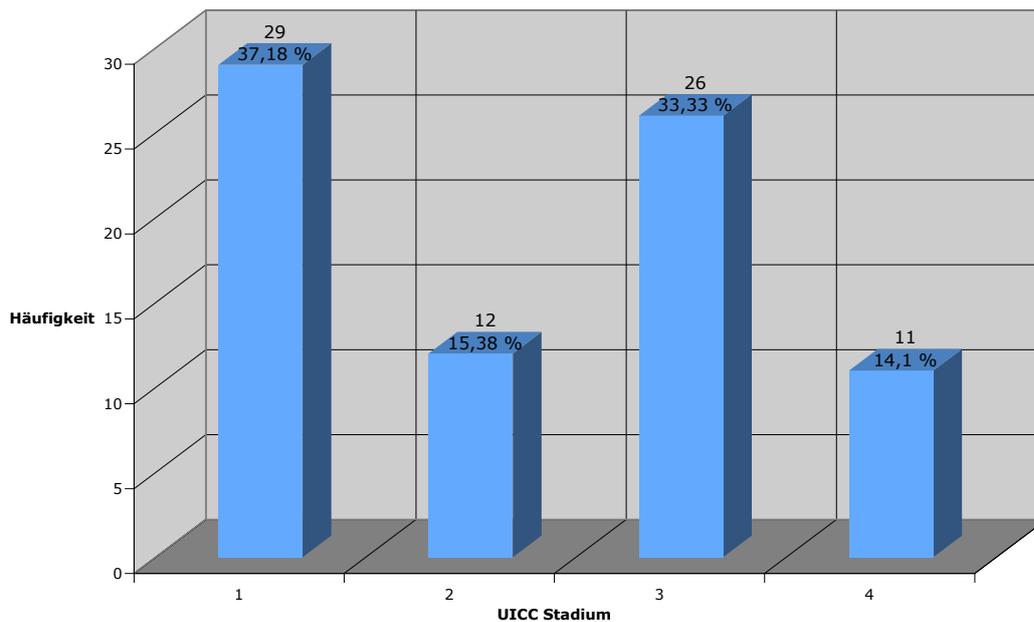


**Abbildung 18: UICC Stadien der Patienten mit einem Karzinom im unteren Rektumdrittel**

21 Patienten (52,5 %) mit einem Karzinom des unteren Rektumdrittels erhielten eine tiefe Rektumresektion, 15 (37,5 %) eine Rektumamputation und 2 (5 %) eine palliative Stomaanlage.

23 Patienten (57,5 %) wurden neoadjuvant bestrahlt. 3 Patienten (7,5 %) erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Adjuvant bestrahlt wurden 2 Patienten (5 %), adjuvant chemotherapiert 16 Patienten (40 %).

## Karzinome des mittleren Rektumdrittels ( >5 cm ≤ 10 cm, n=78 )

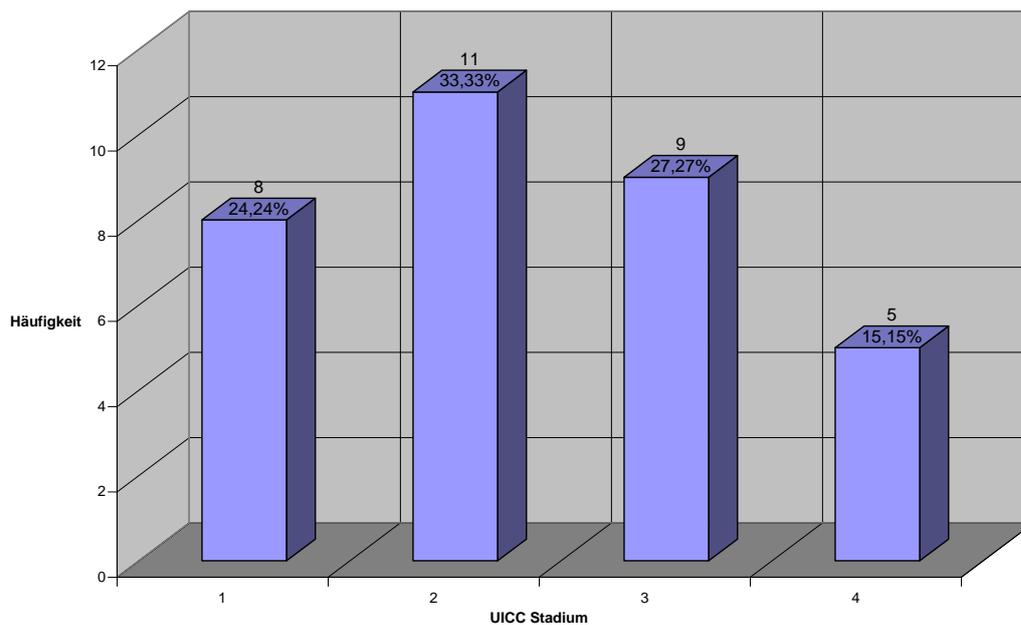


**Abbildung 19: UICC Stadien der Patienten mit einem Karzinom im mittleren Rektumdrittrel**

Bei 60 Patienten (77 %) mit einem Karzinom des mittleren Rektumdrittels konnte eine tief-anteriore Rektumresektion durchgeführt werden, bei 7 (9 %) eine anteriore Rektumresektion, bei 6 Patienten (7,7 %) eine Rektumamputation. Bei 3 Patienten (3,8 %) bestand ein frühes Stadium, so daß eine transanale Tumorexzision möglich war. Bei 1 Patienten (1,3 %) wurde eine Proktokolektomie nötig, also eine Entfernung des gesamten Dick- und Enddarmes.

Eine neoadjuvante Therapie in Form einer Chemotherapie erhielten 3 Patienten (3,8 %), 25 (32,1 %) von Ihnen wurden neoadjuvant bestrahlt. Eine adjuvante Radiatio erhielten 8 Patienten (10,3 %), 31 (39,7 %) eine adjuvante Chemotherapie.

Karzinome des oberen Rektumdrittels (>10 cm oral der Anokutanlinie, n=33):



**Abbildung 20: UICC Stadien der Patienten mit einem Karzinom im oberen Rektumdrittel**

Bei den Patienten, deren Rektumkarzinom sich im oberen Drittel befand, wurde bei 24 Patienten (73 %) eine tief-anteriore Rektumresektion und bei 5 Patienten (15,2 %) eine anteriore Rektumresektion durchgeführt. Bei 2 Patienten (6 %) wurden nur palliative Stomaanlagen angelegt.

Neoadjuvant bestrahlt wurden 9 (27 %) der Patienten, eine adjuvante Bestrahlung erhielten 6 (18,2 %), eine adjuvante Chemotherapie 16 Patienten (48,5 %).

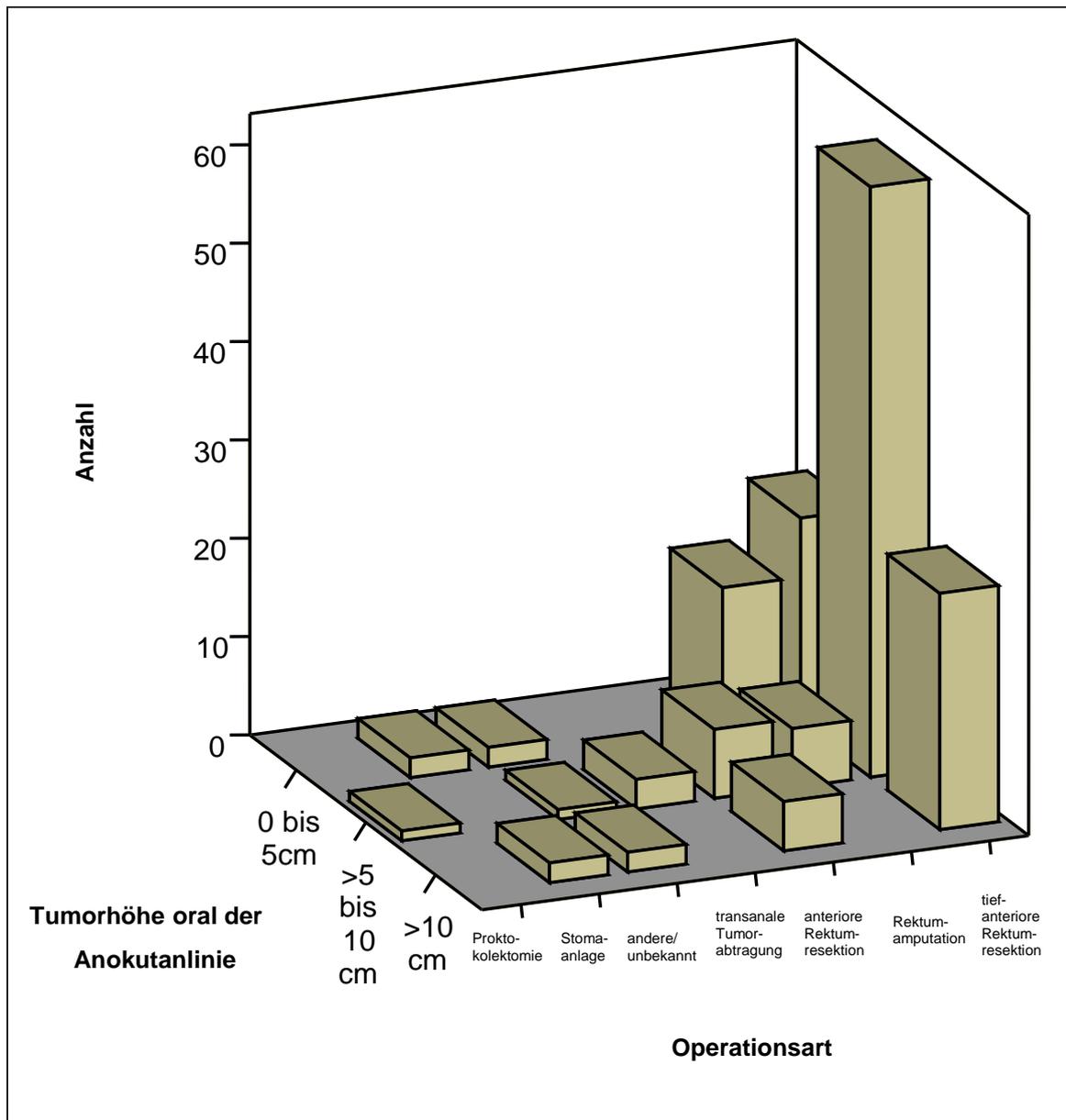
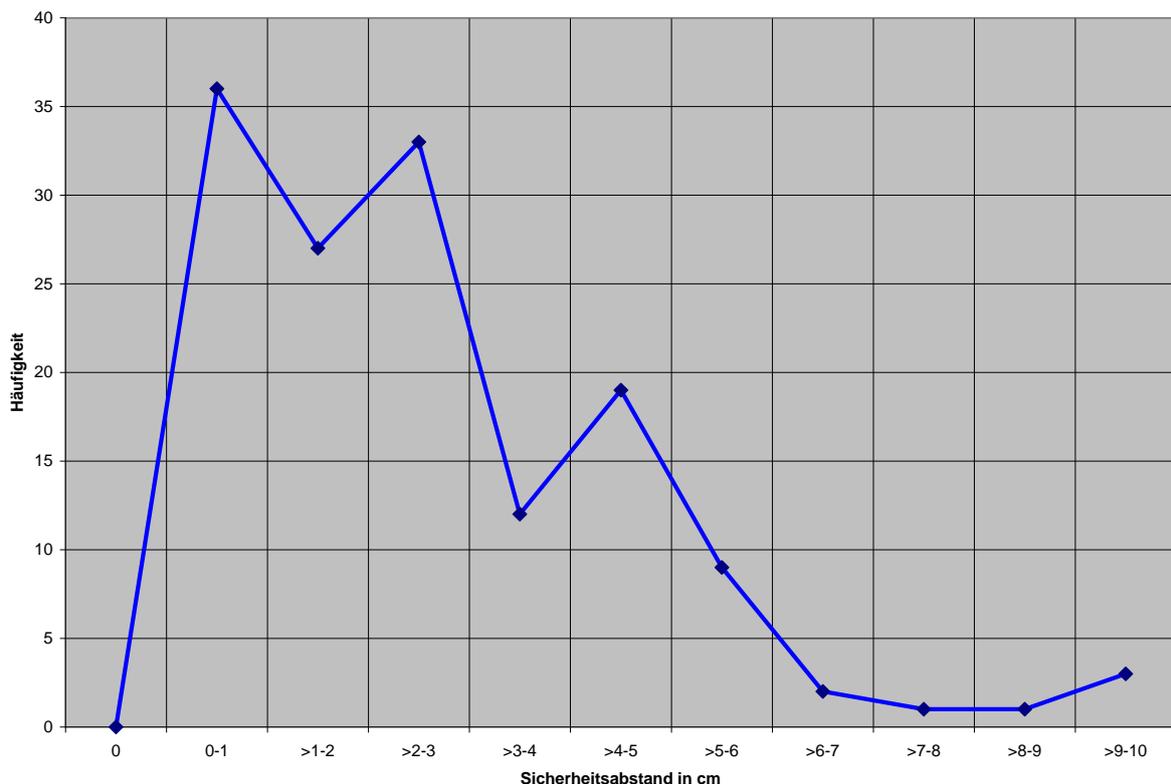


Abbildung 21: Operationsart in Bezug auf die Höhe des Tumors

### 4.3.2 Sicherheitsabstand

Der von den Leitlinien geforderte aborale Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm wurde bei 83 Patienten (56 %) eingehalten oder ging sogar darüber hinaus. Der mittlere Sicherheitsabstand lag bei 2,8 cm. Der kleinste Sicherheitsabstand war mit 0,1 cm angegeben, der maximale mit 10 cm. Bei 37 Patienten (25 %) wurde kein aboraler Sicherheitsabstand > 1 cm eingehalten, bei 29 Patienten (19 %) befand sich der aborale Sicherheitsabstand zwischen 1 cm und 2 cm.



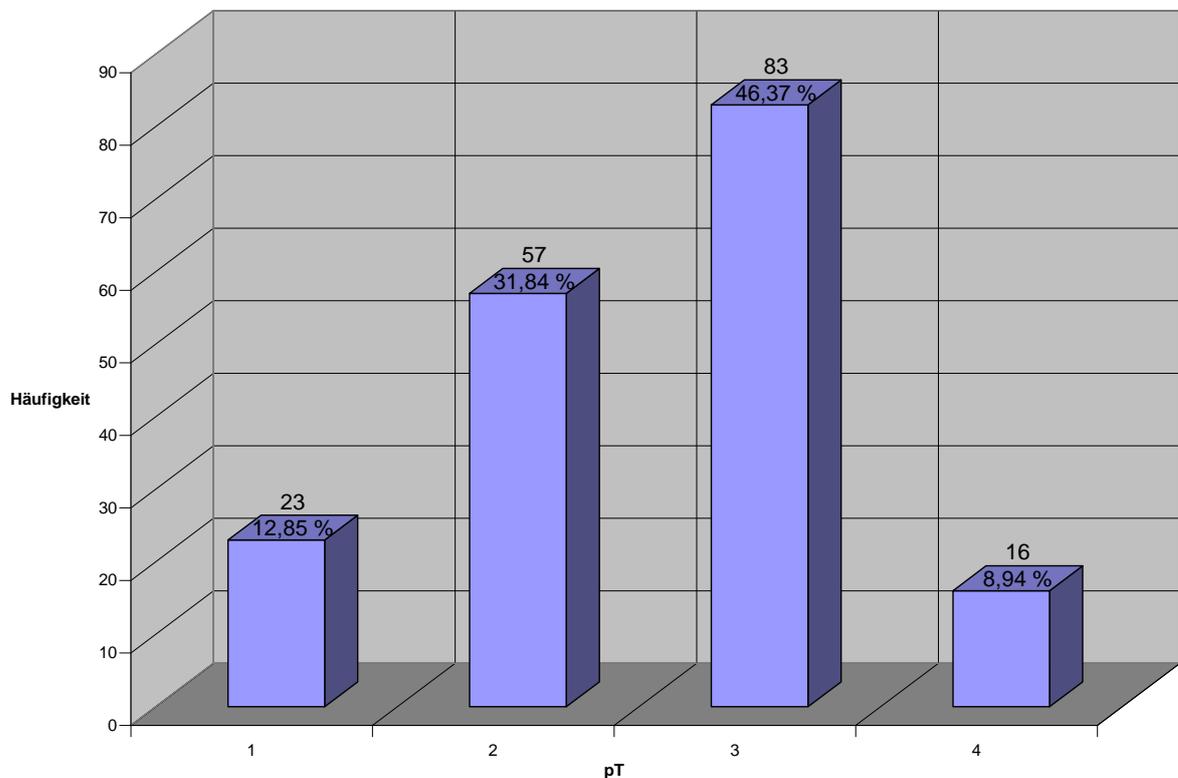
**Abbildung 22: Aboral eingehaltener Sicherheitsabstand**

Aufgeschlüsselt nach Operationsmethode erreichte man den größten durchschnittlichen aboralen Sicherheitsabstand bei den anterioren Rektumresektionen. Er lag durchschnittlich bei 3,7 cm (Median 4 cm). Bei den tief-anterioren Rektumresektionen lag er immer noch bei 2,6 cm (Median 2 cm).

Der durchschnittlich eingehaltene aborale Sicherheitsabstand bei Karzinomen betrug

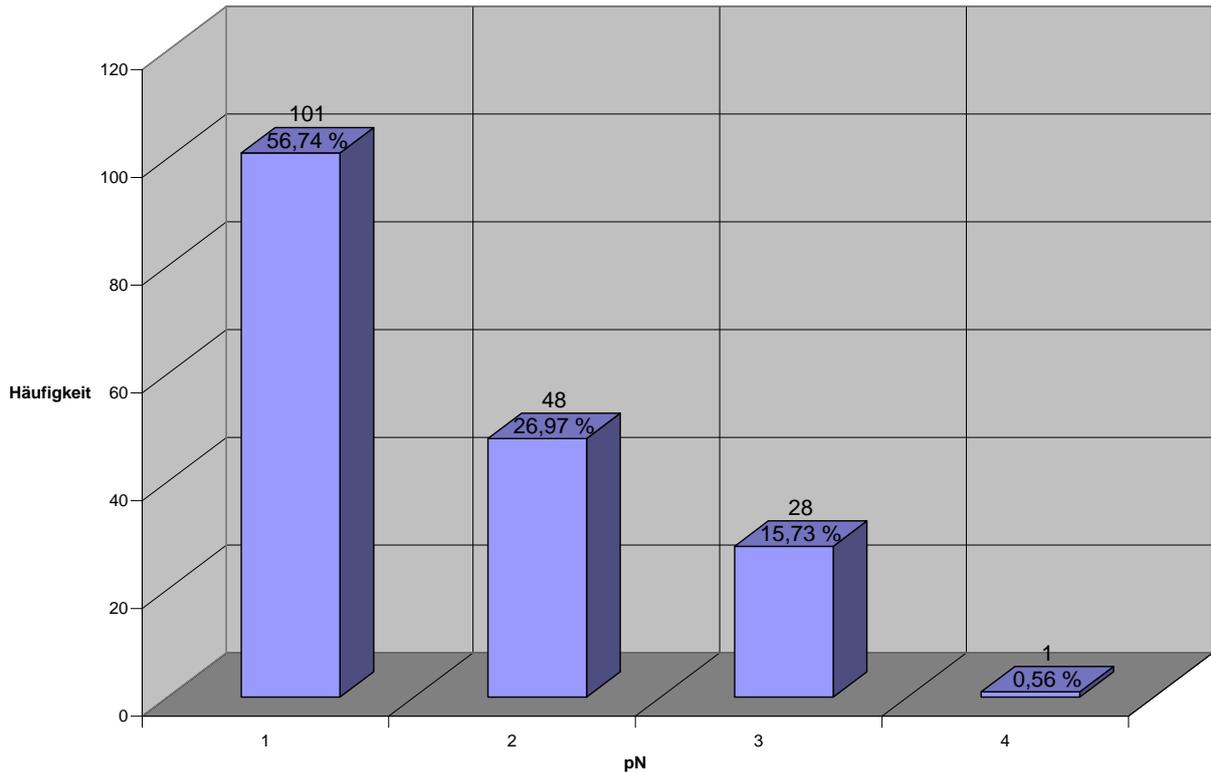
- im unteren Rektumdrittel ( $\leq 5$  cm oral der Anokutanlinie, n=40)  
1,9 cm (min. 0,1 cm – max. 5 cm),
- im mittleren Rektumdrittel ( $>5$  cm  $\leq 10$  cm, n=78 )  
2,6 cm (min. 0,2 cm – max.10 cm),
- im oberen Rektumdrittel ( $>10$  cm oral der Anokutanlinie, n=33)  
4,2 cm (min. 0,8 cm – max.10,0 cm).

#### 4.3.3 pTNM (p = pathologisch bestätigt)



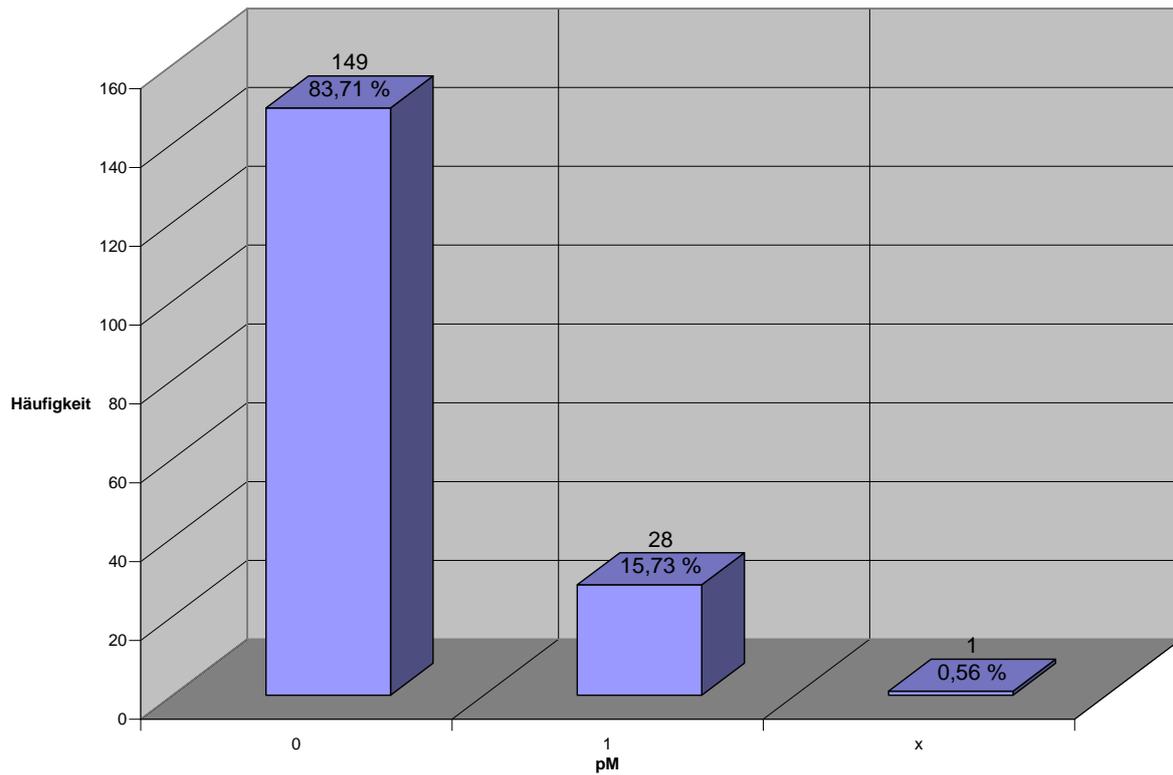
**Abbildung 23: Ausbreitung des Tumors**

Bei 23 Patienten infiltrierte der Tumor bei der histologischen Untersuchung lediglich die Submukosa (pT1), bei 57 bereits die Muscularis propria (pT2), bei 83 die Subserosa (pT3) und bei 16 war der Tumor in benachbarte Strukturen (pT4) eingebrochen.



**Abbildung 24: Lymphknotenbefall**

Bei 101 Patienten war durch den Pathologen kein Lymphknotenbefall feststellbar (pN0), bei 48 Patienten wurden 1-3 befallene Lymphknoten (pN1) festgestellt. 4 oder mehr tumortragende Lymphknoten wurden bei 28 Patienten detektiert (pN2). Bei einem Patienten blieb der Lymphknotenstatus aufgrund einer transanalen Tumorabtragung ohne Lymphknotenuntersuchung unbekannt und wurde mit „x“ bewertet (0,6 %).



**Abbildung 25: Metastasierung**

83,7 % aller Patienten waren zu Beginn der Therapie metastasenfri (pM0), 15,7 % befanden sich im Stadium pM1. Bei 0,6 % der Patienten war keine Aussage zur Metastasierung möglich (pMx).

#### 4.3.4 UICC (Union internationale contre le cancer)

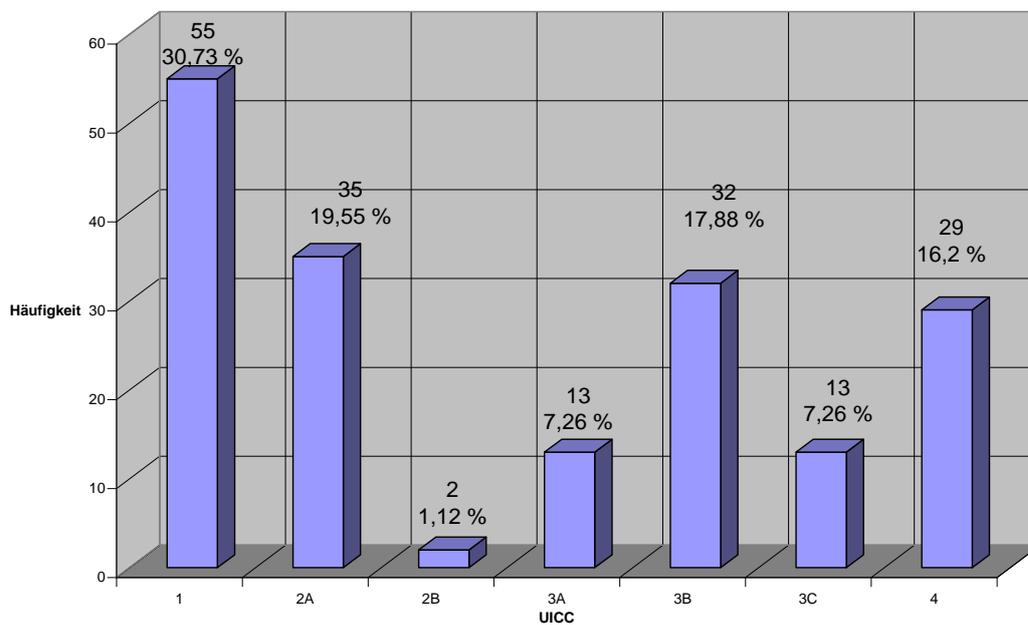
Die UICC Stadien stellen sich wie folgt dar:

55 Patienten (30,7 %) befanden sich im UICC Stadium 1,

35 Patienten (20,7 %) im UICC Stadium 2,

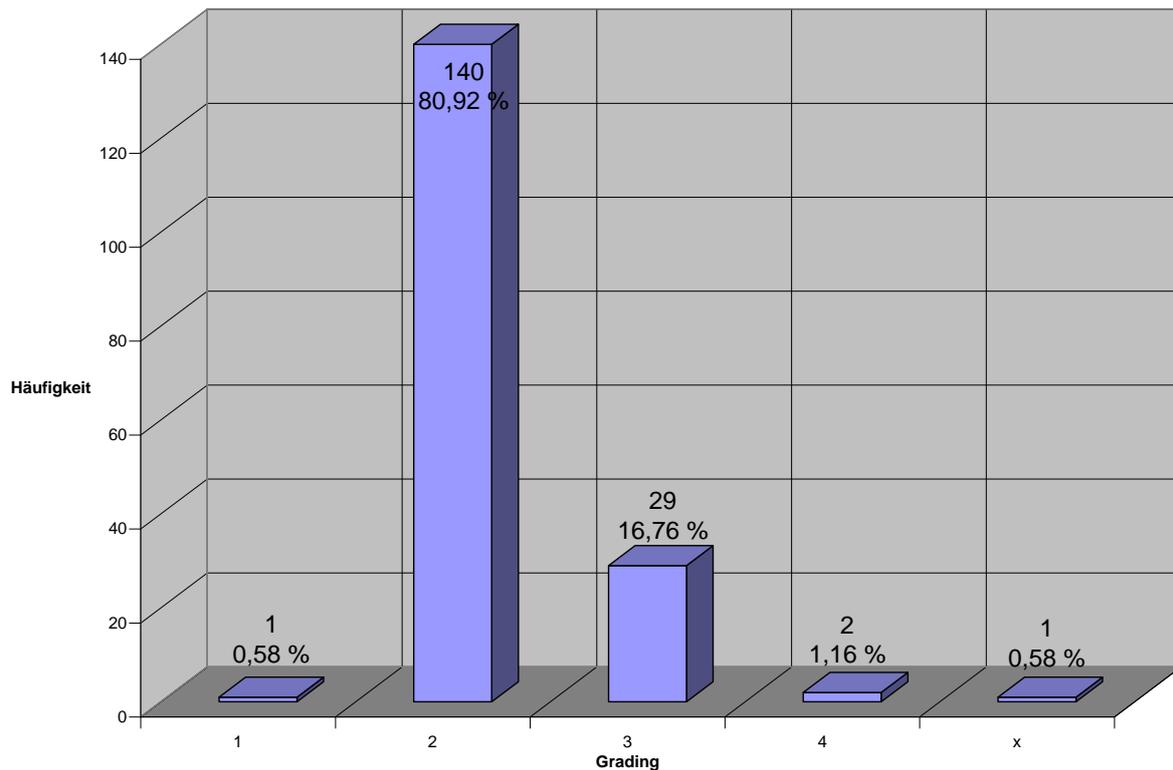
58 Patienten (32,4 %) im UICC Stadium 3 und

29 Patienten (16,2 %) im UICC Stadium 4.



**Abbildung 26: Präoperative UICC Verteilung der Patienten**

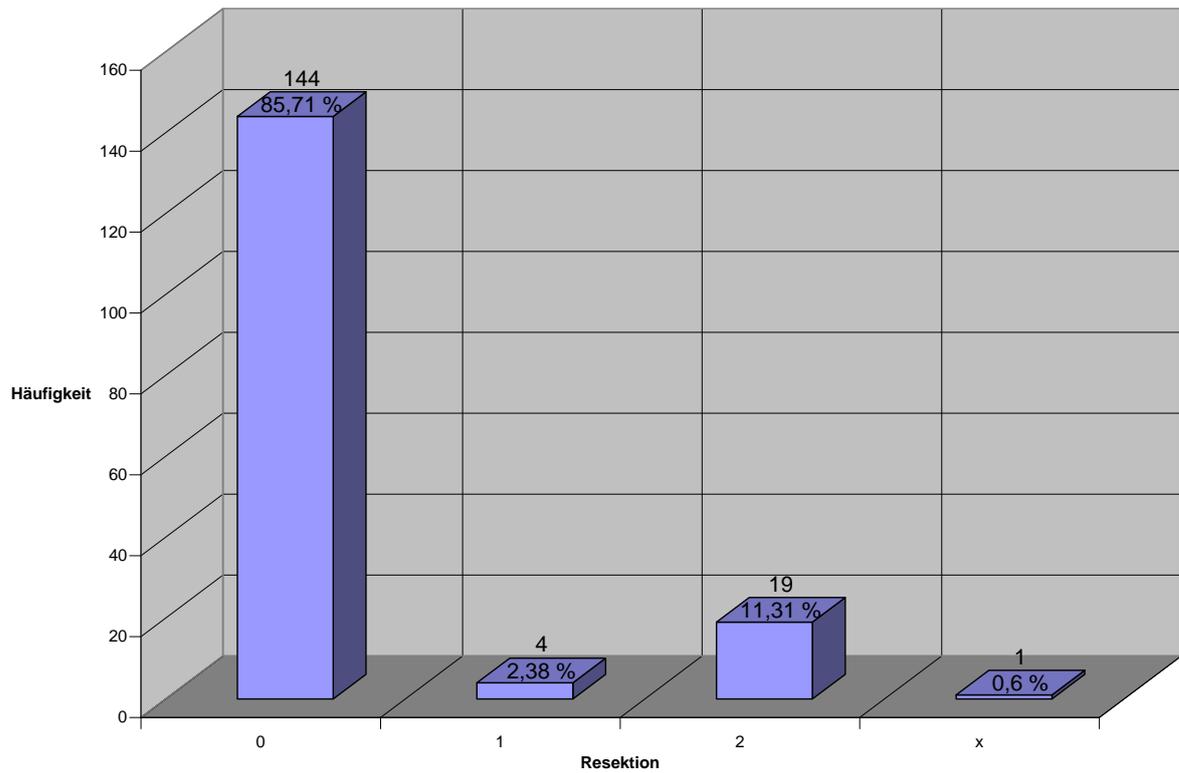
### 4.3.5 Grading



**Abbildung 27: Differenzierungsgrad des Tumors**

Bei der überwiegenden Mehrheit (81 %) aller Patienten wurde ein mäßig differenzierter (G2) Tumor festgestellt, bei 16,8 % ein schlecht differenzierter (G3). Anaplastische (G4) und gut differenzierte (G1) Tumoren waren hingegen sehr selten (1,2 % bzw. 0,6 %). Bei einem Patienten war die Differenzierung des Tumors unbekannt.

### 4.3.6 Resektion

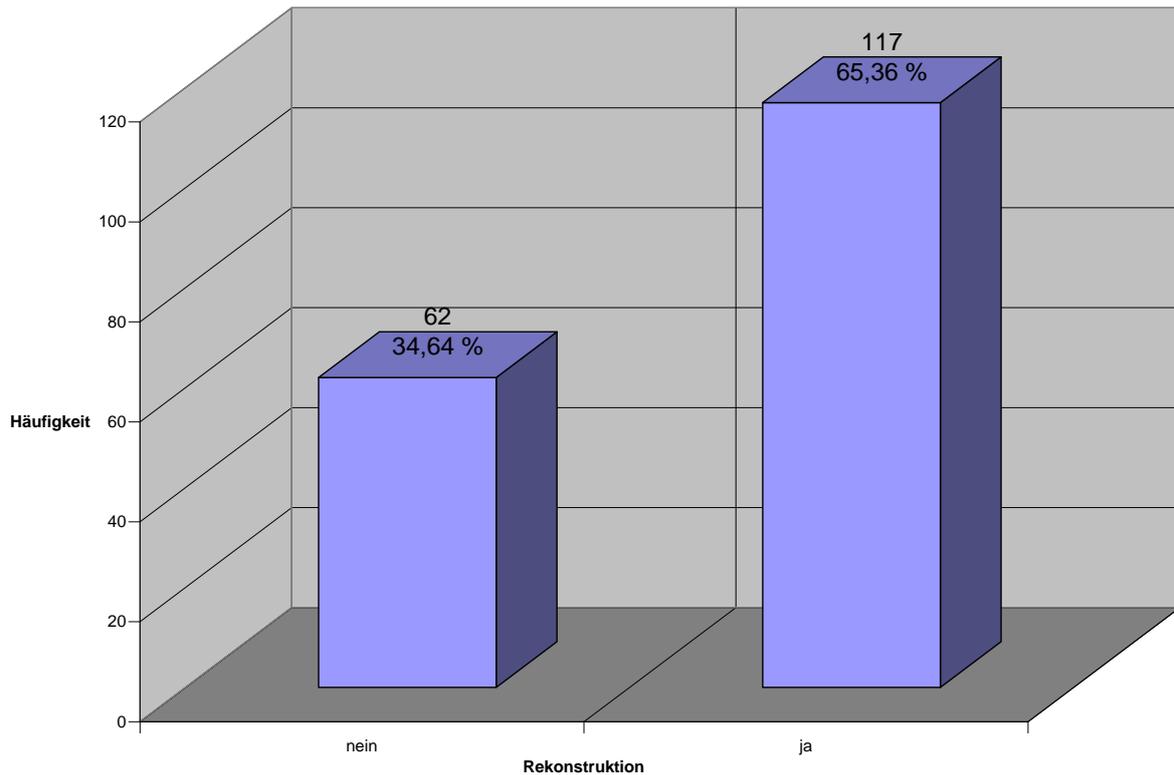


**Abbildung 28: Resektion des Tumors**

Mikroskopisch tumorfreie Resektatränder (= R0-Resektion) konnten bei über 85 % aller operierten Patienten nachgewiesen werden. Ein mikroskopischer Nachweis von Tumorzellen (=R1-Resektion) an den Resektionslinien des Präparats fand sich bei 2,4 %, ein makroskopisch sichtbarer Resttumor (=R2 Resektion) bei 11,3 % der Patienten.

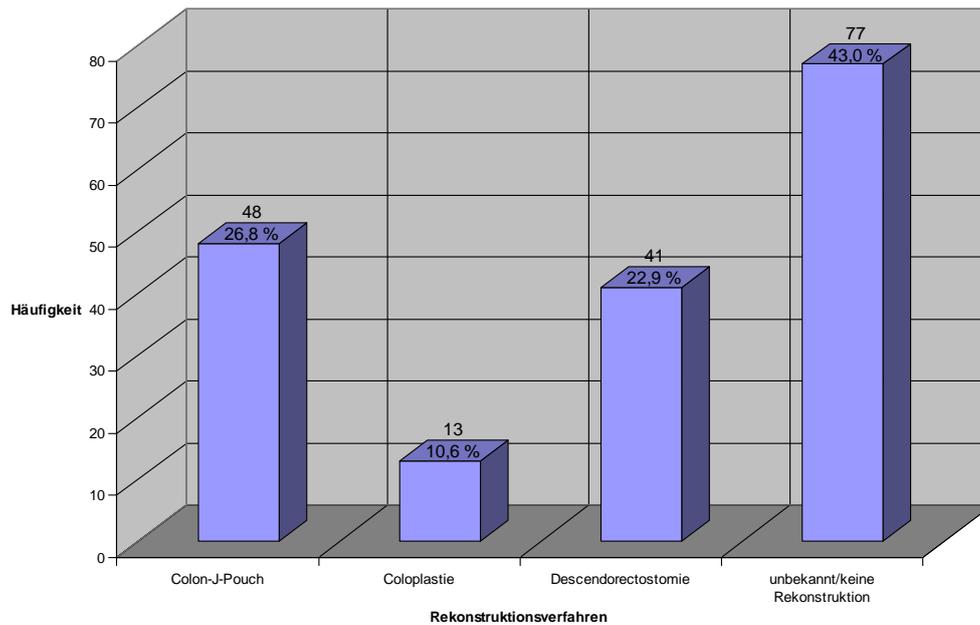
### 4.3.7 Rekonstruktionsverfahren

In den Patientenakten waren 117 Rekonstruktionen dokumentiert. Von den restlichen 62 Patienten erhielten 26 eine Rektumamputation, 5 eine palliative Stomaanlage, 2 eine Proktokolektomie ohne Rekonstruktion der Darmkontinuität und 4 Patienten eine transanale Tumorabtragung ohne Kontinuitätsunterbrechung. Insgesamt benötigten 37 Patienten keine Rekonstruktion. Bei 25 Patienten ist aus der Akte nicht ersichtlich, ob sie eine Rekonstruktion erhielten oder nicht.



**Abbildung 29: Anzahl der Patienten mit Darmrekonstruktion nach Tumoroperation**

Bei 15 von diesen 117 Patienten ist die Art des Pouchs in den Krankenakten nicht dokumentiert. Bei den bekannten 102 Patienten wurden in 47 % kolorektale Pouchs, in 13 % Coloplastie-Pouchs und in 40 % der Patienten eine Descendorektostomie angelegt.



**Abbildung 30: Rekonstruktionsverfahren nach Tumoroperation**

#### 4.3.8 Untersuchte und befallene Lymphknoten

Die Anzahl der untersuchten Lymphknoten ist bei 156 Patienten bekannt. Von den Leitlinien empfohlen wird eine Entnahme von mindestens 12 Lymphknoten. Durchschnittlich wurden 13,5 Lymphknoten entnommen, davon waren im Schnitt 1,6 bereits tumorös infiltriert.

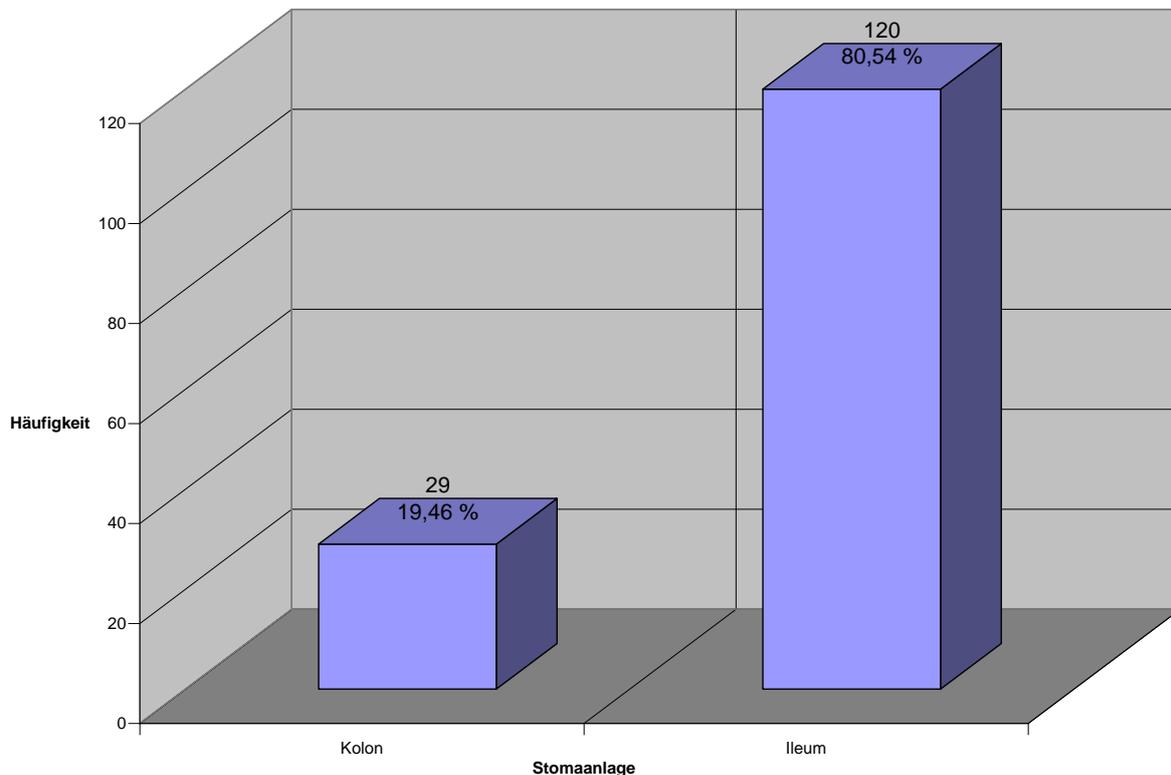
Bei Patienten im Stadium pN0 ist bei 92 Patienten die Anzahl der entnommenen Lymphknoten bekannt. Im Mittel wurden in diesem Kollektiv 12,9 Lymphknoten entnommen. Von den 92 Patienten war bei 89 die Tumorfreiheit der untersuchten Lymphknoten gesichert.

Bei Patienten im Stadium pN1 mit bekannter Lymphknotenentnahme (n=40) wurden durchschnittlich 12,3 Lymphknoten entnommen. Bei 37 Patienten ist die Anzahl der befallenen Lymphknoten bekannt, im Mittel waren 1,7 von ihnen befallen.

Bei Patienten im Stadium pN2 mit bekannter Lymphknotenentnahme (n=23) wurden durchschnittlich 18,4 Lymphknoten entnommen. Bei 28 von ihnen ist die Anzahl der befallenen Lymphknoten bekannt. Durchschnittlich waren 8,7 bereits tumorös infiltriert.

### 4.3.9 Stomaanlage

84 % aller 179 Patienten wurden mit einem Stoma versorgt (n=150). Von 149 Patienten ist der Ort der Stomaanlage aus den Krankenakten ersichtlich. Von diesen erhielten 81 % ein Ileostoma, 19 % ein Kolostoma. Bei einer Stomaanlage war der Anlageort der Krankenakte nicht zu entnehmen.



**Abbildung 31: Anlageort des Stomas**

Von den insgesamt 150 angelegten Stomata waren bei Akteneinsicht bereits 101 zurückverlegt. Dies geschah in einem durchschnittlichen Zeitraum von 156 Tagen (Median 107 Tagen) nach Primäroperation. Die früheste Rückverlagerung erfolgte 22 Tage, die späteste 273 Tage nach Primäroperation.

### Ileostoma

Insgesamt wurden 120 Ileostomata angelegt. 16 Patienten (13,3 %) erlitten stomabedingte Komplikationen, bei 4 Patienten (3,3%) kam es zu einer postoperativen, parastomalen Hernierung. Diese wurde operativ bei Rückverlagerung des Stomas saniert. Bei 2 Patienten (1,7 %) mußte die Ileostomarückverlagerung wegen erhöhten Flüssigkeitsverlusts vorgezogen werden, bei 2 weiteren Patienten bestand

die Indikation einer frühzeitigen Rückverlagerung auf Grund einer Obstruktion des zuführenden Schenkels. Zusätzlich erfolgte bei diesen Patienten eine Resektion eines Darmsegments. Irritationen der stomaumgebenden Haut wurden bei 8 Patienten (6,7 %) beobachtet.

### Ileostomarückverlagerung

Eine Ileostomarückverlagerung wurde bei allen 120 Patienten durchgeführt.

Die durchschnittliche Zeit zwischen Anlage und Rückverlagerung des Stomas betrug 4,7 Monate. Für diesen Eingriff war eine Krankenhausverweildauer von durchschnittlich 10,3 (range: 5-40) Tagen nötig. Der erste Stuhlgang, ein wichtiger Nachweis der Funktionalität der Anastomose, erfolgte in der Regel bereits 2,3 Tage nach Operation. Die Mortalität des Eingriffs betrug 1,7 % (2 Patienten). Bei einem Patienten trat nach Operation eine nicht zu kontrollierende Sepsis auf, ausgelöst durch einen unbekanntem, asymptomatischen, retroperitonealen Abszeß. Der andere Patient verstarb 25 Tage nach Operation an einer fulminanten Lungenembolie, nachdem er 15 Tage nach der Rückverlagerung eine Anastomoseninsuffizienz mit nachfolgender Peritonitis erlitten hatte. Eine Anastomoseninsuffizienz trat lediglich bei 3 Patienten (2,5 %) nach Ileostoma-rückverlagerung auf. In diesen drei Fällen kam es zu einer begleitenden Peritonitis und nachfolgenden Revisionen. Ein Patient verstarb an den Komplikationen (s.o.), die anderen beiden konnten 22, bzw. 30 Tage nach Rückverlagerung des Stomas aus dem Krankenhaus entlassen werden. Weitere Komplikationen im Rahmen der Stomarückverlagerung waren Wundinfektionen (10 Patienten, 8,3 % der Fälle), postoperative Diarrhoe (5 Patienten, 4,2 %), bzw. postoperativer Ileus (8 Patienten, 6,7 %).

Bei 55 der 120 Ileostomapatienten war der Zeitpunkt der Ileostomarückverlagerung und der adjuvanten Therapie aus den Akten ersichtlich. Bei 33 (60 %) wurde die Stomarückverlagerung *nach* Abschluß der kompletten adjuvanten Therapie durchgeführt (im Median nach 8 Monaten, Range 3-39 Monate), bei 14 (25 %) *während* der adjuvanten Therapie (Median 3,6 Monate, Range 2-6 Monate). Bei 8 Patienten (15 %) erfolgte die Rückverlagerung *vor* Beginn der adjuvanten Therapie (Median 1,8 Monate, Range 1-3 Monate).

Die höchste Rate an postoperativen Komplikationen trat also in der Gruppe der Patienten auf, die Ihre Ileostomarückverlagerung *während* der adjuvanten Therapie erhielten (42,9 %), gefolgt von der Gruppe, deren Stoma *nach* Abschluß der adjuvanten Therapie rückverlegt wurde (21,1 %). Die geringste Anzahl an

postoperativen Komplikationen zeigte sich in der Gruppe, in der die Ileostoma-rückverlagerung vor Beginn der adjuvanten Therapie durchgeführt wurde (12,5 %).

#### 4.3.10 Radiatio und Chemotherapie

Eine neoadjuvante Radiotherapie erhielten 39 % der Patienten (n=69), davon 90 % (n=62) eine Kurzzeit-Radiatio. Eine adjuvante Bestrahlung erfolgte bei 13 % (n=23). Neoadjuvant chemotherapiert wurden 4 % der Patienten (n=7), eine adjuvante chemotherapeutische Behandlung erhielten 45 % (n=81).

## 4.4 Postoperative Komplikationen und Nachsorge

### 4.4.1 Krankenhausverweildauer

Im Durchschnitt blieben die Patienten von der Aufnahme bis zur Entlassung 25,8 Tage (Median 21 Tage) stationär. Die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation / Intermediate Care Station belief sich auf 2 Tage.

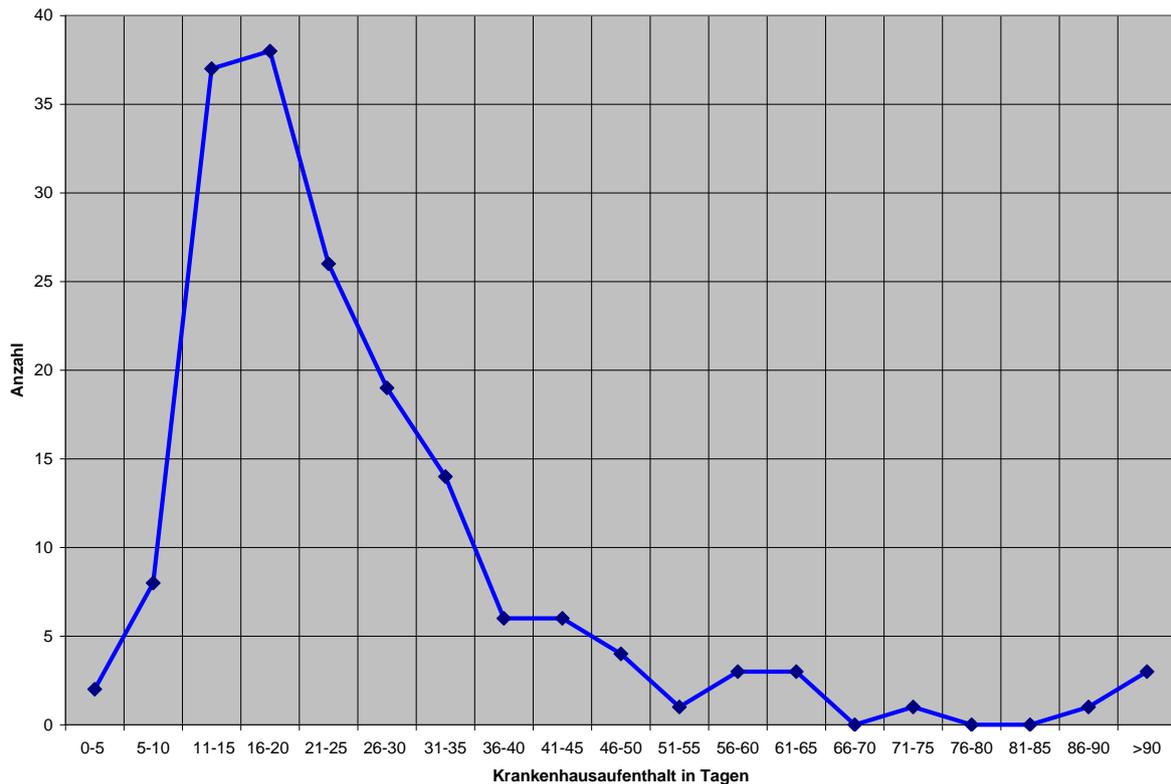


Abbildung 32: Stationärer Aufenthalt nach Operation

### 4.4.2 Postoperative Infektionen

Die häufigste postoperative Infektion war die Wundinfektion. Sie trat bei 11,7 % (n=21) der Patienten auf. 3,4 % (n=6) litten an einer pulmonalen, 2,2 % (n=4) an einer abdominalen Infektion, 2,8 % (n=5) an einer Infektion der Harnwege. Eine Sepsis entwickelten 2,2 % (n=4) der Patienten.

#### 4.4.3 Anastomoseninsuffizienz

11,7 % der Patienten (n=21) entwickelten im postoperativen Verlauf eine Insuffizienz der Anastomose, 3 nach Rekonstruktion eines coloanalen J-Pouchs ( $3/48 = 6,3\%$ ), 7 nach Anlage einer Descendorektostomie ( $7/41 = 17,1\%$ ). Bei 11 aufgetretenen Anastomoseninsuffizienzen war die Art der Rekonstruktion aus der Krankenakte nicht ersichtlich. Bei den dokumentierten Coloplastiepouchs wurde keine Anastomoseninsuffizienz vermerkt. Von den 21 Patienten, bei denen sich eine Insuffizienz der angelegten Anastomose entwickelte, hatten 95,2 % eine tiefe Rektumresektion (n=20) und 4,8 % eine anteriore Rektumresektion (n=1) erhalten.

Das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz lag somit bei Patienten mit tief anteriorer Rektumresektion (n=121) bei 16,5 %, bei Patienten mit anteriorer Rektumresektion (n=15) bei 6,7 %.

Bei Patienten, die eine präoperative Kurzzeitbestrahlung erhielten (n = 62), kam es in 9,6 % der Fälle zu einer Anastomoseninsuffizienz (n = 6). Bei Patienten ohne präoperative Therapie (n = 110) trat dies in 13,6 % der Fälle auf (n = 15).

#### 4.4.4 Lokalrezidiv

Die Rezidivrate nach Operation belief sich auf 6,7 %, das entspricht 12 von 179 Patienten. 3 von ihnen (1,7 %) entwickelten nach Therapie des ersten Rezidivs ein zweites Rezidiv. Ein Patient (0,6 %) erlitt ein drittes Rezidiv.

Die genaue Lokalisierung des Rezidivs ist in 8 von 12 Fällen aus den Krankenakten ersichtlich: Bei 6 Patienten befand sich das Rezidiv im Anastomosenbereich, bei 2 Patienten extraluminal.

Um die Lokalrezidivrate gering zu halten, ist ein ausreichender Sicherheitsabstand nötig. Bei 11 Patienten war dieser der Krankenakte zu entnehmen. Bei 4 Patienten war bei der Operation der geforderte Mindestabstand von 2 cm nicht eingehalten worden.

Bei 11 der 12 Patienten mit lokalem Rezidiv ist der Resektionsstatus bekannt:

9 Patienten (82 %) wurden R0 reseziert, 2 Patienten (18 %) wurden lediglich R1 reseziert. Eine neoadjuvante Radiatio hatten nur 2 der 9 R0 resezierten Patienten erhalten. Bei den R1 operierten Patienten, die ein Lokalrezidiv erlitten, ist aus den Krankenakten leider nicht eruierbar, ob sie neoadjuvant bestrahlt wurden.

**Tabelle 2: Aboraler Sicherheitsabstand der R0 resezierten Patienten mit Rezidiv**

Sicherheitsabstand in cm	Häufigkeit
0,50	1
1,80	1
1,90	1
3,00	1
3,50	1
4,00	2
5,00	1
6,00	1
Total	9

Die Rezidivquote der 144 R0 resezierten Patienten lag demnach bei 6,25 %. Bei der Hälfte der R1 resezierten Patienten (n=4) bildete sich im Anastomosenbereich ein Lokalrezidiv.

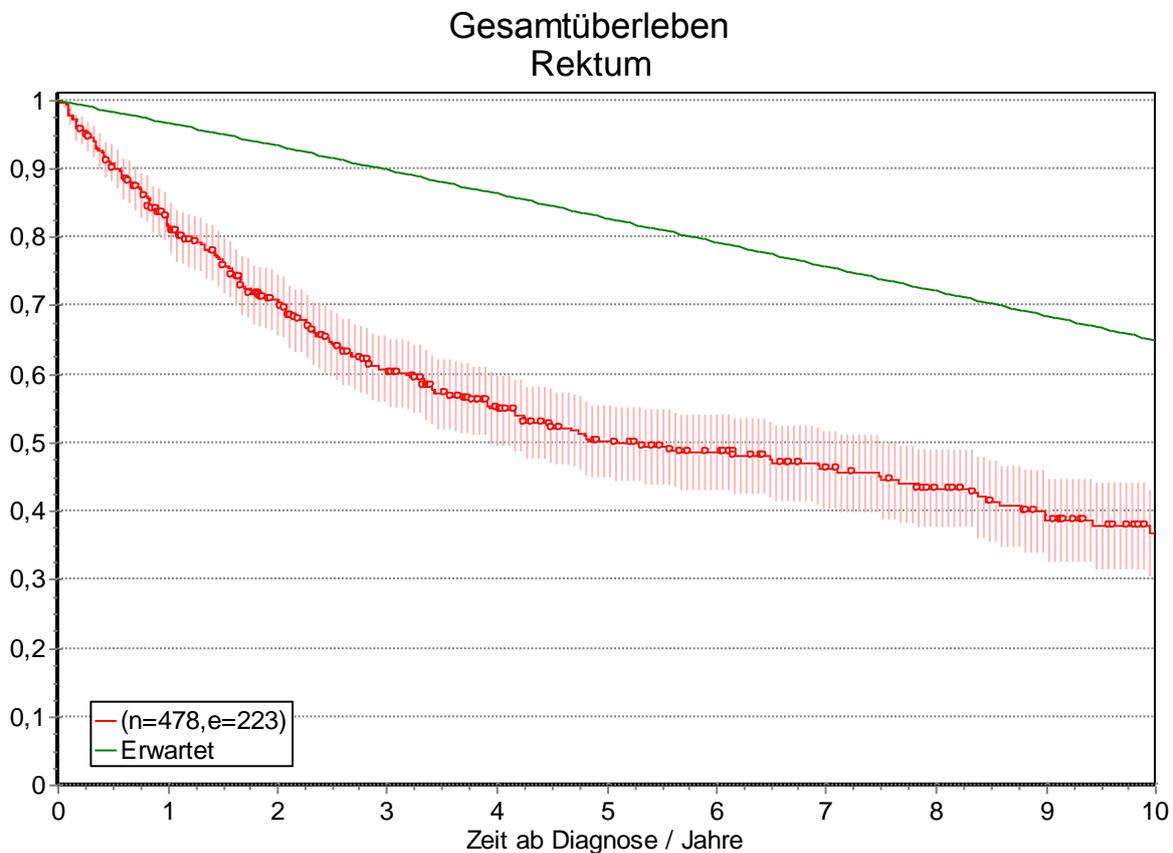
Therapie des Lokalrezidivs (n=8):

Eine erneute Operation des ersten Rezidivs wurde bei 4 Patienten durchgeführt. 2 Patienten erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie und je ein Patient eine Mono-Chemotherapie bzw. eine Mono-Radiatio. Bis zum Auftreten des ersten Rezidivs vergingen durchschnittlich 23 Monate nach Operation.

Alle 3 Patienten, bei denen ein zweites Rezidiv ihres Rektumkarzinoms diagnostiziert wurde, bekamen dies im Anastomosenbereich. Bei einem Patienten trat das Rezidiv bereits nach 1 Monat auf, bei den beiden anderen Patienten dauerte es 29 bzw. 33 Monate. Bei einem Patienten folgte ein drittes, extraluminales Rezidiv 44 Monate nach der primären Operation, 24 Monate nach dem ersten Rezidiv und 23 Monate nach dem zweiten Rezidiv.

#### 4.4.5 Überleben

Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier wurden mit Daten des Tumorzentrums der Universität Würzburg erstellt. Sie erfassen zu den oben beschriebenen 179 Patienten weitere 299 Patienten, die von 1990 bis 2004 in der Chirurgischen Universitätsklinik an einem Rektumkarzinom operiert wurden. Abbildung 34 zeigt das relative Überleben der Patienten unter Berücksichtigung der zunehmenden Wahrscheinlichkeit eines natürlichen Todes auf Grund des oftmals hohen Alters der Patienten. In Abbildung 35 erfolgt eine Aufschlüsselung des Überlebens in Abhängigkeit der UICC Stadien.

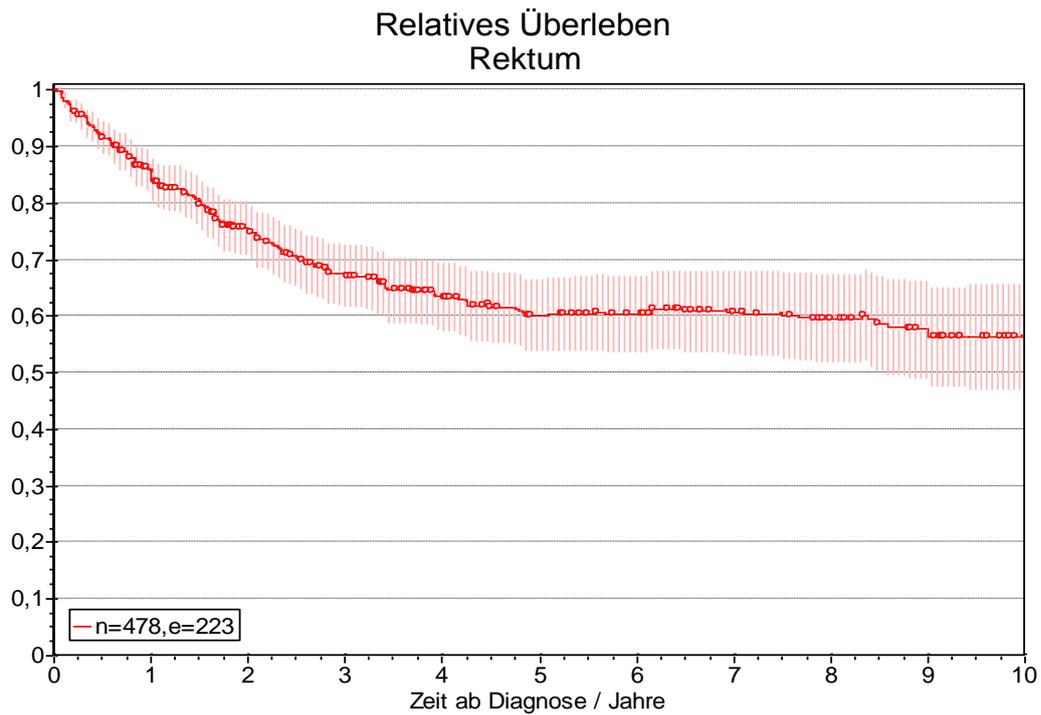


**Abbildung 33: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier**

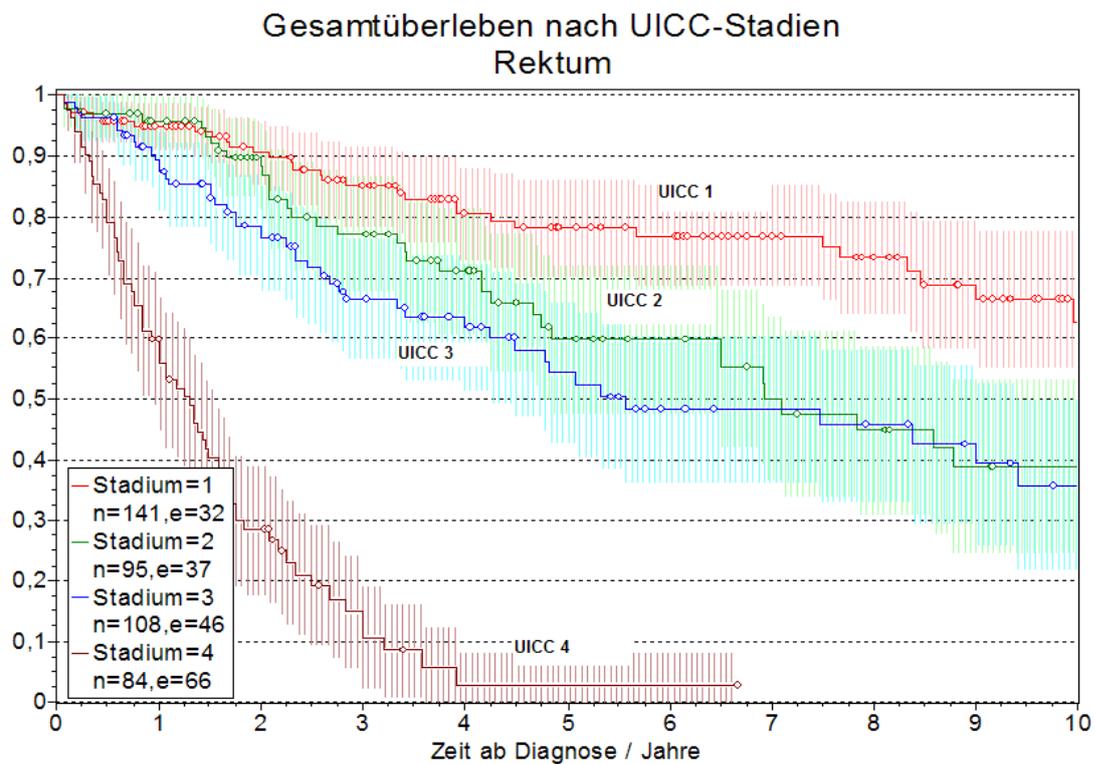
n = Anzahl der insgesamt von 1990 bis 2004 am Universitätsklinikum Würzburg an einem Rektumkarzinom behandelten Patienten

e = event = exitus letalis

erwartet = Sterblichkeit der Normalbevölkerung



**Abbildung 34: Relatives Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier**



**Abbildung 35: Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier, nach UICC-Stadium**

## **5. Diskussion**

### **5.1 Patienten**

Laut Tumorzentrum der Universität Würzburg lag das durchschnittliche Alter der 478 Patienten, die von 1990 bis 2004 in der Universitätsklinik Würzburg an einem Rektumkarzinom behandelt wurden, bei 65 Jahren. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten beträgt 65 : 35.

In den U.S.A. betrug im Jahr 2006 das Verhältnis von männlichen zu weiblichen neu erkrankten Rektumkarzinompatienten 56 : 44<sup>2</sup>.

Im retrospektiv durch Akteneinsicht untersuchten Kollektiv von 179 Patienten, die im Zeitraum von 1992 bis 2000 behandelt wurden, sind die Patienten etwas jünger (64 Jahre), der Anteil der männlichen Patienten ist mit 69,8 % leicht erhöht.

### **5.2 Krankenhausverweildauer**

Besonders in Zeiten der DRG basierten Krankenhausfinanzierung ist die Krankenhausverweildauer ein zu beachtendes Kriterium in der stationären Behandlung von Patienten. Im Median verblieben die Patienten, die in Würzburg an einem Rektumkarzinom operiert wurden, 21 Tage in stationärer Behandlung. Eine Multicenterstudie des „Instituts für Qualitätssicherung in der operativen Medizin“ aus dem Jahr 2003 ergab eine durchschnittliche Behandlungsdauer in Deutschland von 21,7 Tagen<sup>75</sup>.

### **5.3 Frühsymptome**

Trotz intensivierter Screeninguntersuchungen wird nur ein kleiner Anteil aller Rektumkarzinome in Vorsorgeuntersuchungen festgestellt. Die meisten Patienten stellen sich in symptomatischem Zustand vor. Häufig beschriebene, meist unspezifische Frühzeichen kolorektaler Karzinome sind Stuhlnormmäßigkeiten, Bauchschmerzen und Blutauflagerungen im Stuhl (Hämatocchezia)<sup>76</sup>. Diese Frühsymptome können zumindest retrospektiv bei vielen Patienten eruiert werden. Im untersuchten Kollektiv bestätigt sich dies in 45 % der Patienten. In zwei Studien der letzten Jahre ergaben sich ähnliche Häufigkeiten<sup>77, 78</sup>. So klagten in diesen Untersuchungen 52 % über Bauchschmerzen, 51 % über Änderungen in den

Stuhlgewohnheiten und 58 % über Blutauflagerungen im Stuhl. Grund der Bauchschmerzen sind vor allem peritoneale Reizungen und intestinale Obstruktionen. Frische Blutauflagerungen entstehen auf Grund erhöhter Vulnerabilität karzinomatöser Darmmukosa. Gerade diese frischen Blutauflagerungen im Stuhl sind im Gegensatz zu Teerstühlen typisch für das Rektumkarzinom und müssen bei Auftreten immer Grund für eine weitergehende Diagnostik sein.

#### **5.4 Metastasierung bei Diagnosestellung**

Die durchschnittliche Rate der bei Diagnosestellung bereits metastasierten Rektumkarzinome wird in der Literatur mit 19 % beschrieben<sup>79</sup>. Im Würzburger Kollektiv fand sich bei 15,7 % der untersuchten Patienten bei Diagnosestellung bereits eine Fernmetastasierung. Eine Senkung dieses Anteils ist für die weitere Verbesserung der Prognose von entscheidender Bedeutung. Dies kann nur durch verbesserte und konsequent durchgeführte Screeninguntersuchungen erreicht werden.

#### **5.5 Diagnostik**

Der Goldstandard in der Früherkennung und der Vorsorge kolorektaler Neubildungen ist die Koloskopie. Sie besitzt von allen zur Verfügung stehenden Diagnostika die höchste Sensitivität und Spezifität. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist sie nicht nur ein diagnostisches Mittel, sondern auch therapeutisch von großem Wert. Durch endoskopische Abtragung von Adenomen kann die Adenom-Karzinom-Sequenz wirksam unterbrochen und somit die Entstehung eines Karzinoms verhindert werden. Die Koloskopie ist daher ein probates Mittel zur Senkung der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms<sup>80</sup>.

Im Fall des Rektumkarzinoms ist die starre Rektoskopie die endoskopische Diagnostik der Wahl. Eine Koloskopie muß zusätzlich erfolgen, um Zweitmalignome, die in bis zu 4 % der Fälle synchron auftreten, entdecken und gegebenenfalls mitbehandeln zu können<sup>81</sup>. Im Würzburger Kollektiv wurde bei 65 % der Patienten in der Universitätsklinik eine präoperative Koloskopie durchgeführt. Trotz Koloskopie bleiben jedoch 30 % aller synchronen Tumoren unentdeckt, so daß eine

intraoperative Palpation des gesamten Kolons unverzichtbar ist<sup>82</sup>. Liegt ein stenosierender Tumor vor, der eine präoperative Koloskopie unmöglich macht, muß die Untersuchung des gesamten Kolons *nach* Resektion des Tumors durchgeführt werden<sup>83</sup>. Eine präoperative Abklärung einer endoskopisch nicht passierbaren Stenose kann z.B. mit einer Kolonkontrastmitteluntersuchung erfolgen. Diese Untersuchung wurde im Würzburger Kollektiv bei 14 % der Patienten angewandt. Besonders bei histologisch ungesicherter Diagnose oder kurativem Therapieansatz ist die Indikation jedoch wegen der sehr hohen Strahlenbelastung zurückhaltend zu stellen. Statt dessen sollte die Möglichkeit einer Darstellung in MR- oder CT-Technik genutzt werden, die zusätzlich Infiltrationen der Darmwand oder von Nachbarorganen, den Lymphknotenstatus und eventuelle Fernmetastasierung zeigen kann. Diese Informationen sind für den Chirurgen zur Planung eines operativen Eingriffs unverzichtbar. Ein Einsatz dieser Bildgebung wurde in Würzburg bei 78 % der Patienten in den Krankenakten notiert. Möglich ist, daß bei den restlichen 22 % des Kollektivs auswärtige CT oder MR Aufnahmen vorlagen, diese somit in Würzburg nicht erneut durchgeführt und deshalb auch nicht in den Krankenakten notiert wurden.

Wichtigstes diagnostisches Mittel zur präoperativen Abklärung der Tiefeninfiltration eines Rektumkarzinoms ist die Endosonographie. Sie besitzt in dieser Frage die höchste Sensitivität aller diagnostischen Verfahren und ist zur Klärung einer neoadjuvanten Therapie unverzichtbar. Entscheidend ist jedoch, daß die Ergebnisqualität hierbei stark vom eingesetzten Gerät, sowie von der Erfahrung des Untersuchers abhängt<sup>84-87</sup>. In spezialisierten Zentren konnte eine Genauigkeit der Endosonographie hinsichtlich der Tiefeninfiltration von 80-90 %, sowie eine Genauigkeit von 70-85 % hinsichtlich des regionären Lymphknotenstaging erreicht werden<sup>88-90</sup>. Eine im Jahr 2002 in Deutschland durchgeführte Multicenterstudie, an der 49 Krankenhäuser teilnahmen, zeigte eine Übereinstimmung des ultrasonographischen Stagings mit dem histopathologischen in 63,3 % der Fälle, ein Overstaging wurde in 23,9 % der Fälle beobachtet, eine Understaging in 12,8 %<sup>91</sup>. In Würzburg wurde mit 61 % ein vergleichbarer Wert erreicht (siehe Ergebnisteil), ein Overstaging trat in 8 % der Fälle auf, ein Understaging in 31 % der Patienten.

## 5.6 Tumorstadien

In Deutschland wird im Gegensatz zu den Vereinigten Staaten kein zentrales Tumorregister geführt. Ein Vergleich der Tumorstadienverteilung bei Diagnosestellung mit anderen Zentren gestaltet sich daher schwierig. Die amerikanischen Daten sind für einen direkten Vergleich nur bedingt geeignet, weil die Grenze zwischen Kolon und Rektum unterschiedlich definiert ist. In Deutschland werden Rektumkarzinome entsprechend ihres Abstands von der Anokutanlinie in Karzinome des oberen Rektumdrittels (12 - 16 cm), des mittleren Rektumdrittels (6 - 12 cm) und des unteren Rektumdrittels (< 6 cm) eingeteilt. Dem gegenüber gelten in den USA Tumoren, die mehr als 12 cm von der Linea anocutanea entfernt sind, als Kolonkarzinome und Tumoren, die 12 cm und weniger von der Linea anocutanea entfernt sind, als Rektumkarzinome. Dennoch ist die epidemiologische Verteilung der Daten ähnlich:

Im Würzburger Kollektiv lag die Verteilung bei Patienten im Stadium UICC 1 bei 31 %, im Stadium UICC 2 bei 21 %, im Stadium UICC 3 bei 32 % und im Stadium UICC 4 bei 16 %. In einer amerikanischen Studie lag die Verteilung bei Patienten im Stadium 1 UICC bei 34 %, im Stadium 2 UICC bei 25 %, im Stadium 3 UICC bei 26 % und im Stadium 4 UICC bei 15 %<sup>92</sup>.

## 5.7 Sicherheitsabstand

Die genaue Messung des eingehaltenen Sicherheitsabstandes ist schwierig. Das Operationspräparat schrumpft nach Entnahme binnen 20 Minuten auf bis zu 57 % der in vivo Größe. Daher muß die Bestimmung des Sicherheitsabstandes baldmöglichst nach operativer Entfernung erfolgen. Um Vergleichbarkeit herzustellen, erfolgt die Messung des eingehaltenen Sicherheitsabstand am fixierten, nicht aufgespannten Präparat<sup>93, 94</sup>.

Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels sollte der Sicherheitsabstand gemäß Leitlinien 5 cm betragen, zudem sollte eine TME erfolgen. Grund für den größeren Sicherheitsabstand sind sogenannte Satellitenmetastasen, die bis zu 4 cm distal des makroskopischen Tumorrandes auftreten können<sup>49, 95-97</sup>. Der durchschnittlich eingehaltene Sicherheitsabstand bei hohen Rektumkarzinomen betrug in Würzburg im Mittel 4,2 cm und war somit unter den geforderten Werten. Bei Tumoren des unteren und mittleren Rektums ist gemäß Leitlinien ein Sicherheitsabstand von 2 cm anzu-

streben<sup>54, 98</sup>, als minimaler Abstand kann bei low-grade Tumoren des unteren Rektums jedoch auch ein Abstand von 1 cm akzeptiert werden. Der durchschnittlich eingehaltene Sicherheitsabstand bei Tumoren des mittleren Rektums lag bei 2,6 cm, der des unteren Rektums bei 1,9 cm. Somit wurden die geforderten Sicherheitsabstände eingehalten.

## **5.8 Rekonstruktionen**

Nach totaler mesorektaler Resektion mit sphinkternaher Anastomose ist mit erheblichen funktionellen Störungen zu rechnen. Diese sind am ausgeprägtesten bei geraden Anastomosen. Sie können durch verschiedene Techniken verringert werden. Zur Verfügung stehen der Colon-J-Pouch, die transverse Coloplastik und die Seit-zu-End-Anastomose. Am besten sind die Vorteile des J-Pouchs belegt<sup>99-101</sup>, welcher mit 48 % auch am häufigsten in der chirurgischen Universitätsklinik in Würzburg angelegt wurde. 13 % aller in Würzburg angelegter Pouchs waren Coloplastie-Pouchs. Vorteile eines Pouchs sind die mögliche Reduzierung der Stuhlfrequenz und die mögliche Verringerung einer Inkontinenz, welche oftmals nach anteriorer Rektumresektion besteht. Dies gilt insbesondere für den J-Pouch<sup>102</sup> und die Seit-zu-End-Anastomose<sup>103</sup>. Größtes Problem des J-Pouchs sind auftretende Evakuationsprobleme des Neorektums. Im Tierversuch zeigte sich der Coloplastie-Pouch dem J-Pouch in dieser Frage überlegen<sup>104</sup>, zudem bescheinigte eine Studie dem Coloplastie-Pouch eine erhöhte neorektale Sensitivität<sup>105, 106</sup>. Diesen positiven Aspekten stehen Hinweise auf eine erhöhte Rate an Anastomoseninsuffizienzen nach Anlage eines Coloplastie-Pouchs gegenüber<sup>107</sup>. Diese Hinweise zeigen sich in Würzburg nicht bestätigt, hier konnte nach Anlage eines Coloplastie-Pouchs keine Anastomoseninsuffizienz beobachtet werden. Unbestritten ist eine vergleichbare Funktionalität des J-Pouchs mit der Koloplastik. Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse und kleiner Fallzahlen ist eine Beurteilung der Wertigkeit des Coloplastie-Pouchs abschließend noch nicht möglich.

## 5.9 Stomaanlage nach Rektumkarzinomoperation

Zur Schonung der Anastomose empfiehlt sich nach Rektumkarzinomoperation, insbesondere nach totaler mesorektaler Exzision, eine Anlage eines protektiven Stomas<sup>108</sup>. Zwar lässt sich durch ein Stoma die Rate an Anastomoseninsuffizienzen nicht sicher senken, jedoch verringert sich dadurch deutlich die postoperative Morbidität. Zu bedenken ist, daß die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz je nach Eingriff nur bei ca. 7-16 %<sup>104, 107, 109</sup> liegt (in Würzburg bei 11,7 %), so gilt im Umkehrschluß, daß bei ca. 90 % der Patienten kein Stoma hätte angelegt werden müssen. Die Anlage eines temporären Stomas ist also nur dann gerechtfertigt, wenn es gelingt, die stomabedingte Komplikationsrate möglichst gering zu halten. Prinzipiell unterscheidet man das Ileostoma und das Kolostoma. Funktionell betrachtet sind beide Stomata gleichwertig. Das Ileusrisiko scheint bei Ileostomata im Gegensatz zum Kolostomata leicht erhöht<sup>110</sup>. Ebenso werden stomabedingte Komplikationen (Hautirritation, parastomale Hernierung, Stenose) beim Ileostoma häufiger beobachtet als beim Kolostoma<sup>111</sup>. Andererseits zeigen sich bei Patienten mit Kolostoma im Vergleich zum Ileostoma signifikant höhere Komplikationsraten nach Rückverlagerung, sowie doppelt so hohe Raten an operativen Revisionen<sup>111</sup>. Das höchste Risiko einer Anastomoseninsuffizienz besteht bei tiefen kolorektalen und koloanal Anastomosen<sup>109, 112</sup>. Tritt eine Insuffizienz der Anastomose auf, so ist die Konsequenz weniger schwerwiegend, wenn vorher ein Stoma angelegt wurde und somit bakterienreicher Stuhl ferngehalten wird. Nach Abheilung der Anastomose erfolgt die Ileostomarückverlagerung. Die Komplikationsrate bei Ileostomarückverlagerung liegt in der Literatur bei 13-18 %<sup>113, 114</sup>, in Würzburg bei 16,7 %. Stomabedingte Komplikationen werden häufig beschrieben. Je nach Indikation und Eingriff sind sie unterschiedlich häufig, sowie unterschiedlich schwerwiegend (6 % bis 75 %)<sup>115-118</sup>. In Würzburg traten sie mit 13 % eher selten auf. Parastomale Hernien bei Ileostomaanlage zeigten sich bei 3,3 %. Dieser Wert liegt in Übereinstimmung mit Werten vergleichbarer Untersuchungen (1,8-5 %)<sup>119-122</sup>. Der optimale Zeitraum zwischen Anlage und Rückverlagerung eines Stomas wird auf 3-6 Monate geschätzt<sup>123-125</sup>. In der Zeit können sich die Patienten von der primären kolorektalen Operation erholen. Eventuell aufgetretene intraabdominelle Adhäsionen können sich vermindern, Entzündungen oder Ödeme können sich zurückbilden. Eine eindeutige Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der Ileostomarückverlagerung und nachfolgender Komplikationsrate konnte aber nicht

nachgewiesen werden<sup>126</sup>. Problematisch ist der empfohlene Zeitpunkt einer Ileostomarückverlagerung, wenn zeitgleich eine zytostatische Chemotherapie durchgeführt wird. In diesem Fall kann das Stoma erst nach Abschluß der adjuvanten Chemotherapie rückverlagert werden. Die Mortalität des Eingriffes ist gering, in der Literatur finden sich Mortalitätsraten von 1,2 % bis zu 5,6 %<sup>127, 128</sup>. In Würzburg lag diese Rate bei 1,7 %.

Eine schwere, stomabedingte Komplikation ist die Anastomoseninsuffizienz des Ileostomas, die in Würzburg bei 3 Patienten (2,5 %) beobachtet wurde. Bei einem Patienten führte dies zu einer Peritonitis mit letalem Ausgang, 2 weitere mußten laparotomiert werden. Diese Rate liegt leicht unterhalb beschriebener Werte (3-4 %)<sup>129</sup>. Bei 20 Patienten (16,7 %) traten nach Ileostomarückverlagerung leichtere Komplikationen wie Wundinfektionen, postoperative Diarrhoe oder eine postoperative Darmatonie auf. Keine dieser leichteren Komplikationen machte eine erneute Operation nötig. Die Komplikationsrate liegt im Bereich anderer Publikationen (range von 12 % bis 18 %)<sup>114, 130</sup>. Bei Patienten, die eine adjuvante Radiochemo- bzw. Chemotherapie erhielten, war die Rate an leichteren Komplikationen nach Ileostomarückverlagerung doppelt so hoch wie bei der Gruppe, die keine adjuvante Radiochemo- bzw. Chemotherapie erhielt. Teilt man die Patienten nach adjuvanter Therapie in Bezug auf das Datum der Ileostomarückverlagerung auf, zeigen sich die wenigsten Komplikationen bei den Patienten, die die Ileostomarückverlagerung *vor* Beginn der adjuvanten Therapie hatten (12,5 %). Gefolgt werden diese von den Patienten, bei denen *nach* Abschluß der adjuvanten Therapie eine Ileostomarückverlagerung durchgeführt wurde (21,2 %). Die höchste Komplikationsrate ergab sich in der Gruppe, bei denen die Ileostomarückverlagerung *während* der Chemotherapie durchgeführt wurde (42,9 %).

Eine Rückverlagerung des Stomas sollte also – sofern es dadurch nicht zu Verzögerungen in der Applikation der adjuvanten Therapie kommt - vor Beginn einer zytostatischen Therapie durchgeführt werden.

## 5.10 Adjuvante und neoadjuvante Therapie des nicht metastasierten Rektumkarzinoms

Die Daten der adjuvanten Therapie waren mit Hilfe der Datenquelle (chirurgische Krankenakte) nicht in vollständiger Weise zu ermitteln. Unter Hinzunahme der Daten des Tumorzentrums der Universität Würzburg gelang es, Informationen über einen Großteil der Patienten zu erlangen. Diese Daten können jedoch nicht dem Anspruch der Vollständigkeit genügen. Patienten, die nur in der Würzburger Universitätsklinik operiert, nicht aber adjuvant therapiert wurden, sind nicht repräsentiert.

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten lauten:

- Eine neoadjuvante / adjuvante Therapie im Stadium UICC 1 nach R0 Resektion ist nicht indiziert.
- Eine neoadjuvante Radio / Radiochemotherapie ist im Stadium UICC 2 und 3 indiziert.
- Bei Patienten im UICC-Stadium 2 und 3, bei denen keine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt wurde, ist eine adjuvante Radiochemotherapie indiziert.
- Im Stadium UICC 4 ist eine präoperative Radiochemotherapie erforderlich.
- Standard für die adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms ist die kombinierte Radiochemotherapie. Eine Indikation für eine alleinige (adjuvante) Chemo- oder Radiotherapie beim Rektumkarzinom besteht nicht. Eine Ausnahme stellt nur die Kontraindikation gegen eine der beiden Therapieformen dar.

Eine neoadjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie bei Patienten im Stadium UICC 2 und 3 wurde bei 81 % der in Würzburg operierten Patienten nachweislich durchgeführt. Im Stadium T3/4 N0-2 ist eine neoadjuvante Radiatio, bzw. Radiochemotherapie zur Reduktion der Lokalrezidivrate laut Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft immer indiziert<sup>66, 131</sup>. Einen Nachweis einer adjuvanten Therapie gibt es für 67 % dieser Würzburger Patienten. Von 73 auswertbaren Patienten in diesem Stadium wurde bei 49 Patienten eine neoadjuvante Therapie dokumentiert. Insgesamt sind adjuvante Therapien von 45 % der in Würzburg operierten Patienten bekannt.

Trotz der Empfehlungen wird der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium UICC 2 nach R0 Resektion diskutiert. Unumstritten ist, daß ein Teil der

Patienten durch die alleinige operative Therapie bereits geheilt ist. Bei Behandlung nach den Leitlinien werden diese aber dennoch der Toxizität und Belastung einer Chemotherapie ausgesetzt. Andere Patienten haben bereits okkulte Mikrometastasen, welche, ohne adjuvante Behandlung, unweigerlich zu einem Fortschreiten der Erkrankung führen.

Die „Gastrointestinal Tumor Study Group“ (GITSG) untersuchte 1985 an über 7000 Patienten nach kurativer R0 Resektion eines Dukes B (= UICC 2) und Dukes C (= UICC 3) Rektumkarzinoms den Stellenwert einer adjuvanten Therapie gegenüber einem abwartenden Vorgehen. Die Studie wurde wegen eindeutigen Vorteils der adjuvanten Therapie abgebrochen. In diesem Studienarm war es zu signifikant geringerer Rezidiven gekommen<sup>132, 133</sup>. Zu dieser Studie muß jedoch bemerkt werden, daß sie vor der regelhaften Einführung der TME durchgeführt wurde. Eine dänische Studie aus dem Jahr 2001 konnte aber ebenfalls eine signifikant geringere Lokalrezidivrate für adjuvant behandelte Patienten im Stadium T3N0 (UICC 2) nachweisen (2,4 % vs. 8,2 %) <sup>65</sup>. Folglich wird in den Leitlinien der deutschen Krebshilfe eine adjuvante Therapie für Patienten im Stadium UICC 2 empfohlen. Insbesondere in den U.S.A. wird jedoch nach wie vor diskutiert, ob erst ab dem Stadium UICC 3 eine adjuvante Radio-Chemotherapie durchgeführt werden soll. Nicht nur die Akuttoxizität, sondern auch die langfristige, karzinogene Wirkung von Radiochemotherapien gehen dabei in die Überlegungen mit ein. Gegen die adjuvante Behandlung im Stadium UICC 2 spricht beispielhaft eine Untersuchung von Mac Farlane et al., der eine Rezidivhäufigkeit von nur 4 % nach TME ohne adjuvante Therapie über einen Beobachtungszeitraum von 13 Jahren beschreibt<sup>50</sup>. Bis zum Abschluß der Diskussion sollte eine adjuvante Therapie leitliniengerecht ab dem Stadium UICC 2 durchgeführt werden.

### **5.11 Lokalrezidive**

In den letzten Jahren konnte durch Verbesserungen der chirurgischen Techniken (z.B. totale mesorektale Exzision) die lokale Rezidivrate an spezialisierten Zentren auf unter 10 % gesenkt werden. Die Rezidivrate der 179 untersuchten Patienten-akten in Würzburg betrug sogar lediglich 6,7 %. Sie befindet damit im Bereich der in der Literatur beschriebenen aktuellen Häufigkeiten<sup>65</sup>.

## 5.12 5-Jahres-Überleben

Die vorliegenden Kaplan-Meier Kurven wurden mit Hilfe des Würzburger Tumorzentrums erstellt, so konnten zusätzliche Überlebensdaten von Patienten von 1990 bis 2004 gewonnen werden. Die in der Literatur vom National Cancer Data Base Report beschriebenen 5-Jahres-Überlebensraten von über 98 500 Patienten mit Rektumkarzinom aus den Jahren 1985-95 werden dabei in Würzburg übertroffen<sup>92</sup>. Nationale Vergleichsdaten von über 8000 Patienten aus den Jahren 1988-2006 des Tumorregisters München liegen leicht oberhalb der Würzburger Daten. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt nach Aufschlüsselung nach UICC Stadien in Würzburg im Stadium 1 bei 78 %, in München bei 83,1 %, der National Cancer Data Base Report beschreibt für dieses Stadium eine Überlebensrate von nur 72 %. Im Stadium UICC 2 liegt diese sogar nur bei 52 %, in Würzburg bei 60 %, in München bei 68,8 %. Auch im Stadium 3 sind die Würzburger und Münchner Überlebensraten den amerikanischen überlegen. O'Connell beschreibt hier nur eine Rate von 37 %, in Würzburg beträgt sie 48 %, in München 50 %. Lediglich im Stadium 4 sind die Würzburger und amerikanischen 5 Jahres-Überlebensraten mit ca. 4 % auf einem vergleichbaren Niveau (München 8,7 %). Einschränkungen in der Vergleichbarkeit bestehen in der unterschiedlichen Einteilung von Kolon- und Rektumtumoren in Europa und den USA, auf die bereits im obigen Text eingegangen wurde, sowie in den leicht divergenten Beobachtungszeiträumen, in welchen sich die in der Einleitung beschriebenen Fortschritte der letzten Zeit in der Behandlung des Rektumkarzinoms widerspiegeln.

### **5.13 Qualitätsmanagement**

Qualitätsmanagement im ärztlichen Bereich hat das Ziel, mit einer wirtschaftlich effizienten Arbeitsweise die qualitativ beste Versorgung der Patienten sicherzustellen. Ein gutes Qualitätsmanagement hilft eventuelle Schwächen aufzudecken, bzw. qualitätsverbessernde Maßnahmen zu erkennen, diese weiter fort zu entwickeln und die Ergebnisse und Schlussfolgerungen in den klinischen Alltag zu integrieren. Die Festlegung von allgemeingültigen Qualitätsindikatoren und eine ausreichende Dokumentation sind hierfür die Grundlage. Hohe Qualität bedeutet, insbesondere in der kolorektalen Chirurgie, ein hohes Maß an Wirtschaftlichkeit. Gelingt es, durch ein geeignetes Qualitätsmanagement Komplikationen zu minimieren und Abläufe zu optimieren, so ist dies ein direkter Beitrag zu den Sparzwängen, die bereits heute und in Zukunft zunehmend das ärztliche Handeln beeinflussen.

Die gewonnenen Daten in der vorgelegten Arbeit geben einen Überblick über die Behandlung von insgesamt 478 Patienten, die von 1990 bis 2004 in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg an einem Rektumkarzinom behandelt wurden. Die dazu erstellte Eingabemaske (Access) ist geeignet, zukünftig Patienten umfassend in diese Datenbank aufzunehmen und die neu gewonnenen Daten mit den bestehenden zu vergleichen. Die erstellte Datenbank stellt eine Referenzdatenbank für künftige Untersuchungen und somit einen Beitrag zur Qualitätssicherung dar.

## 6. Zusammenfassung

Grundlage dieser Arbeit bilden Daten aus den Krankenakten von 179 Patienten, die von 1990 bis 2004 in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg an einem Rektumkarzinom operiert wurden. Es ist gelungen, durch Akteneinsicht und Hinzunahme von Daten aus dem klinikinternen Tumorregister vollständige Datensätze zu gewinnen. Es wurde eine umfassende Datenbank aufgebaut, mit der aussagekräftige Auswertungen durchgeführt werden können. Die erstellte Datenbank enthält eine grafische Eingabemaske, mit der zukünftig alle für die Behandlung des Rektumkarzinoms relevanten Daten übersichtlich eingegeben werden können.

Im Würzburger Kollektiv waren die männlichen Patienten in geringem Maße überrepräsentiert. Die prätherapeutischen Tumorstadien des Kollektivs entsprachen in ihrer Verteilung den in der Literatur beschriebenen Kollektiven. Die rektale Endosonographie in Würzburg lag in der Genauigkeit unter den Vergleichswerten. Onkochirurgische Standards wurden weitestgehend eingehalten. Die Lokalrezidivrate lag mit 6,25 % bei den R0 resezierten Patienten unterhalb, die 5-Jahresüberlebensraten im Bereich der Vergleichsdaten. Bei den Patienten, deren temporäres Ileostoma vor Beginn der adjuvanten Chemotherapie zurückverlegt werden konnte, traten weniger Komplikationen auf als bei den Patienten, die die Stomarückverlagerung nach der adjuvanten Therapie erhielten. Eine Rückverlagerung eines temporären Ileostomas vor Beginn einer Chemotherapie kann auf Grund der eindeutigen Datenlage empfohlen werden. Insgesamt ist die stomabedingte Komplikationsrate in Würzburg im Vergleich gering.

Die Krankenhausverweildauer der Patienten liegt leicht unterhalb des Bundesdurchschnitts. In Zeiten der DRG basierten Krankenhausfinanzierung stellt dies ein wichtiges Kriterium dar.

Die vorgelegte Arbeit zeigt, daß sich die Behandlungssituation von Rektumkarzinompatienten in Würzburg auf einem in der nationalen und internationalen Fachliteratur beschriebenen Niveau befindet. Die Chirurgische Universitätsklinik Würzburg wird ihrer Aufgabe und ihrem Anspruch als Zentrum der Kolon- und Rektumkarzinomchirurgie gerecht.

## 7. Literatur

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
3. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1276-99.
4. Stewart B, Kleihues P. *World Cancer report*. Lyon. IARC Press 1990;100.
5. Shirasawa S, Furuse M, Yokoyama N, Sasazuki T. Altered growth of human colon cancer cell lines disrupted at activated Ki-ras. *Science* 1993;260:85-8.
6. Dong SM, Traverso G, Johnson C, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:858-65.
7. Russo A, Bazan V, Iacopetta B, Kerr D, Soussi T, Gebbia N. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7518-28.
8. Kirsch DG, Kastan MB. Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis. *J Clin Oncol* 1998;16:3158-68.
9. Bian Y, Caldes T, Wijnen J, et al. TGFBR1\*6A may contribute to hereditary colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3074-8.
10. Gupta RA, Brockman JA, Sarraf P, Willson TM, DuBois RN. Target genes of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in colorectal cancer cells. *J Biol Chem* 2001;276:29681-7.
11. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:587-94.
12. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995;6:164-79.
13. Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol* 2000;18:1967-79.
14. Kim PJ, Plescia J, Clevers H, Fearon ER, Altieri DC. Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Lancet* 2003;362:205-9.
15. Fodde R, Kuipers J, Rosenberg C, et al. Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability. *Nat Cell Biol* 2001;3:433-8.
16. Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology* 1995;109:1685-99.
17. Lynch HT, Smyrk TC. Identifying hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1537-8.
18. Hagymasi K, Tulassay Z. [Inflammatory bowel disease and colorectal cancer]. *Orv Hetil* 2006;147:1977-82.
19. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA* 2004;291:585-90.
20. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609-14.
21. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:525-33.
22. Food, Nutrition and Prevention of Cancer: a global perspective. In: American Institute of Cancer Research. Washington: WCRF;AICR; 1997.

23. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998;129:517-24.
24. Wei EK, Giovannucci E, Selhub J, Fuchs CS, Hankinson SE, Ma J. Plasma vitamin B6 and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:684-92.
25. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-96.
26. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA* 2005;293:86-9.
27. Mao Y, Pan S, Wen SW, Johnson KC. Physical inactivity, energy intake, obesity and the risk of rectal cancer in Canada. *Int J Cancer* 2003;105:831-7.
28. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
29. Grant EC. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:2417-9; author reply -9.
30. Pedersen A, Johansen C, Gronbaek M. Relations between amount and type of alcohol and colon and rectal cancer in a Danish population based cohort study. *Gut* 2003;52:861-7.
31. Ye W, Romelsjo A, Augustsson K, Adami HO, Nyren O. No excess risk of colorectal cancer among alcoholics followed for up to 25 years. *Br J Cancer* 2003;88:1044-6.
32. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR. Cigarette smoking and colorectal carcinoma mortality in a cohort with long-term follow-up. *Cancer* 2004;100:288-93.
33. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:725-31.
34. Reid FD, Mercer PM, Harrison M, Bates T. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:160-9.
35. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg* 1982;69:414-6.
36. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;128:819-24.
37. Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, et al. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Intern Med* 2001;40:987-92.
38. Bini EJ, Park J, Francois F. Use of flexible sigmoidoscopy to screen for colorectal cancer in HIV-infected patients 50 years of age and older. *Arch Intern Med* 2006;166:1626-31.
39. Jackman RJ, Mayo CW. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1951;93:327-30.
40. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-32.
41. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000;355:1211-4.

42. Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, Miller DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1311-8.
43. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
44. Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data. *Am J Gastroenterol* 2006;101:380-4.
45. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005;365:305-11.
46. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:230-6.
47. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:55-9.
48. Church JM, Gibbs P, Chao MW, Tjandra JJ. Optimizing the outcome for patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:389-402.
49. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-6.
50. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-60.
51. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995;181:335-46.
52. Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World J Surg* 1997;21:728-32.
53. Wibe A, Eriksen MT, Syse A, Myrvold HE, Soreide O. Total mesorectal excision for rectal cancer--what can be achieved by a national audit? *Colorectal Dis* 2003;5:471-7.
54. Vernava AM, 3rd, Moran M, Rothenberger DA, Wong WD. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:333-6.
55. Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, et al. Outcome after proctectomy for rectal cancer in Department of Veterans Affairs Hospitals: a report from the National Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg* 1998;228:64-70.
56. Buess G, Kipfmuller K, Hack D, Grussner R, Heintz A, Junginger T. Technique of transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endosc* 1988;2:71-5.
57. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2000;43:1064-71; discussion 71-4.
58. Lee W, Lee D, Choi S, Chun H. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer. *Surg Endosc* 2003;17:1283-7.
59. Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Ann Surg* 2005;242:472-7; discussion 7-9.
60. Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P, Buie D, Madoff RD, Rothenberger DA. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg* 2000;231:345-51.

61. Madbouly KM, Remzi FH, Erkek BA, et al. Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: should we be concerned? *Dis Colon Rectum* 2005;48:711-9; discussion 9-21.
62. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, Feliciotti F. Long-term results of patients with pT2 rectal cancer treated with radiotherapy and transanal endoscopic microsurgical excision. *World J Surg* 2002;26:1170-4.
63. Bosset JF, Mantion G, Lorchel F, et al. Adjuvant and neoadjuvant radiation therapy for rectal cancer. *Semin Oncol* 2000;27:60-5.
64. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
65. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
66. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-304.
67. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36:564-72.
68. Emami B, Pilepich M, Willett C, Munzenrider JE, Miller HH. Effect of preoperative irradiation on resectability of colorectal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1295-9.
69. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-7.
70. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1407-18.
71. Schuller J, Cassidy J, Dumont E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;45:291-7.
72. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-33.
73. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114:7-14.
74. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:666-9.
75. Marusch F, Koch A, Schmidt U, et al. [Importance of rectal extirpation for the therapy concept of low rectal cancers]. *Chirurg* 2003;74:341-51; discussion 51-2.
76. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986;57:1866-70.
77. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991;84:575-8.

78. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3039-45.
79. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program In: National Cancer Institute [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov); 2007.
80. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;48:812-5.
81. Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R, et al. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand* 1990;156:163-6.
82. Chen HS, Sheen-Chen SM. Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1093-9.
83. Faivre J. [Endoscopic monitoring after excision of colorectal cancer]. *J Chir (Paris)* 1997;134:283-5.
84. Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H, et al. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 2002;123:24-32.
85. Hunerbein M. Endorectal ultrasound in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2003;5:402-5.
86. Liersch T, Langer C, Jakob C, et al. [Preoperative diagnostic procedures in locally advanced rectal carcinoma (> or =T3 or N+). What does endoluminal ultrasound achieve at staging and restaging (after neoadjuvant radiochemotherapy) in contrast to computed tomography?]. *Chirurg* 2003;74:224-34.
87. Mackay SG, Pager CK, Joseph D, Stewart PJ, Solomon MJ. Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *Br J Surg* 2003;90:346-50.
88. Beynon J, Mortensen NJ, Foy DM, Channer JL, Rigby H, Virjee J. Preoperative assessment of mesorectal lymph node involvement in rectal cancer. *Br J Surg* 1989;76:276-9.
89. Glaser F, Layer G, Zuna I, van Kaick G, Schlag P, Herfarth C. [Preoperative assessment of perirectal lymph nodes by ultrasound]. *Chirurg* 1990;61:587-91.
90. Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:770-5.
91. Marusch F, Koch A, Schmidt U, et al. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2002;34:385-90.
92. Jessup JM, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on patterns of care for adenocarcinoma of the rectum, 1985-95. *Cancer* 1998;83:2408-18.
93. Goldstein NS, Soman A, Sacksner J. Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between in vivo and in vitro measurements. The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage. *Am J Clin Pathol* 1999;111:349-51.
94. Kwok SP, Lau WY, Leung KL, Liew CT, Li AK. Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1996;83:969-72.

95. Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Fujimoto K, Uchida T, Okuno K. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg* 1997;184:584-8.
96. Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J, Sheahan K, Hyland JM. Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:1112-5.
97. Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995;82:1031-3.
98. Andreola S, Leo E, Belli F, et al. Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:25-9.
99. Dehni N, Parc R, Church JM. Colonic J-pouch-anal anastomosis for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:667-75.
100. Hallbook O, Sjodahl R. Comparison between the colonic J pouch-anal anastomosis and healthy rectum: clinical and physiological function. *Br J Surg* 1997;84:1437-41.
101. Hida J, Yasutomi M, Fujimoto K, et al. Functional outcome after low anterior resection with low anastomosis for rectal cancer using the colonic J-pouch. Prospective randomized study for determination of optimum pouch size. *Dis Colon Rectum* 1996;39:986-91.
102. Lin JK, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, Chen WS, Lin TC. Comparison between straight and J-pouch coloanal anastomoses in surgery for rectal cancer. *Surg Today* 2002;32:487-92.
103. Machado M, Nygren J, Goldman S, Ljungqvist O. Similar outcome after colonic pouch and side-to-end anastomosis in low anterior resection for rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2003;238:214-20.
104. Z'Graggen K, Maurer CA, Birrer S, Giachino D, Kern B, Buchler MW. A new surgical concept for rectal replacement after low anterior resection: the transverse coloplasty pouch. *Ann Surg* 2001;234:780-5; discussion 5-7.
105. Furst A, Suttner S, Agha A, Beham A, Jauch KW. Colonic J-pouch vs. coloplasty following resection of distal rectal cancer: early results of a prospective, randomized, pilot study. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1161-6.
106. Barrier A, Martel P, Gallot D, Dugue L, Sezeur A, Malafosse M. Long-term functional results of colonic J pouch versus straight coloanal anastomosis. *Br J Surg* 1999;86:1176-9.
107. Ho YH, Brown S, Heah SM, et al. Comparison of J-pouch and coloplasty pouch for low rectal cancers: a randomized, controlled trial investigating functional results and comparative anastomotic leak rates. *Ann Surg* 2002;236:49-55.
108. Karanjia ND, Corder AP, Holdsworth PJ, Heald RJ. Risk of peritonitis and fatal septicaemia and the need to defunction the low anastomosis. *Br J Surg* 1991;78:196-8.
109. Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1994;81:1224-6.
110. Law WL, Chu KW, Choi HK. Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision. *Br J Surg* 2002;89:704-8.

111. Rullier E, Le Toux N, Laurent C, Garrelon JL, Parneix M, Saric J. Loop ileostomy versus loop colostomy for defunctioning low anastomoses during rectal cancer surgery. *World J Surg* 2001;25:274-7; discussion 7-8.
112. Moran B, Heald R. Anastomotic leakage after colorectal anastomosis. *Semin Surg Oncol* 2000;18:244-8.
113. Hallbook O, Matthiessen P, Leinskold T, Nystrom PO, Sjodahl R. Safety of the temporary loop ileostomy. *Colorectal Dis* 2002;4:361-4.
114. Bakx R, Busch OR, Bemelman WA, Veldink GJ, Slors JF, van Lanschot JJ. Morbidity of temporary loop ileostomies. *Dig Surg* 2004;21:277-81.
115. Park JJ, Del Pino A, Orsay CP, et al. Stoma complications: the Cook County Hospital experience. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1575-80.
116. Gooszen AW, Geelkerken RH, Hermans J, Lagaay MB, Gooszen HG. Temporary decompression after colorectal surgery: randomized comparison of loop ileostomy and loop colostomy. *Br J Surg* 1998;85:76-9.
117. O'Toole GC, Hyland JM, Grant DC, Barry MK. Defunctioning loop ileostomy: a prospective audit. *J Am Coll Surg* 1999;188:6-9.
118. Kairaluoma M, Rissanen H, Kultti V, Mecklin JP, Kellokumpu I. Outcome of temporary stomas. A prospective study of temporary intestinal stomas constructed between 1989 and 1996. *Dig Surg* 2002;19:45-51.
119. Sjodahl R, Anderberg B, Bolin T. Parastomal hernia in relation to site of the abdominal stoma. *Br J Surg* 1988;75:339-41.
120. Shellito PC. Complications of abdominal stoma surgery. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1562-72.
121. Leenen LP, Kuypers JH. Some factors influencing the outcome of stoma surgery. *Dis Colon Rectum* 1989;32:500-4.
122. Carlsen E, Bergan A. Technical aspects and complications of end-ileostomies. *World J Surg* 1995;19:632-6.
123. Thalheimer A, Bueter M, Kortuem M, Thiede A, Meyer D. Morbidity of temporary loop ileostomy in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1011-7.
124. Mosdell DM, Doberneck RC. Morbidity and mortality of ostomy closure. *Am J Surg* 1991;162:633-6; discussion 6-7.
125. Roe AM, Prabhu S, Ali A, Brown C, Brodribb AJ. Reversal of Hartmann's procedure: timing and operative technique. *Br J Surg* 1991;78:1167-70.
126. Demetriades D, Pezikis A, Melissas J, Parekh D, Pickles G. Factors influencing the morbidity of colostomy closure. *Am J Surg* 1988;155:594-6.
127. Rosen HR, Schiessel R. [Loop enterostomy]. *Chirurg* 1999;70:650-5.
128. Gohring U, Lehner B, Schlag P. [Ileostomy versus colostomy as temporary deviation stoma in relation to stoma closure]. *Chirurg* 1988;59:842-4.
129. Hesp WL, Lubbers EJ, de Boer HH, Hendriks T. Anastomotic insufficiency in small bowel surgery--incidence and treatment. *Langenbecks Arch Chir* 1986;368:105-11.
130. Khoo RE, Cohen MM, Chapman GM, Jenken DA, Langevin JM. Loop ileostomy for temporary fecal diversion. *Am J Surg* 1994;167:519-22.
131. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008-15.
132. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985;312:1465-72.

133. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 1999;17:1349-55.

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. D. Meyer für die Überlassung des Dissertationsthemas. Insbesondere möchte ich mich für die hervorragende Betreuung bedanken.

Herrn Professor Dr. M. Scheurlen danke ich herzlich für die Übernahme des Koreferats.

Herrn Dr. A. Thalheimer danke ich für die hilfreichen Ratschläge und Korrekturen beim Verfassen der Dissertation.

Frau Greb danke ich für Ihre Mithilfe bei der Datenerhebung.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Klaus Martin Kortüm  
Geburtsdatum/ -ort: 22.09.1978 in Stuttgart  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig  
Eltern: Dr. Klaus Kortüm (Gastroenterologe)  
Rita Kortüm (Apothekerin)

### Schulbildung:

1985 -1989 Goethe-Grundschule, Asperg  
1989 -1998 Friedrich-List-Gymnasium, Asperg

### Zivildienst:

1998 – 1999 Ausbildung zum Rettungssanitäter beim DRK,  
Ludwigsburg

### Hochschulbildung:

1999-2000 Studium der Humanmedizin  
an der Université de Franche-Comté, Besancon,  
Frankreich  
2000-2006 Studium der Humanmedizin  
an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität,  
Würzburg  
2002 Ärztliche Vorprüfung  
2003 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
2005 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
2005/06 Praktisches Jahr:  
- Chirurgie, Universitätsklinik Würzburg  
- Radiologie, Universitätsspital Basel (Schweiz)  
- Innere Medizin, Hämatologie, Universitätsklinik  
Würzburg  
2006 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Beruflicher Werdegang:

Seit 2006 Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik und  
Poliklinik II der Universität Würzburg  
(Prof. Dr. Einsele), Hämatologie / Onkologie