

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie,  
Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. M. K. Schilling

**Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms  
der Jahre 2002 bis 2006  
an der Universitätsklinik des Saarlandes**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2011

vorgelegt von: Senta Klein

geb. am: 02.04.1981 in Temeschburg

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>7</b>
1.1	Zusammenfassung.....	7
1.2	Summary .....	8
<b>2</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>10</b>
2.1	Historischer Überblick über die Chirurgie des Rektumkarzinoms .....	10
2.2	Epidemiologie .....	12
2.3	Ätiologie.....	13
2.4	Anatomie und Metastasierung.....	16
2.5	TNM- Klassifikation .....	17
2.6	Klinik und Diagnose.....	21
2.7	Operative Therapie.....	23
2.8	Postoperative Komplikationen .....	26
2.9	Chemo- und Strahlentherapie.....	27
2.10	Nachsorge.....	28
<b>3</b>	<b>Material und Methodik</b> .....	<b>30</b>
3.1	Operationsmethoden bei Rektumkarzinomen .....	30
3.2	Studiendesign .....	32
3.3	Statistische Analysen.....	33
3.4	Zielsetzung der Arbeit.....	34
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>35</b>
4.1	Biometrische Daten .....	35
4.2	Komorbidität .....	36
4.3	Symptomatik .....	37
4.4	diagnostische Untersuchungen .....	38
4.5	Tumorlokalisation .....	38
4.6	Doppelkarzinom und Metastasen .....	39
4.7	Neoadjuvante Radiochemo-Therapie .....	39
4.8	Präoperative Bestimmung der Tumormarker .....	40
4.9	Präoperative Bestimmung von Labor-Parametern .....	41
4.10	Operationstechnik.....	42
4.11	Operationsdauer .....	43
4.12	Multiviscerale Resektionen .....	43
4.13	Intraoperative Maßnahmen .....	43

4.14	Perioperative Gabe von Blutprodukten .....	45
4.15	Status des Operateurs .....	48
4.16	UICC - Verteilung .....	49
4.17	Histologisches T- Stadium .....	50
4.18	N-Stadium .....	50
4.19	M-Stadium.....	51
4.20	Histologisches Präparat .....	52
4.21	Radikalität der Operation .....	52
4.22	Grading.....	53
4.23	Aufenthalt ICU .....	53
4.24	Komplikationen.....	54
4.25	Perioperative Mortalität.....	54
4.26	Nachsorge.....	55
4.27	Rezidive.....	56
4.28	Beeinflussung des Langzeitüberlebens .....	57
4.29	Ergebnisse des Langzeitüberlebens.....	64
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>65</b>
5.1	Biometrische Daten .....	65
5.2	Symptomatik und präoperative Diagnostik.....	65
5.3	Tumorlokalisierung und histopathologische Untersuchung.....	66
5.4	Operation und perioperative Komplikationen.....	67
5.5	Multiviscerale Resektionen, synchrone Metastasen und Rezidive .....	71
5.6	Überleben .....	72
<b>6</b>	<b>Fragebogen zur Nachsorge.....</b>	<b>72</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>74</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>75</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Chronologische Übersicht über die Chirurgie des Rektumkarzinoms.....	12
Tabelle 2: UICC-Klassifikation des Rektumkarzinoms.....	20
Tabelle 3: Nachsorgeempfehlung für Patienten mit Rektumkarzinom Stadium UICC II/III ..	29
Tabelle 4: Beziehung zwischen ASA-Status, Alter und BMI.....	35
Tabelle 5: Geschlechtsspezifische Unterschiede im Hinblick auf biometrische Daten.....	36
Tabelle 6: Komorbidität in Abhängigkeit vom Alter.....	37
Tabelle 7: Beziehung zwischen T-Stadium und Symptomatik.....	37
Tabelle 8: Beziehung zwischen N-Stadium und Symptomatik.....	37
Tabelle 9: Beziehung zwischen M-Stadium und Symptomatik.....	38
Tabelle 10: Tumorlokalisation in Abhängigkeit vom Rektumdrittel.....	38
Tabelle 11: Lokalisation des Zweittumors bei n = 19 Patienten.....	39
Tabelle 12: Verteilungsmuster synchroner Metastasen bei n = 51 Patienten .....	39
Tabelle 13: Tendenz der neoadjuvanten Radiochemo-Therapie.....	40
Tabelle 14: Tumormarker bei synchronen Metastasen .....	40
Tabelle 15: Tumormarker und UICC .....	41
Tabelle 16: Hb-Werte im Verlauf .....	41
Tabelle 17: Anteil Hb <10.....	41
Tabelle 18: Einfluss des Hb auf Aufenthaltsdauer ICU und gesamt.....	42
Tabelle 19: Operationsmethoden .....	42
Tabelle 20: Bezug von OP-Methode zu OP-Dauer, Blutverlust und EK-Gabe.....	42
Tabelle 21: multiviscerale Resektionen .....	43
Tabelle 22: Wahrscheinlichkeit einer Stoma-Anlage in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation .....	44
Tabelle 23: Verhältnis von Anastomose zu Stoma-Anlage .....	44
Tabelle 24: Prozentualer Anteil der PDK-Anlagen.....	45
Tabelle 25: Transfusion von EK´s .....	45
Tabelle 26: EK-Gabe in Abhängigkeit vom Hb.....	45
Tabelle 27: Anzahl EK´s in Abhängigkeit vom Hb.....	46
Tabelle 28: intraoperative EK-Gabe in Abhängigkeit vom Hb.....	46
Tabelle 29: Anzahl intraoperativer EK´s in Abhängigkeit vom Hb.....	46
Tabelle 30: postoperative EK-Gabe in Abhängigkeit vom Hb .....	46
Tabelle 31: Anzahl postoperativer EK´s in Abhängigkeit vom Hb .....	46
Tabelle 32: Transfusion von TK´s .....	47
Tabelle 33: Transfusion von FFP´s .....	47

Tabelle 34: FFP-Gabe in Abhängigkeit vom Hb .....	47
Tabelle 35: Anzahl FFP in Abhängigkeit vom Hb.....	47
Tabelle 36: FFP-Gabe postoperativ in Abhängigkeit vom Hb.....	48
Tabelle 37: Anzahl FFP postoperativ in Abhängigkeit vom Hb.....	48
Tabelle 38: Vergleiche bezüglich des Status des Operateurs.....	49
Tabelle 39: UICC-Verteilung.....	49
Tabelle 40: T-Stadien im Patientengut.....	50
Tabelle 41: N-Stadien im Patientengut .....	50
Tabelle 42: korrekte Ermittlung des LK-Status .....	51
Tabelle 43: Anzahl entfernter Lymphknoten .....	51
Tabelle 44: Bezug von N+ zu den T-Stadien .....	51
Tabelle 45: M-Stadien des Patientenguts .....	51
Tabelle 46: Bezug von M1 zu den T-Stadien.....	52
Tabelle 47: Bezug von M1 zu den N-Stadien .....	52
Tabelle 48: Häufigkeiten der Grading-Kategorien.....	53
Tabelle 49: Aufenthalt ICU von 2002-2006 .....	53
Tabelle 50: postoperative Komplikationen .....	54
Tabelle 51: perioperativ verstorbene Patienten, *Tod in der Klinik.....	55
Tabelle 52: durchgeführte Nachsorgeuntersuchungen .....	56
Tabelle 53: Rezidivlokalisierung.....	56
Tabelle 54: Faktoren ohne Einfluss auf das 5-Jahres-Langzeitüberleben.....	57
Tabelle 55: Sterbetafeln: Gesamtüberleben und UICC.....	64
Tabelle 56: Sterbetafeln: R1/R2, N+, LK-Ratio<0,4 .....	64

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Anteriore Rektumresektion.....	24
Abbildung 2: Gerade koloanale Anastomose und J-Pouch.....	24
Abbildung 3: Transverser Koloplasty-Pouch.....	25
Abbildung 4: Abdomino-perineale Rektumexstirpation.....	25
Abbildung 5: Operation nach Hartmann.....	25
Abbildung 6: Flußdiagramm zum Studiendesign.....	33
Abbildung 7: Überleben bei synchronen Metastasen.....	58
Abbildung 8: Überleben bei Vorliegen einer Peritonealkarzinose.....	58
Abbildung 9: Überleben nach Transfusionen.....	59
Abbildung 10: Überleben in Bezug auf das T-Stadium.....	60
Abbildung 11: Überleben in Bezug auf das N-Stadium.....	60
Abbildung 12: Überleben in Abhängigkeit von der LK-Ratio.....	61
Abbildung 13: Überleben in Abhängigkeit von UICC.....	61
Abbildung 14: Überleben bei einer R1 oder R2 - Resektion.....	62
Abbildung 15: Überleben bei Gefäßeinbruch des Tumors.....	62
Abbildung 16: Überleben bei Lymphgefäßeinbruch des Tumors.....	63
Abbildung 17: Überleben nach Durchführung einer multivisceralen Resektion.....	63

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung

Kolorektale Karzinome stellen bei Frauen die am zweithäufigsten diagnostizierten Karzinome dar. Bei Männern stehen sie, dicht hinter den Bronchialkarzinomen, an dritter Stelle. Die Inzidenz der kolorektalen Karzinome in Deutschland steigt, wobei das Saarland als Endemiegebiet hervorzuheben ist. Die chirurgische Resektion gilt nach wie vor als wichtigster Pfeiler in der Therapie der kolorektalen Karzinome. Die Arbeit schließt 321 Patienten (115 Frauen mit 35,8%, 206 Männer mit 64,2%) im Alter von  $64,5 \pm 0,6$  [30,1-89,7] Jahren ein, die sich aufgrund eines Rektumkarzinoms im Zeitraum von 2002 bis 2006 einer Rektumoperation im Universitätsklinikum des Saarlandes, Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie unterzogen. Untersucht wurde der peri- und postoperative Verlauf. Mit 49,5% (n = 159), wurde die tiefe anteriore Rektumresektion am häufigsten durchgeführt, gefolgt von der abdomino-perinealen Exstirpation mit 23,4% (n = 75). Die restlichen Patienten unterzogen sich mit 14% (n = 45) einer anterioren Resektion, mit 5,3% (n = 17) einer Diskontinuitätsresektion nach Hartmann, mit jeweils 1,3% (n = 4) einer Sigmaresektion sowie einer subtotalen Kolektomie und mit jeweils 0,6% (n = 2) einer Kolektomie, einer Proktokolektomie und einer interspinctären Resektion. Bei den restlichen 3,4% (n = 11) der Patienten wurde ein anderes Operationsverfahren gewählt. Durchschnittlich wurden pro Operation 14 Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht. Die perioperative Mortalität betrug 3,1% (n = 10). Insgesamt erlitten 98 Patienten (30,5%) eine oder mehrere postoperative Komplikationen, wobei insgesamt 124 aufgetretene Komplikationen dokumentiert wurden. Von diesen 124 aufgetretenen Fällen wurden 44 urologische Komplikationen verzeichnet (35,5%), 30 Wundinfekte (24,2%), 22 Anastomoseninsuffizienzen (17,8%), 11 Nachblutungen (8,8%), 8 kardiovaskuläre Komplikationen (6,5%), 5 Pneumonien (4%) sowie 4 neurologische Komplikationen (3,2%). Bezüglich der UICC-Klassifikation wurde das Stadium UICC III am häufigsten diagnostiziert: im Stadium UICC 0 befanden sich 50 der Patienten (15,6%), in UICC I 66 (20,6%), in UICC II 57 (17,8%), in UICC III 108 (33,6%) und in UICC IV 40 (12,5%). Im Rahmen des Follow-up's wurde der Schwerpunkt auf den postoperativen Verlauf, das Überleben und das Auftreten von Rezidiven gelegt. Eine komplette Nachsorge war bei 227 von 321 Patienten (70,7%) möglich, wobei das Nachsorgeintervall  $29,7 \pm 1,1$  [0,03-72,71]

Monate betrug. Von diesen 227 Patienten erkrankten 62 (27,3%) an mindestens einem Rezidiv, wobei die Leber bei 41(18,1%) und die Lunge bei 15(6,6%) Patienten befallen waren, und somit die häufigsten Rezidivlokalisationen darstellten. Die Lokalrezidivrate betrug 6,2% (14 Patienten). Bezüglich der Überlebensdauer konnten bei 311 Patienten Daten erhoben werden, zehn sind dem „lost for Follow-up“ zu zuordnen. Insgesamt zeigten die Patienten ein medianes Überleben von  $29,6 \pm 1,1$  [0,03 - 72,4] Monaten. Nach 12 Monaten lebten 80% der Patienten, nach 36 Monaten 70% und nach 60 Monaten noch 69%. Neben der UICC sind die Stadien N+, M+, T4, eine R1-oder R2-Resektion, eine LK-Ratio > 0,4, eine nachgewiesene Peritonealkarzinose sowie synchrone Metastasen, ein Gefäß- und Lymphgefäßeinbruch, Transfusionen und multiviscerale Resektionen als prognostisch ungünstige Faktoren zu sehen, die das Langzeitüberleben beeinflussen. Das Ergebnis von einem medianen 5-JÜL von 69% der Universitätsklinik des Saarlandes liegt über dem, welches in der internationalen Literatur angegeben ist. Das Follow-up ist jedoch mit Einschränkung zu sehen, da das Nachsorgeintervall auf maximal 6 Jahre beschränkt war, das Überleben ist somit zensiert.

## 1.2 Summary

Colorectal cancer represents the secondary most frequent type of cancer in Germany. In men, it is situated on the third grade, close behind lung cancer and in women it is placed on the second grade. The incidence of colorectal cancer in Germany is rising, whereas the majority cases can be found in Saarland. The surgical resection is still regarded as the most important pillar in the treatment of colorectal cancer. The paper includes 321 patients ( 115 woman with 35,8% and 206 men with 64,2%) at mean age of  $64,5 \pm 0,6$  [30,1-89,7] years, which had to undergo rectal surgery in the period from 2002 to 2006 in the Saarland University Hospital, at the Department of General-, Visceral-,Vascular- and Pediatric surgery. The peri- and postoperative course was reviewed. Low anterior Resection was performed most frequently with 49,5% (n = 159), followed by abdomino-perineal exstirpation of the Rectum with 23,4 % (n = 75). The remaining patients underwent Anterior Resection with 14 % (n = 45), Hartmann's procedure with 5,3 % (n= 17), followed by 1,3% (n= 4) with sigmoid resection and subtotal colectomie, and with 0,6% (n = 2) respectively colectomie, proktolectomie and interspincteric resection. The remaining 3,4 % (n = 11) of the patients received combined surgical procedures. Per surgery an average of 14 lymph nodes were removed and analysed histologically. The perioperative mortality was



3,1% (n = 10). 98 patients (30,5%) suffered from one or more postoperative complications, which occurred in 124 documented cases. The 124 cases enclosed 44 urologic complications (35,5%), 30 wound infections (24,4%), 22 anastomotic leakage (17,8%), 11 haemorrhages (8,8%), 8 cardiovascular complications (6,5%), 5 pneumonia (4%) and 4 neurological complications (3,2%). According to the UICC classification, the UICC stage III was the most frequently diagnosed stage: 50 patients were diagnosed in UICC stage 0 (15,6%), in UICC I 66 (20,6%), in UICC II 57 (17,8%), in UICC III 108 (33,6%) and in UICC IV 40 (12,5%). In the follow-up's, the focus has been set on the postoperative course, the survival and the incidence of relapses. Information regarding the incidence of relapses could be obtained from 227 out of 321 patients (70,7%). The follow-up interval was 26,4 [0,03-72,3] months. 62 (27,7%) of 227 patients had at least one recurrence, whereas the liver of 41 (18,1%) respectively the lung of 15 (6,6%) patients, were the most frequently affected organs. The local recurrence rate was 6,2% (14 patients). 10 of 321 patients (3,1%) were assigned to the "lost for Follow-up". The patients showed a median survival of  $29,6 \pm 1,1$  [0,03-72,4] months. After 12 month, 80% were still alive, after 36 month 70% and after 60 month 69%. Besides the UICC classification, the following factors have an significant impact on the survival rate: N+, M+, T4, R1 or R2 resection, lymph node ratio > 0, 4, peritoneal carcinosis, synchronone metastasis, vascular and lymphatic infiltration, transfusion and multivisceral resections. The result of this study indicates a median five year survival of 69% of patients treated in the Saarland University Hospital. These data indicates a higher survival rate than those published in international literature. The follow-up has to been seen with restrictions, because the follow-up interval was limited to a maximum of 6 years, therefore survival is censored.

## 2 Einleitung

### 2.1 Historischer Überblick über die Chirurgie des Rektumkarzinoms

Das Rektumkarzinom war schon den Ärzten im Altertum bekannt, galt aber bis in das letzte Jahrhundert als eine seltene und unheilbare Krankheit. Einen ersten Hinweis auf das Vorliegen eines Rektumkarzioms findet man bei Cornelius Nepos, der zu Cäsars Zeiten über ein Mastdarmlleiden seines Landsmannes Titus Atticus berichtete [32].

Eine eindeutigere Beschreibung stammt von Petroncellus, der im 11. Jahrhundert in der Ärzteschule von Salerno tätig war. Er lieferte eine ausführliche Beschreibung des Tumors, den er als Geschwulst bezeichnet, und legte die digitale rektale Untersuchung als entscheidendes Verfahren zur Erkennung des Tumors fest. In der Literatur des 16. Jahrhunderts findet man immer vereinzelt Berichte über Geschwulste am Mastdarm, unter anderem von Andreas Vesal, der sie in seinen anatomischen Studien beschrieb. Schultes beschrieb Anfang des 17. Jahrhunderts das erste Analspekulum, womit man das Rektum damals schon von innen inspizieren konnte [34]. Ruysch lieferte circa 100 Jahre später eine sehr detaillierte Beschreibung des Rektumkarzinoms und grenzte dieses bösartige Leiden von Hämorrhoiden ab [34]. Bayle teilte Ende des 18. Jahrhunderts die Erkrankung in drei Stadien ein: den symptomlosen Beginn, das schmerzhafte Stadium und Spätsymptome wie Stenosen und Blutungen [34]. Er sah das Leiden als unheilbar an, da Heilmaßnahmen wie Auskratzen oder Ätzen das Tumorwachstum nur verschlimmerten. Daher galt bis ins 18. Jahrhundert das „noli me tangere“ –Prinzip.

Der erste Chirurg, der 1726 auf operativem Weg versuchte, das Leiden zu heilen, war Palfyn aus Gent. 1826 führte Lisfranc die erste Exstirpation eines tumortragenden Mastdarmabschnittes mit perinealem Zugang durch. Mit dieser Methode konnten keine hochsitzenden Tumore erfasst werden, sie war jedoch bis in die 80er Jahre des 19. Jahrhunderts die einzige operative Möglichkeit. Um auch die oberen Tumore zu erreichen, fügte Kraske 1885 die Resektion des linken Kreuzbeinflügels hinzu. Czerny beschrieb Ende des 19. Jahrhunderts zusätzlich zum sakralen Vorgehen die Laparotomie, also ein abdomino-sakrales Verfahren. Miles erwähnte 1907 erstmals die kombinierte abdomino-perineale Rektumamputation mit Entfernung der Lymphbahnen. Kirschner befürwortete um 1923 die Anlage eines Anus abdominalis und bevorzugte das sakrale Verfahren. Dieses

hatte in einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren zwar eine höhere Rezidivrate als das abdominosakrale Vorgehen, letzteres zeigte aber eine primär höhere Mortalität.

Man konnte sich jedoch bis in die 50er Jahre nicht auf ein einheitliches Verfahren einigen.

Hartmann etablierte schließlich die Diskontinuitätsresektion für Tumore in der peritonealen Umschlagsfalte und des oberen Rektumdrittels. Diese Methode beinhaltet das Anlegen eines Anus praeter sowie den blinden Verschluss des Rektumstumpfes bei abdominellem Zugang. Standardisiert wurde die Rektumkarzinomchirurgie in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts durch Einführung der Antibiotika und der modernen Anästhesie, ebenso durch en-bloc-Resektion der Lymphabflußbahn. Dixon führte 1939 die tiefe anteriore Rektumresektion für Tumore des mittleren und unteren Drittels mit Erhalt der Sphinkterfunktion ein. Mit Erfindung von Klammernahtgeräten in den 70er Jahren durch Ravitch konnte sich die Methode weiter etablieren, da die Anastomosen zunehmend sicherer und technisch einfacher wurden [105].

Mitte der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts erlebte die Rektumchirurgie durch die von Heald entwickelte "Totale Mesorektale Excision" einen weiteren Durchbruch [44, 46]. Hierbei wird das gesamte perirektale Fettgewebe mitsamt Lymphknoten unter Schonung der umgebenden Nerven und Erhalt der perirektalen Hüllfaszie (Holy Plane) bis zum Beckenboden entfernt. Durch die Entfernung der mesorektalen Lymphknoten bei der Rektumresektion konnten die Lokalrezidivraten gesenkt werden. Erstmals war es durch die alleinige chirurgische Therapie möglich, Ergebnisse zu erzielen, wie sie in den Jahren zuvor nur durch die Kombination beschränkter chirurgischer Maßnahmen, sowie die adjuvante RCT erreicht werden konnten [44, 48]. Somit stellt die Chirurgie den Grundpfeiler in der interdisziplinären Therapie des Rektumkarzinoms dar.

Eine postoperative Radiochemotherapie wird ab einem T3 oder N+ Stadium empfohlen [124]. Zu unterscheiden ist die neoadjuvante RCT, die 6-8 Wochen vor der Operation durchgeführt wird mit dem Ziel des Downstagings. Diese Therapie ist derzeit als Standard anzusehen [64, 114].

Zeitraum	Name	Fortschritte
11. Jhd	Petroncellus	Einführung der rektal-digitalen Untersuchung
16. Jhd	Andreas Vesal	anatomische Beschreibungen von Mastdarmgeschwulsten
Anfang 17. Jhd	Schultes	Erfindung des Analspekulums
Ende 17. Jhd	Ruysch	Abgrenzung des KRK zu Hämorrhoiden
1726	Palfyn	erste Operation eines Rektumtumors
Ende 18. Jhd	Bayle	Einteilung des Rektumtumors in 3 Stadien
1826	Lisfranc	Exstirpation des Tumors mit perinealem Zugang
1885	Kraske	zusätzliche Resektion des linken Kreuzbeinflügels
Ende 19. Jhd	Czerny	abdomino-sakrales Verfahren
1907	Miles	abdomino-perineale Resektion
1923	Kirschner	Anlage eines Anus abdominalis
1939	Dixon	tiefe anteriore Resektion mit Sphinctererhalt
50er Jahre	Hartmann	Diskontinuitätsresektion
70er Jahre	Ravitsch	Erfindung von Klammergeräten
1986	Heald	Beschreibung der Holy Plane
ab 2000	Kapiteijn/Marijnen	neoadjuvante Radiochemo-Therapie

Tabelle 1: Chronologische Übersicht über die Chirurgie des Rektumkarzinoms

## 2.2 Epidemiologie

Kolorektale Karzinome stellen eine der häufigsten malignen Erkrankungen der westlichen Welt dar. Zu den Ländern, die eine hohe Inzidenz an kolorektalen Karzinomen aufweisen, zählen Nordamerika, Ozeanien und Europa. Dies ist unter anderem auf die Änderung der Lebensgewohnheiten durch die Industrialisierung zurück zu führen. In Asien, Afrika und Südamerika hingegen ist die Inzidenz niedrig [21]. Im EU-Vergleich erkrankten im Jahr 2004 in Deutschland die meisten Frauen. Länder mit niedrigeren Neuerkrankungsraten waren Polen, Schweden und Belgien [28]. Die Inzidenz der kolorektalen Karzinome in Deutschland steigt, wobei besonders im Saarland eine weit größere Anzahl nachgewiesen wurde als in anderen Bundesländern. In Deutschland erkrankten pro Jahr 37.000 Männer und 36.000 Frauen an einem kolorektalen Karzinom [70]. Im Saarland wurden in den Jahren 2004-2006 insgesamt 18860 Tumorerkrankungen diagnostiziert, mit einem Anteil von 54% Männern (10184) und 46% Frauen (8676) [2]. Von diesen Neuerkrankungen wurde bei den Männern mit 23,2% das Prostatakarzinom als häufigster Tumor diagnostiziert, gefolgt vom Bronchialkarzinom mit 16,8% und dem kolorektalen Karzinom mit 16,6%. Bei den Frauen stand das Mammakarzinom mit 28,5% aller diagnostizierten Tumore an erster Stelle,

gefolgt von kolorektalen Karzinomen mit 15,5% [2]. Im Jahr 2004 wurde im Saarland bei 570 Männern der Befund eines kolorektalen Tumors erhoben, im Jahr 2005 bei 551 und 2006 bei 561 Patienten. Unter den Frauen wurde 2004 in 487 Fällen die Diagnose eines kolorektalen Tumors gestellt, 2005 in 449 Fällen und im Jahr 2006 waren 409 Patientinnen betroffen [2]. Autopsiestudien von ARMINSKI et al. konnten zeigen, dass bei 1000 asymptomatischen Patienten im Alter von 70-79 Jahren in 8,3% neoplastische Veränderungen im Darm vorlagen. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche Erkrankungsrate wesentlich höher liegt [9]. 90% aller kolorektalen Karzinome werden nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert, wobei der Anteil an jüngeren Patienten mit Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr zunimmt [35]. Männer erkranken durchschnittlich einige Jahre früher als Frauen, das Durchschnittsalter liegt bei 69 bzw. 75 Jahren [2].

### 2.3 Ätiologie

Die Entstehung von Malignomen ist multifaktoriell bedingt. Kolorektale Karzinome entwickeln sich aus Epitheldysplasien, die ihrerseits durch Mutation von zwei oder mehreren Genen entstehen, die Zellproliferation, Differenzierung oder programmierten Zelltod regulieren. 90% aller Dysplasien treten in Form von Adenomen auf. Daraus entwickelt sich dann eine schrittweise ablaufende Adenom- (Dysplasie)-Karzinom-Sequenz, wobei die Mutationen in der Keimbahn-DNA überwiegend durch genotoxische Agenzien in der Umwelt bedingt sind [132]. Das Risiko der Karzinomentstehung steigt mit der Anzahl und der Größe der Adenome, dem Schweregrad der Dysplasie, dem histologischen Typ (am niedrigsten beim tubulären, am höchsten beim villösen Adenom) sowie mit dem Alter der Patienten [27, 68]. Obwohl alle Adenome entarten können, bilden sich nur aus einem geringen Teil tatsächlich invasive Karzinome mit einer langen Entwicklungsdauer von circa 10 Jahren [27, 42, 107]. Man unterscheidet exogene und endogene Risikofaktoren. Zu den exogenen zählen die Ernährung und ihre Abbauprodukte sowie die körperliche Aktivität des Menschen, zu den endogenen Familienanamnese und entzündliche Darmerkrankungen [49]:

- Ernährung

Es wird angenommen, dass fettreiche Nahrung als Risikofaktor für kolorektale Karzinome gilt, da durch den vermehrten Fettkonsum unter anderem auch vermehrt Gallensäuren in der Leber gebildet werden und diese im Darm umgewandelt werden zu sekundären

Gallensäuren und anderen toxischen Stoffwechselprodukten, die topisch zu einer Schädigung des Epithels führen, einen Proliferationsreiz auf die Schleimhaut ausüben und somit die Krebsentstehung fördern [33]. Auch der regelmäßige Konsum von Alkohol steht seit Jahren im Verdacht, fördernd auf die Karzinomentstehung zu wirken. Akhter et al. bestätigten, dass Alkohol mit dem Auftreten von Karzinomen im Rektum und distalen Kolon, nicht jedoch dem proximalen Kolon zusammenhängt [6]. Ebenso wurde ein erhöhtes Risiko bei viel Verzehr von rotem Fleisch nachgewiesen [23, 132]. In den aktuellen Leitlinien wird der Verzehr von viel Obst und Gemüse, sowie einer ausreichenden Menge an Folsäure empfohlen, da hierdurch die Häufigkeit der Adenom/Karzinom-Entstehung gesenkt wird. Ebenso wird auf den negativen Einfluss von viel Fett, rotem Fleisch und Alkohol hingewiesen [124].

- Körperliche Aktivität

Regelmäßige körperliche Aktivität senkt das Auftreten von kolorektalen Karzinomen [33], Adipositas und Immobilität hingegen erhöhen das Risiko der Karzinomentstehung [93]. Adams et al. konnten zeigen, dass ein steigender Body Mass Index (BMI) bei Männern, nicht jedoch bei Frauen, mit dem Auftreten von Kolonkarzinomen korreliert [5]. Adipositas hat keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten, jedoch weisen diese eine verlängerte Operationsdauer und eine längere Hospitalisierung auf [25, 42]. Zur Risikoreduktion eines kolorektalen Karzinoms sollten daher regelmäßig körperliche Aktivitäten durchgeführt sowie eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Personen angestrebt werden.

- Familienanamnese

Bei circa 10% der Erkrankten besteht eine erbliche Disposition [65]. Dazu zählen Polyposis-Syndrome wie die FAP (familiäre adenomatöse Polyposis) sowie auch Non-Polyposis-Syndrome wie die HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer). Bei der FAP handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutation im APC-Gen. Es ist eine obligate Präkanzerose, bei der Patienten bis zu 100 Adenome im Darm entwickeln. Die HNPCC zählt ebenfalls zu den autosomal-dominanten Keimbahnmutationen. Hierbei findet sich molekulargenetisch eine Mikrosatelliteninstabilität, die zu Mutationen auf der DNA der „mismatch-repair-Gene“ führt, von denen bereits mehrere identifiziert worden sind (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, MSH6). Folge der Mutation eines dieser Gene ist ein Ausfall des DNA-Reparatursystems

und es kann es zum Auftreten von HNPCC kommen. Mutationsträger weisen ein Risiko von 80% auf, im Laufe ihres Lebens ein kolorektales Karzinom zu entwickeln [63]. Somit ist die HNPCC die häufigste Form eines erblichen kolorektalen Karzinoms. Die Diagnose des HNPCC erfolgt durch Familienanamnese sowie molekularpathologische Untersuchungen, die Amsterdam- und Bethesda-Kriterien:

Amsterdam-Kriterien zur Diagnose des HNPCC [122]: Die Punkte 1-5 müssen erfüllt sein

1. mindestens drei Familienmitglieder mit kolorektalem Karzinom
2. mindestens zwei aufeinander folgende Generationen betroffen
3. ein Familienmitglied erstgradig verwandt mit den beiden anderen
4. ein Betroffener zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre
5. Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis

Bethesda-Kriterien zur Diagnose des HNPCC [108]: Ein Punkt muss erfüllt sein

1. Patienten mit Krebserkrankung in Familien, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen
2. Patienten mit zwei HNPCC-assoziierten Karzinomen, einschließlich synchroner und metachroner kolorektaler Karzinome oder assoziierter extrakolonischer Karzinome
3. Patienten mit kolorektalem Karzinom und einem erstgradig Verwandten mit kolorektalem oder assoziiertem extrakolonischen Karzinom und/oder einem kolorektalen Adenom; Diagnose einer kolorektalen Krebserkrankung im Alter < 45 Jahren, Diagnose eines Adenom im Alter < 40 Jahren
4. Patienten mit kolorektalem Karzinom oder Endometriumkarzinom diagnostiziert im Alter < 45 Jahren
5. Patienten mit rechtsseitigem Kolonkarzinom mit einem undifferenzierten Zelltyp in der Histopathologie diagnostiziert im Alter <45 Jahren
6. Patienten mit kolorektalem Karzinom vom Siegelring-Typ (>50% Siegelringzellen) diagnostiziert im Alter < 45 Jahren
7. Patienten mit Adenomen diagnostiziert im Alter < 40 Jahren

Patienten, die den Amsterdam-Kriterien unterliegen und sich einer Teilkolektomie unterzogen, weisen eine hohe Rate an Karzinomen und Adenomen mit hohem Entartungsrisiko auf. Somit ist die totale Kolektomie mit regelmäßigen endoskopischen Kontrollen die Therapie der Wahl [63].

- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Hierzu zählen die Colitis ulcerosa sowie der Morbus Crohn. Während bei der Colitis ulcerosa das Erkrankungsrisiko bedeutend erhöht ist, ist die Entwicklung eines Karzinoms bei Morbus Crohn eher eine seltene Komplikation und tritt oft erst nach langjährigem Krankheitsverlauf auf. Das relative Risiko, bei vorhandenem Morbus Crohn ein Karzinom zu entwickeln, ist 2-3fach höher. Das Risiko steigt jedoch allgemein mit der Ausdehnung und insbesondere der Dauer der Erkrankung [14, 123]. Da das kolorektale Karzinom die häufigste Todesursache bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen im Langzeitverlauf darstellt, ist eine regelmäßige endoskopische Untersuchung und histologische Aufarbeitung von Adenomen der wichtigste Schritt zur Früherkennung [43].

## 2.4 Anatomie und Metastasierung

Die Grenze zwischen Rektum und Kolon liegt in einer Höhe von 16 cm, gemessen ab der Anokutanlinie (AKL), ungefähr in Höhe des dritten Sakralwirbels [112]. Das Rektum wird in Drittel unterteilt:

- Unteres Drittel: 0-6 cm ab AKL
- Mittleres Drittel: 6-12 cm ab AKL
- Oberes Drittel: 12-16 cm ab AKL

Das Rektum wird von drei Arterien versorgt: der A.rectalis superior (aus der A.mesenterica inferior), der A.rectalis media (paarig, aus der A.iliaca interna) und der A.rectalis inferior (paarig, aus der A.pudenda interna) [78]. Der venöse Abfluß verläuft aus dem Plexus venosus rectalis entsprechend der Arterien: V.rectalis superior (zur V.portae), Vv. rectalis mediae und inferiores (zur V.cava inferior). Der arteriellen Verbindung zwischen A.mesenterica superior und A. mesenterica inferior, der Riolan-Anastomose, kommt bei Eingriffen am Kolon eine entscheidende Bedeutung zu [106].

Entsprechend der Gefäßversorgung orientiert sich der lymphatische Abfluß entlang der A. und V. rectalis superior (N.l. mesenterici inferiores), den Lymphknoten in der Beckenwand (N.l. iliaca interni) und der Leistenegend (N.l. inguinales superficiales). Das Rektum besitzt im Gegensatz zum Kolon jedoch relativ wenig Lymphgefäße.



Die Ausbreitung des Rektumkarzinoms erfolgt zunächst über lymphogene, später auch über hämatogene Metastasierung. Karzinome im oberen Drittel metastasieren vorwiegend in paraaortale Lymphknoten, die des mittleren Drittels zusätzlich in Lymphknoten der Beckenwand und Karzinome des unteren Drittels zusätzlich noch in inguinale Lymphknoten. Diese haben somit die schlechteste Prognose, da sie sich auf drei Metastasenstraßen ausbreiten können. Die hämatogene Metastasierung folgt dem venösen Abfluss: über die V.portae zur Leber und über die V.cava inferior zur Lunge. Somit metastasiert das Rektumkarzinom am häufigsten in Leber und Lunge, Nebennieren und Gehirn.

5-20% aller Patienten mit kolorektalem Karzinom entwickeln Lebermetastasen [84, 121]. Die operative Therapie ist hier die Methode der Wahl [129]. Eine simultane Resektion von kolorektalen Karzinomen und Lebermetastasen stellt ein sicheres und effizientes Therapieverfahren dar, da einerseits dem Patienten eine zweite Laparotomie mit eventuell auftretenden Komplikationen erspart wird, andererseits die Behandlungszeit verkürzt wird, während Mortalität und onkologisches Outcome identisch sind [61].

Die Lokalrezidivrate in Deutschland bei Patienten mit Rektumkarzinom liegt nach 5 Jahren bei 10,5%. Sie ist stadienabhängig und liegt im Stadium UICC I bei 5,9%, UICC II bei 9,1% und UICC III bei 16,3% [62]. Die Studie von Chan et al. zeigt, dass eine anteriore Lage des Rektumkarzinoms sich sowohl negativ auf die Lokalrezidivrate, als auch auf das Langzeitüberleben auswirkt [22].

## **2.5 TNM- Klassifikation**

Die Klassifikation der gastrointestinalen Tumore beinhaltet eine genaue Beschreibung der Tumorausbreitung und ist daher entscheidend für die Prognose der Patienten.

Am häufigsten wird die TNM-Klassifikation verwendet. Das T-Stadium gibt Auskunft über die Ausbreitung des Primärtumors, ob er wandüberschreitend ist und wenn ja, in welchem Ausmaß. Die Tumorgröße korreliert mit der Höhe des T-Stadiums [135]. Das N-Stadium bezieht sich auf die regionären Lymphknoten und gibt an, ob diese befallen sind oder nicht. Für ein korrektes pN-Stadium werden mindestens 12 Lymphknoten benötigt. Das M-Stadium gibt Auskunft über vorhandene Fernmetastasen des Primärtumors [127]:

#### T - Primärtumor:

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 kein Anhalt für einen Primärtumor
- Tis intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria (ohne feststellbare Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa)
- T1 Tumor infiltriert die Submukosa
- T2 Tumor infiltriert die Muscularis propria
- T3 Tumor infiltriert die Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
- T4 Tumor perforiert das viscerale Peritoneum oder infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
- T4a Tumor perforiert viszerale Peritoneum
- T4b Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

#### N - regionäre Lymphknoten:

- Nx regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN0 Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung von üblicherweise 12 Lymphknoten ohne Befund
- N1 Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
- N1a Metastase in 1 regionären Lymphknoten
- N1b Metastasen in 2-3 regionären Lymphknoten
- N1c Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht-peritonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
- pN1c Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und jedes Tumorknötchen sollte einzeln als Lymphknotenmetastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.
- N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
- N2a Metastasen in 4–6 regionären Lymphknoten
- N2b Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

#### M - Fernmetastasen:

- Mx das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen
- M1a Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten)
- M1b Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation wird noch der Differenzierungsgrad des Tumors angegeben, das Grading. Er wird nach Kriterien wie Drüsenbildung, Kernpolymorphien und Mitosen bestimmt und gibt Auskunft über die Malignität des Tumors.

#### G - Grading:

- Gx Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1 gut differenziert
- G2 mäßig differenziert
- G3 schlecht differenziert
- G4 undifferenziert

Die verschiedenen Stadien der TNM-Klassifikation werden in den Stadien I – IV der UICC-Klassifikation zusammengefasst (Union international contre le cancer) [128]:

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Dukes [89]</b>
Stadium 0	TIS	N0	M0	
Stadium I	T1, T2	N0	M0	Dukes A
Stadium II A	T3	N0	M0	Dukes B
Stadium II B	T4a	N0	M0	Dukes B
Stadium II C	T4b	N0	M0	Dukes B
Stadium III	jedes T	N1, N2	M0	Dukes C
Stadium III A	T1,T2 T1	N1a N2a	M0	Dukes C
Stadium III B	T3, T4a T2,T3 T1,T2	N1 N2a N2b	M0 M0 M0	Dukes C
Stadium III C	T4a T3, T4b T4b	N2a N2b N1,N2	M0 M0 M0	Dukes C
Stadium IVA	jedes T	Jedes N	M1a	Dukes D
Stadium IVB	jedes T	Jedes N	M1b	Dukes D

Tabelle 2: UICC-Klassifikation des Rektumkarzinoms

Die UICC-Klassifikation ersetzt die frühere Einteilung nach Dukes von 1932 [104], die heute weitgehend obsolet ist.

## 2.6 Klinik und Diagnose

Für kolorektale Karzinome sind keine zuverlässigen spezifischen Frühsymptome bekannt. Die Adenokarzinome, die 70% aller Karzinome des Magen-Darmtrakts bilden, wachsen relativ langsam, so dass es über Jahre bei einem symptomlosen Verlauf bleiben kann. Zu den Leitsymptomen der kolorektalen Karzinome zählen Schleim- und Blutauflagerungen im Stuhl [110]. Diese Blutauflagerung wird häufig als gutartige Hämorrhoidenblutung verkannt, so dass sich die Diagnosestellung erheblich verzögern kann. Deshalb besteht bei Blutbeimengungen im Stuhl und positivem Hämokulttest immer die Indikation zur Abklärung des gesamten Kolons. Weiterhin berichten die Patienten über veränderte Stuhlgewohnheiten wie paradoxe Diarrhoe, Tenesmen, Bleistiftstühle und Abgänge von „falschen Freunden“. Ebenso kann es zu perianalen Blutabgängen, Obstipation, Leistungsminderung, Müdigkeit und eventuell Fieber kommen. Spätsymptome sind Schmerzen bei der Defäkation und abdominelle Schmerzen durch Infiltration der Nachbarorgane, chronische Blutungsanämie und beginnende Ileussyptomatik.

Zur Krebsfrüherkennung haben sich drei Verfahren bewährt: die fäkale okkulte Bluttestung (FOBT), die Sigmoidoskopie sowie die komplette Koloskopie [72, 116]. Die FOBT sollte ab dem 50. Lebensjahr zusammen mit einer rektal-digitalen Untersuchung einmal jährlich bei asymptomatischen Patienten durchgeführt werden. Es gibt immunchemische (Sensivität 61,2%, Spezifität 95%) und biochemische Verfahren (Sensivität 29,4%, Spezifität 98%) [30]. In Bezug auf den gesamten Magen-Darm-Trakt stellt das Rektum die sensitivste Region zum Nachweis von okkultem Blut im Stuhl dar [41]. Ist der FOBT positiv, sollte eine weitere Abklärung durch eine komplette Koloskopie erfolgen. Ein jährlich durchgeführter Hämokulttest in Verbindung mit einer koloskopischen Untersuchung alle fünf Jahre reduziert das Risiko der Karzinomentstehung signifikant [91]. Als weitere Screening-Methode wird ab dem 50. Lebensjahr weiterhin die flexible Sigmoidoskopie empfohlen, da etwa 60% aller kolorektalen Karzinome damit erfasst werden können. Sie sollte bei negativem Befund alle fünf Jahre wiederholt werden und beim Nachweis von Adenomen sollte eine Koloskopie angeschlossen werden. Die komplette Koloskopie stellt nach wie vor den Goldstandard in der Frühdiagnostik dar, da sie die sensitivste Methode zum Nachweis adenomatöser Vorstufen und kolorektaler Karzinome ist. Sieg et al. zeigten in einer Studie, dass bei 109989 durchgeführten Screening-Koloskopien in 20% polypöse Veränderungen oder Karzinomfrühstadien gefunden wurden [117]. Besteht der Verdacht auf

ein Rektumkarzinom, sollten folgende Untersuchungen vor Beginn einer Therapie durchgeführt werden:

- Anamnese und Familienanamnese (Amsterdam- und Bethesda-Kriterien) [108, 122, 124]
- Klinische Untersuchung einschließlich rektal-digitaler Untersuchung: durch die rektal-digitale Untersuchung sind 20% aller rektalen Tumore tastbar [124]
- Rektoskopie mit Biopsie [108, 122, 124]
- Komplette Koloskopie oder Doppelkontrasteinlauf bei nicht passierbarem Tumor [11]
- Sonographie des Abdomens, CT, MRT zum Ausschluss von lokoregionalen- oder Fernmetastasen [71]
- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen [124]
- Zystoskopie [124]
- Tumormarker [24]
- Endosonographie [51, 56]

Tumormarker eignen sich nicht zur Verdachtsbestätigung, sondern dienen als Verlaufsparemeter und zur Erkennung von Rezidiven. Zwei Tumormarker sind für kolorektale Karzinome von Bedeutung: das Carcinoembryonale Antigen (CEA) und das Carbohydrate Antigen 19-9 (CA19-9). CEA ist ein Glykoprotein und gehört zur Gruppe der carcinofoetalen Antigene, die während der Embryonal- und Fetalzeit produziert werden. In geringer Konzentration findet man es im Darmgewebe, der Leber und im Pankreas. In hohen Konzentrationen ist es am häufigsten bei kolorektalen Karzinomen nachweisbar. Als pathologisch gelten Werte über 10 µg/l, Raucher haben höhere Werte [3]. CA19-9 ist ein Oligosaccharid und leitet sich vom Lewis-Blutgruppensystem Lewis-a ab. Da es jedoch auch beim Gesunden von vielen Organen exprimiert wird (Pankreas, Leber, Gallenblase), und 3-7% der Bevölkerung Lewis-a negativ sind und überhaupt kein CA19-9 bilden können, ist seine Aussagekraft nicht so hoch wie die von CEA, es spielt also nur eine untergeordnete Rolle.

Als weitere ergänzende Untersuchungen sind die Endosonographie zur Bestimmung des uT- und uN-Stadiums zu nennen, wenn die Planung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie erfolgen oder eine lokale Exzision durchgeführt werden soll sowie die CT bei unklarem Befund und zur Metastasensuche. Ein CT ist jedoch nur bei Befunden von >10mm geeignet,

andernfalls ist die Koloskopie vorzuziehen [10]. Weitere Ergänzungen sind gynäkologische Untersuchungen bei Verdacht auf Infiltration von Uterus, Adnexen und Vagina oder Sphinktermanometrie bei geplanter koloanaler Anastomose und fraglicher präoperativer Kontinenz.

### Endosonographie

Die transanale Sonographie gehört heute zu den Standarduntersuchungen im präoperativen Staging und in der Nachsorge von Rektumkarzinomen. Diese Technik wurde von Prof. Dr. U. Hildebrandt in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. G. Feifel in Homburg entwickelt und 1985 in der Klinik etabliert [66]. Die Endosonographie weist bezüglich der präoperativen Bestimmung der Eindringtiefe des Tumors im Vergleich zu der CT mit 65-75% und der MRT mit 75-85% die höchste Treffsicherheit auf: 80-95% [66]. Die Sensitivität im Hinblick auf das T-Stadium variiert zwischen T1-T4 von 88 bis 95%, bezüglich des N-Stadiums wird eine Sensitivität von 72% nachgewiesen [37, 66]. Analog zum postoperativ histologisch diagnostizierten TNM-Stadium wurde eine auf der präoperativ durchgeführten Endosonographie basierende Klassifikation eingeführt, die uTNM [50]. Bedingt durch die Sicherheit der Untersuchungsergebnisse lassen sich stadienabhängige Behandlungsstrategien ableiten.

## **2.7 Operative Therapie**

Für alle kolorektalen Karzinome ist die operative Behandlung das Verfahren der Wahl. Ziele der Chirurgie sind die Kuration, Verhinderung eines Rezidivs, Erhalt der analen Kontinenz mit Wiederherstellung der Darmkontinuität, sowie Schonung der autonomen Nervenstrukturen im Becken [4, 36]. Die Art des Operationsverfahrens wird durch die Tumorgöße, das Tumorstadium sowie die Lokalisationshöhe im Rektum bestimmt. Ebenso müssen Risikoerkrankungen des Patienten berücksichtigt werden, wobei das Alter auch eine Rolle in Bezug auf postoperative Komplikationen spielt [88]. Beim Rektumkarzinom sind die endorektale Sonographie sowie das MRT die wichtigsten präoperativen Untersuchungsverfahren zur Erfassung verdächtiger Lymphknoten und der Eindringtiefe des Tumors in die Rektumwand [130]. Man unterscheidet radikale Operationsverfahren und die lokale chirurgische Tumorthherapie. Zu den radikalen Verfahren gehört zum einen die sphinktererhaltende tiefe anteriore Rektumresektion mit kolo-rektaler, kolo-analer oder

kolo-pouch-analer Anastomose und zum anderen die abdomino-perineale Rektumexstirpation, früher Rektumamputation genannt. Beide Verfahren enthalten die En-bloc-Resektion des Rektums mit Mesorektum und Lymphabflußgebiet.

Radikalität:

- Proximal: der Lymphabfluss erfolgt entlang der Arterien, deshalb ist eine aortennahe Ligatur der A. mesenterica inferior und der V. mesenterica inferior erforderlich
- Lateral: Bei Tumoren im mittleren und unteren Drittel ist eine totale mesorektale Excision (TME) erforderlich, bei Tumoren im oberen Rektumdrittel ist die partielle mesorektale Exzision ausreichend [45, 47, 82]
- Distal: der aborale Sicherheitsabstand muss mindestens 2 cm betragen
- En-bloc-Resektion: Ziel ist eine R0-Resektion ohne intraoperative Eröffnung des Tumors

Der Zugangsweg bei diesen Verfahren ist die mediane Laparotomie. Wenn der Tumor den Schließmuskel nicht infiltriert, wird im oberen Rektumdrittel eine anteriore, im mittleren und unteren Drittel eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt unter Mitnahme des Mesorektums. Dabei wird beim oberen Drittel eine kolo-rektale Anastomose, beim mittleren und unteren Drittel eine kolo-anale bzw. kolo-pouch-anale Anastomose angelegt.

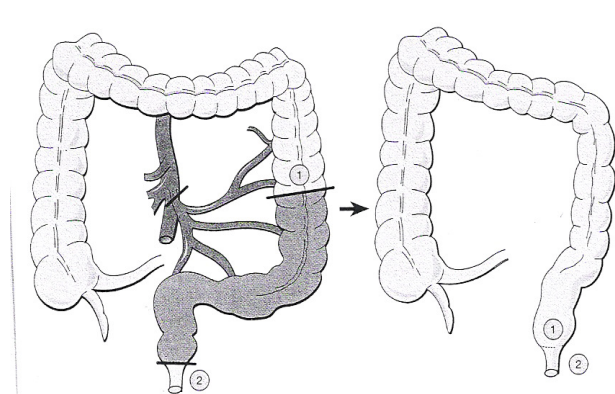


Abbildung 1: Anteriore Rektumresektion  
(Lehrbuch Chirurgie, V. Schumpelick)

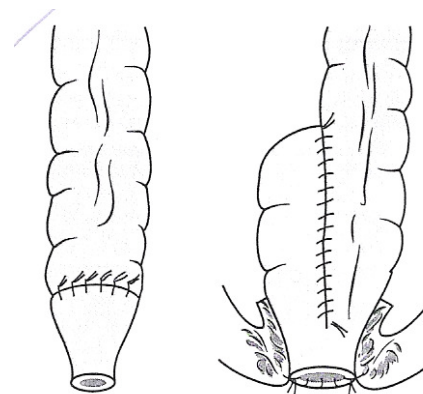


Abbildung 2: Gerade koloanale Anastomose und J-Pouch (Lehrbuch Chirurgie, V. Schumpelick)



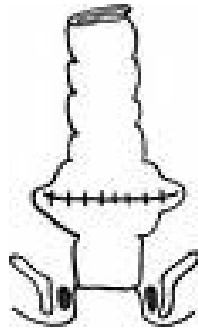


Abbildung 3: Transverser Koloplasty-Pouch (Online-Quelle)

Ist der Schließmuskel oder Nachbarorgane infiltriert, oder lässt sich chirurgisch technisch kein Sicherheitsabstand erreichen, muss eine abdomino-perineale Rektumexstirpation durchgeführt werden mit Anlage eines endständigen Kolostomas.

Bei der Diskontinuitätsresektion nach Hartmann wird nach Entfernung des Karzinoms der orale Teil des Dickdarms als Kolostoma aus der Bauchdecke ausgeleitet und das Rektum blind verschlossen. Die Kontinuität kann in einer Wiederanschluss- OP erneut hergestellt werden.

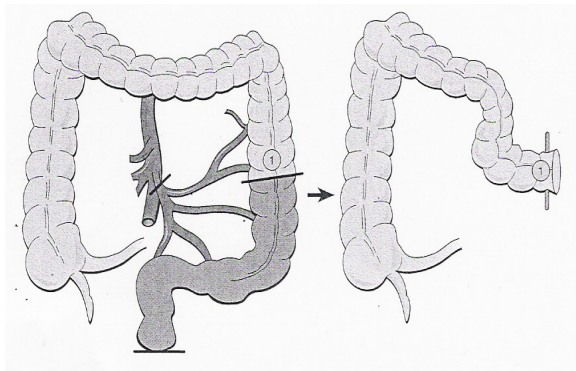


Abbildung 4: Abdomino-perineale Rektumexstirpation (Lehrbuch Chirurgie, V. Schumpelick)

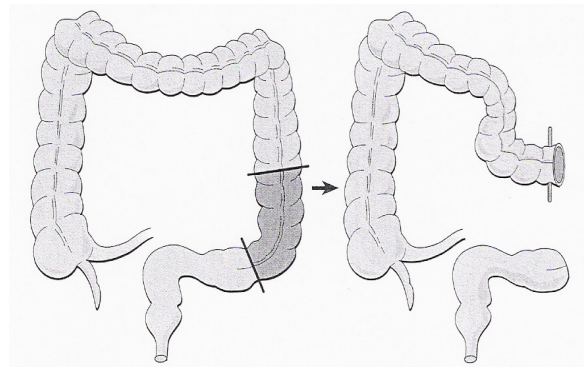


Abbildung 5: Operation nach Hartmann (Lehrbuch Chirurgie, V. Schumpelick)

Die Erstbeschreibung der totalen mesorektalen Exzision durch Heald stellte einen großen Fortschritt in der chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms dar. Der Unterschied zur konventioneller Chirurgie liegt in der Präparation unter direkter Sicht in einer klar definierten Ebene zwischen visceraler und parietaler Schicht der Beckenfaszie [18, 44]. Durch diese Methode ist eine sicherere lokale Tumorkontrolle bei niedriger

Komplikationsrate möglich. 85% der Rektumkarzinome können sphinktererhaltend operiert werden. Die TME zeichnet sich im Vergleich zu konventionellen Rektumoperationen durch eine niedrigere Rate an sexuellen Funktionsstörungen und Inkontinenzproblemen aus [89, 101]. Ebenso sinkt die Rate an Lokalrezidiven [8, 98]. Die TME ist somit das Operationsverfahren der Wahl bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels [67]. Es wird eine gerade kolo-ale Anastomose angelegt, ggf. auch eine kolo-pouch-ale Anastomose. Der Pouch kann in zwei Formen angebracht werden: als J-Pouch oder transversen Koloplasty-Pouch. Während der Transverse Koloplasty-Pouch und die gerade Anastomose annähernd gleiche Ergebnisse erzielen, zeichnete sich der J-Pouch durch weniger Komplikationen bezüglich Inkontinenz, Darmperistaltik und postoperativ benötigte Medikation aus [17]. Die abdomino-perineale Rektumexstirpation ist ein Operationsverfahren bei tiefsitzenden Tumoren, bei denen kein Sphinktererhalt möglich ist. Sie ist mit einer höheren Komplikationsrate verbunden, die auf vermehrte intraoperative Blutungen und Infektionen der Sakralhöhle zurück zu führen ist [87]. Beim Rektumkarzinom können jedoch auch lokale Verfahren zur Anwendung kommen. Die beste Methode ist die Transanale Endoskopische Mikrochirurgie (TEM). Voraussetzungen hierfür sind Low-Risk-Tumore mit Stadium T1 und Grading G1 oder G2.

## **2.8 Postoperative Komplikationen**

Als Qualitätsindikatoren bei Rektumoperationen zählen laut Junginger et al. die Anastomoseninsuffizienzrate, perineale Wundheilungsstörungen, postoperative Blasenentleerungsstörungen und die lokale Rezidivrate [60]. Als weitere Komplikationen sind eine Anastomosenstenose, Störung der Sexualfunktion, Inkontinenz, fragmentierte Stuhlentleerung, eine hohe Stuhlfrequenz, Ileus sowie Infektionen zu nennen. Die Letalität liegt bei 3,2% [62]. Lustosa et al. zeigten mit ihrer Studie, dass das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen unabhängig davon ist, ob die Naht mit einem Klammernahtgerät oder per Hand genäht wird [83]. Die Anlage eines effizienten Stomas verringert das Auftreten dieser Komplikation [99]. Ist jedoch bei vorhandener Anastomoseninsuffizienz eine Re-Operation notwendig, so steigt bei diesen Patienten das Risiko eines Lokalrezidivs [103]. Bei Durchführung einer TME wurde eine längere Operationsdauer, ein größerer Blutverlust, ein längerer Klinikaufenthalt, eine erhöhte Rate an Anastomoseninsuffizienzen sowie eine erhöhte Rate an Stomata nachgewiesen [76].

## 2.9 Chemo- und Strahlentherapie

### Neoadjuvante Therapie

Rektumkarziome sind mäßig strahlensensible Tumore. Eine Radiotherapie von Rektumkarzinomen verfolgt drei therapeutische Ziele: Tumorverkleinerung mit konsekutiver erhöhter Resektionsrate (Downstaging), Minimierung der intraoperativen Zellverschleppung sowie eine Verbesserung der Überlebensrate. Nach den Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft von 2004 ist eine neoadjuvante Therapie indiziert bei Patienten mit hohem Lokalrezidivrisiko: ab Stadium uT3 oder uN+.

Die MRT ist eine gute Methode zur Darstellung der Hüllfaszien des Rektums sowie der Beziehung des Tumors zur mesorektalen Faszie. Chun et al. konnten eine Sensitivität und Spezifität bei Infiltration der Tunica Muscularis propria von 100% bzw. 66,7% zeigen, bei Infiltration des perirektalen Gewebes betragen die Ergebnisse 91,1% bzw. 92,6%. Ein Lymphknotenbefall wurde mit einer Sensitivität und Spezifität von 63,6% bzw. 92,3% nachgewiesen [26]. Bei T1, T2, N0 und M0-Tumoren ist eine neoadjuvante Therapie nicht indiziert. Camma et al. sowie Glimelius et al. zeigten, dass die präoperative Strahlentherapie bessere Effekte erzielt als die postoperative: die Überlebenszeit wurde verlängert, die Lokalrezidivrate gesenkt [20, 39]. Kapiteijn et al. zeigten ebenfalls, dass durch die Kombination von präoperativer Strahlentherapie und totaler mesorektaler Exzision die Rate an Lokalrezidiven gesenkt wird [64]. Eine präoperative kombinierte Radio-Chemotherapie erhöht auch die Chancen auf eine sphinktererhaltende Operation bei tiefliegenden Tumoren. Der optimale Zeitpunkt der Operation liegt etwa 6-8 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie. Allerdings beeinträchtigt eine präoperative Radiochemotherapie, insbesondere bei tief gelegenen Tumoren, die Sphinkterfunktion. Dies führt unter Umständen bei sphinktererhaltender Operation zu einem zusätzlich ungünstigen Einfluss auf die Kontinenz [19, 38].

### Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie sollte 4-8 Wochen nach der Operation beginnen. Voraussetzung dafür ist eine R0-Resektion des Primärtumors und seines Lymphabflußgebiets. Bei Stadium UICC I ist eine adjuvante Therapie nicht geeignet. Nach den Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft von 2004 ist eine Therapie indiziert bei Stadium UICC II und III, wobei bei Stadium II die Entscheidung individuell zu treffen und bei Stadium III obligat ist [1].

Ziel der Behandlung ist es, eventuelle Mikrometastasen zu eliminieren, die schon zum Zeitpunkt der primären chirurgischen Therapie und unabhängig von deren Qualität vorhanden sind. Bei vorangegangener neoadjuvanter Radiotherapie ist im Stadium UICC III eine Komplettierung der Chemotherapie indiziert. Der Stellenwert der systemischen Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom gilt als gesichert: Vorteile gegenüber Patienten ohne Chemotherapie zeigen sich sowohl in der Überlebenszeit als auch im erkrankungsfreien Intervall [111]. Es stehen vier Strategien zur Erstlinienbehandlung zur Verfügung:

- Intravenöse Monotherapie mit 5-Fluorouracil/Folinsäure
- Orale Fluoropyrimidin-basierte Prodrugs (Capecitabin, Ftorafur/Uracil)
- Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI)
- Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFOX)

Die systemische auf 5-Fluorouracil basierende Chemotherapie verlängert die Überlebenszeit der Patienten, verringert tumorbedingte Symptome und verbessert die Lebensqualität. Patienten, bei denen eine kurative Behandlung durch sekundäre Resektion von Metastasen möglich scheint und solche mit günstigen Prognosefaktoren, sollten mit einer Kombination von 5-FU/Folinsäure/Oxaliplatin oder Irinotecan behandelt werden. Patienten in schlechtem Allgemeinzustand oder mit anderen Risikofaktoren sollten eine Monotherapie mit 5-FU/Folinsäure erhalten, eventuell unterstützt durch orale Prodrugs [120].

## **2.10 Nachsorge**

Die Nachsorge dient der frühen Rezidiverkennung, der psychosozialen Betreuung des Patienten, der Qualitätskontrolle der Ersttherapie bzw. Erfassung und Behandlung von deren Folgen (Abszesse, Fisteln, Stenosen, Störungen der Darm- und Stomafunktion). Nach den Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft ist bei Patienten mit einem frühen Tumorstadium UICC I und R0-Resektion durch regelmäßige Nachkontrolle kein prognostischer Gewinn zu erwarten. Eine Koloskopie 2 und 5 Jahre nach dem Eingriff dient der Früherkennung von Zweittumoren. Engere Kontrollen sind jedoch bei erhöhtem Risiko angezeigt, z.B. bei intraoperativer Tumoreröffnung, erhöhtem Risiko für Leber- und Lungentumoren oder Grading 3 und 4. Bei Patienten, die sich einer TEM unterzogen haben,

sind in den ersten Jahren alle 6 Monate endosonographische Kontrollen nötig. Risikopatienten (FAP, HNPCC) sollten lebenslang einmal jährlich Kontrolluntersuchungen erhalten. Bei palliativen Patienten empfiehlt sich eine individuelle symptomorientierte Nachbehandlung [1]. Regelmäßige Nachkontrollen sind bei Patienten mit Stadium UICC II und III indiziert, soweit der Allgemeinzustand des Patienten dies zulässt:

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA	+	+	+	+	+	+	+
Sonographie Abdomen	+	+	+	+	+	+	+
Koloskopie	+ <sup>1</sup>				+ <sup>2</sup>		
Sigmoidoskopie (Rektoskopie) <sup>3</sup>	+	+	+	+			

<sup>1</sup> Wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt ist.

<sup>2</sup> Bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom) nächste Koloskopie nach 5 Jahren

<sup>3</sup> Nur beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie

Spiral-CT nach 3 Monaten: Nur beim Rektumkarzinom 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie) als Ausgangsbefund

Röntgen Thorax (kein Konsens)

Tabelle 3: Nachsorgeempfehlung für Patienten mit Rektumkarzinom Stadium UICC II/III

### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Operationsmethoden bei Rektumkarzinomen**

Wenn der Tumor den Schließmuskel nicht infiltriert, wird im oberen Rektumdrittel eine anteriore, im mittleren und unteren Drittel eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt. Zunächst wird das Abdomen unter Linksumschneidung des Nabels durch eine mediane Laparotomie eröffnet und durch Retraktoren offen gehalten. Der erste Schritt der Operation nach der bimanuellen Palpation der Leber zum Ausschluss von Metastasen umfasst die zentrale Ligatur der Arteria und Vena mesenterica inferior stammnah. Anschließend wird das linke Hemikolon durch Auslösen der linken Flexur und das Sigma unter Schonung des linken Ureters mobilisiert. Je nach Lage des Tumors erfolgt distal der linken Flexur mittels eines Linearstaplers das Absetzen des Colon descendens. Im Anschluss wird die von Heald et al. beschriebene totale mesorektale Exzision bis in Höhe des Beckenbodens durchgeführt [44]. Im Gegensatz zu den Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels ist bei den Tumoren des oberen Rektumdrittels eine partielle mesorektale Exzision ausreichend [18, 52, 82]. Anschließend wird ein Pouch bei Tumoren des unteren und mittleren Drittels gebildet. Es gibt mehrere Arten: den J-Pouch [77, 97], den transversen Koloplasty-Pouch und die gerade Anastomose [133]. Prinzip des transversen Koloplasty-Pouch: Nach Einführen der Gegendruckplatte des zirkulären Klammernahtgerätes wird im Falle eines kurzen Rektumstumpfes das übrige proximale - nun blind verschlossene - Kolon proximal der Klammernahtreihe längs über eine Strecke von 7-9 cm eröffnet. In Analogie zur Pyloroplastik wird dann der längs eröffnete Darm in einer zweireihigen Nahttechnik quer wieder verschlossen. Die Anastomose kommt am Oberrand des Analkanals oder intersphinkitär zu liegen. Dies ist die Kolo-Pouch-ale Anastomose wie von Z'Graggen und Maurer beschrieben [133]. Die Konstruktion des J-Pouches [77, 97] erfolgt nach Resektion des Rektums und Mobilisation des Colon descendens sowie des linksseitigen Colon transversum. Die distalen 5-10 cm des Colon descendens werden J-förmig umgelegt, am Scheitelpunkt inzidiert und die Pouchbildung mittels eines eingeführten geraden Klammernahtgeräts vollendet. Das Reservoir wird ins kleine Becken verlagert und am Scheitelpunkt mit dem Analkanal mittels zirkulärem Stapler oder transanaler Handnaht spannungsfrei anastomosiert. Bei einer Anastomose im mittleren Rektumdrittel bei der partiellen mesorektalen Exzision wird eine gerade Anastomose

angelegt, die klassische End-zu-End-Anastomose (kolorektale oder koloanale Anastomose). Das ins Becken transponierte Colon descendens dient hierbei als Rektumersatz und stellt die Darmkontinuität wieder her. Für diesen Vorgang muss das Kolon über die linke Flexur bis zur Hälfte des Colon transversum mobilisiert werden. Den Goldstandard stellt die Anastomosierung in der „Double-stapling“- Technik dar. Hier wird das Rektum in Höhe des Beckenbodens und sicher unterhalb des Tumors mit einem linearen Stapler verschlossen und abgesetzt. Zur Anastomosenbildung wird der Dorn des transanal eingeführten zirkulären Anastomosengeräts in der Mitte durch den mittels Klammernahntreihe verschlossenen Rektumstumpf geschoben. Nach Konnektion mit der Gegendruckplatte wird die Anastomose durch Annähern der Gegendruckplatte und dem Zirkulärstapler hergestellt. Die Intaktheit der Anastomose wird durch visuelle Inspektion, durch perianale Luftinsufflation nach Füllen des kleinen Beckens mit Ringer-Lösung und durch die zirkuläre Intaktheit des proximalen und distalen Anastomosenringes kontrolliert.

Eine abdomino-perineale Rektumexstirpation erfolgt bei primärer Infiltration des Schließmuskels, wenn kein ausreichender Sicherheitsabstand erreicht werden kann und wenn technisch keine Anastomose möglich ist. Ist der Schließmuskel infiltriert, kann eine abdomino-perineale Rektumexstirpation mit Anlage eines endständigen Kolostomas oder eine Diskontinuitätsresektion nach Hartmann erfolgen. Im Falle der APR sind die Schritte bis auf das Absetzen supraanal identisch. Anstelle des Absetzens erfolgt im perinealen Anteil die Präparation zunächst unter Umschneidung des Anoderms, danach wird unter Mitnahme des Schließmuskelapparates vor der Waldeyerschen Faszie ins kleine Becken eingegangen. Der Tumor wird nun samt dem anhängenden Rektum und Mesorektum durch die perineale Öffnung geborgen. Der Beckenboden wird mehrschichtig adaptiert, Das Peritoneum am Beckeneingang wird verschlossen. Abschließend erfolgt die Anlage eines endständigen Kolostomas. Bei der Diskontinuitätsresektion nach Hartmann wird nach Entfernung des Karzinoms der orale Teil des Dickdarms als Kolostoma aus der Bauchdecke ausgeleitet und das Rektum blind verschlossen. Die Kontinuität kann im Rahmen einer zweizeitigen OP wieder hergestellt werden.

### 3.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine offene retrospektive Studie, nicht verblindet und nicht randomisiert. Es wurden alle Patienten erfasst, die im Zeitraum vom 07.01.2002 bis 14.12.2006 an der Universitätsklinik Homburg an einem Rektumkarzinom operiert wurden. Ausgewählt wurden die Patienten anhand einer Access-Datenbank, deren Inhalt auf dem klinikinternen Informationssystem (Firma SAP, Walldorf, Deutschland) beruht, in der alle Operationen des Klinikums dokumentiert sind. Mit Hilfe dieser Datenbank wurden alle Eingriffe am Rektum entweder mit dem ICD-Code C.20 (Diagnose Rektumkarzinom) oder IKPM 5-484.5\* (TAR, AR, APR) erfasst. Alle Fälle mit einem Rektumkarzinom in dem angegebenen Zeitraum sind in die Auswertung aufgenommen worden. Nach der Auswahl der Patienten wurden zunächst alle klinikinternen Dokumente im Archiv der Klinik gesichtet. Dazu zählten Ambulanzakten und stationäre Akten, die Arztbriefe, Pflegeberichte, OP-Berichte, Anästhesieprotokolle sowie Laborparameter. Somit konnte der jeweilige stationäre Aufenthalt und durch die Dokumentation folgender Aufenthalte in den Akten auch der weitere Krankheitsverlauf erfasst werden. Fehlten in den Akten Informationen, so wurden zusätzlich noch klinikexterne Befunde herangezogen wie Pathologiebefunde, auswärtig durchgeführte Biopsien, externe Arztbriefe sowie Aufenthalte in anderen Kliniken, die auch Aufschluss über den Langzeitverlauf gaben. Nachdem alle Akten und Befunde gesichtet waren, wurden die Ergebnisse in einer Excel-Tabelle dokumentiert und die stationär verstorbenen Patienten selektiert. Bei den Überlebenden wurde ein standardisierter Nachsorgebogen an die Hausärzte der jeweiligen Patienten geschickt (siehe Anhang). Dieser enthielt Angaben zu erhaltener Chemotherapie mit verwendetem Schema, Radiatio mit Strahlendosis, Regelmäßigkeit sowie Datum der letzten Nachkontrolle, Art der Nachsorge (Sonographie, CT/MRT, Koloskopie, Rektoskopie, Tumormarker), Rezidiven mit Lokalisation (lokal, Leber, Anastomose, Bauchwand, Peritoneum, Knochen, Lunge, Lymphknoten, sonstige) sowie eventuelles Todesdatum mit Todesursache (tumorabhängiges oder tumorunabhängiges Versterben). War kein Hausarzt zu ermitteln, erhielt der im klinikinternen Informationssystem angegebene einweisende Arzt den Nachsorgebogen. Wurde die Nachsorge nicht beantwortet, so erhielten alle restlichen Patienten, bei denen noch Informationen fehlten, einen Anruf und wurden telefonisch um Auskunft gebeten.



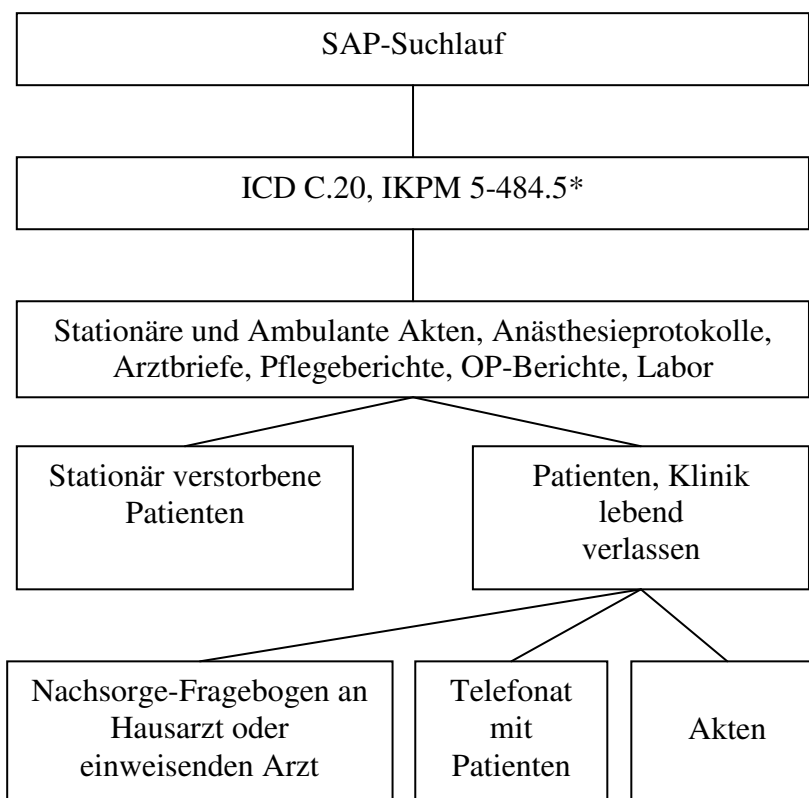


Abbildung 6: Flußdiagramm zum Studiendesign

### 3.3 Statistische Analysen

Datenverwaltung und statistische Analysen wurden mit der SPSS 15.0<sup>®</sup> Software (SPSS Inc. Chicago, USA) durchgeführt. Die numerischen Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  SEM [Range] aufgeführt. Für quantitative, normal verteilte Merkmale erfolgte die Auswertung mit dem Student-t-Test. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt. Für qualitative Merkmale erfolgte die Auswertung mit dem  $\chi^2$ -Test. Beim Vergleich von mehr als 2 Gruppen im Hinblick auf metrisch verteilte Daten, welche normalverteilt waren, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Bei Varianzgleichheit und Nachweis eines signifikanten Gruppenunterschiedes wurde mittels eines Posthoc- Tests geprüft, welche der einzelnen Gruppen sich hinsichtlich des Merkmals signifikant unterscheiden. Bei nicht normalverteilten Daten wurde beim Vergleich von 2 Gruppen der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Beim Vergleich von mehr als 2 Gruppen wurde der Wilcoxon-Rangsummentest angewendet. Die Überlebensanalyse wurde mittels eines Kaplan-Meier-Schätzers durchgeführt. Beim Vergleich von 2 Gruppen wurde der Log-Rank-Test

angewandt. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Vergleichen mit  $p < 0,05$  festgelegt [7, 13, 74].

### **3.4 Zielsetzung der Arbeit**

In diese Arbeit wurden 321 Patienten mit Rektumkarzinom eingeschlossen, die sich im Zeitraum von 2002 bis 2006 an der Universitätsklinik in Homburg einer Rektumoperation unterzogen. Es wurden die Tumorstadien und die stadienabhängige Klinik sowie Komplikationen und Qualitätssicherung erfasst. Im Rahmen des Follow-up's wurde die Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium und die Rezidivrate dokumentiert. Die Ergebnisse wurden mit internationaler Literatur verglichen. Das Ziel dieser Arbeit ist die Veröffentlichung der Ergebnisse der chirurgischen Therapie bei onkologischen Rektumresektionen bei primärem Rektumkarzinom unter besonderer Berücksichtigung des Langzeitüberlebens und des perioperativen Verlaufes sowie den Erhalt einer Zertifizierung der Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie der Universitätsklinik des Saarlandes.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Biometrische Daten

#### Patientenalter

In dem Zeitraum von 2002 bis 2006 wurden 321 Patienten aufgrund eines Rektumkarzinoms operiert, wobei der Anteil an Frauen 115 (35,8%) und die Zahl der Männer 206 (64,2%) betrug. Das durchschnittliche Alter bei der OP lag bei  $64,5 \pm 0,6$  [30,1-89,7] Jahren, wobei zum Zeitpunkt der Operation 110 Patienten (34,3%) älter als 70 Jahre waren.

#### Größe, Gewicht und BMI

Die Durchschnittsgröße wurde bei  $1,7$  [1,4-1,9] m gemessen. Die Patienten wogen  $76,4 \pm 0,7$  [40-137] kg. Der BMI betrug im Mittel  $26,2 \pm 0,2$  [15,0-50,3], wobei bei 195 (60,7%) ein BMI >25 errechnet wurde, was einer Präadipositas entspricht. 54 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Operation mit einem BMI >30 eine Adipositas auf (16,8%).

#### ASA

Der mittlere ASA- Status betrug  $2,3 \pm 0,03$  [1-4]. Mit 60,7% wurde die Mehrzahl der Patienten (195) der Kategorie ASA II zugeordnet. Die Einordnung in die jeweilige ASA-Klasse zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Alter ( $p < 0,01$ ), während der BMI nicht entscheidend ist ( $p = 0,102$ ):

ASA	n (%)	Alter	BMI
ASA I	15 (4,7)	46,1	24
ASA II	195 (60,7)	63,3	26,5
ASA III	104 (32,4)	69,2	26,3
ASA IV	7 (2,2)	70,1	24,5

Tabelle 4: Beziehung zwischen ASA-Status, Alter und BMI

In folgender Tabelle sind die oben genannten Parameter nach Geschlecht aufgeteilt. Es stellte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf Größe und Gewicht bei Männern und Frauen heraus, während das durchschnittliche Alter bei der Operation, der ASA-Status und der BMI keinen nennenswerten Geschlechtsunterschied zeigten.

	<b>weiblich</b>	<b>männlich</b>	<b>p</b>
Alter bei OP	65,3 ± 1,2	64,2 ± 0,7	0,447
Alter>70	49 (42,6%)	61 (29,6%)	0,020
ASA	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,6	0,128
Größe [cm]	160 ± 10	170 ± 10	<0,001
Gewicht [kg]	69,3 ± 14,4	80,4 ± 12,6	<0,001
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,0 ± 4,8	26,4 ± 3,7	0,365
BMI>25	63 (54,8%)	132 (64,1%)	0,121
BMI>30	18 (15,7%)	36 (17,5%)	0,757

Tabelle 5: Geschlechtsspezifische Unterschiede im Hinblick auf biometrische Daten

## 4.2 Komorbidität

Die Mehrzahl der Patienten hatte zum Zeitpunkt der Operation eine oder mehrere relevante Nebendiagnosen, meist chronische Krankheiten. Die Daten dazu stammten aus Arztbriefen, ambulanten oder stationären Akten, Laborparametern, früheren OP-Berichten, dem aktuellen Medikamentenplan oder aus Angaben des Patienten. Die häufigste Komorbidität waren kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterieller Hypertonus oder koronare Herzkrankheit (KHK), unter denen 198 Patienten (61,7%) litten. Bei 62 (19,3%) wurden pulmonale Begleiterkrankungen festgestellt, unter anderem die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) und Asthma bronchiale. Einen Apoplex, cerebrovaskuläre Störungen oder andere neurologische Erkrankungen wiesen 35 Patienten (10,9%) auf. Ebenso litten 46 (14,3%) unter Diabetes mellitus und 37 an anderen endokrinologischen Erkrankungen (11,5%) wie Hypo- oder Hyperthyreose. Folgende Tabelle trennt die Anzahl der Komorbiditäten in Abhängigkeit vom Alter:

Komorbidität	gesamt	Alter < 70 Jahre	Alter ≥ 70 Jahre	p
kardiovaskulär	198 (61,7%)	115 (54,5%)	83 (75,5%)	<0,001
pulmonal	62 (19,3%)	33 (15,6%)	29 (26,4%)	0,025
neurologisch	35 (10,9%)	16 (7,6%)	19 (17,3%)	0,013
diabetisch	46 (14,3%)	24 (11,4%)	22 (20,0%)	0,044
endokrinologisch	37 (11,5%)	25 (11,8%)	12 (10,9%)	0,856

Tabelle 6: Komorbidität in Abhängigkeit vom Alter

Im Gegensatz zu unter 70 jährigen zeigte sich, dass Patienten mit über 70 Jahren an einer signifikant erhöhten Rate an kardiovaskulären, pulmonalen und neurologischen Begleiterkrankungen, sowie an Diabetes mellitus litten. In Bezug auf endokrinologische Erkrankungen konnte dieser Unterschied nicht festgestellt werden. Bei 80 Patienten (24,9%) wurden im Vorfeld abdominelle Voroperationen durchgeführt und bei 45 (14,0%) wurde schon ein anderer Tumor in der Vorgeschichte diagnostiziert.

### 4.3 Symptomatik

274 Patienten (85,4%) suchten auf Grund von Beschwerden einen Arzt auf. Dazu zählten allgemeine Symptome wie Schmerzen und Tenesmen, Stuhlnunregelmäßigkeiten sowie die Feststellung von Blut im Stuhl. Bei 47 Patienten (14,6%) wurde der Tumor zufällig bei Routineuntersuchungen, Vorsorgeuntersuchungen oder diagnostischen Abklärungen im Rahmen anderer Beschwerden diagnostiziert. Bei symptomatischen Patienten wurde häufiger ein T4-Stadium diagnostiziert, was jedoch statistisch nicht signifikant ist. Bezüglich des N- und M- Stadiums stellte sich dieser Unterschied nicht dar:

Beschwerden	T1-T3 (%)	T4 (%)	p
symptomatisch	93,7	6,3	0,704
asymptomatisch	97,3	2,7	

Tabelle 7: Beziehung zwischen T-Stadium und Symptomatik

Beschwerden	N0 (%)	N+ (%)	p
symptomatisch	49	51	1,000
asymptomatisch	50	50	

Tabelle 8: Beziehung zwischen N-Stadium und Symptomatik

Beschwerden	M0 (%)	M+ (%)	p
symptomatisch	85,5	14,5	0,812
asymptomatisch	88,4	11,6	

Tabelle 9: Beziehung zwischen M-Stadium und Symptomatik

#### 4.4 diagnostische Untersuchungen

Bei 296 Patienten (92,2%) wurde präoperativ eine komplette Koloskopie zur Befundsicherung durchgeführt. 25 Patienten (7,8%) kamen mit Beschwerden in die chirurgische Notaufnahme und konnten schmerzbedingt nicht koloskopiert werden. Eine zusätzliche Darstellung des Karzinoms mittels Kontrastmittel-Einlauf wurde bei 11 Patienten (3,4%) durchgeführt. Eine weiterführende Staging-Diagnostik wurde mittels Computertomographie bei 188 Patienten (58,6%) durchgeführt.

#### 4.5 Tumorlokalisation

Bei der Mehrzahl der Patienten war der Tumor im mittleren Rektumdrittel lokalisiert, gefolgt vom unteren Drittel. Bezüglich der Höhenlokalisation des Unterrandes gab es zwischen den einzelnen Gruppen jeweils einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ).

Rektumdrittel	n (%)	Mittlerer Abstand ab AKL [cm]
oberes Drittel	49 (15,3%)	12,7± 0,6
mittleres Drittel	141 (43,9)	9,2± 0,2
unteres Drittel	131 (40,8)	4,4± 0,2

Tabelle 10: Tumorlokalisation in Abhängigkeit vom Rektumdrittel

#### 4.6 Doppelkarzinom und Metastasen

Bei 19 Patienten (5,9 %) lag ein Doppelkarzinom vor. Die folgende Tabelle gibt Auskunft über die Lokalisation des Zweittumors:

Lokalisation Zweittumor	Anzahl (%)
Zökum	2(10,5)
rechte Flexur	1 (5,3)
Kolon transversum	4 (21)
Kolon descendens	1 (5,3)
Sigma	6 (31,6)
Rektum	5 (26,3)

Tabelle 11: Lokalisation des Zweittumors bei n = 19 Patienten

Bei 51 Patienten (15,9%) bestand zum Zeitpunkt der Primäroperation des Rektumkarzinoms der Verdacht auf das Vorliegen von synchronen Metastasen. Von diesen 51 intraoperativen Befunden konnten 40 histologisch bestätigt werden.

Metastasen	Anzahl (%)
solitär	13 (25,5)
bilobär	6 (11,8)
multipel	32 (62,7)

Tabelle 12: Verteilungsmuster synchroner Metastasen bei n = 51 Patienten

Bei 3 von 321 Patienten (0,9%) lag bereits eine Peritonealkarzinose vor.

#### 4.7 Neoadjuvante Radiochemo-Therapie

Die Indikation zur neoadjuvanten Radiochemo-Therapie besteht bei Patienten mit hohem Lokalrezidivrisiko: ab Stadium uT3 oder uN+. Von unseren Patienten unterzogen sich 77 (24%) einer neoadjuvanten Therapie, 244 (76%) nicht. Im Verlauf der Jahre zeigt sich eine steigende Tendenz zur neoadjuvanten Radiochemo-Therapie (RCT) mit Ausnahme des Jahres 2003:

OP-Jahr	n (Gesamt-OP Rektumcarzinome)	n (neoadjuvante RCT (%))
2002	78	13 (16,7%)
2003	65	6 (9,2%)
2004	55	12 (21,8%)
2005	66	23 (34,8%)
2006	57	23 (40,4%)

Tabelle 13: Tendenz der neoadjuvanten Radiochemo-Therapie

#### 4.8 Präoperative Bestimmung der Tumormarker

Bei einem Teil der Patienten wurden die Tumormarker CEA und CA 19-9 bestimmt. Die CEA-Untersuchung wurde bei 138 Patienten (42,7%) durchgeführt wobei die Referenzwerte sowohl vom Alter als auch vom Raucherstatus abhängen. Für über vierzig jährige Nichtraucher gelten Werte ab  $> 5$  ng/ml als pathologisch und für Raucher Werte  $> 6,5$  ng/ml. Der Mittelwert betrug  $22,7 \pm 11,2$  [0-1491] ng/ml. Das CA19-9 ist bei 137 Patienten (43,0%) untersucht worden, mit einem Durchschnittswert von  $130,7 \pm 51,3$  [0-5252] U/ml. Hier liegt der Referenzwert bei  $< 27$  U/ml für Frauen und  $< 39$  U/ml für Männer. Bei Patienten mit synchronen Metastasen zum Zeitpunkt der Primäroperation lagen signifikant erhöhte CA 19-9 und CEA Werte präoperativ vor.

	M0	M1	p
CA 19-9 n=137	$26,4 \pm 4,5$ [0-287,6]	$922,1 \pm 395$ [3,2-5252]	0,039
CEA n=138	$5,7 \pm 0,8$ [0- 88]	$152,8 \pm 92,9$ [0,9-1491]	$<0.01$

Tabelle 14: Tumormarker bei synchronen Metastasen

Im Hinblick auf das UICC-Stadium weisen CA 19-9 und CEA zwar keinen signifikanten Unterschied zwischen UICC III und IV auf, jedoch zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen UICC III und IV versus UICC 0, I und II:



	UICC 0	UICC I	UICC II	UICC III	UICC IV	p
CA 19-9	16 ± 3,2 [0,6-74]	15,4 ± 2,9 [0,6-80,8]	19,4 ± 6,9 [0,6-124]	265,4 ± 138,5 [0-5252]	280,3 ± 140,5 [3,2-1755]	<0,01
CEA	2,0 ± 0,36 [0,6-8,4]	2,6 ± 0,3 [0,6-7,3]	7,3 ± 1,5 [0,8-256]	50,1 ± 31,1 [0-1491]	29,3 ± 16,1 [0,9-232,6]	<0,01

Tabelle 15: Tumormarker und UICC

#### 4.9 Präoperative Bestimmung von Labor-Parametern

Bei allen Patienten wurde routinemäßig präoperativ die Bestimmung von folgenden Parametern durchgeführt: CRP, Transaminasen, Gerinnung, Blutbild, Nierenwerte sowie Elektrolyte, wobei hier der Hämoglobin-Wert (Hb) genauer betrachtet wird.

	Gesamt [g/dl]	weiblich	männlich	p
Hb prä-OP	12,0 ± 0,1	11,8 ± 0,1	12,2 ± 0,1	<0,01
Hb post-OP	10,5 ± 0,1	10,3 ± 0,1	10,7 ± 0,1	
Hb Entlasstag	11,0 ± 0,1	10,8 ± 0,1	11,1 ± 0,1	<0,01

Tabelle 16: Hb-Werte im Verlauf

Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem Hb präoperativ und am ersten postoperativen Tag sowie zwischen dem postoperativ gemessenem Wert und dem Entlassungswert. Bei Frauen liegt ab einem Hb von kleiner 12g/dl eine Anämie vor, bei Männern ab kleiner 14g/dl. Bei der Aufnahme in die Klinik hatten 67 Patienten einen Hb von <10 g/dl, was jedoch keine geschlechtsspezifische Signifikanz aufweist:

	Hb ≥10 (%)	Hb <10 (%)
Frauen	87 (75,5%)	28 (24,3%)
Männer	167 (81,1%)	39 (18,9%)

Tabelle 17: Anteil Hb <10

Auf die Liegezeit auf der Intensivstation nach der Operation und die Gesamtaufenthaltsdauer in der Klinik hatte ein präoperativer Hb <10 g/dl jedoch keinen nennenswerten Einfluß:

	Hb<10mg/dl präoperativ	Hb≥10mg/dl präoperativ	p
Liegezeit gesamt (Tage)	22,4 ± 2,9 [7-172]	17,1 ± 0,7 [5-163]	0,081
Liegezeit ICU (Tage)	1,8 ± 0,2 [0-9]	2,3 ± 0,6 [0-163]	0,704

Tabelle 18: Einfluss des Hb auf Aufenthaltsdauer ICU und gesamt

#### 4.10 Operationstechnik

Alle in dieser Arbeit untersuchten Patienten unterzogen sich einer Rektumresektion, wobei die Art der Operation von der Tumorlokalisierung und Ausbreitung abhängig war. Bei 159 Patienten wurde eine tiefe anteriore Rektumresektion (TAR) durchgeführt. 75 mal (23,4%) kam die abdomino-perineale Rektumresektion (APR) zum Einsatz, gefolgt von 45(14%) anterioren Resektionen (AR):

Operationsmethode	n (%)
TAR	159 (49,5)
APR	75 (23,4)
AR	45 (14)
Diskontinuitätsresektion nach Hartmann	17 (5,3)
Sigmaresektion	4 (1,3)
subtotale Colektomie	4 (1,3)
Colektomie	2 (0,6)
Proktocolektomie	2 (0,6)
Interspinctäre Resektion	2 (0,6)
sonstige	11 (3,4)

Tabelle 19: Operationsmethoden

Von den drei am häufigsten durchgeführten Operationen zeigt die APR die längste OP-Dauer, den größten Blutverlust sowie die größte Anzahl an intraoperativ transfundierten EK's:

	TAR	APR	AR
OP-Dauer (min)	198 ± 4,6 [6-399]	225 ± 7,8 [75-446]	177 ± 9,1 [81-317]
Blutverlust intraoperativ (ml)	346,8 ± 24,7 [1-2000]	507,7 ± 48,8 [20-2000]	252,9 ± 32,5 [1-800]
Anzahl EK-Gabe intraoperativ	0,15 ± 0,1 [0-10]	0,37 ± 0,1 [0-4]	0,04 ± 0,04 [0-2]

Tabelle 20: Bezug von OP-Methode zu OP-Dauer, Blutverlust und EK-Gabe

#### 4.11 Operationsdauer

Die Operationsdauer betrug gemittelt  $202,8 \pm 3,7$  [75-452] min. Bei 169 Operationen (52,8%) lag die Operationsdauer unter 200 min, bei 151 (47,2%) darüber. Patienten mit einer Operationsdauer von  $\geq 200$  min verloren eine statistisch signifikant höhere Menge an Blut, ihnen wurde intraoperativ mehr Volumen substituiert.

#### 4.12 Multiviscerale Resektionen

Bei 50 Patienten (15,6%) wurde während der Operation eine multiviscerale Resektion durchgeführt. Die Indikation ergab sich jeweils bei Verdacht auf Infiltration von Nachbarorganen. Von diesen 50 Patienten, die multivisceral operiert wurden, ergab sich in der folgenden histologischen Untersuchung bei 8 Patienten ein echtes T4-Stadium (16%).

Lokalisation	n (%)
Kolorektum	3 (6)
Dünndarm	7 (14)
Urogenitaltrakt	13 (26)
Leber	23 (46)
Milz	4 (8)

Tabelle 21: multiviscerale Resektionen

In der gleichen Sitzung wurden 27 Resektionen von Lebermetastasen durchgeführt sowie 124 mal eine Leberbiopsie bzw. eine Leberresektion vorgenommen.

#### 4.13 Intraoperative Maßnahmen

##### Anlage eines Stomas

Die Anlage eines Stomas erfolgt in Abhängigkeit von dem befallenen Rektumdrittel. Bei Operationen im oberen und mittleren Drittel erfolgt die Stoma-Anlage zum Schutz der Anastomose vor Spannung und Durchblutungsstörungen. Das Stoma wirkt protektiv und wird in der Regel in einer späteren Operation wieder rückverlagert. Eine Ausnahme stellt die abdomino-perineale Resektion bei Tumoren im unteren Rektumdrittel dar. Hier bleibt

das Kolostoma lebenslang bestehen. Bei 249 der insgesamt 321 Patienten (77,6%) musste ein Stoma angelegt werden, wobei 162 (65,1%) Patienten ein Ileostoma und 87 (34,9%) ein Kolostoma erhielten.

Rektumdrittel	Stoma-Anlage n (%)
unteres Rektumdrittel	109 (83,2)
mittleres Rektumdrittel	108 (76,6)
oberes Rektumdrittel	32 (65,3)

Tabelle 22: Wahrscheinlichkeit einer Stoma-Anlage in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Während der Operation wurde bei 225 Patienten (70,1%) eine Anastomose angelegt. Hierbei befand sich der Tumor bei 62 Patienten (47,3%) im unteren Rektumdrittel, bei 121 (85,8%) im mittleren und bei 42 (85,7%) Patienten im oberen Rektumdrittel.

Von diesen 225 erhielten 70% (157) ein Stoma. Bei den restlichen 96 Patienten (29,9%) ohne Anastomose wurde in 96% (92) der Fälle ein Stoma angelegt.

	Stoma n (%)	kein Stoma n(%)
Anastomose	157 (70)	68 (30)
keine Anastomose	92 (96)	4 (4)

Tabelle 23: Verhältnis von Anastomose zu Stoma-Anlage

### Anlage eines Periduralkatheters (PDK)

Es erhielten 234 Patienten (72,9%) einen PDK zur Schmerztherapie, der sich durchschnittlich  $4,18 \pm 0,1$  [1-11] Tage in situ befand. Die Tabelle zeigt, dass der prozentuale Anteil der PDK-Anlagen in der Zeit von 2002 bis 2006 kontinuierlich gestiegen ist. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich einer PDK-Anlage und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ( $p = 0,452$ ) oder der Gesamtliegezeit in der Klinik ( $p = 0,605$ ).

OP-Jahr	PDK-Anlage in % (Anzahl)
2002	62,8 (49)
2003	64,6 (42)
2004	76,4 (42)
2005	78,8 (52)
2006	86,0 (49)

Tabelle 24: Prozentualer Anteil der PDK-Anlagen

#### 4.14 Perioperative Gabe von Blutprodukten

Während des Klinikaufenthaltes wurden bei 63 (19,6%) Patienten Blutprodukte transfundiert. Zu diesen Blutprodukten zählen Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK) sowie Frischplasma (FFP). Der durchschnittliche Blutverlust pro Operation betrug  $375,5 \pm 19,4$  [1-2000] ml.

##### EK-Transfusionen

61 (19%) Patienten erhielten EK's, entweder intraoperativ und/oder postoperativ.

Gabe von EK	Patienten n (%)	Anzahl EK pro Patient
gesamt	61 (19)	3,39
intraoperativ	31 (9,7)	2,35
postoperativ	48 (15)	2,79

Tabelle 25: Transfusion von EK's

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der EK-Gabe in Bezug auf den Hb: Patienten mit einem präoperativen Hb von  $< 10$  g/dl wurden häufiger transfundiert und bekamen somit größere Mengen an Blutprodukten als Patienten mit einem Hb von  $\geq 10$  g/dl.

	EK-Gabe gesamt (%)	p
Hb $\geq 10$	27 (10,7)	$< 0,001$
Hb $< 10$	34 (50,7)	

Tabelle 26: EK-Gabe in Abhängigkeit vom Hb

	<b>Anzahl EK pro Patient</b>	<b>p</b>
Hb $\geq$ 10	0,39	<0,001
Hb < 10	1,6	

Tabelle 27: Anzahl EK's in Abhängigkeit vom Hb

In folgenden Tabellen wird der Unterschied bezüglich intra- und postoperativer Gabe in Bezug auf den Hb dargestellt: Patienten mit einem Hb <10 g/dl bekamen sowohl intra- als auch postoperativ mehr EK's.

	<b>EK-Gabe intraoperativ (%)</b>	<b>p</b>
Hb $\geq$ 10	14 (5,5)	0,001
Hb < 10	17 (25,4)	

Tabelle 28: intraoperative EK-Gabe in Abhängigkeit vom Hb

	<b>Anzahl EK intraoperativ</b>	<b>p</b>
Hb $\geq$ 10	0,15	0,004
Hb < 10	0,54	

Tabelle 29: Anzahl intraoperativer EK's in Abhängigkeit vom Hb

	<b>EK-Gabe postoperativ (%)</b>	<b>p</b>
Hb $\geq$ 10	20 (7,9)	<0,001
Hb < 10	28 (41,8)	

Tabelle 30: postoperative EK-Gabe in Abhängigkeit vom Hb

	<b>Anzahl EK postoperativ</b>	<b>p</b>
Hb $\geq$ 10	0,25	<0,001
Hb < 10	1,06	

Tabelle 31: Anzahl postoperativer EK's in Abhängigkeit vom Hb

### TK-Transfusionen

4 (1,2%) Patienten erhielten postoperativ TK-Transfusionen. Jeder dieser Patienten hatte präoperativ einen Hb von < 10 g/dl und erhielt im Schnitt 0,10 TK's. Die restlichen

Patienten mit einem Hb  $\geq 10$  g/dl benötigten keine TK's. Statistisch zeigt sich hier kein nennenswerter Unterschied ( $p = 0,07$ ).

Gabe von TK	n (%)	Anzahl TK pro Patient
gesamt	4 (1,2)	1,75
intaoperativ	keine	keine
postoperativ	4 (1,2)	1,75

Tabelle 32: Transfusion von TK's

### FFP-Transfusion

15 (4,7%) Patienten erhielten FFP's, intra- und/oder postoperativ.

Gabe von FFP	n (%)	Anzahl FFP pro Patient
gesamt	15 (4,7)	3,4
intraoperativ	6 (1,9)	2,5
postoperativ	11 (3,4)	3,27

Tabelle 33: Transfusion von FFP's

Bei der Transfusion von FFP zeigte nur die Gesamtzahl und die postoperative Gabe in Bezug auf den Hb einen signifikanten Unterschied, die intraoperative Gabe zeigte keine nennenswerten Unterschiede ( $p = 0,334$ ).

	FFP gesamt (%)	p
Hb $\geq 10$	6 (2,4)	0,012
Hb $< 10$	9 (13,4)	

Tabelle 34: FFP-Gabe in Abhängigkeit vom Hb

	Anzahl FFP pro Patient	p
Hb $\geq 10$	0,08	0,023
Hb $< 10$	0,46	

Tabelle 35: Anzahl FFP in Abhängigkeit vom Hb

	FFP postoperativ (%)	p
Hb $\geq$ 10	4 (1,6)	0,024
Hb <10	7 (10,4)	

Tabelle 36: FFP-Gabe postoperativ in Abhängigkeit vom Hb

	Anzahl FFP postoperativ	p
Hb $\geq$ 10	0,04	0,034
Hb <10	0,37	

Tabelle 37: Anzahl FFP postoperativ in Abhängigkeit vom Hb

#### 4.15 Status des Operateurs

Es wurde der Einfluss des Operateurs, ob Assistenz,- Fach,- Ober- oder Chefarzt, untersucht. Dabei zeigte sich, dass der Status des Operateurs in Bezug auf die Gesamtaufenthaltsdauer der Patienten im Krankenhaus ( $p = 0,016$ ), auf den Blutverlust während der Operation ( $p < 0,001$ ) sowie auf die OP-Dauer ( $p = 0,013$ ) einen statistisch signifikanten Unterschiede aufwies. In Bezug auf die Aufenthaltsdauer zeigte sich bezüglich Oberarzt und Chefarzt die größte Differenz ( $p = 0,002$ ) bei einem Durchschnittswert von  $20,4 \pm 1,4$  [8-172] bzw.  $13,7 \pm 0,6$  [7-32] Tagen. Den größten Blutverlust hatten mit  $546,4 \pm 77,9$  [50-2000] ml die Assistenzärzte aufzuweisen, den geringsten mit  $261,2 \pm 31,4$  [1-1500] ml der Chefarzt. Bezüglich der Operationsdauer zeigte sich eine Differenz im Vergleich zu Assistenzarzt und Chefarzt ( $p = 0,010$ ) und Oberarzt zu Chefarzt ( $p = 0,002$ ). Kein nennenswerter Unterschied im Hinblick auf den Status des Operateurs ergaben sich bei folgenden Parametern: Anzahl der präparierten Lymphknoten ( $p = 0,206$ ), Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt ( $p = 0,431$ ), ASA-Status ( $p = 0,74$ ), Abstand von der Anokutanlinie ( $p = 0,630$ ), Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ( $p = 0,822$ ), Abstand vom aboralen Resektionsrand (AR,  $p = 0,378$ ) sowie der Anzahl der durchgeführten Prozeduren ( $p = 0,274$ ).



	Assistenzarzt	Facharzt	Oberarzt	Chefarzt
Anzahl präparierter LK	16,2 ± 1,1 [7-33]	14,5 ± 1,6 [4-23]	13,9 ± 0,4 [3-31]	14,2 ± 0,7 [3-35]
Alter des Patienten bei OP	64,8 ± 1,6 [40,3-89,8]	68,2 ± 2,4 [46,9-80]	63,9 ± 0,9 [30,1-89,3]	65 ± 1,2 [40,5-87]
ASA	2,4 ± 0,1 [2-3]	2,5 ± 0,1 [2-4]	2,3 ± 0 [1-4]	2,2 ± 0 [1-4]
AKL (cm)	7,5 ± 0,7 [1-15]	8,1 ± 1,1 [1-16]	7,6 ± 0,3 [1-16]	8,3 ± 0,5 [1-6]
ICU (Tage)	2 ± 0,3 [0-10]	1,4 ± 0,2 [0-5]	2,6 ± 0,9 [0-163]	1,5 ± 0,2 [0-19]
Abstand vom aboralen Resektionsrand (cm)	4,4 ± 0,7n[0,4-12]	2,9 ± 0,5 [1-7]	3,3 ± 0,3 [0,1-18]	3,5 ± 0,3 [0,3-16]
Anzahl der Prozeduren	2,7 ± 0,2 [1-8]	3 ± 0,4 [1-7]	2,7 ± 0,1 [1-6]	3 ± 0,1 [1-6]
Klinikaufenthalt (Tage)	17,5 ± 1,2 [8-40]	16,5 ± 1,7 [5-40]	20,4 ± 1,5 [8-172]	13,8 ± 0,6 [7-32]
Blutverlust (ml)	546,4 ± 77,9 [50-2000]	282,9 ± 64,1 [10-1200]	397 ± 23,8 [20-2000]	261,3 ± 31,4 [0-1500]
OP-Dauer (min)	214,5 ± 10,4 [87-420]	199,9 ± 19,3 [90-446]	209,2 ± 5,1 [75-452]	181 ± 6,7 [60-371]
UICC III (%)	45,2	23,8	37,4	21,8
UICC IV (%)	14,3	4,8	12,8	11,5
OP im oberen Rektumdrittel (%)	19	14,3	12,8	17,9
OP im mittleren Rektumdrittel (%)	38,1	47,6	45,8	42,3
OP im unteren Rektumdrittel (%)	42,9	38,1	41,3	39,7

Tabelle 38: Vergleiche bezüglich des Status des Operateurs

#### 4.16 UICC - Verteilung

Das Darmresektat und die entfernten Lymphknoten wurden histologisch zur Bestimmung des TNM-Stadiums untersucht. Die verschiedenen Stadien der TNM-Klassifikation werden in den Stadien I – IV der UICC-Klassifikation zusammengefasst. Nach der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate befanden sich die Rektumtumore am häufigsten im Stadium UICC III:

UICC	Anzahl (%)
0	50 (15,6)
I	66 (20,6)
II	57 (17,8)
III	108 (33,6)
IV	40 (12,5)

Tabelle 39: UICC-Verteilung

#### 4.17 Histologisches T- Stadium

Im Patientengut wurde mit 47,7 % (153) am häufigsten ein T3-Stadium diagnostiziert, gefolgt von einem T2-Stadium mit 23% (74). Bei einem Patienten wurde lediglich eine Probeexcision entnommen (0,3%):

T-Stadium	n (%)
T0 / kein Tumor im Resektat nachweisbar	38 (11,8)
Tis	6 (1,9)
T1	31 (9,7)
T2	76 (23,7)
T3	153 (47,7)
T4	16 (5)

Tabelle 40: T-Stadien im Patientengut

#### 4.18 N-Stadium

N+ enthält die Kategorien N1, N2 und N3 und verschlechtert die Prognose der Patienten erheblich. Die Tabelle zeigt, dass 44,5% der Patienten zum Zeitpunkt der Operation bereits Lymphknotenmetastasen aufwiesen:

N-Stadium	n (%)
keine Angabe	35 (10,9)
N0	143 (44,6)
N1	70 (21,8)
N2	72 (22,4)
N3	1 (0,3)

Tabelle 41: N-Stadien im Patientengut

Für die korrekte Ermittlung des pathologischen Lymphknotenstatus (pN) werden mindestens 12 Lymphknoten vom Operateur benötigt. Dieser Standard wurde bei 184 Patienten (57,3%) erfüllt.

Entfernung von $\geq 12$ LK	n (%)
ja	184 (57,3)
nein	75 (23,4)
keine Angabe	62 (19,3)

Tabelle 42: korrekte Ermittlung des LK-Status

Bei 259 Patienten (80,6%) wurden durchschnittlich  $14,2 \pm 0,3$  [3–35] Lymphknoten entfernt.

Anzahl entfernter Lymphknoten	n (%)
0-4	70 (21,8)
5-10	58 (18,1)
>10	193 (60,1)

Tabelle 43: Anzahl entfernter Lymphknoten

	N+	%
T1	7	7/31 = 22,6%
T2	23	23/74 = 31,1%
T3	101	101/153 = 66%
T4	13	13/16 = 81,3%

Tabelle 44: Bezug von N+ zu den T-Stadien

#### 4.19 M-Stadium

Bei 76,3% der Patienten lagen keine Fernmetastasen vor, ein M1-Stadium ergab sich bei 12,5%:

M-Stadium	n (%)
keine Angabe	36 (11,2)
M0	245 (76,3)
M1	40 (12,5)

Tabelle 45: M-Stadien des Patientenguts

	M1	%
T1	1	1/31= 3,2%
T2	6	6/74= 8,1%
T3	24	24/153= 15,7%
T4	7	7/16= 43,7%

Tabelle 46: Bezug von M1 zu den T-Stadien

	M1	%
N1	10	10/70= 14,3%
N2	23	23/72= 31,9%
N3	1	1/1= 100%

Tabelle 47: Bezug von M1 zu den N-Stadien

#### 4.20 Histologisches Präparat

Bei 299 Angaben (93,1%) wurde eine mittlere Resekatlänge von  $26,5 \pm 0,7$  [10-129] cm ermittelt. Der Abstand vom aboralen Resektionsrand betrug bei 183 Dokumentationen (57%) durchschnittlich  $3,47 \pm 0,2$  [0,1-18] cm.

#### 4.21 Radikalität der Operation

Ein prognostisch ausschlaggebender Faktor ist die Vollständigkeit bzw. die Radikalität der Operation. Entscheidend ist hierbei die makroskopische und mikroskopische Tumorfreiheit der Resektionsränder (R0/1/2). Die R0-Resektionsrate des Patientenguts lag bei 97,9%. Bei 2,1% ergab sich postoperativ das Stadium R1 oder R2. In 40 von 321 Fällen wurde keine Angabe gemacht. Diese Patienten wurden nach Durchsicht der entsprechenden Operationsberichte als R0 Resektion gewertet.

## 4.22 Grading

Ein histologisches Grading war bei 254 (79,1%) Patienten dokumentiert. Dabei nahmen die schlecht differenzierten Karzinome (G III) mit 54,7% den größten Stellenwert ein, wie folgende Tabelle darstellt. Bei unterschiedlichen Differenzierungsgraden innerhalb eines Tumors bestimmt immer der schlechtere die Grading-Kategorie.

Grading	n (%)
G I	2 (0,8)
G II	110 (43,3)
G III	139 (54,7)
G IV	3 (1,2)

Tabelle 48: Häufigkeiten der Grading-Kategorien

## 4.23 Aufenthalt ICU

293 der insgesamt 321 Patienten (91,3%) wurden nach der Operation auf die Intensivstation verlegt, wo sie im Schnitt  $2,4 \pm 0,6$  [1-163] Tage verbrachten. Folgende Tabelle zeigt die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der ICU im Vergleich der Jahre 2002-2006. Es zeigt sich eine deutlich rückläufige Tendenz der Aufenthaltsdauer ab dem Jahr 2004:

OP-Jahr	Aufenthalt ICU % (n)	Tage auf der ICU
2002	87,2 (68)	$4,5 \pm 2,3$
2003	89,2 (58)	$2,02 \pm 0,3$
2004	89,1 (49)	$1,57 \pm 0,1$
2005	98,5 (65)	$1,66 \pm 0,1$
2006	93,0 (53)	$1,77 \pm 0,2$

Tabelle 49: Aufenthalt ICU von 2002-2006

Im Durchschnitt betrug die Aufenthaltsdauer in der Klinik  $18,1 \pm 0,8$  [5-172] Tage.

#### 4.24 Komplikationen

98 Patienten (30,5%) erlitten eine oder mehrere Komplikationen im peri- und postoperativen Verlauf. Insgesamt wurden 124 aufgetretene Komplikationen dokumentiert. Urologische Komplikationen (Zystofix, suprapubischer Blasenkatheter bei Entlassung) nahmen den höchsten Stellenwert ein, gefolgt von Wundinfektionen. Keiner erlitt einen Platzbauch. Insgesamt mussten 46 Reoperationen durchgeführt werden. Folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit der 124 aufgetretenen Komplikationen, wobei eine Mehrfachnennung möglich ist:

postoperative Komplikationen	n (%)
Urologische Komplikationen	44 (35,5)
Wundinfekt	30 (24,2)
Insuffizienz	22 (17,7)
Nachblutung	11 (8,9)
Kardiovaskuläre Komplikationen	8 (6,5)
Pneumonie	5 (4,0)
Neurologische Komplikationen	4 (3,2)

Tabelle 50: postoperative Komplikationen

#### 4.25 Perioperative Mortalität

Die perioperative Mortalität wird als Tod innerhalb von 30 Tagen nach OP definiert. Die Sterberate in diesem Patientenkollektiv betrug mit 10 Patienten 3,1%. Ursachen hierfür waren unter anderem Thrombose mit anschließender Lungenembolie, Sepsis, Multiorganversagen, Asphyxie infolge von Aspiration sowie Herz-Kreislaufversagen. In folgender Tabelle werden die 10 perioperativ verstorbenen Patienten bezüglich folgenden Kriterien aufgelistet: Alter bei OP, ASA-Status bei Aufnahme, elektive bzw. Notfall-Operation, präoperative Komorbidität, postoperativ überlebte Tage bis zum Tod sowie die Todesursache. Von diesen 10 Patienten verstarben 7 (70%) bereits in der Klinik. Das durchschnittliche Alter der perioperativ verstorbenen Patienten betrug 74,7 Jahre. Im Vergleich dazu wiesen alle operierten Patienten ein mittleres Alter von 64,5 Jahren auf.

Initialen	Alter bei OP	ASA	Notfall	Comorbidität	Tod nach Tagen	Todesursache
J.S*	80	3	nein	kardiovaskulär	4	kardio-pulmonales-Versagen
M.C	63	2	nein	kardiovaskulär	22	kardio-pulmonales-Versagen
B.R	67	2	nein	keine	1	kardio-pulmonales-Versagen
R.I *	73	2	nein	neurologisch endokrinologisch Diabetes	14	Lungenembolie
M.K. *	86	2	nein	kardiovaskulär	8	kardiogener Schock
A.E	82	3	nein	kardiovaskulär endokrinologisch Diabetes	27	kardio-pulmonales-Versagen
S.A *	69	3	nein	kardiovaskulär Diabetes	5	Multiorganversagen
B.F. *	87	3	nein	kardiovaskulär pulmonal neurologisch	2	Asphyxie infolge Aspiration
D.I. *	68	3	nein	keine	14	kardio-pulmonales Versagen
S.F. *	78	3	nein	kardiovaskulär Diabetes	13	kardio-pulmonales Versagen

Tabelle 51: perioperativ verstorbene Patienten,

\*Tod in der Klinik

#### 4.26 Nachsorge

Das Nachsorgeintervall betrug 26,4 [0,03-72,36] Monate. Zur Erfassung der Nachsorge wurden den Hausärzten bzw. einweisenden Ärzten standardisierte Fragebögen zugeschickt, die Patienten telefonisch um Auskunft gebeten bzw. Angehörige nach Informationen bezüglich des Vitalstatus befragt (siehe 3.2 Studiendesign). 10 Patienten (3,1%) konnten weder telefonisch noch per Post durch den behandelnden Arzt erreicht werden. Sie sind entweder unbekannt verzogen, verstorben oder aus anderen Gründen dem „lost for Follow up“ zu zuordnen. Von den 321 Patienten, die sich einer Operation am Rektum unterzogen, gingen 280 (87,2%) zu mindestens einer Nachsorgeuntersuchung. Eine regelmäßige Teilnahme an der Nachsorge konnte bei 211 (65,7%) ermittelt werden. Von diesen 211 Patienten gaben 181 (85,7%) an, regelmäßig an Nachsorgeuntersuchungen teilgenommen zu haben. Die am häufigsten durchgeführte Nachuntersuchung war die Sonographie:

	<b>Sonographie (Anzahl Pat)</b>	<b>CT/ MRT (Anzahl Pat)</b>	<b>Koloskopie (Anzahl Pat)</b>	<b>Rektoskopie (Anzahl Pat)</b>	<b>Tumormarker (Anzahl Pat)</b>
Anzahl Angaben durch Fragebogen/Anruf	196	197	197	195	197
durchgeführt	148 (75,5%)	93 (47,2%)	127 (64,5%)	58 (29,7%)	130 (66%)
nicht durchgeführt	48 (24,5%)	104 (52,8%)	70 (35,5%)	137 (70,3%)	67 (34%)

Tabelle 52: durchgeführte Nachsorgeuntersuchungen

#### 4.27 Rezidive

Bei 227 Patienten (70,7 %) wurden Angaben bezüglich eines aufgetretenen Rezidivs gemacht. Es stellte sich heraus, dass 62 (27,3%) davon an mindestens einem Rezidiv erkrankten. Mit der Diagnose eines Rezidivs sinkt die weitere Überlebensrate der Patienten signifikant ( $p < 0,001$ ). Am häufigsten war die Leber betroffen:

<b>Lokalisation Rezidiv</b>	<b>Anzahl Angaben Bogen/Anruf</b>	<b>ja (%)</b>	<b>nein (%)</b>
lokal	224	14 (6,2)	210 (93,8)
Lymphknoten	226	11 (4,9)	215 (95,1)
Bauchwand	226	5 (2,2)	221 (97,8)
Peritoneum	226	4 (1,8)	222 (98,2)
Leber	226	41 (18,1)	185 (81,9)
Lunge	227	15 (6,6)	212 (93,4)
Knochen	226	5 (2,2)	221 (97,8)
sonstige	224	13 (5,8)	11 (94,2)

Tabelle 53: Rezidivlokalisierung



## 4.28 Beeinflussung des Langzeitüberlebens

Alle folgenden Überlebensanalysen wurden nach Kaplan-Meier erstellt.

### Faktoren ohne statistische Signifikanz :

Folgende untersuchte Faktoren zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des 5-Jahre-Langzeitüberlebens der Patienten:

<b>Faktor</b>	<b>p</b>
Geschlecht	0,718
befallenes Rektumdrittel	0,283
Doppel-Karzinom	0,486
Symptomatik vorhanden	0,071
diagnostische Koloskopie präoperativ	0,476
Anastomosensuffizienz	0,561
Nachblutungen	0,164
Status des Operateurs	0,796
Notfall-Operation	0,326
regelmäßige Nachkontrolle/Nachsorge	0,271

Tabelle 54: Faktoren ohne Einfluss auf das 5-Jahres-Langzeitüberleben

### Faktoren mit statistischer Signifikanz:

Folgende untersuchte Faktoren zeigen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des 5-Jahre-Langzeitüberlebens der Patienten: Sowohl das Vorliegen von synchronen Metastasen als auch einer Peritonealkarzinose bei der Erstdiagnostik des Rektumkarzinoms hat mit einem Signifikanzwert von jeweils  $< 0,001$  einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben nach der Operation, wobei sich auch in der Art der synchronen Metastasen Unterschiede zeigen:

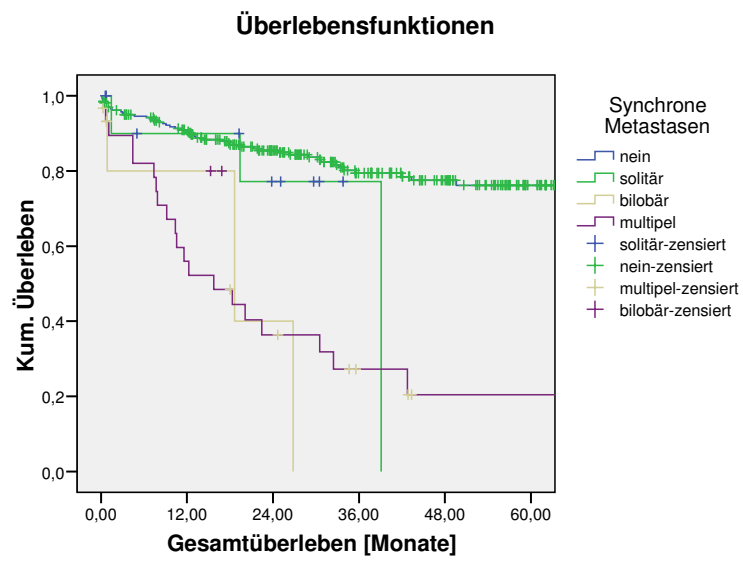


Abbildung 7: Überleben bei synchronen Metastasen

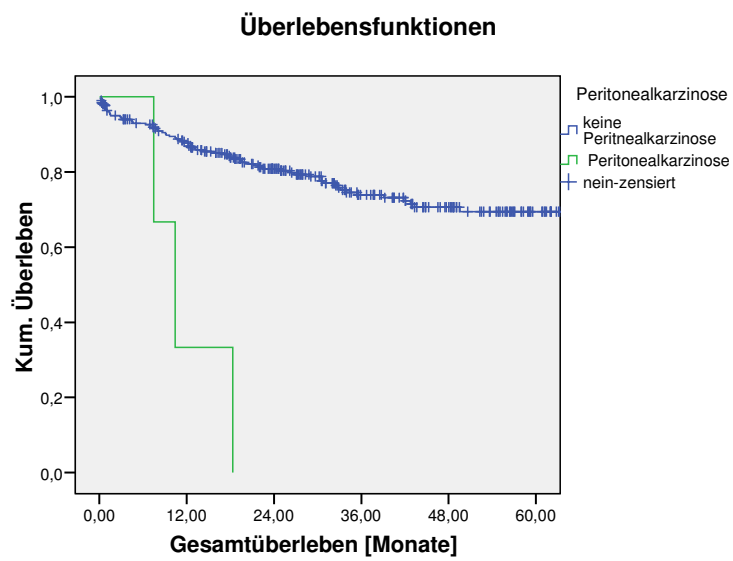


Abbildung 8: Überleben bei Vorliegen einer Peritonealkarzinose

Patienten, die perioperativ Blutprodukte erhielten, zeigten eine verkürzte Gesamtüberlebenszeit im Gegensatz zu denen, die keine Blutprodukte benötigten ( $p = 0,003$ ).

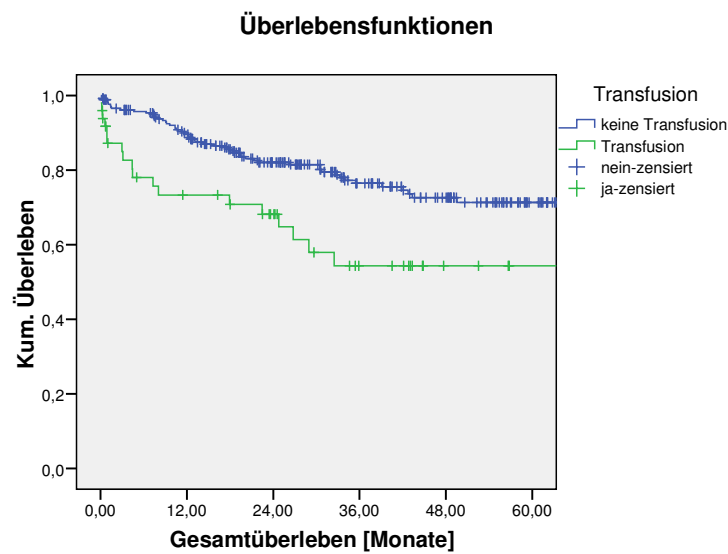


Abbildung 9: Überleben nach Transfusionen

In Bezug auf die Histologie stellte sich ein signifikanter Unterschied bei Patienten mit einem T4 Stadium ( $p < 0,001$ ), einem N+ Stadium ( $p < 0,001$ ) sowie einer LK-Ratio von  $> 0,4$  dar ( $p < 0,001$ ).

### Überlebensfunktionen

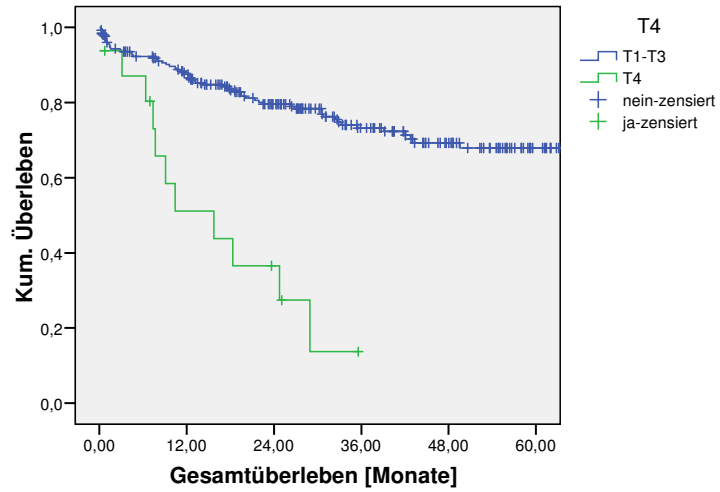


Abbildung 10: Überleben in Bezug auf das T-Stadium

### Überlebensfunktionen

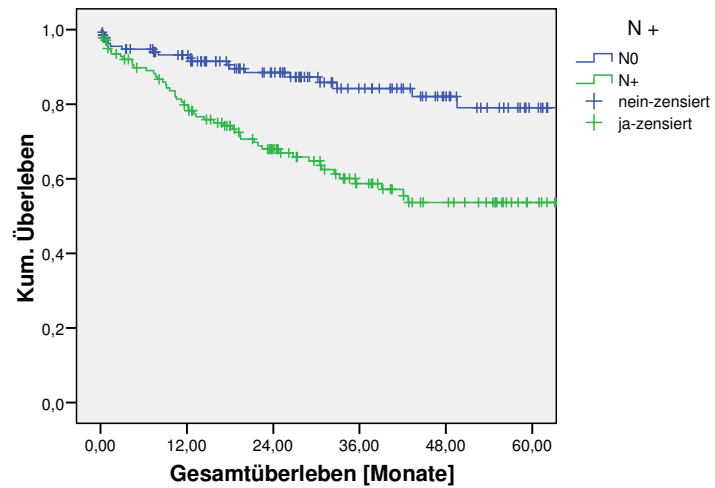


Abbildung 11: Überleben in Bezug auf das N-Stadium

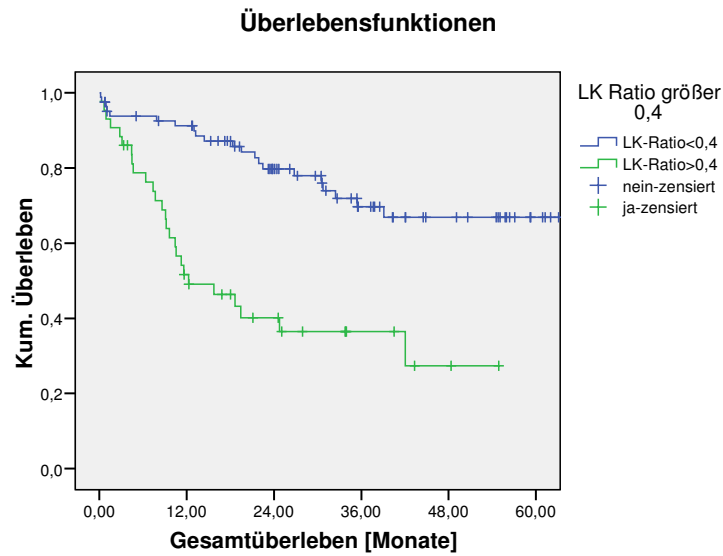


Abbildung 12: Überleben in Abhängigkeit von der LK-Ratio

Das UICC-Stadium ( $p < 0,001$ ) sowie eine histologisch klassifizierte R1- oder R2 Resektion ( $p = 0,012$ ) hatten ebenfalls großen Einfluss auf das Langzeitüberleben der Patienten:

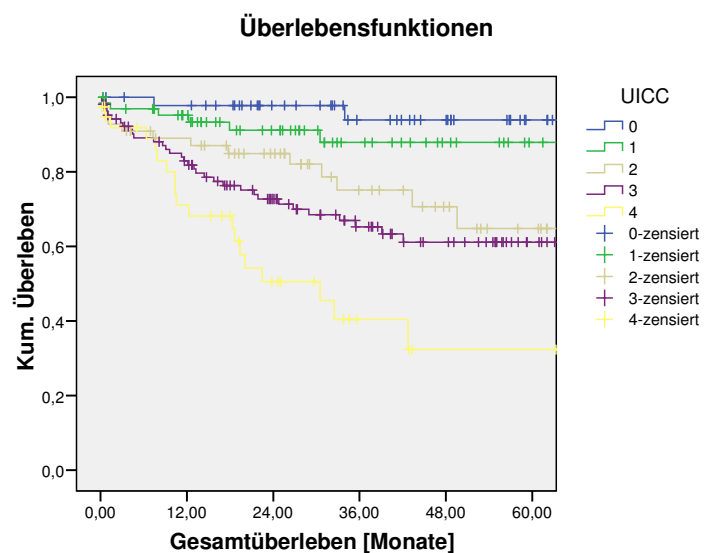


Abbildung 13: Überleben in Abhängigkeit von UICC

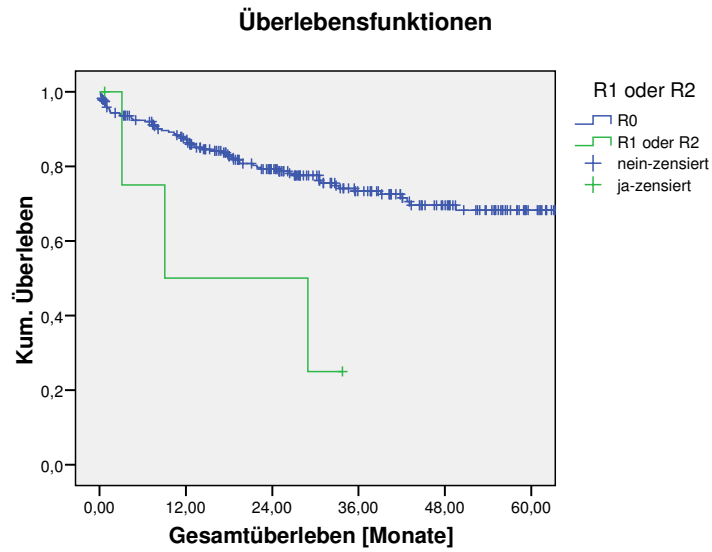


Abbildung 14: Überleben bei einer R1 oder R2 - Resektion

Negativ wirkte sich auch ein Gefäßeinbruch ( $p < 0,001$ ), ein Lymphgefäßeinbruch ( $p < 0,001$ ) sowie eine multiviscerale Resektion ( $p = 0,002$ ) aus:

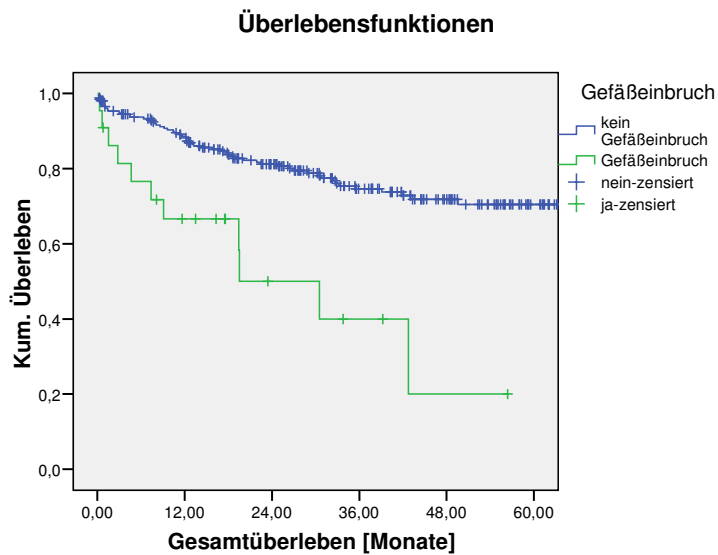


Abbildung 15: Überleben bei Gefäßeinbruch des Tumors

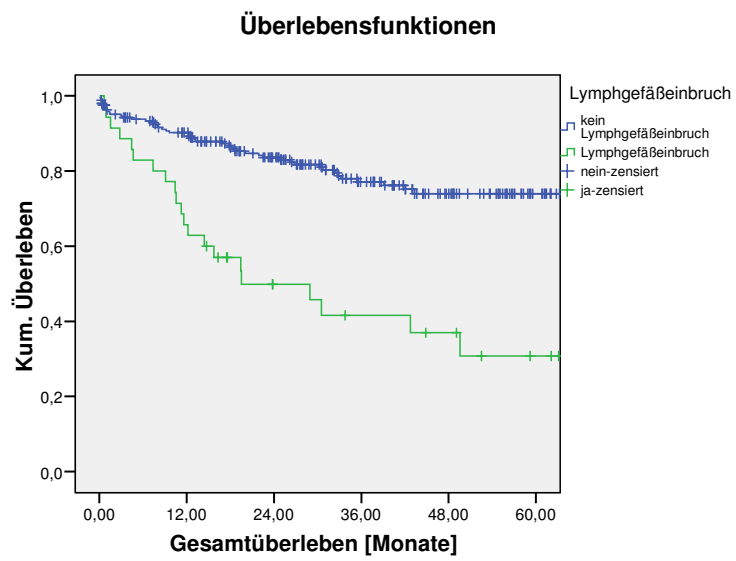


Abbildung 16: Überleben bei Lymphgefäßeinbruch des Tumors

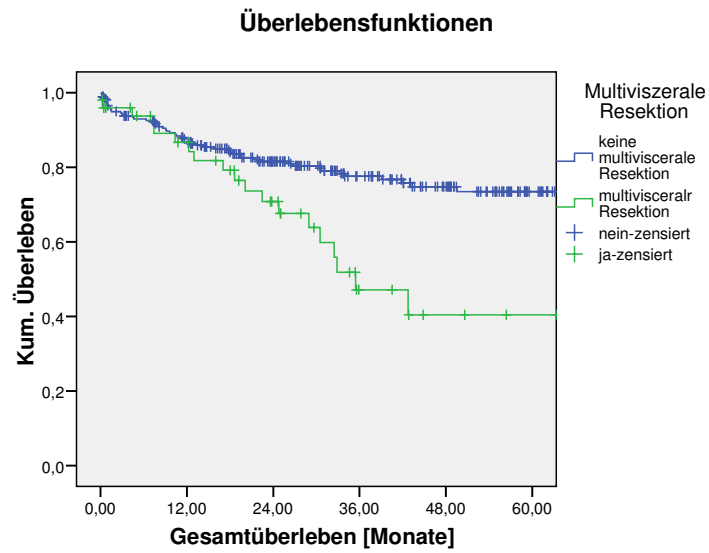


Abbildung 17: Überleben nach Durchführung einer multivisceralen Resektion

#### 4.29 Ergebnisse des Langzeitüberlebens

Das Nachsorgeintervall betrug  $29,7 \pm 1,1$  [0,03-72,71] Monate. Die Patienten wiesen ein medianes Überleben von  $29,6 \pm 1,1$  [0,03-72,4] Monaten auf. Die folgende Tabelle zeigt die Überlebensraten der Patienten, die im Rahmen des Follow-up's ermittelt wurden. Neben dem Gesamtüberleben nach 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten (1-,2-,3-,4-,5-Jahresüberleben) zeigen die Sterbetafeln auch das Überleben in Abhängigkeit von UICC, einer R1/R2 – Resektion, dem Stadium T4 und N+ sowie einer LK-Ratio  $> 0,4$  auf:

Monate	Gesamtüberleben (%)	UICC 0 (%)	UICC I (%)	UICC II (%)	UICC III (%)	UICC IV (%)
12	80	98	91	84	73	52
24	73	94	88	75	65	42
36	70	94	88	71	61	31
48	69	94	88	64	61	31
60	69	94	88	64	61	31

Tabelle 55: Sterbetafeln: Gesamtüberleben und UICC

Monate	R1 /R2(%)	R0(%)	T4(%)	T1-T3(%)	N+(%)	N-(%)	LK-Ratio>0,4(%)	LK-Ratio<0,4(%)
12	56	79	37	80	68	88	40	80
24	19	74	12	74	59	84	36	70
36	0	70	0	70	54	82	27	6
48	0	68	0	68	54	79	27	67
60	0	68	0	68	54	79	0	67

Tabelle 56: Sterbetafeln: R1/R2, N+, LK-Ratio<0,4



## **5 Diskussion**

### **5.1 Biometrische Daten**

Verglichen mit allen Bundesländern weist das Saarland die höchste Rate an kolorektalen Karzinomen auf. Das in der Literatur beschriebene mittlere Manifestationsalter des Rektumkarzinoms liegt zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Das saarländische Krebsregister beschreibt ein mittleres Erkrankungsalter bei Männern von 70 Jahren und bei Frauen von 74 Jahren [2]. Die Männer unseres Patientenguts wurden im mittleren Alter von 64 Jahren und die Frauen im mittleren Alter von 65 Jahren operiert, was somit unterhalb des Durchschnitts liegt. In Bezug auf die Geschlechterverteilung übertraf der Anteil der Männer mit 64,2% den Anteil der Frauen (35,8%), wobei im Saarland die Anzahl der Neuerkrankungen der Männer pro Jahr und die Inzidenz höher liegt als bei Frauen [2]. Bezüglich der Größe und des Gewichts stellte sich mit jeweils  $p < 0,001$  ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen heraus. Der mittlere ASA-Status betrug 2,3, wobei das Stadium ASA II mit 60,7% (195) am häufigsten diagnostiziert wurde. Es stellte sich eine Signifikanz bezüglich des ASA und des Alters der Patienten heraus ( $p < 0,001$ ).

### **5.2 Symptomatik und präoperative Diagnostik**

Der Anteil der Patienten mit bestehender Symptomatik bei Diagnosestellung betrug 85,4% (274 Patienten). Bei unseren Patienten zeigten 98 von 115 Frauen (85,2%) sowie 176 von 206 Männern (85,4%) Symptome, womit sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied erkennen lässt. Die präoperative Diagnostik wurde entsprechend den Leitlinien durchgeführt [124]. Ein präoperatives CT, was bei 188 Patienten (58,6%) durchgeführt wurde, gehört nicht zur Routinediagnostik [124]. Es dient nicht zur Diagnosesicherung, ist aber in Einzelfällen sehr empfehlenswert zum lokalen Staging, z.B. bei unklarem oder pathologischem Befund der Abdomensonographie. Bei 138 bzw. 137 Patienten wurden die Tumormarker CEA und CA 19-9 bestimmt. Damit konnten bei einem Teil der Patienten die allgemeinen Empfehlungen, schon im Rahmen des klinischen Stagings Ausgangswerte für spätere Verlaufsbeobachtungen in den Nachsorgeuntersuchungen zu bestimmen, umgesetzt werden. Obwohl die Tumormarker ein fester Bestandteil der Routinediagnostik sind, dienen

sie nach wie vor nur der Verlaufskontrolle. In der Literatur wurde beschrieben, dass nur die präoperative Erhöhung bzw. Bestimmung von beiden Parametern diagnostisch aussagekräftig ist, während die Bestimmung von nur einem der Tumormarker nicht sinnvoll ist [96]. Die Mehrzahl der Patienten wies zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mindestens eine Begleiterkrankung auf, wobei die kardiovaskulären Erkrankungen mit 61,7% den größten Anteil an den Komorbiditäten darstellten. Patienten im Alter von über 70 Jahren litten an einer signifikant erhöhten Rate an Begleiterkrankungen.

### **5.3 Tumorlokalisation und histopathologische Untersuchung**

Die Mehrzahl der Karzinome befand sich mit 43,9% im mittleren Rektumdrittel (141 Patienten). Bezüglich der UICC- Klassifikation wurde das Stadium UICC III am häufigsten diagnostiziert. Die Mehrheit der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Stadium T3 (47,7%). Lymphknoten waren bei fast der Hälfte des Patientenguts befallen ( $N1+N2+N3 = 44,5\%$ ), während Fernmetastasen nur bei 12,5% diagnostiziert wurden. Das Risiko als M1 klassifiziert zu werden steigt mit der Höhe des T- und N-Stadiums. Eine korrekte Ermittlung des Lymphknotenstatus durch intraoperative Entnahme von mindestens 12 Lymphknoten gelang bei 184 Patienten (57,3%). Eine Studie von Moug et.al besagt, dass eine unzureichende Anzahl an LK ( $< 12$ ) das Langzeitüberleben der Patienten nicht nachteilig beeinflusst. Nur der LK-Ratio ist ein wichtiger unabhängiger Faktor zur Prognose des Langzeitüberlebens [94]. Je höher der LK-Ratio, desto geringer ist das 5-Jahres-Überleben (5-JÜL). Priolli et.al hat in seiner Studie die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 mit einem LK-Ratio von 0 zeigte ein 5-JÜ von  $> 80\%$ , Gruppe 2 mit  $\leq 20$  befallenen LK ein 5-JÜL von  $< 60\%$  und Gruppe 3 mit  $\geq 21$  befallenen LK ein 5-JÜL von nur  $< 40\%$  [102]. Bei 130 unserer Patienten (40,5%) wurde eine LK-Ratio berechnet. Von diesen 130 hatten 46 (35,4%) eine LK-Ratio  $> 0,4$ . Die Überlebensanalyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu Patienten mit einem LK-Ratio  $< 0,4$  ( $p = < 0,001$ ). Die R0-Resektionsrate lag bei 97,9%. Bezüglich des Gradings waren die Mehrzahl der Karzinome schlecht differenziert: G III 54,7%. Bei 19 Patienten (5,9%) wurde ein Doppelkarzinom diagnostiziert, wobei das Sigma mit 31,6% am häufigsten befallen war (6 Patienten).

## 5.4 Operation und perioperative Komplikationen

Die Operationstechniken der Darmchirurgie haben sich in den letzten hundert Jahren ständig weiter entwickelt, was unter anderem auf ein besseres Verständnis der Krankheitsgeschichte und Pathologie des kolorektalen Karzinoms zurück zu führen ist [73]. 40,5% der Patienten unterzogen sich einer tiefen anterioren Resektion (TAR), 23,4% einer abdomino-perinealen Resektion (APR) und 14% einer anterioren Resektion. Laut Hubner et al. liegt das zukünftige Standardverfahren in der Therapie der kolorektalen Karzinome in der „Fast track“-Chirurgie [55]. Unter Fast-Track-Chirurgie, auch als Fast-Track-Rehabilitation bezeichnet, versteht man einen perioperativen klinischen Behandlungspfad um allgemeine postoperative Komplikationen zu vermeiden. Ziel dieser Behandlungsmaßnahmen ist es, die Rekonvaleszenz der Patienten zu beschleunigen, die durch das operative Trauma gestörte Homöostase wiederherzustellen und die Autonomie der Patienten zu erhalten. Klinische Erfahrungen liegen bislang nur für elektive Operationen vor. Das Konzept der Fast-track-Chirurgie bezieht sich auf prä-, intra-, sowie postoperative Maßnahmen. Dazu gehören unter anderem die Anlage eines Periduralkatheters, Verzicht auf eine präoperative Darmspülung, Verkürzung der präoperativen Nüchternheit, früher Kostaufbau und Vermeidung einer parenteralen Ernährung sowie früheste postoperative Mobilisation mit dem Ziel, so wenig Stress wie möglich für den Körper zu erzeugen, da dieser die Erholung erschwert, und somit die Selbstregulation des Körpers schnell wieder in Gang zu bringen. Im Sinne einer zügigen Rekonvaleszenz zur Förderung des subjektiven Wohlbefindens der Patienten, aber auch aus ökonomischen Gründen spielt die Hospitalisierungsdauer eine erhebliche Rolle. Diese ist idealerweise bei vier bis fünf Tagen einzustufen. Unsere Patienten verbrachten durchschnittlich  $18,2 \pm 0,9$  [5-172] Tage in der Klinik. 293 der insgesamt 321 Patienten (91,3%) wurden nach der Operation auf die Intensivstation (ICU) verlegt, wo sie im Schnitt  $2,40 \pm 0,56$  [1-163] Tage verbrachten. Im Vergleich der Jahre 2002 bis 2006 zeigt sich eine deutlich rückläufige Tendenz der Aufenthaltsdauer auf der ICU, während jedoch die Anzahl der Patienten steigt. Im Jahr 2002 wurden 87,2% der operierten Patienten auf die ICU verlegt, wo sie durchschnittlich 4,5 Tage verbrachten. Im Jahr 2006 waren es 93%, die Aufenthaltsdauer betrug aber nur noch 1,7 Tage. Folglich befanden sich mehr Patienten auf der ICU, da diese kränker sind, aber sie konnten die ICU und damit die Klinik früher verlassen.

Im Rahmen der Fast-track-Chirurgie wurden 2009 folgende Erkenntnisse gewonnen[92] :

#### Präoperative Maßnahmen:

Die allgemein übliche präoperative Darmspülung wurde von Gravante et al. auf ihren Effekt untersucht [40]: es zeigten sich für Patienten ohne Darmspülung keine signifikanten Unterschiede bezüglich Wundinfekt, Anastomoseninsuffizienz, intraabdominale Abszesse, Sepsis, postoperativer Ileus, Pneumonie, Harnwegsinfekte und Sterblichkeit gegenüber Patienten mit Darmspülung, allerdings sinkt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten kardialer Komplikationen. In Homburg wird die Darmspülung bei elektiven Eingriffen jedoch immer routinemäßig durchgeführt.

#### Intraoperative Maßnahmen:

Es zeigte sich, dass eine perioperative Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 30% auf 80% bei elektiven kolorektalen Resektionen zu einer signifikanten Risikoreduktion von Wundinfektionen führt [12]. Die Anlage eines Periduralkatheters, die zu einer Reduzierung der postoperativen Schmerzen und damit zu einer verringerten Gabe von Schmerzmitteln führt, ist Teil der Fast-track-Chirurgie. Es konnte in Bezug auf eine Reduktion der postoperativen Letalität jedoch kein Unterschied hinsichtlich Patienten ohne Periduralkatheter nachgewiesen werden [126]. Insgesamt bekam die Mehrzahl unserer Patienten einen PDK zur Schmerztherapie (72,9%). Es stellte sich eine kontinuierlich zunehmende Tendenz der PDK-Anlage in den Jahren von 2002 bis 2006 heraus, was dem Konzept der Fast-track-Chirurgie entgegen kommt. Während im Jahr 2002 bei 62,8% der operierten Patienten ein PDK gelegt wurde, war es 2006 schon bei 86,0% der Fall.

#### Postoperative Maßnahmen:

Im Rahmen der Fast-track-Chirurgie werden dem Patienten bereits Flüssigkeit und leichte Kost am Operationstag erlaubt, während der Kostaufbau ansonsten ab dem 5.postoperativem Tag erfolgt. Lassen et al. verglichen beide Methoden und stellten fest, dass Patienten mit rascher perioperativer Kost weniger postoperative Komplikationen erlitten, sie sich bezüglich Reoperationsrate und 30-Tage-Letalität aber nicht von Patienten mit normalem Kostaufbau unterscheiden [75]. Somit lässt sich sagen, dass der rasche orale Kostaufbau bei Patienten mit Eingriffen im Gastrointestinaltrakt sicher möglich ist. Es wurden viele Studien zur medikamentösen Behandlung der postoperativen Darmatonie durchgeführt. Traut et al. verglichen 39 RCT bezüglich 15 systemisch wirkenden Substanzen mit dem Fazit, dass die postoperative gastrointestinale Darmatonie weiterhin nur durch wenige Pharmaka zu beeinflussen ist und noch weitere Studien notwendig sind

[118]. Allgemein kann man sagen, dass das Konzept der Fast-track-Chirurgie in der elektiven kolorektalen Chirurgie, unter anderem bei Ileostomarückverlagerungen, erfolgsversprechend eingesetzt werden kann, was Zargar-Shoshtari et al. bestätigen [134].

Im Rahmen der Fast-track-Chirurgie wird die perioperative Infusionstherapie kritisch gesehen, da eine Hyperhydratation negative Auswirkungen auf den Körper haben kann. Obwohl perioperative Infusionen zur Aufrechterhaltung der physiologischen Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes sowie dem Gleichgewicht der verschiedenen Flüssigkeitskompartimente des Körpers unumgänglich sind, wird oft zu viel infundiert. Eine Hyperhydratation kann zur Abnahme der pulmonalen Funktion führen, ein Lungenödem hervorrufen, die Darmmotilität beeinträchtigen, allgemein postoperative Komplikationen fördern sowie die Morbidität und Mortalität nach größeren chirurgischen Eingriffen erhöhen. Dieser Zusammenhang wurde in mehreren Studien dargestellt [16, 53, 80]. Flüssigkeitsgabe ist unverzichtbar, sie sollte aber den Bedürfnissen des Patienten angepasst werden, um unnötige Komplikationen zu vermeiden [125]. Hierzu zählen, wie schon erwähnt, Verkürzung der präoperativen Nüchternheit, Vermeidung einer Darmspülung sowie früher enteraler Kostaufbau. In unserer Klinik wird die Fast-track-Chirurgie bisher nicht angewendet sondern das traditionelle Vorgehen bevorzugt, da Patienten, die sich dem Fast-track-Programm unterziehen, unter anderem eine höhere Wiederkehrtrate in die Klinik aufweisen. Während des Klinikaufenthaltes wurden bei 63 Patienten (19,6%) Blutprodukte transfundiert. Dabei bekamen Patienten mit einem präoperativen Hb von  $< 10\text{g/dl}$  signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate als Patienten mit einem Hb von  $\geq 10\text{g/dl}$ , sowohl intra- als auch postoperativ.

Man unterscheidet das klassische „offene“ Operationsverfahren von der laparoskopischen Methode. In neueren Studien wurden beide Methoden bezüglich des Outcome der Patienten verglichen. Ng et al. konnte bei einer mittleren Nachbeobachtungsrate von 7 Jahren bezüglich Lokalrezidivrate, Gesamtüberleben und Morbidität der Patienten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden bei einer APR feststellen [95]. Die Patienten, die sich einem laparoskopischen Eingriff unterzogen, konnten jedoch früher mobilisiert werden, benötigten weniger Schmerzmittel, ihre Darmfunktion setzte früher wieder ein und sie erholten sich insgesamt schneller von der OP, obwohl die Operationszeit gegenüber der klassischen Methode länger war. Allerdings wurde festgestellt, dass bei laparoskopischen Eingriffen die Resektionsränder eine höhere Rate an Tumorgewebe enthalten als bei konventionellen Eingriffen. Obwohl die Zahl der untersuchten Lymphknoten bei der laparoskopischen Methode schlechter ist, stellte sich bei

einer Studie von Ströhlein et al. ein signifikant erhöhtes Langzeitüberleben nach TME heraus, da hier die Hüllfaszien exakter dargestellt werden können. Auch in anderen Studien wurden Vorteile der Laparoskopie wie niedrigerer Blutverlust, schnellerer Kostenaufbau, kürzerer Klinikaufenthalt sowie geringere Komplikationsraten als statistisch signifikant gewertet [90]. Auch „High risk“- Patienten mit hohem Alter , hohem BMI oder ASA stellen bezüglich laparoskopischen Eingriffen, wie bisher vermutet, keine Kontraindikationen dar, sondern sie werden teilweise sogar empfohlen [100, 115]. Bei einigen Patienten muss jedoch während der Operation zum konventionellen Vorgehen konvertiert werden. Ob das für den Patienten von Nachteil ist kann nicht eindeutig gesagt werden, da verschiedene Studien bezüglich des Outcome der Patienten zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangt sind. In unserer Klinik wurden keine laparoskopischen Operationen durchgeführt, da das traditionelle Vorgehen bevorzugt wird.

Die meisten Patienten erhalten bei der Operation ein Stoma, temporär oder endständig, was auch hier bei 77,6% der Patienten der Fall war. Davon erhielten 23,1% ein Kolostoma und 50,5% ein Ileostoma. In einer Metaanalyse, die 12 Studien bezüglich der Art des angelgten Stomas untersuchte, wurde festgestellt, dass die Anlage eines Ileostomas im Vergleich zum Kolostoma für den Patienten Vorteile zeigt: bei einem Ileostoma sinkt die Häufigkeit von Prolaps und Sepsis und das Outcome ist besser [109]. Bei unserem Patientengut erhielten diejenigen mit Tumorbefall des unteren Rektumdrittels mit 83,2% am häufigsten ein Stoma. Zu den perioperativen Komplikationen zählen Anastomoseninsuffizienz, Nachblutung, Platzbauch, kardiovaskuläre, neurogene und urologische Komplikationen, Wundinfekt sowie Pneumonie. Den ersten Platz unter den 124 aufgetretenen Komplikationen nahmen mit 35,8% die urologischen Komplikationen ein, die bei 44 Patienten auftraten. Am zweithäufigsten erlitten die Patienten mit 24,2% einen Wundinfekt, wovon 30 Patienten betroffen waren. Eine Anastomoseninsuffizienz (AI) lag mit 17,8% bei 22 von 321 Patienten vor. Obwohl die AI relativ selten vorkommt, hat sie einen negativen Einfluß auf die Morbidität und das Outcome der Patienten [85]. Die AI erhöht die perioperative Mortalität und die Langzeitsterblichkeit, hat jedoch keinen Einfluß auf das Auftreten von Rezidiven [15]. Die Anlage eines Stomas senkt die Rate an AI, während ein tief gelegener Tumor, vor allem bis 5 cm Abstand zur Anokutanlinie, das Risiko erhöht [31, 57, 81]. Die perioperative Mortalität betrug mit 10 Patienten 3,1%.

## 5.5 Multiviscerale Resektionen, synchrone Metastasen und Rezidive

In der Literatur wird beschrieben, dass bei vorhandenen Lebermetastasen die simultane Resektion während der Primär-OP für den Patienten von Vorteil ist: die Dauer des Klinikaufenthaltes wird verringert und bezüglich einer OP im mehreren Sitzungen zeigen sich keine Unterschiede in Morbidität, Mortalität und dem Auftreten von schweren Komplikationen [86]. Bei unserem Patientengut hatten zum Zeitpunkt der Primär-OP 51 Patienten synchrone Metastasen, wobei 50 multiviscerale Operationen an mindestens einer Lokalisation außerhalb des Rektums durchgeführt wurden. Somit entspricht das Procedere den Empfehlungen der Literatur. Bei Patienten mit erhöhten Lokalrezidivrisiko (uT3, uN+) wird nach den Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft eine neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) empfohlen. Bei unserem Patientengut ist die Densität der durchgeführten neoadjuvanten RCT mit insgesamt 24% nicht so hoch, diese Methode ist jedoch an der Universitätsklinik Homburg erst seit 2003 etabliert. Es zeigt sich aber im Verlauf der Jahre eine stetig steigende Zahl an Patienten, die sich dieser Therapie unterziehen. CEA und CA 19-9 sind wichtige Parameter zur Diagnostik und Prognose von synchronen Metastasen. Während der CEA-Wert in Zusammenhang mit der Größe von synchronen Lebermetastasen steht, sagt das CA 19-9 etwas über die Anzahl der vorhandenen Herde in der Leber aus [58]. Zur Diagnostik von extrahepatischen Metastasen spielt der CA 19-9 Wert ebenfalls eine wichtige Rolle [113]. Bedeutsam sind beide Tumormarker auch in Bezug auf Rezidive: während sich beide als diagnostischen und prognostischen Parameter für Lokalrezidive eignen, ist das CEA zusätzlich sensitiv zur Erfassung von distalen Metastasen und das CA 19-9 von Leberrezidiven [54, 79]. Es wird sogar angenommen, dass bei Patienten mit einem operierten Rektumkarzinom die Anzahl und Art der Nachuntersuchungen vermindert werden können, da der CEA-Wert als postoperative Kontrolle für das Auftreten von Rezidiven sehr zuverlässig ist [131]. In unserem Patientengut zeigte sich mit einem Wert von  $p = 0,039$  bzw.  $p = <0,01$  ein signifikanter Unterschied bezüglich präoperativ gemessenem CA 19-9 und CEA bei Patienten mit und ohne synchrone Metastasen.

Eine Peritonealkarzinose bei Diagnose eines Rektumkarzinoms verschlechtert die Prognose des Patienten erheblich. In unserem Patientengut bestand bei 3 Patienten (0,9%) vor der Primäroperation eine Peritonealkarzinose, 4 von 226 (1,8%) entwickelten eine im Verlauf des Follow-up's. Im Vergleich mit der Literatur, wobei Koppe et al. [69] bei 7% ihrer Patienten und Jayne et al. [59] bei 13% eine Peritonealkarzinose vor der Primäroperation feststellten, liegt unser Prozentsatz relativ niedrig. Die systemische Chemotherapie, die

derzeit als Standardverfahren in der Behandlung dieser Patienten angewendet wird, ist leider nur bedingt wirksam. Seit einigen Jahren wird daher die sogenannte Hyperthermie intraperitoneale Chemoperfusionen (HIPEC) in Kombination mit einer chirurgischen Entfernung der sichtbaren Tumormasse durchgeführt. Dabei wird der chirurgische Therapieansatz mit der Gabe von Zytostatika und Hyperthermie kombiniert.

Bei 227 Patienten (70,7%) konnten Informationen bezüglich eines aufgetretenen Rezidivs erhalten werden. Von diesen 227 erkrankten 62 (27,3%) an mindestens einem Rezidiv, wobei die Leber mit 18,1% am häufigsten betroffen war (41). Die Lokalrezidivrate betrug 6,2%. Tsikitis et al. fanden heraus, dass Patienten sowohl mit niedrigem als auch hohem T-Stadium ähnliche Lokalisationen und Häufigkeiten von Rezidiven zeigen und beide Gruppen von einer Therapie profitieren [119].

## **5.6 Überleben**

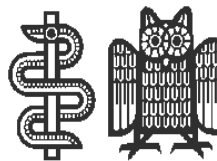
Die Patienten wiesen ein medianes Überleben von 29,6 Monaten auf. Das 1-JÜL betrug 80%, das 3-JÜL 70% und das 5-JÜL 69%. Dabei verschlechterten synchrone Metastasen, eine Peritonealkarzinose, Transfusionen, Stadium T4 und N+, eine LK-Ratio > 0,4, das UICC-Stadium, eine R1/2-Resektion, ein Gefäß- oder Lymphgefäßeinbruch sowie eine multiviscerale Resektion das Überleben signifikant. Devon et al. stellten jedoch fest, dass das 5-JÜL altersunabhängig ist: das 5-JÜL in einer Gruppe von Patienten im Alter unter und über 75 Jahre zeigt mit 74% bzw. 74,7% ähnliche Ergebnisse [29]. Brenner et al. zeigten mit ihrer Studie, dass das 5-JÜL bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im Saarland bei 60,8% und in den USA bei 65,6% liegt. Das mediane 5-JÜL von 69% der Universität des Saarlandes liegt somit über dem, welches in der internationalen Literatur beschrieben wird.

## **6 Fragebogen zur Nachsorge**



# UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Kliniken und Institute für Chirurgie  
Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie



Direktor: Prof. Dr. Martin Schilling

<http://www.uniklinikum-saarland.de/allgemeinchirurgie>

J. Schuld  
Klinik für Allgemeine Chirurgie  
Gebäude 57, Fach 46  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
66421 Homburg/ Saar

**Sekretariat M. Uth**  
Tel.: 0 68 41 / 16-3 10 00  
Fax: 0 68 41 / 16-3 10 02

Kennung: 000000000

Homburg, den 14.11.2007

## NACHSORGE NACH KOLOREKTALEM KARZINOM

**Betrifft:** Frau/Herr , geb. am ; Operation am

Chemotherapie im Verlauf	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
	Falls bekannt, Schema: _____	
Radiatio im Verlauf	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
	Falls bekannt, Dosis: _____	
Regelmäßige onkologische Nachkontrolle	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Falls ja	<input type="radio"/> Sono <input type="radio"/> CT/MR <input type="radio"/> Coloskopie <input type="radio"/> Rektoskopie <input type="radio"/> Tumormarker	
Datum der Nachsorge:	_____	
Patient lebt:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Datum des Todes:	_____	
Todesursache:	<input type="radio"/> Tumorrezidiv <input type="radio"/> Zweittumor Text: _____ <input type="radio"/> tumorunabhängiges Versterben Text: _____ <input type="radio"/> Todesursache nicht bekannt	
Kam es im Verlauf zu einem <b>Rezidiv</b>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Falls ja, Datum des <b>Rezidivs</b> :	_____	
<b>Falls Tumorrezidiv</b>		
Wo war das <b>Rezidiv</b> lokalisiert:	<input type="radio"/> lokoregionäre Lymphknoten <input type="radio"/> im Bereich der Anastomose <input type="radio"/> in der Bauchwand <input type="radio"/> in der Leber <input type="radio"/> in der Lunge <input type="radio"/> im Knochen <input type="radio"/> Peritoneum <input type="radio"/> sonstige Lokalisation Text: _____	
Bemerkungen Ihrerseits:		

Vielen Dank für Ihre Mithilfe !!!!

## **8 Danksagung**

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Schilling bedanken, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen. Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Jochen Schuld, der mich durch seine Ideen, seine Geduld und sein Engagement immer wieder voran getrieben hat und somit wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Insbesondere möchte ich mich auf diesem Weg bei meinen Eltern bedanken, denen diese Arbeit gewidmet ist. Sie haben mir dieses Studium ermöglicht und mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft.
2. Krebsregister des Saarlandes.
3. Zentrallabor der Uniklinik Homburg.
4. [www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/pdfinhal/kolorekt.pdf](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/itz/pdfinhal/kolorekt.pdf)
5. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A (2007) Body mass and colorectal cancer risk in the NIH-AARP cohort *Am J Epidemiol.* 166:36-45.
6. Akhter M, Kuriyama S, Nakaya N, Shimazu T, Ohmori K, Nishino Y, Tsubono Y, Fukao A, Tsuji I (2007) Alcohol consumption is associated with an increased risk of distal colon and rectal cancer in Japanese men: the Miyagi Cohort Study *Eur J Cancer.* 43:383-390.
7. Altman DG BJ, Comparing several groups using analysis of variance *BMJ.* 1996. p. 312:1472-1473.
8. Arbman G, Nilsson E, Hallbook O, Sjudahl R (1996) Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer *Br J Surg.* 83:375-379.
9. Arminski TC, McLean DW, Incidence and Distribution of Adenomatous Polyps of the Colon and Rectum Based on 1,000 Autopsy Examinations, in *Dis Colon Rectum.* 1964. p. 249-261.
10. Arnesen RB, von Benzon E, Adamsen S, Svendsen LB, Raaschou HO, Hansen OH (2007) Diagnostic performance of computed tomography colonography and colonoscopy: a prospective and validated analysis of 231 paired examinations *Acta Radiol.* 48:831-837.
11. Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R, Gozzo P, Indinnimeo M, Valabrega S, Aurello P, Fegiz G (1990) Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms *Acta Chir Scand.* 156:163-166.
12. Belda FJ, Aguilera L, Garcia de la Asuncion J, Alberti J, Vicente R, Ferrandiz L, Rodriguez R, Company R, Sessler DI, Aguilar G, Botello SG, Orti R (2005) Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial *Jama.* 294:2035-2042.
13. Bender R LS, Ziegler A (2002) Wichtige Signifikanztests *Dtsch Med Wochenschr.*
14. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A (2001) Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study *Cancer.* 91:854-862.
15. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jorgensen T, Harling H (2009) Anastomotic leakage after curative anterior resection for rectal cancer: short and long term outcome *Colorectal Dis.*
16. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lanng C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilum D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F (2003) Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial *Ann Surg.* 238:641-648.
17. Brown CJ, Fenech DS, McLeod RS (2008) Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer *Cochrane Database Syst Rev,* CD006040.
18. Bruch HP, Schwandner O, Keller R, Farke S, Schiedeck TH (2003) Surgical therapy of rectal carcinoma *Chirurg.* 74:905-914.

19. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, Kryj M, Oledzki J, Szmeja J, Sluszniaik J, Serkies K, Kladny J, Pamucka M, Kukolowicz P (2004) Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy *Radiother Oncol.* 72:15-24.
20. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M (2000) Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis *Jama.* 284:1008-1015.
21. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E (2009) Worldwide variations in colorectal cancer *CA Cancer J Clin.* 59:366-378.
22. Chan CL, Bokey EL, Chapuis PH, Renwick AA, Dent OF (2006) Local recurrence after curative resection for rectal cancer is associated with anterior position of the tumour *Br J Surg.* 93:105-112.
23. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, Rodriguez C, Sinha R, Calle EE (2005) Meat consumption and risk of colorectal cancer *Jama.* 293:172-182.
24. Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC (1998) Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer *Br J Cancer.* 78:1346-1349.
25. Chern H, Chou J, Donkor C, Shia J, Guillem JG, Nash GM, Paty PB, Temple LK, Wong WD, Weiser MR Effects of obesity in rectal cancer surgery *J Am Coll Surg.* 211:55-60.
26. Chun HK, Choi D, Kim MJ, Lee J, Yun SH, Kim SH, Lee SJ, Kim CK (2006) Preoperative staging of rectal cancer: comparison of 3-T high-field MRI and endorectal sonography *AJR Am J Roentgenol.* 187:1557-1562.
27. Day DW, Morson BC (1978) The adenoma-carcinoma sequence *Major Probl Pathol.* 10:58-71.
28. Deutschland GdeKi (2006) Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends.
29. Devon KM, Vergara-Fernandez O, Victor JC, McLeod RS (2009) Colorectal cancer surgery in elderly patients: presentation, treatment, and outcomes *Dis Colon Rectum.* 52:1272-1277.
30. Dvorak M, Kocna P, Vanickova Z (2002) Occult fecal blood loss--comparison of immunochemical and biochemical tests *Cas Lek Cesk.* 141:217-219.
31. Eberl T, Jagoditsch M, Klingler A, Tschmelitsch J (2008) Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer *Am J Surg.* 196:592-598.
32. Eckart WU, *Geschichte der Medizin.* 14. Aufl. Stand: Herbst 2000 ed. 2001, Stuttgart: Georg Thieme Verl. 136.
33. Eichholzer M (2000) Nutrition and cancer *Ther Umsch.* 57:146-151.
34. F.Köckerling HL, I.Gastinger (2002) *Fortschritte in der kolorektalen Chirurgie.*
35. Fancher TT, Palesty JA, Rashidi L, Dudrick SJ Is Gender Related to the Stage of Colorectal Cancer at Initial Presentation in Young Patients? *J Surg Res.*
36. Faucheron JL (2005) Pelvic anatomy for colorectal surgeons *Acta Chir Belg.* 105:471-474.
37. Feifel G, Hildebrandt U (1992) New diagnostic imaging in rectal cancer: endosonography and immunoscintigraphy *World J Surg.* 16:841-847.
38. Fritzmann J, Hunerbein M, Slisow W, Gellermann J, Wust P, Rau B (2004) Influence of preoperative (hyperthermic) radiochemotherapy on manometric anal sphincter function in locally advanced rectal cancer *Strahlenther Onkol.* 180:281-288.
39. Glimelius B GH, Järhult J, Wallgren A, Cavallin-Ståhl E. (2003) A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol.* 2003;42(5-6):476-92. Review. PMID.

40. Gravante G, Caruso R, Andreani SM, Giordano P (2008) Mechanical bowel preparation for colorectal surgery: a meta-analysis on abdominal and systemic complications on almost 5,000 patients *Int J Colorectal Dis.* 23:1145-1150.
41. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Levillain R, Tichet J, Launoy G (2009) Comparison of a guaiac and an immunochemical faecal occult blood test for the detection of colonic lesions according to lesion type and location *Br J Cancer.* 100:1230-1235.
42. Haggard FA, Boushey RP (2009) Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors *Clin Colon Rectal Surg.* 22:191-197.
43. Harpaz N, Polydorides AD Colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease: pathology, clinical implications, and pathogenesis *Arch Pathol Lab Med.* 134:876-895.
44. Heald RJ (1988) The 'Holy Plane' of rectal surgery *J R Soc Med.* 81:503-508.
45. Heald RJ (1995) Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: a Scandinavian consensus *Br J Surg.* 82:1297-1299.
46. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD (1982) The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 69:613-616.
47. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK (1998) Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997 *Arch Surg.* 133:894-899.
48. Heald RJ, Ryall RD (1986) Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer *Lancet.* 1:1479-1482.
49. Henne-Bruns DD, Michael, Duale Reihe Chirurgie. 2.Auflage ed: Thieme-Verlag.
50. Hildebrandt U, Feifel G (1985) Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound *Dis Colon Rectum.* 28:42-46.
51. Hildebrandt U, Feifel G, Schwarz HP, Scherr O (1986) Endorectal ultrasound: instrumentation and clinical aspects *Int J Colorectal Dis.* 1:203-207.
52. Hohenberger W (2007) [Open surgery of the rectum] *Chirurg.* 78:739-747.
53. Holte K, Jensen P, Kehlet H (2003) Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers *Anesth Analg.* 96:1504-1509, table of contents.
54. Holubec L, Jr., Topolcan O, Pikner R, Pecen L, Vaclavickova J, Wirthova M, Molacek J, Stieber P, Holdenrieder S, Sen LH, Finek J (2000) The significance of CEA, CA19-9 and CA72-4 in the detection of colorectal carcinoma recurrence *Anticancer Res.* 20:5237-5244.
55. Hubner M, Muller S, Bonnard L, Givel JC, Demartines N (2008) [Fast track surgery] *Rev Med Suisse.* 4:2001-2004.
56. Hunerbein M (2003) Endorectal ultrasound in rectal cancer *Colorectal Dis.* 5:402-405.
57. Huser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, Friess H (2008) Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery *Ann Surg.* 248:52-60.
58. Ishizuka D, Shirai Y, Sakai Y, Hatakeyama K (2001) Colorectal carcinoma liver metastases: clinical significance of preoperative measurement of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels *Int J Colorectal Dis.* 16:32-37.
59. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F (2002) Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer *Br J Surg.* 89:1545-1550.
60. Junginger T, Kneist W, Sultanov F, Heintz A (2003) [Indicators of quality in surgical treatment of rectal carcinoma] *Chirurg.* 74:444-450; discussion 450-441.
61. K.D. Rupp NS (2003) Simultane oder zweiseitige Resektion von synchronen Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom *Journal Club.*

62. K.Ridwelski HL, I.Gastinger, F.Kökerling. H.Ptock (2007) Rektumkarzinomtherapie in Deutschland.
63. Kalady MF, McGannon E, Vogel JD, Manilich E, Fazio VW, Church JM Risk of colorectal adenoma and carcinoma after colectomy for colorectal cancer in patients meeting Amsterdam criteria *Ann Surg.* 252:507-511; discussion 511-503.
64. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ (2001) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer *N Engl J Med.* 345:638-646.
65. Kastl S, Gunther K, Merkel S, Hohenberger W, Ballhausen WG (2000) Hereditary colonic carcinoma without polyposis (HNPCC) without satisfying the Amsterdam criteria *Chirurg.* 71:444-447.
66. Kav T, Bayraktar Y How useful is rectal endosonography in the staging of rectal cancer? *World J Gastroenterol.* 16:691-697.
67. Kneist W, Heintz A, Wolf HK, Junginger T (2003) Total excision of the mesorectum in cancer of the lower and middle rectum. Oncological and functional results *Chirurg.* 74:125-131.
68. Konishi F, Morson BC (1982) Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey *J Clin Pathol.* 35:830-841.
69. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP (2006) Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies *Ann Surg.* 243:212-222.
70. Krebsregister R-K-Iud, Krebs in Deutschland. Vol. 6.Auflage. 2008.
71. Kwok H, Bissett IP, Hill GL (2000) Preoperative staging of rectal cancer *Int J Colorectal Dis.* 15:9-20.
72. Lamberti C, Sauerbruch T (2005) Early diagnosis of colorectal tumors *Internist (Berl).* 46:401-410.
73. Lange MM, Rutten HJ, van de Velde CJ (2009) One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008 *Eur J Surg Oncol.* 35:456-463.
74. Lange S BR (2001) Was ist ein Signifikanztest? *Dtsch Med Wochenschr.*
75. Lassen K, Kjaeve J, Fetveit T, Trano G, Sigurdsson HK, Horn A, Revhaug A (2008) Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial *Ann Surg.* 247:721-729.
76. Law WL, Chu KW (2004) Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients *Ann Surg.* 240:260-268.
77. Lazorthes F, Gamagami R, Chiotasso P, Istvan G, Muhammad S (1997) Prospective, randomized study comparing clinical results between small and large colonic J-pouch following coloanal anastomosis *Dis Colon Rectum.* 40:1409-1413.
78. Lippert, Lehrbuch Anatomie. Vol. 6.Auflage: Urban + Fischer Verlag.
79. Liska V, Holubec L, Jr., Treska V, Skalicky T, Sutnar A, Kormunda S, Pesta M, Finek J, Rousarova M, Topolcan O (2007) Dynamics of serum levels of tumour markers and prognosis of recurrence and survival after liver surgery for colorectal liver metastases *Anticancer Res.* 27:2861-2864.
80. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP (2002) Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial *Lancet.* 359:1812-1818.
81. Lohsiriwat V, Lohsiriwat D, Boonnuch W, Chinswangwatanakul V, Akaraviputh T, Riansuwan W, Lert-akyamanee N (2008) Outcomes of sphincter-saving operation for rectal cancer without protective stoma and pelvic drain, and risk factors for anastomotic leakage *Dig Surg.* 25:191-197.

82. Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW (1998) Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum *Surgery*. 124:612-617; discussion 617-618.
83. Lustosa SA, Matos D, Atallah AN, Castro AA (2002) Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery: a systematic review of randomized controlled trials *Sao Paulo Med J*. 120:132-136.
84. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM (2006) Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer *Ann Surg*. 244:254-259.
85. Marra F, Steffen T, Kalak N, Warschkow R, Tarantino I, Lange J, Zund M (2009) Anastomotic leakage as a risk factor for the long-term outcome after curative resection of colon cancer *Eur J Surg Oncol*.
86. Martin RC, 2nd, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM (2009) Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases *J Am Coll Surg*. 208:842-850; discussion 850-842.
87. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Meyer L, Steinert R, Pross M, Kockerling F, Bauer H, Schonleben K, Halbfass HJ, Scheele J, Gastinger I, Lippert H (2003) Importance of rectal extirpation for the therapy concept of low rectal cancers *Chirurg*. 74:341-351; discussion 351-342.
88. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Steinert R, Ueberrueck T, Bittner R, Berg E, Engemann R, Gellert K, Arbogast R, Korner T, Kockerling F, Gastinger I, Lippert H (2005) The impact of the risk factor "age" on the early postoperative results of surgery for colorectal carcinoma and its significance for perioperative management *World J Surg*. 29:1013-1021; discussion 1021-1012.
89. Maurer CA, Z'Graggen K, Renzulli P, Schilling MK, Netzer P, Buchler MW (2001) Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery *Br J Surg*. 88:1501-1505.
90. Mazeh H, Greenstein AJ, Swedish K, Nguyen SQ, Lipskar A, Weber KJ, Chin EH, Divino CM (2009) Laparoscopic and open reversal of Hartmann's procedure--a comparative retrospective analysis *Surg Endosc*. 23:496-502.
91. Mesihovic R, Vanis N, Gribajcevic M (2008) Test for obscure bleeding vs colonoscopy in the prevention of colorectal cancer *Med Arh*. 62:153-155.
92. Meßmer J, Neuhaus, Was gibt es Neues in der Chirurgie? 2009.
93. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R (2007) Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 16:2533-2547.
94. Moug SJ, Saldanha JD, McGregor JR, Balsitis M, Diamant RH (2009) Positive lymph node retrieval ratio optimises patient staging in colorectal cancer *Br J Cancer*. 100:1530-1533.
95. Ng SS, Leung KL, Lee JF, Yiu RY, Li JC, Teoh AY, Leung WW (2008) Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomized trial *Ann Surg Oncol*. 15:2418-2425.
96. Nozoe T, Rikimaru T, Mori E, Okuyama T, Takahashi I (2006) Increase in both CEA and CA19-9 in sera is an independent prognostic indicator in colorectal carcinoma *J Surg Oncol*. 94:132-137.
97. Park JG, Lee MR, Lim SB, Hong CW, Yoon SN, Kang SB, Heo SC, Jeong SY, Park KJ (2005) Colonic J-pouch anal anastomosis after ultralow anterior resection with upper sphincter excision for low-lying rectal cancer *World J Gastroenterol*. 11:2570-2573.

98. Pasquale P, Marco S, Amelia M, Luigi N, Marco F, Ferdinando C, Antonio S, Fulvio F, Silvestro C Our experience of total mesorectal excision for rectal cancers *Hepatogastroenterology*. 57:482-486.
99. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, van de Velde CJ (2005) Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer *Br J Surg*. 92:211-216.
100. Person B, Cera SM, Sands DR, Weiss EG, Vernava AM, Nogueras JJ, Wexner SD (2008) Do elderly patients benefit from laparoscopic colorectal surgery? *Surg Endosc*. 22:401-405.
101. Pocard M, Zinzindohoue F, Haab F, Caplin S, Parc R, Tiret E (2002) A prospective study of sexual and urinary function before and after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer *Surgery*. 131:368-372.
102. Priolli DG, Cardinali IA, Pereira JA, Alfredo CH, Margarido NF, Martinez CA (2009) Metastatic lymph node ratio as an independent prognostic variable in colorectal cancer: study of 113 patients *Tech Coloproctol*.
103. Ptok H, Marusch F, Meyer F, Schubert D, Gastinger I, Lippert H (2007) Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection *Br J Surg*.
104. Rahman GA, Mungadi IA (2009) Surgical trainees' understanding of Dukes' staging in rectal cancer *Niger J Med*. 18:75-78.
105. Ravitch MM, Steichen FM (1979) A stapling instrument for end-to-end inverting anastomoses in the gastrointestinal tract *Ann Surg*. 189:791-797.
106. Renner K, Ausch C, Rosen HR, Perik E, Hochwarter G, Schiessel R, Firbas W (2003) [Collateral circulation of the left colon: historic considerations and actual clinical significance] *Chirurg*. 74:575-578.
107. Risio M The natural history of adenomas *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 24:271-280.
108. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S (1997) A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines *J Natl Cancer Inst*. 89:1758-1762.
109. Rondelli F, Reboldi P, Rulli A, Barberini F, Guerrisi A, Izzo L, Bolognese A, Covarelli P, Boselli C, Becattini C, Noya G (2009) Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis *Int J Colorectal Dis*. 24:479-488.
110. S.Kahl HA-R, A. Dormann, G.Kähler (2006) *Interventionelle Endoskopie* 416.
111. Sakamoto J, Hamada C, Yoshida S, Kodaira S, Yasutomi M, Kato T, Oba K, Nakazato H, Saji S, Ohashi Y (2007) An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil-tegafur (UFT) in patients with curatively resected rectal cancer *Br J Cancer*. 96:1170-1177.
112. Salerno G, Sinnatamby C, Branagan G, Daniels IR, Heald RJ, Moran BJ (2006) Defining the rectum: surgically, radiologically and anatomically *Colorectal Dis*. 8 Suppl 3:5-9.
113. Sasaki A, Kawano K, Inomata M, Shibata K, Matsumoto T, Kitano S (2005) Value of serum carbohydrate antigen 19-9 for predicting extrahepatic metastasis in patients with liver metastasis from colorectal carcinoma *Hepatogastroenterology*. 52:1814-1819.
114. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer *N Engl J Med*. 351:1731-1740.



115. Scheidbach H, Benedix F, Hugel O, Kose D, Kockerling F, Lippert H (2008) Laparoscopic approach to colorectal procedures in the obese patient: risk factor or benefit? *Obes Surg.* 18:66-70.
116. Schneider AR, Caspary WF (2003) Diagnosis of colorectal carcinoma. An update *Radiologe.* 43:105-112.
117. Sieg A, Theilmeier A (2006) Results of colonoscopy screening in 2005--an Internet-based documentation *Dtsch Med Wochenschr.* 131:379-383.
118. Traut U, Brugger L, Kunz R, Pauli-Magnus C, Haug K, Bucher HC, Koller MT (2008) Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults *Cochrane Database Syst Rev*, CD004930.
119. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, Christensen B, Whelan R, Hyder J, Marcello P, Larach S, Lauter D, Sargent DJ, Nelson H (2009) Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial *J Clin Oncol.* 27:3671-3676.
120. U.Vanhoefer C-HK (2003) Chemotherapeutische Möglichkeiten bei metastasiertem kolorektalem Karzinom *Deutsches Ärzteblatt*, Heft 11, 14.März 2003. K.
121. Van Dessel E, Fierens K, Pattyn P, Van Nieuwenhove Y, Berrevoet F, Troisi R, Ceelen W (2009) Defining the optimal therapy sequence in synchronous resectable liver metastases from colorectal cancer: a decision analysis approach *Acta Chir Belg.* 109:317-320.
122. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT (1991) The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC) *Dis Colon Rectum.* 34:424-425.
123. Von Herbay A SR, Adler G (1999) Kolorektale Karzinome bei Morbus Crohn.
124. W. Shmiegel CP, G.Adler,... S3-Leitlinien "Kolorektales Karzinom". 2004/2008.
125. Walsh SR, Cook EJ, Bentley R, Farooq N, Gardner-Thorpe J, Tang T, Gaunt ME, Coveney EC (2008) Perioperative fluid management: prospective audit *Int J Clin Pract.* 62:492-497.
126. Wijesundera DN, Beattie WS, Austin PC, Hux JE, Laupacis A (2008) Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study *Lancet.* 372:562-569.
127. Wittekind C, TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 2003, Berlin ; Heidelberg [u.a.]: Springer. XXII, 223 S.
128. Wittekind C, Tischoff I (2004) Tumor classifications *Pathologe.* 25:481-490.
129. Xu JM, Qin XY, Zhong YS, Wei Y, Fan J, Zhou J, Qin LX, Wang JH, Yan ZP, Cheng JM, Wu ZH (2007) Survival of patients with liver metastasis from colorectal cancer by different modes of therapy: a report of 363 cases *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 29:54-57.
130. Xu JM, Zhong YS, Zeng MS, Rao SX, Niu WX, Wei Y, Ren L, Qin XY (2008) Evaluation of the preoperative staging of rectal cancer by magnetic resonance imaging. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 11:132-135.
131. Yamamoto S, Akasu T, Fujita S, Moriya Y (2005) Postsurgical surveillance for recurrence of UICC stage I colorectal carcinoma: is follow-up by CEA justified? *Hepatogastroenterology.* 52:444-449.
132. Yoon H, Benamouzig R, Little J, Francois-Collange M, Tome D (2000) Systematic review of epidemiological studies on meat, dairy products and egg consumption and risk of colorectal adenomas *Eur J Cancer Prev.* 9:151-164.
133. Z'Graggen K, Maurer CA, Buchler MW (1999) Transverse coloplasty pouch. A novel neorectal reservoir *Dig Surg.* 16:363-366.

134. Zargar-Shoshtari K, Connolly AB, Israel LH, Hill AG (2008) Fast-track surgery may reduce complications following major colonic surgery *Dis Colon Rectum*. 51:1633-1640.
135. Zlobec I, Minoo P, Karamitopoulou E, Peros G, Patsouris ES, Lehmann F, Lugli A Role of tumor size in the pre-operative management of rectal cancer patients *BMC Gastroenterol*. 10:61.