

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig – Maximilians – Universität München, Klinikum Großhadern  
Direktor: Prof. Dr. K.-W. Jauch

**PROGRESSION NACH KURATIVER KOLOREKTALER KARZINOMCHIRURGIE**  
**- MONOZENTRISCHE ANALYSE MÖGLICHER EINFLUSSFAKTOREN**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Sven Oliver Reichart

aus  
Kempten

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Matthias W. Wichmann  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Helmut Diepolder  
Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR,  
FRCR  
Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.2009

## Abkürzungsverzeichnis:

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
al.	alteri
AIO	Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie
ARO	Arbeitsgemeinschaft für Radiologische Onkologie
ASA	American Society of Anesthesiology
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	Fäkaler Okkultblut-Test
5-FU	5-Fluoruracil
Gy	Gray
HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom
inf.	Inferior
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI	National Cancer Institute
n.g.	nicht getestet
n.s.	nicht signifikant
OP	Operation
PC	Personal Computer
Inc.	Incorporate
s.	signifikant
S.	Seite
sup.	superior
TME	Totale Mesorektale Excision („total mesorectal excision“)
UICC	Union Internationale Contre le Cancrum
V.	Vena
vs.	versus
Vv.	Venae
WHO	World Health Organisation
$\chi^2$ -Test	Chi-Quadrat-Test
z.B.	zum Beispiel

# 1 INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b><i>Inhaltsverzeichnis</i></b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b><i>Einleitung</i></b> .....	<b>4</b>
<b>2.1</b>	<b>Das kolorektale Karzinom</b> .....	<b>6</b>
2.1.1	Epidemiologie, Inzidenz und Mortalität .....	6
2.1.2	Ätiologie.....	7
2.1.3	Pathogenese und Histopathologie .....	9
2.1.4	Tumorlokalisation und Tumorausbreitung.....	12
2.1.5	Staging und Grading .....	13
2.1.6	Diagnose und Therapie .....	15
2.1.7	Prognose und Nachsorge.....	16
<b>2.2</b>	<b>Zielsetzung der vorliegenden Arbeit</b> .....	<b>18</b>
<b>3</b>	<b><i>Material und Methoden</i></b> .....	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Untersuchtes Patientenkollektiv</b> .....	<b>19</b>
3.1.1	Vorbemerkungen.....	19
3.1.2	Einschlusskriterien .....	19
3.1.3	Auswertungsrelevante Daten .....	19
3.1.4	Nachsorge.....	20
3.1.5	Operationsverfahren.....	21
<b>3.2</b>	<b>Zielparameter</b> .....	<b>22</b>
<b>3.3</b>	<b>Datenerhebung und Datenerfassung</b> .....	<b>22</b>
<b>3.4</b>	<b>Datenauswertung</b> .....	<b>23</b>
<b>3.5</b>	<b>Statistische Datenanalyse</b> .....	<b>25</b>

<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>27</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientenkollektiv.....</b>	<b>27</b>
4.1.1	Gesamtkollektiv .....	27
4.1.1.1	Patientendemographie.....	27
4.1.1.1.1	Nachsorgezeit, Primärtumorlokalisation, Alter und Geschlecht.....	27
4.1.1.1.2	Operationsverfahren.....	29
4.1.1.1.3	Tumorstadien .....	29
4.1.1.1.4	Operationszeiträume .....	30
4.1.1.1.5	Gesamtüberleben (Overall Survival) .....	31
4.1.2	Kollektiv der Patienten mit Progression der malignen Tumorerkrankung ... .....	32
4.1.2.1	Patientendemographie.....	32
4.1.2.2	Zeitliche Entwicklung der Progression.....	33
4.1.2.3	Typ der Progression .....	36
4.1.2.4	Überleben.....	39
4.1.2.4.1	Gesamtüberleben (Overall Survival) .....	39
4.1.2.4.2	Tumorfrees Überleben (Disease-free Survival / Time to Progression) .....	40
4.1.2.4.3	Überleben nach Progression (Time after Progression) .....	40
<b>4.2</b>	<b>Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie .....</b>	<b>42</b>
4.2.1	Progression in Abhängigkeit vom Patientenalter.....	42
4.2.2	Progression in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht.....	45
4.2.3	Progression in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation.....	48
4.2.4	Progression in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium .....	50
4.2.5	Progression in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	53

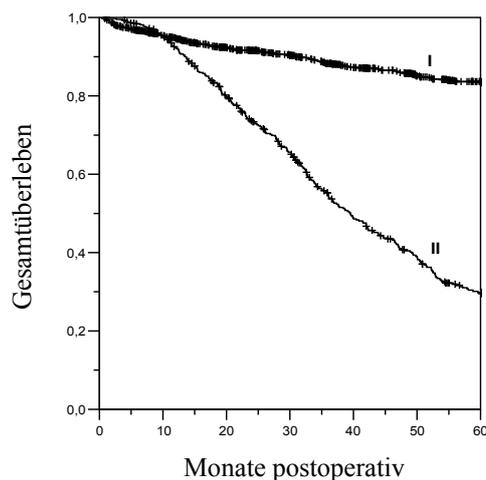
4.2.6	Progression in Abhängigkeit vom N-Stadium .....	57
4.2.7	Progression in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert.....	60
4.2.8	Progression in Abhängigkeit von der postoperativen Morbidität .....	64
4.2.9	Progression in Abhängigkeit vom Operateur.....	68
4.2.10	Progression in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff .....	71
4.2.11	Progression in Abhängigkeit vom Operationszeitraum .....	75
4.2.12	Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Analyse .....	80
<b>5</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>84</b>
<b>6</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b> .....	<b>123</b>
<b>7</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>125</b>
<b>8</b>	<b><i>Abbildungsverzeichnis</i></b> .....	<b>148</b>
<b>9</b>	<b><i>Tabellenverzeichnis</i></b> .....	<b>153</b>
<b>10</b>	<b><i>Anhang</i></b> .....	<b>156</b>
<b>10.1</b>	<b>Dokumentationsbögen „Ersterhebung Colorektale Carcinome“ .....</b>	<b>156</b>
<b>10.2</b>	<b>Erstes postoperatives Hausarztansreiben und Empfehlungen zur Nachsorge von kolorektalen Karzinomen.....</b>	<b>163</b>
<b>10.3</b>	<b>Blanko-Bogen zur Nachsorge-Diagnostik kolorektaler Karzinome.</b>	<b>166</b>
<b>10.4</b>	<b>Blanko nachfolgender Hausarztansreiben zur Nachsorge.....</b>	<b>167</b>
<b>11</b>	<b><i>Danksagung</i></b> .....	<b>168</b>
<b>12</b>	<b><i>Lebenslauf</i></b> .....	<b>169</b>

## 2 EINLEITUNG

Maligne Erkrankungen des Kolons und des Rektums zählen zu den führenden krebsbedingten Todesursachen in Westeuropa und den Vereinigten Staaten (Landis et al. 1999). Weltweit fordert das kolorektale Karzinom jährlich 500.000 Todesfälle (James et al. 2003). In den Vereinigten Staaten macht das kolorektale Karzinom 10% der krebsbedingten Todesfälle aus (American Cancer Society 2004). Gerade das kolorektale Karzinom gilt aber als einzige, potentiell heilbare, bösartige Neubildung des Magen-Darm-Traktes (Günther et al. 2001). Bei mehr als zwei Drittel der betroffenen Patienten erfolgt die primäre Tumoroperation mit kurativer Intention. Trotzdem versterben etwa 50% der kurativ operierten Patienten innerhalb von 5 Jahren an einer lokalen oder systemischen, metachronen Progression der malignen Grunderkrankung (Rosen et al. 1998; Tsavellas et al. 2001). Der größere Anteil der Mortalität wird dabei durch das Auftreten von vor allem hepatischen Fernmetastasen bedingt, der kleinere Teil der Patienten verstirbt am lokalen Rezidivtumor (Steele und Ravikumar 1989; Scheele 1993; Maier et al. 1999).

Beim Rektumkarzinom führt insbesondere das lokale Rezidiv durch die damit verbundene Morbidität zu einer gravierenden Einschränkung der Lebensqualität und stellt zudem eines der Hauptprobleme in der Behandlung dar (Zimmermann und Molls 2003).

Die Analyse der 5-Jahresüberlebensraten der im Klinikum Großhadern kurativ wegen eines kolorektalen Karzinoms operierten Patienten, zeigt die Bedeutung der Progression der malignen kolorektalen Tumorerkrankung für das Langzeitüberleben (Abbildung 1).



**Abbildung 1:** 5-Jahresüberlebensraten der Patienten ohne (I; N=1247) und mit (II; N=439) Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms im Klinikum Großhadern. Operationen zwischen Januar 1990 und Dezember 2002 (N=1686 Patienten; Log Rank <0.0001).

Zu den allgemein anerkannten Einfluss- beziehungsweise Risikofaktoren für die Entwicklung einer Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion zählt insbesondere das postoperative, vor allem lokal fortgeschrittene Tumorstadium (Griffin et al. 1987; Bentzen et al. 1992; Obrand und Gordon 1997; Kraemer et al. 2001; Gross 2006, S. 128), welches auch als wesentlicher Prognoseparameter für das Langzeitüberleben nach kurativer Resektion angesehen wird (Hannisdal et al. 1988; Kune et al. 1990; Gross 2006, S. 128; Kreis et al. 2006, S. 162). Während im angloamerikanischen Sprachraum die Klassifikation der Tumorstadien oftmals noch entsprechend den Empfehlungen von Dukes aus dem Jahre 1932 (Dukes 1932) erfolgt, hat sich in Europa die Klassifikation der *Union International Contre le Cancrum* (UICC 1997), die sich aus der TNM-Klassifikation der UICC (UICC 1997) ableitet, durchgesetzt (siehe hierzu auch Tabellen 1 und 2, S. 14).

Weitere etablierte Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines postoperativen, kolorektalen Rezidivs sind die Primärtumorlokalisation im Rektum (Michelassi et al. 1990, Stipa et al. 1991, Obrand und Gordon 1997), der abnehmende histologische Differenzierungsgrad des Primärtumors, der Tumoreinbruch in das Blut- oder lymphatische Gefäßsystem (Michelassi et al. 1990; Bentzen et al. 1992; Sternberg et al. 1999; Radespiel-Tröger et al. 2004), die Infiltration benachbarter Organe durch den Primärtumor (Devesa et al. 1988; Michelassi et al. 1990), die Tumorperforation (Stipa et al. 1991; Galandiuk et al. 1992; Bentzen et al. 1992), die behandelnde Klinik (Konhäuser et al. 1999; Simons et al. 1997, Hermanek et al. 1999), der operierende Chirurg (Hermanek et al. 1994; Porter et al. 1998; Hermanek et al. 1999; Wannemacher und Herfarth 2000), die Operationsmethodik (Konhäuser et al. 1999), die Durchführung der Operation als Notfalleingriff (Radespiel-Tröger et al. 2004) sowie die Höhe des präoperativen CEA-Serumwertes (Carcinoembryonales Antigen) (Carriquiry et al. 1999; Wichmann et al. 2000; Veingerl et al. 2001).

Darüber hinaus werden das Patientengeschlecht (McMillan et al. 1995; Verschueren et al. 1997; Nozoe et al. 2000; Nielsen et al. 2001; Wichmann et al. 2001; McMillan et al. 2002; Bell et al. 2003), das Patientenalter (Bentzen et al. 1992; Deans et al. 1994) sowie postoperative Wundheilungsstörungen im Bereich der Anastomose (Bell et al. 2003) als prädiktive Faktoren für die metachrone Progression kurativ operierter kolorektaler Karzinome diskutiert.

Hinsichtlich der Lokalisation der Progression sind Lokalrezidive beim Kolonkarzinom nach kurativer R0-Resektion mit unter 5% selten, werden beim Rektumkarzinom nach kurativer R0-Resektion mit einer Häufigkeit von 5 bis 45% jedoch gefürchtet (Schalhorn et al. 2001, S. 228; Siebeck et al. 2001, S. 260). Fernmetastasen, die beim kolorektalen Karzinom meistens in Leber (70 bis 80%), Lunge (10 bis 35%) und Skelett (5%) lokalisiert sind, gelten als systemische Progression. Lokale und systemische Progression kommt beim kolorektalen Karzinom in etwa 4 bis 15% der Fälle vor (Obrand und Gordon 1997; Kraemer et al. 2001; Staib et al. 2002).

Sowohl nach kurativer Resektion von Kolon- als auch Rektumkarzinomen wird ein Auftreten lokaler und/oder systemischer Tumorrezidive zu etwa 40% innerhalb des ersten und zu etwa

70-80% innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre beschrieben (Russel et al. 1984; Steele 1991; Bergmaschi und Arnaud 1996; Schalhorn et al. 2001, S. 228; Siebeck et al. 2001, S. 260).

Die ungünstige Bedeutung einer metachronen Progression für die Langzeitprognose nach kurativer Resektion kolorektaler Karzinome verdeutlichen auch die medianen Überlebenszeiten nach erfolgter Progression. So beträgt nach kurativer Kolonkarzinomresektion das mediane Überleben nach Progression 11 bis 16 Monate und ist damit dem medianen Gesamtüberleben nach palliativer Resektion bei bereits zum Operationszeitpunkt vorliegender Progression (M1-Befunde) mit 14 Monaten vergleichbar (Gross 2006, S. 131). Beim Rektumkarzinom scheint eine eindeutig negative Assoziation zwischen der Höhe der Lokalrezidivraten und der Höhe der Überlebensraten gegeben (Thomschke et al 2002).

Die Vermeidung einer Progression der kolorektalen Tumorerkrankung und damit die oft verbundene Verbesserung des Langzeitüberlebens ist deshalb eine wesentliche Aufgabe der prä- und postoperativen Betreuung von Patienten mit resezierbaren kolorektalen Karzinomen (Gammà et al. 2000). Die klinisch-onkologische Forschung bemüht sich daher um die Identifikation von relevanten und prae-, peri- sowie postoperativ modulierbaren Prognosefaktoren für die Entwicklung einer metachronen Progression der kolorektalen Tumorerkrankung.

## **2.1 DAS KOLOREKTALE KARZINOM**

Das kolorektale Karzinom ist ein sporadisch und familiär vorkommender maligner Tumor des Dick- und Enddarms mit häufig positiver Familienanamnese und Vorläuferläsionen in Form von Adenomen (Riede und Schaefer 1999, S. 723).

### **2.1.1 Epidemiologie, Inzidenz und Mortalität**

Das kolorektale Karzinom ist eines der häufigsten Malignome in den Ländern der westlichen Welt. Bei der Frau ist es nach dem Mammakarzinom das zweithäufigste und beim Mann nach dem Prostata- und Bronchialkarzinom das dritthäufigste Karzinom (Kolligs 2006, S. 117). Dies gilt auch für Deutschland (Tumorzentrum München 2001).

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms steigt exponentiell mit dem Lebensalter. Vor dem 40. Lebensjahr ist die Erkrankung selten. Ab dem 40. Lebensjahr steigt die Inzidenz steil an. 90% der kolorektalen Karzinome finden sich nach dem 50. Lebensjahr. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, wobei 75% der Patienten 65 Jahre und älter sind (Coleman et al. 1991; Sterk 2003, S. 51; Kolligs 2006, S. 117).

Geographisch variiert die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms weltweit erheblich. So ist sie in den Industriestaaten höher als in den Entwicklungsländern, wobei die westlichen Industriestaaten in Nordamerika, Australien und Nordwesteuropa eine höhere Inzidenz aufweisen als die Industriestaaten in Asien, Afrika oder Südamerika (Sterk 2003, S. 51). In allen hochindustrialisierten Ländern außer Japan ist die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms derzeit stark steigend (Österreichische Gesellschaft für chirurgische Onkologie 2004).

Für Deutschland sind Inzidenzzahlen gastrointestinaler Malignome regelmäßig nur für das Saarland verfügbar. Dort fanden sich 1995 beim Kolonkarzinom 38.8 Neuerkrankungen bei Männern und 42.8 bei Frauen pro 100.000 Einwohner. Frauen und Männer waren nahezu gleich häufig betroffen. Beim Rektumkarzinom waren es 1995 im Saarland 32.6 Neuerkrankungen bei Männern und 22.3 bei Frauen pro 100.000 Einwohner, wobei Männer 1.5 mal häufiger betroffen waren als Frauen (Engel et al. 2001). Beim kolorektalen Karzinom wird in der BRD pro Jahr mit circa 73.000 Neuerkrankungen gerechnet (Deutsches Ärzteblatt 2008, S. 488), davon etwa 17.000 Rektumkarzinome. Damit macht das kolorektale Karzinom mehr als 16% aller Neuerkrankungen an Krebs in Deutschland aus (Lehnert et al. 2004).

Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms wird für die bundesdeutsche Bevölkerung mit 6% angegeben (Brenner et al. 2002; Kolligs 2006, S. 117). Mit etwa 30.000 Todesfällen pro Jahr stellt es in Deutschland die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache dar (Günther et al. 2001; Sterk 2003, S. 51; Kolligs 2006, S. 117). Auch in den Vereinigten Staaten und Kanada steht das kolorektale Karzinom mit circa 59.000 Todesfällen pro Jahr in der krebsbedingten Todesursachenstatistik an 2. Stelle (Obrand und Gordon 1997).

### 2.1.2 Ätiologie

Die Entstehung des kolorektalen Karzinoms ist ein multifaktorielles Geschehen bei dem äußere Einflüsse als exogene und genetisch prädisponierende Faktoren als endogene Risikofaktoren eine Rolle spielen (Nomura 1990; Sterk 2003, S. 52). Entstehungsursachen und Entwicklung der Rektumkarzinome entsprechen denen der Kolontumore (Anger et al. 2000, S. 13).

Zu den exogenen Risikofaktoren gehört unter anderem eine vor allem in den westlichen Industrienationen bevorzugte fett- und fleischreiche (rotes Fleisch), ballaststoffarme Ernährung mit wenig Aufnahme von Obst und Gemüse, während eine ballaststoffreiche Kost das kolorektale Karzinomrisiko senkt (Campos et al. 2005; Michaud et al. 2005; Martinez 2005).

Choe *et al.* wiesen einen erhöhten Alkoholkonsum von über 45g Äthanol/Tag als einen mäßiggradigen geschlechtsunabhängigen Risikofaktor für die Entstehung sowohl von Kolon- als auch Rektumkarzinomen nach (Choe et al. 2004). Auch Tabakkonsum wie Zigarettenrauchen scheint das kolorektale Karzinomrisiko zu erhöhen (Sharpe et al. 2002; Martinez 2005).

Bekannt ist ferner, dass aus erhöhter Energieaufnahme und körperlicher Inaktivität resultierendes Übergewicht mit einem erhöhten kolorektalen Karzinomrisiko verbunden ist, während in Studien regelmäßige körperliche Aktivität zu einer Risikoreduktion führte (Chao et al. 2004; Kolligs 2006, S.121).

Insgesamt sind die genauen (molekularen) Mechanismen der Beeinflussung des Risikos für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms durch eine bestimmte Ernährung im Detail noch unverstanden und die Studienlage hierzu ist zum Teil kontrovers. Trotzdem wird die Evidenzlage aktuell als ausreichend angesehen, eine Ernährung zu empfehlen, die reich an Ballaststoffen (30g pro Tag) sowie Gemüse und Obst ist (Kolligs 2006, S.121).

Auch der vermehrten Aufnahme von Calcium und von Folsäure wird eine Reduktion des kolorektalen Karzinomrisikos zugesprochen (Papapolychroniadis et al. 2004; Martinez 2005). Da es sich aber nicht genau differenzieren lässt, ob die Effekte tatsächlich auf Kalzium beziehungsweise Folsäure oder andere in der Nahrung enthaltene Substanzen zurückzuführen sind, kann hier bislang keine entsprechende Empfehlung abgegeben werden (Kolligs 2006; S. 121).

Nicht zuletzt scheinen auch exogene iatrogene Faktoren wie Ureterosigmoideostomien, Cholezystektomien und Gastrektomien Risikofaktoren für ein erhöhtes Auftreten von kolorektalen Karzinomen im Vergleich zur Normalbevölkerung zu sein (Adami et al. 1983; Mayer und Lohrmann 1991; Sterk 2003, S.52).

Zu den endogenen Risikofaktoren für die Entstehung kolorektaler Karzinome zählt die positive Familienanamnese Verwandter 1. Grades: Sie trifft bei bis zu 25% der Patienten mit kolorektalen Karzinomen zu, ist stärker mit Kolon- als mit Rektumkarzinomen assoziiert und entspricht keinem klaren Vererbungsmodus (Mayer und Lohrmann 1991; Slattery et al 2003; Kolligs 2006, S.120).

Weitere endogene Risikofaktoren sind hereditäre Syndrome mit zum kolorektalen Karzinom prädisponierenden Keimbahnmutationen, die ungefähr 10 bis 15% der kolorektalen Karzinome ausmachen (Schalhorn 2001, S.216; Kolligs 2006, S. 120). Diese hereditären Formen der kolorektalen Karzinome werden in zwei Gruppen eingeteilt. Zum einen die Gruppe der seltenen, durch eine kolorektale Polypose gekennzeichneten Syndrome wie zum Beispiel die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP-Syndrom), die durch das gleichzeitige Auftreten von mehr als hundert bis zu mehreren tausend kolorektalen Adenomen gekennzeichnet ist, zum anderen die Gruppe der erblichen Nicht-Polyposis Syndrome wie vor allem das Hereditäre Nichtpolypöse Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC oder Lynch-Syndrom) (Lynch und Smyrk 1996).

Die FAP ist für bis zu 1%, die HNPCC für bis zu 10% der kolorektalen Karzinome verantwortlich (Sterk 2003, S. 53-54).

Andere endogene Risikofaktoren für die Entstehung kolorektaler Karzinome sind Risikoerkrankungen wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und kolorektale Adenome. So haben Patienten mit Colitis ulcerosa gegenüber einer gleichaltrigen Vergleichspopulation ein

erhöhtes Risiko Schleimhautdysplasien und kolorektale Karzinome zu entwickeln. Dieses Risiko steigt mit zunehmender Dauer und Schwere (Pankolitis) der Erkrankung und beträgt bei über 50 jährigen Patienten 10 Jahre nach Erkrankungsbeginn circa 40%. Patienten mit Morbus Crohn weisen dagegen nur ein geringfügig erhöhtes Risiko auf. Die Wahrscheinlichkeit für ein kolorektales Karzinom liegt für diese Patienten 15 bis 20 Jahre nach Erkrankungsbeginn bei 2 bis 4% (Aust et al. 1997; Choi and Zelig 1994; Sterk 2003, S. 52).

Adenome des Kolons und des Rektums gelten als Präkanzeroseläsionen und müssen entfernt werden. Das Risiko zur Karzinomentstehung steigt signifikant ab einer Adenomgröße von 20 mm und beim Vorkommen von hochgradigen Dysplasien. Dabei hat das tubuläre Adenom das niedrigste, das tubulovillöse das zweit- und das villöse Adenom das größte Malignitätsrisiko (Herzog 1994, S. 12; Sterk 2003, S. 52).

### **2.1.3 Pathogenese und Histopathologie**

Obwohl ungefähr 70-85% der kolorektalen Karzinome sporadisch auftreten und nur circa 10-15% hereditär bedingt sind, haben gerade Untersuchungen bei hereditären kolorektalen Tumoren wesentliche allgemeine Erkenntnisse zur kolorektalen Karzinogenese geliefert. So stehen insbesondere die hereditären Karzinomentstehungen in Form des FAP- und des HNPCC-Syndroms modellhaft für die Entstehung auch der sporadischen kolorektalen Karzinome (Schalhorn et al. 2001, S. 216, Kolligs 2006, S. 117-120).

Fearon und Vogelstein zeigten 1990 in Ihrem molekulargenetischen Stufenmodell der so genannten „Adenom-Karzinom-Sequenz“, dass sporadische kolorektale Karzinome histopathologisch aus Adenomen durch die Akkumulation genetischer Veränderungen, die mit bestimmten Onkogenaktivierungen und/oder der Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen in der kolorektalen Epithelzelle korrelieren, entstehen (Fearon und Vogelstein 1990, Jungck et al. 1999). In seiner ursprünglichen Ausführung beschreibt dieses Modell dabei die Karzinogenese von adenomatösen, kolorektalen Tumoren, die über den so genannten „Tumorsuppressor“-Signalweg mit Mutationen im Tumorsuppressorgen APC entstehen (Jungck et al. 1999; Schalhorn et al. 2001, S. 216).

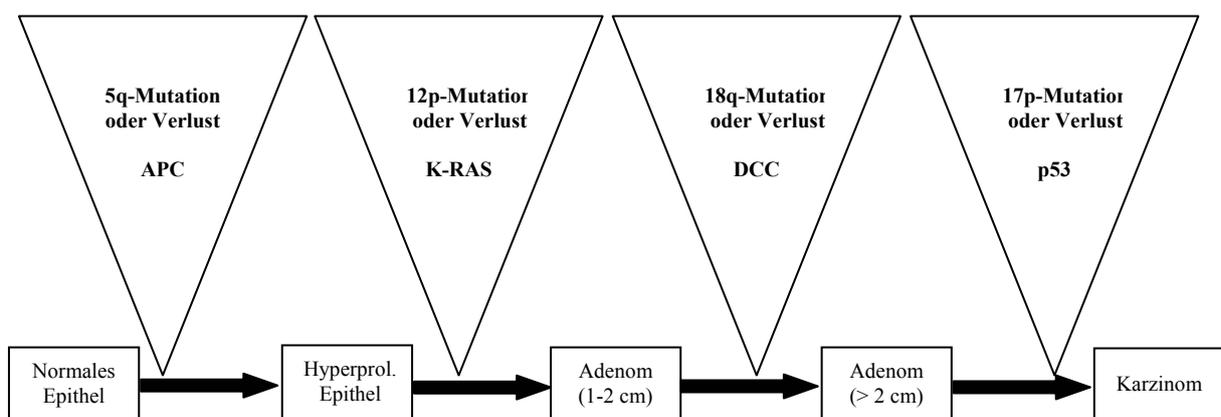
Circa 85% der sporadischen (und bis zu 85% aller) kolorektalen Karzinome entstehen wie auch das für die Theorie der Adenom-Karzinom-Sequenz modellhaft stehende autosomal-dominant vererbte FAP-Syndrom über diesen „Tumorsuppressor“-Weg der chromosomalen Instabilität (Schalhorn et al. 2001, S. 216; Kolligs 2006, S. 120).

Hierbei spielt die Mutation beziehungsweise Deletion des APC-Gens auf dem langen Arm des 5. Chromosoms eine entscheidende Rolle. Sie ist bereits in der hyperproliferativen Kolon-schleimhaut vor der eigentlichen Adenomentstehung vorhanden. Der Verlust des zweiten Allels erfolgt zumeist in frühen Phasen der Adenomentstehung. Die APC-Gen Mutation führt zu

intra- und interzellulären Funktionsstörungen vor allem durch Störung des Cadherin-Catenin-Komplexes. Gerade  $\beta$ -Catenin nimmt eine Schlüsselrolle im komplexen Regelkreis des Gleichgewichts von Zellproliferation und programmiertem Zelltod (Apoptose) der von einem hohen Zellumsatz geprägten Darmschleimhaut ein. Mutiertes APC-Protein bindet und degradiert nicht wie normales APC-Protein freies  $\beta$ -Catenin, so dass der Cateninspiegel im Cytoplasma der kolorektalen Epithelzelle hoch bleibt und es nicht wie vorgesehen zur Abschilferung der Epithelzelle ins Darmlumen, sondern zu verstärkter Zellproliferation und Hemmung der Apoptose kommt (Jungck et al. 1999; Schalthorn et al. 2001, S. 217). Mutationen im K-RAS-Onkogen treten in späteren Stadien der Adenomentstehung bei Adenomen, die größer als 1 cm sind und bei etwa der Hälfte aller kolorektalen Karzinome auf. Kleinere Adenome unter 1 cm haben diese Mutation nur in 10% der Fälle (Schmiegel 1991; Schalthorn et al. 2001, S. 217). In der weiteren Entwicklung vom Adenom zum Karzinom stehen Mutation oder Deletion von Allelen in Tumorsuppressorgenen des Chromosoms 18q (zum Beispiel DCC-, SMAD4- und SMAD2-Gen) und des Chromosoms 17p (p53-Gen). Der Verlust des Chromosomenarmes 18q tritt in Adenomen mit schweren Epitheldysplasien auf und der damit einhergehende Verlust des DCC-Gens („deleted in colorectal cancer“) ist bei 70% aller Patienten mit kolorektalem Karzinom und bei der Hälfte aller Adenome über 2 cm zu finden. Alleldeletionen auf dem Chromosomenarm 17p mit Funktionsverlust des p53-Gens werden meist erst in Karzinomen (in 75% der Karzinome) und seltener in Adenomen (in 25% der Adenome) nachgewiesen (Schmiegel 1991; Schalthorn et al. 2001, S. 217).

Im Mittel dauert es etwa 10-15 Jahre, bis sich aus einem kolorektalen Adenom ein Karzinom entwickelt (Herzog 1994, S. 12). Die Alterationen der Karzinogenese müssen dabei nicht zwingend in der beschriebenen Reihenfolge ablaufen. Entscheidend dabei ist vielmehr die Summation der verschiedenen molekulargenetischen Veränderungen.

Abbildung 2 veranschaulicht die kolorektale Karzinogenese nach Fearon und Vogelstein.



**Abbildung 2:** Molekulargenetisches Modell der kolorektalen Karzinogenese (Adenom-Karzinom-Sequenz) nach Fearon und Vogelstein (1990).

Neben diesem beschriebenen Tumorsuppressor-Typ der kolorektalen Karzinogenese, folgt die Karzinogenese beim autosomal-dominant vererbten HNPCC-Syndrom und bei einem kleinen Teil der sporadischen kolorektalen Karzinome dem „Mutator“-Typ (Schalhorn et al. 2001, S. 217). Hierbei kommt es in der Keimbahn zu Punktmutationen in einem von 9 möglichen DNA-Mismatch-Reperaturgenen. Dadurch erkennen und beseitigen die fehlerhaft synthetisierten Proteine des DNA-Mismatch-Reperatur-Systems die bei jeder DNA-Replikation auftretenden Basenfehlpaarungen im DNA-Doppelstrang nicht mehr. Dies führt zu einer Anhäufung von Genmutationen in kodierenden DNA-Sequenzen (zum Beispiel Bax-Gen oder TGF- $\beta$ -Rezeptor-Gen) und damit Replikationsfehlern. Dieses Phänomen von Insertionen und Deletionen in repetitiven DNA-Sequenzen wird als genomische Mikrosatelliteninstabilität bezeichnet. Betreffen die beschriebenen Mutationen Protoonkogene oder Tumorsuppressorgene, kann die Adenom-Karzinom-Sequenz ausgelöst werden. Eine Mikrosatelliteninstabilität ist in 80% der Tumore von HNPCC-Patienten aber nur in circa 15% der sporadischen kolorektalen Karzinome nachweisbar (Jungck et al. 1999).

Im Unterschied zu den sporadischen kolorektalen Karzinomen ist bei den hereditären Formen die Genmutation schon von Geburt an als vererbte Keimbahnmutation vorhanden und in allen Körperzellen nachweisbar (Kinzler et al 1996; Lynch et al 1993). Außerdem wird bei hereditären kolorektalen Karzinomen nur ein mutiertes Allel vererbt und erst bei zusätzlichem Defekt des normalen Allels beginnt die Entartung, während bei den sporadischen Karzinomen beide Allele mutieren oder verloren gehen müssen, um das Karzinomwachstum zu initiieren (Sterk 2003, S. 53).

Während die Diagnose der typischen FAP über die große Anzahl der kolorektalen Adenome erfolgt, geben zur schwierigeren Diagnosefindung eines HNPCC-Syndroms die klinisch und familienanamnestisch zu erhebenden Amsterdam-Kriterien I und II sowie die Bethesda-Kriterien eine Hilfestellung (Jungck et al. 1999).

Bezüglich der kolorektalen Karzinogenese sind außerdem noch häufig hochgradige Dysplasien enthaltende, flache Adenome und so genannte auf die Invasion von Mukosa und Submukosa beschränkte „De-novo-Frühkarzinome“ zu erwähnen, die keinen Adenomanteil aufweisen und somit gleichermaßen „de novo“ aus der kolorektalen Schleimhaut entstehen. Beide sind endoskopisch nur schwer zu diagnostizieren. De-novo-Karzinome entstehen aus flachen Dysplasien. Nicht nur weil histopathologisch nicht immer klar zwischen flachen Adenomen mit hohem Dysplasiegrad und flach eingesunkenen De-novo-Karzinomen unterschieden werden kann, ist die Diskussion um flache Adenome und De-novo-Karzinome beziehungsweise deren Beziehung zueinander aktuell noch nicht abgeschlossen (Sterk 2003, S. 55).

Histopathologisch handelt es sich bei bis zu 90% der kolorektalen Karzinome um Adenokarzinome. 5 bis 10% sind muzinöse Adenokarzinome und 1% Siegelringzellkarzinome. Daneben kommen gelegentlich noch das adenosquamöse, das kleinzellige und das undifferenzierte Kar-

zinom, sowie noch seltener Karzinoide, Lymphome und Bindegewebstumoren vor. Im Rektum gibt es zusätzlich noch Melanome (Schalhorn et al. 2001, S. 217; Kreis 2006, S. 162).

#### 2.1.4 Tumorlokalisation und Tumorausbreitung

Die Differenzierung nach der Primärtumorlokalisation zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen erfolgt nach dem Internationalen Dokumentationssystem für das kolorektale Karzinom mit dem starren Rektoskop: Als Rektumkarzinome gelten dabei Tumore, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist. Tumore, die weiter als 16 cm von der Anokutanlinie lokalisiert sind, werden als Kolonkarzinome klassifiziert (Fielding et al. 1991). Anatomisch findet sich jedoch keine scharfe Grenze zwischen Rektum und Colon sigmoideum, was die Einteilung erschwert.

40-60% der kolorektalen Karzinome finden sich im Rektum, 80% im Rektum und Sigma zusammen und circa 55% im rektosigmoidalen Übergang (Sterk 2003, S. 51; Tympner 2006, S. 125).

Von den Kolonkarzinomen finden sich 34% im Zökum und Colon ascendens, 15% im Colon transversum, 9% im Colon descendens und 42% im Colon sigmoideum. Mehrfachkarzinome kommen nur in 2 bis 3% der Fälle vor (Schalhorn et al. 2001, S. 217).

Abbildung 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Lokalisation kolorektaler Karzinome.



**Abbildung 3:** Verteilung der Lokalisation kolorektaler Karzinome im Kolon und Rektum (die Anzahl und Dichte der Punkte gibt die Häufigkeitsverteilung an).

<http://www.feilonline.com/KolorektalesKarzinom.htm> (29.09.2005)

Kolorektale Karzinome breiten sich lokal in das parakolische oder pararektale Fettgewebe, daneben über die Lymphbahnen und bei Einbruch in die Gefäße auf hämatogenem Wege aus.

Die Metastasierung eines Kolonkarzinoms läuft zunächst meist lymphogen ab. Die Lymphabflusswege des Kolon entsprechen der arteriellen Versorgung. Er erfolgt somit zum einen Teil

entlang der A. ileocolica, A.colica dextra und den beiden Ästen der A. colica media und dann entlang der A. mesenterica sup., zum anderen Teil entlang der A. colica sinistra und den Aa. sigmoideae entlang des kurzen Stammes der A. mesenterica inf. (Schalhorn et al. 2001, S. 217; Sobotta 1993, S. 172).

Der Lymphabfluss des Rektums erfolgt beim hochsitzenden Rektumkarzinom (12 bis 16 cm ab Anokutanlinie) entlang der A. rectalis sup. zur A. mesenterica inf. hin (1 Metastasenstrasse). Beim mittleren Rektumkarzinom (8 bis 12 cm ab Anokutanlinie) folgt er entlang der A. rectalis media zur seitlichen Beckenwand und zur A. iliaca interna hin oder der A. rectalis sup. und A. mesenterica inf. folgend (2 Metastasenstrassen). Beim tiefsitzenden Rektumkarzinom (4 bis 8 cm ab Anokutanlinie) entlang den Aa. rectales inf. zur seitlichen Beckenwand und dann der A. iliaca interna in die A. mesenterica inf. folgend oder entlang inguinaler Lymphgefäße (3 Metastasenstrassen) (Siebeck et al. 2001; Müller et al. 2003, S. 245; Sobotta 1991, S. 204).

Hinsichtlich der Lokalisation der Progression werden lokale und systemische Formen unterschieden. Als lokale Progression gelten Rezidive im Bereich der Anastomose, regionale Lymphknotenmetastasen oder Rezidive im ursprünglichen Gebiet des resezierten Primärtumors. Lokalrezidive sind beim Kolonkarzinom nach kurativer R0-Resektion mit unter 5% selten, treten beim Rektumkarzinom nach kurativer R0-Resektion jedoch mit einer Häufigkeit von 5 bis 45% auf (Schalhorn et al. 2001, S. 228; Siebeck et al. 2001, S. 260).

Als systemische Progression gelten Fernmetastasen. Die hämatogene Fernmetastasierung erfolgt beim kolorektalen Karzinom dem venösen Abfluss über das Pfortadersystem folgend am häufigsten (70-80%) in die Leber. Zweithäufigster Metastasierungsort ist die Lunge (10-35%). Es folgen in der Häufigkeit Skelettmastasen (5%) und Befall von Nebennieren und Gehirn (Tympner 2006, S. 128; Kreis 2006, S. 162; Klein et al.2003, S. 55). Im Vergleich zum Kolonkarzinom treten beim Rektumkarzinom häufiger Lungenmetastasen auf, da der venöse Abfluss über die Vv. rectales inferiores in die V. cava führt (Kreis 2006, S. 162).

### **2.1.5 Staging und Grading**

Während im angloamerikanischen Sprachraum die Klassifikation der Tumorstadien oftmals noch entsprechend den Empfehlungen von Dukes aus dem Jahre 1932 (Dukes 1932) erfolgt, hat sich in Europa die Klassifikation der *Union International Contre le Cancrum* (UICC 1997), die sich aus der TNM-Klassifikation der UICC (UICC 1997) ergibt, durchgesetzt.

In der vorliegenden Studie wurde die TNM-Klassifikation der UICC (UICC 1997) und die sich in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung im TNM-System ergebende Stadiengruppierung der UICC (UICC-Tumorstadium) aus dem Jahr 1997 angewendet (Tabellen 1 und 2, S. 14).

<b>T Primärtumor</b>	
<b>Tx</b>	kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ ohne Ausbreitung durch die Muscularis mucosae
<b>T1</b>	Tumor infiltriert Submukosa
<b>T2</b>	Tumor infiltriert Muscularis propria
<b>T3</b>	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
<b>T4</b>	Tumor infiltriert viszerales Peritoneum und/oder direkt andere Organe oder Strukturen
<b>N Regionäre Lymphknoten</b>	
<b>Nx</b>	können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	keine Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen in 1-3 regionalen Lymphknoten
<b>N2</b>	Metastasen in $\geq 4$ regionalen Lymphknoten
<b>M Fernmetastasen</b>	
<b>Mx</b>	Vorhandensein kann nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen vorhanden

**Tabelle 1:** TNM / pTNM-Klassifikation maligner Erkrankungen des Kolons und des Rektums (UICC 1997). Die klinische Klassifikation beruht auf den vor der Therapie erhobenen Befunden. Die Ausdehnung des Primärtumors nach Resektion und histopathologischer Untersuchung wird mit dem Präfix „p“ versehen.

UICC-Stadium	TNM-Klassifikation	Dukes-Klassifikation
0	Tis N0 M0	
UICC I a UICC I b	T1 N0 M0 T2 N0 M0	Dukes A
UICC II a UICC II b	T3 N0 M0 T4 N0 M0	Dukes B
UICC III a UICC III b	T1-4 N1 M0 T1-4 N2 M0	Dukes C
UICC IV	T1-4 N0-2 M1	Dukes D

**Tabelle 2:** Stadieneinteilung nach UICC in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung im TNM-System (UICC 1997) und nach Dukes (Dukes 1932).

Als regionäre Lymphknoten gelten parakolische und pararektale Lymphknoten, Lymphknoten entlang der A. mesenterica inf, entlang der A. rectalis sup., media und inf., entlang der A. iliaca inf., sowie laterale sakrale, präsakrale und sakrale Lymphknoten am Promontorium. Bei Befall bedeuten sie eine N1- oder N2-Kategorie. Befallene extraregionäre Lymphknoten (zum Beispiel paraaortale Lymphknoten) gelten als Fernmetastasen (M1) (Tympner 2006, S. 127; Kreis et al. 2006, S. 162).

In der klinischen Routine wird das Staging noch durch die Bestimmung des cyto- und histologischen Differenzierungsgrades (Grading) ergänzt. Die klinische Bedeutung des Grading liegt im steigendem Malignitätsgrad und lymphogener/hämatogener Metastasierungsneigung je schlechter beziehungsweise undifferenzierter ein Tumor ist. Die kolorektalen Adenotumoren werden dabei in gut (G1), mäßig (G2), schlecht (G3) oder gar nicht differenziert (G4) eingeteilt (Anger et al. 2000, S. 4).

### **2.1.6 Diagnose und Therapie**

Kolorektale Karzinome können lange ohne klinische Symptome bleiben. Symptome sind Änderung der Stuhlgewohnheiten, Wechsel von Obstipation und Diarrhoe, Blutbeimengungen, Gewichtsverlust. Spätsymptome stellen Anämie mit Schwäche und Atemnot, Schmerzen sowie Ileus dar (Schalhorn et al. 2001, S. 221; Kreis et al. 2006; S. 165-166). Zur Früherkennung wird der Patient nach relevanten Symptomen, Risikofaktoren und der Familienanamnese befragt, das Abdomen auf tastbare Tumormassen und vergrößerte Organe palpirt. Ferner erfolgt eine digital rektale Untersuchung und Testung des Stuhls auf okkultes Blut. Diagnostisches Mittel der Wahl ist die Koloskopie mit Rektoskopie und Biopsie (Sterk 2003, S. 62). Die Vorsorgekoloskopie ab dem 55. Lebensjahr ist seit dem 1. Oktober 2002 im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland enthalten (Kolligs 2006, S. 122).

Therapeutisch wird beim kolorektalen Karzinom der tumortragende Darmabschnitt en bloc mit seinem Lymphabflussgebiet radikal chirurgisch entfernt. Beim Kolonkarzinom wird eine adjuvante Chemotherapie derzeit bei RO-resezierten, Lymphknoten-positiven, fernmetastasenfreien Patienten (Stadium UICC III, T1-4 N1-2 M0) sowie bei ausgewählten Risikosituationen (zum Beispiel Erkrankungsalter unter 50 Jahre oder T4-Tumorkategorie oder inadäquate Lymphadenektomie von weniger als 12 Lymphknoten oder Notfalloperation) schon im Stadium UICC II (T3-4 N0 M0) empfohlen (Lersch et al. 2006, S. 141).

5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure-Protokolle sind der Standard sowohl in der adjuvanten Chemotherapie des Kolon- als auch in der neo-(adjuvanten) Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms (Lersch et al. 2006, S. 141-143; Kreis et al. 2006, S. 176-177). Im Stadium UICC IV mit Fernmetastasierung stellen Kombinationsschemata mit zusätzlicher Oxaliplatin- oder Irinotecangabe sowie orale 5-FU-Prodrugs oder neu entwickelte monoklonale Antikörper wie

Cetuximab (Erbix®), Antikörper gegen den beim kolorektalen Karzinom überexprimierten Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor) und Bevacizumab (Avastin®, Antikörper gegen den Vascular Endothelial Growth Factor zur Hemmung der Tumorangio-genese) eine wirksame therapeutische Erweiterung der palliativen Behandlung der kolorektalen Karzinomerkrankung dar (Lersch et al. 2006, S. 141-154). Beim Kolonkarzinom hat die Radiotherapie erst in fortgeschrittenen, metastasierten Stadien insbesondere bei Skelett- und Hirnfiliae palliative Bedeutung (Schalhorn et al. 2006, S. 140).

Die Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom der Stadien UICC II und UICC III ist in Deutschland die von der Deutschen Krebsgesellschaft empfohlene, postoperative adjuvante Radiochemotherapie entsprechend dem Protokoll des National Cancer Institute (NCI) (National Institute of Health Consensus Conference 1990; siehe Tabelle 3, S. 21). In der aktuellen Fassung der Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft von 2002 wurde mittlerweile das NCI-Protokoll zur Durchführung der adjuvanten Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom durch ein nach O'Connell *et al.* modifiziertes Therapieprotokoll (O'Connell et al. 1994) ersetzt (Jünginger et al. 2002).

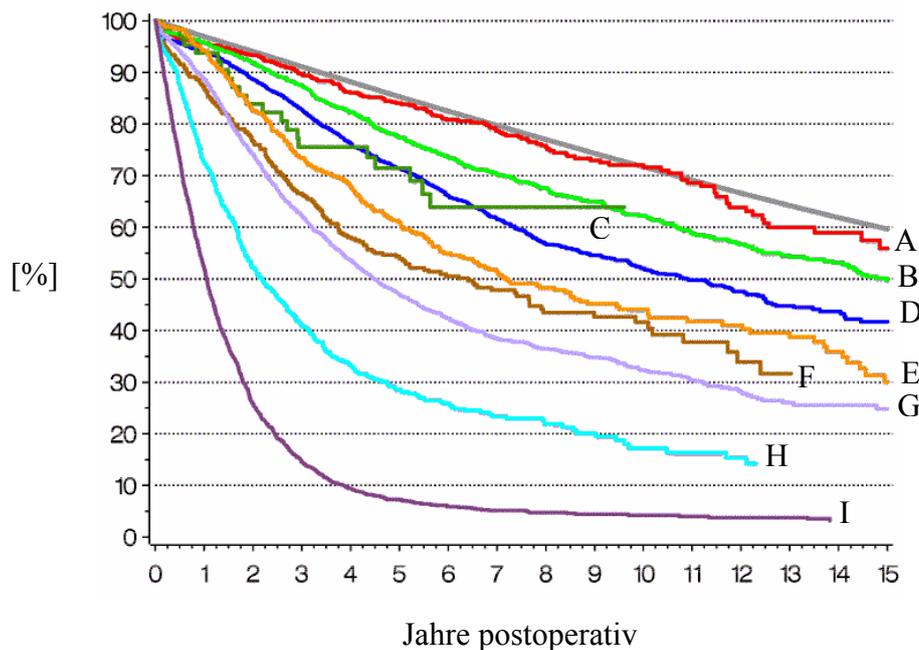
Eine neue Therapieoption beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom der Stadien UICC II und UICC III ist die präoperative neoadjuvante Radiochemotherapie mit dem Ziel der präoperativen Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle durch „Downstaging“ des Primärtumors sowie durch Hemmung nicht nachweisbarer disseminierter Tumorzellen und Mikrometastasen (Siebeck et al. 2001, S. 257). Im Gegensatz zur Deutschen Krebsgesellschaft empfehlen Kreis *et al.* aufgrund Studien mit signifikanten Vorteilen einer präoperativen neoadjuvanten gegenüber der postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom schon jetzt die neoadjuvante Radiochemotherapie für Rektumkarzinome der Stadien UICC II und UICC III des mittleren und unteren Drittels und eine postoperative adjuvante Radiochemotherapie nur noch in Ausnahmefällen (Kreis et al. 2006, S. 177). Für Rektumkarzinome des oberen Rektumdrittels empfiehlt die Deutsche Krebsgesellschaft eine adjuvante Behandlung analog zu Patienten mit einem Kolonkarzinom (siehe hierzu S. 15) (Junginger 2002).

### 2.1.7 Prognose und Nachsorge

Die Prognose des kolorektalen Karzinoms hängt neben klinischen, histologischen und molekulargenetischen Faktoren vor allem vom postoperativen Tumorstadium und der kompletten Resektion des Tumors samt seines Lymphabflussgebietes (Radikalität der Operation) ab (Hermanek et al. 1995, Schalhorn et al. 2006, S. 128, Kreis et al. 2006, S. 162). Für das kolorektale Karzinom werden stadienabhängig 5-Jahresüberlebensraten von 90 bis 100% im Stadium UICC I, 78% im Stadium UICC II, 54% im Stadium UICC III und von 6% im metastasier-

ten Stadium UICC IV angegeben (Sterk 2003, S.90; Gross 2006, S. 128). Bei Patienten, bei denen eine Resektion des kolorektalen Karzinoms möglich ist, beträgt die stadienunabhängige 5-Jahresüberlebensrate bis zu 50% (Müller et al. 2002, S. 178; Delaney et al. 2002).

Auch größere Patientenserien bestätigen die signifikanten, stadienabhängigen Überlebensunterschiede beim kolorektalen Karzinom (Abbildung 4). So konnte bei den Patienten mit kolorektalem Karzinom im Tumorzentrum München eine eindeutige Abhängigkeit des postoperativen Überlebens vom TNM-Tumorstadium festgestellt werden.



**Abbildung 4:** Überlebenskurven von 10298 Patienten nach Operationen wegen kolorektaler Karzinome aus dem Tumorzentrum München. Die Daten wurden seit der Gründung des Tumorregisters gesammelt und vom Tumorzentrum München zur Verfügung gestellt. **Patientengruppen:** A – pT1N0M0 (N=689); B – pT2N0M0 (N=1436); C – pT3N0M0 (N=2681); D – pT4N0M0 (N=388); E – pT1N+M0 (N=65); F – pT2N+M0 (N=467); G – pT3N+M0 (N=2067); H – pT4N+M0 (N=586); I – pTxNxM1 (N=1919).

Die Nachsorge kolorektaler Karzinome besteht neben der Anamnese aus Nachsorgeuntersuchungen wie körperlicher Untersuchung, Tumormarkerbestimmung (Carcinoembryonales Antigen (CEA) und CA-19/9), Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie, Rektoskopie und/oder Koloskopie sowie gegebenenfalls Zusatzuntersuchungen wie Computer- und/oder Magnetresonanztomographie des Abdomens, des Thorax und des Beckens.

Dauer und Häufigkeit der Nachsorge richten sich nach dem Tumorstadium und Sonderfällen wie hereditären kolorektalen Erkrankungen. Generell werden von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) stadienadaptierte Nachsorgeschemata für das Kolon- und Rektumkarzinom herausgegeben. Die Standardempfehlung der DGVS sieht eine Nachsorge bei kolorektalen Karzinomen der Stadien UICC I aufgrund der guten Prognose und der geringen Rezidivrate nur in Risikofällen (angiolymphatische oder Tumorinvasion

perikoloischer Venen, G3-G4-Tumore, präoperativ erhöhtes CEA) vor. Für kolorektale Karzinome der Stadien UICC II bis UICC IV werden Untersuchungen in sechsmonatigen Abständen für die ersten beiden postoperativen Jahre und danach bis zum 5. postoperativen Jahr in jährlichen Abständen empfohlen (Zellmann et al. 2006, S. 156-159). Bei hereditären kolorektalen Erkrankungen gelten engmaschigere Nachsorgeintervalle. Je nach Klinik sowie deren jeweiligen Erfahrungen und Studien werden die Empfehlungen der DGVS aber oft individuell modifiziert. Siehe hierzu auch die Nachsorgeempfehlungen für kolorektale Karzinome des Klinikums Großhadern im Anhang (S. 163-165).

## **2.2 ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT**

Das kolorektale Karzinom ist eine der führenden krebsbedingten Todesursachen bei Männern und Frauen und die Operation stellt bislang die einzige potentiell kurative Behandlungsform dar (Günther et al. 2001). Aufgrund der großen Bedeutung des lokalen und/oder systemischen Tumorrezidivs als Prognosefaktor nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion, untersucht die vorliegende Dissertationsschrift prädiktive Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines postoperativen lokalen und/oder systemischen Tumorrezidivs nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie (R0-Resektion).

Insbesondere wird angestrebt, Einflussfaktoren auf die Progression der malignen Tumorerkrankung zu ermitteln, die unabhängig von anderen Risikofaktoren die Prognose für das tumorfreie Überleben der Patienten nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie beeinflussen.

Die klinische Bedeutung der Identifizierung bereits prä- oder frühpostoperativ zu erhebender Risikofaktoren für die Entwicklung einer lokalen und/oder systemischen kolorektalen Tumourprogression liegt in der damit möglichen, frühzeitigen Erkennung von Patienten mit niedrigem oder hohem Progressionsrisiko und einer sich hieraus ergebenden, individualisierten Therapie und postoperativen Nachsorge mit konsekutiv verbesserter Langzeitprognose.

Die Ergebnisse der im Rahmen dieser Dissertationsschrift durchgeführten, klinisch-epidemiologischen Studien zur Identifizierung möglicher (unabhängiger) Einflussfaktoren auf die Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie werden mit den Ergebnissen hierzu in der Literatur verglichen.

### **3 MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.1 UNTERSUCHTES PATIENTENKOLLEKTIV**

##### **3.1.1 Vorbemerkungen**

Im Zeitraum zwischen Januar 1990 und Dezember 2002 wurden konsekutiv 1713 Patienten mit kurativer Intention wegen eines Kolon- oder Rektumkarzinoms im Klinikum Großhadern der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München operiert. Die Patienten- und Operationsdaten sowie die Nachsorgebefunde hierzu wurden prospektiv in einer Datenbank erfasst. Die Daten dienen als Grundlage für die Auswertung in der vorliegenden Arbeit.

##### **3.1.2 Einschlusskriterien**

In die Datenbank aufgenommen wurden mit kurativer Intention wegen eines Kolon- oder Rektumkarzinoms operierte Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Histologisch gesicherte, radikale R0-Resektion des kolorektalen Karzinoms mit ein- oder zweizeitiger histologisch gesicherter R0-Resektion einer eventuell zum Operationszeitpunkt vorliegenden Fernmetastasierung
- Operation zwischen Januar 1990 und Dezember 2002

##### **3.1.3 Auswertungsrelevante Daten**

Folgende Patienten-, Operations und Nachsorgedaten waren für die vorliegende Auswertung relevant:

- Alter zum Operationszeitpunkt
- Geschlecht
- Primärtumorlokalisation: Kolon oder Rektum
- Präoperativer CEA-Wert (Carcinoembryonales Antigen)
- Operationsdatum
- Operationsjahr
- Operationsverfahren
- Operateur
- Notfalloperation: ja/nein

- T-Stadium (TNM-Tumorklassifikation nach der UICC 1997)
- N-Stadium (TNM-Tumorklassifikation nach der UICC 1997)
- UICC-Tumorstadium (UICC 1997)
- Postoperativer Histologiebefund
- Status: lebt/tot
- Auftreten postoperativer Komplikationen : ja/nein
- Status Progression der kolorektalen Tumorerkrankung: ja/nein
- Zeitpunkt der Progression
- Lokalisation der Progression
- Datum der letzten Tumornachsorge
- Gesamtüberleben
- Tumorfreies Überleben
- Überleben nach Progression

#### **3.1.4 Nachsorge**

Die Nachsorgeuntersuchungen wurden während der ersten beiden Jahre nach der Operation alle drei Monate und anschließend alle sechs Monate durchgeführt. Ab dem vierten postoperativen Jahr erfolgte eine jährliche Kontrolle. Die Nachsorge bestand neben der Anamnese aus Nachsorgeuntersuchungen wie körperlicher Untersuchung, CEA-Bestimmung, Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie, Rektoskopie und/oder Koloskopie sowie gegebenenfalls Zusatzuntersuchungen wie Computer- und/oder Magnetresonanztomographie des Abdomens, des Thorax und des Beckens. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Rektumkarzinomen (pT3 pNx pMx, pT4 pN0 pMx, positiver Lymphknotenbefall) wurde eine postoperative adjuvante Radiochemotherapie (5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. Bolus, 45 Gray Gesamtdosis) entsprechend den Richtlinien des National Cancer Institute (NCI) empfohlen (National Institute of Health Consensus Conference 1990) (siehe Tabelle 3, S. 21). Für Patienten mit fortgeschrittenen Kolonkarzinomen (pT1-T4 N1-N2 M0) wurde eine adjuvante Chemotherapie nach Folinsäure/5-FU-Protokollen, die den zur jeweiligen Behandlungszeit aktuellen Studienstand widerspiegeln (zum Beispiel adjuvante Chemotherapie mit Folinsäure/5-FU nach dem IMPACT-Protokoll von Machover et al. 1986), angeraten.

Woche 1 und 5	<b>Chemotherapie:</b> 5-Fluorouracil 500mg/m <sup>2</sup> Bolus i.v. Tag 1-5
ab Woche 9	<b>Radiochemotherapie:</b> Strahlentherapie mit 45 Gy auf die Tumorregion und regionale Lymphknoten-Stationen, 5.4 Gy Boost auf das Tumorbett, Einzelfractionen 1.8 Gy. Gesamtdauer circa 6 Wochen. 5-Fluorouracil 500mg/m <sup>2</sup> Bolus i.v. Tag 1-3 während der ersten und letzten Woche der Bestrahlung
Woche 4 und 8 nach Radiatio	<b>Chemotherapie:</b> 5-Fluorouracil 450mg/m <sup>2</sup> Bolus i.v. Tag 1-5

**Tabelle 3:** Adjuvante Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom nach dem NCI-Protokoll (National Institute of Health Consensus Conference 1990).

Für die beobachteten Patienten wurden die vorliegenden Nachsorgeergebnisse bis zum Dezember 2003 untersucht.

### 3.1.5 Operationsverfahren

Bei allen beobachteten Patienten (N=1713) erfolgte die Operation eines kolorektalen Karzinoms in kurativer Intention. Der kurative Operationsansatz war gegeben bei histologisch gesicherter RO-Resektion des Primärtumors und, wenn zum Operationszeitpunkt entweder keine Fernmetastasierung (M0) nachweisbar war, oder, wenn bei nachgewiesener Fernmetastasierung (M1) zum Operationszeitpunkt (N=60; 3.5% des beobachteten Gesamtkollektivs) die Metastase(n) in derselben Operation einzeitig, oder aber in der Regel durch eine zweizeitige Operation RO-reseziert wurde(n), und die betroffenen Patienten somit tumor- und metastasenfrei waren.

Dabei erfolgte die Resektion der hepatischen (N=38) und der pulmonalen Filiae (N=20) in der Regel 6 Wochen nach dem kolorektalen Eingriff in einer zweiten Operation oder aber in Ausnahmefällen, bei gutem Allgemeinzustand und geringem Operationsrisiko des Patienten, in derselben operativen Sitzung einzeitig. Hirnfiliae (N=4) wurden neurochirurgisch zweizeitig, peritoneale Metastasen (N=5), einzelne Netz- (N=1), Duodenal- (N=1), Dünndarm- (N=1), Dickdarm- (N=1), Ovar- (N=2) und paraaortale Lymphknotenfiliae (N=3) sowie Bauchwandmetastasen (N=2) einzeitig chirurgisch entfernt.

Durchgeführte Operationsverfahren beim Kolonkarzinom waren: Hemikolektomie links, Hemikolektomie rechts, Querkolonresektion, Sigmaresektion, und sonstige Koloneingriffe wie zum Beispiel totale oder subtotale Kolektomien (siehe Tabelle 7, S. 29).

Beim Rektumkarzinom erfolgte die Resektion durch: Abdominoperineale Rektumexstirpation, (tiefe) anteriore Rektumresektion oder sonstige Rektumeingriffe wie zum Beispiel transanale lokale Tumorexstirpationen (siehe Tabelle 7, S. 29).

### **3.2 ZIELPARAMETER**

Die postoperative Rate der Gesamthäufigkeit der lokalen und/oder systemischen Tumorprogressionen und das postoperative tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie wurde bei den Studienpatienten von Januar 1990 bis Dezember 2003 auf mögliche Einflussfaktoren hin analysiert. Die gefundenen Unterschiede bezüglich der Entwicklung einer postoperativen Progression wurden dabei unter Berücksichtigung der folgenden prognostisch relevanten Faktoren untersucht:

Patientenalter, Patientengeschlecht, Primärtumorlokalisation (Kolon oder Rektum), UICC-Tumorstadium (UICC 1997), T-Stadium (Tumorausdehnung nach der TNM-Klassifikation der UICC 1997), N-Stadium (Anzahl der befallenen regionären Lymphknoten nach der TNM-Klassifikation der UICC 1997), präoperativer CEA-Serumwert (Carcinoembryonales Antigen), Auftreten postoperativer Komplikationen (postoperative Morbidität), Operateur, Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff und der Zeitraum (1990-1994, 1995-1998 oder 1999-2002), in dem die Operation durchgeführt wurde.

### **3.3 DATENERHEBUNG UND DATENERFASSUNG**

Alle zur Auswertung in der vorliegenden Arbeit herangezogenen Daten der wegen eines kolorektalen Karzinom operierten Patienten wurden mit freundlicher Genehmigung von der Abteilung für chirurgischen Dokumentation der chirurgischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Großhadern zur Verfügung gestellt.

Die elektronische Datenverarbeitung aller Patienten- und Operationsdaten erfolgte von 1990 bis 2003 mit der F&A<sup>®</sup>-Software (Symantec Corporation, Cupertino, California, USA) in den Versionen 3, 4 und 5 und ab 2003 mit dem Softwarepaket FileMaker<sup>®</sup> (FileMaker<sup>®</sup> Inc., Santa Clara, California, USA) in den Versionen 6 und 7. Daten, die vor 2003 mit der F&A<sup>®</sup>-Software erfasst wurden, wurden ab 2003 in die mit dem Softwarepaket FileMaker<sup>®</sup> erstellte PC-Datenbank überführt.

Zur Datenerhebung wurden die Ergebnisse der präoperativen Anamnese, Diagnostik, Operation, Histologie und des postoperativen Verlaufs mittels eines standardisierten Ersterhebungsbogens für kolorektale Karzinome von den behandelnden Klinikärzten dokumentiert (siehe hierzu S. 156-162 im Anhang). Die gewonnenen Patienten- und Operationsdaten

wurden danach an die Abteilung für chirurgische Dokumentation weitergeleitet und von dieser mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung prospektiv erfasst. Im Rahmen der Nachsorge wurden den weiterbehandelnden Haus- und Klinikärzten zum ersten Nachsorgetermin ein Informationsbrief über die Empfehlungen zur Nachsorge von kolorektalen Karzinomen mit vom Klinikum Großhadern empfohlenem Nachsorgeschema sowie ein vom weiterbehandelnden Arzt auszufüllender, standardisierter Bogen zur Nachsorgediagnostik mit der Bitte um Rücksendung zugeschickt (siehe hierzu S. 163-165 im Anhang). Zum zweiten und weiteren Nachsorgeterminen wurde sowohl den betreffenden Patienten als auch den weiterbehandelnden Ärzten ein Schreiben mit Aufforderung zur erneuten Nachsorgeuntersuchung zugesandt (siehe S. 167 im Anhang). Für den Arzt wurde wiederum ein auszufüllender Blankobogen zur Nachsorgediagnostik mit der Bitte um Rücksendung beigelegt (siehe S. 166 im Anhang). Zum besseren Rücklauf der ausgefüllten Nachsorgebögen wurde ein bereits frankierter Freiumschlag an die weiterbehandelnden Ärzte mitverschickt. Die erhaltenen Nachsorgebefunde der Patienten wurden dann von der Abteilung für chirurgische Dokumentation mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung ebenfalls prospektiv erfasst.

### **3.4 DATENAUSWERTUNG**

Aufgrund der anatomischen Lage, der fast ausschließlich unidirektionalen Blutversorgung und der Faszienverhältnisse nimmt das Rektumkarzinom eine Sonderstellung ein. Dies spiegelt sich unter anderem in zum Kolonkarzinom unterschiedlichen chirurgischen Operationstechniken und eigenständigen multimodalen Therapiekonzepten wie der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (UICC II und UICC III) wieder. Deshalb ist das Rektum analog zu vielen Publikationen zum kolorektalen Karzinom, als gesondertes eigenes Organ zu betrachten (Sterk 2003, S.51; Kreis et al. 2006).

Bei der vorliegenden Analyse wurde dies berücksichtigt und nach erfolgter Auswertung des Gesamtkollektivs aller wegen eines kolorektalen Karzinoms Operierter, das Gesamtkollektiv jeweils entsprechend dem Operationsschlüssel subgruppenspezifisch getrennt nach der Primärtumorlokalisation in Kolon- oder Rektumkarzinome untersucht. Die Klassifizierung erfolgte dabei nach dem „Internationalen Dokumentationssystem für das kolorektale Karzinom“. Als Rektumkarzinome galten dabei Tumore, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt waren. Tumore, die weiter als 16 cm von der Anokutanlinie lokalisiert waren, wurden als Kolonkarzinome klassifiziert (Fielding et al. 1991).

Zur Auswertung des Zeitpunktes des ersten Auftretens einer lokalen und/oder systemischen, postoperativen Progression der Tumorerkrankung wurden 4 Gruppen gebildet:  $\leq 12$  Monate,  $>12 \leq 24$  Monate,  $>24 \leq 60$  Monate,  $>60$  Monate.

Bei der Auswertung zum Typ der Lokalisation der Tumorprogression wurden ebenfalls 4 Patientengruppen unterschieden: isoliert-lokale Progression, systemische Fernmetastasierung ohne lokale Progression, lokale und zusätzlich systemische Progression. Da in der Anzahl der Gruppe der Patienten mit lokaler und systemischer Progression auch Lokalrezidive enthalten sind, ergab sich mit der Berechnung der Gesamtanzahl der Lokalrezidive aus der Summe der isoliert-lokalen Progressionen und der in der Gruppe der Patienten mit lokalen und systemischen Progressionen enthaltenen Anzahl der Lokalrezidive eine 4. Gruppe. Zu den Lokalrezidiven zählten Rezidive im Bereich der Anastomose, regionale Lymphknotenmetastasen oder Rezidive im ursprünglichen Gebiet (Tumorbett) des resezierten Primärtumors, die im Rahmen der Nachsorge diagnostiziert wurden und entweder isoliert oder neben einer generalisiert-systemischen Fernmetastasierung auftraten (Marsh et al. 1995; Hünerbein und Schlag 2007).

Peritoneale Metastasierung wurde trotz der regionalen Nähe zum intraperitoneal liegenden Primärtumor analog zur Literatur als systemische Fernmetastasierung klassifiziert (Tympner 2006, S. 128). Ebenso gelten extraregionäre Lymphknotenmetastasen als Fernmetastasen.

Des Weiteren wurden zur Auswertung folgende Daten der als relevant erachteten Einflussfaktoren auf die Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie gruppiert beziehungsweise klassifiziert:

Das Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt wurde in 4 Gruppen unterteilt:  $\leq 40$  Jahre,  $>40 \leq 60$  Jahre,  $>60 \leq 80$  Jahre,  $>80$  Jahre.

Zudem erfolgte in Subgruppenanalysen entsprechend dem jeweiligen Median der Altersverteilung beim kolorektalen und beim Kolonkarzinom ein Vergleich von Patienten jünger oder gleich 67 Jahre mit über 67-jährigen Patienten sowie beim Rektumkarzinom ein Vergleich von Patienten jünger oder gleich 65 Jahre mit über 65-jährigen Patienten.

Die Tumoren wurden zum einen entsprechend der Klassifikation der UICC in 4 Stadien von UICC I bis UICC IV eingeteilt (siehe hierzu auch Tabelle 1 und Tabelle 2, S. 14).

Zum anderen wurden die Tumoren entsprechend dem TNM-System nach der Klassifikation der UICC 1997 (UICC 1997) in Tumoren der Stadien T1 bis T4 eingeteilt (siehe hierzu auch Tabelle 1 und Tabelle 2, S. 14).

Außerdem wurden die Tumoren entsprechend dem TNM-System nach der Klassifikation der UICC 1997 (UICC 1997) nach Tumoren der Stadien N0 bis N2 klassifiziert (siehe hierzu auch Tabelle 1 und Tabelle 2, S. 14).

Die Patienten in der Nachsorgedatenbank wurden nach den präoperativ ermittelten Werten des im Blutserum zirkulierenden Carcinoembryonalen Antigens (CEA) in drei Risikogruppen unterteilt: CEA-Wert im Normbereich ( $\leq 3$  ng/ml), CEA-Wert intermediär erhöht ( $>3 \leq 10$  ng/ml), CEA-Wert stark erhöht ( $>10$  ng/ml).

Die bei den Patienten durchgeführte Operation wurde entweder als Elektiv- oder Notfalleingriff gruppiert.

Die Operateure wurden in vier Gruppen eingeteilt: Direktor (Chefarzt) der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Ober-, Fach- und Assistenzarzt der Klinik.

Die postoperative Morbidität nach kurativer Resektion kolorektaler Karzinome wurde prospektiv erfasst und die Patienten in 2 Gruppen entweder mit oder ohne postoperative Komplikationen eingeteilt.

Ferner wurde der 13 Jahre umfassende Beobachtungszeitraum zwischen Januar 1990 und Dezember 2002 in drei Operationszeiträume unterteilt: 1990 bis 1994, 1995 bis 1998 und 1999 bis Ende 2002.

Die Auswertung der als relevant erachteten Einflussfaktoren auf die postoperative Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie erfolgte nicht subgruppenspezifisch getrennt nach der Lokalisation der Progression. Vielmehr wurde die Gesamtsumme der Lokalrezidive und/oder Fernmetastasen als Zielparameter „Progression“ betrachtet.

Nur bei der Analyse des Einflusses des Operateurs und des Operationszeitraumes auf die Progression nach kurativer Rektumkarzinomresektion wurde der Anteil der Entwicklung von Lokalrezidiven gesondert ausgewertet.

### **3.5 STATISTISCHE DATENANALYSE**

Zur statistischen Datenanalyse wurden in der vorliegenden klinisch-epidemiologischen Arbeit die zur Verfügung gestellten Operations- und Nachsorgedaten der Patienten in das statistische SPSS<sup>®</sup> Software Paket (Version 12.0.1 für Windows) (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) überführt.

Die univariate Analyse der Daten wurde mit dem  $\chi^2$ -Test oder dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Schätzungen der Überlebenskurven erfolgte nach der von Kaplan und Meier beschriebenen Methode mit 95% Konfidenzintervall (Kaplan und Meier 1958). Die Gesamtüberlebenszeit (overall survival) wurde dazu bei überlebenden Patienten aus dem Operationsdatum und dem Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung (terminalem Ereignis) ermittelt. Bei verstorbenen Patienten erfolgte die Berechnung der Gesamtüberlebenszeit aus dem Operationsdatum und dem Datum des tumor- oder nicht tumorbedingten Todes als terminalem Ereignis. Die Länge des tumorfreien Überlebens (disease-free survival) wurde aus dem Datum der Primäroperation und entweder dem Zeitpunkt der Rezidivdiagnose (lokale und/oder systemische Fernmetastasierung) oder dem Datum des tumor- oder nicht tumorbedingten Todes als terminalem Ereignis berechnet. Die Ermittlung der Länge des Überlebens nach der Rezidivdiagnose (time after progression) erfolgte aus dem Zeitpunkt der Rezidivdiagnose (lokale und/oder systemische Fernmetastasierung) und dem Datum des tumor- oder nicht tumorbedingten Todes als terminalem Ereignis.

Unterschiede im Gesamt-, tumorfreien und Überleben nach Progression wurden mit dem Log-Rank-Test auf Signifikanz überprüft (Mantel 1966).

Zur Identifikation der von anderen Größen unabhängigen Einflussfaktoren, wurden die in der univariaten Analyse im Log-Rank-Test als signifikant ermittelten Einflussfaktoren auf die Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie (siehe Tabelle 53, S. 79) einer multivariaten, schrittweisen Cox-Regressionsanalyse zugeführt. Ferner erfolgte im Rahmen eines proportionalen Risikomodells nach Cox anhand der Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse die Berechnung der relativen Risiken der als signifikant unabhängig erkannten Einflussfaktoren für die Entwicklung einer postoperativen, kolorektalen Tumorprogression (Cox 1972) (siehe Tabelle 54, S. 82).

Die statistischen Ergebnisse werden in Text und Tabellen auf eine Stelle nach dem Komma gerundet angegeben. Abweichungen von 100% in der Summierung der Einzelgruppen resultieren aus dieser Rundung.

Für die statistischen Ergebnisse wurde die folgende Schreibweise verwendet:

Median  $\pm$  Standardabweichung [Minimum-Maximum].

Abweichungen hiervon sind im Text eindeutig bezeichnet.

Ergebnisse der Berechnungen zu Gesamtüberlebenszeiten wurden als 5- und 10-Jahresüberlebensraten nach Kaplan-Meier (Kaplan und Meier 1958) angegeben. Beim Überleben nach Progression wurden die 3- und 5-Jahresüberlebensraten nach Kaplan-Meier (Kaplan und Meier 1958) ermittelt. Ferner wurde, wenn der exponentielle Überlebensprozess es zuließ, jeweils der Median der Überlebenszeit angegeben. Die Angaben zum Median der Überlebenszeiten erfolgten softwarebedingt als Median  $\pm$  Standardfehler.

Für alle statistischen Untersuchungen wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  als statistisch signifikant angenommen.

Die grafische Darstellung der Daten erfolgte mit Microsoft® Word (Version 2000 für Windows® XP auf NT-Technologie basierend, Berlin, Deutschland) und mit dem SPSS® Software Paket (Version 12.0.1 für Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 PATIENTENKOLLEKTIV

#### 4.1.1 Gesamtkollektiv

##### 4.1.1.1 Patientendemographie

##### 4.1.1.1.1 Nachsorgezeit, Primärtumorlokalisation, Alter und Geschlecht

Im Zeitraum zwischen Januar 1990 und Dezember 2002 wurden 1713 Patienten mit kurativer Intention wegen eines Kolon- oder Rektumkarzinoms im Klinikum Großhadern der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München operiert.

Für die beobachteten Patienten wurden die vorliegenden Nachsorgeergebnisse bis zum Dezember 2003 untersucht. Die mediane Nachbeobachtungszeit der gesamten Studiengruppe beträgt  $48.8 \pm 40.1$  Monate, bei Überlebenden  $60.1 \pm 42.2$  Monate.

Subgruppenspezifisch getrennt nach der Primärtumorlokalisation wurden vom beobachteten Gesamtkollektiv der wegen eines kolorektalen Karzinoms kurativ operierten Patienten (N=1713) mit 58.7% (N=1005) der Patienten mehr wegen eines Kolon- als mit 41.3% (N=708) der Patienten wegen eines Rektumkarzinoms operiert ( $p < 0.05$ ).

Der Altersmedian der Patienten zum Operationszeitpunkt betrug beim kolorektalen Karzinom  $67.0 \pm 11.4$  [27-93], beim Kolonkarzinom  $67.0 \pm 11.4$  [31-93] und beim Rektumkarzinom  $65.0 \pm 11.3$  [27-91] Jahre. Damit waren Patienten mit Rektumkarzinom signifikant jünger als Patienten mit Kolonkarzinom ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 4).

	Primär-tumor-lokalisation	Mittelwert	Median	Standard-abwei-chung	Minimum-Maximum	P-Wert
Alter bei Operation [Jahre]	Kolorektales Karzinom	65.9	67.0	11.4	27-93	<b>&lt;0.001</b>
	Kolonkarzinom	66.7	67.0	11.4	31-93	
	Rektumkarzinom	64.7	65.0	11.3	27-91	

**Tabelle 4:** Altersverteilung der Patienten bei kurativer kolorektaler Karzinomresektion in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. Der statistisch signifikante Unterschied ist fett hervorgehoben. Verglichen wurden dabei die Altersmediane mittels des Mann-Whitney-U-Testes.

Von den 1713 wegen eines kolorektalen Karzinoms kurativ operierten Patienten, waren mit 56.6% (N=969) signifikant mehr Männer als mit 43.4% (N=744) Frauen ( $p < 0.05$ ).

Wegen eines Kolonkarzinoms (N=1005) wurden im Klinikum Großhadern mit 53.7% (N=540) signifikant mehr Männer als Frauen (46.3%; N=465) operiert ( $p < 0.05$ ). Auch von den wegen eines Rektumkarzinoms operierten Patienten (N=708) waren mit 60.6% (N=429) mehr Männer als Frauen (39.4%; N=279) ( $p < 0.05$ ). Damit wurden im Klinikum Großhadern während des beobachteten Zeitraumes sowohl wegen eines Kolon- als auch wegen eines Rektumkarzinoms signifikant mehr Männer als Frauen in kurativer Intention operiert ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 5).

Ge- schlecht	Primärtumorlokalisation											
	Kolorektales Karzinom				Kolonkarzinom				Rektumkarzinom			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen		Männer		Frauen	
P-Wert	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
		969	56.6	744	43.4	540	53.7	465	46.3	429	60.6	279
	<b>&lt;0.001*</b>				<b>0.018*</b>				<b>&lt;0.001*</b>			
	<b>0.005</b>											

**Tabelle 5:** Anzahl und prozentualer Anteil der Geschlechter bei kurativer kolorektaler Karzinomresektion in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. Statistisch signifikante Unterschiede sind rot hervorgehoben. \*Diese P-Werte geben die jeweilige Wahrscheinlichkeit an, mit der das erwartete Geschlechtsverhältnis von 1 zu 1 (50% zu 50%) abweicht.

Beim kolorektalen Karzinom waren Männer (N=969) zum Operationszeitpunkt signifikant jünger als Frauen (N=744) ( $66.0 \pm 11.0$  [27-92] vs.  $68.0 \pm 11.9$  [28-93] Jahre;  $p < 0.05$ ). In der Subgruppenanalyse nach Primärtumorlokalisation und Geschlecht, waren Männer (N=540) und Frauen (N=465) beim Kolonkarzinom gleich alt ( $67.0 \pm 11.1$  [34-92] vs.  $68.0 \pm 11.7$  [31-93] Jahre; p n.s.). Beim Rektumkarzinom waren Männer (N=429) zum Operationszeitpunkt aber signifikant jünger als Frauen (N=279) ( $64.0 \pm 10.6$  Jahre vs.  $68.0 \pm 12.2$  Jahre;  $p < 0.05$ ) (Tabelle 6).

	Primärtumorlokalisation	Geschlecht	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum-Maximum	P-Wert
Alter bei Operation [Jahre]	Kolorektales Karzinom	Männer	65.5	66.0	11.0	27-92	<b>0.031</b>
		Frauen	66.3	68.0	11.9	28-93	
	Kolonkarzinom	Männer	66.8	67.0	11.1	34-92	0.981
		Frauen	66.6	68.0	11.7	31-93	
	Rektumkarzinom	Männer	63.8	64.0	10.6	27-87	<b>0.003</b>
		Frauen	66.0	68.0	12.2	28-91	

**Tabelle 6:** Altersverteilung der Männer und Frauen bei kurativer kolorektaler Karzinomresektion in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. Statistisch signifikante Unterschiede sind fett hervorgehoben. Verglichen wurden dabei die Altersmediane mittels des Mann-Whitney-U-Testes.

#### 4.1.1.1.2 Operationsverfahren

Der häufigste Eingriff während des Beobachtungszeitraumes war bei beiden Geschlechtern die (tiefe) anteriore Rektumresektion. Beim Kolonkarzinom wurde am häufigsten eine Hemikolektomie rechts durchgeführt. Bezüglich der Lokalisation des Primärtumors im Kolon oder Rektum, und den durchgeführten Operationen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten festgestellt werden (p jeweils n.s.) (Tabelle 7).

Operationsverfahren	Männer		Frauen		Summe	
	N	%	N	%	N	%
Hemikolektomie links	104	10.7	75	10.1	179	10.4
Hemikolektomie rechts	223	23.0	194	26.1	417	24.3
Querkolonresektion	17	1.8	27	3.6	44	2.6
Sigmaresektion	67	6.9	52	7.0	119	6.9
Sonstige Koloneingriffe	11	1.1	9	1.2	20	1.2
Abdomino-perineale Rektum-Exstirpation	83	8.6	58	7.8	141	8.2
(Tiefe) anteriore Rektum-Resektion	447	46.1	315	42.3	762	44.5
Sonstige Rektumeingriffe	17	1.8	14	1.9	31	1.8
<b>Summe</b>	<b>969</b>		<b>744</b>		<b>1713</b>	

**Tabelle 7:** Durchgeführte Operationen zur kurativen Resektion von kolorektalen Karzinomen bei 1713 Patienten des Klinikums Großhadern zwischen Januar 1990 und Dezember 2002. Die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Spaltensumme.

#### 4.1.1.1.3 Tumorstadien

Hinsichtlich der Tumorstadien ergaben sich weder beim Kolon- noch beim Rektumkarzinom geschlechtsspezifische Unterschiede (p jeweils n.s.). Insgesamt wurden die meisten Patienten (37.5%, N=643) im Stadium UICC II operiert (Tabelle 8).

UICC-Stadium	Männer				Frauen			
	Kolonkarzinom		Rektumkarzinom		Kolonkarzinom		Rektumkarzinom	
	N	%	N	%	N	%	N	%
I	118	22.1	150	35.3	96	20.9	94	34.2
II	251	47.0	120	28.2	198	40.0	74	26.9
III	142	26.6	140	32.9	152	33.1	98	35.7
IV	23	4.3	15	3.5	13	2.8	9	3.3
$\Sigma$	534		425		459		275	

**Tabelle 8:** Postoperative Tumorstadien der Studienpatienten nach der Klassifikation der Union International Contre le Cancrum (UICC, 1997). N=1693 auswertbare Patienten (98.8% des beobachteten Gesamtkollektivs; N=1713). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der wegen eines Kolon- oder Rektumkarzinoms kurativ operierten Männer oder Frauen.

#### 4.1.1.1.4 Operationszeiträume

Der 13 Jahre umfassende Beobachtungszeitraum zwischen Januar 1990 und Dezember 2002 wurde in drei Operationszeiträume unterteilt: 1990 bis 1994, 1995 bis 1998 und 1999 bis Ende 2002. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der im jeweiligen Operationszeitraum wegen eines kolorektalen, Kolon- oder Rektumkarzinoms durchgeführten Operationen sind in Tabelle 9 aufgelistet.

Primärtumor-Lokalisation	Operationszeitraum						$\Sigma$	Kumulierte %
	1990-1994		1995-1998		1999-2002			
	Operationen							
N	%	N	%	N	%			
Kolorektales Karzinom	710	41.4	542	31.6	461	26.9	1713	100
Kolonkarzinom	402	40.0	329	32.7	274	27.3	1005	100
Rektumkarzinom	308	43.5	213	30.1	187	26.4	708	100

**Tabelle 9:** Anzahl und prozentualer Anteil der im Klinikum Großhadern im jeweiligen Operationszeitraum durchgeführten, kurativ intendierten kolorektalen Operationen in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

#### 4.1.1.1.5 Gesamtüberleben (Overall Survival)

Das Gesamtüberleben der Patienten nach kurativer Kolonkarzinomresektion (N=1005) unterschied sich im Median nicht signifikant vom Gesamtüberleben nach kurativer Rektumkarzinomresektion (N=708) ( $132.7 \pm 8.4$  vs.  $99.7 \pm 12.6$  Monate; Log Rank n.s.). Die 5- und 10-Jahresüberlebensraten der Patienten nach kurativer Kolonkarzinomresektion betragen 70.5% und 52.6%. Nach kurativer Rektumkarzinomresektion lebten nach 5 Jahren noch 63.6% und nach 10 Jahren 45.5% der Patienten (Tabelle 10).

Für 1438 Patienten (83.9% des beobachteten Gesamtkollektivs; N=1713) stehen krankheitsspezifische Überlebensdaten zur Auswertung zur Verfügung. Beim krankheitsspezifischen Gesamtüberleben zeigten sich signifikante Überlebensvorteile für Patienten nach kurativer Kolonkarzinomoperation gegenüber Patienten nach kurativer Rektumkarzinomresektion. So betragen die krankheitsspezifischen 5- und 10-Jahresüberlebensraten für Patienten mit Kolonkarzinom 79.9% und 71.7%, während sie bei Patienten mit Rektumkarzinom bei 71.7% und 58.8% lagen (Log Rank 0.001).

Primärtumor-lokalisierung	Gesamtüberleben [Monate]		P-Wert Log-Rank-Test	5-Jahres-überlebensrate [%]	10-Jahres-überlebensrate [%]
	Median	Standardfehler			
Kolonkarzinom	123.7	8.4	0.0834	70.0	52.6
Rektumkarzinom	99.7	12.6		63.6	45.4

**Tabelle 10:** Gesamtüberleben sowie 5- und 10-Jahresüberlebensraten der Patienten nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion im Klinikum Großhadern in Abhängigkeit von der Primärtumorklassifikation.

Nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion fanden sich signifikante Vorteile im medianen Überleben für Frauen (N=744) gegenüber Männern (N=969) ( $139.0 \pm 10.6$  vs.  $99.7 \pm 10.4$ ; Log Rank 0.0048) (Tabelle 11). Die 5- und 10-Jahresüberlebensraten für Frauen und Männer beim kolorektalen Karzinom sind in Tabelle 11 ebenfalls aufgelistet.

Da nach kurativer Kolonkarzinomresektion die Gesamtüberlebensrate der Frauen (N=465) nie unter 50% sank, erreichte der exponentielle Gesamtüberlebensprozess den Median somit nicht. Männer (N=540) überlebten im Median  $106.1 \pm 12.2$  Monate. Die Kaplan-Meier-Analyse belegte jedenfalls signifikante Vorteile im Gesamtüberleben für Frauen (N=465) gegenüber Männern (N=540) nach kurativer Kolonkarzinomchirurgie (Log Rank 0.0218). Beim Rektumkarzinom ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im medianen Gesamtüberleben zwischen Männern (N=429) und Frauen (N=279) ( $86.1 \pm 10.3$  vs.  $130.1 \pm 13.6$  Monate; Log Rank n.s.) (Tabelle 11). Die 5- und 10-Jahresüberlebensraten für Männer und Frauen nach kurativer Kolon- oder Rektumkarzinomresektion sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Primärtumor- lokalisation	Geschlecht	Gesamtüberleben [Monate]		5-Jahres- überlebens- rate [%]	10-Jahres- überlebens- rate [%]	P-Wert Log-Rank- Test
		Median	Standard- Fehler			
Kolorektales Karzinom	Männer	99.7	10.4	65.5	55.0	<b>0.0048</b>
	Frauen	139.0	10.6	71.7	47.2	
Kolonkarzinom	Männer	106.1	12.2	68.4	48.4	<b>0.0218</b>
	Frauen	--	--	71.1	57.2	
Rektumkarzinom	Männer	86.1	10.3	61.1	44.9	0.1147
	Frauen	130.1	13.6	71.1	51.1	

***Tabelle 11: Gesamtüberleben sowie 5- und 10-Jahresüberlebensraten von Männern und Frauen nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion. Signifikante Ergebnisse sind fett hervorgehoben.***

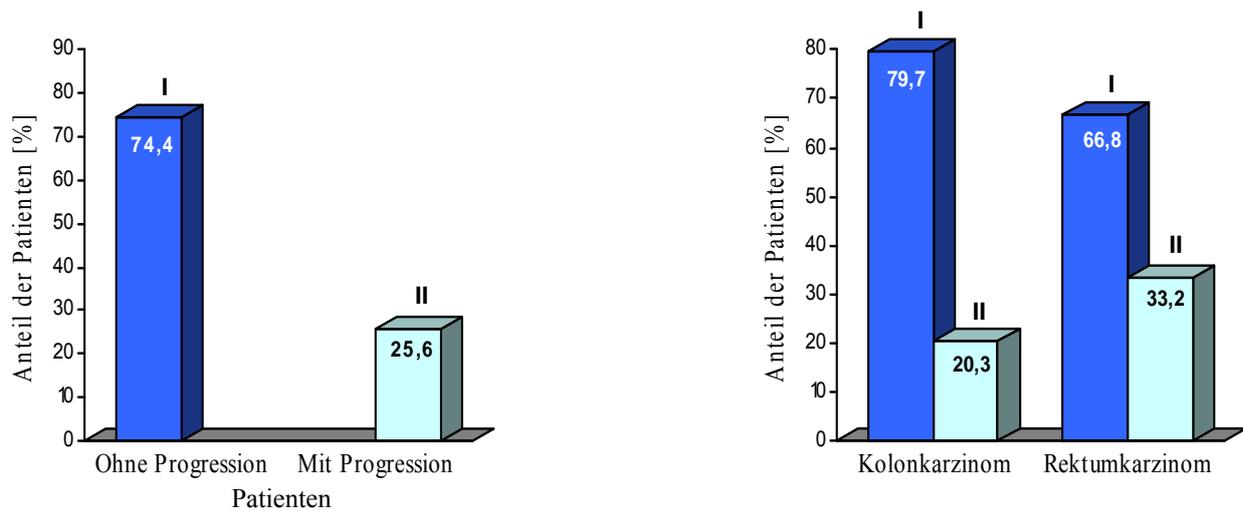
Weder nach kurativer kolorektaler noch nach kurativer Kolon- oder Rektumkarzinomchirurgie konnten im krankheitsspezifischen Gesamtüberleben signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede ermittelt werden (Log Rank n.s.).

#### **4.1.2 Kollektiv der Patienten mit Progression der malignen Tumorerkrankung**

##### **4.1.2.1 Patientendemographie**

Von den 1713 wegen eines kolorektalen Karzinoms kurativ operierten Patienten entwickelten 25.6% (N=439) eine postoperative lokoregionäre und/oder systemische Progression der malignen Tumorerkrankung (Abbildung 5).

Nach kurativer Kolonkarzinomresektion (N=1005) lag die Progressionsrate bei 20.3% (N=204), während die Progressionsrate bei Patienten, die kurativ wegen eines Rektumkarzinoms operiert wurden (N=708), 33.2% (N=235) betrug (Abbildung 6).



**Abbildung 5 (links):** Patienten ohne (I; 74,4%; N=1274) und mit (II; 25,6%; N=439) Entwicklung einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms. Die Prozentangaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv aller kurativ wegen eines kolorektalen Karzinoms operierter Patienten (N=1713).

**Abbildung 6 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolon- oder Rektumkarzinoms. Kolonkarzinom (N=1005): Patienten ohne (I; N=801; 79,7%) und mit Progression (II; N=204; 20,3%). Rektumkarzinom (N=708): Patienten ohne (I; N=473; 66,8%) und mit Progression (II; N= 235; 33,2%) ( $p < 0.001$ ). Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtanzahl der wegen eines Kolon- oder Rektumkarzinoms kurativ operierten Patienten.

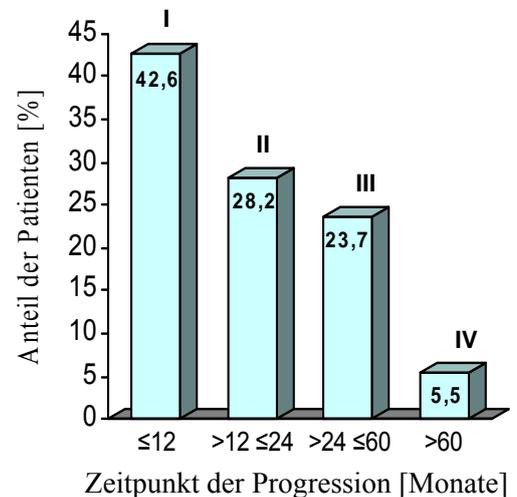
#### 4.1.2.2 Zeitliche Entwicklung der Progression

In Anlehnung an Autoren, die ein Auftreten von lokalen und/oder systemischen Tumorprogressionen zu etwa 40% innerhalb des ersten und zu etwa 70-80% innerhalb der ersten beiden Jahre nach kurativer Resektion von Kolon- und Rektumkarzinomen belegen (Russel et al. 1984; Steele 1991; Bergmaschi und Arnaud 1996; Schalhorn et al. 2001, S. 228; Siebeck et al. 2001, S. 260) und unter Berücksichtigung der onkologisch wichtigen 5-Jahresmarke, wurden die Patienten anhand des Zeitpunktes des ersten Auftretens einer lokalen und/oder systemischen, postoperativen Progression der malignen Tumorerkrankung in 4 Gruppen unterteilt:  $\leq 12$  Monate,  $>12 \leq 24$  Monate,  $>24 \leq 60$  Monate,  $>60$  Monate.

Beim kolorektalen Karzinom erfolgte bei 42,6% (N=187) der Patienten mit Rezidiven (N=439) die Progression der Tumorerkrankung (lokal und/oder systemisch) innerhalb des ersten, bei 28,2% (N=124) der Patienten (N=439) innerhalb des zweiten postoperativen Jahres. Damit entstanden 70,8% (N=311) der Progressionen nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms (N=439) innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre. Bei 23,7% (N=104) der Patienten mit postoperativer Progression des kolorektalem Karzinoms (N=439), entstand der Tumorprogress zwischen dem zweiten und fünften postoperativen Jahr. Mehr als fünf Jahre

postoperativ entwickelten sich Tumorprogressionen bei 5.5 % (N=24) der Patienten (N=439) (Tabelle 12 und Abbildung 7).

Monate post-operativ	Progression Kolorektal		
	N	%	Kumulierte %
≤12	187	42.6	42.6
>12 ≤24	124	28.2	70.8
>24 ≤60	104	23.7	94.5
>60	24	5.5	100.0
Σ	439	100.0	



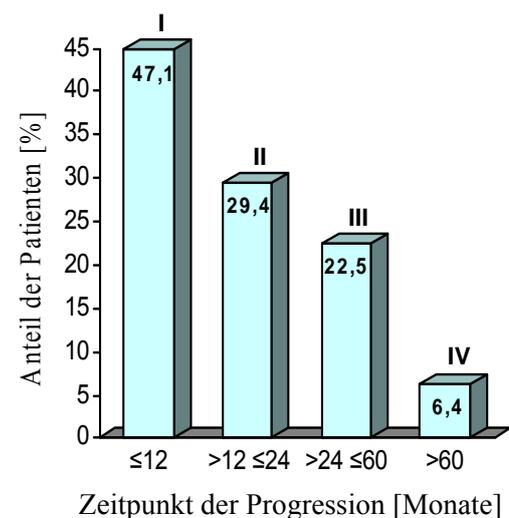
***Tabelle 12 (links): Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms.***

***Abbildung 7 (rechts): Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms: I ≤12 Monate (N=187; 42,6%), II >12 ≤24 Monate (N=124; 28,2%), III >24 ≤60 Monate (N=104; 23,7%), IV >60 Monate (N=24; 5,5%).***

Nach kurativer Kolonkarzinomresektion (N=1005) lag die Progressionsrate bei 20.3% (N=204). Dabei entwickelten 41.7% (N=85) der Patienten mit postoperativen, lokalen und/oder systemischen Tumorrezidiven (N=204) die Progression innerhalb des ersten und 29.4% (N=60) der Patienten (N=204) innerhalb des zweiten postoperativen Jahres. Damit entstanden 71.1% (N=145) der Progressionen (N=204) nach kurativer Kolonkarzinomresektion innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre.

Bei 22.5% (N=46) der Patienten mit Progressionen (N=204) entwickelte sich der Tumorprogress zwischen dem zweiten und fünften postoperativen Jahr. Mehr als fünf Jahre postoperativ wurde eine Tumorprogression bei 6.4% (N=13) der Patienten (N=204) festgestellt (Tabelle 13 und Abbildung 8).

Monate post-operativ	Progression Kolonkarzinom		
	N	%	Kumulierte %
≤12	85	41.7	41.7
>12 ≤24	60	29.4	71.1
>24 ≤60	46	22.5	93.6
>60	13	6.4	100.0
Σ	204	100.0	



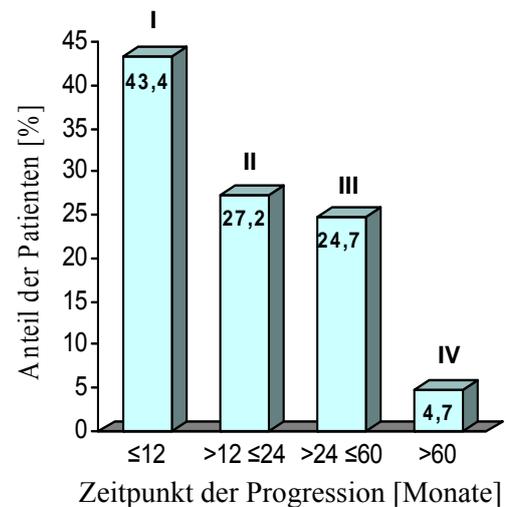
***Tabelle 13 (links): Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms.***

***Abbildung 8 (rechts): Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms: I ≤12 Monate (N=187; 47.1%), II >12 ≤24 Monate (N=124; 29.4%), III >24 ≤60 Monate (N=104; 22.5%), IV >60 Monate (N=24; 6.4%).***

Die Progressionsrate nach kurativer Rektumkarzinomresektion (N=708) lag bei 33.2% (N=235). 43.4% (N=102) der Patienten mit postoperativen, lokalen und/oder systemischen Tumorprogressionen (N=235) entwickelten Tumorprogressionen innerhalb des ersten, 27.2% (N=64) der Patienten (N=235) innerhalb des zweiten postoperativen Jahres. Damit entstanden 70.6% (N=168) der Progressionen nach kurativer Rektumkarzinomresektion (N=235) innerhalb der beiden ersten postoperativen Jahre.

Bei 24.7% (N=58) der Patienten mit postoperativer Progression der malignen Rektum-erkrankung (N=235) erfolgte der Tumorprogress zwischen dem zweiten und fünften postoperativen Jahr. Mehr als fünf Jahre postoperativ erlitten 4.7% (N=11) der Patienten (N=235) ein Tumorrezidiv (Tabelle 14 und Abbildung 9).

Monate post-operativ	Progression Rektumkarzinom		
	N	%	Kumulierte %
≤12	102	43.4	43.4
>12 ≤24	64	27.2	70.6
>24 ≤60	58	24.7	95.3
>60	11	4.7	100.0
Σ	235	100.0	



**Tabelle 14 (links): Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms.**

**Abbildung 9 (rechts): Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms: I ≤12 Monate (N=102; 43.4%), II >12 ≤24 Monate (N= 64; 27.2%), III >24 ≤60 Monate (N= 58; 24.7%), IV >60 Monate (N=11; 4.7%).**

Während es beim kolorektalen und Rektumkarzinom keine signifikanten Geschlechtsunterschiede bezüglich der zeitlichen Entwicklung der Progression gibt, scheint es beim Kolonkarzinom einen Geschlechtsunterschied zu geben: So war beim Kolonkarzinom im Zeitraum >24 ≤60 Monate postoperativ (N=46 Patienten) der Männeranteil mit Progression mit 71.1% (N=33) signifikant höher als der Frauenanteil mit Progression (28.3%; (N=13)) (p=0.03). Mehr als 60 Monate postoperativ (N=13 Patienten) entwickelten mit 84.6% (N=11) der Patienten signifikant mehr Männer als Frauen (15.4%; (N=2) ein Rezidiv der malignen Tumorerkrankung des Kolons (p=0.026). Im Zeitraum ≤12 Monate sowie >12 ≤24 Monate postoperativ (N=60 und N=85 Patienten) waren jedoch auch beim Kolonkarzinom keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der zeitlichen Entwicklung der Progression nachweisbar (p jeweils n.s.).

#### 4.1.2.3 Typ der Progression

Nach der Lokalisation der Progression wurde zwischen 4 Gruppen der Patienten unterschieden: isoliert-lokale Progression, systemische Fernmetastasierung ohne lokale Progression, lokale und zusätzliche systemische Progression. Da in der Anzahl der Gruppe der Patienten mit lokaler und systemischer Progression auch Lokalrezidive enthalten sind, ergab sich mit der Berechnung der Gesamtanzahl der Lokalrezidive aus der Summe der isoliert-lokalen

Progressionen und der in der Gruppe der Patienten mit lokalen und systemischen Progressionen enthaltenen Anzahl der Lokalrezidive, eine 4. Gruppe.

Nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie erlitten 3.9 % (N=67) der Patienten (N=1713) ein isoliertes Lokalrezidiv ohne zusätzliche Fernmetastasierung. 15.1% (N=258) der Patienten (N=1713) entwickelten eine systemische Fernmetastasierung ohne lokale Progression der kolorektalen Tumorerkrankung. Eine lokale Progression mit zusätzlicher metachroner, systemischer Fernmetastasierung entwickelten 6.7% (N=114) der Patienten nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie (N=1713). Der Gesamtanteil aller Lokalrezidive an allen Patienten nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie (N=1713) betrug somit 10.6% (N=181) (Tabelle 15). Der Anteil der einzelnen Progressionslokalisationen an allen Patienten mit Progression nach kolorektaler Karzinomresektion ist ebenfalls Tabelle 15 zu entnehmen.

Von systemischer Fernmetastasierung waren beim kolorektalen Karzinom am häufigsten die Leber und die Lunge betroffen. Leberfiliae traten bei 53.8% (N=236) der Patienten mit Progression (N=439) auf, während der Anteil der pulmonalen Filiae 37.8% (N=166) betrug.

Lokalisation der Progression	Progression Kolorektales Karzinom		
	N	Anteil an allen Patienten nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion (N=1713)	Anteil an allen Patienten mit Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion (N=439)
Isoliertes Lokalrezidiv	67	3.9%	15.3%
Nur Systemisch	258	15.1%	58.8%
Lokalrezidiv und Systemisch	114	6.7%	26.0%
Lokalrezidive gesamt	181	10.6%	41.2%

***Tabelle 15: Lokalisation der Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms.***

Nach kurativer Kolonkarzinomchirurgie erlitten 1.6% (N=16) der Patienten (N=1005) ein isoliertes Lokalrezidiv ohne zusätzliche Fernmetastasierung. 14.8% (N=149) der Patienten (N=1005) entwickelten eine systemische Fernmetastasierung ohne lokale Progression der malignen Tumorerkrankung des Kolons. Eine lokale Progression mit zusätzlicher metachroner, systemischer Fernmetastasierung entwickelten 3.9% (N=39) der Patienten nach kurativer Kolonkarzinomchirurgie (N=1005). Der Gesamtanteil aller Lokalrezidive an allen Patienten nach kurativer Kolonkarzinomchirurgie (N=1005) betrug somit 5.5% (N=55) (Tabelle 16). Der Anteil der einzelnen Progressionslokalisationen an allen Patienten mit

Progressionen nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion ist ebenfalls Tabelle 16 zu entnehmen.

Lokalisation der Progression	Progression Kolonkarzinom		
	N	Anteil an allen Patienten nach kurativer Kolonkarzinomresektion (N=1005)	Anteil an allen Patienten mit Progression nach kurativer Kolonkarzinomresektion (N=204)
Isoliertes Lokalrezidiv	16	1.6%	7.8%
Nur Systemisch	149	14.8%	73.0%
Lokalrezidiv und Systemisch	39	3.9%	19.1%
Lokalrezidive gesamt	55	5.5%	27.0%

***Tabelle 16: Lokalisation der Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms.***

Nach kurativer Rektumkarzinomresektion entwickelten 7.2% (N=51) der Patienten (N=708) ein isoliertes Lokalrezidiv ohne zusätzliche Fernmetastasierung. 15.4% (N=109) der Patienten zeigten eine systemische Fernmetastasierung ohne lokale Progression der rektalen Tumorerkrankung. Eine lokale Progression mit zusätzlich metachroner, systemischer Fernmetastasierung erlitten 10.6% (N=75) der Patienten nach kurativer Rektumkarzinomchirurgie. Der Gesamtanteil der Lokalrezidive bei allen Patienten nach kurativer Rektumkarzinomresektion betrug somit 17.8% (N=126) (Tabelle 17). Der Anteil der Progressionslokalisationen an allen Patienten mit Rezidiv nach kurativer Rektumkarzinomoperation ist Tabelle 17 zu entnehmen.

Lokalisation der Progression	Progression Rektumkarzinom		
	N	Anteil an allen Patienten nach kurativer Rektumkarzinomresektion (N=708)	Anteil an allen Patienten mit Progression nach kurativer Rektumkarzinomresektion (N=235)
Isoliertes Lokalrezidiv	51	7.2%	21.7%
Nur Systemisch	109	15.4%	46.4%
Lokalrezidiv und Systemisch	75	10.6%	31.9%
Lokalrezidive gesamt	126	17.8%	53.6%

***Tabelle 17: Lokalisation der Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms.***

Lokalrezidive machten 75% der Progressionen beim Rektumkarzinom innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre aus.

Nach kurativer Kolonkarzinomresektion fanden sich bei signifikant mehr der Patienten mit Progression der malignen Tumorerkrankung Leberfiliae als nach kurativer Rektumkarzinomresektion (59.8% vs. 48.5%;  $p < 0.05$ ), während beim Rektumkarzinom signifikant mehr der Rezidive pulmonale Filiae waren (31.4% vs. 43.4%;  $p < 0.05$ ).

#### 4.1.2.4 Überleben

##### 4.1.2.4.1 Gesamtüberleben (Overall Survival)

Das Gesamtüberleben der Patienten mit Tumorrezidiv nach kurativer Kolonkarzinomresektion (N=204) unterschied sich im Median nicht signifikant vom Gesamtüberleben der Patienten mit Tumorrezidiv nach kurativer Rektumkarzinomresektion (N=235) ( $38.7 \pm 2.4$  vs.  $42.0 \pm 2.8$  Monate; Log Rank n.s.). Die 5- und 10-Jahresüberlebensraten der Patienten mit einem Tumorrezidiv nach kurativer Kolonkarzinomresektion betragen 27.7% und 7.7%. Nach kurativer Rektumkarzinomresektion lebten mit metachroner Tumorprogression nach 5 Jahren noch 31.7% und nach 10 Jahren 9.9% der Patienten (Tabelle 18).

Primärtumor-lokalisierung	Gesamtüberleben [Monate]		P-Wert Log-Rank-Test	5-Jahres-überlebensrate [%]	10-Jahres-überlebensrate [%]
	Median	Standardfehler			
Kolonkarzinom	38.7	2.4	0.5732	27.7	7.7
Rektumkarzinom	42.0	2.8		31.7	9.9

**Tabelle 18:** Gesamtüberleben sowie 5- und 10-Jahresüberlebensraten der Patienten mit Entwicklung einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Karzinomresektion im Klinikum Großhadern in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation.

Nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im medianen Überleben zwischen Männern (N=969) und Frauen mit Tumorrezidiven (N=744) ( $42.0 \pm 3.2$  vs.  $39.3 \pm 2.8$  Monate; Log Rank n.s.) (Tabelle 19). Die 5- und 10-Jahresüberlebensraten für Männer und Frauen mit Tumorrezidiv beim kolorektalen Karzinom sind in Tabelle 19 ebenfalls aufgelistet.

Auch nach kurativer Kolonkarzinomresektion fanden sich keine signifikanten Unterschiede im medianen Überleben zwischen Männern (N=540) und Frauen (N=465) mit postoperativer Entwicklung einer Tumorprogression ( $42.0 \pm 5.0$  vs.  $34.2 \pm 4.0$  Monate; Log Rank n.s.).

Nach kurativer Rektumkarzinomresektion lebten Männer (N=429) und Frauen (N=279) mit Tumorrezidiv ebenso gleich lang ( $38.6 \pm 3.2$  vs.  $43.2 \pm 6.9$  Monate; Log Rank n.s.) (Tabelle 19).

Auch die 5- und 10 Jahresüberlebensraten für Männer und Frauen mit Tumorrezidiv nach kurativer Kolon- oder Rektumkarzinomresektion können Tabelle 19 entnommen werden.

Primärtumor-lokalisierung	Geschlecht	Gesamtüberleben [Monate]		5-Jahres- überlebens- rate [%]	10-Jahres- überlebens- rate [%]	P-Wert Log-Rank- Test
		Median	Standard- fehler			
Kolorektales Karzinom	Männer	42.0	3.2	31.1	9.4	0.8905
	Frauen	39.3	2.8	27.8	10.0	
Kolonkarzinom	Männer	42.0	5.0	33.3	3.3	0.5237
	Frauen	34.2	4.0	20.0	12.0	
Rektumkarzinom	Männer	38.6	3.2	28.3	10.0	0.5708
	Frauen	43.2	6.9	36.1	8.3	

**Tabelle 19:** Gesamtüberleben sowie 5- und 10-Jahresüberlebensraten von Männern und Frauen mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion.

#### 4.1.2.4.2 Tumorfreies Überleben (Disease-free Survival / Time to Progression)

Der Median des tumorfreien Überlebens nach kurativer kolorektaler Karzinomoperation betrug  $14.0 \pm 19.2$  Monate.

Die weiteren Ergebnisse der Analysen von Unterschieden im tumorfreien Überleben der Patienten in Abhängigkeit von den als relevant erachteten Einflussfaktoren auf die Progression der malignen kolorektalen Tumorerkrankung (siehe S. 22), werden im Abschnitt zur „**Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie**“ (siehe Überschrift 4.2; S. 42-83) behandelt.

#### 4.1.2.4.3 Überleben nach Progression (Time after Progression)

Der Median des Überlebens nach Progression der kurativ operierten kolorektalen Karzinomerkrankung betrug  $15.0 \pm 1.9$  Monate. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil im medianen Überleben nach Progression für die Patienten mit Rektum- im Vergleich zu Patienten mit Kolonkarzinom ( $16.9 \pm 1.6$  vs.  $11.3 \pm 0.9$  Monate; Log Rank 0.0034). Die 3- und 5- Jahresüberlebensraten der Patienten nach Progression des kurativ resezierten Kolonkarzinoms betragen 24.3% und 11.1%. Nach Progression nach kurativer Rektumkarzinomresektion lebten nach 3 Jahren noch 19.0% und nach 5 Jahren noch 10.0% der Patienten (Tabelle 20).

Primärtumor- lokalisation	Überleben nach Progression [Monate]		P-Wert Log-Rank- Test	3-Jahres- überlebens- rate [%]	5-Jahres- überlebens- rate [%]
	Median	Standard- fehler			
Kolorektales Karzinom	15.0	1.9	-	-	-
Kolonkarzinom	11.3	0.9	<b>0.0034</b>	24.3	11.1
Rektumkarzinom	16.9	1.6		19.0	10.0

***Tabelle 20:*** Überleben sowie 3- und 5-Jahresüberlebensraten der Patienten nach Entwicklung einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion im Klinikum Großhadern in Abhängigkeit von der Primärtumorklassifikation. Das signifikante Ergebnis ist fett hervorgehoben.

Nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion fanden sich keine signifikanten Unterschiede im medianen Überleben nach Progression zwischen Männern (N=969) und Frauen (N=744) ( $18.7 \pm 1.4$  vs.  $18.5 \pm 2.1$  Monate; Log Rank n.s.) (Tabelle 21). Die 3- und 5-Jahresüberlebensraten nach Progression für Männer und Frauen beim kolorektalen Karzinom sind ebenfalls in Tabelle 21 aufgelistet. Auch nach kurativer Kolonkarzinomresektion fanden sich keine signifikanten Unterschiede im medianen Überleben nach Tumorrezidiv zwischen Männern (N=540) und Frauen (N=465) ( $16.0 \pm 3.0$  vs.  $14.2 \pm 3.9$  Monate; Log Rank n.s.). Nach kurativer Rektumkarzinomresektion lebten Männer (N=429) und Frauen (N=279) nach Progression ebenso gleich lang ( $20.7 \pm 1.6$  vs.  $21.5 \pm 4.4$  Monate; Log Rank n.s.) (Tabelle 21).

Die 3- und 5-Jahresüberlebensraten für Männer und Frauen nach Tumorrezidiv nach kurativer Kolon- oder Rektumkarzinomresektion können ebenfalls Tabelle 21 entnommen werden.

Primärtumor- lokalisation	Geschlecht	Überleben nach Progression [Monate]		3-Jahres- überlebens- rate [%]	5-Jahres- überlebens- rate [%]	P-Wert Log-Rank- Test
		Median	Standard- fehler			
Kolorektales Karzinom	Männer	18.7	1.4	27.7	10.6	0.5983
	Frauen	18.5	2.1	25.0	14.4	
Kolonkarzinom	Männer	16.0	3.0	22.1	16.6	0.6392
	Frauen	14.2	3.9	22.3	11.1	
Rektumkarzinom	Männer	20.7	1.6	30.0	10.0	0.7456
	Frauen	21.5	4.4	25.0	13.3	

***Tabelle 21:*** Überleben sowie 3- und 5-Jahresüberlebensraten von Männern und Frauen nach Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion.

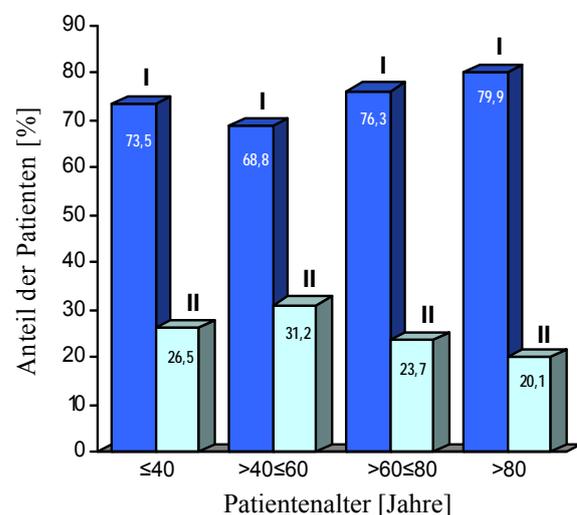
## 4.2 UNTERSUCHUNG MÖGLICHER EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE PROGRESSION NACH KURATIVER KOLOREKTALER KARZINOMCHIRURGIE

### 4.2.1 Progression in Abhängigkeit vom Patientenalter

Die Patienten wurden zur Auswertung nach ihrem Alter zum Operationszeitpunkt in 4 Gruppen unterteilt:  $\leq 40$  Jahre (N=34; 2% der 1713 Patienten),  $>40 \leq 60$  Jahre (N=507; 29.6% der 1713 Patienten),  $>60 \leq 80$  Jahre (N=1003; 58.6% der 1713 Patienten),  $>80$  Jahre (N=169; 9.9% der 1713 Patienten). Zudem erfolgte unter Berücksichtigung des jeweiligen Altersmedians ein Vergleich von Patienten jünger oder gleich 67 Jahre mit über 67-jährigen Patienten beim kolorektalen und beim Kolonkarzinom. Beim Rektumkarzinom (Altersmedian 65 Jahre) wurden Patienten jünger oder gleich 65 Jahre mit über 65-Jährigen verglichen. Zur Auswertung lagen Altersangaben von 1713 Patienten (100% des beobachteten Gesamtkollektivs; N=1713) vor.

Nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie entwickelten 26.5% (N=9) der Patienten jünger oder gleich 40 Jahre (N=34) und 31.2% (N=158) der zwischen 40 und 60-Jährigen (N=507) ein Rezidiv. Bei Patienten zwischen 60 und 80 Jahren (N=1003) betrug die Progressionsrate 23.7% (N=238) und bei über 80-Jährigen (N=169) 20.1% (N=34) (Tabelle 22 und Abbildung 10). Im  $\chi^2$ -Test war die Rezidivrate bei Patienten jünger oder gleich 67 Jahre (N=915) mit 27.9% (N=255) signifikant höher als mit 23.1% (N=184) der über 67-Jährigen (N=798) ( $p < 0.05$ ).

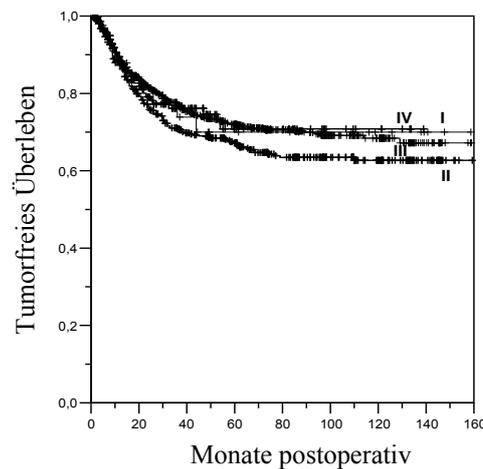
Patientenalter [Jahre]	Progression Kolarektales Karzinom				$\Sigma$ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
$\leq 40$	25	73.5	9	26.5	34
$>40 \leq 60$	349	68.8	158	31.2	507
$>60 \leq 80$	765	76.3	238	23.7	1003
$>80$	135	79.9	34	20.1	169
$\Sigma$	1274	74.4	439	25.6	1713



**Tabelle 22 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Alter. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 10 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Alter.  $\leq 40$  Jahre (N= 34): Patienten ohne (I; N=25; 73.5%) und mit Progression (II; N=9; 26.5%).  $>40 \leq 60$  Jahre (N=507): Patienten ohne (I; N=349; 68.8%) und mit Progression (II; N=158; 31.2%).  $>60 \leq 80$  Jahre (N=1003): Patienten ohne (I; N=765; 76.3%) und mit Progression (II; N=238; 23.7%).  $> 80$  Jahre (N=169): Patienten ohne (I; N=135; 79.9%) und mit Progression (II; N=34; 20.1%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der jeweiligen Altersgruppe.

Die Kaplan-Meier-Analyse des tumorfreien Überlebens der kurativ wegen eines kolorektalen Karzinoms operierten Patienten zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen der Patienten (Abbildung 11; Log Rank n.s.). Der Vergleich des tumorfreien Überlebens nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie zwischen „jüngeren“ ( $\leq 67$  Jahre) und „älteren“ ( $>67$  Jahre) Patienten zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Log Rank n.s.).

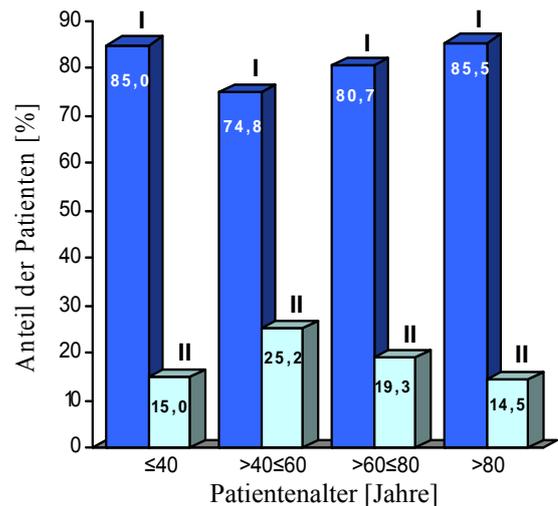


**Abbildung 11:** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Alter: I  $\leq 40$  Jahre (N=33), II  $>40 \leq 60$  Jahre (N=500), III  $>60 \leq 80$  Jahre (N=990), IV  $>80$  Jahre (N=163) (Log Rank =0.2356).

Getrennt nach der Primärtumorlokalisation trat beim Kolonkarzinom bei unter 40 jährigen Patienten (N=20) bei 15.0% (N=3) und bei Patienten zwischen 40 und 60 Jahren (N=270) bei 25.2% (N=68) eine Progression der malignen Kolonerkrankung auf. Bei Patienten zwischen 60 und 80 Jahren (N=605) lag die Progressionsrate bei 19.3% (N=117) und bei über 80-Jährigen (N=110) bei 14.5% (N=110) (Tabelle 23 und Abbildung 12). Die Progressionsrate nach kurativer Kolonkarzinomresektion war bei Patienten jünger oder gleich 67 Jahre (N=505) mit 22.0% (N=111) höher als mit 18.6% (N=93) bei Patienten über 67 Jahre (N=500). Im  $\chi^2$ -Test erreichte dieser Unterschied aber nicht das vorgegebene Signifikanzniveau (p n.s.).

Bei den kurativ wegen eines Rektumkarzinoms operierten Patienten unter 40 Jahren (N=14), zeigte sich eine Progressionsrate von 42.9% (N=6) und bei Patienten zwischen 40 und 60 Jahren (N=237) von 38.0% (N=90). Bei zwischen 60 und 80- Jährigen (N=398) entwickelten 30.4% (N=121) und bei über 80 Jahre alten Patienten (N= 59) 30.5% (N=18) der Operierten eine postoperative Tumorprogression (Tabelle 24 und Abbildung 13). Bei Patienten jünger oder gleich 65 Jahre (N=365) war die postoperative Tumorprogressionsrate mit 35.3% (N=129) höher als mit 30.9% (N=106) der Patienten über 65 Jahre (N=343). Im  $\chi^2$ -Test war dieser Unterschied jedoch ebenfalls nicht signifikant (p n.s.).

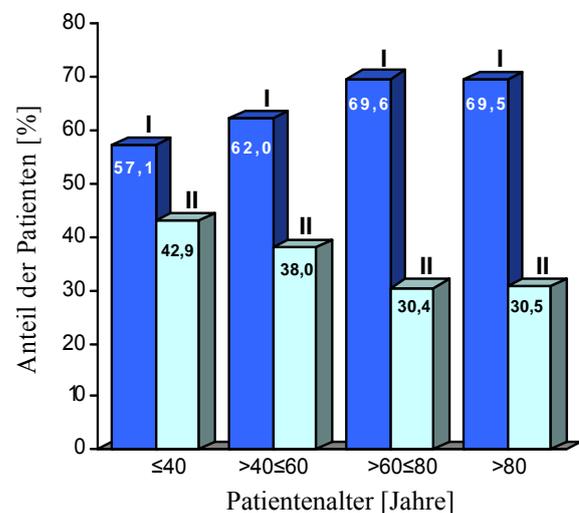
Patienten- alter [Jahre]	Progression Kolonkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
≤40	17	85.0	3	15.0	20
>40≤60	202	74.8	68	25.2	270
>60≤80	488	80.7	117	19.3	605
>80	94	85.5	16	14.5	110
Σ	801	79.7	204	20.3	1005



**Tabelle 23 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Alter. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 12 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Alter. ≤40 Jahre (N=20): Patienten ohne (I; N=17; 85.0%) und mit Progression (II; N=3; 15.0%). >40 ≤60 Jahre (N=270): Patienten ohne (I; N=202; 74.8%) und mit Progression (II; N=68; 25.2%). >60 ≤80 Jahre (N=605): Patienten ohne (I; N=488; 80.7%) und mit Progression (II; N=117; 19.3%). > 80 Jahre (N= 110): Patienten ohne (I; N= 94; 85.5%) und mit Progression (II; N=16; 14.5%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der jeweiligen Altersgruppe.

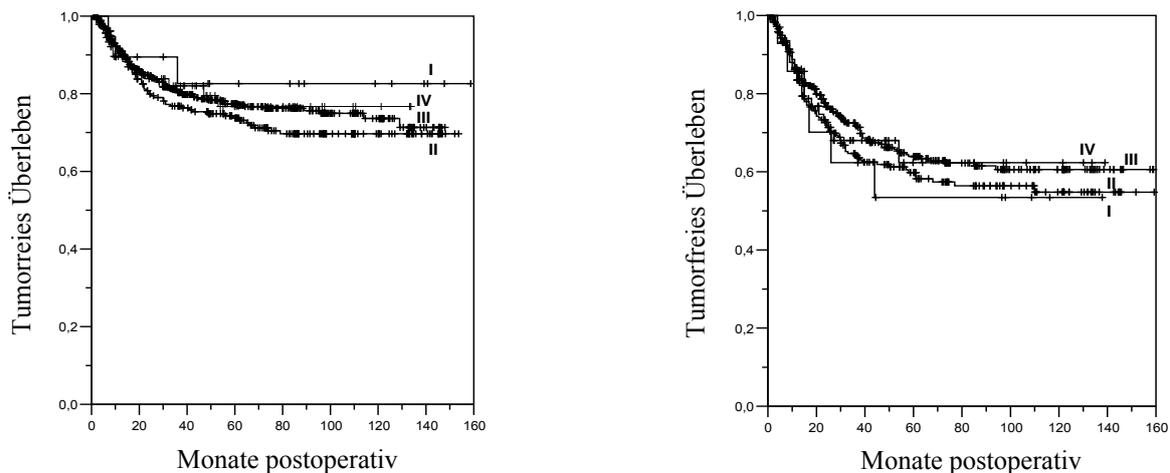
Patienten- alter [Jahre]	Progression Rektumkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
≤40	8	57.1	6	42.9	14
>40≤60	147	62.0	90	38.0	237
>60≤80	277	69.6	121	30.4	398
>80	41	69.5	18	30.5	59
Σ	473	66.8	235	33.2	708



**Tabelle 24 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Alter. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 13 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Alter. ≤40 Jahre (N=14): Patienten ohne (I; N=8; 57.1%) und mit Progression (II; N=6; 42.9%). >40 ≤60 Jahre (N=237): Patienten ohne (I; N=147; 62.0%) und mit Progression (II; N= 90; 38.0%). >60 ≤80 Jahre (N=398): Patienten ohne (I; N=277; 69.6%) und mit Progression (II; N=121; 30.4%). > 80 Jahre (N= 41): Patienten ohne (I; N= 41; 69.5%) und mit Progression (II; N=18; 30.5%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der jeweiligen Altersgruppe.

Die Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens konnte weder nach kurativer Kolon- (Abbildung 14; Log Rank n.s.) noch nach kurativer Rektumkarzinomresektion (Abbildung 15; Log Rank n.s.) einen signifikanten Unterschied der Altersklassen belegen. Auch der Vergleich des tumorfreien Überlebens zwischen „jüngeren“ ( $\leq 60$  Jahre beim Kolonkarzinom;  $\leq 65$  Jahre beim Rektumkarzinom) und „älteren“ ( $> 60$  Jahre beim Kolonkarzinom;  $> 65$  Jahre beim Rektumkarzinom) Patienten zeigte weder nach kurativer Kolon- (Log Rank n.s.) noch nach kurativer Rektumkarzinomchirurgie (Log Rank n.s.) signifikante Unterschiede.



**Abbildung 14 (links):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Alter: I  $\leq 40$  Jahre (N=19), II  $> 40 \leq 60$  Jahre (N=266), III  $> 60 \leq 80$  Jahre (N=596), IV  $> 80$  Jahre (N=104) (Log Rank 0.5737).

**Abbildung 15 (rechts):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Alter: I  $\leq 40$  Jahre (N=14), II  $> 40 \leq 60$  Jahre (N=234), III  $> 60 \leq 80$  Jahre (N=394), IV  $> 80$  Jahre (N=59) (Log Rank 0.6090).

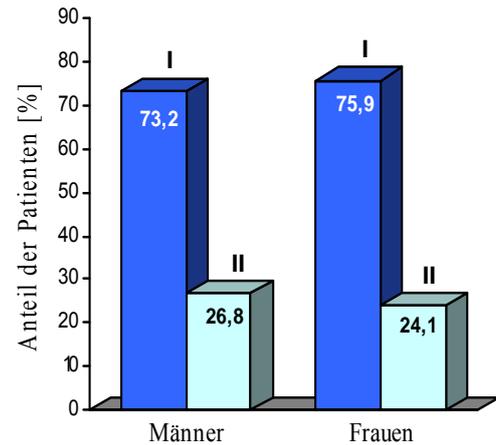
#### 4.2.2 Progression in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht

Von den 1713 Patienten, die zwischen Januar 1990 und Dezember 2002 mit kurativer Intention wegen eines Kolon- oder Rektumkarzinoms im Klinikum Großhadern operiert wurden, waren 56,6% (N=969) Männer und 43,4% (N=744) Frauen. Zur Auswertung lagen die Angaben zum Geschlecht von 1713 Patienten (100% des beobachteten Gesamtkollektivs; N=1713) vor.

26,8% (N=260) der Männer (N=969) und 24,1% (N=179) der Frauen (N=744) entwickelten eine lokale und/oder systemische Tumorprogression nach kurativer kolorektaler Karzinomoperation. Im  $\chi^2$ -Test war der gefundene Unterschied in der Häufigkeit der Entwicklung von Tumorprogressionen nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie zwischen den Geschlechtern statistisch nicht signifikant (Tabelle 25 und Abbildung 16).

Geschlecht	Progression Kolikreales Karzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
Männer	709	73.2	260	26.8	969
Frauen	565	75.9	179	24.1	744
Σ	1274	74.4	439	25.6	1713

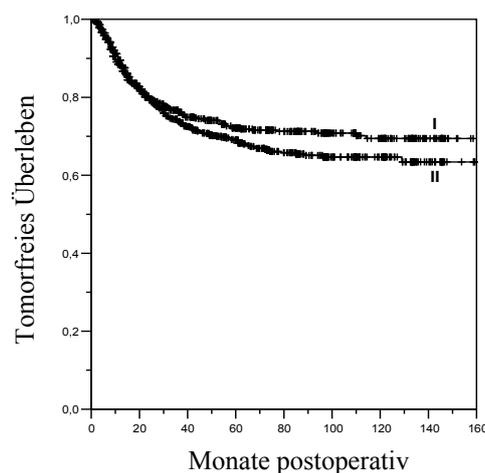
p = 0.193



**Tabelle 25 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht ( $p=0.193$ ). Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 16 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht. Männer ( $N=969$ ): Männer ohne (I;  $N=709$ ; 73.2%) und mit Progression (II;  $N=260$ ; 26.8%). Frauen ( $N=744$ ): Frauen ohne (I;  $N=565$ ; 75.9%) und mit Progression (II;  $N=179$ ; 24.1%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme der Männer oder Frauen.

Auch die Kaplan-Meier-Analyse des tumorfreien Überlebens nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Patientengeschlechts (Abbildung 17; Log Rank n.s.).



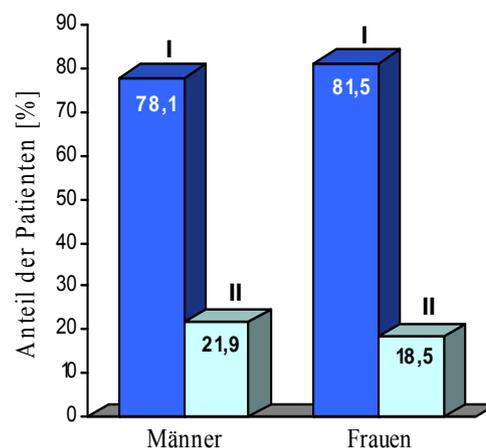
**Abbildung 17:** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht: II= männlich ( $N=955$ ), I= weiblich ( $N=731$ ) (Log Rank =0.1378).

Der subgruppenspezifisch nach der Primärtumorlokalisation durchgeführte  $\chi^2$ -Test konnte ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied der Häufigkeit der Progressionsentwicklung in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht nach kurativer Kolon- oder Rektumkarzinomresektion zeigen.

tion nachweisen. So trat von den 540 Männern, die kurativ wegen eines Kolonkarzinoms operiert wurden, bei 21.9% (N=118) und von den 465 kurativ wegen eines Kolonkarzinoms operierten Frauen bei 18.5% (N=86) eine Tumorprogression auf (p n.s.) (Tabelle 26 und Abbildung 18). Die Progressionsrate der 429 Männer, die kurativ wegen eines Rektumkarzinoms operiert wurden, lag bei 33.1% (N=142). Bei den 279 Frauen, die sich einer kurativen Rektumkarzinomresektion unterzogen, lag die Progressionsrate bei 33.3% (N=93) (p n.s.) (Tabelle 27 und Abbildung 19).

Geschlecht	Progression Kolonkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
Männer	422	78.1	118	21.9	540
Frauen	379	81.5	86	18.5	465
Σ	801	79.7	204	20.3	1005

p = 0.187

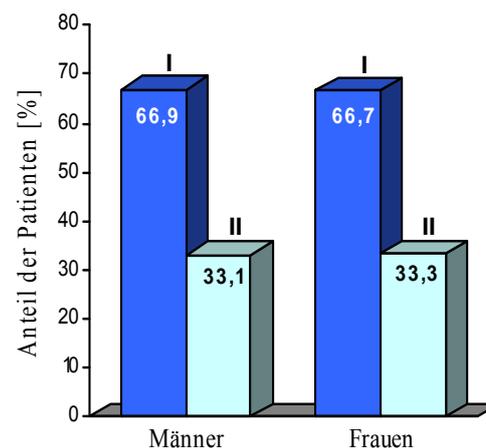


**Tabelle 26 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht (p=0.187). Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 18 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht. Männer (N=540): Männer ohne (I; N=422; 78.1%) und mit Progression (II; N=118; 21.9%). Frauen (N=465): Frauen ohne (I; N=379; 81.5%) und mit Progression (II; N= 86; 18.5%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme der Männer oder Frauen.

Geschlecht	Progression Rektumkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
Männer	287	66.9	142	33.1	429
Frauen	186	66.7	93	33.3	279
Σ	473	66.8	235	33.2	708

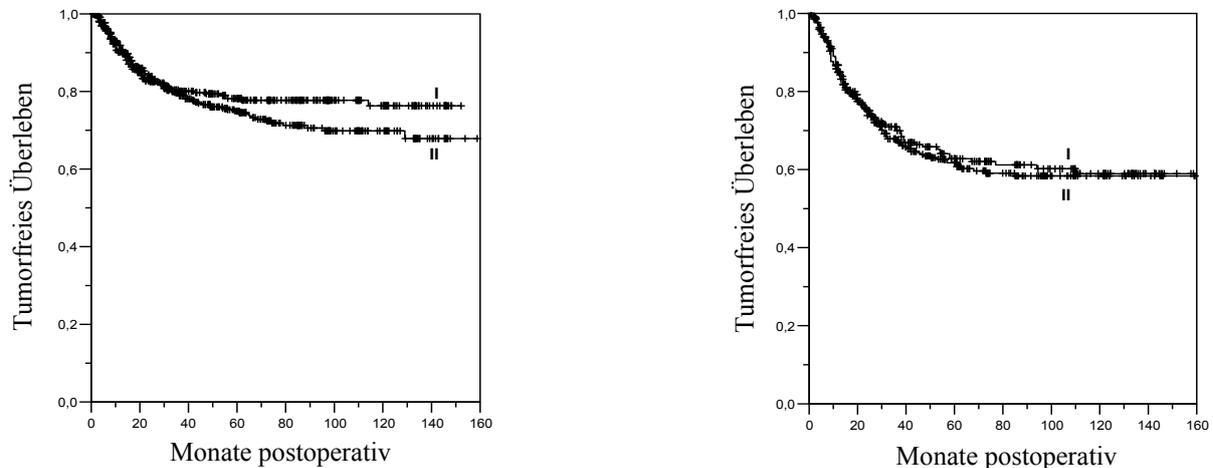
p = 0.949



**Tabelle 27 (rechts):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht (p=0.949). Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 19 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht. Männer (N= 429): Männer ohne (I; N=287; 66.9%) und mit Progression (II; N=142; 33.1%). Frauen (N=279): Frauen ohne (I; N=186; 66.7%) und mit Progression (II; N= 93; 33.3%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme der Männer oder Frauen.

Auch die Kaplan-Meier-Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben zwischen Männern und Frauen sowohl nach kurativer Kolon- (Abbildung 20; Log Rank n.s.) als auch nach kurativer Rektumkarzinomresektion (Abbildung 21; Log Rank n.s.).



**Abbildung 20 (links):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht: II= männlich (N=530), I= weiblich (N=455) (Log Rank 0.1842).

**Abbildung 21 (rechts):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht: II= männlich (N=425), I= weiblich (N=276) (Log Rank 0.7298).

#### 4.2.3 Progression in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation

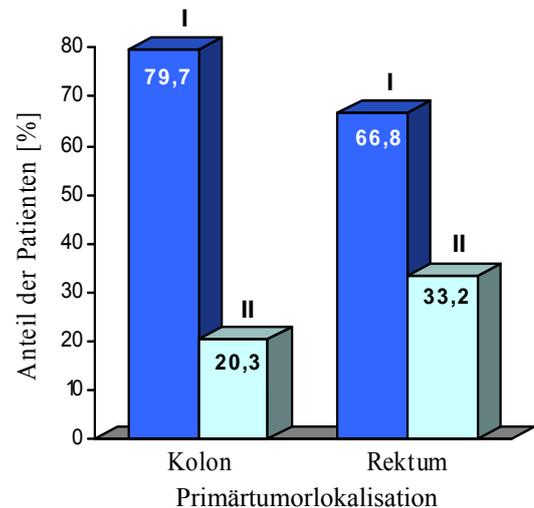
Entsprechend dem Operationsschlüssel wurden die Primärtumorlokalisationen analog dem „Internationalen Dokumentationssystem für das kolorektale Karzinom“ (Fielding et al. 1991) in Kolonkarzinome oder Rektumkarzinome klassifiziert. Für die Auswertung standen die Angaben zur Primärtumorlokalisation von 1713 Patienten (100% des beobachteten Gesamtkollektivs; N=1713) zur Verfügung.

Von den beobachteten Patienten (N=1713) wurden im Klinikum Großhadern 58.7% (N=1005) wegen eines Kolon- und 41.3% (N=708) wegen eines Rektumkarzinoms operiert.

Nach kurativer Rektumkarzinomresektion entwickelten mit 33.2% (N=235) signifikant mehr der Patienten eine Tumorprogression als mit 20.3% (N=204) der Patienten, die kurativ wegen eines Kolonkarzinoms operiert wurden ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 28 und Abbildung 22).

Primär- tumor- lokalisation	Progression Kolo-rektales Karzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
Kolon	801	79.7	204	20.3	1005
Rektum	473	66.8	235	33.2	708
Σ	1274	74.4	439	25.6	1713

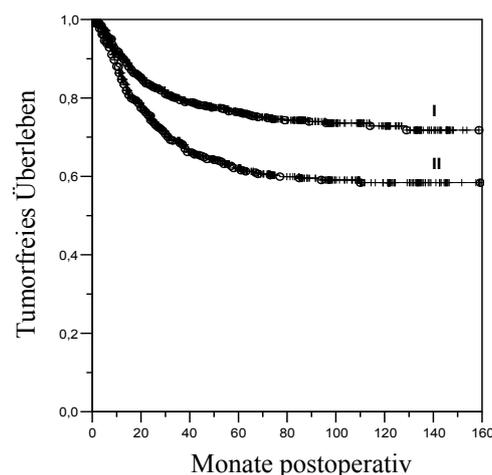
$p < 0.001$



**Tabelle 28 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolo-rektalen Karzinoms in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation ( $p < 0.001$ ). Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 22 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolo-rektalen Karzinoms in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. Kolon ( $N=1005$ ): Patienten ohne (I;  $N=801$ ; 79.7%) und mit Progression (II;  $N=204$ ; 20.3%). Rektum ( $N=708$ ): Patienten ohne (I;  $N=473$ ; 66.8%) und mit Progression (II;  $N=235$ ; 33.2%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme der Patienten mit Kolon- oder Rektumkarzinom.

Auch die Kaplan-Meier-Analyse des tumorfreien Überlebens belegt signifikante Vorteile im rezidivfreien Überleben für Patienten mit Kolon- gegenüber Patienten mit Rektumkarzinom (Abbildung 23; Log Rank  $< 0.0001$ ).



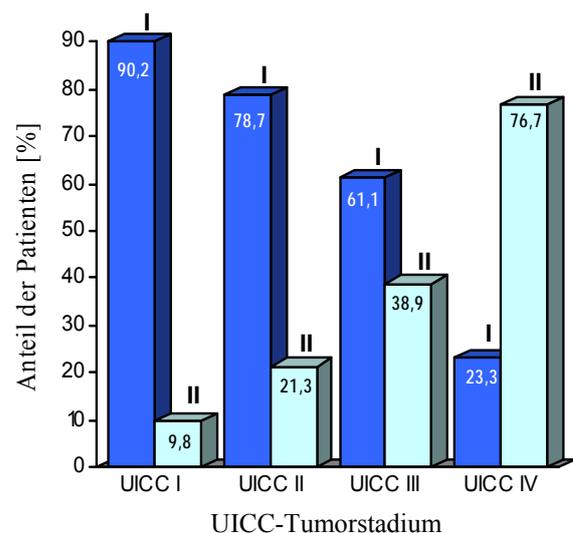
**Abbildung 23:** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolo-rektalen Karzinoms in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation: I=Kolon ( $N=985$ ), II=Rektum ( $N=701$ ) (Log Rank  $< 0.0001$ ).

#### 4.2.4 Progression in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium

Die Tumoren wurden entsprechend der Klassifikation der UICC (UICC 1997) eingeteilt (siehe hierzu auch Tabelle 1 und Tabelle 2, S. 14). Für die Auswertung lagen die Angaben zum Tumorstadium von 1693 Patienten (98.8% des beobachteten Gesamtkollektivs; N=1713) vor.

Der  $\chi^2$ -Test belegt statistisch signifikante Unterschiede der Häufigkeit von postoperativen Tumorprogressionen nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium. So entwickelten im lokal fortgeschrittenen Stadium UICC II (N=643) mit 21.3% signifikant mehr der Patienten eine Tumorprogression als mit 9.8% der Patienten im Stadium UICC I (N=458) ( $p<0.05$ ). Im Stadium UICC III (N=532) war die Progressionsrate mit 38.9% (N=207) signifikant höher als im Stadium UICC II mit 21.3% (N=137) ( $p<0.05$ ). Im am weitesten fortgeschrittenen Tumorstadium UICC IV (N=60) zeigten sich mit 76.7% bei signifikant mehr der Patienten Tumorrezidive als mit 38.9% (N=207) der Patienten im Tumorstadium UICC III (N=532) ( $p<0.05$ ) (Tabelle 29 und Abbildung 24).

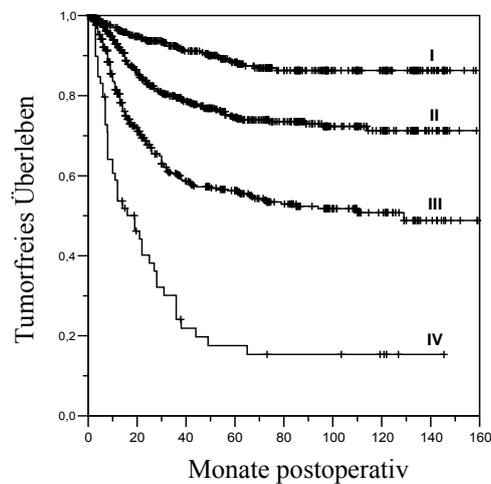
UICC-Stadium	Progression Kolorektales Karzinom				$\Sigma$ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
I	413	90.2	45	9.8	458
II	506	78.7	137	21.3	643
III	325	61.1	207	38.9	532
IV	14	23.3	46	76.7	60
$\Sigma$	1258	74.3	435	25.7	1693



**Tabelle 29 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 24 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium. UICC I (N=458): Patienten ohne (I; N=413; 90.2%) und mit Progression (II; N=45; 9.8%). UICC II (N=643): Patienten ohne (I; N=506; 78.7%) und mit Progression (II; N=137; 21.3%). UICC III (N=532): Patienten ohne (I; N=325; 61.1%) und mit Progression (II; N=207; 38.9%). UICC IV (N=60): Patienten ohne (I; N=14; 23.3%) und mit Progression (II; N=46; 76.7%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme im jeweiligen UICC-Tumorstadium.

Die Kaplan-Meier-Analyse bestätigt eine signifikante Abhängigkeit des tumorfreien Überlebens vom UICC-Tumorstadium nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion (Abbildung 25; Log Rank <0.0001).

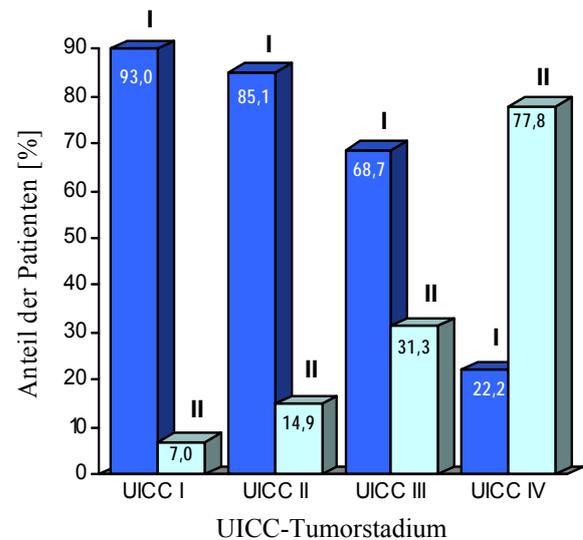


**Abbildung 25:** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium: I=UICC I (N=438), II=UICC II (N=630), III=UICC III (N=527), IV=UICC IV (N=60) (Log Rank <0.0001).

Ebenso belegte der subgruppenspezifisch nach der Primärtumorlokalisation durchgeführte  $\chi^2$ -Test einen statistisch signifikanten Unterschied der Häufigkeit der Progressionsentwicklung in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium sowohl beim Kolon- als auch beim Rektumkarzinom. So traten nach kurativer Kolonkarzinomchirurgie im Stadium UICC II (N=449) mit 14.9% (N=67) der Patienten signifikant mehr Tumorprogressionen auf als mit 7.0% (N=15) der Patienten im Tumorstadium UICC I (N=214) ( $p<0.05$ ). Desweiteren war im Stadium UICC III (N=294) die Progressionsrate mit 31.3% (N=92) signifikant höher als im Stadium UICC II (N=449) mit 14.9% (N=67) der Patienten ( $p<0.05$ ). Im Tumorstadium UICC IV (N=36) zeigten sich mit einem Anteil von 77.8% (N=28) bei signifikant mehr der Patienten eine Tumorprogression als mit 31.3% (N=92) der Patienten im Tumorstadium UICC III (N=532) ( $p<0.05$ ) (Tabelle 30 und Abbildung 26).

Nach kurativer Rektumkarzinomresektion entwickelten im Stadium UICC II (N=194) mit 36.1% (N=70) signifikant mehr der Patienten Tumorprogressionen als mit 12.3% (N=30) der Patienten im Tumorstadium UICC I (N=244) ( $p<0.05$ ). Außerdem war im Stadium UICC III (N=238) die Progressionsrate mit 48.3% (N=115) signifikant höher als im Stadium UICC II (N=194) mit 36.1% (N=70) der Patienten ( $p<0.05$ ). Im Tumorstadium UICC IV (N=24) zeigten sich mit einem Anteil von 75.0% bei signifikant mehr der Patienten Tumorprogressionen als mit 48.3% (N=115) der Patienten im Tumorstadium UICC III (N=532) ( $p<0.05$ ) (Tabelle 31 und Abbildung 27).

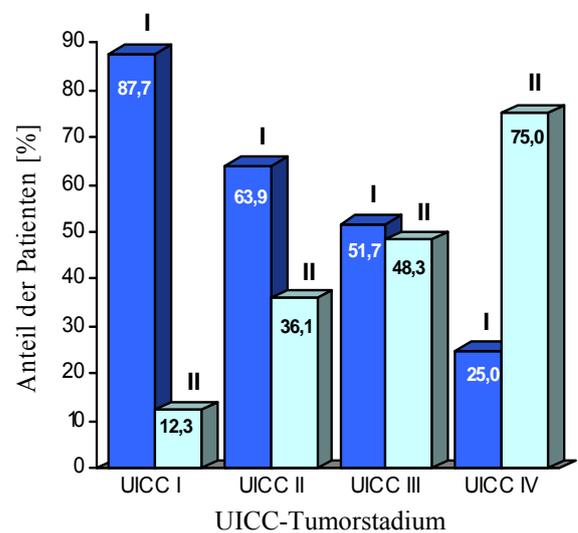
UICC – Stadium	Progression Kolonkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
I	199	93.0	15	7.0	214
II	382	85.1	67	14.9	449
III	202	68.7	92	31.3	294
IV	8	22.2	28	77.8	36
Σ	791	79.7	202	20.3	993



**Tabelle 30 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 26 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium. UICC I (N=214): Patienten ohne (I; N=199; 93.0%) und mit Progression (II; N=15; 7.0%). UICC II (N=449): Patienten ohne (I; N=382; 85.1%) und mit Progression (II; N=67; 14.9%). UICC III (N=294): Patienten ohne (I; N=202; 68.7%) und mit Progression (II; N=92; 31.3%). UICC IV (N=36): Patienten ohne (I; N=8; 22.2%) und mit Progression (II; N=28; 77.8%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme im jeweiligen UICC-Tumorstadium.

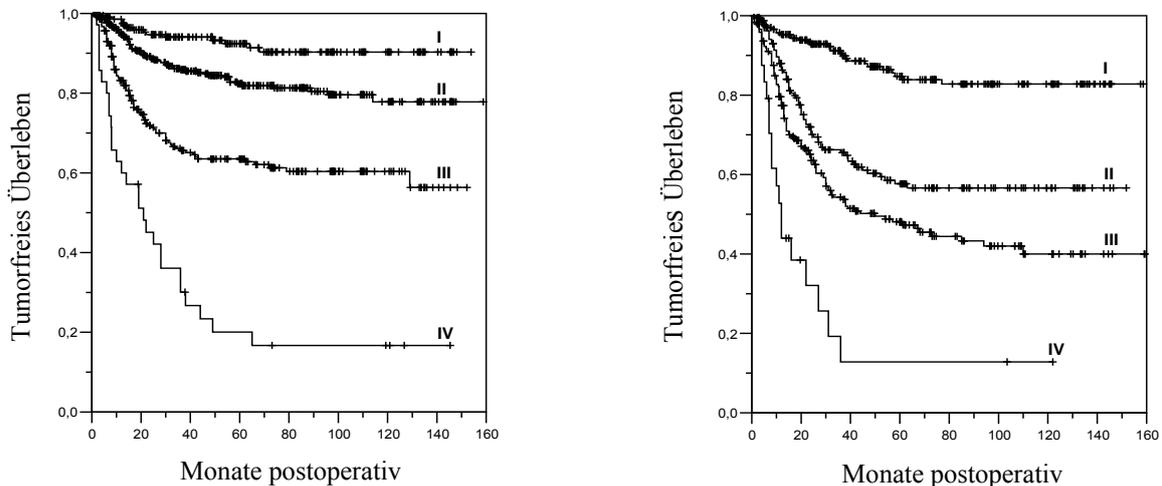
UICC- Stadium	Progression Rektumkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
I	214	87.7	30	12.3	244
II	124	63.9	70	36.1	194
III	123	51.7	115	48.3	238
IV	6	25.0	18	75.0	24
Σ	467	66.7	233	33.3	700



**Tabelle 31 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 27 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium. UICC I (N=244): Patienten ohne (I; N=214; 87.7%) und mit Progression (II; N=30; 12.3%). UICC II (N=194): Patienten ohne (I; N=124; 63.9%) und mit Progression (II; N=70; 36.1%). UICC III (N=238): Patienten ohne (I; N=123; 51.7%) und mit Progression (II; N=115; 48.3%). UICC IV (N=24): Patienten ohne (I; N=6; 25.0%) und mit Progression (II; N=18; 75.0%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme im jeweiligen UICC-Tumorstadium.

Ebenso bestätigt die Kaplan-Meier-Analyse eine signifikante Abhängigkeit des tumorfreien Überlebens vom UICC-Tumorstadium sowohl nach kurativer Kolon- (Abbildung 28; Log Rank  $<0.0001$ ) als auch nach kurativer Rektumkarzinomresektion (Abbildung 29; Log Rank  $<0.0001$ ).



**Abbildung 28 (links):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium: I=UICC I (N=212), II=UICC II (N=439), III=UICC III (N=289), IV=UICC IV (N=36) (Log Rank  $<0.0001$ ).

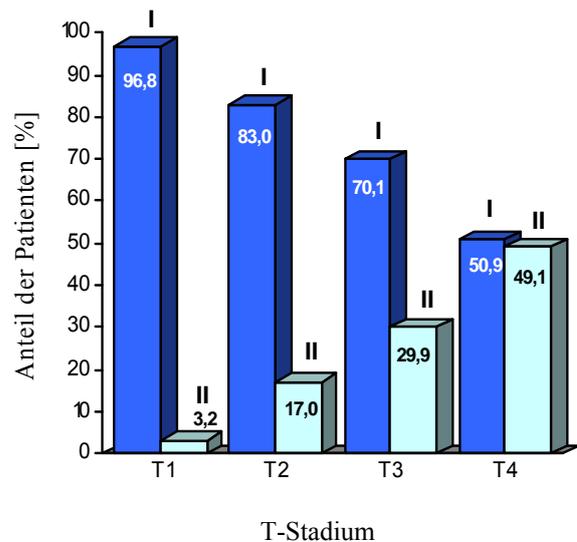
**Abbildung 29 (rechts):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium: I=UICC I (N=241), II=UICC II (N=191), III=UICC III (N=238), IV=UICC IV (N=24) (Log Rank  $<0.0001$ ).

#### 4.2.5 Progression in Abhängigkeit vom T-Stadium

Die Klassifikation der Tumoren erfolgte nach dem TNM-System (UICC 1997) und differenziert Tumoren der Stadien T1 bis T4 (siehe hierzu auch Tabelle 1 und Tabelle 2, S. 14). Für die Auswertung lagen die Werte von 1710 Patienten (99.8% des beobachteten Gesamtkollektivs; N=1713) vor.

Der  $\chi^2$ -Test belegt einen signifikanten Unterschied zwischen T-Stadium und Häufigkeit der Tumorprogressionen nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion. So entwickelten im T1-Stadium (N=220) mit 3.2% (N=7) der kurativ wegen eines kolorektalen Karzinoms Operierten signifikant weniger Patienten eine Tumorprogression als mit 17% (N=60) der Patienten im T2-Stadium (N=352) ( $p<0.05$ ). Ebenso war im T2-Stadium (N=352) die Progressionsrate mit 17% (N=60) signifikant niedriger als im T3-Stadium (N=971) mit 29.9% (N=290) der Patienten ( $p<0.05$ ). Im T3-Stadium (N=971) zeigten sich mit einem Anteil von 29.9% (N=290) bei signifikant weniger der Patienten eine Tumorprogression als mit 49.1% (N=82) der Patienten im T4-Stadium (N=167) ( $p<0.05$ ) (Tabelle 32 und Abbildung 30).

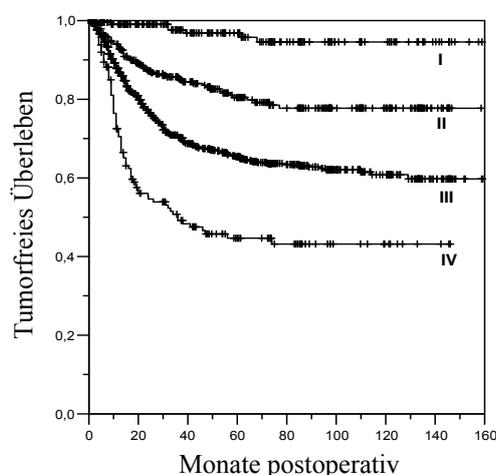
T -Stadium	Progression Kolorektales Karzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
T1	213	96.8	7	3.2	220
T2	292	83.0	60	17.0	352
T3	681	70.1	290	29.9	971
T4	85	50.9	82	49.1	167
Σ	1271	74.3	439	25.7	1710



**Tabelle 32 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 30 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium. T1 (N=220): Patienten ohne (I; N=213; 96.8%) und mit Progression (II; N=7; 3.2%). T2 (N=352): Patienten ohne (I; N=292; 83.0%) und mit Progression (II; N=60; 17.0%). T3 (N=971): Patienten ohne (I; N=681; 70.1%) und mit Progression (II; N=290; 29.9%). T4 (N=167): Patienten ohne (I; N=85; 50.9%) und mit Progression (II; N=82; 49.1%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme im jeweiligen T-Stadium.

Die Durchführung der Kaplan-Meier-Analyse zeigt eine signifikante Abhängigkeit des tumorfreien Überlebens vom T-Stadium nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie (Abbildung 31; Log Rank <0.001).

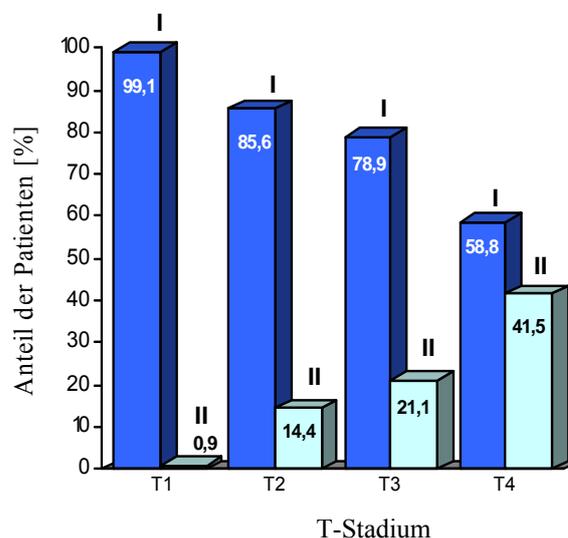


**Abbildung 31 (rechts):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium: I=T1 (N=218), II=T2 (N=346), III=T3 (N=955), IV=T4 (N=166) (Log Rank <0.0001).

Auch der subgruppenspezifisch nach der Primärtumorlokalisation durchgeführte  $\chi^2$ -Test belegt einen statistisch signifikanten Unterschied der Häufigkeit der postoperativen Progressionsentwicklung in Abhängigkeit vom T-Stadium sowohl beim Kolon- als auch beim Rektumkarzinom. So entwickelten im T1-Stadium (N=111) mit 0.9% (N=1) der kurativ wegen eines Kolonkarzinoms Operierten signifikant weniger der Patienten eine Tumorprogression als mit 14.4% (N=21) der Patienten im T2-Stadium (N=146) ( $p < 0.05$ ). Ebenso war im T2-Stadium (N=146) die Progressionsrate mit 14.4% (N=21) signifikant niedriger als im T3-Stadium (N=629) mit 21.1% (N=133) der Patienten ( $p < 0.05$ ). Im T3-Stadium (N=629) zeigten sich mit einem Anteil von 21.1% (N=133) bei signifikant weniger der Patienten Tumorprogressionen als mit 41.5% (N=49) der Patienten im T4-Stadium (N=118) ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 33 und Abbildung 32).

Nach kurativer Rektumkarzinomresektion entwickelten im T1-Stadium (N=109) mit 5.5% (N=6) der Operierten signifikant weniger Patienten eine Tumorprogression als mit 18.9% (N=39) der Patienten im T2-Stadium (N=206) ( $p < 0.05$ ). Außerdem war im T2-Stadium (N=206) die Progressionsrate mit 18.9% (N=39) signifikant niedriger als im T3-Stadium (N=342) mit 45.9% (N=157) der Patienten ( $p < 0.05$ ). Im T3-Stadium (N=342) zeigten sich mit einem Anteil von 45.9% (N=157) bei signifikant weniger der Patienten Tumorprogressionen als mit 67.3% (N=33) der Patienten im T4-Stadium (N=49) ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 34 und Abbildung 33).

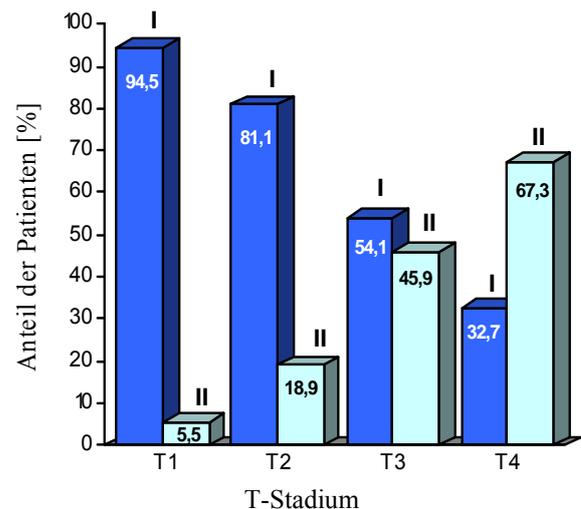
T-Stadium	Progression				$\Sigma$ 100%
	Kolonkarzinom				
	N Nein	%	N Ja	%	
T1	110	99.1	1	0.9	111
T2	125	85.6	21	14.4	146
T3	496	78.9	133	21.1	629
T4	69	58.5	49	41.5	118
$\Sigma$	800	79.7	204	20.3	1004



**Tabelle 33 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 32 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium. T1 (N=111): Patienten ohne (I; N=110; 99.1%) und mit Progression (II; N=1; 0.9%). T2 (N=146): Patienten ohne (I; N=125; 85.6%) und mit Progression (II; N=21; 14.4%). T3 (N=629): Patienten ohne (I; N=496; 78.9%) und mit Progression (II; N=133; 21.1%). T4 (N=118): Patienten ohne (I; N=69; 58.8%) und mit Progression (II; N=49; 41.5%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme im jeweiligen T-Stadium.

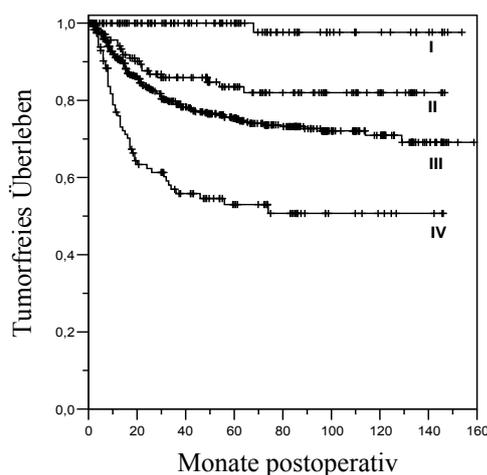
T-Stadium	Progression Rektumkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
T1	103	94.5	6	5.5	109
T2	167	81.1	39	18.9	206
T3	185	54.1	157	45.9	342
T4	16	32.7	33	67.3	49
Σ	471	66.7	235	33.3	706



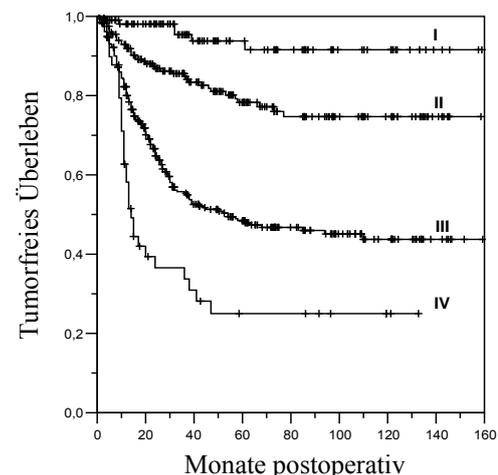
**Tabelle 34 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 33 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium. T1 (N=109): Patienten ohne (I; N=103; 94.5%) und mit Progression (II; N=6; 5.5%). T2 (N=206): Patienten ohne (I; N=167; 81.1%) und mit Progression (II; N=39; 18.9%). T3 (N=342): Patienten ohne (I; N=185; 54.1%) und mit Progression (II; N=157; 45.9%). T4 (N=49): Patienten ohne (I; N=16; 32.7%) und mit Progression (II; N=33; 67.3%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme im jeweiligen T-Stadium.

Die Kaplan-Meier-Analyse belegt ebenso eine signifikante Abhängigkeit des tumorfreien Überlebens vom T-Stadium sowohl nach kurativer Kolon- (Abbildung 34; Log Rank <0.0001) als auch nach kurativer Rektumkarzinomresektion (Abbildung 35; Log Rank <0.0001).



**Abbildung 34 (links):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium: I=T1 (N=109), II=T2 (N=143), III=T3 (N=616), IV=T4 (N=117) (Log Rank <0.0001).



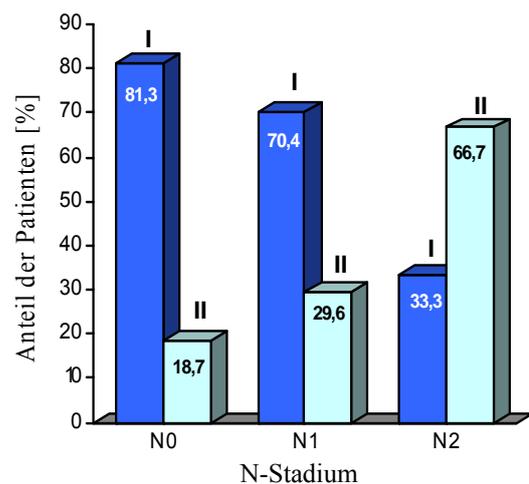
**Abbildung 35 (rechts):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium: I=T1 (N=109), II=T2 (N=203), III=T3 (N=339), IV=T4 (N=49) (Log Rank <0.0001).

#### 4.2.6 Progression in Abhängigkeit vom N-Stadium

Die Klassifikation der Tumoren erfolgte nach dem TNM-System (UICC 1997) und differenziert Tumoren der Stadien N0 bis N2 (siehe hierzu auch Tabelle 1 und Tabelle 2, S. 14). Für die Auswertung lagen die Werte von 1692 Patienten (98.8% des beobachteten Gesamtkollektivs; N=1713) vor.

Der  $\chi^2$ -Test belegt einen signifikanten Unterschied zwischen N-Stadium und Häufigkeit der Tumorprogression. So entwickelten nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie im N0-Stadium ohne regionäre Lymphknotenmetastasen (N=1134) mit 18.7% (N=212) der Patienten signifikant weniger eine Tumorprogression als mit 29.6% (N=118) der Operierten im N1-Stadium mit 1-3 regionären Lymphknotenmetastasen (N=399) ( $p<0.05$ ). Außerdem war bei Patienten im N1-Stadium (N=399) die postoperative Progressionsrate mit 29.6% (N=118) signifikant niedriger als im N2-Stadium (4 oder mehr regionäre Lymphknotenmetastasen) (N=629) mit 66.7% (N=106) der Patienten ( $p<0.05$ ) (Tabelle 35 und Abbildung 36).

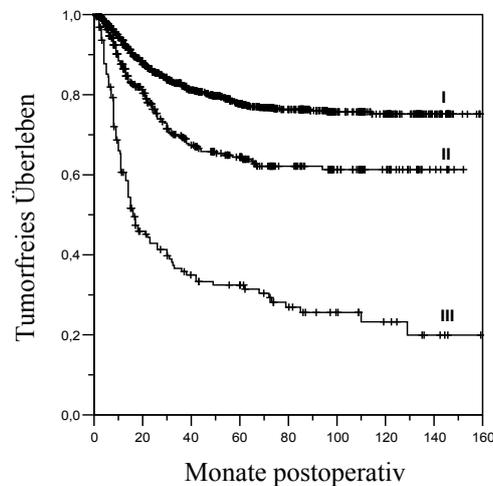
N-Stadium	Progression Kolorektales Karzinom				$\Sigma$ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
N0	922	81.3	212	18.7	1134
N1	281	70.4	118	29.6	399
N2	53	33.3	106	66.7	159
$\Sigma$	1256	74.2	436	25.8	1692



**Tabelle 35 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 36 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium. N0 (N=1134): Patienten ohne (I; N=922; 81.3%) und mit Progression (II; N=212; 18.7%). N1 (N=399): Patienten ohne (I; N=281; 70.4%) und mit Progression (II; N=118; 29.6%). N2 (N=159): Patienten ohne (I; N=53; 33.3%) und mit Progression (II; N=106; 66.7%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme im jeweiligen N-Stadium.

Die Kaplan-Meier-Analyse bestätigt die signifikante Abhängigkeit des tumorfreien Überlebens von der Anzahl der befallenen regionalen Lymphknoten (Abbildung 37; Log Rank <0.0001).



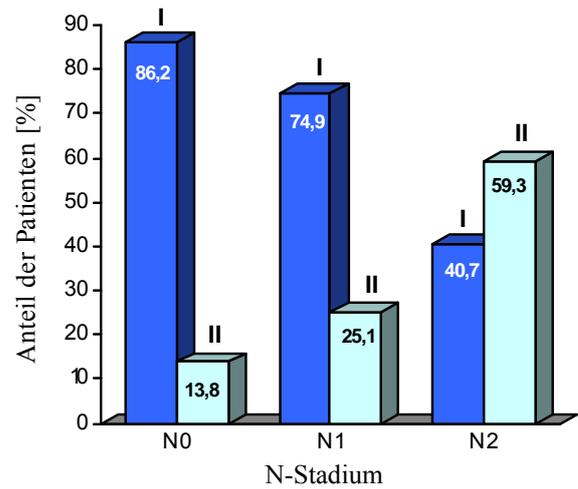
**Abbildung 37:** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium: I=N0 (N=1114), II=N1 (N=394), III=N2 (N=159) (Log Rank <0.0001).

Auch die Analyse der Häufigkeit von postoperativen Tumorprogressionen getrennt nach der Primärtumorlokalisation liefert statistisch signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom N-Stadium sowohl nach kurativer Kolon- als auch Rektumkarzinomchirurgie.

Nach kurativer Kolonkarzinomresektion entstanden bei Patienten im N0-Stadium (N=679) mit 13.8% (N=94) signifikant weniger Tumorprogressionen als mit 25.1% (N=59) der Operierten im N1-Stadium (N=235) ( $p < 0.05$ ). Außerdem war bei Patienten im N1-Stadium (N=235) die postoperative Progressionsrate mit 25.1% (N=59) signifikant niedriger als mit 59.3% (N=48) der Patienten im N2-Stadium (N=81) ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 36 und Abbildung 38).

Nach kurativer Rektumkarzinomresektion entwickelten Patienten im N0-Stadium (N=455) mit 25.9% (N=118) signifikant weniger Tumorrezidive als mit 36.0% (N=59) der Operierten im N1-Stadium (N=164) ( $p < 0.05$ ). Außerdem war bei Patienten im N1-Stadium (N=164) die postoperative Progressionsrate mit 36.0% (N=59) signifikant niedriger als mit 74.4% (N=58) der Patienten im N2-Stadium (N=78) ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 37 und Abbildung 39).

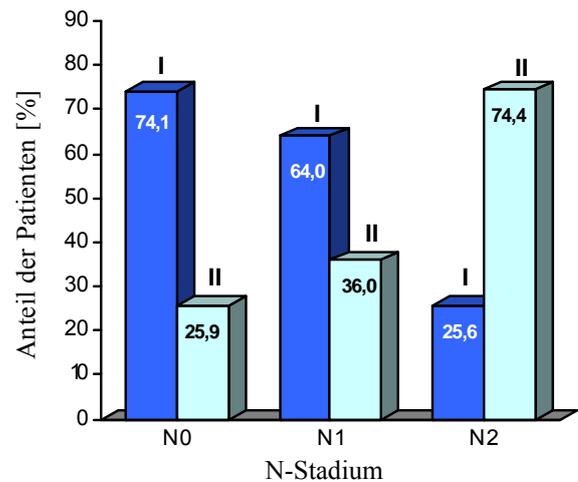
N-Stadium	Progression Kolonkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
N0 (0)	585	86.2	94	13.8	679
N1 (1-3)	176	74.9	59	25.1	235
N2 (≥ 4)	33	40.7	48	59.3	81
Σ	794	79.8	201	20.2	995



**Tabelle 36 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 38 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium. N0 (N=679): Patienten ohne (I; N=585; 86.2%) und mit Progression (II; N=94; 13.8%). N1 (N=235): Patienten ohne (I; N=176; 74.9%) und mit Progression (II; N=59; 25.1%). N2 (N=81): Patienten ohne (I; N=33; 40.7%) und mit Progression (II; N=48; 59.3%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme im jeweiligen N-Stadium.

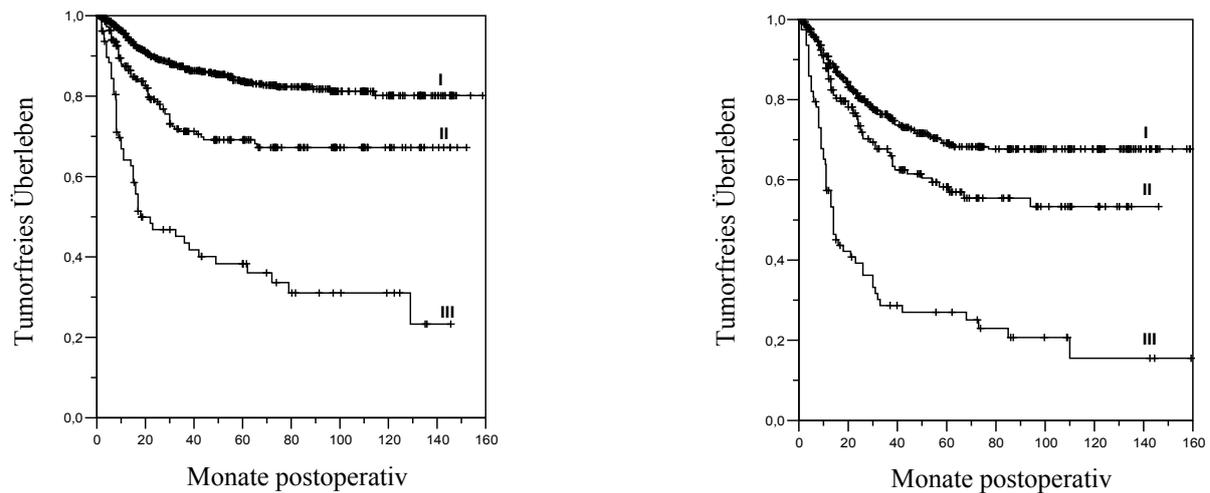
N-Stadium	Progression Rektumkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
N0 (0)	337	74.1	118	25.9	455
N1 (1-3)	105	64.0	59	36.0	164
N2 (≥ 4)	20	25.6	58	74.4	78
Σ	462	66.3	235	33.7	697



**Tabelle 37 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 39 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium. N0 (N=455): Patienten ohne (I; N=337; 74.1%) und mit Progression (II; N=118; 25.9%). N1 (N=164): Patienten ohne (I; N=105; 64.0%) und mit Progression (II; N=59; 36.0%). N2 (N=78): Patienten ohne (I; N=20; 25.6%) und mit Progression (II; N=58; 74.4%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme im jeweiligen N-Stadium.

Die Kaplan-Meier-Analyse belegt ebenso eine signifikante Abhängigkeit des tumorfreien Überlebens vom N-Stadium sowohl nach kurativer Kolon- (Abbildung 40; Log Rank <0.0001) als auch nach kurativer Rektumkarzinomresektion (Abbildung 41; Log Rank <0.0001).



**Abbildung 40 (links):** Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium: I=N0 (N= 665), II=N1 (N=230), III=N2 (N=81) (Log Rank <0.0001).

**Abbildung 41 (rechts):** Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium: I=N0 (N=449), II=N1 (N=164), III=N2 (N=78) (Log Rank <0.0001).

#### 4.2.7 Progression in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert

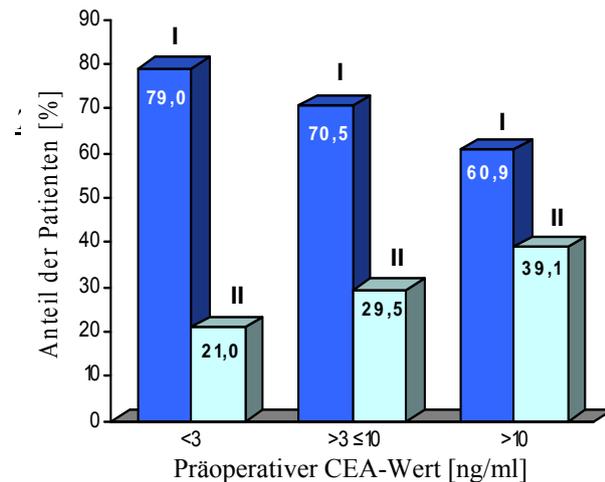
Die Patienten in der Nachsorgedatenbank wurden nach den präoperativ ermittelten Werten des im Blutserum zirkulierenden Carcinoembryonalen Antigens (CEA) in drei Risikogruppen unterteilt: CEA-Wert im Normbereich ( $\leq 3$  ng/ml) (Gruppe 1), CEA-Wert intermediär erhöht ( $>3 \leq 10$  ng/ml) (Gruppe 2), CEA-Wert stark erhöht ( $>10$  ng/ml) (Gruppe 3). Für die Auswertung lagen die präoperativen CEA-Werte von 1505 Patienten (87.9% des beobachteten Gesamtkollektivs; N=1713) vor.

Die präoperativen CEA-Serumwerte waren im Mittel bei Patienten, die kurativ wegen eines kolorektalen Karzinoms operiert wurden und eine Progression der malignen Tumorerkrankung entwickelten, signifikant höher als bei Patienten, die rezidivfrei blieben ( $8.7 \pm 2.5$  vs.  $5.5 \pm 2.1$  ng/ml;  $p < 0.05$ ).

Der  $\chi^2$ -Test konnte einen signifikanten Unterschied zwischen der Höhe des präoperativen CEA-Wertes und der Häufigkeit der Entwicklung von Tumorprogressionen zeigen.

In der Gruppe 1 der Patienten (N=987) entwickelten mit 21.0% (N=207) der kurativ wegen eines kolorektalen Karzinoms Operierten signifikant weniger der Patienten eine postoperative Tumorprogression als mit 29.5% (N=103) der Patienten in Gruppe 2 (N=349) ( $p < 0.05$ ). Von den Patienten in der Gruppe 2 (N=349) entwickelten außerdem mit 29.5% (N=103) signifikant weniger Patienten Tumorprogressionen der malignen kolorektalen Erkrankung als mit 39.1% (N=66) der Patienten in Gruppe 3 (N=169) ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 38 und Abbildung 42).

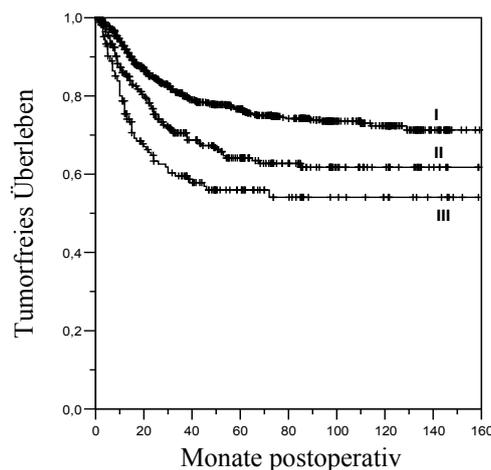
CEA [ng/ml]	Progression Kolorektales Karzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
≤3	780	79.0	207	21.0	987
>3 ≤10	246	70.5	103	29.5	349
>10	103	60.9	66	39.1	169
Σ	1129	75.0	376	25.0	1505



**Tabelle 38 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 42 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert. CEA-Wert ≤3ng/ml (N=987): Patienten ohne (I; N=780; 79.0%) und mit Progression (II; N=207; 21.0%). CEA-Wert >3 ≤10ng/ml (N=349): Patienten ohne (I; N=246; 70.5%) und mit Progression (II; N=103; 29.5%). CEA-Wert >10ng/ml (N=169): Patienten ohne (I; N=103; 60.9%) und mit Progression (II; N=66; 39.1%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der jeweiligen CEA-Wertegruppe.

Ebenso belegt die Kaplan-Meier-Analyse einen signifikanten Unterschied des rezidivfreien Überlebens nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion in Abhängigkeit von der Höhe des präoperativ ermittelten CEA-Wertes (Abbildung 43; Log Rank <0.001).



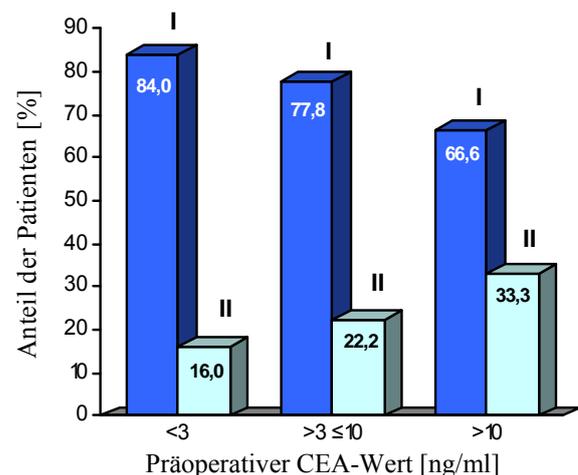
**Abbildung 43:** Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert: I ≤3ng/ml (N=975), II >3 ≤10ng/ml (N=345), III >10ng/ml (N=169) (Log Rank <0.0001).

Auch die Analyse der Häufigkeit von postoperativen Tumorprogressionen getrennt nach der Primärtumorlokalisation liefert statistisch signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der

Höhe des präoperativen CEA-Wertes sowohl nach kurativer Kolon- als auch Rektumkarzinomchirurgie.

So traten bei den kurativ wegen eines Kolonkarzinoms operierten Patienten der Gruppe 1 (N=575) mit 16% (N=92) signifikant weniger Tumorprogressionen auf als mit 22.2% (N=45) der Patienten der Gruppe 2 (N=203) ( $p < 0.05$ ). Von den Patienten der Gruppe 2 (N=203) entwickelten mit 22.2% (N=45) zudem signifikant weniger Patienten Tumorprogressionen der malignen Kolonerkrankung als mit 33.3% (N=32) der Patienten der Gruppe 3 (N=96) ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 39 und Abbildung 44). Bei den kurativ wegen eines Rektumkarzinoms operierten Patienten entwickelten in der Gruppe 1 (N=412) mit 27.9% (N=115) der Patienten signifikant weniger Tumorprogressionen als mit 39.7% (N=58) der Patienten der Gruppe 2 (N=146) ( $p < 0.05$ ). Der Unterschied der Progressionsrate der Patienten der Gruppe 2 (N=146) unterschied sich mit 39.7% (N=115) der Patienten aber nicht signifikant von der Progressionsrate von 46.6% (N=34) der Patienten der Gruppe 3 (N=73) ( $p$  n.s.) (Tabelle 40 und Abbildung 45).

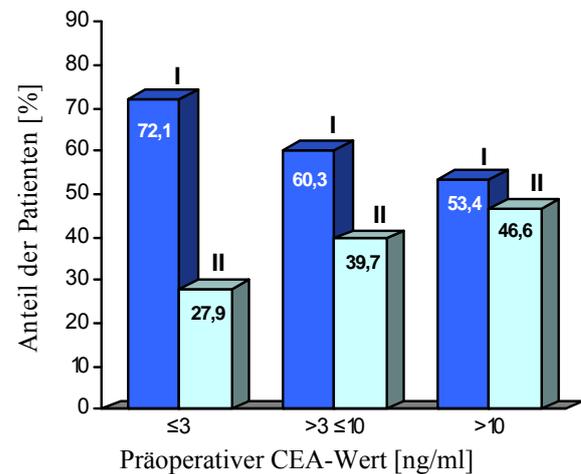
CEA [ng/ml]	Progression Kolonkarzinom				$\Sigma$ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
$\leq 3$	483	84.0	92	16.0	575
$>3 \leq 10$	158	77.8	45	22.2	203
$>10$	64	66.6	32	33.3	96
$\Sigma$	705	80.7	169	19.3	874



**Tabelle 39 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 44 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert. CEA-Wert  $\leq 3$  ng/ml (N=575): Patienten ohne (I; N=483; 84.0%) und mit Progression (II; N=92; 16.0%). CEA-Wert  $>3 \leq 10$  ng/ml (N=203): Patienten ohne (I; N=158; 77.8%) und mit Progression (II; N=45; 22.2%). CEA-Wert  $>10$  ng/ml (N=96): Patienten ohne (I; N=64; 66.6%) und mit Progression (II; N=32; 33.3%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der jeweiligen CEA-Wertgruppe.

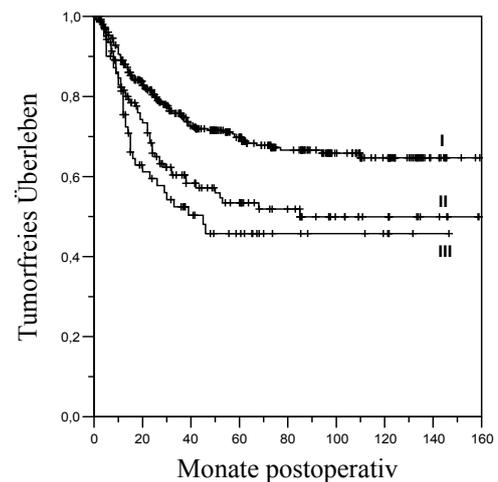
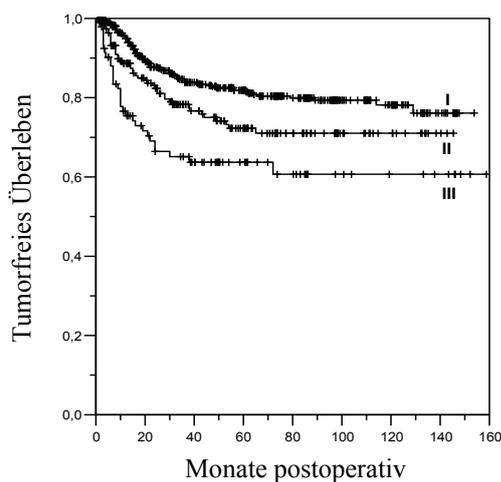
CEA-Wert [ng/ml]	Progression Rektumkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
≤3	297	72.1	115	27.9	412
>3 ≤10	88	60.3	58	39.7	146
>10	39	53.4	34	46.6	73
Σ	424	67.2	207	32.8	631



**Tabelle 40 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 45 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert. CEA-Wert ≤3ng/ml (N=412): Patienten ohne (I; N=297; 72.1%) und mit Progression (II; N=115; 27.9%). CEA-Wert >3 ≤10ng/ml (N=146): Patienten ohne (I; N=88; 60.3%) und mit Progression (II; N=58; 39.7%). CEA-Wert >10ng/ml (N=73): Patienten ohne (I; N=39; 53.4%) und mit Progression (II; N=34; 46.6%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der jeweiligen CEA-Wertegruppe.

Die Kaplan-Meier-Analyse belegt ebenso, dass ein präoperativ erhöhter CEA-Wert einen signifikanten Risikofaktor für das rezidivfreie Überleben sowohl nach kurativer Kolon- (Abbildung 46; Log Rank <0.0001) als auch nach kurativer Rektumkarzinomresektion (Abbildung 47; Log Rank <0.0001) darstellt.



**Abbildung 46 (links):** Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert: I ≤3ng/ml (N=564), II >3 ≤10ng/ml (N=199), III >10ng/ml (N=96) (Log Rank <0.0001).

**Abbildung 47 (rechts):** Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert: I ≤3ng/ml (N=411), II >3 ≤10ng/ml (N=146), III >10ng/ml (N=73) (Log Rank <0.0001).

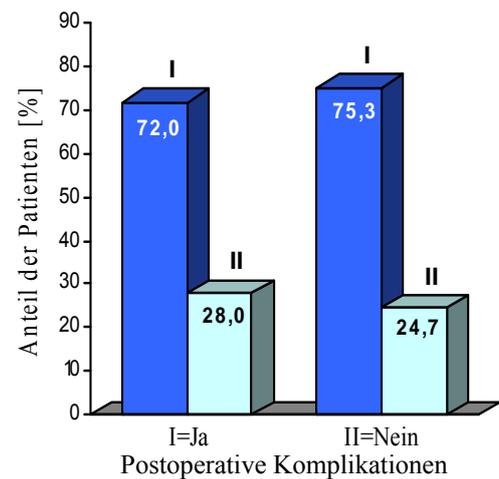
#### 4.2.8 Progression in Abhängigkeit von der postoperativen Morbidität

Die postoperative Morbidität nach kurativer Resektion kolorektaler Karzinome wurde prospektiv erfasst und umfasst revisionsbedürftige Komplikationen und solche, die konservativ behandelt wurden. Es wurden prospektiv Komplikationen im Bereich der Operationswunde, der Anastomose (Anastomoseninsuffizienz) oder des Drainagekanals erfasst. Weiterhin wurden Nachblutungen, Passagestörungen (Ileus/Subileus), systemische und lokale Infektionen, kardiale, pulmonale und cerebrale Dysfunktionen dokumentiert. Der kumulative Prozentsatz des Auftretens dieser klinisch relevanten postoperativen Komplikationen an allen wegen eines kolorektalen Karzinoms operierten Patienten für die Daten hierzu zur Auswertung vorliegen (N=1712, 99.9% des beobachteten Gesamtkollektivs; N=1713) beträgt 27.7% (N=475).

Die  $\chi^2$ -Analyse der Progressionsrate nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Ausbleiben und Auftreten von postoperativen Komplikationen und der Entwicklung einer Progression der Tumorerkrankung belegen. So entwickelten 28.0% (N=133) der Patienten mit klinisch relevanten postoperativen Komplikationen (N=475) eine Progression der kolorektalen Tumorerkrankung, während die Progressionsrate der Patienten ohne postoperative Komplikationen (N=1237) bei 24.7% (N=305) lag (p n.s.) (Tabelle 41 und Abbildung 48). Aufgrund Literaturangaben mit höheren Rezidivraten nach Anastomoseninsuffizienz (Bell et al. 2003) wurden auch die Progressionsraten von Patienten mit (N=141; 8.2% des beobachteten Gesamtkollektivs; N=1712) und ohne Anastomoseninsuffizienz verglichen. Mit 25.5% (N=36) der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz (N=139) und mit 25.6% (N=403) der Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz (N=1571) war der Unterschied der postoperativen Progressionsrate aber im  $\chi^2$ -Test nicht signifikant (p n.s.).

Postoperative Komplikationen	Progression Kolorektales Karzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
Ja	342	72.0	133	28.0	475
Nein	932	75.3	305	24.7	1237
Σ	1274	74.4	438	25.6	1712

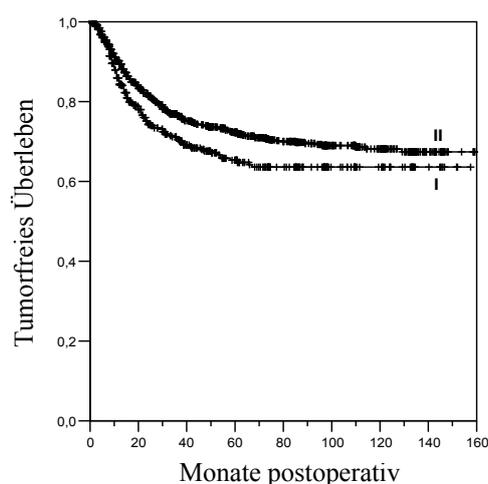
$p = 0.156$



**Tabelle 41 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen ( $p=0.156$ ). Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 48 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen. Gruppe 1 (Patienten mit postoperativen Komplikationen;  $N=475$ ): Patienten ohne (I;  $N=342$ ; 72.0%) und mit Progression (II;  $N=133$ ; 28.0%). Gruppe 2 (Patienten ohne postoperative Komplikationen;  $N=1237$ ): Patienten ohne (I;  $N=932$ ; 75.3%) und mit Progression (II;  $N=305$ ; 24.7%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der jeweiligen Gruppe.

Während die Kaplan-Meier-Analyse aber eine signifikante Abhängigkeit des rezidivfreien Überlebens vom Ausbleiben oder Auftreten postoperativer Komplikationen nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion belegen konnte (Abbildung 49; Log Rank 0.0153), zeigte der Vergleich des rezidivfreien Überlebens von Patienten mit oder ohne postoperative Anastomoseninsuffizienz keine signifikanten Unterschiede (Log Rank 0.2466).



**Abbildung 49:** Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen: I=Ja ( $N=471$ ), II=Nein ( $N=1214$ ) (Log Rank 0.0153).

Die  $\chi^2$ -Analyse der Häufigkeit des Auftretens von Tumorprogressionen getrennt nach der Primärtumorlokalisation, liefert keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von postoperativen Komplikationen nach kurativer Kolon- oder Rektumkarzinomresektion.

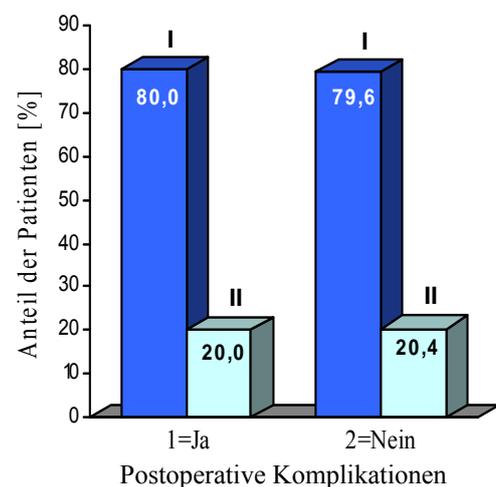
So trat bei 20.0% (N=43) der kurativ wegen eines Kolonkarzinoms operierten Patienten, die postoperative Komplikationen aufwiesen (N=215), eine Tumorprogression auf. Die Progressionsrate der kurativ wegen eines Kolonkarzinoms operierten Patienten, die keine postoperativen Komplikationen aufwiesen (N=790), war mit 20.4% (N=161) annähernd gleich hoch wie die der Patienten mit postoperativen Komplikationen (p n.s.) (Tabelle 42 und Abbildung 50).

Bei den kurativ wegen eines Rektumkarzinoms operierten Patienten (N=707) mit postoperativen Komplikationen (N=260), zeigte sich eine Progressionsrate von 34.6% (N=90), während die Progressionsrate bei Patienten ohne postoperative Komplikationen (N=447) bei 32.2% (N=144) lag (p n.s.) (Tabelle 43 und Abbildung 51).

Der Unterschied der Progressionsrate der Patienten mit und ohne Anastomoseninsuffizienz nach kurativer Kolonkarzinomresektion erreichte knapp nicht das vorgegebene Signifikanzniveau. So entwickelten 9.3% (N=39) der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz und 20.8% (N=200) der Patienten ohne Anastomoseninsuffizienz (N=962) ein postoperatives Tumorrezidiv (p n.s.). Ebenso unterschied sich nach kurativer Rektumkarzinomresektion die Progressionsrate der Patienten mit Anastomoseninsuffizienz (N=98) mit 32.7% (N=32) nicht signifikant von der der Patienten ohne Insuffizienz im Anastomosenbereich (N=609) mit 33.3% (N=203) (p n.s.).

Postoperative Komplikationen	Progression Kolonkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
Ja	172	80.0	43	20.0	215
Nein	629	79.6	161	20.4	790
Σ	801	79.7	204	20.3	1005

p = 0.156

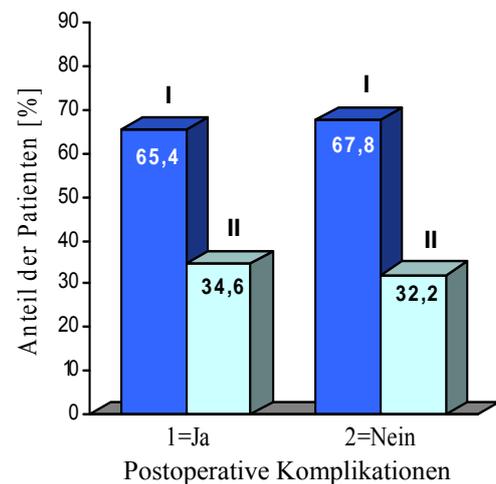


**Tabelle 42 (inks):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen (p=0.902). Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 50 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen. Gruppe 1 (Patienten mit postoperativen Komplikationen; N=215): Patienten ohne (I; N=172; 80.0%) und mit Progression (II; N=43; 20.0%). Gruppe 2 (Patienten ohne postoperative Komplikationen; N=790): Patienten ohne (I; N=629; 79.6%) und mit Progression (II; N=161; 20.4%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der jeweiligen Gruppe.

Postoperative Komplikationen	Progression Rektumkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
Ja	170	65.4	90	34.6	260
Nein	303	67.8	144	32.2	447
Σ	473	66.9	234	33.1	707

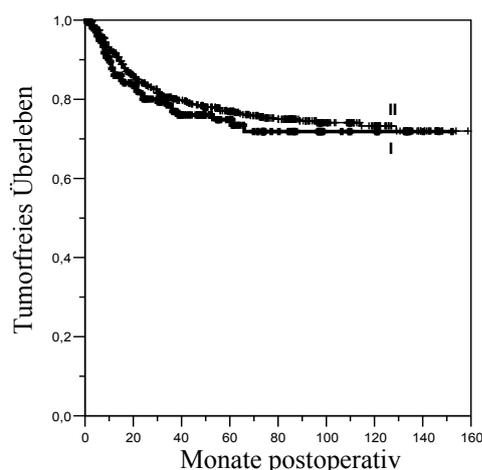
$p = 0.513$



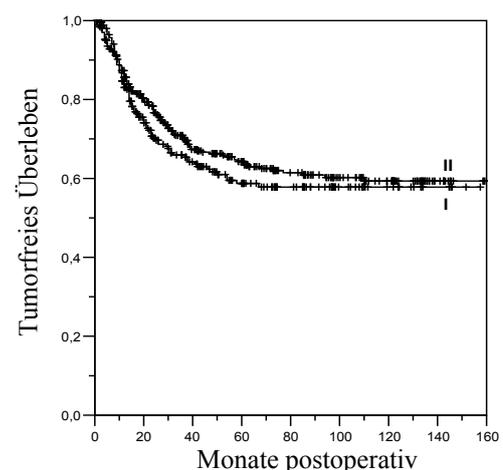
**Tabelle 43 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen ( $p=0.513$ ). Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 51 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen. Gruppe 1 (Patienten mit postoperativen Komplikationen;  $N=260$ ): Patienten ohne (I;  $N=170$ ; 65.4%) und mit Progression (II;  $N=90$ ; 34.6%). Gruppe 2 (Patienten ohne postoperative Komplikationen;  $N=447$ ): Patienten ohne (I;  $N=303$ ; 67.8%) und mit Progression (II;  $N=144$ ; 32.2%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der jeweiligen Gruppe.

In der Kaplan-Meier-Analyse stellte das Auftreten postoperativer Komplikationen weder einen Risikofaktor für das tumorfreie Überleben nach kurativer Kolon- (Abbildung 52; Log Rank n.s.) noch nach kurativer Rektumkarzinomresektion (Abbildung 53; Log Rank n.s.) dar. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im rezidivfreien Überleben von Patienten mit oder ohne postoperative Anastomoseninsuffizienz nach kurativer Kolon- (Log Rank n.s.) oder Rektumkarzinomchirurgie (Log Rank n.s.).



**Abbildung 52 (links):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen: I=Ja ( $N=212$ ), II=Nein ( $N=773$ ) (Log Rank 0.3616).



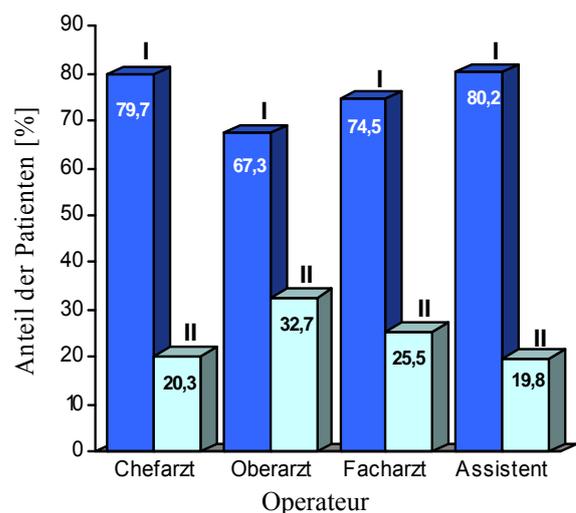
**Abbildung 53 (rechts):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen: I=Ja ( $N=259$ ), II=Nein ( $N=441$ ) (Log Rank 0.2968).

#### 4.2.9 Progression in Abhängigkeit vom Operateur

Die Patienten wurden entsprechend der Art und Schwere ihrer Tumorerkrankung, der Erfahrung des Operateurs und nach dem Versicherungsstatus entweder vom Direktor (Chefarzt) der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, vom Ober-, vom Fach- oder vom Assistenzarzt operiert. Zur Auswertung lagen die Angaben zum Operateur von 1693 Patienten (98.8% des beobachteten Gesamtkollektivs; N=1713) vor.

Von den Patienten, die in kurativer Intention wegen eines kolorektalen Karzinoms vom Direktor der chirurgischen Klinik operiert wurden (N=335), entwickelten 20.3% (N=68) der Patienten eine Progression der Tumorerkrankung. Bei den vom Oberarzt operierten Patienten (N=620) lag die Progressionsrate bei 32.7% (N=203) und bei den vom Facharzt Operierten (N=365) bei 25.5% (N=93). 19.8% (N=74) der Patienten, die in kurativer Intention vom Assistenzarzt operiert wurden, erlitten einen Tumorprogress (Tabelle 44 und Abbildung 54).

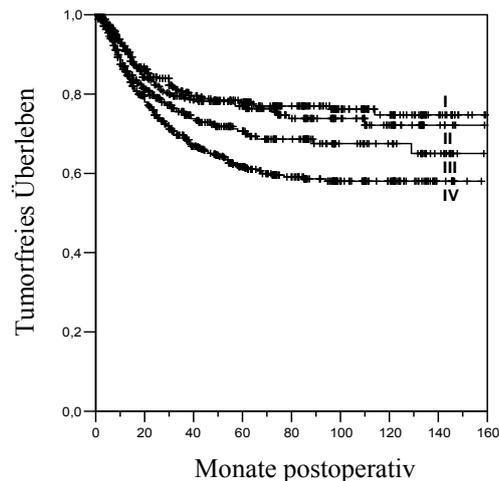
Operateur	Progression Kolorektales Karzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
Chefarzt	267	79.7	68	20.3	335
Oberarzt	417	67.3	203	32.7	620
Facharzt	272	74.5	93	25.5	365
Assistent	299	80.2	74	19.8	373
Σ	1255	74.1	438	25.9	1693



**Tabelle 44 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 54 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. Chefarzt (N=335): Patienten ohne (I; N=267; 79.7%) und mit Progression (II; N=68; 20.3%). Oberarzt (N=620): Patienten ohne (I; N=417; 67.3%) und mit Progression (II; N=203; 32.7%). Facharzt (N=365): Patienten ohne (I; N=272; 74.5%) und mit Progression (II; N=93; 25.5%). Assistenzarzt (N=373): Patienten ohne (I; N=299; 80.2%) und mit Progression (II; N=74; 19.8%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der vom jeweiligen Operateur operierten Patientengruppe.

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt signifikante Unterschiede im tumorfreien Überleben nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion in Abhängigkeit vom Operateur (Abbildung 55; Log Rank <0.001).

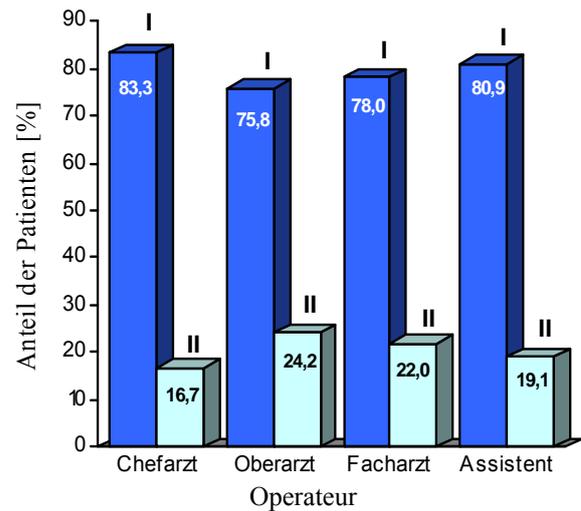


**Abbildung 55:** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Operateur: I=Assistenzarzt (N=369), II=Chefarzt (N=324), III=Facharzt (N=361), IV=Oberarzt (N=612) (Log Rank <0.0001).

Von den Patienten, die in kurativer Intention wegen eines Kolonkarzinoms vom Direktor der chirurgischen Klinik operiert wurden (N=210), entwickelten 16.7% (N=35) der Patienten eine Progression der Tumorerkrankung. Bei den vom Oberarzt operierten Patienten (N=269) lag die Progressionsrate bei 24.2% (N=65) und bei den vom Facharzt Operierten (N=164) bei 22% (N=36). 19.1% (N=67) der Patienten, die in kurativer Intention vom Assistenzarzt operiert wurden (N=350), erlitten einen Tumorprogress (Tabelle 45 und Abbildung 56).

Nach kurativer Rektumkarzinomresektion zeigten 26.4% (N=33) der vom Direktor der chirurgischen Klinik operierten Patienten (N=125) (Lokalrezidivrate 15.2% (N=19) und 39.3% (N=31) (Lokalrezidivrate 20.2% (N=71) der vom Oberarzt in kurativer Intention wegen eines Rektumkarzinoms Operierten eine Progression der malignen Tumorerkrankung. Bei den vom Facharzt operierten Patienten (N=201) lag die Progressionsrate bei 28.4% (N=57) (Lokalrezidivrate 16.4% (N=33) und bei den vom Assistenzarzt Operierten (N=23) bei 30.4% (N=7) (Lokalrezidivrate 13.0% (N=3) (Tabelle 46 und Abbildung 57).

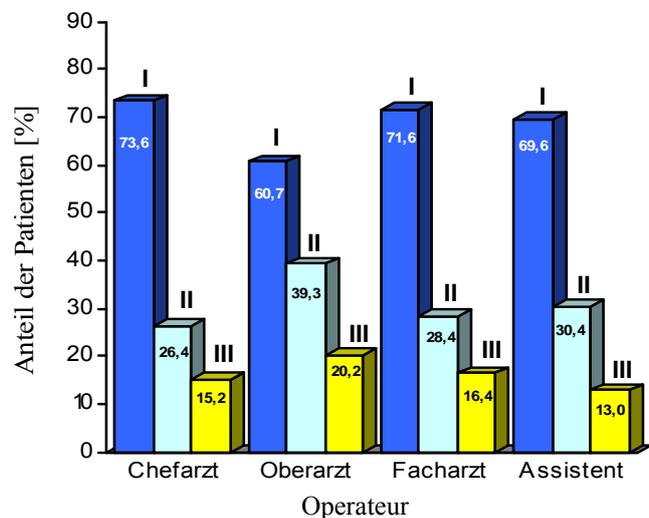
Operateur	Progression Kolonkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
Chefarzt	175	83.3	35	16.7	210
Oberarzt	204	75.8	65	24.2	269
Facharzt	128	78.0	36	22.0	164
Assistent	283	80.9	67	19.1	350
Σ	790	79.6	203	20.4	993



**Tabelle 45 (inks):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 56 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. Chefarzt (N=210): Patienten ohne (I; N=175; 83.3%) und mit Progression (II; N=35; 16.7%). Oberarzt (N=269): Patienten ohne (I; N=204; 75.8%) und mit Progression (II; N=65; 24.2%). Facharzt (N=164): Patienten ohne (I; N=128; 78.0%) und mit Progression (II; N=36; 22.0%). Assistenzarzt (N=283): Patienten ohne (I; N=67; 80.9%) und mit Progression (II; N=67; 19.1%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der vom jeweiligen Operateur operierten Patientengruppe.

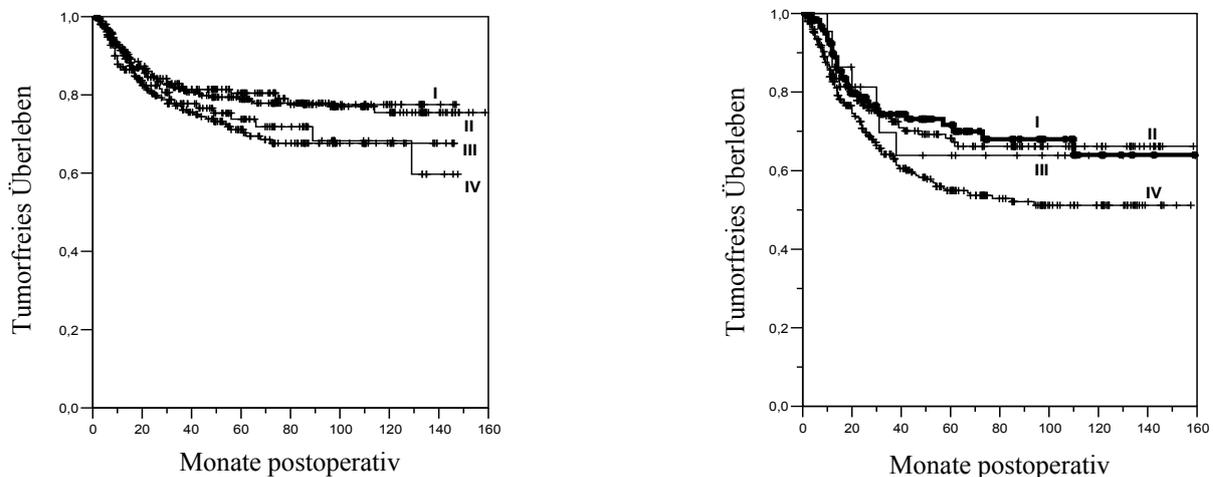
Opera- teur	Progression Rektumkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
Chefarzt	92	73.6	33	26.4	125
Oberarzt	213	60.7	138	39.3	351
Facharzt	144	71.6	57	28.4	201
Assistent	16	69.6	7	30.4	23
Σ	465	66.4	235	33.6	700



**Tabelle 46 (inks):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 57 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. Chefarzt (N=125): Patienten ohne (I; N=92; 73.6%) und mit Progression (II; N=33; 26.4%), Lokalrezidive (III; N=19; 15.2%). Oberarzt (N=351): Patienten ohne (I; N=213; 60.7%) und mit Progression (II; N=138; 39.3%), Lokalrezidive (III; N=71; 20.2%). Facharzt (N=201): Patienten ohne (I; N=144; 71.6%) und mit Progression (II; N=57; 28.4%), Lokalrezidive (III; N=33; 16.4%). Assistenzarzt (N=23): Patienten ohne (I; N=16; 69.6%) und mit Progression (II; N=7; 30.4%), Lokalrezidive (III; N=3; 13.0%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der vom jeweiligen Operateur operierten Patientengruppe.

Nach kurativer Kolonkarzinomresektion zeigte die Kaplan-Meier-Analyse keine signifikanten Unterschiede im tumorfreien Überleben in Abhängigkeit vom Operateur (Abbildung 58; Log Rank n.s.). Nach kurativer Rektumkarzinomresektion belegte sie aber eine signifikante Abhängigkeit des rezidivfreien Überlebens vom Operateur (Abbildung 59; Log Rank 0.0174).



**Abbildung 58 (links):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Operateur: I=Chefarzt (N=202), II=Assistenzarzt (N=347), III=Oberarzt (N=263), IV=Facharzt (N=161) (Log Rank 0.1058).

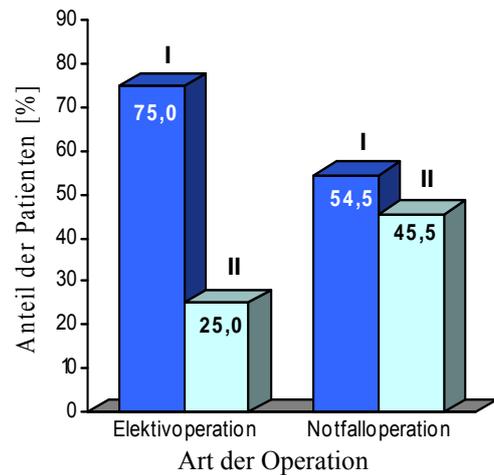
**Abbildung 59 (rechts):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Operateur: I=Chefarzt (N=122), II=Facharzt (N=200), III=Assistenzarzt (N=22), IV=Oberarzt (N=349), (Log Rank 0.0174).

#### 4.2.10 Progression in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff

Die Operation der Patienten erfolgte kurativ entweder im Rahmen einer geplanten Elektivoperation oder als Notfalleingriff. Ein Notfalleingriff wurde dabei als Notoperation, die aus klinisch-medizinischen Indikationen wie schwerer gastrointestinaler Blutung, tumorbedingter Obstruktion, Tumorperforation, Peritonitis oder intraabdominalem Abszeß notwendig war, definiert. Von den 1691 Patienten für die Daten hierzu zur Auswertung vorliegen (98.7% des Gesamtkollektivs; N=1713) wurden die meisten im Rahmen einer geplanten Elektivoperation wegen eines kolorektalen Karzinoms kurativ operiert (N=1625, 96.1%). 66 Patienten (3.9%) wurden einer kurativ intendierten Notfalloperation unterzogen. Der  $\chi^2$ -Test der Häufigkeit der Entwicklung einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff. So entwickelten von den wegen eines kolorektalen Karzinoms elektiv operierten Patienten (N=1625) mit 25.0% (N=407) signifikant weniger Patienten eine Progression der malignen kolorektalen Tumorerkrankung als mit 45.5% (N=30) von den notfallmäßig operierten Patienten (N=66) ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 47 und Abbildung 60).

Art der Operation	Progression Kolonreales Karzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
Elektivoperation	1218	75.0	407	25.0	1625
Notfaloperation	36	54.5	30	45.5	66
Σ	1254	74.2	437	25.8	1691

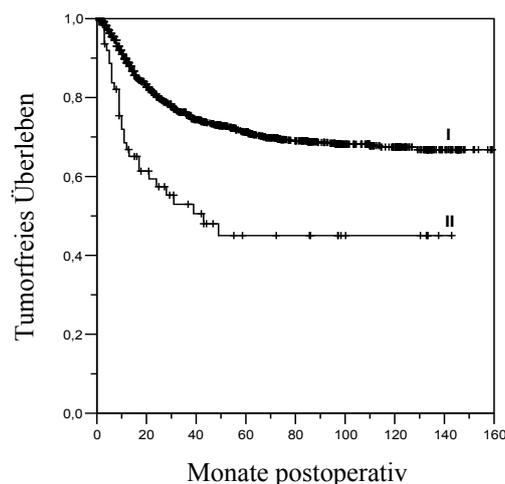
$p < 0.001$



**Tabelle 47 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff ( $p < 0.001$ ). Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 60 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen kolorektalen Tumorerkrankung in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff. Gruppe 1 (Elektiveingriff;  $N=1625$ ): Patienten ohne (I;  $N=1218$ ; 75.0%) und mit Progression (II;  $N=407$ ; 25.0%). Gruppe 2 (Notfalleingriff;  $N=66$ ): Patienten ohne (I;  $N=36$ ; 54.5%) und mit Progression (II;  $N=30$ ; 45.5%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der jeweiligen Gruppe.

Auch die Kaplan-Meier-Analyse des tumorfreien Überlebens belegt eine signifikante Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder als Notfalleingriff (Abbildung 61; Log Rank  $< 0.0001$ ).



**Abbildung 61:** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation: I=Elektiveingriff ( $N=1600$ ), II=Notfalleingriff ( $N=64$ ) (Log Rank  $< 0.0001$ ).

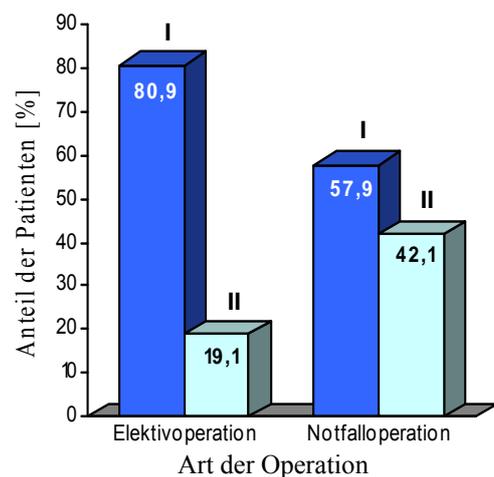
Die  $\chi^2$ -Analyse der Häufigkeit des Auftretens von Tumorprogressionen getrennt nach der Primärtumorlokalisation liefert einen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder als Notfalleingriff sowohl nach kurativer Kolon- als auch Rektumkarzinomresektion.

So zeigte sich nach kurativer Kolonkarzinomresektion (N=991) bei den elektiv operierten Patienten (N=934) eine Progression der malignen Tumorerkrankung bei 19.1% (N=178) der Patienten. Von den notfallmäßig wegen eines Kolonkarzinoms kurativ operierten Patienten (N=57) entwickelten mit 42.1% (N=24) signifikant mehr Patienten eine Progression ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 48 und Abbildung 62).

Nach kurativer Rektumkarzinomresektion (N=700) entstanden bei Patienten nach elektiver Operation (N=691) mit 33.1% (N=229) ebenso signifikant weniger Progressionen der malignen Rektumerkrankung als nach kurativer Notfalloperation (N=9) mit 66.7% (N=6) der Operierten ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 49 und Abbildung 63).

Art der Operation	Progression Kolonkarzinom				$\Sigma$ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
Elektivoperation	756	80.9	178	19.1	934
Notfalloperation	33	57.9	24	42.1	57
$\Sigma$	789	79.6	202	20.4	991

$p < 0.001$

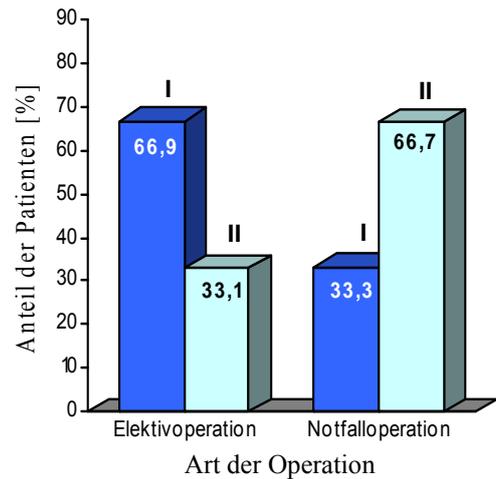


**Tabelle 48 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff ( $p < 0.001$ ). Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 62 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung des Kolons in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff. Gruppe 1 (Elektiveingriff; N=934): Patienten ohne (I; N=756; 80.9%) und mit Progression (II; N=178; 19.1%). Gruppe 2 (Notfalleingriff; N=57): Patienten ohne (I; N=33; 57.9%) und mit Progression (II; N=24; 42.1%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der jeweiligen Gruppe.

Art der Operation	Progression Kolonkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
Elektivoperation	462	66.9	229	33.1	691
Notfalloperation	3	33.3	6	66.7	9
Σ	465	66.4	235	33.6	700

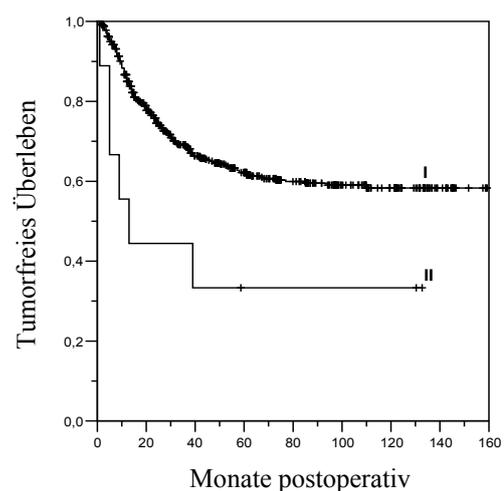
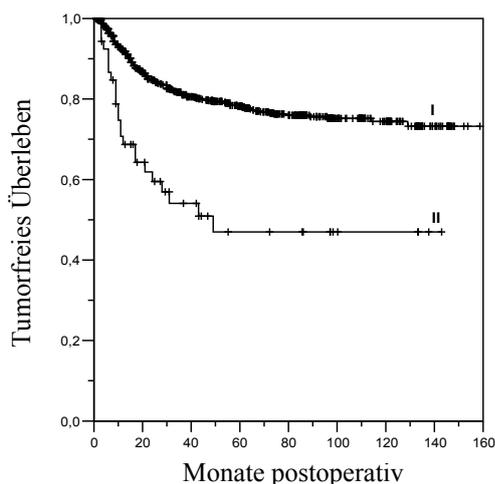
p = 0.034



**Tabelle 49 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff (p=0.034). Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 63 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen rektalen Tumorerkrankung in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff. Gruppe 1 (Elektivoperation; N=934): Patienten ohne (I; N=756; ) und mit Progression (II; N=178). Gruppe 2 (Notfalloperation; N=57): Patienten ohne (I; N=33) und mit Progression (II; N=24). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme in der jeweiligen Gruppe.

Die Kaplan-Meier-Analyse des tumorfreien Überlebens konnte sowohl nach kurativer Kolon- (Abbildung 64; Log Rank <0.0001) als auch nach kurativer Rektumkarzinomresektion (Abbildung 65; Log Rank 0.0182) einen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder als Notfalleingriff zeigen.



**Abbildung 64 (links):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation: I=Elektiveingriff (N=916), II=Notfalleingriff (N=55) (Log Rank <0.0001).

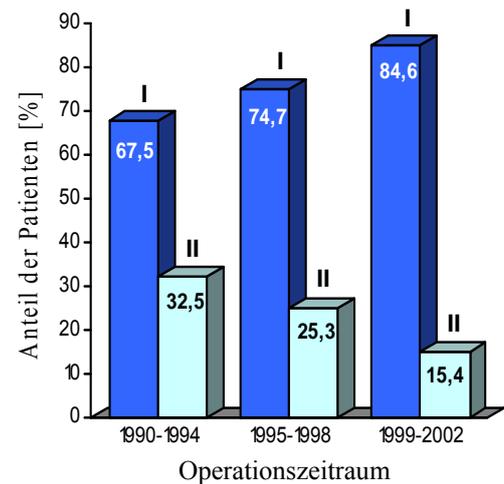
**Abbildung 65 (rechts):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation: I=Elektiveingriff (N=684), II=Notfalleingriff (N=9) (Log Rank 0.0182).

#### 4.2.11 Progression in Abhängigkeit vom Operationszeitraum

Zwischen Januar 1990 und Dezember 2002 wurden 1713 Patienten in kurativer Intention wegen eines Kolon- oder Rektumkarzinoms in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München im Klinikum Großhadern operiert. In diesem Zeitraum unterlagen die Operationstechniken und -verfahren in der kolorektalen Karzinomchirurgie Veränderungen. So wurde beispielsweise im Jahre 1996 im Klinikum Großhadern die „*Total Mesorectal Excision*“ (TME) (Heald und Ryall 1986; Carlsen et al. 1998, Enker et al. 1995, Moriya et al. 1997) als onkologisches Resektionsverfahren in der Rektumkarzinomchirurgie eingeführt. Um hauptsächlich diese und andere operationstechnische Neuerungen zwischen 1990 und Dezember 2002 bei der Analyse des Einflusses auf die Progressionsentwicklung nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie zu berücksichtigen, wurde der 13 Jahre umfassende Operationszeitraum in drei Zeitabschnitte unterteilt. Der erste Zeitabschnitt erstreckt sich dabei von 1990 bis Ende 1994, der zweite von 1995 bis Ende 1998 und der dritte von 1999 bis Ende 2002 (siehe hierzu auch Tabelle 9, S. 30). Zur Auswertung lagen die Angaben zum Operationszeitraum von 1713 Patienten (100% des beobachteten Gesamtkollektivs; N=1713) vor.

Die  $\chi^2$ -Analyse der Progressionsrate nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion belegt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Operationszeitraum und der Häufigkeit der Entwicklung einer Progression der malignen Tumorerkrankung. So entwickelten nach kurativer kolorektaler Tumorsektion in den Jahren 1990 bis Ende 1994 mit 32.5% (N=231) der Patienten (N=710) noch signifikant mehr der Operierten eine Tumorsektion als in den Jahren 1995 bis Ende 1998 (N=542) operierte Patienten, bei denen die Progressionsrate auf 25.3% (N=137) zurückging ( $p<0.05$ ). Ebenso war die postoperative Progressionsrate bei Patienten, die in den Jahren 1995 bis Ende 1998 (N=542) operiert wurden mit 25.3% (N=137) der Operierten noch signifikant höher als mit 15.4% (N=71) der Patienten, die im nachfolgenden Zeitraum von 1999 bis Ende 2002 operiert wurden (N=461) ( $p<0.05$ ) (Tabelle 50 und Abbildung 66).

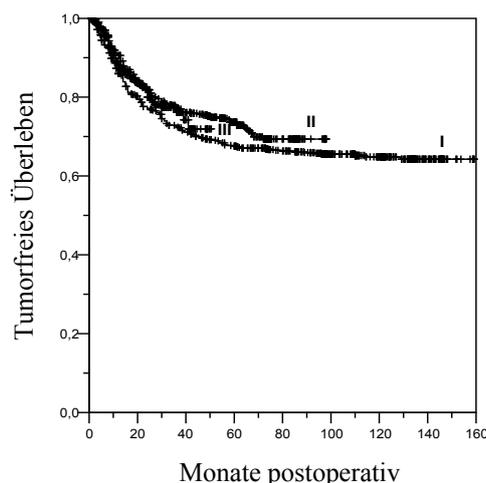
Operationszeitraum	Progression Kolikreales Karzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
1990 - 1994	479	67.5	231	32.5	710
1995 - 1998	405	74.7	137	25.3	542
1999 - 2002	390	84.6	71	15.4	461
Σ	1274	74.4	439	25.6	1713



**Table 50 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 66 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum. 1990 - 1994 (N=710): Patienten ohne (I; N=479; 67.5%) und mit Progression (II; N=231; 32.5%). 1995 - 1998 (N=542): Patienten ohne (I; N=405; 74.7%) und mit Progression (II; N=137; 25.3%). 1999 - 2002 (N=461): Patienten ohne (I; N=390; 84.6%) und mit Progression (II; N=71; 15.4%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme im jeweiligen Operationszeitraum.

Die Kaplan-Meier Analyse zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied im tumorfreien Überleben nach kolorektaler Karzinomchirurgie in Abhängigkeit vom Operationszeitraum (Abbildung 67; Log Rank n.s.).

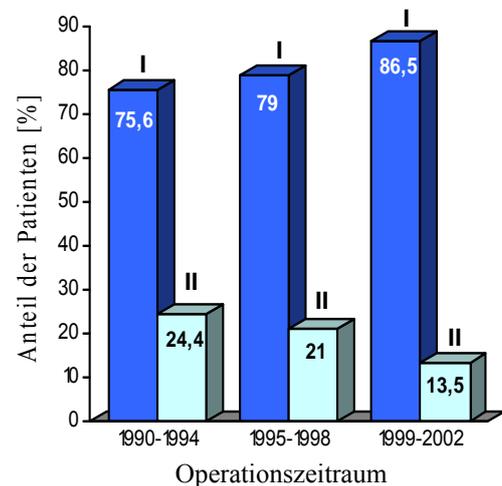


**Abbildung 67:** Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum: I=1990-1994 (N=708), II=1995-1998 (N=541), III=1999-2002 (N=437) (Log Rank 0.1694).

Nach kurativer Kolonkarzinomchirurgie entwickelten in den Jahren 1990 bis Ende 1994 mit 24.4% (N=98) der Patienten (N=402) mehr der Operierten eine Tumorprogression als im Zeitraum 1995 bis Ende 1998 operierte Patienten (N=329), bei denen die Progressionsrate auf 21.0% (N=69) sank. Dieser Unterschied war im  $\chi^2$ -Test nicht signifikant. Bei Patienten, die im Zeitraum 1995 bis Ende 1998 operiert wurden (N=329) war die Progressionsrate mit 21.0% (N=69) aber noch signifikant höher als mit 13.5% (N=37) der Patienten, die im Zeitraum von 1999 bis Ende 2002 operiert wurden (N=274) ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 51 und Abbildung 68).

Auch nach kurativer Rektumkarzinomresektion belegte der  $\chi^2$ -Test signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Tumorprogressionen zwischen den Operationszeiträumen. So war die Progressionsrate bei im Zeitraum von 1990 bis Ende 1994 Operierten (N=308) mit 43.2% (N=133) der Patienten noch signifikant höher als mit 32.0% (N=68) der Patienten, die sich zwischen 1995 und Ende 1998 einer kurativen Rektumkarzinomresektion unterzogen (N=213) ( $p < 0.05$ ). Während von den zwischen 1995 und Ende 1998 operierten Patienten (N=213) 32.0% (N=68) eine Progression der malignen rektalen Erkrankung zeigten, entwickelten von den zwischen 1999 bis Ende 2002 Operierten (N=235) mit 18.2% signifikant weniger eine Tumorprogression ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 52 und Abbildung 69). Auch der Anteil der Patienten mit Lokalrezidiven nach kurativer Rektumkarzinomresektion unterschied sich zwischen den Operationszeiträumen signifikant. So sank die Lokalrezidivrate von 24.4% (N=75) im Operationszeitraum von 1990 bis Ende 1994 (N=308) auf 16.4% (N=35) im Operationszeitraum zwischen 1995 und Ende 1998 (N=213) ( $p = 0.029$ ). Im folgenden Operationszeitraum (1999-2002) (N=213) sank die Lokalrezidivrate noch einmal signifikant auf 8.6% (N=16) gegenüber 16.4% (N=35) im vorherigen Operationszeitraum (1995-1998) (N=213) ( $p = 0.018$ ) (Abbildung 69).

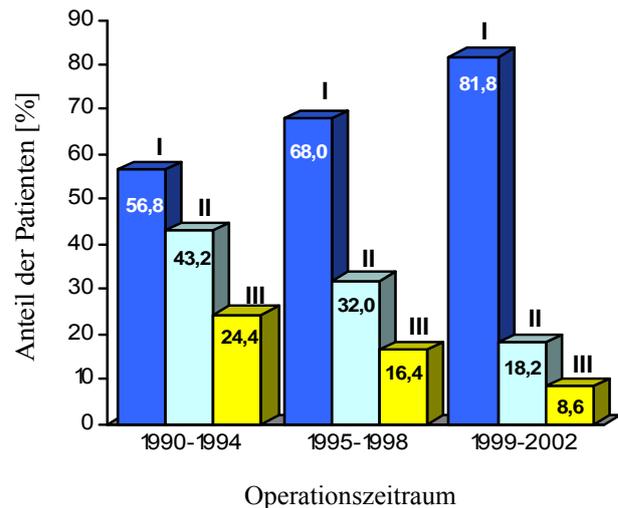
Operationszeitraum	Progression Kolonkarzinom				$\Sigma$ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
1990 - 1994	304	75.6	98	24.4	402
1995 - 1998	260	79.0	69	21.0	329
1999 - 2002	237	86.5	37	13.5	274
$\Sigma$	801	79.7	204	20.3	1005



**Tabelle 51 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 68 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum. 1990 - 1994 (N=402): Patienten ohne (I; N=304; 75.6%) und mit Progression (II; N=98; 24.4%). 1995 - 1998 (N=329): Patienten ohne (I; N=260; 79.0%) und mit Progression (II; N=69; 21.0%). 1999 - 2002 (N=274): Patienten ohne (I; N=237; 86.5%) und mit Progression (II; N=37; 13.5%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme im jeweiligen Operationszeitraum.

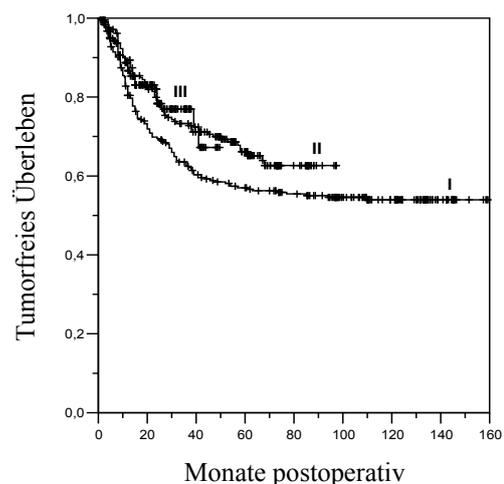
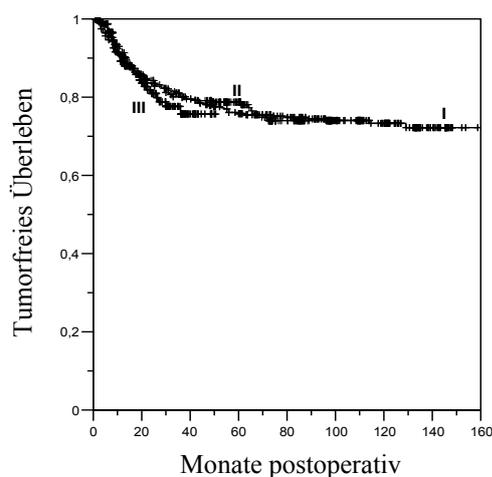
Operations- zeitraum	Progression Rektumkarzinom				Σ 100%
	N Nein	%	N Ja	%	
1990 - 1994	175	56.8	133	43.2	308
1995 - 1998	145	68.0	68	32.0	213
1999 - 2002	153	81.8	34	18.2	187
Σ	473	66.8	235	33.2	708



**Tabelle 52 (links):** Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Randsumme in der jeweiligen Zeile.

**Abbildung 69 (rechts):** Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum. 1990 - 1994 (N=308): Patienten ohne (I; N=175; 56.8%) und mit Progression (II; N=133; 43.2%), Lokalrezidive (III; N=75; 24.4%). 1995 - 1998 (N=213): Patienten ohne (I; N=145; 68.0%) und mit Progression (II; N=68; 32.0%), Lokalrezidive (III; N=35; 16.4%). 1999 - 2002 (N=187): Patienten ohne (I; N=153; 86.5%) und mit Progression (II; N=34; 18.2%), Lokalrezidive (III; N=16; 8.6%). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtsumme im jeweiligen Operationszeitraum.

Die Kaplan-Meier-Analyse des tumorfreien Überlebens nach kurativer Kolonkarzinomresektion ergab keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Operationszeitraum (Abbildung 70; Log Rank n.s.). Nach kurativer Rektumkarzinomresektion konnte die Kaplan-Meier Analyse aber einen signifikanten Unterschied im tumorfreiem Überleben zwischen den Operationszeiträumen belegen (Abbildung 71; Log Rank 0.0277).



**Abbildung 70 (links):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum: I=1990-1994 (N=402), II=1995-1998 (N=328), III=1999-2002 (N=255) (Log Rank 0.7655)

**Abbildung 71 (rechts):** Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum: I=1990-1994 (N=306), II=1995-1998 (N=213), III=1999-2002 (N=182) (Log Rank 0.0277).

Tabelle 53 fasst noch einmal die im univariaten Log-Rank-Test als statistisch signifikant ermittelten Einflussfaktoren auf die Progression nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion zusammen.

Variable	Merkmal	Signifikanz der Unterschiede im postoperativen tumorfreien Überleben (P-Wert: Log-Rank-Test)			
		Kolorektales Karzinom	Kolonkarzinom	Rektumkarzinom	
Alter [Jahre]	40	0.2356	0.5737	0.6090	
	≤40 ≥60				
	>60 ≤80				
	>80	0.2042	0.6115	n.g.	
	≤67				
	>67	n.g.	n.g.	0.4276	
	≤65				
>65					
Geschlecht	Männer	0.1378	0.1842	0.7298	
	Frauen				
Primärtumorlokalisation	Kolon	<0.0001	n.g.	n.g.	
	Rektum				
UICC-Tumorstadium (UICC 1997)	I	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
	II				
	III				
	IV				
T-Stadium (UICC 1997)	1	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
	2				
	3				
	4				
N-Stadium (Anzahl pos. regionärer Lymphknoten)* (UICC 1997)	0 (0)*	<0.0001	<0.0001	<0.001	
	1 (1-3)*				
	2 (>3)*				
Präoperativer CEA-Wert [ng/ml]	≤3	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
	>3 ≤10				
	>10				
Operateur	Chefarzt	<0.0001	0.1058	<b>0.0174</b>	
	Oberarzt				
	Facharzt				
	Assistenzarzt				
Art der Operation	Notfalloperation	<0.0001	<0.0001	<b>0.0182</b>	
	Elektivoperation				
Postoperative Komplikationen	Ja	<b>0.0153</b>	0.3616	0.2968	
	Nein				
	Anastomoseninsuffizienz	Ja	0.2466	0.0500	0.4279
		Nein			
Operationszeitraum	1990-1994	0.1694	0.7655	<b>0.0277</b>	
	1995-1998				
	1999-2002				

**Tabelle 53:** Synopsis der im univariaten Log-Rank-Test als statistisch signifikant ermittelten Einflussfaktoren auf das tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion. „n.g.“ steht für nicht getestet. Signifikante Ergebnisse sind fett hervorgehoben.

#### 4.2.12 Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Analyse

Die in der univariaten Analyse als signifikant ermittelten Einflussfaktoren auf die Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie (siehe auch Tabelle 53, S. 79) wurden einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse zugeführt (Cox 1972). Damit wurde die Unabhängigkeit der univariat signifikanten Einflussfaktoren voneinander überprüft (Tabelle 54, S. 82). Außerdem wurden die relativen Risiken der als signifikant unabhängig erkannten Einflussfaktoren für die Entwicklung einer postoperativen Tumorprogression berechnet (Cox 1972). Dabei wurde zuerst das Gesamtkollektiv aller am kolorektalen Karzinom kurativ operierten Patienten (N=1713) nach dieser Methode untersucht und dann das Gesamtkollektiv subgruppenspezifisch getrennt nach der Primärtumorlokalisation in Kolon- (N=1005) und Rektumkarzinome (N=708) mit der multivariaten Cox-Regressionsanalyse ausgewertet. Als abhängige Variable wurde jeweils das postoperative Überleben eingesetzt und die zu untersuchenden Variablen (Einflussfaktoren) wurden als kategoriale Kovariaten verwendet (Tabelle 54, S. 82).

Da sich das UICC-Tumorstadium (UICC 1997) aus dem TNM-System der UICC (UICC 1997) ableitet (siehe hierzu auch Tabelle 1 und Tabelle 2, S. 14) und somit von diesem unmittelbar abhängt, wurden die nach den Richtlinien der UICC (UICC 1997) ermittelten T- und N-Stadien der kolorektalen Karzinome (siehe Tabelle 1, S. 14) trotz ihres univariat ermittelten, signifikanten Einflusses auf das tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion in der vorliegenden Auswertung nicht als weitere Variablen zusätzlich zum UICC-Tumorstadium (UICC 1997) in die multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Überprüfung der Unabhängigkeit eingegeben. Ein solches Vorgehen wäre unsinnig gewesen, da die multivariate Cox-Regressionsanalyse die Unabhängigkeit der eingegebenen Variablen voneinander analysiert, welche zwischen T-, N- und UICC-Tumorstadium (UICC 1997) ja von vorneherein nicht gegeben ist. Außerdem wurde der Risikofaktor UICC-Tumorstadium (UICC 1997) auf seine Unabhängigkeit überprüft, da dieses im Gegensatz zum T- und N-Stadium (UICC 1997) auch die Patienten, die zunächst Fernmetastasen hatten (UICC IV) (3.5% (N=60) des beobachteten Gesamtkollektivs (N=1713), welche jedoch im Sinne eines kurativen Behandlungsansatzes einer ein- oder zweizeitigen R0-Metastasenresektion unterzogen wurden, berücksichtigt.

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse zeigt, dass nicht alle in der univariaten Kaplan-Meier-Analyse des tumorfreien (progressionsfreien) Überlebens als signifikant ermittelten Einflussfaktoren auch als signifikant voneinander unabhängige Faktoren das tumorfreie Überleben nach kurativer Resektion von kolorektalen Karzinomen beeinflussen.

Als voneinander unabhängige Einflussfaktoren auf das tumorfreie Überleben und damit die Progression nach kurativer **kolorektaler Karzinomchirurgie** wurden identifiziert:

**Die Primärtumorlokalisation im Rektum, das UICC-Tumorstadium (UICC 1997), der präoperative CEA-Serumwert [ng/ml], der Operateur, die Durchführung der Operation als Notfalleingriff sowie das Auftreten postoperativer Komplikationen (postoperative Morbidität) (Tabelle 54, S. 82).**

Auch die nach der Primärtumorlokalisation getrennt für Kolon- und Rektumkarzinome durchgeführte multivariate Cox-Regressionsanalyse zeigt, dass nicht alle in der Kaplan-Meier Analyse des tumorfreien Überlebens als signifikant ermittelten Einflussfaktoren auch als signifikant voneinander unabhängige Faktoren das tumorfreie Überleben nach kurativer Resektion von Kolon- oder Rektumkarzinomen beeinflussen.

Als signifikant voneinander unabhängige Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben nach kurativer **Kolonkarzinomchirurgie** erwiesen sich:

**Das UICC-Tumorstadium (UICC 1997), der präoperative CEA-Serumwert [ng/ml], sowie die Durchführung der Operation als Notfalleingriff (Tabelle 54, S. 82).**

Nach kurativer **Rektumkarzinomchirurgie** wurden als signifikant voneinander unabhängige Einflussfaktoren auf das progressionsfreie Überleben ermittelt:

**Das UICC-Tumorstadium (UICC 1997) und der präoperative CEA-Serumwert [ng/ml] (Tabelle 54, S. 82).**

		Postoperatives tumorfreies Überleben								
		Kolorektales Karzinom			Kolonkarzinom			Rektumkarzinom		
Variablen in der Gleichung	Merkmal	Beta	Relatives Risiko	P-Wert	Beta	Relatives Risiko	P-Wert	Beta	Relatives Risiko	P-Wert
Tumorlokalsation	Kolon	0.573	1	<b>&lt;0.001</b>	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
	Rektum		1.8							
UICC-Tumorstadium	I	0.826	1	<b>&lt;0.001</b>	0.932	1	<b>&lt;0.001</b>	0.721	1	<b>&lt;0.001</b>
	II		2.2			2.5			2.1	
	III		5.2			6.4			4.2	
	IV		11.9			16.4			8.7	
Präoperativer CEA-Wert ng/ml]	≤3	0.307	1	<b>&lt;0.001</b>	0.396	1	<b>&lt;0.001</b>	0.280	1	<b>0.003</b>
	>3≤10		1.4			1.5			1.3	
	>10		1.8			2.2			1.8	
Operateur	Chefarzt	0.004	n.g.	0.936	n.g.	n.g.	n.g.	0.005	n.g.	0.951
	Oberarzt									
	Facharzt									
	Assistenzarzt									
Art der Operation	Elektiv-OP	0.637	1	<b>0.020</b>	0.789	1	<b>0.012</b>	0.249	n.g.	0.671
	Notfall-OP		1.9			2.2				
Postoperative Komplikationen	Nein	0.234	1	<b>0.040</b>	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.
	Ja		1.3							
Operationszeitraum	1990-1994	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	0.183	n.g.	0.066
	1995-1998									
	1999-2002									

**Tabelle 54: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der relevanten Einflussfaktoren auf das tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion mit Angabe des relativen Risikos für die Entwicklung einer postoperativen Tumorprogression. Für die Analyse „Tumorfreies Überleben Kolorektales Karzinom“ stehen Daten von 1452 Patienten (84.8% der gesamten Studienpopulation) zur Verfügung. Für die Subgruppenanalyse „Tumorfreies Überleben Kolonkarzinom“ stehen Daten von 843 (83.9% der Patienten mit Kolonkarzinom) und für die Subgruppenanalyse „Tumorfreies Überleben Rektumkarzinom“ die Daten von 618 Patienten (87.3% der Patienten mit Rektumkarzinom) zur Verfügung. Abhängiger Parameter ist jeweils das postoperative tumorfreie Überleben. Signifikante Ergebnisse sind fett hervorgehoben. „n.g.“ steht für nicht getestet, da in der univariaten beziehungsweise multivariaten Analyse nicht signifikant.**

Wie aus Tabelle 54 zu entnehmen, ist das Risiko eine postoperative Tumorprogression zu entwickeln für Patienten nach kurativer Rektumkarzinomresektion 1.8-fach höher als für Patienten nach kurativer Kolonkarzinomresektion.

Nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion haben Patienten mit Tumoren im Stadium UICC II ein 2.2-fach höheres Rezidivrisiko als Patienten mit Tumoren im Stadium UICC I. Für Patienten mit Tumoren im Tumorstadium UICC III besteht ein 5.2-fach und für Patienten mit Tumoren im Tumorstadium UICC IV sogar ein 11.9-fach erhöhtes Risiko für ein post-peratives Rezidiv gegenüber Patienten mit Tumoren im Stadium UICC I (Tabelle 54, S.82).

Nach kurativer Kolonkarzinomresektion haben Patienten mit Tumoren im Stadium UICC II ein 2.5-fach höheres Risiko für eine Progression der malignen Tumorerkrankung als Patienten mit Tumoren im Stadium UICC I. Für Patienten mit Tumoren im Tumorstadium UICC III besteht ein 6.4-fach und für Patienten mit Tumoren im Tumorstadium UICC IV ein 16.4-fach erhöhtes Risiko für eine postoperative Tumorprogression gegenüber Patienten mit Tumoren im Stadium UICC I (Tabelle 54, S.82).

Nach kurativer Rektumkarzinomresektion haben Patienten mit Tumoren im Stadium UICC II ein 2.1-fach höheres Rezidivrisiko als Patienten mit Tumoren im Stadium UICC I. Für Patienten mit Tumoren im Tumorstadium UICC III besteht ein 4.2-fach und für Patienten mit Tumoren im Tumorstadium UICC IV ein 8.7-fach höheres Risiko für eine postoperative Tumorprogression gegenüber Patienten mit Tumoren im Stadium UICC I (Tabelle 54, S.82).

Hinsichtlich des präoperativ ermittelten CEA-Serumwertes [ng/ml] haben Patienten nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion mit präoperativ intermediär erhöhten CEA-Serumwerten ( $>3 \leq 10$  ng/ml) ein 1.4-fach höheres und Patienten mit präoperativ stark erhöhten CEA-Werten ( $>10$  ng/ml) ein 1.8-fach höheres Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Tumorprogression als Patienten mit präoperativen CEA-Werten im Normbereich ( $<3$  ng/ml).

Nach kurativer Kolonkarzinomresektion haben Patienten mit präoperativ intermediär erhöhten CEA-Serumwerten ( $>3 \leq 10$  ng/ml) ein 1.5-fach höheres und Patienten mit präoperativen CEA-Werten  $>10$  ng/ml ein 2.2-fach höheres Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Tumorprogression als Patienten mit präoperativen CEA-Werten im Normbereich ( $< 3$  ng/ml) (Tabelle 54, S.82). Nach kurativer Rektumkarzinomresektion haben Patienten mit präoperativ intermediär erhöhten CEA-Serumwerten ( $>3 \leq 10$  ng/ml) ein 1.3-fach höheres und Patienten mit stark erhöhten präoperativen CEA-Werten  $>10$  ng/ml ein 1.8-fach höheres Rezidivrisiko als Patienten mit präoperativen CEA-Werten im Normbereich ( $< 3$  ng/ml) (Tabelle 54, S.82).

Nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms ist das Risiko für eine postoperative Tumorprogression nach Durchführung der Operation als Notfalleingriff 1.9-fach höher als nach elektiver Operation (Tabelle 54, S.82).

Patienten, bei denen die kurative Resektion eines Kolonkarzinoms im Rahmen einer Notfalloperation erfolgte, haben gegenüber Patienten, die elektiv operiert wurden, ein 2.2-fach höheres Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Tumorprogression (Tabelle 54, S.82).

Nach kurativer kolorektaler Karzinomoperation besteht für Patienten mit postoperativen Komplikationen ein 1.3-fach erhöhtes Rezidivrisiko gegenüber Patienten ohne postoperative Komplikationen (Tabelle 54, S.82).

## 5 DISKUSSION

Das kolorektale Karzinom gehört in der westlichen Welt zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und mit 40 bis 60% aller kolorektalen Karzinome ist das Rektum am häufigsten betroffen (Parker et al. 1997; Winawer et al. 1997; Sterk 2003, S. 51; Tymptner 2006, S. 125). In den Industrieländern, darunter auch Deutschland, stellt das kolorektale Karzinom bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste Krebstodesursache dar und die Operation gilt bislang als die einzige potentiell kurative Behandlungsform (Greenle et al. 2001; Günther et al. 2001). Obwohl endoskopische Untersuchungen im Rahmen von Vorsorgeprogrammen die Inzidenz und das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose verringern können, präsentieren sich viele Patienten immer noch mit fortgeschrittenen Tumorstadien (Delaney et al. 2002). So entwickeln 3 bis 50% der Patienten mit primär operablen kolorektalen Karzinomen trotz wesentlicher Verbesserungen der operativen Techniken und der adjuvanten/neoadjuvanten Therapieoptionen ein lokales und/oder systemisches Tumorrezidiv nach kurativer Resektion (Galandiuk et al. 1992; Stipa et al. 1991; Safi und Beyer 1993; Boring et al. 1993; Castells et al. 2000). Insgesamt versterben damit bis zu 50% der RO-resezierten Patienten innerhalb von 5 Jahren an den Folgen einer Tumorprogression (Rosen et al. 1998; Tsavellas et al. 2001). Die berichteten hohen Inzidenz- und Letalitätsraten mit etwa 300.000 Neuerkrankungen und 200.000 Todesfällen pro Jahr in den Vereinigten Staaten und Europa (Gammà et al. 2000), führten zu zahlreichen Forschungsbemühungen zur optimalen Versorgung von Patienten mit kolorektalen Karzinomen (Read et al. 2001; Sauer et al. 2001).

Die vorliegende Arbeit analysiert im Rahmen einer klinisch-epidemiologischen Studie am Patientengut des Klinikums Großhadern mögliche Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer Tumorprogression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie.

Aus der Identifikation bereits prä- oder früh postoperativ zu erhebender, prädiktiver Einflussfaktoren auf die postoperative kolorektale Tumorprogression ergibt sich die Möglichkeit einer individuell auf das Rezidivrisiko des betreffenden Patienten abgestimmten, nach Risikofaktoren stratifizierten Therapie und Nachsorge (Obrand et al. 1997). Des Weiteren lassen sich durch eine individuell angepasste Therapie schädlichen Nebenwirkungen und die Morbidität durch eine nicht indizierte (neo-)adjuvante, chemo- und/oder strahlentherapeutische „Übertherapie“ bereits durch die alleinige chirurgische R0-Resektion vom kolorektalen Karzinom geheilter Patienten verringern (Kraemer et al. 2001). Mit der Kenntnis der Risikofaktoren für die Entwicklung lokaler und/oder systemischer Rezidive nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie und einer nach diesen Risikofaktoren erfolgten Stratifizierung in „Hoch- oder Niedrigrezidivrisikopatienten“ mit darauf individuell abgestimmten Nachsorgeprotokollen wird auch das eigentliche Ziel einer standardisierten Nachsorge besser erreicht. Dies besteht nämlich im Wesentlichen darin, nach kurativer Primäroperation Rezidive noch im asymptomata-

tischen Zustand zu erkennen, um einen größeren Anteil von Patienten einer rechtzeitigen kurativen Zweittherapie zuführen zu können und damit deren Prognose zu verbessern (Zellmann 2006, S. 156; Obrand et al. 1997). Da die Tumornachsorge kolorektaler Karzinome kostenintensiv ist, kann eine individualisierte und nach Risikofaktoren stratifizierte Nachsorge nicht zuletzt erheblich dazu beitragen, Kosten die durch zu kurze Nachsorgeintervalle mit aufwendigen Untersuchungen bei Patienten mit niedrigem Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Progression unnötig entstehen, zu minimieren (Kraemer et al. 2001).

Die genauen Ursachen für die Entwicklung eines Tumorrezidivs nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie sind unklar. Als Ursachen werden verschiedene Theorien diskutiert. Im Gespräch sind hierbei unter anderem das Vorhandensein mikroskopischer Tumorzellaussaat in Lymphgefäßen trotz negativer chirurgischer Resektionsränder, die intraoperative Aussaat maligner Tumorzellen, das Vorhandensein von malignen Tumorzellen in Anastomosen oder unzureichende laterale Tumorsektionsränder (Umpleby and Williamson 1987; Rodriguez-Bigas et al. 1992; Porter et al 1998).

Allgemein anerkannte Risikofaktoren für das postoperative rezidivfreie Überleben nach kurativer kolorektaler Tumoroperation sind die Tiefe der Darmwandpenetration durch den Primärtumor (T-Stadium) (Pilipshen et al. 1984; Nicholls et al. 1985; Jatzko et al. 1999; Radespiel-Tröger et al. 2004), das Ausmaß des regionären Lymphknotenbefalls (N-Stadium) (Jass et al. 1986; Jatzko et al. 1999; Liang et al. 2004; Radespiel-Tröger et al. 2004), das sich hieraus ableitende Tumorstadium zum Beispiel nach der Klassifikation von *Dukes* (Dukes 1932) (Griffin et al. 1987; Stipa et al. 1991; Bentzen et al. 1992; Read et al. 2002) oder nach der Klassifikation der *Union Internationale Contre le Cancrum* (UICC 1997) (Obrand et al. 1997; Gross 2006, S. 128), die Primärtumorlokalisation im Rektum (Michelassi et al. 1990, Stipa et al. 1991, Obrand und Gordon 1997), das Tumorgrading (Obrand und Gordon 1997), der Tumoreinbruch in das venöse Gefäßsystem (Bentzen et al 1992; Obrand und Gordon 1997), die Infiltration benachbarter Organe durch den Primärtumor (Devesa et al. 1988; Michelassi et al. 1990), die Tumorperforation (Stipa et al 1991; Galandiuk et al. 1992; Bentzen et al. 1992), die behandelnde Klinik (Konhäuser et al. 1999; Simons et al. 1997), die Operationsmethodik (Konhäuser et al. 1999), der Chirurg (Hermanek et al. 1994; Porter et al. 1998; Wannemacher und Herfarth 2000), die Durchführung der Operation als Notfalleingriff (Radespiel-Tröger et al. 2004) sowie die Höhe des präoperativen CEA-Serumwertes (Carcinoembryonales Antigen) (Carriquiry et al. 1999; Wichmann et al. 2000; Veingerl et al. 2001). Ferner werden unter anderem auch das Patientengeschlecht (McMillan et al. 1995; Verschueren et al. 1997; Nozoe et al. 2000; Nielsen et al. 2001; Wichmann et al. 2001; McMillan et al. 2002; Bell et al. 2003) das Patientenalter (Bentzen et al. 1992; Deans et al. 1994) und postoperative Komplikationen wie die Anastomoseninsuffizienz (Bell et al. 2003) als prädiktive Prognosefaktoren für die metachrone Progression kurativ operierter, kolorektaler Karzinome diskutiert.

Von den 1713 wegen eines kolorektalen Karzinoms in der chirurgischen Abteilung des Klinikums Großhadern kurativ operierten Patienten entwickelten 25.6% (N=439) eine postoperative Progression der malignen kolorektalen Tumorekrankung. Dabei waren 10.6% der Rezidive Lokalrezidive und 15.1% systemische Rezidive (Fernmetastasen). Safi *und Beyer* stellten nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion bei 1045 Patienten mit 33% eine ähnliche Gesamtrezidivrate fest (Safi *und Beyer* 1993). Obrand *und Gordon* beobachteten an einem kleineren Kollektiv von 444 Patienten neben einer vergleichbaren Gesamtrezidivrate nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion von 27.9% eine ähnliche Verteilung der Lokalrezidiv- (11.7%) und Fernmetastasenrate (14.4%) (Obrand *und Gordon* 1997). Auch die Rate syn- oder metachron vorliegender, lokaler und systemischer Progressionen lag mit 7% in der vorliegenden Analyse nahe an den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen mit Raten von 9% (Obrand *und Gordon* 1997) und 4% (Kraemer *et al.* 2001) lokaler und systemischer Progressionen.

Leberfiliae traten bei 54% (N=236) der Patienten mit Progression (N=439) auf, während der Anteil der pulmonalen Filiae 38% (N=166) betrug. Die Lokalisation der Fernmetastasen entspricht dabei Literaturangaben, wonach Metastasen kolorektaler Karzinome zu 50 bis 80% in der Leber (Obrand *et al.* 1997; Tympner 2006, S. 128; Kreis 2006, S. 162; Klein *et al.* 2003, S. 55) und zu 10 bis 35% in der Lunge lokalisiert sind (Tympner 2006, S. 128; Kreis 2006, S. 162; Klein *et al.* 2003, S. 55). Nach kurativer Kolonkarzinomresektion fanden sich bei signifikant mehr der Patienten mit Progression der malignen Tumorerkrankung Leberfiliae als nach kurativer Rektumkarzinomresektion (60% vs. 49%;  $p=0.018$ ), während beim Rektumkarzinom signifikant mehr der Rezidive pulmonale Filiae waren (31% vs. 43%;  $p=0.01$ ). Auch dies findet seine Entsprechung in der Literatur. So berichtet Kreis von beim Rektumkarzinom im Vergleich zum Kolonkarzinom häufigeren Auftreten von Lungenmetastasen (Kreis 2006, S. 162).

Der Median des tumorfreien Überlebens nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion betrug beim Patientengut des Klinikums Großhadern  $14.0 \pm 19.2$  Monate. Die Ergebnisse zum tumorfreien Überleben in dieser Arbeit passen damit gut zu den Angaben zum medianen tumorfreien Überleben von 12 bis 24 Monaten in anderen Arbeiten (Griffin *et al.* 1987; Michelassi *et al.* 1990; Bentzen *et al.* 1992; Galandiuk *et al.* 1992; Obrand *et al.* 1997). Insbesondere Galandiuk *et al.* und Obrand *et al.* beobachteten in ihren retrospektiven Analysen an Patientenkollektiven von 818 und 444 Patienten mit 17 und 16.7 Monaten der vorliegenden epidemiologischen Studie ähnliche, mediane tumorfreie Überlebenszeiten nach kurativer kolorektaler Operation (Galandiuk *et al.* 1992; Obrand *et al.* 1997).

71% der Rezidive nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion (71.1% beim Kolon-, 70.6% beim Rektumkarzinom) traten innerhalb der ersten beiden und 95% (93.6% beim Kolon-, 95.3% beim Rektumkarzinom) innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre auf. Fünf Jahre postoperativ traten nur noch 5% aller Rezidive auf. Lokalrezidive machten 75% der Progressionen beim Rektumkarzinom innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre aus.

Unsere Ergebnisse zur zeitlichen Entwicklung kolorektaler Rezidive bestätigen damit die Ergebnisse anderer Studien, die Rezidivraten von 70% und 68% innerhalb der ersten beiden und 90% beziehungsweise 93% innerhalb der ersten vier (Russel et al. 1984; Obrand et al. 1997) sowie 91% innerhalb der ersten 5 postoperativen Jahre (Griffin et al. 1987) nach kurativer kolorektaler Karzinomoperation angeben. Andere Autoren berichten sogar von Rezidivraten von bis zu 80% innerhalb der beiden ersten postoperativen Jahre (Steele et al. 1991; Bergmaschi et al. 1996, Schalhorn et al. 2001, S. 228).

Das Überleben nach Progression der kurativ operierten kolorektalen Karzinom-erkrankung betrug im Median  $15 \pm 21.9$  Monate. Gross *et al.* machen für die mediane Überlebenszeit nach Progression beim kurativ operierten, kolorektalen Malignom mit 11-16 Monaten eine ähnliche Angabe (Gross et al. 2006, S. 131). Andere Autoren berichten von mittleren Überlebenszeiten nach Progression von 15-44 Monaten (Michelassi et al. 1990; Stipa et al. 1991; Rodriguez-Bigas et al. 1992). Interessanterweise zeigte sich in unserer Analyse jedoch im medianen Überleben nach Progression ein signifikanter Vorteil für Patienten mit Rezidiv eines Rektum- im Vergleich zu Patienten mit Rezidiv eines Kolonkarzinoms ( $16.9 \pm 1.6$  vs.  $11.3 \pm 0.9$  Monate, Log Rank 0.0034). Das signifikant längere Überleben nach Progression beim Rektumkarzinom im Vergleich zum Überleben nach Progression beim Kolonkarzinom könnte dabei auf der Tatsache beruhen, dass das Kolonkarzinom wie bereits erwähnt in der Regel einen systemischen Progress mit vor allem prognostisch sehr ungünstigen Leber- und Lungenfiliae zeigt (Obrand et al. 1997; Tympner 2006, S. 128; Kreis 2006, S. 162; Klein et al. 2003, S. 55), während beim Rektumkarzinom das lokale Rezidiv überwiegt (Meade et al. 1995; Cohen et al. 1997; Rödel et al. 2000), welches möglicherweise nicht so schnell zum Tode führt. Zimmermann und Molls sowie Kreis *et al.* beschreiben jedoch entgegen unseren Ergebnissen (16.9 Monate) eine kürzere mediane Überlebensdauer von nur 7 Monaten beim Lokalrezidiv nach kurativer Rektumkarzinomresektion (Zimmermann und Molls, 2003; Kreis et al. 2006, S. 179). Mögliche Unterschiede im Überleben nach Progression eines Kolon- im Vergleich zum Rezidiv beim Rektumkarzinom finden bislang in der Literatur kaum Beachtung. Unsere Beobachtungen zum signifikant längeren Überleben nach Progression beim Kolon- im Vergleich zum Rektumkarzinom bedürfen deshalb sicher noch weiterer klinischer Untersuchungen.

Im Gesamtüberleben fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten nach kurativer Kolon- (N=1005) und nach kurativer Rektumkarzinomresektion (N=708) (Median:  $132.7 \pm 8.4$  vs.  $99.7 \pm 12.6$  Monate; Log Rank n.s.). Die 5- und 10-Jahresüberlebensraten nach kurativer Kolonkarzinomresektion betragen 70.5% und 52.6%, nach kurativer Rektumkarzinomresektion 63.6% und 45.5% (Log Rank n.s.). Unsere Ergebnisse im Klinkum Großhadern reihen sich damit in die Angaben anderer Autoren ein. Diese geben 5-Jahresüberlebensraten von 52% nach Kolonkarzinomresektion (mit kurativem Behandlungsansatz allerdings nur in 65% der Fälle) (Lehnert et al. 2002) und zwischen 45% und 65% nach kurativer Rektumkarzi-

nomoperation an (Meade et al. 1995, Cohen et al. 1997, Rödel et al. 2000, Lehnert et al. 2002; McArdle et al. 2005).

Beim krankheitsspezifischen Gesamtüberleben fanden wir in unserer Auswertung 5- und 10-Jahresüberlebensraten von 79.9% und 71.7% beim Kolonkarzinom sowie 71.7% und 58.8% beim Rektumkarzinom mit signifikanten Überlebensvorteilen für Patienten nach kurativer Kolonkarzinomoperation gegenüber Patienten nach kurativer Rektumkarzinomresektion (Log Rank 0.001). Zum Vergleich berichten McArdle *et al.* von ähnlichen krankheitsspezifischen 5-Jahresüberlebensraten von 71.7% nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie bei 354 Patienten (McArdle et al. 2005).

Im Kollektiv der Patienten mit Entwicklung einer postoperativen lokalen und/oder systemischen Progression konnte kein signifikanter Unterschied im Median des Gesamtüberlebens zwischen Patienten mit kurativer Kolon- oder Rektumkarzinomoperation ( $38.7 \pm 2.4$  vs.  $42.0 \pm 2.8$  Monate; Log Rank n.s.) gefunden werden.

Interessanterweise gibt es in den entwickelten Ländern signifikante Unterschiede der 5-Jahresüberlebensraten (Gatta et al. 2003). So lag im Zeitraum von 1985 bis 1989 die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit Kolonkarzinom in den USA bei 60% und bei Patienten mit Rektumkarzinom bei 57%. Im gleichen Zeitraum betrug die Überlebensrate nach Kolonkarzinom in Europa lediglich 48% und nach Rektumkarzinom 44%. Diese erheblichen Unterschiede im Langzeitüberleben beruhen aber nicht auf Unterschieden in der operativen Technik, der postoperativen Behandlung oder der Tumorlokalisation. Die signifikanten Überlebensvorteile in den USA sind vielmehr auf einem höheren Anteil von im Rahmen von Polypektomien resezierten Karzinomen zurückzuführen (Gatta et al. 2003). In spezialisierten Zentren mit großen Fallzahlen werden in Europa inzwischen jedoch auch stadienunabhängig 5-Jahresüberlebensraten von bis zu 80% erreicht (Enker et al. 1995; Carlsen et al. 1998; Wichmann et al. 2001).

Das postoperative Tumorstadium gilt als wichtigster Prognoseparameter für das Langzeitüberleben nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion (Chapuis et al. 1985; Hannisdal und Thorsen 1988; Kune et al. 1990; Jagoditsch et al. 2000; Lehnert et al. 2002; Gross 2006, S. 128; Kreis et al. 2006, S. 162). Einige dieser Arbeitsgruppen isolierten das Tumorstadium insbesondere als unabhängigen Prognoseparameter für das Langzeitüberleben beim kurativ resezierten, kolorektalen Malignom ( $p$  jeweils  $<0.001$ ) (Chapuis et al. 1985; Hannisdal und Thorsen 1988; Jagoditsch et al. 2000; Lehnert et al. 2002).

Während im angloamerikanischen Sprachraum die Klassifikation der Tumorstadien oftmals noch entsprechend den Empfehlungen von Dukes aus dem Jahre 1932 (Dukes 1932) erfolgt, hat sich in Europa die Klassifikation der *Union Internationale Contre le Cancrum* (UICC 1997), die sich aus der TNM-Klassifikation der UICC (UICC 1997) ableitet, durchgesetzt.

Für das kolorektale Karzinom werden dabei stadienabhängig 5-Jahresüberlebensraten von 90 bis 100% im Stadium UICC I, 78% im Stadium UICC II, 54% im Stadium UICC III und von 6% im metastasierten Stadium UICC IV angegeben (Sterk 2003, S.90; Gross 2006, S. 128).

Das postoperative Tumorstadium wurde aber auch als wichtiger prädiktiver Prognoseparameter für die Entwicklung einer lokalen und/oder systemischen Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie identifiziert und etabliert (Griffin et al. 1987; Devesa et al. 1988; Stipa et al. 1991; Bentzen et al. 1992; Deans et al. 1994; Obrand und Gordon 1997; Kraemer et al. 2001; Read et al. 2002; Gross 2006, S. 128). So stellten Obrand und Gordon einen signifikanten Zusammenhang zwischen postoperativem Tumorstadium und der Höhe der Rezidivrate nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion fest. Diese Autoren fanden in ihrer Studie stadienabhängig Rezidivraten in Höhe von 17% für das Tumorstadium Dukes A (UICC I), von 23% für das Tumorstadium Dukes B (UICC II) und von 44% für Karzinome im Stadium Dukes C (UICC III) ( $p$  jeweils  $<0.001$ ) (Obrand und Gordon 1997).

Unsere Analyse bestätigt die Ergebnisse von Obrand und Gordon (Obrand und Gordon 1997). Auch beim Patientengut des Klinkums Großhadern zeigten sich signifikante Unterschiede der Rezidivraten zwischen den Tumorstadien. So betrug die Rezidivrate im Tumorstadium UICC I 10% und in den lokal fortgeschrittenen Stadien UICC II und UICC III 21% und 39% (Unterschied Rezidivrate UICC II zu UICC I und UICC III zu UICC II jeweils  $p < 0.001$ ). Bei Patienten, die zunächst Fernmetastasen hatten (UICC IV) (3.5% (N=60) des beobachteten Gesamtkollektivs (N=1713), die jedoch mit kurativem Behandlungsansatz einer ein- oder zweizeitigen R0-Metastasenresektion unterzogen wurden, entwickelten sogar 77% der Patienten ein Rezidiv (Unterschied Rezidivrate UICC IV zu UICC III,  $p < 0.001$ ). Ferner gleichen die eigenen Ergebnisse auch denen weiterer Arbeitsgruppen (Devesa et al. 1988; Gordon 1992; Deans et al. 1994). So werden nach kurativer Resektion kolorektaler Karzinome stadienabhängige Rezidivraten von 0 bis 13% für das Tumorstadium UICC I (Dukes A) (Devesa et al. 1988; Deans et al. 1994), von 5.8 bis 37% für das Tumorstadium UICC II (Dukes B) und von 12.6 bis 88% für das Tumorstadium UICC III (Dukes C) angegeben (Devesa et al. 1988; Gordon 1992).

Kraemer et al. sowie Bentzen et al. identifizierten das Tumorstadium in multivariaten Analysen als unabhängigen Risikofaktor für das tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion ( $p$  jeweils  $<0.001$ ) (Bentzen et al. 1992; Kraemer et al. 2001). Des Weiteren wurde sowohl nach kurativer Kolon- (Read et al. 2002) als auch nach kurativer Rektumkarzinomresektion (Stipa et al. 1991) das postoperative Tumorstadium als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Lokalrezidiven isoliert ( $p=0.002$  und  $p=0.016$ ).

Auch wir identifizierten das UICC-Tumorstadium (UICC 1997) in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse als unabhängigen Risikofaktor für das tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion ( $p$  jeweils  $<0.001$ ). Ferner stellten wir für Patienten mit Tumoren im Stadium UICC II nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion ein 2.2-fach höheres Risiko für eine Progression der malignen Tumorerkrankung als für Patienten mit Tumoren im Stadium UICC I fest. Für Patienten mit kolorektalen Karzinomen im Tumorstadium UICC III ergab sich ein 5.2-fach und für Patienten mit Karzinomen im Stadium UICC IV sogar ein 11.9-fach höheres Risiko eines postoperativen Rezidivs gegenüber Patienten mit

Karzinomen im Stadium UICC I (siehe Tabelle , S. 82). Kraemer *et al.* stellten für Patienten mit kurativ operierten, kolorektalen Karzinomen im lokal fortgeschrittenen Stadium Dukes C (UICC III) mit einem 2.7-fach erhöhten Risiko für ein postoperatives, lokales und/oder systemisches Rezidiv gegenüber Patienten mit Karzinomen im Stadium Dukes A (UICC I) ein zu unseren Ergebnissen (5.2) ähnliches, relatives Rezidivrisiko fest (Kraemer *et al.* 2001).

Die vorliegende Arbeit analysiert zudem den Einfluss des Tumorstadiums auf die Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie nicht nur im Hinblick auf die Widerspiegelung des Tumorstadiums durch die Klassifikation der UICC (UICC-Tumorstadium, UICC 1997), sondern auch unter Berücksichtigung der Wiedergabe des Tumorstadiums durch die TNM-Klassifikation der UICC (UICC 1997) (siehe Tabelle 1, S. 14). Dabei wurde insbesondere der Einfluss des T-Stadiums (Tiefe der Darmwandpenetration durch den Primärtumor) (UICC 1997) und des N-Stadiums (Anzahl der befallenen regionären Lymphknoten) (UICC 1997) auf die Entwicklung einer lokalen und/oder systemischen Progression des kolorektalen Malignoms nach kurativ intendierter Resektion untersucht.

Zahlreiche Studien haben den direkten Zusammenhang zwischen T- und N-Stadium, tumorfreier Überlebenszeit und Rezidivhäufigkeit nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie eindeutig nachgewiesen (Pilipshen *et al.* 1984; Nicholls *et al.* 1985; Jass *et al.* 1986; Jatzko *et al.* 1999; Marks *et al.* 2000; Radespiel-Tröger *et al.* 2004; Liang *et al.* 2004, Manfredi *et al.* 2006). Auch in unserer Studie fanden wir signifikante Unterschiede der Rezidivraten nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion in Abhängigkeit vom T-Stadium (UICC 1997) (zum Beispiel Rezidivraten nach kurativer kolorektaler Karzinomoperation: T1-Stadium: 3%; T2-Stadium 17%; T3-Stadium 30%; T4-Stadium: 49%; Unterschied Rezidivrate T1 zu T2, T2 zu T3 sowie T3 zu T4 jeweils  $p < 0.001$ ). Des Weiteren wiesen wir das T-Stadium (UICC 1997) auch als signifikanten Risikofaktor für das tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion nach (Log Rank jeweils  $< 0.0001$ ).

Auch in Abhängigkeit von der Anzahl befallener, regionärer Lymphknoten (N-Stadium) (UICC 1997) fanden wir signifikante Unterschiede der Rezidivraten nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomoperation (zum Beispiel Rezidivraten nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie: N0-Stadium (keine regionären Lymphknotenmetastasen): 19%; N1-Stadium (1-3 regionäre Lymphknotenmetastasen): 30%; N2-Stadium (mehr als 3 regionäre Lymphknotenmetastasen) 67%; Unterschied Rezidivrate N0 zu N1 und N1 zu N2 jeweils  $p < 0.001$ ). Ferner ermittelten wir das N-Stadium (UICC 1997) wie auch das T-Stadium (UICC 1997) in der univariaten Analyse als signifikanten Risikofaktor für das tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomchirurgie (Log Rank jeweils  $< 0.0001$ ).

Unsere Ergebnisse passen damit gut zu den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen. So wiesen Radespiel-Tröger *et al.* sowohl das T-Stadium (UICC 1997) als auch das N-Stadium (UICC 1997) in univariaten Analysen als Risikofaktoren für das rezidivtumorfreie Überleben nach kurativer Kolonkarzinomresektion nach (Log Rank jeweils  $< 0.001$ ) (Radespiel-Tröger *et al.*

2004). Liang *et al.* bestätigten in einer univariaten Analyse die Tiefe der Darmwandpenetration (T-Stadium) als Risikofaktor für lokale und/oder systemische Rezidive (Log Rank  $<0.001$ ) und in einer multivariaten Analyse als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von Fernmetastasen nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie ( $p < 0.001$ ) (Liang *et al.* 2004). Ferner wies diese Arbeitsgruppe auch das Ausmaß des regionären Lymphknotenbefalls (N-Stadium) als unabhängigen Risikofaktor für das tumorfreie Überleben und das Auftreten lokaler und/oder systemischer Rezidive nach kurativer kolorektaler Karzinomoperation nach ( $p < 0.001$ ) (Liang *et al.* 2004). Nach kurativer Rektumkarzinomresektion stellten Jass *et al.* das Ausmaß des regionären Lymphknotenbefalls (N-Stadium) bei 447 Patienten als unabhängigen Risikofaktor für das Gesamtüberleben und die Rezidivrate dar ( $p < 0.001$ ) (Jass *et al.* 1986). Auch andere Autoren nennen das Ausmaß des regionären Lymphknotenbefalls (N-Stadium) für Patienten mit kolorektalem Karzinom neben der hämatogenen Metastasierung als den wichtigsten prognostischen Faktor (Hermanek *et al.* 1995; Bertagnolli *et al.* 2004; Kitagawa *et al.* 2004).

Aufgrund der eigenen und der Ergebnisse anderer Arbeiten zur prädiktiven Relevanz des T- und N-Stadiums für die Entwicklung von Rezidiven nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie (Pilipshen *et al.* 1984; Nicholls *et al.* 1985; Jass *et al.* 1986; Jatzko *et al.* 1999; Marks *et al.* 2000; Radespiel-Tröger *et al.* 2004; Liang *et al.* 2004) könnte eine möglichst genaue, bereits präoperative Bestimmung des T- und N-Stadiums eine Abschätzung des Rezidivrisikos schon vor der Operation ermöglichen. Ferner hängt beim kolorektalen Karzinom die korrekte Indikationsstellung zur prognostisch bedeutsamen, adjuvanten Therapie insbesondere vom derzeit frühpostoperativ durchgeführten Nachweis metastatisch befallener, regionärer Lymphknoten (N-Stadium) ab (Bembenek *et al.* 2004; Kitagawa *et al.* 2004). Beim Rektumkarzinom spielt ferner schon heute die präoperative Bestimmung des TNM-Stadiums für die Entscheidung zur präoperativen, neoadjuvanten Therapie eine große Rolle (Maier *et al.* 1999).

Im Rahmen des lokoregionären Staging des kolorektalen Malignoms kann heute die Penetrationstiefe der Darmwand durch den Primärtumor (T-Stadium) bereits präoperativ sehr zuverlässig beurteilt werden. Studien belegen beim Rektumkarzinom eine prädiktive Genauigkeit der transrektalen Endosonographie zwischen 64 und 95% mit einem Mittelwert von 89% (Orrom *et al.* 1990; Tio *et al.* 1991; Katsura *et al.* 1992; Herzog *et al.* 1993). Während mit der Computertomographie nur eine prädiktive Genauigkeit von circa 60% erreicht wird (Thompson *et al.* 1986; Balthazar *et al.* 1988), beträgt die präoperative Genauigkeit für das T-Staging mit der Magnetresonanztomographie durchschnittlich bis zu 83% (Okizuka *et al.* 1993; Joosten *et al.* 1995). Damit kann das signifikant vom T-Stadium abhängige Rezidivrisiko (Pilipshen *et al.* 1984; Nicholls *et al.* 1985; Radespiel-Tröger *et al.* 2004; Liang *et al.* 2004), bereits präoperativ sehr genau abgeschätzt und Patienten somit schon präoperativ individuell für die jeweils indizierte, operative und adjuvante Therapie ausgewählt werden.

Für die prä- und intraoperative Vorhersage des Lymphknotenstatus gibt es derzeit jedoch noch keine zuverlässige Methode (Bembenek *et al.* 2004). Das Staging der lokalen Lymphknoten mit

endorektalem Ultraschall ist in seiner prädiktiven Genauigkeit mit circa 70% deutlich schlechter als das T-Staging (Maier et al. 1999). Nur in hochspezialisierten Zentren mit erfahrenen Untersuchern wird eine 70 bis 85% Übereinstimmung zwischen transrektaler endosonographischer und histopathologischer Klassifikation des Lymphknotenbefalls beim Rektumkarzinom erzielt (Beynon et al. 1989; Glaser et al. 1990; Kim et al. 1999; Marusch et al. 2002). Auch Computer- und Magnetresonanztomographie geben mit einer prädiktiven Genauigkeit von 62% bis 82% (CT) (Maier et al. 1999; Matsuoka et al. 2003) beziehungsweise circa 75% (MRT) (Okizuka et al. 1993; Joosten et al. 1995) keine zuverlässigen Aussagen über eine präoperative, lymphonoduläre Tumorzellaussaat. Daher liefert heute erst die frühpostoperative, histopathologische Aufarbeitung des Operationsresektates eine zuverlässige Aussage über den Lymphknotenstatus (Bembenek et al. 2004). Diese Aussage hängt jedoch sowohl von der Anzahl der vom Chirurgen resezierten als auch von der Anzahl der vom Pathologen histologisch untersuchten Lymphknoten ab (Kitagawa et al. 2004), denn zur zuverlässigen Beurteilung des Lymphknotenbefalls sollte eine histopathologische Untersuchung von mindestens 12 resezierten, regionären Lymphknoten erfolgen (Compton et al. 2002; Tympner 2006, S. 127). Ferner entwickeln über 25% der nodal negativen, kolorektalen Karzinompatienten (UICC I und UICC II) innerhalb der ersten 5 postoperativen Jahre ein Rezidiv (Jemal et al. 2004) und das Langzeitüberleben nimmt in Abhängigkeit von der Anzahl der resezierten „negativen“, regionären Lymphknoten zu (Goldstein et al. 2003; Le Voyer et al. 2003). Deshalb könnte das gegenwärtige, routinemäßige Lymphknotenstaging zu ungenau und unzureichend sein (Mulsow et al. 2003).

Zur Verbesserung des Lymphknotenstagings wurde von Morton *et al.* das „Sentinel-Lymphknotenkonzept“ zunächst am malignen Melanom entwickelt (Morton et al. 1992). Dieses Konzept beruht auf der Annahme, dass es einen oder mehrere Lymphknoten gibt, der die primäre Lymphe des Primärtumors mit freigesetzten Tumorzellen aufnimmt und filtert. Diese besitzen somit die höchste Wahrscheinlichkeit im Rahmen der früh lymphogenen Metastasierung Makro- oder Mikrometastasen zu beherbergen. Ist der Sentinel-Lymphknoten frei von Tumorzellen, weist dies darauf hin, dass nachgeschaltete Lymphknoten ebenfalls tumorfrei sind. Metastatischer Befall des Sentinel-Lymphknoten ist dagegen ein Hinweis darauf, dass die nachgeschalteten Lymphknoten ebenfalls befallen sein können. Durch gezielte Entnahme des Sentinel-Lymphknotens kann somit der korrekte Lymphknotenstatus vorhergesagt werden, ohne dass weitere Lymphknoten entfernt und untersucht werden müssen (Kitagawa et al. 2004). Zusätzliche immunhistochemische oder molekularbiologische Untersuchungen des Sentinel-Lymphknotens im Rahmen einer intensivierten, histopathologischen Aufarbeitung können Mikrometastasen (Durchmesser kleiner 2 Mikrometer) und einzelne Tumorzellen nachweisen, die mit den Routineuntersuchungen der Lymphknoten unentdeckt bleiben (Bilchik et al. 2001; Bilchik et al. 2002). Mit dieser Technik wird beim Mammakarzinom eine bereits intraoperative Optimierung des Lymphknotenstagings erreicht, ohne die Patientinnen einer höheren Morbidität durch zusätzliche chirurgische Maßnahmen auszusetzen (Veronesi et al. 1997).

Das Sentinel-Lymphknoten-Konzept gilt beim malignen Melanom als etabliert und beim Mammakarzinom als wichtiges diagnostisches Mittel zur Beurteilung des Lymphknotenstatus (Kretschmer et al. 2004). Ende der Neunziger Jahre wurde dieses Verfahren erstmalig auch beim kolorektalen Karzinom untersucht (Joosten et al. 1999). Seitdem wurden einige Studien zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim kolorektalen Karzinom veröffentlicht (Joosten et al. 1999; Feig et al. 2001; Bilchik und Torcha 2003; Bembenek et al. 2004; Kitagawa et al. 2004). Insgesamt sind die bislang zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim kolorektalen Karzinom vorliegenden Studienergebnisse jedoch sehr heterogen, insbesondere was die angegebenen Sensitivitäten angeht. So werden beim Kolonkarzinom Sensitivitäten zur Detektion des Sentinel-Lymphknotens zwischen 40% und 92% berichtet (Joosten et al. 1999; Bilchik und Torcha 2003). Beim Rektumkarzinom liegen Angaben zur Sensitivität von 40% (Bembenek et al. 2004) und 81% (Kitawaga et al. 2002) vor. Diese Unterschiede sind dabei meist auf die Wertung von im Sentinel-Lymphknoten nachgewiesenen Mikrometastasen oder isolierten Tumorzellen als „nodal positiv“ oder „negativ“ zurückzuführen (Bembenek et al. 2004; Bertagnolli et al. 2004). Bertagnolli *et al.* werten solche Befunde als „nodal negativ“ (Bertagnolli et al. 2004). Andere Arbeitsgruppen hingegen werten zunächst als „nodal negativ“ eingestufte Patienten mit Kolonkarzinom nach dem postoperativen Nachweis von Mikrometastasen im Sentinel-Lymphknoten nachträglich als „nodal positiv“ auf („Upstaging“) (Joosten et al. 1999; Feig et al. 2001; Bilchik und Torcha 2003). Der Prozentsatz der Patienten mit Kolonkarzinom, die zunächst mit den bisherigen Untersuchungsstandards als „nodal negativ“ und durch den Nachweis von Mikrometastasen im Rahmen der postoperativ intensivierten Untersuchung des Sentinel-Lymphknotens nachträglich als „nodal positiv“ eingestuft wurden, wird in verschiedenen Studien mit 13% (Joosten et al. 1999) bis 32% (Bembenek et al. 2004) angegeben. Bembenek *et al.* sehen für die klinische Praxis bei Bestätigung dieser Ergebnisse in größeren Untersuchungen, durch die Aufwertung von zunächst als „nodal negativ“ (UICC II) eingeschätzten Patienten zum „nodal positiven“ Status (UICC III) mit der sich dann hieraus ergebenden Indikation zur adjuvanten (Radio)chemotherapie einen erheblichen Einfluss der Methode der Sentinel-Lymphknotenbiopsie auf die Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie und damit auf die Prognose der Patienten mit kolorektalem Karzinom (Bembenek et al. 2004). Trotz Hinweisen auf eine Verringerung des Langzeitüberlebens nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie (Liefers et al. 1998; Clarke et al. 2000) ist die prognostische und therapeutische Bedeutung des Nachweises von Mikrometastasen oder isolierter Tumorzellen im Sentinel-Lymphknoten bislang aber noch unklar und muss erst in weiteren prospektiven Studien untersucht werden (Mulsow et al. 2003; Kitagawa et al. 2004). Yasuda *et al.* fanden in diesem Zusammenhang jedenfalls signifikant höhere Rezidivraten in Abhängigkeit von der Anzahl mikrometastatisch befallener, regionärer Lymphknoten (Yasuda et al. 2001).

Ein weiteres Problem der Sentinel-Lymphknotenbiopsie ist die Rate falsch negativ beurteilter Sentinel-Lymphknoten. Diese ergibt sich vor allem beim lokal fortgeschrittenen kolorektalen

Karzinom (UICC II und UICC III) aus der dabei oft vorliegenden Lymphangiosis carcinomatosa und aus der im Vergleich zum lokal begrenzten Karzinom signifikant höheren Anzahl makroskopisch infiltrierter Lymphknotenmetastasen (UICC III), deren Anfärbbarkeit oder Radiokolloidmarkierung unmöglich ist, so dass dann ein falsch negativer, anderer Lymphknoten als Sentinel-Lymphknoten detektiert wird (Kitagawa et al. 2004). In größeren Studien wird die falsch negativ Rate bei der Sentinel-Lymphknotenbiopsie mit ungefähr 10% angegeben (Saha et al. 2001). Bertagnolli *et al.* ermittelten in einer Multicenter-Studie sogar eine falsch negativ Rate von 54% (Bertagnolli et al. 2004). Da das kolorektale Karzinom häufig erst im lokal fortgeschrittenen Stadium (UICC II und UICC III) diagnostiziert wird, scheint das Konzept der Sentinel-Lymphknotenbiopsie aufgrund der Abnahme der Validität der Untersuchungsergebnisse somit nicht generell beim kolorektalen Karzinom, sondern vor allem beim kolorektalen Frühkarzinom anwendbar (Bembenek et al. 2004; Kitagawa et al. 2004). Ferner würde ein durch die Methodik der Sentinel-Lymphknotenbiopsie intraoperativ ermittelter, negativer Nodalstatus beim kolorektalen Karzinom nicht wie beim Mammakarzinom zu einer wesentlichen Limitierung des chirurgischen Eingriffs mit konsekutiver Morbiditätsreduktion führen, da die onkologischen Standardeingriffe beim kolorektalen Karzinom sowieso eine regionale Lymphonodektomie beinhalten (Bembenek et al. 2004).

Als Fazit für die klinische Praxis steht derzeit beim kolorektalen Karzinom keine zuverlässige Methode zur präoperativen Bestimmung des Ausmaßes des regionären Lymphknotenbefalls (N-Stadium) und damit eine präoperative Abschätzung des wie unsere und die Ergebnisse anderer Studien zeigen, signifikant vom vorliegenden N-Stadium beeinflussten Rezidivrisikos (Jass et al. 2002; Radespiel-Tröger et al. 2004; Liang et al. 2004), zur Verfügung. Vielmehr kann bislang die genaue Beurteilung des Lymphknotenstatus sowie die Abschätzung des davon abhängigen Rezidivrisikos nach kurativer Resektion kolorektaler Karzinome weiterhin erst durch die histopathologische Untersuchung frühpostoperativ erfolgen. Das Konzept der Sentinel-Lymphknotenbiopsie scheint jedoch das frühpostoperative Lymphknotenstaging beim kolorektalen Karzinom insgesamt zu verbessern (Bembenek et al. 2004). So zeigten Bilchik *et al.*, dass allein die Anwendung dieser Methode bereits zu einer Erhöhung der Anzahl der untersuchten Lymphknoten im Vergleich zum konventionell untersuchten Kollektiv führte (Bilchik et al. 2003). Weitere Ergebnisse zur Anwendung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei Kolonkarzinompatienten sind von einer deutschen Multicenter-Studie zu erwarten (Bembenek et al. 2004). Bislang fand das Sentinel-Lymphknoten-Konzept jedenfalls keine große Akzeptanz und Anwendung (Wexner und Sands 2003).

Ein weiterer allgemein anerkannter, bereits präoperativ im Rahmen des Tumorstagings zu erhebender Risikofaktor für die Entwicklung einer Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie ist die Lokalisation des Primärtumors im Rektum (Michelassi et al. 1990, Stipa et al. 1991, Obrand und Gordon 1997). Die multivariate Cox-Regressionsanalyse belegt, dass beim Patientengut des Klinikum Großhadern die Primärtumorlokalisation im Rektum

einen unabhängigen Risikofaktor für das postoperative tumorfreie Überleben nach kurativer Karzinomoperation darstellt ( $p < 0.001$ ). Nach unserer epidemiologischen Analyse der Langzeitergebnisse nach kurativer Resektion kolorektaler Karzinome haben Patienten nach kurativer Rektum- gegenüber Patienten nach kurativer Kolonkarzinomoperation ein 1.8- fach höheres Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs (siehe Tabelle , S. 82). Dieses Risiko spiegelt sich auch in der signifikant höheren Rezidivrate für Patienten mit Rektum- im Vergleich zu Patienten mit Kolonkarzinom (20.3% vs. 33.2%;  $p < 0.001$ ) wieder.

Die nach kurativer Kolonkarzinomresektion höheren Rezidivraten als nach kurativer Rektumkarzinomoperation sind vor allem auf die größere Anzahl der Entwicklung von Lokalrezidiven nach kurativer Rektumkarzinomoperation zurückzuführen (Michelassi et al. 1990; Pellicier et al. 1993; Stipa et al. 1991). So berichten Stipa *et al.* von signifikant niedrigeren Lokalrezidivraten nach kurativer Kolon- als nach kurativer Rektumkarzinomchirurgie (8.4% vs. 18.3%) (Stipa et al. 1991). Manfredi *et al.* beobachteten an 2657 Patienten nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion eine signifikant höhere Lokalrezidivrate bei Karzinomen des rektosigmoidalen Überganges gegenüber Karzinomen des linken oder rechten Kolons (19.2% vs. 12.0 %) (Manfredi et al. 2006). Andere Arbeitsgruppen berichten ebenso von der höheren Tendenz zu Lokalrezidiven beim Rektum- sowie zur Fernmetastasierung beim Kolonkarzinom (Cass et al. 1976; Rao et al. 1981). Auch bei den kurativ wegen eines kolorektalen Karzinoms operierten Patienten des Klinikums Großhadern war die Lokalrezidivrate nach kurativer Rektumkarzinomresektion über den gesamten 13 Jahre langen Beobachtungszeitraum (1990 bis Ende 2002) verteilt, signifikant höher als nach kurativer Kolonkarzinomchirurgie (17.8% vs. 5.5%,  $p < 0.001$ ), während bezüglich des Anteils der systemischen Rezidive (Fernmetastasen) kein signifikanter Unterschied zwischen Kolon- und Rektumkarzinom festzustellen war (14.8% vs. 15.4%;  $p$  n.s.). Unsere Beobachtungen passen damit sehr gut zu den Ergebnissen von Obrand und Gordon. Auch diese Autoren beobachteten beim kurativ operierten Rektumkarzinom signifikant höhere Lokalrezidivraten als nach kurativer Kolonkarzinomoperation (16.7% vs. 5.4%;  $p = 0.0067$ ), während systemische Fernmetastasen beim Kolon- und Rektumkarzinom gleich häufig verteilt waren (13.2% vs. 16.7%;  $p$  n.s.) (Obrand und Gordon 1997).

Das Gesamtüberleben nach kurativer Rektumkarzinomoperation hat sich in den vergangenen Jahrzehnten mit 5-Jahresüberlebensraten zwischen 45% und 65% nur unwesentlich verbessert. Diese schlechten Raten sind insbesondere auf das hohe Risiko der Entwicklung von Lokalrezidiven mit fatalem Einfluss auf das Langzeitergebnis zurückzuführen (Meade et al. 1995; Cohen et al. 1997; Rödel et al. 2000). So beträgt die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten mit lokoregionärem Rezidiv unter 4% und die mediane Überlebensdauer liegt bei 7 Monaten, wobei die Lebensqualität durch die damit verbundene beträchtliche Morbidität zudem massiv eingeschränkt ist (Zimmermann und Molls, 2003; Kreis et al. 2006, S. 179).

Gerade in den beiden letzten Jahrzehnten hat in der operativen Therapie des Rektumkarzinoms jedoch eine revolutionäre Entwicklung stattgefunden (Bruch et al. 2003). So konnte insbeson-

dere eine Senkung der Lokalrezidivraten durch die grundlegenden Arbeiten von Heald *und Ryall* (Heald und Ryall 1986; MacFarlane et al. 1993; Carlsen et al. 1998), Enker *et al.* (Enker et al. 1995) und Moriya *et al.* (Moriya et al. 1997) mit Einführung der „*Total Mesorectal Excision*“ (TME) in die Rektumchirurgie und einer damit erfolgten, verbesserten chirurgischen Technik erzielt werden. In der konventionellen Rektumchirurgie muss von Lokalrezidivraten zwischen 15% und 19% ausgegangen werden (McCall et al. 1995; Heriot und Kumar 2002). Die Etablierung der TME bei Karzinomen im mittleren und unteren Rektumdrittel mit verfeinerten Präparationsmethoden im kleinen Becken und dem Effekt einer besseren lokalen Tumorkontrolle führte während der letzten Jahre jedoch in einigen Zentren zu Langzeitergebnissen mit einer zuverlässigen Senkung der 5-Jahres-Lokalrezidivraten auf unter 10% und tumorspezifischen 5-Jahresüberlebensraten von mehr als 70% bei Patienten mit Rektumkarzinomen im Stadium UICC II und III (Enker et al. 1995; Carlsen et al. 1998; Bruch et al. 2003). Havenga *et al.* zeigten im Rahmen einer Multi-Centerstudie, dass durch die Etablierung von standardisierten Operationsverfahren (TME oder D3-Lymphadenektomie) beim Rektumkarzinom ein um 30% verbessertes tumorspezifisches Überleben ( $p < 0.001$ ) sowie eine um 25% reduzierte Rate an Lokalrezidiven ( $p < 0.001$ ) gegenüber Zentren ohne standardisiertes operatives Vorgehen zu erreichen sind (Havenga et al. 1999). Konhäuser *et al.* berichten sogar von einer Reduktion der Lokalrezidivrate um 38% in einer Klinik mit standardisierter „En bloc-Resektion“ (TME) beim Rektumkarzinom gegenüber einer Klinik ohne standardisierte Operationsverfahren (Konhäuser et al. 1999). Nachteile der TME sind erhöhte Anastomoseninsuffizienzraten, verlängerte Operationszeiten und vermehrte intraoperative Bluttransfusion (MacFarlane et al. 1993). Eine Auswahl bislang vorliegender Langzeitergebnisse mit Lokalrezidiv- und Überlebensraten nach kurativer, totaler mesorektaler Resektion ohne adjuvante Therapie gibt Tabelle 55 auf der folgenden Seite.

Autor	Jahr	Patienten [N]	Lokalrezidivrate [%]	Überlebensrate [%]	
				2-3 Jahre	4-5 Jahre
Enker <i>et al.</i>	1995	246	7.3	-	74.2
Aitken <i>et al.</i>	1996	52	3.0	84.0	-
Arbman <i>et al.</i>	1996	120	8.0	-	68.0 (4 Jahre)
Hill <i>et al.</i>	1998	84	4.0	-	81.0
Heald <i>et al.</i>	1998	405	3.0	-	80.0
Zaheer <i>et al.</i>	1998	514	7.0	-	78.0
Hall <i>et al.</i>	1998	152	11.0	-	68.0
Leong <i>et al.</i>	2000	93	9.5	-	81.0
Tocchi <i>et al.</i>	2001	53	9.0	-	75.0
Law <i>et al.</i>	2001	174	13.8	-	64.0
Kapiteijn <i>et al.</i>	2001	827	8.2	81.8	-
Kneist <i>et al.</i>	2003	81	4.0	91.0 (3 Jahre)	-
Bülow <i>et al.</i>	2003	311	11.0	77.0 (3 Jahre)	-
		Σ = 3112	7.7	81.3	75.8

**Tabelle 55:** Lokalrezidiv- und Überlebensraten nach totaler mesorektaler Exzision (TME) beim Rektumkarzinom. Modifiziert nach Kneist *et al.* (Kneist *et al.* 2003) und Bülow *et al.* (Bülow *et al.* 2003).

In der chirurgischen Klinik Großhadern ist die Lokalrezidivrate nach kurativer Rektumkarzinomoperation während des 13 Jahre umfassenden Beobachtungszeitraums von 1990 bis 2002 beständig gesunken (siehe Abbildung 69, S. 78). Rektumkarzinompatienten wurden im Klinikum Großhadern während dieses Beobachtungszeitraums noch nicht einer (präoperativen) neoadjuvanten Radiochemotherapie zugeführt. Die Durchführung einer (postoperativen) adjuvanten Radiochemotherapie nach dem NCI-Protokoll von 1990 (siehe Tabelle 3, S.21) wurde bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien UICC II und UICC III zwar empfohlen, aber die hierzu im Klinikum Großhadern vorliegenden Daten zur tatsächlichen Anwendung sind unvollständig. Bemerkenswerterweise ist aber gerade mit Einführung der TME in der chirurgischen Klinik Großhadern im Jahre 1996 eine signifikante Reduktion der Lokalrezidivraten nach kurativer Rektumkarzinomresektion von zunächst 24.4% (1990-1994, ohne TME) auf 16.4% (1995-1998, ab 1996 mit TME) ( $p=0.029$ ) und dann noch einmal auf 8.6% (1999-2002, mit TME) ( $p=0.018$ ) zu verzeichnen, während die Indikation zur postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie in diesem Zeitraum nahezu unverändert blieb. Vor allem die im letzten Abschnitt des Beobachtungszeitraumes (1999-2002) ermittelte Lokalrezidivrate von 8.6%, bei der eine große Auswirkung der Einführung der Operationstechnik der TME schon zu erwarten ist, paßt sehr gut zu den berichteten einstelligen Lokalrezidivraten nach kurativer totaler mesorektaler Resektion (TME) in Tabelle 55. Aus den genannten Gründen ist die signifikante Reduktion der Lokalrezidivraten nach kurativer Rektumkarzinomchirurgie in der chirurgischen Klinik Großhadern um fast 16% von zunächst 24.4% (1990-1994) auf 8.6% (1999-2002) ( $p<0.001$ ) neben der Durchführung einer postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie insbesondere auf die Einführung der TME im Jahre 1996 als standardisiertes onkologisches Resektionsverfahren

beim Rektumkarzinom zurückzuführen. Zahlreiche Zentren berichten analog zur im Klinikum Großhadern erzielten Reduktion der Lokalrezidivrate nach Einführung der TME ebenfalls von signifikant niedrigeren Raten lokaler Rezidive seit Anwendung der TME ohne eine zusätzliche adjuvante Therapie (Kapiteijn et al. 2002; Vironen et al. 2002; Wibe et al. 2002; Kneist et al. 2003). Exemplarisch hierfür stehen die Ergebnisse zweier schwedischer Studien. So geben Dahlberg *et al.* eine Reduktion der Lokalrezidivrate von 14% (ohne TME) auf 5% (mit TME) an (Dahlberg et al. 199). Arbman *et al.* berichten von einem Rückgang der Lokalrezidivrate von 14% (ohne TME) auf 6% (mit TME) nach kurativer Rektumkarzinomresektion.

Lippert und Gastinger bestätigten in einer Qualitätssicherungsstudie unter Einschluss von 309 Kliniken aller Versorgungsstufen in Deutschland an einem Kollektiv von 16 983 Rektumkarzinompatienten die TME ohne neoadjuvante Therapie als einen von anderen Parametern wie UICC-Tumorstadium (UICC 1997), Patientengeschlecht, Tumorgrading und Exstirpationsfrequenz unabhängigen prognostischen Faktor. Diese Autoren ermittelten für Patienten, die nicht nach dem onkochirurgischen Prinzip der TME operiert wurden, ein 1.2-fach erhöhtes Risiko für Lokalrezidive mit damit einhergehender verkürzter Gesamtüberlebensrate gegenüber Patienten mit TME ( $p=0.016$ ) (Lippert und Gastinger 2006). Lippert und Gastinger zeigten aber auch, dass in Deutschland trotz der beeindruckenden und seit mehreren Jahren publizierten Ergebnisse an Versorgungszentren nach TME im Erfassungszeitraum von 200 bis 2001 bei 20 % der Patienten, die in kurativer Intention an einem Rektumkarzinom operiert wurden, auf die Durchführung einer TME verzichtet worden war. Dies und die von diesen Autoren an Kliniken aller Versorgungsstufen ermittelte 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 15 % nach radikaler, kurativer Rektumkarzinomresektion ist damit verglichen mit den Ergebnissen kontrollierter Studien an Versorgungszentren Ausdruck der noch bestehenden Defizite in der flächendeckenden Versorgung dieses Patientenlientels in Deutschland (Lippert und Gastinger 2006).

In unserer Auswertung wurde im univariaten Log-Rank-Test allerdings unter Berücksichtigung nicht nur der lokalen, sondern aller lokalen und/oder systemischen Rezidive auch eine signifikante Abhängigkeit des tumorfreien Überlebens nach kurativer Rektumkarzinomresektion von der Durchführung der Operation im jeweiligen Operationszeitraum (1990-1994, 1995-1998 oder 1999-2002) ermittelt (Log Rank 0.0277). Die multivariate Analyse konnte den jeweiligen Operationszeitraum jedoch nicht als unabhängigen Risikofaktor für das tumorfreie Überleben und die Entwicklung einer lokalen und/oder systemischen Progression nach kurativer Rektumkarzinomresektion darstellen ( $p$  n.s.).

Unsere eigenen sowie die Ergebnisse anderer Studien, die eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate mit Einführung der TME als standardisierten Eingriff beim Rektumkarzinom belegen (Enker et al. 1995; Aitken et al. 1996; Heald et al. 1998; Kneist et al. 2003; Bülow et al. 2003), zeigen, dass in der kolorektalen Chirurgie aktuell vorherrschende, Operationsverfahren und -techniken immer auch im Hinblick auf Veränderungen und Verbesserungen zur Erreichung besserer Ergebnisse kritisch zu überdenken und zu hinterfragen sind.

Da die Rektumchirurgie und insbesondere die Durchführung der TME technisch schwierig und anspruchsvoll sind, kommt dem Operateur eine große Bedeutung für die Langzeitergebnisse nach kurativer Rektumkarzinomoperation zu (Martling et al. 2002; Lehnert et al. 2004). So wurde in retrospektiven und prospektiven Analysen neben dem Tumorstadium als wesentlichem Prognoseparameter, auch der Chirurg als ein präoperativ zu erhebender, statistisch unabhängiger Risikofaktor für die Tumorprogression und das Langzeitüberleben nach kurativer Rektumkarzinomresektion nachgewiesen (Hermanek et al. 1994; Porter et al. 1998; Wannemacher und Herfarth 2000; Stocchi et al. 2001). Insbesondere die Lokalrezidivrate variierte in Abhängigkeit vom Operateur zwischen 4% und 55% und die 5-Jahresüberlebensrate schwankte zwischen 46% und 79% (Hermanek et al. 1994). Der Chirurg kann vor allem durch das Vermeiden introperativer Tumorzellaussaat bei iatrogenen Tumorperforation oder Tumorzinzision (Zirngibl et al. 1990; Porter et al. 1998) sowie durch komplette Entfernung des Mesorektums mit scharfer Präparation im kleinen Becken (TME) die Lokalrezidivraten wesentlich beeinflussen (Zirngibl et al. 1990; McCall und Wattchow 1997).

Dabei spielt die spezielle Ausbildung des Chirurgen eine wesentliche Rolle. Die *Stockholm Colorectal Cancer Study Group* (SCCSG) berichtet von signifikant besseren 5-Jahres-Lokalrezidivraten und tumorspezifischen 5-Jahresüberlebensraten durch ein zur Einführung der TME im Jahre 1994 gestartetes und bis 1997 durchgeführtes, spezielles Schulungsprogramm für Chirurgen („the TME project“) (Martling et al. 2005). Dadurch ließen sich im Vergleich zu zwei von der SCCSG früher durchgeführten, prospektiven Studien (Stockholm I Trial, Cedermark et al. 1995; Stockholm II Trial, Martling et al. 2001) die 5-Jahres-Lokalrezidivraten von 22% und 19% signifikant auf 8% ( $p < 0.001$ ) senken und die tumorspezifischen 5-Jahresüberlebensraten von jeweils 66% signifikant auf 77% ( $p < 0.001$ ) steigern (Martling et al. 2005). Dorrance *et al.* konnten den Zusammenhang zwischen spezieller Ausbildung und Lokalrezidivrate sogar in einer multivariaten Analyse darstellen. Diese Arbeitsgruppe zeigte, dass das Lokalrezidivrisiko nach kurativer Rektumkarzinomresektion bei Allgemeinchirurgen 3.4-fach höher ist als bei speziell ausgebildeten „kolorektalen Chirurgen“ (Dorrance et al. 2000).

Neben der speziellen Ausbildung scheint aber auch die Eingriffshäufigkeit des Operateurs und die behandelnde Klinik wichtig. So wird seit Einführung der TME diskutiert, ob die mit der TME-Technik erzielbaren niedrigen Lokalrezidivraten und guten Langzeitergebnisse nur in spezialisierten Zentren mit hohen Fallzahlen („hospital volume“) und nur von spezialisierten Chirurgen mit einer bestimmten Eingriffshäufigkeit („surgeon volume“) zu erreichen sind (Luna-Pérez et al. 1999; Harmon et al. 1999; Hermanek et al. 2000; Wibe et al. 2005).

Martling *et al.* verglichen bei 652 Patienten die Lokalrezidivraten der Patienten, die von einem „High-volume team“ (mindestens einer der beiden operierenden Chirurgen führte mehr als 12 Rektumeingriffe (TME) pro Jahr durch) operiert wurden mit denen der Patienten, die von einem „Low-volume team“ (keiner der beiden operierenden Chirurgen führte mindestens 12 Rektumeingriffe (TME) pro Jahr durch) operiert wurden. Dabei war die Lokalrezidivrate bei

von einem „High-volume team“ im Vergleich zu von einem „Low-volume team“ operierten Patienten signifikant niedriger (4% vs. 10%,  $p=0.02$ ). Auch die Fernmetastasenrate war bei von einem „High-volume team“ operierten Patienten niedriger als bei von einem „Low-volume team“ Operierten, allerdings war der gefundene Unterschied nicht signifikant (16% vs. 19%;  $p$  n.s.) (Martling et al. 2002). Eine andere Arbeitsgruppe stellte fest, dass die Lokalrezidivrate umso niedriger ist, je mehr Rektumkarzinome ein Chirurg pro Jahr operiert und je länger er schon spezialisiert chirurgisch tätig ist (Holm et al. 1997). Wibe *et al.* analysierten in einer prospektiven Multicenter-Studie die Langzeitergebnisse von 3388 Patienten, die in Norwegen kurativ wegen eines Rektumkarzinoms operiert wurden. Diese Autoren fanden bei Patienten, die in Kliniken, in der die jährliche Anzahl der Rektumeingriffe mindestens 30 betrug, signifikant niedrigere 5-Jahres-Lokalrezidivraten (9.2% vs. 17.5%;  $p=0.003$ ) und ein 1.9-fach niedrigeres Lokalrezidivrisiko ( $p=0.023$ ) im Vergleich zu Patienten, die in Kliniken mit jährlichen Fallzahlen unter 10 operiert wurden (Wibe et al. 2005). Im Gegensatz dazu geben Dowdall *et al.* an, dass auch zwar gut in der TME-Technik geschulte, aber nicht auf die Rektumchirurgie spezialisierte Allgemeinchirurgen, an nicht spezialisierten Kliniken, wo Rektumeingriffe nur 1% der jährlichen Gesamtoperationen ausmachen, vergleichbar gute Ergebnisse mit geringen Fallzahlen (weniger als 15 Rektumeingriffe im Jahr pro Chirurg) erreichen können (3-Jahres-Lokalrezidivrate 3%; 5-Jahresüberlebensrate 67%) (Dowdall et al. 2002).

Die deutsche *Studiengruppe Kolorektales Karzinom* (SGKRK) hat die Aspekte spezielle Ausbildung, behandelnde Klinik und Eingriffshäufigkeit des Chirurgen eingehend untersucht und bestätigte abschließend sowohl die behandelnde Klinik als auch den Operateur als unabhängige prognostische Faktoren für das lokale Rezidiv und für das Langzeitüberleben nach kurativer Rektumkarzinomchirurgie (Hermanek et al. 1999). Demnach kann in der Rektumchirurgie durch die Auswahl eines speziell geschulten, erfahrenen Chirurgen, der eine bestimmte jährliche Eingriffshäufigkeit vorweisen kann, sowie durch Durchführung der Operation in einer Klinik mit jährlich hohen Fallzahlen, bereits präoperativ das Risiko einer postoperativen lokalen Progression reduziert und damit das Langzeitüberleben verbessert werden.

Das Universitätsklinikum Großhadern ist unter anderem auch ein spezialisiertes Versorgungszentrum für das kolorektale Karzinom. Im Beobachtungszeitraum von 1990-2002 wurden in der chirurgischen Klinik Großhadern jährlich im Durchschnitt 132 kurativ intendierte, kolorektale Karzinomeingriffe, darunter im Schnitt 54 kurative Rektumkarzinomoperationen pro Jahr, durchgeführt. Die vorliegende Auswertung konnte nach kurativer Kolonkarzinomchirurgie keine signifikante Abhängigkeit des tumorfreien Überlebens vom Operateur zeigen (Log Rank n.s.). Dies bestätigt die Ergebnisse von Read *et al.*, die nach kurativer Kolonkarzinomresektion ebenso keinen signifikanten Einfluss des Chirurgen auf die Lokalrezidivrate angeben ( $p=0.5$ ) (Read et al. 2002). Nach kurativer kolorektaler (Log Rank  $<0.001$ ) und Rektumkarzinomoperation (Log Rank 0.0182) zeigte sich jedoch eine signifikante Abhängigkeit des tumorfreien Überlebens vom Chirurgen im univariaten Log-Rank-

Test. Damit wurde belegt, dass der Chirurg signifikant die Entwicklung von lokalen und/oder systemischen Rezidiven nach kurativer kolorektaler und Rektumkarzinomoperation beeinflusst. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde der Chirurg aber weder als statistisch unabhängiger Risikofaktor für das tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler (p n.s.) noch nach kurativer Rektumkarzinomresektion (p n.s.) identifiziert. Damit kann im Klinikum Großhadern der Chirurg nicht als isolierter, wechselwirkungsfreier Risikofaktor für das tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler oder Rektumkarzinomresektion angesehen werden, sondern muss als von anderen ermittelten Einflussfaktoren für das tumorfreie Überleben wie zum Beispiel der Primärtumorlokalisation oder dem UICC-Tumorstadium (UICC 1997) abhängiger Risikofaktor betrachtet werden. Dies erscheint für die klinische Praxis plausibel, da zum Beispiel Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen der Stadien UICC II und UICC III im Klinikum Großhadern nur vom Chefarzt sowie Oberärzten und Fachärzten, also Ärzten in fortgeschrittener Ausbildung, operiert werden und somit gerade beim Rektumkarzinom der Risikofaktor für das tumorfreie Überleben Chirurg unter anderem eben zum Beispiel auch vom Risikofaktor UICC-Tumorstadium (UICC 1997) abhängt.

Des Weiteren lagen für die vorliegende Analyse zwar Angaben zum Status des operierenden Chirurgen (Chef-, Ober-, Fach- oder Assistenzarzt), jedoch keine Angaben zur Eingriffshäufigkeit des jeweiligen Operators vor. Eine Auswertung unter Berücksichtigung der genauen Eingriffshäufigkeit des jeweiligen Operators konnte demnach nicht vorgenommen werden. Im Universitätsklinikum Großhadern kann jedoch als einem Versorgungszentrum für das kolorektale Karzinom neben einer hochspezialisierten Ausbildung der Chirurgen von einer ungefähren Mindestanzahl von jährlich 12 durchgeführten Rektumeingriffen pro Ober-, Fach- und Chefarzt ausgegangen werden.

Eine neue präoperative Therapieoption beim Rektumkarzinom ist die schon erwähnte neoadjuvante Radiochemotherapie, die vor allem bei den lokal fortgeschrittenen Tumorstadien UICC II und UICC III befürwortet wird (Rödel et al. 2000; Onaitis et al. 2001). Für die neoadjuvante Radiochemotherapie gibt es derzeit noch keine einheitlichen Therapieschemata. Diskutiert wird insbesondere über Art der die präoperative Radiotherapie begleitenden chemotherapeutischen Substanzen, deren Applikationsmodus sowie die zeitliche Zuordnung der verwendeten Substanzen zur Radiotherapie. In Studien wird von 5-Fluorouracil (5-FU) als geeignetester Substanz zur neoadjuvanten wie adjuvanten Therapie ausgegangen. Darüber hinaus werden neue neoadjuvante Kombinationstherapien mit Substanzen, die ihre Effektivität im palliativen Einsatz beim hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom bewiesen haben wie Capecitabine (orale 5-FU-Prodrugs) (Dunst et al. 2002; Kim et al. 2002), Cisplatin (Valentini et al. 1999), Oxaliplatin (Gérard et al. 2003) und monoklonale Antikörper wie Raltitrexed (Valentini et al. 2001), getestet (Zimmermann und Molls 2003). Der zeitliche Abstand zwischen präoperativer neoadjuvanter Radiochemotherapie und Operation zur optimalen präoperativen Tumorremission beträgt nach François *et al.* (François et al. 1999) 4-8

Wochen (Kreis et al. 2006, S.176). Kürzere Intervalle (z.B. Operation innerhalb 1 Woche nach Radiochemotherapie) bewirken keine Verkleinerung des Tumors, aber vor allem eine Devitalisierung der Tumorzellen, so dass eine intraoperative Verschleppung zu weniger pelvinen oder peritonealen Abtropfmetastasen führt (Zimmermann und Molls 2003). Hervorzuheben ist, dass die Indikationsstellung für die neoadjuvante Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom in verschiedenen Zentren sehr unterschiedlich ist (Onaitis et al. 2001; Luna-Pérez et al. 2001). Des Weiteren fehlt bislang auch weiterhin der Beweis besserer Langzeitergebnisse gegenüber der konventionellen postoperativen Radiochemotherapie durch eine randomisierte Multicenter-Studie. Eine retrospektive Analyse deutet sogar darauf hin, dass auch mit der postoperativen adjuvanten Therapie vergleichbare Ergebnisse erzielbar sind. Die mit der neoadjuvanten Radiochemotherapie erzielten Langzeitergebnisse sind daher nur eingeschränkt zu beurteilen (Stryker et al. 1996).

Eine 2004 publizierte, randomisierte Studie der *German Rectal Cancer Study Group* an 402 Patienten belegt jetzt signifikante Vorteile der präoperativen neoadjuvanten gegenüber der postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (Sauer et al. 2004). Diese Autoren beschreiben neben weniger Diarrhöen (12% vs. 18%) und weniger Anastomoseninsuffizienzen (4% vs. 12%) auch signifikant weniger Lokalrezidive in allen drei Rektumdritteln (6% vs. 13%) nach neoadjuvanter im Vergleich zu adjuvanter Radiochemotherapie (Sauer et al. 2004). Komplette Tumorremission nach neoadjuvanter Radiochemotherapie von lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen wird bei 10% bis 30% der Patienten beobachtet (Cooper et al. 2000; Molls 2001). So fanden Brown *et al.* in einer Studie an 89 Patienten mit neoadjuvant behandeltem Rektumkarzinom eine komplette histopathologische Remission bei 21 Patienten (24%). Trotz eindeutigen Trend war das tumorspezifische 5-Jahresüberleben dieser Patienten aber nicht signifikant besser als bei Patienten ohne komplette Remission (95% vs. 74%; Log Rank n.s.) (Brown et al. 2003). Durch die Kombination von präoperativer Radiochemotherapie und TME konnten Kapiteijn *et al.* in einer Multicenter-Studie mit 1861 Patienten eine Reduktion der 2-Jahres-Lokalrezidivrate von 8% (nur TME) auf 2% ( $p < 0.001$ ) belegen (Kapiteijn et al. 2001). Die Arbeitsgruppe um Peeters *et al.* erreichte durch die Kombination von neoadjuvanter Kurzzeitbestrahlung mit insgesamt  $5 \times 5$  Gy über 5-7 Tage und anschließender TME eine signifikante Verringerung der Lokalrezidivrate von 10.9% (nur TME) auf 5.6% ( $p < 0.001$ ) (Peeters et al. 2007). Ein signifikanter Unterschied in der 5-Jahresüberlebensrate ergab sich trotz der signifikanten Reduktion der Lokalrezidivrate jedoch nicht (neoadjuvante Radiatio plus TME 63.5% vs. 64.2% (nur TME),  $p$  n.s.).

In Ermangelung einer randomisierten Multicenterstudie, die bessere Langzeitergebnisse einer neoadjuvanten Radiochemotherapie gegenüber der konventionellen adjuvanten Radiochemotherapie beweist, muss derzeit noch auf die gesicherten Daten zur postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie zurückgegriffen werden. Diese wurde vor allem durch Studien wie die der GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group 1985) und Tveit *et al.* (Tveit et al. 1997) mit dem

Nachweis der signifikanten Senkung der Lokalrezidivraten (GITSG 11% vs. 24%,  $p=0.008$ ; Tveit et al. 12% vs. 30%;  $p=0.01$ ) und der signifikanten Verbesserung des 5-Jahresüberlebens (GITSG 95% vs. 46%,  $p=0.007$ ; Tveit et al. 64% vs. 50%;  $p=0.05$ ) gegenüber einer unbehandelten Kontrollgruppe als Standardtherapie für Rektumkarzinome der Stadien UICC II und UICC III etabliert (Folprecht und Köhne 2004). Auch in Deutschland wird noch die postoperative Radiochemotherapie als Standard für Rektumkarzinome des unteren und mittleren Drittels der Stadien UICC II und UICC III von der Deutschen Krebsgesellschaft empfohlen (Junginger 2002; Folprecht und Köhne 2004). Bei Rektumkarzinomen des oberen Drittels empfiehlt die Deutsche Krebsgesellschaft in Ermangelung randomisierter Studien eine adjuvante Behandlung analog zu Patienten mit Kolonkarzinom (siehe S. 15) (Junginger 2002). Die Autoren des Manuals „*Gastrointestinale Tumoren*“ (Tumorzentrum München) empfehlen schon jetzt die neoadjuvante Radiochemotherapie für Rektumkarzinome im Stadium UICC II und UICC III des mittleren und unteren Drittels (Kreis et al. 2006, S. 177). Andere Autoren diskutieren sogar, nicht zuletzt aufgrund der Beobachtung, dass bei Low-risk-Karzinomen des unteren Rektumdrittels und bei Infiltration des äußeren Drittels der Submukosa vermehrt Lymphknotenmetastasen vorhanden sind, die neoadjuvante Radiochemotherapie in die Therapie des frühen Rektumkarzinoms (T1-T2) gegebenenfalls auch nach lokaler chirurgischer Excision von T1-Tumoren zu integrieren (Nascimbeni et al. 2002; Hünnerbein und Schlag 2007).

Insgesamt zeigen die vorgestellten Ergebnisse, dass die Kombination unterschiedlicher Therapieoptionen beim Rektumkarzinom zu einer beachtlichen Prognoseverbesserung beitragen kann. Ob die neoadjuvante Radiochemotherapie insbesondere durch die Verbesserung der Lokalrezidivraten auch zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten beitragen kann, ist derzeit jedoch noch unklar. So ist bekannt, dass die präoperative Radiochemotherapie durch akute oder chronische Nebenwirkungen wie vor allem die präoperative Schädigung des Dünndarms die Mortalität erhöhen und damit die Überlebensraten ungünstig beeinflussen kann (Cedermark 1990; Lehnert et al. 1998, Colorectal Cancer Collaborative Group 2001). Ferner wird das Gesamtüberleben beim Rektumkarzinom hauptsächlich durch die systemische Fernmetastasierung determiniert (Koen et al. 2007). Durch neue Bestrahlungstechniken (Mehrfeldertechnik, Lagerung des Patienten in Bauchlage auf einem Lochbrett zur Dünndarmverlagerung) lassen sich schädliche Nebenwirkungen aber zunehmend minimieren (Gallagher et al. 1986; Pahlman Swedish Rectal Cancer Trial. 1997). Kienle *et al.* zeigten, dass nach neoadjuvanter Radiochemotherapie signifikant weniger abgeschilferte vitale Tumorzellen in der Zirkulation (40% vs. 56%) beziehungsweise im Knochenmark (17% vs. 33%) nachweisbar sind als bei Patienten ohne neoadjuvante Therapie (Kienle et al. 2003). Aufgrund dieser und der guten lokalen Ergebnisse rückt in Zukunft auch die Frage nach Beeinflussung der metachronen Fernmetastasierung durch die neoadjuvante Radiochemotherapie noch stärker in den Vordergrund (Zimmermann und Molls 2003).

Bei der vorliegenden Analyse der Einflussfaktoren auf die Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie wurde auch das Patientenalter als möglicher Risikofaktor untersucht. Die Weltbevölkerung war noch nie so alt wie heute. Die Region mit der ältesten Bevölkerung und dem schnellsten Alterungsprozeß auf der Welt ist Europa (Osterkamp 2005). In Deutschland betrug der Anteil der über 65-Jährigen im Jahre 2000 etwa 17% (14 Millionen) und in einer Prognose hat das Statistische Bundesamt den Anteil der über 65-Jährigen für das Jahr 2050 in Deutschland auf knapp 30% (23 Millionen) bei einer Gesamtbevölkerung von 75 Millionen sowie den Anteil der über 80-Jährigen auf 12% (9 Millionen) geschätzt (Statistisches Bundesamt 2003; Osterkamp 2005). Im Jahre 1998 betrug das durchschnittliche Sterbealter der Deutschen bei Frauen bereits 80.5 und bei Männern 74.4 Jahre (Federal Statistical Office Germany 2000). Bedingt durch den stetig wachsenden Anteil älterer Menschen (60 Jahre und älter) und Hochbetagter (über 80 Jahre) an der Gesamtbevölkerung Nordamerikas und Westeuropas sowie der höheren Inzidenz gastrointestinaler Karzinome bei älteren Menschen kommt es folglich auch zur Zunahme „alter“ Patienten (60 Jahre und älter) mit kolorektalen Karzinomen (Houry et al. 1994; Kruschewski et al. 2002). Während noch bis vor etwa 50 Jahren die Abdominalchirurgie für ältere Patienten als sehr gefährlich galt (Brooks 1937; Rankin und Johnson 1939) wird heute beim kolorektalen Malignom bei älteren Patienten das gleiche chirurgische Vorgehen wie bei jüngeren Patienten befürwortet (Payne et al. 1986; Spivak et al. 1996). Außerdem spielte bisher das chronologische Alter bei der Risikoeinschätzung für die Durchführung einer Operation neben der Dringlichkeit, der Komorbidität, der Anästhesie und der notwendigen Intensivbehandlung eine vorrangige Rolle. Da sich jedoch in den letzten Jahren die Operationstechniken, die Anästhesie sowie die intensivtherapeutischen Möglichkeiten ständig verbessert haben, wird die Gewichtung des chronologischen Patientenalters bei der Indikationsstellung zu großen onkologischen Eingriffen gegenwärtig neu überdacht (Senninger und Anthoni 2005). Zahlreiche Arbeitsgruppen untersuchten das Patientenalter im Hinblick auf die Kurz- und Langzeitprognose nach kurativer Resektion maligner Erkrankungen des Kolons und des Rektums (Payne et al. 1986; Morel et al 1989; Mulcahy et al. 1994; Houry et al. 1994; Edna und Bjerkeset 1998; Barrier et al. 2003; Lemmens et al. 2005). Besondere Berücksichtigung fand dabei der Zusammenhang zwischen Patientenalter, damit einhergehender Morbidität und der Mortalitätsrate nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion. Da 75% der Patienten mit kolorektalem Malignom 65 Jahre und älter sind (Coleman et al. 1991) haben eine Vielzahl der Betroffenen neben der kolorektalen Karzinomerkrankung aufgrund ihres Alters chronische Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) wie vor allem kardiovaskuläre, respiratorische und Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus) (De Marco et al. 2000). Diese Komorbiditäten fließen bei der präoperativen Einschätzung des Operationsrisikos anhand der Klassifikation des körperlichen Zustands nach der American Society of Anesthesiologists (ASA-Klassifikation; ASA I - ASA V) (Owens et al. 1978) mit in die Entscheidung zur Operation ein.

Viele Studien gelangen zu dem Ergebnis, dass die kolorektale Karzinomchirurgie bei älteren Patienten mit einer im Vergleich zu jüngeren Patienten signifikant höheren Mortalitätsrate assoziiert ist (Boyd et al. 1980; Greenburg et al. 1985; Edna und Bjerkeset 1998; Violi et al. 1998). Generell wird von Mortalitätsraten von 6 bis 20% bei älteren Patienten (älter 65 Jahre) nach kurativer kolorektaler Karzinomoperation berichtet (Greenburg et al. 1985, Payne et al. 1986; Irvin 1986; Spivak et al. 1996; Edna und Bjerkeset 1998). Edna und Bjerkeset stellten in einer retrospektiven Studie an 503 Patienten eine mit dem Alter signifikant zunehmende Mortalität innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage nach kurativer kolorektaler Karzinomoperation fest. Dabei betrug die Mortalitätsrate der unter 65-Jährigen 0.7%, die der 65-79-Jährigen 6% und die der über 80-Jährigen 16% ( $p < 0.001$ ) (Edna und Bjerkeset 1998). Barrier et al. fanden jedoch in einer aktuelleren Studie keine signifikanten Unterschiede der Mortalitätsraten innerhalb der ersten 30 Tage nach kurativer Rektumkarzinomoperation zwischen über und unter 80-Jährigen (8% vs. 4%;  $p$  n.s.). Insgesamt zeigten sich bei dem von Barrier et al. untersuchten Kollektiv in der Gruppe der über 80-Jährigen aber signifikant mehr Patienten, die mit hohen ASA-Klassen (ASA III und IV) klassifiziert und die notfallmäßig operiert wurden als bei den unter 80-jährigen Patienten (ASA III und IV: 33% vs. 16%;  $p < 0.001$ ) (Notfalloperation: 20% vs. 7%,  $p < 0.001$ ). Der Zusammenhang zwischen präoperativem Gesundheitszustand und postoperativer Mortalität (Bader 1986; Morel et al. 1989; Hosking et al. 1989) ist genauso wie die niedrigere Mortalitätsrate nach elektiver Operation (Boyd et al. 1980; Irvin 1986; Waldron et al. 1986; Spivak et al. 1996; Lehnert et al. 2002) hinlänglich nachgewiesen worden. So konnten Barrier et al. nach Stratifizierung der Patienten nach der ASA-Klasse und der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff in der multivariaten Analyse keine signifikanten Unterschiede der Mortalitätsraten zwischen unter und über 80-Jährigen belegen. Es zeigten sich auch keine signifikant schlechteren krankheitsspezifischen 5-Jahresüberlebensraten der über 80-Jährigen im Vergleich zu den unter 80-Jährigen nach kurativer Rektumkarzinomresektion (50% vs. 59%; Log Rank n.s.). Damit zeigten Barrier et al., dass die Langzeitprognose für über 80-jährige Patienten mit Rektumkarzinom nicht signifikant schlechter als für unter 80-Jährige ist und dass das chronologische Patientenalter für sich alleine keinen Risikofaktor für die postoperative Mortalität darstellt. Vielmehr gelangen diese Autoren zu dem Schluss, dass das chronologische Patientenalter erst in Verbindung mit aus präexistenten Komorbiditäten resultierender, höherer ASA-Klassifizierung („biologisches Patientenalter“) und der Durchführung der Operation als Notfalleingriff das postoperative Mortalitätsrisiko erhöht. Auch andere Autoren wie Houry et al. belegten bei über 80-jährigen Patienten eine altersunabhängige aber von den präexistenten Komorbiditäten (ASA-Klassifizierung) signifikant beeinflusste Mortalitätsrate ( $p = 0.05$ ) nach kurativer kolorektaler Karzinomoperation (Houry et al. 1994). Ebenso identifizierten Hosking et al. in uni- und multivariaten Analysen bei über 90-jährigen eine signifikante Abhängigkeit der Kurz- (innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage) und Langzeitmortalität nach chirurgischen Eingriffen von der ASA-

Klasse ( $p < 0.001$ ) (Hosking et al. 1989). Auch Arbeitsgruppen wie die um Mulcahy und um Payne bestätigen, dass ältere Patienten (älter 65 Jahre) keine signifikanten Nachteile im tumorbedingten (krankheitsspezifischen) Überleben nach kurativer Resektion kolorektaler Malignome haben. So fanden sich nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie keine signifikanten Unterschiede im krankheitsspezifischen 5-Jahresüberleben zwischen über und unter 70-jährigen (59% vs. 68%; Log Rank n.s.; Mulcahy et al. 1994) und zwischen über und unter 75-jährigen Patienten (50% vs. 55%; Log Rank n.s.; Payne et al. 1986).

Auch für das rezidivfreie Überleben nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie konnten die meisten der Studien das chronologische Patientenalter nicht als Risikofaktor darstellen (Griffin et al. 1987; Pellicier et al. 1993; Obrand und Gordon 1997; Kraemer et al. 2001; Read et al. 2002). So zeigten zum Beispiel Kraemer *et al.* in einer retrospektiven Analyse der Nachsorgedaten eines mit der Größe des in dieser Dissertationsschrift untersuchten ( $N=1713$ ), vergleichbaren Kollektivs von 2088 Patienten, daß das chronologische Patientenalter allein keinen signifikanten Risikofaktor für metachrone, lokale und/oder systemische Tumorrezidive nach kurativer Resektion kolorektaler Malignome darstellt (Kraemer et al. 2001). Diese Arbeitsgruppe stellte bei ihren Studienpatienten zwischen den Altersgruppen der unter 40-Jährigen, der 41 bis 60-Jährigen, der 61 bis 80- und der über 81-Jährigen keine signifikanten Unterschiede im tumorfreien Überleben nach kurativer Resektion maligner Tumoren des Kolons oder Rektums fest (Log Rank n.s.). Auch die Studie von Obrand *und Gordon* belegt eine altersunabhängige Entwicklung von Tumorrezidiven nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion (Obrand und Gordon 1997). Nur einige wenige Autoren konnten das Patientenalter als unabhängigen Risikofaktor für das tumorfreie Überleben nach kurativer Resektion des kolorektalen Malignoms identifizieren (Bentzen et al. 1992; Deans et al. 1994). Unsere epidemiologischen Untersuchungen am Patientengut des Klinikums Großhadern, belegen die postulierten Studienergebnisse, wonach das Patientenalter allein keinen Risikofaktor für Rezidive nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie darstellt (Griffin et al. 1987; Pellicier et al. 1993; Obrand und Gordon 1997; Kraemer et al. 2001; Read et al. 2002). So stellten wir zwar unter Berücksichtigung des Altersmedians in einer Subgruppenanalyse bei Patienten jünger oder gleich 67 Jahre ( $N=915$ ; 53.4%) mit 27.9% ( $N=255$ ) im Vergleich zu älteren Patienten über 67 Jahre ( $N=798$ ; 46.6%) mit 23.1% ( $N=184$ ) eine signifikant höhere Progressionsrate nach kolorektaler Karzinomresektion fest ( $p < 0.05$ ). Die Kaplan-Meier-Analyse belegte jedoch keine signifikanten Unterschiede im tumorfreien Überleben nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie zwischen diesen beiden Altersgruppen (Log Rank n.s.). Auch zwischen Patienten der Altersgruppen der unter oder 40-Jährigen, der 41 bis 60-Jährigen, der 61 bis 80 und der über 81-Jährigen fanden wir analog zur Studie von Kraemer *et al.* (Kraemer et al. 2001) keine signifikanten altersabhängigen Unterschiede im tumorfreien Überleben nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion (Log Rank jeweils n.s.).

Aufgrund unserer und der Ergebnisse anderer Arbeiten einer altersunabhängigen Entwicklung lokaler und/oder systemischer Rezidive nach kurativer Resektion von Karzinomen des Kolons oder Rektums (Griffin et al. 1987; Pellicier et al. 1993; Obrand und Gordon 1997; Kraemer et al. 2001; Read et al. 2002) sowie der vielfach belegten guten Langzeitprognose nach kolorektaler Karzinomchirurgie bei älteren (älter 65 Jahre) (Payne et al. 1986; Mulcahy et al. 1994; Barrier et al. 2003) Patienten, darf die Einschätzung des Operations- und Rezidivrisikos mit der daraus resultierenden Entscheidung zur chirurgisch-onkologischen Karzinomresektion niemals nur allein vom chronologischen Patientenalter abhängen. Stattdessen muss die Entscheidung zur radikalen, kolorektalen Karzinomresektion vielmehr nach den präexistenten Komorbiditäten wie vor allem bei steigendem Alter gehäuft vorliegenden kardiovaskulären, respiratorischen und Erkrankungen des Stoffwechsels (Diabetes mellitus), also vielmehr nach dem präoperativen, biologischen Patientenalter (ASA-Klassifizierung) erfolgen (Houry et al. 1994; Barrier et al. 2003; Senninger und Anthoni 2005). Dies erscheint nicht zuletzt deswegen sinnvoll, da gegenwärtig ein 90-Jähriger in Deutschland eine Lebenserwartung von 5-Jahren, ein 80-Jähriger von 8 Jahren und ein 70-Jähriger von 15 Jahren hat (Senninger und Anthoni 2005).

Einige Arbeitsgruppen geben einen geschlechtsabhängigen Unterschied in der Entwicklung von lokalen und/oder systemischen Rezidiven nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion an (Verschueren et al. 1997; McMillan et al. 1995; Nozoe et al. 2000; Nielsen et al. 2001; McMillan et al. 2002). In unserer epidemiologischen Studie wurde deshalb auch das Patientengeschlecht als möglicher, bereits präoperativ zu erhebender Einflussfaktor auf die Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie analysiert. Das Gesamtrisiko im Laufe des Lebens an einem Malignom zu erkranken beträgt bei Männern fast 45% und bei Frauen 38% (Jemal et al. 2003). Neben dieser unterschiedlichen Verteilung des Lebenszeitrisikos für die Entstehung von malignen Erkrankungen wurde das Geschlecht in einigen Arbeiten über die Langzeitergebnisse nach operativer Therapie auch als unabhängiger Prognoseparameter mit signifikanten Vorteilen für weibliche Patienten ermittelt (Chapuis et al. 1985; Petrek et al. 1985; Griffin et al. 1987; Kune et al. 1990; Wolters et al. 1996; Wichmann et al. 2001). Beim kolorektalen Karzinom stellten zum Beispiel Wolters et al. eine 5-Jahresüberlebensrate von 55% bei Frauen gegenüber 44% bei Männern fest (Wolters et al. 1996). In unserer Arbeit zur Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion betrug die 5-Jahresüberlebensrate bei Männern 65.5% und bei Frauen 71.7% (p n.s.) Ähnlich gute Ergebnisse im Langzeitüberleben werden auch von anderen Arbeitsgruppen beobachtet (Rödel et al. 2000). Dabei resultieren die guten Ergebnisse dieser Arbeitsgruppen und der vorliegenden Arbeit vor allem daraus, dass nur die Überlebensdaten von Patienten mit histologisch gesicherter kurativer Resektion (R0) ausgewertet wurden, während andere Autoren, die schlechtere Ergebnisse im Langzeitüberleben beobachteten, auch das Überleben von Patienten nach palliativer Operation mit in die Überlebensanalyse aufnahmen.

Wichmann *et al.* fanden in ihrer Studie an 894 Patienten signifikante Vorteile für Frauen gegenüber gleichaltrigen Männern sowohl im krankheitsspezifischen tumorfreien als auch Gesamtüberleben nach kurativer Resektion rektaler Karzinome (Wichmann *et al.* 2001). Des Weiteren beobachteten Verschueren *et al.* in einer Studie von 158 Patienten signifikant weniger Lokalrezidive bei Frauen (9%) als bei Männern (27%), was bei dem dabei beobachteten Patientenkollektiv zu einer signifikant besseren 5-Jahresüberlebensrate bei weiblichen (69%) gegenüber männlichen Patienten (60%) führte. Diese Autoren machen vor allem die anatomischen, geschlechtsspezifischen Unterschiede im Bereich des Beckens für ihre Beobachtungen verantwortlich (Verschueren *et al.* 1997). Aber nicht alle Autoren teilen diesen anatomischen Erklärungsansatz, da auch im männlichen Becken eine kurative, radikale Resektion des Rektumkarzinoms durchgeführt werden kann (Griffin *et al.* 1987; Gennari *et al.* 2000). Auch Wichmann *et al.* schließen eine anatomisch bedingte, chirurgisch inkomplette Resektion bei Männern als Erklärung für die beobachteten Geschlechtsunterschiede in Ihrer Arbeit aus, da sie bei der Analyse des postoperativen Überlebens nach kurativer Rektumkarzinomoperation nur die Überlebensdaten von Patienten mit histologisch gesicherter kurativer Resektion (RO) verwendeten (Wichmann *et al.* 2001).

Als einer der möglichen Faktoren, die ein signifikant längeres Überleben weiblicher Patienten mit kolorektalen Karzinomen begünstigen, wurde unter anderem das Vorhandensein eines noch nicht entdeckten (eventuell hormonellen) Faktors postuliert, der das bessere Überleben weiblicher Patienten mit kolorektalem Karzinom bedingen soll (Chu *et al.* 1994). Andere Autoren wiederum beobachteten eine bei Männern gegenüber Frauen stärker ausgeprägte, persistierende inflammatorische Reaktion, die mit höheren Rezidiv- und schlechteren Überlebensraten nach kolorektaler Operation einhergeht (McMillan *et al.* 1995; Nozoe *et al.* 2000; Nielsen *et al.* 2001; McMillan *et al.* 2002).

Wichmann *et al.* nehmen an, dass ihre beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede im tumorfreien und Gesamtüberleben nach kurativer Rektumkarzinomoperation unter anderem auf einer von weiblichen Sexualhormonen gesteuerten, besseren peri- und postoperativen Immunfunktion bei Frauen beruhen. Demnach könnten weibliche Sexualhormone einen protektiven immunologischen Effekt auf das tumorfreie und Langzeitüberleben von Frauen haben (Wichmann *et al.* 2001). Der Einfluss weiblicher Hormone auf endokrine Funktionsabläufe ist bei postmenopausalen Patientinnen aber relativ gering. Aufgrund der Altersverteilung der Patienten in ihrem untersuchten Kollektiv (der Altersmittelwert der weiblichen Patienten betrug 65.3 Jahre) folgern Wichmann *et al.*, dass die immunologischen Vorteile für Frauen am ehesten durch das Fehlen beziehungsweise die niedrigere Konzentration des männlichen Geschlechtshormons Testosteron bedingt sind und dass Testosteron somit eine größere Bedeutung für die peri- und postoperativ veränderte Immunfunktion hat als mögliche protektive Effekte weiblicher Geschlechtshormone. Weibliche Geschlechtshormone scheinen somit nicht allein für die berichteten besseren Langzeitergebnisse nach kurativer Resektion von kolorektalen

Karzinomen (Godwin und Brown 1975) verantwortlich zu sein (Wichmann et al. 2001). Eine mögliche Erklärung dafür, dass signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede im tumorfreien und Gesamtüberleben nur nach kurativer Resektion von Rektumkarzinomen und nicht nach kurativer Kolonkarzinomchirurgie beobachtet wurden, sehen Wichmann *et al.* im schon vor über einem Jahrzehnt publizierten, immunhistochemische Nachweis von spezifischen Steroidhormonrezeptoren im menschlichen Gastrointestinaltrakt sowie in Kolonkarzinomen (Dornschneider et al. 1990). Über diese Steroidhormonrezeptoren könnten weibliche Hormone einen protektiven immunologischen Effekt vermitteln. Der Einfluss weiblicher und männlicher Sexulähormone auf das geschlechtsspezifische tumorfreie und Gesamtüberleben nach kolorektaler Karzinomoperation bedarf allerdings noch weiterer experimenteller und klinischer Untersuchungen (Wichmann et al. 2001).

Die Arbeitsgruppe um Bell *et al.* ermittelte in einer multivariaten Analyse ein 2.4-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs nach kurativer Rektumresektion bei Männern gegenüber Frauen ( $p=0.038$ ) (Bell et al. 2003). Obrand und Gordon konnten das Geschlecht jedoch nicht als präoperativen, prädiktiven Einflussfaktor für die Entstehung eines Rezidivs nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie isolieren (Obrand et al. 1997). So fanden Obrand und Gordon in ihrer Studie an 444 Patienten keinen signifikanten Unterschied der Rezidivraten von Männern gegenüber Frauen nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion (28.2% vs. 27.5%;  $p$  n.s.). Radespiel-Tröger *et al.* fanden bei 641 Patienten keine signifikanten Unterschiede der rezidivfreien 3- und 5-Jahresüberlebensraten zwischen kurativ wegen eines kolorektalen Karzinoms operierten Männern und Frauen (83% vs. 83% und 80% vs. 79%; Log Rank jeweils n.s.). Zahlreiche andere Arbeitsgruppen konnten ebenso keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Patientengeschlecht und der Entwicklung einer Tumorpogression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie nachweisen (Griffin et al. 1987; Bentzen et al. 1992; Pellicier et al. 1993; Deans et al. 1994; Kraemer et al. 2001; Read et al. 2002).

Auch die hier vorgelegte Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Progression nach kurativer Resektion des kolorektalen Karzinoms belegt keine signifikanten Geschlechtsunterschiede der metachronen lokalen und/oder systemischen Rezidivraten (Rezidivrate Männer 26.8% vs. Rezidivrate Frauen 24.1%;  $p$  n.s.). Außerdem fand sich weder ein signifikanter Unterschied im tumorfreien (Log Rank n.s.) noch im Gesamtüberleben zwischen Männern und Frauen (Log Rank n.s.). Auch die Auswertung des krankheitsspezifischen tumorfreien und Gesamtüberlebens liefert keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede (Log Rank n.s.). Die hier vorliegende aktuelle Auswertung untermauert somit die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen, die im Patientengeschlecht keinen präoperativen, prädiktiven Risikofaktor für die Entwicklung lokaler und/oder systemischer Tumorzidive nach kurativer kolorektaler Karzinomoperation finden konnten (Griffin et al. 1987; Bentzen et al. 1992; Pellicier et al. 1993; Deans et al. 1994; Obrand und Gordon 1997; Kraemer et al. 2001; Read et al. 2002).

Die multivariate Cox-Regressionsanalyse der prospektiv erhobenen Nachsorgedaten belegt, dass auch der präoperative CEA-Serumwert (Carcinoembryonales Antigen) einen unabhängigen Risikofaktor für das postoperative tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler Operation darstellt ( $p < 0.001$ ).

Das Carcinoembryonale Antigen ist ein Glycoprotein, das von über 90% der kolorektalen Adenokarzinome produziert wird, und das, wenn es präoperativ über die Norm erhöht ist, mit dem Tumorstadium korreliert, dessen Bestimmung aber aufgrund unzureichender Sensitivität von circa 60 bis 95% und Spezifität von circa 50 bis 94% (Barrillari et al. 1992) nicht als Screeningparameter für kolorektale Karzinome geeignet ist (McCall et al. 1994). Der CEA-Serumwert wird aber schon seit über 30 Jahren insbesondere als wichtiger Tumormarker und Referenzwert für die frühzeitige Diagnose von Rezidiven im Rahmen der Tumornachsorge nach kurativer Resektion von kolorektalen Karzinomen angesehen (Wichmann et al. 2000; Anthony et al. 2004). Nach den Ergebnissen einiger Arbeitsgruppen hat ein über 5 ng/ml erhöhter postoperativer CEA-Wert einen positiven Vorhersagewert von 70 bis 80% für ein Tumorrezidiv (Graffner et al. 1985; Moertel et al. 1993; Mc Call et al. 1994). Zellmann *et al.* machen die Rezidivwahrscheinlichkeit jedoch nicht an einem bestimmten CEA-Wert fest, sondern beziehen die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorprogression vielmehr auf einen individuellen, prä- oder 2-3 Wochen postoperativ erhobenen CEA-Basiswert des einzelnen Patienten. Dabei spricht ausgehend vom individuellen Basiswert ein CEA-Anstieg um 100% (unter Beibehaltung des identischen Tests zur CEA-Bestimmung) mit einer 99%-igen Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv (Zellmann et al. 2006; S. 159).

Die Bedeutung der Höhe des präoperativen CEA-Wertes als prädiktivem Prognoseparameter für das tumorfreie Überleben und die Entwicklung von Tumorrezidiven nach kurativ resezierten kolorektalen Karzinomen ist bislang jedoch nur in wenigen Arbeiten untersucht worden. So fanden Marchena *et al.* signifikant kürzere tumorfreie Überlebenszeiten nach kurativer kolorektaler Karzinomoperation für Patienten mit präoperativen CEA-Werten  $> 5$  ng/ml im Vergleich zu Patienten mit CEA-Werten  $< 5$  ng/ml (Log Rank 0.04;  $N=398$  Patienten). Wichmann *et al.* beobachteten in einer retrospektiven Analyse von 1375 Patienten nach kurativer Resektion von kolorektalen Karzinomen im Tumorstadium UICC I (Dukes A) bei Patienten mit Rezidiven im Mittel signifikant höhere präoperative CEA-Serumwerte als bei Patienten, die rezidivfrei blieben ( $5.3 \pm 1.8$  vs.  $3.5 \pm 0.6$  ng/ml;  $p < 0.05$ ) (Wichmann et al. 2002). Auch in unserer Analyse der kurativ wegen eines kolorektalen Karzinoms im Klinikum Großhadern operierten Patienten der Tumorstadien UICC I bis UICC IV waren die präoperativen CEA-Serumwerte im Mittel bei Patienten, die eine Progression der malignen Tumorerkrankung entwickelten, signifikant höher als bei Patienten, die rezidivfrei blieben ( $8.8 \pm 2.5$  vs.  $5.5 \pm 2.1$  ng/ml;  $p = 0.002$ ).

Chu *et al.* beobachteten in ihrer Arbeit zur prognostischen Signifikanz des Carcinoembryonalen Antigens nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion ( $N=425$  Patienten; Stadium UICC I-III) bei Patienten mit einem innerhalb von 1-3 Monaten postoperativ erhobenen CEA-Wert  $< 5$

ng/ml eine Rezidivrate von 18%, bei Patienten mit postoperativen CEA-Werten  $>5 \leq 10$  ng/ml von 66%, und bei Patienten mit postoperativ stark erhöhten CEA-Werten  $>10$  ng/ml eine Rezidivrate von 63% (Chu et al. 1991). Im Vergleich dazu wurden in der vorliegenden Arbeit, die im Gegensatz zu dieser Analyse von Chu *et al.* geringfügig unterschiedlich klassifizierte und präoperativ erhobene CEA-Werte analysiert, ähnliche Rezidivraten nur in der Gruppe der Patienten mit niedrigen CEA-Werten im Normbereich beobachtet (CEA-Wert  $<5$  ng/ml; Rezidivrate: 18% vs. CEA-Wert  $<3$  ng/ml; Rezidivrate: 21%). Für Patienten mit intermediär ( $>3 \leq 10$  ng/ml) und stark erhöhten CEA-Werten ( $>10$  ng/ml) stellten wir erheblich niedrigere Rezidivraten nach kurativer kolorektaler Chirurgie als in der Analyse von Chu *et al.* fest (CEA-Wert  $>3 \leq 10$  ng/ml; Rezidivrate: 29.5% vs. CEA-Wert  $>5 \leq 10$  ng/ml; Rezidivrate: 66% und CEA-Werte  $>10$  ng/ml; Rezidivrate 39.1% vs. 63%) (Chu et al. 1991). Chu *et al.* beobachteten in ihrer Arbeit Patienten, die zwischen 1978 und 1986 wegen eines kolorektalen Karzinoms kurativ operiert wurden, während die aktuelle Dissertation Daten von zwischen 1990 und 2002 operierten Patienten analysiert. Darüber hinaus scheint ein erhöhter CEA-Spiegel mit schlechterer Resektabilität und ausgedehnterem Tumorbefall zu korrelieren (Marchena et al. 2003). Deshalb sind unsere Ergebnisse mit weitaus niedrigeren Rezidivraten in Abhängigkeit vom CEA-Wert bei Patienten mit präoperativ intermediär ( $>3 \leq 10$  ng/ml) und stark erhöhten CEA-Werten ( $>10$  ng/ml) gegenüber der Arbeit von Chu *et al.* wohl auch auf neue Operationstechniken (zum Beispiel TME beim Rektumkarzinom) und der zunehmenden Einführung multimodaler Therapieverfahren wie (neo-)adjuvanter Radio-(chemo)therapie in den letzten Jahren zurückzuführen. Die Vergleichbarkeit der ermittelten CEA-Werte zur Rezidivrisikoabschätzung und -diagnostik wird darüber hinaus auch durch die oftmals unterschiedlich verwendeten Methoden zur CEA-Bestimmung erschwert (Barilarri et al. 1992).

Auch die Bedeutung des präoperativen CEA-Wertes für die Langzeitprognose kurativ wegen eines kolorektalen Karzinoms operierter Patienten wird nur in wenigen Arbeiten diskutiert (Chu et al. 1991; Marchena et al. 2003; Turollo et al. 2002; Turollo et al. 2003). Diese Autoren stellen fest, dass bei über die Norm erhöhten CEA-Werten ( $>5$  ng/ml) in den Stadien UICC II und UICC III (Dukes B und Dukes C) von einem signifikant schlechteren Langzeitüberleben ausgegangen werden muss. Weiterhin konnten Dixon *et al.* bei einer kleinen Gruppe von 105 Patienten zeigen, dass massiv erhöhte präoperative CEA-Werte ( $>275$  ng/ml) bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen (Stadium UICC IV) ein signifikant schlechteres medianes Überleben prognostizieren (39 Tage (N=12 Patienten) vs. 287 Tage (N=45 Patienten)). Bereits Chu *et al.* isolierten die Höhe sowohl des präoperativen als auch des postoperativen CEA-Wertes in einer multivariaten Analyse als unabhängigen Prognoseparameter beim kolorektalen Karzinom (Chu et al. 1991).

Hinsichtlich des mit dem präoperativ ermittelten CEA-Serumwert [ng/ml] einhergehenden postoperativen Rezidivrisikos, zeigt unsere Auswertung weiterhin, dass Patienten mit präoperativ intermediär erhöhten CEA-Serumwerten ( $>3 \leq 10$  ng/ml) ein 1.4-fach höheres und Patienten

mit präoperativ stark erhöhten CEA-Werten ( $>10$  ng/ml) ein 1.8-fach höheres Risiko für die Entwicklung einer Tumorprogression nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion gegenüber Patienten mit präoperativen CEA-Werten im Normbereich ( $<3$  ng/ml) haben (siehe Tabelle, S. 82). Dies steht in gutem Einklang zu einer Arbeit von Carriquiry *et al.*, die ein 3.7-fach erhöhtes relatives Risiko für Patienten mit über 5 ng/ml erhöhten CEA-Werten gegenüber Patienten mit präoperativen CEA-Werten  $<5$  ng/ml feststellten (Carriquiry *et al.* 1999).

Des Weiteren bestätigt unsere subgruppenspezifisch durchgeführte, multivariate Analyse, dass ein erhöhter präoperativer CEA-Serumwert sowohl einen unabhängigen Risikofaktor für das postoperative tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler ( $p<0.0001$ ) als auch nach kurativer Kolon- ( $p<0.001$ ) und Rektumkarzinomresektion ( $p<0.0001$ ) darstellt. Wir konnten somit zeigen, dass die präoperative Bestimmung der CEA-Serumwerte nicht nur einen wichtigen Stellenwert für die frühzeitige postoperative Entdeckung von Rezidiven durch den Vergleich mit Nachsorgebefunden hat (Wichmann *et al.* 2000), sondern auch für die prädiktive Rezidivrisiko- und Prognoseabschätzung im Rahmen der Primäroperation von großer Bedeutung ist. Der signifikante Zusammenhang zwischen präoperativen CEA-Serumwerten und der Entwicklung von postoperativen Rezidiven muss sicher weiteren Untersuchungen zugeführt werden.

Neben den etablierten Risikofaktoren für das rezidivfreie Überleben nach kurativer kolorektaler Karzinomoperation (UICC-Tumorstadium (UICC 1997); Griffin *et al.* 1987; Obrand und Gordon 1997; Kraemer *et al.* 2001), Primärtumorlokalisation im Rektum (Michelassi *et al.* 1990, Stipa *et al.* 1991, Obrand und Gordon 1997), Höhe des präoperativen CEA-Serumwertes (Carriquiry *et al.* 1999; Wichmann *et al.* 2000; Veingerl *et al.* 2001), Durchführung der Operation als Notfalleingriff (Merkel *et al.* 2001; Radespiel-Tröger *et al.* 2004) belegt die multivariate Analyse der prospektiv erhobenen Nachsorge Daten, dass auch die postoperative Morbidität einen prädiktiven, unabhängigen Risikofaktor für das tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler Operation darstellt.

Die Überlebensanalyse unter Berücksichtigung der postoperativen Morbidität nach kurativer Resektion kolorektaler Karzinome zeigt, dass das tumorfreie Überleben signifikant mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen korreliert ist. Als postoperative Morbidität wurden revisionsbedürftige und nicht revisionsbedürftige Komplikationen erfasst. Hierzu zählen Wundheilungsstörungen im Operationsgebiet sowie im Bereich der Anastomose (zum Beispiel Anastomoseninsuffizienzen) oder des Drainagekanals. Außerdem wurden Nachblutungen, Passagestörungen (Ileus/Subileus), systemische und lokale Infektionen, kardiale, pulmonale und cerebrale Dysfunktionen dokumentiert. Die kumulative Inzidenz dieser klinisch relevanten postoperativen Komplikationen betrug 27.7% (475 von 1712 Patienten).

Die Bedeutung der postoperativen Morbidität ist in der konventionellen, kolorektalen Karzinomchirurgie bisher vor allem unter Berücksichtigung der Anastomoseninsuffizienz (hier: 141 Patienten; 8.2%) untersucht worden. So zeigten Bell *et al.* und andere Arbeitsgruppen (Petersen *et al.* 1998; Kressner *et al.* 2002, Ptok *et al.* 2007), dass es nach Anastomosenheilungsstörungen

zu signifikant mehr Lokalrezidiven kommt, und dass die Anastomoseninsuffizienz einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Lokalrezidiven nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion darstellt (Bell et al. 2003). Die Auswertung unserer Daten konnte eine signifikante Beeinflussung des Auftretens einer Tumorprogression durch Anastomoseninsuffizienz nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie jedoch nicht belegen. Insbesondere fand sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Anastomoseninsuffizienz und tumorfreiem Überleben (Log Rank n.s.). Erstaunlicherweise stellt aber die postoperative Gesamtmorbidität (Inzidenz 27.7%) nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie in unserer multivariaten Analyse einen unabhängigen Risikofaktor für das postoperative tumorfreie Überleben mit 1.3-fach erhöhtem Risiko für Rezidive gegenüber Patienten ohne postoperative Komplikationen dar ( $p=0.04$ ). Wir können somit zeigen, dass neben der Beeinträchtigung der Lebensqualität durch postoperative Komplikationen auch eine erhebliche Prognoseverschlechterung durch Rezidive zu befürchten ist.

Aufgrund des von uns ermittelten, signifikanten Einflusses postoperativer Komplikationen auf das Rezidivrisiko nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie, muss deren Inzidenz weitestgehend reduziert werden. Hierzu muss bei der Einschätzung des Operationsrisikos eine adäquate Risikostratifizierung zum Beispiel nach der ASA-Klassifikation (Owens et al. 1978) erfolgen. Nur Patienten, die präoperativ mit der gleichen ASA-Klasse eingeschätzt werden, können bezüglich eines höheren Risikos postoperativer Komplikationen mit damit einhergehendem, höherem Rezidivrisiko nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie miteinander verglichen werden (Barrier et al. 2003). Ferner sollte zur Reduzierung der Inzidenz von Komplikationen nach kolorektaler Karzinomresektion eine möglichst komplikationsarme Operationstechnik mit kurzer Operationszeit und geringem perioperativen Blutverlust gewählt werden (Horzic und Kopljar 2005). Hierzu könnte der Einsatz minimalinvasiver Operationsverfahren hilfreich sein. So werden beim Kolonkarzinom Vorteile in der peri- und postoperativen Frühphase wie zum Beispiel signifikant weniger perioperativer Blutverlust ( $p<0.001$ ) (Senagore et al. 1993; Kiran et al. 2004), Rückgang von Wundinfektionen, verkürzte Rekonvaleszenz und Hospitalisierung nach laparoskopischer gegenüber offener Resektion angegeben (Franklin et al. 1996; Köckerling et al. 1998; Young-Fadok et al. 2000). Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienz und Ileus würden durch laparoskopische Operationsverfahren beim Kolonkarzinom dagegen kaum beeinflusst (Bärlehner et al. 2000). Insgesamt belegt die gegenwärtige Studienlage sogar eine ähnliche Inzidenz der postoperativen Gesamtmorbidität beim Kolonkarzinom nach laparoskopischer und konventioneller Resektion (Senagore et al. 1993; Liberman et al. 1996; Bemelman et al. 2000; Young-Fadok et al. 2000).

Generell ist aber bekannt, dass es durch operatives Trauma beim Menschen zu einer signifikanten Depression der Immunkompetenz kommen kann. Dies kann nicht nur zu einer erhöhten Inzidenz septischer Komplikationen, sondern auch zur Manifestation lokaler oder systemischer Tumorzellabsiedlungen führen (Lennard et al. 1985; Janeway 1993; Desborough

2000; Mokart et al. 2002). So konnten Nagtegaal *et al.* belegen, dass die Beeinträchtigung der Immunantwort für die Entstehung von Lokalrezidiven und Fernmetastasen von signifikanter Relevanz beim Rektumkarzinom ist (Nagtegaal et al. 2001). Ferner haben experimentelle onkologische Arbeiten gezeigt, dass operatives Trauma auch einen direkten Einfluss auf die Metastasierung von Kolonkarzinomzellen hat (Tsuchiya et al. 2003). Die Bedeutung des operativen Traumas für die Immunfunktion sowie die Prognose nach kurativer Resektion von kolorektalen Karzinomen ist für die Etablierung der Laparoskopie in der onkologischen Chirurgie von großer Relevanz. Bislang hierzu vorliegende Studien deuten nämlich auf eine geringere Immundysfunktion nach minimal invasiver Chirurgie hin (Bruch et al. 2003). Die langfristige prognostische Relevanz der immunologischen Vorteile nach minimalinvasiven gegenüber konventionellen chirurgischen Eingriffen ist bislang jedoch nicht bekannt. Auch ist, im Gegensatz zu den frühpostoperativen Resultaten, die Gleichwertigkeit der laparoskopischen und konventionellen, kolorektalen Karzinomchirurgie bezüglich onkologischer Langzeitergebnisse wie 5-Jahresüberlebensraten und rezidivfreie Überlebenszeit bei kurativen Resektionen nicht an ausreichend großen Patientenzahlen belegt (Hünerbein et al. 2003). Deshalb sind minimalinvasive Operationsverfahren noch nicht als Standard in der kolorektalen Karzinomchirurgie etabliert und außerhalb von Studien nicht zu propagieren (Bruch und Schiedeck 2003; Hünerbein et al. 2003). So werden Daten aus den USA zufolge derzeit weniger als 3% der Kolonresektionen laparoskopisch durchgeführt (Lo and Ahmed 2003). Erste Studien deuten jedenfalls auf keine signifikanten Unterschiede der stadienunabhängigen 2-Jahres-Rezidiv- (28% vs. 21%; p n.s.) und -überlebensraten (46% vs. 46%; p n.s.) zwischen laparoskopischer und konventioneller, kolorektaler Karzinomresektion hin (Hartley et al. 2000).

Die hier vorliegende Dissertationsschrift analysiert des Weiteren auch den Einfluss der Durchführung der kurativ intendierten Kolon- oder Rektumkarzinomresektion als Elektiv- (hier: N=1625; 96.1% des Gesamtkollektivs) oder Notfalleingriff (hier: N=66; 3.9% des Gesamtkollektivs) auf die postoperative Entwicklung einer lokalen und/oder systemischen Progression. Ein Notfalleingriff wurde dabei als Notoperation, die aus klinisch-medizinischen Indikationen wie schwerer gastrointestinaler Blutung, tumorbedingter Obstruktion, Tumorperforation, Peritonitis oder intraabdominalem Abszeß notwendig war, definiert. Die Rate kolorektaler Notoperationen wird in der Literatur mit circa 8 bis 24% angegeben (Runkel et al. 1998; Merkel et al. 2001; Jestin et al. 2005).

In unserer Untersuchung zeigten sich signifikant höhere Rezidivraten nach notfallmäßig durchgeführter, kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumoperation als nach Elektiveingriffen (kolorektales Karzinom: 46% vs. 25% (p<0.001); Kolonkarzinom: 42% vs. 19% (p<0.001); Rektumkarzinom: 67% vs. 33% (p=0.034)). Des Weiteren wurde die notfallmäßige Durchführung der Karzinomresektion Überleben in der univariaten Analyse als Risikofaktor für das tumorfreie sowohl nach kurativer kolorektaler (Log Rank <0.0001), Kolon- (Log Rank

<0.0001) als auch Rektumkarzinomchirurgie (Log Rank 0.0182) identifiziert. Nach kurativer kolorektaler ( $p=0.02$ ) und Kolonkarzinomresektion ( $p=0.012$ ) belegt die multivariate Cox-Regressionsanalyse, dass die Durchführung der kurativ intendierten Operation als Notfalleingriff einen unabhängigen Risikofaktor für das progressionsfreie Überleben mit 1.9-fach (kolorektales Karzinom) und 2.2-fach (Kolonkarzinom) höherem Risiko für die Entwicklung eines postoperativen, malignen Rezidivs gegenüber Patienten nach Elektiveingriffen darstellt.

Eine Notoperation gilt als möglicher Prognosefaktor beim kurativ resezierten kolorektalen Karzinom (Newland et al. 1995). Jestin *et al.* beobachteten eine signifikant höhere Mortalitätsrate innerhalb der ersten 30 Tage nach notfallmäßiger gegenüber elektiver Kolonkarzinomresektion (10% vs. 3%;  $p<0.001$ ) (Jestin et al. 2005). Auch andere Arbeitsgruppen stellten eine signifikante Abhängigkeit der postoperativen Morbidität und Mortalität von der Durchführung der Resektion des kolorektalen Malignoms als Notfalleingriff (Waldron et al. 1986; Irvin 1988; Morel et al. 1989; Spivak et al. 1996; Edna und Bjerkeset 1998) sowie signifikant niedrigere 5-Jahresüberlebensraten nach kolorektalen Not- gegenüber Elektivoperationen (47% vs. 68%;  $p=0.002$ ; Runkel et al. 1998) (30% vs. 52%;  $p<0.001$ ; Jestin et al. 2005) fest.

Die Angaben zu höheren Mortalitäts- und Rezidivraten sowie der schlechteren Langzeitprognose nach Durchführung der kolorektalen Karzinomresektion als Notfalloperation gegenüber Elektiveingriffen sind vor allem auf die die Notoperation bedingende, koexistente Faktoren wie insbesondere ein fortgeschrittenes Tumorstadium, das eine kurative Resektion nicht in allen Fällen zulässt, zurückzuführen (Smothers et al. 2003; Radespiel-Tröger et al. 2004). So erfolgt eine kolorektale Notfalloperation vor allem bei durch fortgeschrittene Tumorstadien bedingter, schwerer gastrointestinaler Blutung, tumorbedingter Obstruktion, Tumorperforation und sich daraus entwickelnder Peritonitis. Neben dem Tumorstadium an sich (Griffin et al. 1987; Bentzen et al. 1992; Obrand und Gordon 1997; Kraemer et al. 2001; Gross 2006, S. 128) werden jedoch insbesondere auch die Tumorperforation (Stipa et al. 1991; Galandiuk et al. 1992; Bentzen et al. 1992) und die Tumorinvasion in Blut- oder lymphatische Gefäße (Michelassi et al. 1990; Bentzen et al. 1992; Sternberg et al. 1999; Radespiel-Tröger et al. 2004) in verschiedenen Studien als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von Tumorrezidiven nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion beschrieben. Auch in unserem eigenen, mit kurativer Intention operierten Patientenkollektiv, präsentierte sich mit 97% der Grossteil der notfallmäßig operierten Patienten (3.9% des Gesamtkollektivs) mit kolorektalen Karzinomen der fortgeschrittenen Stadien UICC II (52% der notfallmäßig Operierten), UICC III (39% der notfallmäßig Operierten) und UICC IV (6% der notfallmäßig Operierten).

Ein weiterer häufiger Grund für die Indikation zur Notfalloperation ist die hohe Altersstruktur und die mit dem hohen Alter gehäuft einhergehende Komorbidität kolorektaler Karzinompatienten (Smothers et al. 2003). So beobachteten viele Autoren bedingt durch die gehäuft vorliegenden Begleiterkrankungen, jedoch nicht durch das chronologische Alter an sich, eine signifikant höhere Rate von kurativ intendierten, kolorektalen Notoperationen bei älteren (älter

70 Jahre) im Vergleich zu jüngeren (jünger 70 Jahre) Patienten (Mulcahy et al. 1994; Edna und Bjerkeset 1998; Barrier et al. 2003).

Analog zu unseren Ergebnissen identifizierten Radespiel-Tröger *et al.* bei einem Kollektiv von 641 Patienten die notfallmäßige Durchführung der Resektion eines Kolonkarzinoms als signifikanten Risikofaktor für das tumorfreie Überleben (Log Rank  $<0.0001$ ) und die Entwicklung postoperativer Rezidive (Radespiel-Tröger et al. 2004). Merkel *et al.* beschreiben neben einer signifikant höheren Rate systemischer Fernmetastasen nach kurativer, notfallmäßig durchgeführter gegenüber elektiver Kolonkarzinomresektion (38.1% vs. 12.4%;  $p=0.003$ ) ein 3-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen nach Notfalleingriffen (Merkel et al. 2001). Unsere eigenen Analysen zeigen mit einem 2.2-fach höheren Risiko für die Entwicklung von lokalen und/oder Fernmetastasen nach kurativen Not- gegenüber Elektivoperationen beim Kolonkarzinom ein ähnliches Ergebnis.

Zur Senkung der im Vergleich zu kolorektalen Elektivoperationen signifikant höheren Mortalitäts- und Rezidivraten nach notfallmäßigen Eingriffen (Mulcahy et al. 1994; Edna und Bjerkeset 1998; Barrier et al. 2003; Radespiel-Tröger et al. 2004), die vor allem durch fortgeschrittene Tumorstadien sowie deren Komplikationen indiziert sind, muss beim kolorektalen Malignom möglichst elektiv operiert werden. Denn eine kolorektale Notoperation ist nichts anderes als der Beweis eines unzureichenden Vorsorgescreenings (Smothers et al. 2003). Deshalb spielt beim kolorektalen Karzinom die Früherkennung nicht nur zur Verringerung der Inzidenz und Mortalität (Mandel et al. 2000), sondern auch zur Reduzierung bei Notfalloperationen signifikant erhöhter Rezidivraten und damit zur Verbesserung der Langzeitprognose eine entscheidende Rolle (Edna und Bjerkeset 1998; Barrier et al. 2003; Smothers et al. 2003).

Zum Vorsorgescreening des kolorektalen Karzinoms kommen derzeit insbesondere der „Fäkale Okkultblut-Test“ (FOBT) sowie die Koloskopie zum Einsatz. Der FOBT ist sehr kosteneffektiv (Mandel et al. 2000), hat aber eine niedrige Sensitivität und Spezifität. Für den FOBT werden Sensitivitäten von 24% für fortgeschrittene Neoplasien (Liebermann et al. 2001) und 33 bis 50% für invasive Krebsstufen (Allison et al. 1990; Ahlquist et al. 1993) sowie eine Spezifität von 93% (Liebermann et al. 2001) angegeben. Der FOBT ist vor allem nicht sehr sensitiv für die Detektion kleiner, nicht blutender Polypen. Dennoch wird durch den FOBT von einer signifikanten Reduktion der Mortalitätsraten beim kolorektalen Karzinom bei jährlicher Testung um 23 bis 33% (Mandel et al. 1993; Mandel et al. 2000) und bei Testung in halbjährlichen Abständen um 15 bis 21% (Hardcastle et al. 1996; Kronborg et al. 1996; Mandel et al. 2000) berichtet. Bei jährlicher fäkaler Okkultblut-Testung sinkt das kolorektale Karzinomrisiko um 20%, bei Testung in halbjährlichen Abständen um 17% (Mandel et al. 2000). Diese Ergebnisse sind vor allem auf die Detektion und die frühzeitige endoskopische Entfernung karzinomatöse Vorstufen enthaltender, kolorektaler Adenome zurückzuführen (Mandel et al. 2000).

Die Koloskopie gilt mit einer Sensitivität von über 90% (Hosokawa et al. 2003; Leaper et al. 2004) und einer Spezifität von 100% für kolorektale Adenome (Cotton et al. 2004) als Goldstandard für das weiterführende Screening bei positiven FOBT-Befunden (Hakama et al. 2005). So ist zum Beispiel in Nordamerika für das Screening des kolorektalen Karzinoms zunächst nur der FOBT oder die Sigmoidoskopie und die Koloskopie erst für FOBT-positive oder Risikopatienten vorgesehen (Hakama et al. 2005). Im Gegensatz dazu gehört in Deutschland seit dem 1. Oktober 2002 die Vorsorgekoloskopie für Personen mit vollendetem 55. Lebensjahr zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen (Kolligs 2006, S. 122). Damit ist Deutschland das erste Land weltweit, in dem die Vorsorgekoloskopie in einem nationalen Krebsfrüherkennungsprogramm enthalten ist (Sieg 2003). Die DGVS empfiehlt bei Nicht-Risikopersonen die Koloskopie erstmals spätestens mit 55 Jahren und diese bei unauffälligem Befund und fehlenden Risikofaktoren im Abstand von 10 Jahren zu wiederholen (Schmiegel et al. 2000). Jüngst belegte eine deutsche Fall-Kontroll-Studie eine Risikoreduktion kolorektaler Karzinome von 60 bis 72% durch endoskopische Vorsorgeuntersuchungen (Brenner et al. 2001).

Eine neue Methode der Koloskopie ist die virtuelle CT-Koloskopie auch als Kolonographie bezeichnet (Wessling et al. 2005). Die Spezifität dieser Methode beträgt bis zu 91% (Vogl et al. 2002). In Multi-Centerstudien zeigte sich jedoch eine erhebliche Variation der Sensitivität. So geben Pickhardt *et al.* für die CT-Kolonographie Sensitivitäten für kolorektale Adenome der Durchmessergröße 6-9 mm und über 10 mm von jeweils 94% an (Pickhardt et al. 2003), während Cotton *et al.* weitaus schlechtere Sensitivitätsraten von 39% für Adenome der Durchmessergröße 6-9 mm und von 55% für Adenome über 10 mm beobachteten (Cotton et al. 2004). Ferner besteht eine gegenüber der konventionellen Koloskopie eingeschränkte Detektion von flachen Ulzerationen und Adenomen unter 6 mm (Vogl et al. 2002; Wessling et al. 2005). Das Tumorinduktionsrisiko durch die Strahlenexposition bei der virtuellen Darmspiegelung wird für über 50-Jährige mit 0.02% bei einem Risiko durch die natürliche Strahlenbelastung in Deutschland von 0.006% angegeben (Wessling et al. 2005). Darüberhinaus deuten Studien die Möglichkeit einer weiteren Verringerung der effektiven Strahlendosis mit einer Senkung des Tumorinduktionsrisikos auf 0.0025% an (Wessling et al. 2003).

Vor allem aufgrund der zwischen einzelnen Kliniken stark variierenden Sensitivitäten ist die virtuelle Darmdarstellung derzeit noch nicht für den breiten Einsatz geeignet, sondern sollte nur in ausgewiesenen Zentren angewendet werden (Cotton et al. 2004; Wessling et al. 2005). Schon heute kann die CT-Kolonographie jedoch komplementär bei unvollständiger oder abgelehnter konventioneller Koloskopie eingesetzt werden und bietet eine Alternative bei Hochrisiko-Endoskopien wie insbesondere bei Patienten unter antikoagulativer Therapie mit erhöhtem Blutungsrisiko (Wessling et al. 2005). Gerade auch asymptomatische Patienten könnten von einer primär durchgeführten, virtuellen Kolonographie ohne Risiko von Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen profitieren. Bei Patienten mit erhöhtem kolorektalem Karzinomrisiko sollte aber eine konventionelle Koloskopie mit dem Vorteil der Möglichkeit der Biopsie-

entnahme und der präventiven Entfernung von Adenomen in gleicher Sitzung erfolgen (Wessling et al. 2005).

Das Problem aller bisherigen Früherkennungsverfahren des kolorektalen Karzinoms ist die geringe Akzeptanz der Bevölkerung. So nutzt derzeit, obwohl bekannt ist, dass durch Entdeckung und Entfernung von Kolonadenomen die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms um 70 bis 90% gesenkt werden kann, bundesweit nur jede vierte Frau und jeder sechste Mann über 50 Jahren die jährliche, kostenlose Vorsorgeuntersuchung. Deshalb werden in Deutschland weniger als 10% aller kolorektalen Karzinome im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen diagnostiziert (Wessling et al. 2005). Derzeit erfordert auch die CT-Kolonographie noch die abführende Darmvorbereitung analog zur konventionellen Koloskopie. Für die Akzeptanz einer Darmvorsorgeuntersuchung wäre es aber sehr wichtig, wenn die als der unangenehmste Teil der Untersuchung empfundenen Abführmaßnahmen entfallen oder deutlich reduziert werden könnten. Neue Studiendaten deuten an, dass bei der CT-Kolonographie durch eine 48 Stunden vor der Untersuchung durchgeführte, spezielle Stuhlmarkierungstechnik mit oraler Zufuhr von verdünntem Kontrastmittel („fecal tagging“), auf die vollständige Darmreinigung verzichtet werden kann, da Stuhlreste bei der Auswertung hyperdens imponieren und so schneller von Adenomen differenziert werden können (Iannacone et al. 2004). Dies könnte gegenüber der konventionellen Koloskopie zu einer besseren Akzeptanz der CT-Vorsorgekolonographie führen (Wessling et al. 2005). Ferner könnte schon in naher Zukunft eine im Magnetresonanztomographen ohne Röntgenbelastung durchgeführte, virtuelle Koloskopie die Detektion kolorektaler Polypen weiter verbessern (Vogl et al. 2002).

Insgesamt hat im Gegensatz zum Nachweis der signifikanten Abhängigkeit der postoperativen Morbidität und Mortalität von der Durchführung der kurativ intendierten Resektion des kolorektalen Malignoms als Notfalleingriff (Waldron et al. 1986; Irvin 1988; Morel et al. 1989; Spivak et al. 1996; Edna und Bjerkeset 1998) die Relevanz der Durchführung der kolorektalen Karzinomresektion als Notoperation für die Entwicklung postoperativer Tumorrezidive in der Literatur bislang erst wenig Aufmerksamkeit gefunden und muss daher sicher noch detaillierter in weiteren Studien untersucht werden.

Die Identifizierung bereits prä- oder frühpostoperativ zu erhebender Risikofaktoren für eine postoperative lokale und/oder systemische Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion kann wesentlich dazu beitragen Patienten nach bestimmtem Risiko für postoperative Rezidive zu selektionieren um sie dann individuell angepasst, (neo)adjuvant zu therapieren beziehungsweise nachzusorgen. Dadurch können bereits bestehende, standardisierte Nachsorgeprotokolle modifiziert und Rezidive zu einem Zeitpunkt, zu dem eine effektive erneute Behandlung noch möglich ist, therapiert werden (Galandiuk et al. 1992; Obrand et al. 1997). So hat heute auch das gefürchtete Lokalrezidiv des Rektumkarzinoms die Aussicht auf Heilung mit guten Langzeitergebnissen, wenn es früh diagnostiziert und R0-reseziert werden

kann (Lehnert et al. 2004). Dabei haben in der Behandlung lokaler Rezidive des Rektumkarzinoms trotz fehlender randomisierter Studien multimodale Therapiekonzepte bestehend aus einer präoperativen Radiochemotherapie mit anschließender Rezidivresektion weite Verbreitung erlangt und die lokale Resektabilität des Lokalrezidivs deutlich verbessert (Wiig et al. 2002; Hahnloser et al. 2003; Wiggers et al. 2003). So werden nach multimodaler Therapie mit kompletter R0-Resektion des Lokalrezidivs beim Rektumkarzinom 5-Jahresüberlebensraten von 25 bis 37% erreicht (Schumpelick und Braun 1995; Hahnloser et al. 2003). Die operative Therapie des Lokalrezidivs beim Rektumkarzinom hat aber nach wie vor eine hohe Morbidität von bis zu 82% (Mannaerts et al. 2001) während die Mortalität mit circa 0.3 bis 3% (Hahnloser et al. 2003; Wiggers et al. 2003) heute akzeptabel erscheint. Ferner beziehen sich die berichtet guten Langzeitergebnisse nach kurativer Resektion lokaler Rezidive des Rektumkarzinoms auf eine Zeit, in der Rektumkarzinome oft nicht bewusst nach TME-Prinzipien operiert wurden und in der auch die adjuvante oder neoadjuvante Radiochemotherapie in der multimodalen Primärtumorbehandlung weniger häufig als heute zum Einsatz kam. So bleibt die künftige Anwendbarkeit der Radiochemotherapie zur Verbesserung der Lokalrezidivbehandlung des rektalen Malignoms unklar, da Primärtumore der Stadien UICC II und UICC III entsprechend den Leitlinien zum Beispiel der DGVS (Jungunger 2002) schon im Rahmen der Primärtherapie multimodal behandelt werden. Inwieweit sich dann noch ein Behandlungsspielraum in der Rezidivtherapie ergibt und ob in Zukunft Rezidive nach TME-Prinzipien und mit multimodalen Konzepten primär behandelte Rektumkarzinome noch in gleichem Maße und mit unverändert guter Langzeitprognose operabel sind, ist derzeit somit noch nicht beurteilbar (Hahnloser et al. 2003; Lehnert et al. 2004).

Auch Patienten mit isolierter, syn- oder im Rahmen der Nachsorge detektierter, metachroner, kolorektaler Fernmetastasierung der Leber oder Lunge erreichen unter der bei früher Diagnose besser erreichbaren Voraussetzung einer R0-Metastasenresektion (Fusai und Davidson 2003) und bei Fehlen weiterer extrahepatischer oder extrapulmonaler Metastasen sowie kurativ operablem Primärtumor 5-Jahresüberlebensraten zwischen 20 und 45% (Malafosse et al. 2001; Lucena 2005). Bis zu 20% der Patienten präsentieren sich mit synchronen Lebermetastasen zum Diagnosezeitpunkt (Benoist et al. 2005) während 20 bis 60% der Patienten hepatare (Scheele 1993; Fusai und Davidson 2003) und 10 bis 25% der Patienten pulmonale Fernmetastasen nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion entwickeln (Fusai und Davidson 2003). Dabei sind konventionell chirurgische oder neue Formen der Metastasenresektion wie die Radiofrequenzablation (Rossi et al. 2006) durchführbar. Durch neue, systemisch oder lokal applizierte, neoadjuvante Chemotherapieregime können auch primär aufgrund ihrer Größe nichtresektable, kolorektale Leber- und Lungenmetastasen soweit verkleinert werden, dass eine kurative Resektion möglich wird (Frena et al. 2004; Selzner et al. 2006). Auch wiederholte Rezidivresektionen hepatare und pulmonale Metastasen sind mit guten Langzeitergebnissen

möglich (Shah et al. 2006). Allerdings können zum Beispiel nur circa 10 bis 20% aller kolorektalen Lebermetastasen kurativ reseziert werden (Frena et al. 2004; Löhe et al. 2006, S. 68).

Die Relevanz der Nachsorge und insbesondere die prognostische Bedeutung des CEA-Monitorings nach kurativer Resektion kolorektaler Karzinome für das Gesamtüberleben werden in der Literatur widersprüchlich diskutiert. So berichten viele Autoren von einer signifikant früheren Detektion von Rezidiven zu einem oft noch asymptomatischen Zeitpunkt und einer damit verbundenen signifikant höheren Rate möglicher kurativer R0-Rezidivresektionen mit verbessertem Langzeitüberleben durch intensivierete Nachsorgeprotokolle im Vergleich zu konventionellen, minimalen oder gar keinen Nachsorgeregimen (Quentmeier et al. 1990; de Azevedo et al. 1992; Bruinviels et al. 1994; Kjeldsen et al. 1997; Pietra et al. 1998). Andere Arbeitsgruppen wiesen die CEA-Bestimmung nach kurativer kolorektaler Resektion sowohl in Monozenter-Studien (Fantini und De Cosse 1990; Pietra et al. 1998) als auch in Meta-Analysen als sensitivstes Kriterium zur frühzeitigen Entdeckung einer Rezidivierung und als geeignete Maßnahme zur Verbesserung der 5-Jahresüberlebensraten nach (Bruinvels et al. 1994; Rosen et al. 1998), während andere Arbeitsgruppen weder eine verbesserte Rate möglicher kurativer R0-Rezidivresektionen noch eine damit verbundene Verbesserung des Langzeitüberlebens durch verschiedene Nachsorgeregime feststellten (Minton et al. 1985; Isbister 1988; Ballantyne und Modlin 1988; Moertel et al. 1993; Ohlsson et al. 1995).

Pietra *et al.* verglichen in einer randomisierten Monocenter-Studie die Langzeitergebnisse von Patienten, die nach einem konventionellen Nachsorgeprotokoll nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion in halbjährlichen Abständen im ersten und in jährlichen Abständen ab dem zweiten bis fünften postoperativen Jahr nachuntersucht wurden, mit Patienten, die einer intensivierten Nachsorge zugeführt wurden (Pietra et al. 1998). Dabei sah die intensivierete Nachsorge Untersuchungen in dreimonatigen Abständen für die ersten beiden und in halbjährlichen Abständen ab dem zweiten bis fünften postoperativen Jahr vor (Pietra et al. 1998). Die Nachsorgeintervalle und die zum jeweiligen Nachsorgetermin vorgesehenen Untersuchungen im Rahmen des intensivierten Follow-Up in der Studie von Pietra *et al.* entsprechen dabei exakt dem aktuellen Nachsorgeprotokoll der chirurgischen Klinik Großhadern für kolorektale Karzinome (siehe S. 164-165 im Anhang), so dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Pietra *et al.* auf das Klinikum Großhadern wahrscheinlich ist. Pietra *et al.* beobachteten nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie bei Patienten unter intensivierter Nachsorge eine signifikant höhere Detektionsrate isolierter Lokalrezidive (19% vs. 8%;  $p < 0.05$ ) und eine signifikant frühere Detektion ( $10.3 \pm 2.7$  vs.  $20.2 \pm 6.1$  Monate;  $p < 0.0003$ ) von Lokalrezidiven im Vergleich zu Patienten, bei denen die Nachsorge nach dem konventionellen Protokoll durchgeführt wurde. In der Gruppe der nach intensiviertem Protokoll nachgesorgten Patienten erfolgte die Detektion lokaler Rezidive weit häufiger noch im asymptomatischen Zustand (92% vs. 60%;  $p < 0.05$ ), so dass sich hieraus eine signifikant höhere Rate noch möglicher, kurativer R0-Rezidivresektionen eines Lokalrezidivs (65% vs. 10%;  $p < 0.01$ ) mit signifikant besserer 5-Jahresüberlebensrate

gegenüber konventionell nachgesorgten Patienten (73.1% vs. 58.3%; Log Rank <0.02) ergab. Bei der intensivierten Nachsorge führte vor allem ein Anstieg des CEA-Wertes zur Rezidivdiagnose (46% der Fälle), während bei der regulären Nachsorge hauptsächlich Symptome (83% der Fälle) Rezidivboten waren (Pietra et al. 1998).

Literaturangaben zur Rate ermöglichter R0-Rezidivresektionen durch die im Rahmen der Nachsorge aufgefallenen erhöhten CEA-Werte nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion betragen 15 bis 50% aller Patienten mit lokalen und/oder systemischen Rezidiven (Böhm et al. 1991; Stipa et al. 1991; Barrilari et al. 1992; Rodriguez-Bigas 1992; Schwenk and Stock 1994). Hochgerechnet bedeutet dies, dass letztlich sogar unter der Annahme des CEA-Anstiegs als sensitivstem Rezidivkriterium nur 3 bis 10% aller Patienten mit kolorektalen Karzinomen überhaupt von einem regulären oder intensivierten Nachsorgeprogramm profitieren, was die Notwendigkeit individualisierter Nachsorgeprotokolle unterstreicht (Böhm et al. 1991; Schuppisser 1991; Schwenk et al. 1994). Wichmann *et al.* bestätigten diese Angaben. Sie stellten nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion bereits durch im Rahmen der Nachsorge aufgefallenen erhöhten CEA-Werte bei 47% der Rezidivpatienten (23% des beobachteten Kollektivs) und somit 11% aller Patienten das Rezidiv fest. Somit konnten theoretisch 11% aller wegen eines kolorektalen Karzinoms Operierten durch die CEA-Bestimmung im Rahmen der Nachsorge profitieren. Letztlich war aber nur noch bei 2.3% aller Patienten, die erhöhte CEA-Werte aufwiesen, eine RO-Resektion noch möglich (Wichmann et al. 2000 und Wichmann et al. 2003).

Wenn man die berichteten Prozentangaben zum möglichen Benefit eines Follow-Up mit 3 bis 10% aller kolorektalen Malignompatienten (Böhm et al. 1991; Schuppisser 1991; Schwenk et al. 1994; Wichmann et al. 2002) jedoch in Relation zu den hohen Inzidenzzahlen kolorektaler Karzinome mit etwa 300.000 und 73.000 Neuerkrankten pro Jahr in den Vereinigten Staaten und der BRD (Gammà et al. 2000; Lehnert et al. 2004, Deutsches Ärzteblatt 2008) stellt, bedeutet dies, dass jährlich in den USA immerhin bis zu 30.000 und in Deutschland über 7.000 Patienten von regulären beziehungsweise intensivierten Nachsorgeprogrammen mit insbesondere regelmäßiger CEA-Bestimmung mit einer besseren Prognose beim kolorektalen Karzinom profitieren können. Eine weitere wichtige Berechtigung erfährt die Nachsorge kolorektaler Karzinome nicht zuletzt auch in der psychosozialen Betreuung des Patienten (Schwenk und Stock 1994).

Aufgrund der Ergebnisse zur prognostischen Relevanz der CEA-Bestimmung im Rahmen der Nachsorge kolorektaler Karzinome sprechen sich einige Projektgruppenmitglieder des Tumorzentrums München im Klinikum Großhadern für eine gegenüber den Nachsorgeempfehlungen der DGVS, die eine CEA-Bestimmung in sechsmonatigen Abständen in den ersten beiden Jahren und danach bis zum fünften postoperativen Jahr in jährlichen Abständen vorsieht (Junginger 2002), intensiviertere CEA-Bestimmung aus (Zellmann et al. 2006, S. 157-158). Diese Arbeitsgruppe schließt sich insofern den Empfehlungen der American Society of

Clinical Oncology (ASCO) zur Nachsorge kolorektaler Karzinome an, die eine CEA-Bestimmung in dreimonatigen Abständen zumindest in den ersten beiden postoperativen Jahren vorsieht (ASCO 1997). Die aktuellen Nachsorgeempfehlungen des Tumorzentrums München folgen daher grundsätzlich den DGVS-Empfehlungen, schließen sich aber bezüglich der Intervalle zur CEA-Bestimmung auch den engmaschigeren ASCO-Empfehlungen an (Zellmann et al. S. 159) (siehe Anhang S. 164-165).

Abschließend muss in der Zusammenschau der Ergebnisse dieser Arbeit eine engmaschige Tumornachsorge vor allem in den ersten beiden postoperativen Jahren durchgeführt werden, da mit 71% die Mehrheit der Rezidive nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre auftritt. Vor allem beim Rektumkarzinom muss die Nachsorge in diesem Zeitraum auf die Entdeckung von Lokalrezidiven ausgerichtet sein, da diese nach unseren Ergebnissen 75% der Progressionen innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre ausmachen. Eine intensive Tumornachsorge sollte bis zum fünften postoperativen Jahr erfolgen. Des Weiteren sollte nach kurativer Kolonkarzinomoperation eine Risikostratifizierung für die Entwicklung lokaler und/oder systemischer Rezidive nach den von uns ermittelten, unabhängigen Risikofaktoren für das postoperative tumorfreie Überleben wie dem UICC-Tumorstadium (UICC 1997), dem präoperativen CEA-Serumwert sowie der Durchführung der Operation als Notfalleingriff erfolgen. Nach kurativer Rektumkarzinomoperation sollte nach unseren Ergebnissen die Rezidivrisikostratifizierung nach dem UICC-Tumorstadium (UICC 1997) und dem präoperativen CEA-Serumwert als unabhängige Risikofaktoren für das postoperative tumorfreie Überleben vorgenommen werden. Ferner zeigen unsere Ergebnisse, dass auch die postoperative Gesamtmorbidität nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion neben der Primärtumorlokalisation im Rektum, dem UICC-Tumorstadium (UICC 1997), dem präoperativen CEA-Serumwert und der Durchführung der Operation als Notfalleingriff unabhängige Risikofaktoren für das postoperative tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion darstellen. Deshalb sollte beim kurativ operierten kolorektalen Karzinom die Rezidivrisikostratifizierung neben den von uns beschriebenen, unabhängigen Risikofaktoren für das postoperative tumorfreie Überleben auch nach der postoperativen Gesamtmorbidität erfolgen.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Maligne Erkrankungen des Kolons und des Rektums zählen zu den führenden krebsbedingten Todesursachen in Westeuropa und den Vereinigten Staaten (Landis et al. 1999). In Deutschland ist das kolorektale Karzinom bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache (Günther et al. 2001). Das kolorektale Karzinom gilt jedoch als einzige, potentiell heilbare, bösartige Neubildung des Magen-Darm-Traktes (Günther et al. 2001). So erfolgt bei mehr als zwei Drittel der betroffenen Patienten die primäre Tumoroperation mit kurativer Intention. Trotzdem versterben etwa 50% der operierten Patienten innerhalb von 5 Jahren an einer lokalen oder systemischen, metachronen Progression der malignen Grunderkrankung (Rosen et al. 1998; Tsavellas et al. 2001). Die klinisch-onkologische Forschung bemüht sich daher um die Identifikation von relevanten und gegebenenfalls modulierbaren, prä-, peri- und postoperativen Risikofaktoren für den rezidivtumorfreien Verlauf nach kurativer Resektion kolorektaler Karzinome (Gammà et al. 2000).

Die hier durchgeführte, klinisch-epidemiologische Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Progression nach kurativer Resektion kolorektaler Karzinome am Patientengut des Klinikums Großhadern, hat mehrere prädiktive Risikofaktoren für die Entstehung postoperativer Tumorrezidive eindeutig identifiziert. So wurde mit Hilfe der multivariaten Cox-Regressionsanalyse gezeigt, dass die Primärtumorlokalisation im Rektum, das UICC-Tumorstadium (UICC 1997), der präoperative CEA-Serumwert (Carcinoembryonales Antigen), die Durchführung der Operation als Notfalleingriff sowie das Auftreten postoperativer Komplikationen (postoperative Morbidität) unabhängige Risikofaktoren für das postoperative tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion darstellen.

Nach kurativer Kolonkarzinomoperation erwiesen sich das UICC-Tumorstadium (UICC 1997), der präoperative CEA-Serumwert sowie die Durchführung der Operation als Notfalleingriff als unabhängige Risikofaktoren für das postoperative tumorfreie Überleben.

Nach kurativer Rektumkarzinomoperation konnten das UICC-Tumorstadium (UICC 1997) und der präoperative CEA-Serumwert als unabhängige Risikofaktoren für das postoperative tumorfreie Überleben identifiziert werden.

Das Patientenalter und das Patientengeschlecht hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Tumorrezidiven nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie. Auch nach kurativer Kolon- oder Rektumkarzinomoperation konnte weder das Patientenalter noch das Patientengeschlecht als signifikanter Risikofaktor für das postoperative tumorfreie Überleben ermittelt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die in der Literatur etablierten Risikofaktoren für die Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie in einem großen Patientenkollektiv aus einem Versorgungszentrum. Außerdem wurde belegt, dass durch

postoperative Komplikationen auch ein erhöhtes Risiko für postoperative Tumorrezidive und damit eine erhebliche Prognoseverschlechterung zu befürchten ist. Die Bedeutung postoperativer Komplikationen für das tumorfreie Überleben nach kurativer Resektion kolorektaler Malignome ist bislang vor allem unter isolierter Berücksichtigung der Anastomoseninsuffizienz analysiert worden.

Es wurde ferner in dieser klinisch-epidemiologischen Studie am Patientengut des Klinikums Großhadern gezeigt, dass mit 71% die Mehrheit der Rezidive nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre auftritt, während zwischen dem zweiten bis zum fünften postoperativen Jahr noch 25% und fünf Jahre nach der kurativen kolorektalen Primäroperation nur noch 5% der Progressionen beobachtet werden.

Die Lokalrezidivrate nach kurativer Rektumkarzinomresektion in dem in drei Operationszeiträume (1990-1994, 1995-1998 und 1999-2002) eingeteilten Beobachtungszeitraum sank von zunächst 24.4% (1990-1994) auf 16.4% (1995-1998) und dann noch einmal auf 8.6% (1999-2002). Die deutliche, signifikante Reduzierung der Lokalrezidivraten beim Rektumkarzinom ist im Klinikum Großhadern insbesondere auf die Etablierung neuer Operationstechniken wie die der „Totalen Mesorektalen Excision“ (TME), die im Jahre 1996 als standardisierter Eingriff in der chirurgischen Klinik Großhadern eingeführt wurde, zurückzuführen.

Aufgrund der hier vorgelegten Ergebnisse muss eine engmaschige Tumornachsorge insbesondere in den ersten beiden postoperativen Jahren durchgeführt werden. Vor allem beim Rektumkarzinom muss die Nachsorge in diesem Zeitraum auf die Entdeckung von Lokalrezidiven ausgerichtet sein, da diese nach unseren Ergebnissen 75% der Progressionen innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre ausmachen. Eine intensive Tumornachsorge sollte bei kolorektalen Karzinomen bis zum fünften postoperativen Jahr erfolgen.

Darüber hinaus ergibt sich aus dem Wissen über die in dieser Arbeit eindeutig identifizierten, prädiktiven Risikofaktoren für die Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie die Möglichkeit von individuell angepassten, nach diesen Risikofaktoren stratifizierten, adjuvanten Therapie- und Nachsorgeregimen und somit auch das Potential einer kosten effektiven Nachsorge (Obrand et al. 1997; Kraemer et al. 2001; Liang et al. 2004). Außerdem kann die Kenntnis dieser Risikofaktoren helfen, Rezidive im Rahmen individualisierter Nachsorgeprotokolle schon im asymptomatischen Zustand zu einem Zeitpunkt, zu dem eine effektive, erneute Behandlung noch möglich ist, zu diagnostizieren und zu therapieren (Galandiuk et al. 1992; Kjeldsen et al. 1997; Pietra et al. 1998).

Letztendlich kann diese Arbeit somit zur Verbesserung der Langzeitprognose nach kurativer Operation kolorektaler Karzinome beitragen.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

**Adami HO, Meirik O, Gustavsdon S, Nyren O and Krusemo UB.** *Colorectal cancer after cholecystectomy: absence of risk increase within 11-14 years.* Gastroenterol 85: 859-865 (1983).

**Ahlquist DA, Wieand HS, Moertel CG, McGill DB, Loprinzi CL, O'Connell MJ, Mailliard JA, Gerstner JB, Pandya K and Ellefson RD.** *Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia: a prospective study using hemoccult and hemoquant tests.* JAMA 269: 1262-1267 (1993).

**Aitken RJ.** *Mesorectal excision for rectal cancer.* Br J Surg 83: 214 (1996).

**Allison JE, Feldman F and Tekawa IS.** *Hemoccult screening in detecting colorectal neoplasm: sensitivity, specificity and predictive value: long-term follow-up in a large group practice setting.* Ann Intern Med 112: 328-333 (1990).

**American Cancer Society.** *Cancer facts and figures 2004.* The American Cancer Society. Atlanta. (2004).

**Anger G, Armrich R, Fleck U, Giertler R, Glaser FH, Härtwig K, Höche D, Schreiber LD, Schreiber D and Weninger J.** *Kolorektale Karzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.* Schriftenreihe des Tumorzentrum Erfurt. 2. überarbeitete Auflage. pp. 1-22 (2000). [http://www.tumorzentrum-erfurt.de/tze\\_st/kolorekt.htm](http://www.tumorzentrum-erfurt.de/tze_st/kolorekt.htm) (12.02.2003)

**Anthony T, Simmang C, Hyman N, Buie D, Kim D, Cataldo P, Orsay C, Church J, Otchy D, Cohen J, Perry B, Dunn G, Rafferty J, Ellis N, Rakinic J, Fleshner P, Stahl T, Sharon G, Ternent C, Kilkenny J and Whiteford M.** *Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer.* Dis Colon Rectum 47: 807-817 (2004).

**Arbman G, Nilsson E, Hallböök O and Sjö Dahl R.** *Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer.* Br J Surg 83: 375-379 (1996).

**ASCO.** *1997 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on November 7, 1997 by the American Society of Clinical Oncology.* J Clin Oncol 16: 793-795 (1998).

**Aust D, Terdiman J, Willenbacher R, Chew K, Ferrell L, Molinaro-Clark A and Löhns U.** *Altered distribution of  $\beta$ -Catenin and its binding proteins E-Cadherin and APC in ulcerative colitis-related colorectal cancers.* Mod Pathol 14: 29-39 (2001).

**Bader TF.** *Colorectal cancer in patients older than 75 years of age.* Dis Colon Rectum 29: 728-732 (1986).

**Bärlehner E, Heukrodt B and Anders S.** *Laparoskopische Kolon-Rektum-Resektionen.* Chir Praxis 57: 57-71 (2000).

**Ballantyne GH and Modlin IM.** *Postoperative follow-up for colorectal cancer: who are kidding?* J Clin Gastroenterol 10: 359-364 (1988).

**Balthazar EJ, Megihow AJ, Hulnick D, Naidich DP et al.** *Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT.* Am J Roentgenol 150: 301-306 (1988).

**Barillari P, Bolognese A, Chirletti P, Cardi M, Sammartino P and Stipa V.** *The role of CEA, TPA and Ca 19-9 in the early detection of localized and diffuse recurrent rectal cancer.*

**Barrier A, Ferro L, Houry S, Lacaine F and Huguier M.** *Rectal cancer surgery in patients more than 80 years of age.* Am J Surg 185: 54-57 (2003).

**Böhm B, Haase O, Hofmann H, Heine G, Junghans T and Müller JM.** *Verträglichkeit eines frühen oralen Kostaufbaus nach Operationen am unteren Gastrointestinaltrakt.* Chirurg 71: 955-962 (2000).

**Bell SW, Walker KG, Rickard MJFX, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH and Bokey EL.** *Anastomic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence.* Br J Surg 90: 1261-1266 (2003).

**Bembenek A, Gretschel S and Schlag PM.** *Sentinel Lymph Node beim kolorektalen Karzinom.* Chirurg 75: 761-766 (2004).

**Bemelman WA, Slors JF, Dunker MS, van Hogezaand RA, van Deventer SJ, Ringers J, Griffioen G and Gouma DJ.** *Laparoscopic assisted vs. open ileocolic resection for Crohn's disease: a comparative study.* Surg Endosc 14: 721-725 (2000).

**Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P, Penna C and Nordlinger B.** *Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases.* Br J Surg 92: 1155-1160 (2005).

**Bentzen S, Balslev I, Pederson M, Teglbjaerg PS, Hanberg-Sorensen F, Bone J, Jacobsen NO, Sell A, Overgaard J and Bertelsen K.** *Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes` B and C colorectal cancer with or without adjuvant postoperative radiotherapy: a multivariate regression analysis.* Br J Cancer 65: 102-107 (1992).

**Bergmaschi R and Arnaud JP.** *Routine compared with non-scheduled follow-up of patients with "curative" surgery for colorectal cancer.* Ann Surg Oncol 3: 464-9 (1996).

**Bertagnolli M, Miedema B, Redston m, Dowell J, Niedzwiecki D, Fleshman J, Bem J, Mayer R, Zinner M and Compton C.** *Sentinel node staging of respectable colon cancer. Results of a multicenter study.* Ann Surg 240: 624-630 (2004).

**Beynon J, Mortensen NJ, Foy DM, Channer JL, Rigby H and Virjee J.** *Preoperative assessment of mesorectal lymph node involvement in rectal cancer.* Br J Surg 76: 276-279 (1989).

**Bilchik AJ, Nora D, Tollenaar RA, van de Velde CJ, Wood T, Turner R, Morton DL and Hoon DS.** *Ultrastaging of early colon cancer using lymphatic mapping a molecular analysis.* Eur J Cancer 38: 977-985 (2002).

**Bilchik AJ, Saha S, Wiese D, Stonecypher JA, Wood TF, Sostrin S, Turner RR, Wang HJ, Morton DL and Hoon DS.** *Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis; a multicenter trial.* J Clin Oncol 19: 1128-1136 (2001).

**Bilchik AJ and Torcha SD.** *Lymphatic mapping and sentinel node analysis to optimize laparoscopic resection and staging of colorectal cancer: an update.* Cancer Control 10: 219-223 (2003).

**Boring CC, Squires TS and Tong T.** *Cancer statistics, 1993.* CA Cancer J Clin 43: 7-26 (1993).

**Boyd JB, Bradford B and Watne AL.** *Operative risk factors of colon resection in the elderly.* Ann Surg 192: 743-746 (1980).

**Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H and Dhom G.** *Präventionspotential endoskopischer Vorsorgeuntersuchungen für kolorektale Karzinome.* Dtsch Ärztebl Jg. 99. Heft 33: C 1741-1751 (2002).

**Brooks B.** *Surgery in patients of advanced age.* Ann Surg 105: 481-495 (1937).

**Brown CL, Ternent CA, Thorson AG, Christensen MA, Blatchford GJ, Shashidharan M and Haynatzki GR.** *Response to preoperative chemoradiation in stage II and III rectal cancer.* Dis Colon Rectum 46: 1189-1193 (2003).

**Bruch HP, Schwandner O and Keller R.** *Grenzen der laparoskopischen Viszeralchirurgie in der Onkologie.* Chirurg 74: 290-300 (2003).

**Bruch HP, Schwandner O, Keller R, Farke S and Schiedeck THK.** *Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms.* Chirurg 74: 905-914 (2003).

**Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Klaassen MP, Kievit J, Dik J, Habbema F and van de Velde CJ.** *Follow-up after colorectal cancer: current practice in the Netherlands.*

**Bülow S, Christensen IJ, Harling H, Kronborg O, Fenger C, Nielsen HJ, Danish TME Study Group and RANX05 Colorectal Cancer Study Group.** *Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer.* Br J Surg 90: 974-980 (2003).

**Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson E and Heald RJ.** *Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer.* Br J Surg 85: 526-529 (1998).

**Castells A, Kroser J and Rustgi AK.** *Gastrointestinal neoplasms.* In *The merck manual of geriatrics* (Eds. Beers MH and Berkow R). pp. 1134-1153. Merck & Co. West Point (2000).

**Cass AW, Million RR and Pfaff WW.** *Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum.* Cancer 37: 2861-2865 (1976).

**Carriquiry LA and Piñeyro A.** *Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer?* Dis Colon Rectum 42: 921-928 (1999).

**Cedermark B** for the Stockholm Colo-Rectal Cancer Study Group. *Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma.* Cancer 66: 49-55 (1990).

**Chao A, Connel CJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Calle EE, Cokkinides VE and Thun MJ.** *Amount, type, and timing of recreational physical activity in relation to colon and rectal cancer in older adults: the cancer Prevention Study II Nutrition Cohort.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 12: 2187-95 (2004).

**Choe E, Smith-Warner SA, Rith J, Van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm A, Graham S, Holmberg L, Kim D-H, Malila N, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Sellers TE, Speizer FE, Willett WC, Wolk A and Hunter DJ.** *Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies.* Ann Intern Med 140: 603-613 (2004).

**Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E and Colquhoun K.** *A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer.* Br J Surg 72: 698-702 (1985).

**Choi PM and Zelig MP.** *Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention.* Gut 35: 950-954 (1994).

**Chu D, Erickson C, Russell P, Thompson C, Lang N, Broadwater R and Westbrook K.** *Prognostic significance of carcinoembryonic antigen levels in colorectal carcinoma.* Arch Surg 126: 314-316 (1991).

**Chu K, Tarone R, Chow W, Hankey B and Ries L.** *Temporal patterns in colorectal cancer incidence, survival, and mortality from 1950 through 1990.* J Natl Cancer Inst 86: 997-1006 (1994).

**Clarke G, Ryan E, O'Keane JC, Crowe J and MacMathuna P.** *The detection of cytokeratines in lymph nodes of Dukes' B colorectal cancer subjects predicts a poor outcome.* Eur J Gastroenterol Hepatol 12: 549-552 (2000).

**Cohen AM, Minsky BD and Schilsky RL.** *Cancer of the colon.* In *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* (Eds. DeVita VT Jr., Hellman S and Rosenberg SA). pp. 1145-1197. Lippincott-Raven. Philadelphia (1997).

**Coleman M, Esteve J, Damiecki P, Arslan A and Renard H.** *Trends in cancer incidence and mortality.* IARC Scientific Publication No. 121. International Agency for Research on Cancer. Lyons (1993).

**Colorectal Cancer Collaborative Group.** *Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials.* Lancet 358: 1291-1304 (2001).

**Colton T.** *Statistics in medicine.* Boston: Little Brown & Co., (1974). Incidence and pattern 40: 15-24 (1997).

**Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond ME, Henson DE, Hutter RV, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M and Willett C.** *Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists consensus statement.* Arch Pathol Lab Med 26: 179-189 (2002).

**Cooper R and Sebag-Montefiore D.** *Pre-operative chemoradiotherapy for locally advanced carcinoma of the rectum: acute toxicity, pathological response and outcome.* Radiother Oncol 56: 257-262 (2000).

**Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC, Palesch YY, Mauldin PD, Hoffmann B, Vining DJ, Small WC, Affromti J, Rex D, Kopecky KK, Ackerman S, Burdick JS, Brewington C, Turner MA, Zfass A, Wright AR, Iyer RB, Lynch P, Sivak MV and Butler H.** *Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy). A multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia.* JAMA 291: 1713-1719 (2004).

**Cox DR.** *Regression models and life-tables.* J R Stat Soc 34: 187-220 (1972).

**Dahlberg M, Glimelius B and Pählman L.** *Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome.* Br J Surg 86: 379-384 (1999).

**Deans GT, Heatley M, Anderson N, Patterson CC, Rowlands BJ, Parks TG and Spence RA.** *Jass' classification revisited.* J Am Coll Surg 179: 11-17 (1994).

**De Azevedo JP, Dozois RR and Gunderson LL.** *Locally recurrent rectal cancer: surgical strategy.* World J Surg 16: 490-494 (1992).

**De Marco MF, Janssen-Heijnen ML, van der Heijden LH and Coebergh JW.** *Comorbidity and colorectal cancer according to subsite and stage: a population-based study.* Eur J Cancer 36: 95-99 (2000).

**Desborough JP.** *The stress response to trauma and surgery.* Br J Anaesth 85: 861-865 (2000).

**Deutsches Ärzteblatt.** *Zahl der Woche,* Dtsch. Ärztebl. Jg. 105, Heft 11, S. 488 (2008).

**Devesa JM, Morales V, Enriquez JM, Nuno J, Camunas J, Hernandez MJ and Avila C.** *Colorectal cancer : the bases for a comprehensive follow-up.* Dis Colon Rectum 31: 636-652 (1988).

**Dixon MR, Haukoos JS, Udani SM, Naghi JJ, Arnell TD, Kumar RR and Stamos MJ.** *Carcinoembryonic antigen and albumin predict survival in patients with advanced colon and rectal cancer.* Arch Surg 138: 962-966 (2003).

**Dornschneider G, Izbicki JR, Wilker DK and Schweiberer L.** *The effects of sex steroids on colon carcinogenesis.* Anticancer Drugs 1: 15-21 (1990).

**Dunst J, Reese T, Sutter T, Zuhlke H, Hinke A, Kolling-Schlebusch K and Frings S.** *Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer.* J Clin Oncol 20: 3983-3991 (2002).

**Dukes CE.** *The classification of cancer of the rectum.* J Pathol Bacteriol 35: 323-332 (1932).

**Edna T-H and Bjerkeset T.** *Colorectal cancer in patients over 80 years of age.* Hepato-Gastroenterol 45: 2142-2145 (1998).

**Engel J, Hölzel D and Kalies H.** *Epidemiologie gastrointestinaler Malignome.* In *Manual Gastrointestinale Tumoren* (Ed. Heiss MM). pp.3-6. Zuckschwerdt Verlag. München (2001).

**Enker WE, Thaler HT, Cranor ML and Polyak T.** *Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum.* J Am Coll Surg 181: 335-346 (1995).

**Fantini GA and DeCosse JJ.** *Surveillance strategies after resection of carcinoma of the colon and the rectum.* Surg Gynecol Obstet 171: 267-273 (1990).

**Fearon ER and Vogelstein B.** *A genetic model for colorectal tumorigenesis.* Cell 61: 759-767 (1990).

**Federal Statistical Office Germany.** *Population development and life expectancy in Germany.* <http://www.statistic-bund.de> (28.10.2003).

**Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gatrigh B, Hardcastle JD and Hermanek P.** *Clinopathological staging for colorectal cancer: An International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT).* J Gastroenterol Hepatol 6: 325-344 (1999).

**Feig BW, Curley S, Lucci A, Hunt KK, Vauthey JN, Mansfield PF, Cleary K, Hamilton S, Ellis V, Brame M and Berger DH.** *A caution regarding lymphatic mapping in patients with colon cancer.* Am J Surg 182: 707-712 (2001).

**Folprecht G and Köhne C-H.** *Prinzipien der postoperativen Therapie beim Rektumkarzinom.* Chirurg 75: 32-37 (2004).

**François Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P and Gérard JP.** *Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomised trial.* J Clin Oncol 17: 2396 (1999).

**Franklin ME Jr, Rosenthal D, Abrego-Medina D, Dorman JP, Glass JL, Norem R and Diaz A.** *Prospective comparison of open vs. laparoscopic colon surgery for carcinoma: five-year results.* Dis Colon Rectum 39 (Suppl): S35-46 (1996).

**Frena A, Martin F, La Guardia G, Vezzali N, Bonatti G, Stocker J and Graiff C.** *Liver resection after downstaging with neoadjuvant chemotherapy for "unresectable" colorectal metastases.* Chir Ital 56: 351-357 (2004).

**Fusai G and Davidson BR.** *Management of colorectal liver metastases.* Colorectal Dis 5: 2-23 (2003).

**Galandiuk S, Wieand H, Moertel C, Cha S, Fitzgibbons R, Pemberton J and Wolff B.** *Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum.* Surg Gynecol Obstet 174: 27-32 (1992).

**Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA, Zero JM, Zekoski DA, Poys LF, Richter MP and Klingerman MM.** *A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic radiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 1565-1573 (1986).

**Gammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A and Cottone M.** *Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer.* JAMA 284: 1008-1015 (2000).

**Gastrointestinal Tumor Study Group.** *Prolongation of the disease-free survival in surgically treated rectal carcinoma.* N Engl J Med 312: 1465 (1985).

**Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, Hakulinen T, Moller H, Berrino F and Eurocare Working Group.** *Differences in colorectal cancer survival between European and US populations: the importance of sub-site and morphology.* Eur J Cancer 39: 2214-2222 (2003).

**Gérard JP, Chapet O, Nemoz C, Romestaing P, Mornex F, Coquard R, Barbet N, Atlan D, Adeleine P and Freyer G.** *Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R0-04 phase II trial.* J Clin Oncol 21: 1119-1124 (2003).

**Gennari L, Doci R and Rossetti C.** *Prognostic factors in colorectal cancer.* Hepatogastroenterol 47: 310-314 (2000).

**Glaser F.** *Präoperative Beurteilung pararektaler Lymphknoten durch Ultraschall.* Chirurg 61: 587-591 (1990).

**Goldstein NS.** *Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities.* Am J Surg Pathol 26: 179-189 (2002).

**Gordon PH.** *Malignant neoplasms of the colon.* In *Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus.* (Eds. Gordon PH and Nivatvongs S) pp. 501-590. Quality Medical Publishing. St. Louis (1992).

**Günther K, Radkow T, Reymond MA, Pflügler R, Dimmler A, Hohenberger W and Papadopoulos T.** *Angiogenese und Dichte dendritischer Zellen korrelieren nicht mit der metachronen Fernmetastasierung beim kurativ operierten Rektumcarcinom.* Chirurg 72: 1144-1153 (2001).

**Graffner H, Hultberg B, Johannsson B, Moller T and Peterson BG.** *Detection of recurrent cancer of the colon and rectum.* J Surg Oncol 28: 156-159 (1985).

**Greenburg AG, Saik RP and Pridham D.** *Influence of age on mortality of colon surgery.* Am J Surg 150: 65-70 (1985).

**Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T and Thum M.** *Cancer statistics, 2001.* CA Cancer J Clin 51: 15-36 (2001).

**Griffin M, Bergstrahl E, Coffey R, Beart and Melton L.** *Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and the rectum.* Cancer 60: 2318-2314 (1987).

**Gross M** in **Kreis ME, Siebeck M, Adam M, Gross M, Tympner C, Zimmermann K and Jauch KW.** *Rektumkarzinom.* In *Manual Gastrointestinale Tumoren.* (Ed. Sandler A). pp. 161-182. 7. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag. München (2006).

**Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, Hassan I, Haddock MG, O'Connell MJ, Cha S, Sargent DJ and Horgan A.** *Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer.* Ann Surg 237: 502-508 (2003).

**Hakama M, Hoff G, Kronborg O and Pählman L.** *Screening for colorectal cancer.* Acta Oncologica 44: 425-439 (2005).

**Hall NR, Finan PJ, Al-Jaberi T, Tsang CS, Brown SR and Dixon MF.** *Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence?* Dis Colon Rectum 41: 979-983 (1998).

**Hannisdal E and Thorsen G.** *Regression analyses of prognostic factors in colorectal cancer.* J Surg Oncol 37: 109-112 (1988).

**Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD and Mangham CM.** *Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer.* Lancet 348: 1472-1477 (1996).

**Harmon JW, Tang DG, Gordon TA, Bowman HM, Choti MA and Kaufman HS.** *Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection.* Ann Surg 230: 404-411 (1999).

**Hartley JE, Mehigan BJ, MacDonald AW, Lee PWR and Monson JRT.** *Patterns of recurrence and survival after laparoscopic and conventional resections for colorectal carcinoma.* Ann Surg 232: 181-186 (2000).

**Havenga K, Enker WE, Norstein J, Moriya Y, Heald RJ, Van Houwelingen HC and Van de Velde CJH.** *Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients.* Eur J Surg Oncol 25: 368-374 (1999).

**Heald RJ, Moran BJ and Ryall RDH.** *Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997.* Arch Surg 133: 984 (1998).

**Heald RJ and Ryall RDH.** *Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer.* Lancet 1479-1482 (1986).

**Heriot AG and Kumar D.** *Rectal cancer recurrences: factors and mechanisms.* Colorectal Dis 2: 126-136 (2002).

**Hermanek P.** *Impact of surgeon's technique on outcome after treatment of rectal carcinoma.* Dis Colon Rectum 42: 559-562 (1999).

**Hermanek P, Mansmann U, Staimmer DS, Riedl S and Hermanek P.** *The German experience: the surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer surgery.* Surg Oncol Clin North Am 9: 33-49 (2000).

**Hermanek P Jr, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D and Hermanek P.** *Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group.* Chirurg 65: 287-297 (1994).

**Hermanek P, Wiebelt H, Riedl S, Riedl S, Staimmer D and the German Study Group Colo-Rectal Carcinoma (SGCRC).** *Prognostic factors of rectum carcinoma-experience of the German multicenter study SGCRC.* Tumori 81: 60-64 (1995).

**Herzog U.** *Das Rektumkarzinom: Diagnostik, Behandlung, Resultate.* Verlag Hans Huber. Bern. Göttingen. Toronto. Seattle (1994).

**Herzog U, von Flue M, Tondelli P and Schupisser JP.** *How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer?* Dis Colon Rectum 36: 127-134 (1993).

**Hill GL and Rafique M.** *Extrascapular excision of the rectum for rectal cancer.* Br J Surg 85: 809-812 (1998).

**Holm T, Johansson H, Cedermark B, Ekelund G and Rutquist LE.** *Influence of hospital- and surgeon-related factors on outcome after treatment of rectal cancer with or without preoperative radiotherapy.* Br J Surg 84: 657-663 (1997).

**Horzic M and Kopljar M.** *Postoperative infections in colorectal cancer patients.* Hepatogastroenterol 61: 101-104 (2005).

**Hosking MP, Warner MA, Lobdell CM, Offord KP and Melton LJ.** *Outcomes of surgery in patients 90 years of age and older.* JAMA 261: 1909-1915 (1989).

**Hosokawa O, Shirasaki S, Kaizaki Y, Hayashi H, Douden K and Hattori M.** *Invasive colorectal cancer detected up to 3 years after a colonoscopy negative for cancer.* Endoscopy 35: 506-510 (2003).

**Houry S, Amenabar J, Rezvani A and Huguier M.** *Should patients over 80 years old be operated on for colorectal or gastric cancer?* Hepato-Gastroenterol 41: 521-525 (1994).

<http://www.krebsinfo.de/ki/epidaten/pdf/inz2001.pdf> (26.08.2005).

<http://www.feilonline.com/Kolorektales%20Karzinom.htm> (29.09.2005).

**Hünerbein M, Gretschel S, Rau B and Schlag PM.** *Traumareduktion durch minimalinvasive Chirurgie. Gesicherte Daten und neue Strategien.* Chirurg 74: 282-289 (2003).

**Hünerbein M und Schlag PM.** *R1-Resektion im Bereich des unteren Gastrointestinaltraktes. Bedeutung und therapeutische Konsequenzen.* Chirurg 78: 810-817 (2007).

**Iannacone R, Laghi A, Catalano C, Mangiapane F, Lamazza A, Schillaci A, Sinibaldi G, Murakami T, Sammartino P, Hori M, Piacentini F, Nofroni I, Stipa V and Passariello R.** *Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps.* Gastroenterol 127: 1300-1311 (2004).

**Irvin TT.** *Prognosis of colorectal cancer in the elderly.* Br J Surg 75: 419-421 (1988).

**Isbister WH.** *The follow-up of patients following surgery for colorectal cancer - a personal view.* Ann Acad Med Singapore 17: 66-71 (1988).

**Jagoditsch M, Lisborg PH, Jatzko GR, Wette V, Kropfitsch G, Denk H, Klimpfinger M and Stettner HM.** *Long-term prognosis for colon cancer related to consistent radical surgery: multivariate analysis of clinical, surgical, and pathologic variables.* World J Surg 24: 1264-1270 (2000).

**James RD, Donaldson D, Gray R, Northover JM, Stenning SP and Taylor I.** *Randomized clinical trial of adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil infusion in colorectal cancer (AXIS).* Br J Surg 90: 1200-1212 (2003).

**Janeway CA.** *How the immune system discriminates infections nonself from noninfections self.* In *Host defense dysfunction in trauma, shock and sepsis.* (Eds. Faist E, Meakins J and Schildberg FW). p. 39. Springer Verlag. Berlin. Heidelberg. (1993).

**Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Bussey HJR, Morson BC, Northover JMA and Todd IP.** *The grading of rectal cancer. Historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases.* Histopathology 10: 437-459 (1986).

**Jatzko GR, Jagoditsch M, Lisborg PH, Denk H, Klimpfinger M and Stettner HM.** *Long-term results of radical surgery for rectal cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival and local recurrence.* Eur J Surg Oncol 25: 284-291 (1999).

**Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E and Thun MJ.** *Cancer statistics.* CA Cancer J Clin 53: 5-26 (2003).

**Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ and Thun MJ.** *Cancer statistics, 2004.* CA Cancer J Clin 54: 8-29 (2004).

**Joosten FB, Jansen JB, Joosten HJ and Rosenbusch G.** *Staging of rectal carcinoma using MR double surface coil, MR endorectal coil, and intrarectal ultrasound: correlation with histopathologic findings.* J Comput Assisted Tomogr 19: 752-758 (1995).

**Joosten JJA, Strobbe LJ, Wauters CA, Pruscynski M, Wobbes T and Ruers TJ.** *Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma.* Br J Surg 86: 482-486 (1999).

**Junginger T.** *Rektumkarzinom. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002. Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen.* p. 172. 3. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag. München. (2002).

**Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, Krieken JH, Leer JW and Van de Velde CJ.** *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for respectable rectal cancer.* N Engl J Med 345: 638-646 (2001).

**Kapiteijn E and Van de Velde CJ.** *Developments and quality assurance in rectal cancer surgery.* Eur J Cancer 38: 919-936 (2002).

**Kaplan EL and Meier P.** *Nonparametric estimation from incomplete observations.* J Am Stat Assoc 53: 457-481 (1958).

**Katsura V, Yamada K, Ishizawa T, Yoshinaka I and Shimazu H.** *Endorectal ultrasonography for the assessment of wall invasion and lymph node metastasis in rectal cancer.* Dis Colon Rectum 35: 362-368 (1992).

**Kienle P, Koch M, Autschbach F, Benner A, Treiber M, Wannemacher M, von Knebel Doeberitz M, Büchler M, Herfarth C and Weitz J.** *Decreased detection rate of disseminated tumor cells of rectal cancer patients after preoperative chemoradiation.* Ann Surg 238: 324-331 (2003).

**Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK and Min JS.** *Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer.* Dis Colon Rectum 42: 770-775 (1999).

**Kim JS, Kim JS, Cho MJ, Song KS and Yoon WH.** *Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 54: 403-408 (2002).

**Kiran RP, Delaney CP, Senagore AJ, Millward BL and Fazio VW.** *Operative blood loss and use of blood products after laparoscopic and conventional open colorectal operations.* Arch Surg 139: 39-42 (2004).

**Kitagawa Y, Burian M and Kitajima M.** *Zur Methodik des Sentinel Lymph Node Mapping.* Chirurg 75: 751-755 (2004).

**Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C and Jorgensen OD.** *A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer.* Br J Surg 84: 666-669 (1997).

**Kneist W, Heintz A, Wolf HK and Junginger T.** *Totale Mesorektumexzision bei Karzinom des mittleren und unteren Rektumdrittels. Onkologische und funktionelle Ergebnisse.* Chirurg 74: 125-131 (2003).

**Kolligs F in Schalhorn A, Kolligs F, Tympner C, Gross M, Wagner A, Wichmann M, Lersch C and Zellmann K.** *Kolonkarzinom.* In *Manual Gastrointestinale Tumoren.* (Ed. Sendler A) pp. 117-160. 7. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag. München (2006).

**Konhäuser C, Altendorf-Hofmann A und Stolte M.** *Die Operationsmethodik bestimmt die Rezidivhäufigkeit colorectaler Carcinome.* Chirurg 70: 1042-1049 (1999).

**Kraemer M, Wiratkapun S, Seow-Choen F, Ho YH, Eu KW and Nyam D.** *Stratifying risk factors for follow-up.* Dis Colon Rectum 44: 815-821 (2001).

**Kreis ME, Siebeck M, Adam M, Gross M, Tympner C, Zimmermann K and Jauch KW.** *Rektumkarzinom.* In *Manual Gastrointestinale Tumoren.* (Ed. Sendler A). pp. 161-182. 7. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag. München (2006).

**Kreis ME in Kreis ME, Siebeck M, Adam M, Gross M, Tympner C, Zimmermann K and Jauch KW.** *Rektumkarzinom.* In *Manual Gastrointestinale Tumoren.* (Herausgeber Sendler A). pp. 161-182. 7. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag. München (2006).

**Kressner U, Graf W, Mahteme H, Pahlman L and Glimelius B.** *Septic complications and prognosis after surgery for rectal cancer.* Dis Colon Rectum 45: 316-321 (2002).

**Kretschmer L, Hilgers R, Mohrle M, Balda BR, Breuninger H, Konz B, Kunte C, Marsch WC, Neumann C and Starz H.** *Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphadenectomy and early excision of their nodal disease.* Eur J Cancer 40: 212-218 (2004).

**Kronberg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD and Sondergaard O.** *Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test.* Lancet 348: 1467-1471 (1996).

**Kruschewski M, Germer C-T, Rieger H and Buhr HJ.** *Radikale Resektion des kolorektalen Karzinoms bei Hochbetagten.* Chirurg 73: 241-244 (2002).

**Kune GA, Kune S, Field B, White R, Brough W, Schellenberger R and Watson FB.** *Survival in patients with large-bowel cancer.* Dis Colon Rectum 33: 938-946 (1990).

**Landis SH, Murray T, Bolden S and Wingo PA.** *Cancer statistics.* CA Cancer J Clin 49: 8-31 (1999).  
**Law WL and Chu KW.** *Impact of total mesorectal excision on the results of surgery of distal rectal cancer.* Br J Surg 88: 1607-1611 (2001).

**Leaper M, Johnston MJ; Barclay M, Dobbs BR and Frizelle FA.** *Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy.* Am J Gastroenterol 97: 3186-3194 (2002).

**Lehnert T and Herfarth C.** *Multimodal therapy of rectal carcinoma.* Chirurg 69: 384 (1998).

**Lehnert T, Golling M and Buchholz J.** *Lokoregionäres Rezidiv des Rektumkarzinoms.* Chirurg 75: 38-44 (2004).

**Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U and Herfarth C.** *Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer. An analysis of prognostic factors in 201 patients.* Ann Surg 235: 217-225 (2002).

**Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U and Herfarth C.** *Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer. An analysis of prognostic factors in 201 patients.* Ann Surg 235: 217-225 (2002).

**Lemmens VEPP, Janssen-Heijnen MLG, Verheij CDGW, Houterman S, Repelaer van Driel OJ and Coebergh JWW.** *Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer.* Br J Surg 92: 615-623 (2005).

**Lennard TWJ, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, White M, Gerrie LM, Proud G and Taylor RMR.** *The influence of surgical operations on components of the human immune system.* Br J Surg 72: 771-776 (1985).

**Leong AF.** *Selective total mesorectal excision for rectal cancer.* Dis Colon Rectum 43: 1237-1240 (2000).

**Lersch C, Krych M und Schalhorn A in Schalhorn A, Kolligs F, Tympner C, Gross M, Wagner A, Wichmann M, Lersch C und Zellmann K.** *Kolonkarzinom.* In *Manual Gastrointestinale Tumoren.* (Ed. Sendler A) pp. 117-160. 7.Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag. München (2006).

**Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ and Haller DG.** *Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089.* J Clin Oncol 21: 2912-2919 (2003).

**Liang JL, Wan DS, Pan ZZ, Zhou ZW, Chen G, Li LR, Lu Zh and Wu XJ.** *Multivariate regression analysis of recurrence following curative surgery for colorectal cancer.* Ai Zheng 23: 564-567 (2004).

**Lieberman MA, Phillips EH, Carrol BJ, Fallas Mand Rosenthal R.** *Laparoscopic colectomy vs. traditional colectomy for diverticulitis: outcome and costs.* Surg Endosc 10:15-18 (1996).

**Liebermann DA and Weiss DG for the Veterans Affairs Cooperative Study Group 380.** *One-time screening für colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon.* N Engl J Med 345: 555-560 (2001).

**Liefers GJ, Clezon-Jansen AM, van de Velde CJ, Hermans J, van Krieken JH and Cornelisse CJ.** *Micrometastasis and survival in stage II colorectal cancer.* N Engl J Med 339: 223-228 (1998).

**Lippert H und Gastinger I.** *Versorgung von Patienten mit Rektumkarzinom in Deutschland.* Dtsch Ärztebl. Jg. 103. Heft 41: 2346-2351 (2006).

**Lo P and Ahmed N.** *Which laparoscopic operation are the fastest growing in residency programs?* Surg Endosc 15 Suppl: S145 (2003).

**Löhe F, Thasler W, Haraida S, Dobritz M, Zimmermann F, Berger H and Schalhorn A.** *Lebermetastasen.* In *Manual Gastrointestinale Tumoren.* (Ed. Sendler A) pp. 69-76. 7.Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag. München (2006).

**Lucena JR.** *Resection of lung metastasis from colorectal cancer.* Cir Esp 78: 362-365 (2005).

**Luna-Pérez P, Reyna Huelga A, Labastida Almendaro S, Rodriguez-Coria DF, Gonzalez Macouzet J and Delgado Gallardo S.** *The surgeon as a prognostic factor for local recurrence and survival in the anal sphincter preservation for mid-rectal cancer.* Rev Invest Clin 51: 205-213 (1999)

**Luna-Pérez P, Rodriguez-Ramirez S, Rodriguez-Coria DF, Fernández A, Labastida S, Silva A and López MJ.** *Preoperative chemoradiation therapy and anal sphincter preservation with locally advanced rectal adenocarcinoma.* World J Surg 25: 1006-1011 (2001).

**Lynch H and Smyrk T.** *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch-syndrome).* Cancer 78: 1149-1167 (1996).

**Marks CG, Reid FDA, Lewis CE, Jackson PA and Cook MG.** *What determines the outcome after total mesorectal excision for rectal carcinoma – 15 years experience of a specialist surgical unit.* Colorectal Dis 2: 270-275 (2000).

**Maier A, Funovics M, Fuchsjäger M and Lechner G.** *Präoperatives Staging des Kolorektalen Karzinoms.* Radiologe 39: 562-567 (1999).

**Malafosse R, Penna C, Sa Cunha A and Nordlinger B.** *Surgical management of hepatic metastasis from colorectal malignancies.* Ann Oncol 12: 887-894 (2001).

**Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM and Ederer F.** *Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota colon cancer control study.* N Engl J Med 328: 1365-1371 (1993).

**Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, Snover DC and Schuman LM.** *The effect of fecal occult-blood screenig on the incidence of colorectal cancer.* N Engl J Med 343: 1603-1607 (2000).

**Manfredi S, Bouvier AM, Lepge C, Hatem C, Dancourt V and Faivre J.** *Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population.* Br J Surg 93: 115-1122 (2006).

**Mannaerts G, Rutten H, Martijn H, Hanssens PE and Wiggers T.** *Comparison of intraoperative radiation therapy containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer.* Dis Colon Rectum 44: 1749-1758 (2001).

**Mantel N.** *Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration.* Cancer Chemother Rep 50:163-170 (1966).

**Marchena J, Acosta MA, Garcia-Anguino F, Simpson H and Cruz F.** *Use of the preoperative levels of CEA in patients with colorectal cancer.* Hepatogastroenterol 50: 1017-1020 (2003).

**Marsh PJ, James RD and Schofield PF.** *Definition of local recurrence after surgery for rectal carcinoma.* Br J Surg 82: 465-468 (1995).

**Martin EW Jr, Minton JP and Carey LC.** *CEA-directed second look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal cancer.* Ann Surg 202: 310-317 (1995).

**Martinez ME.** *Primary prevention of colorectal cancer: lifestyle, nutrition, exercise.* Recent Results Cancer Res 166: 177-211 (2005).

- Martling A, Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE and Holm T.** *The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer.* Br J Surg 89: 1008-1013 (2002).
- Marusch F, Koch A, Schmidt U, Zippel R, Kuhn R, Wolff S, Pross M, Wierth A, Gastinger I and Lippert H.** *Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study.* Endoscopy 34: 385-390 (2002).
- Matsuoka H, Nakamura A, Masaki T, Sugiyama M, Takahara T, Hachiya J and Atomi Y.** *A prospective comparison between multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of rectal carcinoma.* Am J Surg 185: 556-559 (2003).
- Mayer R und Lohrmann H.** *Karzinome des Gastrointestinaltraktes. Gesamtdarstellung und Atlas für Studium, Lehre und Praxis.* Onkologie 8: 1-25 (1991).
- MacFarlane JK, Ryall RD and Heald RJ.** *Mesorectal excision for rectal cancer.* Lancet 341: 457-460 (1993).
- Machover D, Goldschmidt E and Chollet P.** *Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinoma with 5-fluorouracil and high-dose folinic acid.* J Clin Oncol 4: 685-696 (1986).
- McArdle CS, McKee RF, Finlay IG, Wotherspoon H and Hole DJ.** *Improvement in survival following surgery for colorectal cancer.* Br J Surg 92: 1008-1013 (2005).
- McCall JL, Black R and Rich C.** *The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer.* Dis Colon Rectum 37: 875-881 (1994).
- McCall JL, Cox MR and Wattchow DA.** *Analysis of local recurrence after surgery alone for rectal cancer.* Int J Colorectal Dis 10: 126-132 (1995).
- McCall JL and Wattchow DA.** *Failure after curative surgery alone.* In *Rectal cancer surgery.* (Eds. Soreide O and Norstein J) pp. 29-45. Springer Verlag. Berlin (1997).
- McMillan DC, Canna K and McArdle CS.** *Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer.* Br J Surg 90: 215-219 (2002).
- McMillan DC, Wotherspoon HA, Fearon KC, Sturgeon C, Cooke TG and McArdle CS.** *A prospective study of tumor recurrence and the acute-phase response after apparently curative colorectal cancer surgery.* Am J Surg 170: 319-322 (1995).
- Meade PG, Blatchford GJ, Thorson AG, Christensen MA and Ternent CA.** *Preoperative chemoradiation downstages locally advanced ultrasound-staged rectal cancer.* Am J Surg 170: 609-613 (1995).
- Merkel S, Wein A, Gunther K, Papadopoulos T, Hohenberger W and Hermanek P.** *High-risk patients with stage II colon carcinoma.* Cancer 92: 1435-1443 (2001).
- Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA and Giovannucci E.** *Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar and colorectal cancer risk in men and women.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14: 138-47 (2005).

**Michelassi F, Vannucci L, Ayala JJ, Chappel R, Goldberg R and Block GE.** *Local recurrence after curative resection of colorectal adenocarcinoma.* Surgery 35: 323-32 (1990).

**Moertel C, Fleming T, Macdonald J, Haller D, Laurie J and Tangen C.** *An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer.* JAMA 270: 943-947 (1993).

**Mokart D, Capo C, Blache JL, Delpero JR, Houvenaeghel C, Martin C and Mege GL.** *Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer.* Br J Surg 89: 1450-1456 (2002).

**Molls M.** *Prä- und postoperative Radiotherapie mit und ohne Chemotherapie beim Rectumcarcinom.* Chirurg 65: 569-575 (1994).

**Morel P, Egeli A, Wachtl S and Rohner A.** *Results of operative treatment of gastrointestinal tract tumors in patients over 80 years of age.* Arch Surg 124: 662-664 (1989).

**Moriya Y, Sugihara K, Akasu T and Fujita S.** *Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced rectal cancer.* World J Surg 21: 728-732 (1997).

**Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ and Cochran AJ.** *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.* Arch Surg 127: 392-399 (1992).

**Mulcahy HE, Patchett SE, Daly L and O'Donoghue DP.** *Prognosis of elderly patients with large bowel cancer.* Br J Surg 81: 736-738 (1994).

**Mulsow J, Winter DC, O'Keane JC and O'Connell PR.** *Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer.* Br J Surg 90: 659-667 (2003).

**Müller M und Mitarbeiter.** *Chirurgie für Studium und Praxis.* Medizinische Verlags- und Informationsdienste. 6. Auflage. Breisach (2003).

**Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, Mulder-Stapel A, Hermans J, van de Velde CJH and van Krieken JHJM.** *Local and distant recurrences in rectal cancer patients are predicted by the nonspecific immune response; specific immune response has only a systematic effect – a histopathological and immunohistochemical study.* BMC Cancer 1: 1-7 (2000).

**National Institutes of Health Consensus Conference.** *Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer.* JAMA 264: 1444-1450 (1990).

**Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S and Larson DR.** *Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum.* Dis Colon Rectum 45: 200-206 (2002).

**Newland RC, Dent OF, Chapuis PH and Bokey L.** *Survival after curative resection of lymph-node negative colorectal carcinoma. A prospective study of 910 patients.* Cancer 76: 564-571 (1995).

**Nicholls RJ, Galloway DJ, Mason AY and Boyle P.** *Clinical local staging of rectal cancer.* Br J Surg 72 (Suppl): S51-52 (1985).

- Nielsen HJ, Christensen IB, Sorensen S, Moesgaard F and Brunner N.** *Preoperative plasma plasminogen activator inhibitor type-1 and serum C-reactive protein levels in patients with colorectal cancer. The RANXOS colorectal cancer study group.* Ann Surg Oncol 7: 617-623 (2001).
- Nomura A.** *An international search for causative factors of colorectal cancer.* J Natl Cancer Inst 82: 894-895 (1990).
- Nozoe T, Matsumata T and Sugimachi K.** *Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to impaired immunity in patients with colorectal cancer.* Am J Clin Oncol 23: 263-266 (2000).
- Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H and Tranberg KG.** *Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up.* Dis Colon Rectum 38: 619-626 (1995).
- Okizuka H, Sugimura K and Ishida T.** *Preoperative local staging of rectal carcinoma with MR imaging and a rectal balloon.* J Magn Reson Imaging 3: 329-335 (1993).
- Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, McGrath K, Lee C, Anscher MS, Clary B, Mantyh C, Pappas TN, Ludwig K, Seigler HF and Tyler DS.** *Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience.* Ann Surg 233: 778-785 (2001).
- Orrom WI, Wong WD, Rothenberger DA, Jensen LL, Goldberg SM.** *Endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal tumors. A learning experience.* Dis Colon Rectum 33: 65-69 (1990).
- Osterkamp R.** *Bevölkerungsentwicklung in Deutschland bis 2050.* Chirurg 76: 10-18 (2005).
- Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie.** *Consensus-Bericht-Kolorektal-Karzinom.* <http://www.aco.at/pub/consens/kolorekta/inhalt.html> (23.11.2004)
- Owens WD, Felts JA and Spitznagel EL.** *ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings.* Anesthesiology 49: 239-243 (1978).
- Påhlman L for the Swedish Rectal Cancer Trial.** *Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer.* New Engl J Med 336: 980-987 (1997).
- Parker SL, Tong T, Bolden S and Wingo PA.** *Cancer statistics, 1997.* CA Cancer J Clin 47: 5-27 (1997).
- Papapolychroniadis C.** *Environmental and other risk factors for colorectal carcinogenesis.* Tech Coloproctol 8 Suppl 1: 7-9 (2004).
- Payne JE, Pierre H, Chapuis DS, Murray T and Pheils MA.** *Surgery for large bowel cancer in people aged 75 years and older.* Dis Colon Rectum 29: 733-737 (1986).
- Peeters CM, Marijnen AM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW and van de Velde CJ.** *The TME trial after a median follow-up of 6 years.* Ann Surg 246: 693-701 (2007).
- Pellicier E, Parrilla P and Aguilar J.** *Patterns of recurrence following surgery for carcinoma of the colon and rectum.* Br J Surg Suppl 80: S23 (1993).

**Petersen S, Freitag M, Hellmich G and Ludwig K.** *Anastomic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer.* Int J Colorectal Dis 13: 160-163 (1998).

**Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, Wong RK, Nugent PA, Mysliwiec PA and Schindler WR.** *Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults.* N Engl J Med 349: 2191-2200 (2003).

**Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M and Peracchia A.** *Role of follow-up management of local recurrence of colorectal cancer. A prospective, randomized study.* Dis Colon Rectum 41: 1127-1133 (1998).

**Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS and Enker WE.** *Patterns of pelvic recurrence following definite resections of rectal cancer.* Cancer 15: 1354-1362 (1984).

**Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW and Newman SC.** *Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer.* Ann Surg 227: 157-167 (1998).

**Ptok H, Marusch F, Meyer F, Schubert D, Gastinger I and Lippert H, Stusy Group Colon/Rectum Carcinoma (Primary Tumour).** *Impact of anastomic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection.* Br J Surg 94: 1548-1554 (2007).

**Quentmeier A, Schlag P, Smok M and Herfarth C.** *Re-operation for recurrent colorectal cancer: the importance of early diagnosis for respectability and survival.* Eur J Oncol 16: 319-325 (1990).

**Radespiel-Tröger M, Hohenberger W and Reingruber B.** *Improved prediction of recurrence after curative resection of colon carcinoma using tree-based risk stratification.* Cancer 100: 958-67 (2004).

**Rankin FW and Johnson CC.** *Major operations in elderly patients.* Surgery 5: 763-774 (1939).

**Rao AR, Kagan AR, Chan PM, Gilbert HA, Nussbaum H and Hintz BL.** *Patterns of recurrence following curative resection alone for adenocarcinoma of the rectum and sigmoid colon.* Cancer 48: 1492-1495 (1976).

**Read TE, McNevin MS, Gross EKM, Whiteford HM, Lewis JL, Ratkin G, Picus J, Birnbaum EH, Fleshman JW, Kodner IJ and Myerson RJ.** *Neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the rectum: tumor response and acute toxicity.* Dis Colon Rectum 44: 513-522 (2001).

**Read TE, Mutch MG, Chang BW, McNevin MS, Fleshman JW, Birnbaum EH, Fry RD, Caushaj PF and Kodner IJ.** *Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon.* J Am Coll Surg 195: 33-40 (2002)

**Riede UN and Schaefer HE.** *Allgemeine und spezielle Pathologie.* Georg Thieme-Verlag. Stuttgart. New York (1999).

**Rodriguez-Bigas M, Stulc J, Davidson B and Petrelli N.** *Prognostic significance of anastomic recurrence from colorectal adenocarcinoma.* Dis Colon Rectum 35: 838-842 (1992).

**Rödel C, Grabenbauer GG, Matzel KE, Schick C, Fietkau R, Papadopoulos T, Martus P, Hohenberger W and Sauer R.** *Extensive surgery after high-dose preoperative chemoradio-therapy for locally advanced recurrent rectal cancer.* Dis Colon Rectum 43: 312-319 (2000).

- Rosen M, Chan L, Beart RW Jr., Vukasin P and Anthone G.** *Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis.* Dis Colon Rectum 41: 1116-1126 (1998).
- Rossi S, Dore R, Cascina A, Vespro V, Garbagnati F, Rosa L, Ravetta V, Ravetta V, Azzaretti A, Di Tolla P, Orlandoni G and Pozzi E.** *Percutaneous computed tomography-guided radiofrequency thermal ablation of small unresectable lung tumours.* Eur Resp J 27: 556-563 (2006).
- Runkel NS, Hinz U, Lehnert T, Buhr HJ and Herfarth C.** *Improved outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine.* Br J Surg 85: 1260-1265 (1998).
- Russel AH, Tong D, Dawson LE and Wisbeck W.** *Adenocarcinoma of the proximal colon: sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone.* Cancer: 53: 360-367 (1984).
- Safi F and Beyer HG.** *The value of follow-up of curative surgery of colorectal carcinoma.* Cancer Detect Prev 17: 417-424 (1993).
- 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 and Raab R.** German Rectal Cancer Group. *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.* N Engl J Med 351: 1731-1740 (2004).
- Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Martus P, Rödel C, Hohenberger W, Jatzko G, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C and Raab R.** *Adjuvant versus neoadjuvant radiochemo-therapy for locally advanced rectal cancer.* Strahlenther Onkol 177: 173-181 (2001).
- Schmiegel W.** *Onkogene und Tumorsuppressorgene: genetische Veränderungen markieren die Adenom-Karzinom-Sequenz.* Internist 32: 315-329 (1991).
- Schmiegel W, Adler G and Frühmorgen P.** *Kolorektales Karzinom: Prävention und Früererkennung in der asymptomatischen Bevölkerung – Vorsorge bei Risikopatienten – Endoskopische Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Polypen und Karzinomen.* Z Gastroenterol 38: 49-75 (2000).
- Schalhorn A, Siebeck M, Bumm R, Gross M, Günther B, Heiss MM, Huber FT, Lamerz R, Lau-Werner U, Lersch C, Roder JD, Sackmann M, Sander R, Stieber P, Waldner H, Weber B, Wiebecke B and Zoller WG.** *Kolonkarzinome.* In *Manual Gastrointestinale Tumoren.* (Ed. Heiss MM) pp. 215-243. 6.Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag. München (2001).
- Scheele J.** *Hepatectomy for liver metastases.* Br J Surg 80: 274-276 (1993).
- Schalhorn A, Kolligs F, Tympner C, Gross M, Wagner A, Wichmann M, Lersch C und Zellmann K.** *Kolonkarzinom.* In *Manual Gastrointestinale Tumoren.* (Herausgeber Sandler A) pp. 117-160. 7.Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag. München (2006).
- Schölmerich J and Schmiegel W.** *Leitfaden kolorektales Karzinom; Prophylaxe, Diagnostik, Therapie.* Uni Med Science Verlag AG (2001).
- Schriftenreihe des Tumorzentrum Erfurt.** *Kolorektales Karzinome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.* pp. 1-22 (2000).  
[http://www.tumorzentrum-erfurt.de/tze/doc/tze\\_st/kolorekt.htm](http://www.tumorzentrum-erfurt.de/tze/doc/tze_st/kolorekt.htm) (12.02.2003).
- Schuppisser JP.** *Patient selection and efficacy of tumor after-care in surgically treated colorectal carcinoma.* Schweiz Rundschr Med Prax 80: 791-795 (1991).

**Schwenk W and Stock W.** *Effectiveness of regular after-care in R0-resected rectal carcinoma.* Zentralbl Chir 119: 805-811 (1994).

**Senagore AJ, Luchtefeld MA, Mackelgan JM and Mazier WP.** *Open colectomy versus laparoscopic colectomy: are there differences?* Am Surg 59: 549-554 (1993).

**Selzner N, Pestalozzi BC, Kadry Z, Selzner M, Wildermuth S and Clavien PA.** *Downstaging colorectal liver metastases by concomitant unilateral portal vein ligation and selective intra-arterial chemotherapy.* Br J Surg 93: 587-592 (2006).

**Senninger N and Anthoni CH.** *Onkologische Viszeralchirurgie im Alter.* Chirurg 76: 43-46 (2005).

**Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, Taylor BR, Langer B, Gallinger S and Wei AC.** *Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma.* J Am Coll Surg 202: 468-475 (2006).

**Sharpe CR, Siemiatycki JA and Rachet BP.** *The effects of smoking on the risk of colorectal cancer.* Dis Colon Rectum 45: 1045-1050 (2002).

**Siebeck M, Aust D, Gross M, Lau-Werner U, Lersch C, Ruppert R, Sackmann M, Schalhorn A, Schmidbauer S, Wilkowski R and Zimmermann F.** *Rektumkarzinome.* In *Manual Gastrointestinale Tumoren.* (Ed. Heiss MM). pp. 244-265. 6. Auflage. W. Zuckerschwerdt Verlag. München (2001).

**Sieg A.** *Koloskopie. Erfolg der Früherkennung.* Dtsch Ärztebl Jg. 100. Heft 5: C 1747-C 1751 (2003).

**Simons AJ, Ker R, Groshen S, Gee C, Anthone GJ, Ortega AE, Vukasin P, Ross RK and Beart RW Jr.** *Variations in treatment of rectal cancer. The influence of hospital type and caseload.* Dis Colon Rectum 40: 641-646 (1997).

**Slattery ML, Levin TR, Ma K, Goldgar D, Holubkov R and Edwards S.** *Family history and colorectal cancer: predictors of risk.* Cancer Causes Control 14(9): 879-87 (2003).

**Sobotta.** *Atlas der Anatomie des Menschen.* Band 2. *Rumpf, Eingeweide, untere Extremität.* (Eds. Putz R und Pabst R). 20. neubearbeitete Auflage. Urban & Schwarzenberg (1993).

**Spivak H, van de Maele D, Friedman I and Nussbaum M.** *Colorectal surgery in octogenarians.* J Am Coll Surg 183: 46-50 (1996).

**Staub L, Link KH, Blatz A and Beger HG.** *Surgery for colorectal cancer: Surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients - monoinstitutional experience.* World J Surg 26: 59-66 (2002).

**Statistisches Bundesamt.** *Datensatz zur „10. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung“/ Bevölkerung Deutschlands bis 2050 - Ergebnisse der 10. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.* Statistisches Bundesamt. Wiesbaden (2003).

**Steele G Jr.** *Follow-up plans after treatment of primary colon and rectum cancer.* World J Surg 15: 583-588 (1991).

**Steele G Jr and Ravikumar TS.** *Resection of hepatic metastasis from colorectal cancer: biologic perspective.* Ann Surg 210: 127-138 (1989).

**Sternberg A, Sibirsky O, Cohen D, Blumenson LE and Petrelli NJ.** *Validation of a new classification system for curatively resected colorectal adenocarcinoma.* Cancer 86: 782-792 (1999).

**Sterk P** in **Klein P, Schlag PM, Stelzner F und Sterk P.** *Rektumkarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie.* pp. 51-90. Urban & Fischer Verlag (Imprint der Elsevier GmbH). München (2003).

**Stipa S, Nicolanti V, Botti C, Cosimelli M, Mannella E, Stipa F, Giannarelli D, Bangrazi C and Cavaliere R.** *Local recurrence after curative resection for colorectal cancer: frequency, risk factors and treatment.* J Surg Oncol. Suppl 2: 155-160 (1991).

**Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, O'Connell MJ, Tepper JE, Krook JE and Beart R Jr. North Central Cancer Treatment Group.** *Act of surgical and pathological variables in rectal cancer: a united states community and cooperative group report.* J Clin Oncol 19: 3895-902 (2001).

**Stockholm Colo-Rectal Cancer Study Group.** *Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma.* Cancer 66: 49-55 (1990).

**Stryker SJ, Kiel KD, Rademaker A, Shaw JM, Ujiki GT and Poticha SM.** *Preoperative "chemoradiation" for stages II and III rectal carcinoma.* Arch Surg 131: 514-519 (1996).

**Swedish Rectal Cancer Trial.** *Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer.* New Engl J Med 336: 980-987 (1997).

**Thompson WM, Halvorsen RA, Foster WL Jr, Roberts L and Gibbons R.** *Preoperative and postoperative CT staging of rectosigmoid carcinoma.* Am J Roentgenol 146: 703-710 (1986).

**Thomschke D, Kyau-Ummen B and Halbfaß HJ.** *Lokalrezidiv und Überlebensraten nach Rektumkarzinomoperationen und multimodaler Therapie.* Chirurg 73: 245-254 (2002).

**Tio TL, Coene PP, van Delden OM and Tytgat GN.** *Colorectal carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography.* Radiology 179: 165-170 (1991).

**Tocchi A, Mazzoni G, Lepre L, Liotta G, Costa G, Agostini N, Miccini M, Succhi L, Frati G and Tagliacozzo S.** *Total mesorectal excision and low rectal anastomosis for the treatment of rectal cancer and prevention of pelvic recurrence.* Arch Surg 136: 216-220 (2001).

**Turollo A, Balani A, Scaramucci M, Babic F, Guidolin D and Ligurori G.** *Prognostic importance of preoperative CEA in patients with colorectal cancer.* Chir Ital 54: 469-476 (2002).

**Turollo A, Balani A, Scaramucci M, Pistan V, Roseano M and Ligurori G.** *Preoperative CEA: prognostic significance in colorectal carcinoma.* Tumori 89: 291-298 (1993).

**Tumorzentrum München. Daten zum kolorektalen Karzinom (2001).**  
<http://www.krebsinfo.de/ki/epidaten/pdf/inz2001.pdf> (26.08.2005).

**Tsavellas G, Patel H and Allen-Mersh TG.** *Detection and clinical significance of occult tumour cells in colorectal cancer.* Br J Surg 88: 1307-1320 (2001).

**Tsuchiyva Y, Sawada S, Yoshioka I, Ohashi Y, Matsuo M, Harimaya Y, Tsukada K and Saiki I.** *Increased surgical stress promotes tumor metastasis.* Surgery 133: 547-555 (2003).

**Tveit KM, Guldvog I, Hagen SE, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, Nilsen JB, Wist E and Hannisdal E.** *Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group B.* Br J Surg 84: 1130-1135 (1997).

**Tympner C in Schalhorn A, Kolligs F, Tympner C, Gross M, Wagner A, Wichmann M, Lersch C and Zellmann K.** *Kolonkarzinom.* In *Manual Gastrointestinale Tumoren.* (Ed. Sendler A) pp. 117-160. 7. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag. München (2006).

**UICC.** *Kolon und Rektum.* In *TNM-Klassifikation maligner Tumoren.* (Eds. Wittekind CH und Wagner G) pp. 64-67. 5. Auflage. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg. New York. Tokyo (1997).

**Umpleby H and Williamson R.** *Anastomic recurrence in large bowel cancer.* Br J Surg 74: 873-878 (1987).

**Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Rosetto ME, Mantini G, Marmioli L, Barbaro B, Cogliandolo S, Nuzzo G, Tedesco M, Ambesi-Impiomato F, Cosimelli M and Rotman M.** *Preoperative chemoradiation with cisplatin and 5-fluorouracil for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 45: 1175-1184 (1999).

**Valentini V, Doglietto GB, Morganti AG, Turriziani A, Smaniotto D, De Santis M, Ratto C, Sofo L and Cellini N.** *Preoperative chemoradiation with raltitrexed ("Tomudex") for T2/N+ and T3/N+ rectal cancers: a phase I study.* Eur J Cancer 37: 2050-2055 (2001).

**Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V and Veronesi P.** *Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes.* Lancet 349: 1864-1867 (1997).

**Verschueren R, Mulder N, Van Loon AJ, De Ruiter AJ and Szabo B.** *The anatomical substrate for a difference in surgical approach to rectal cancer in male and female patients.* Anticancer Res 17: 637-641 (1997).

**Violi V, Pietra N, Grattarola M, Sarli L, Choua O, Roncoroni L and Peraccia A.** *Curative surgery for colorectal cancer. Long-term results and life expectancy in the elderly.* Dis Colon Rectum 41: 291-298 (1998).

**Vogl TJ, Mack MG and Balzer JO.** *Innovative Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms.* Dtsch Ärztebl. Jg. 99. Heft 13: C 672-673 (2002).

**Vironen JH, Halme L, Saino P, Kyllonen LE, Scheinin T, Husa AI and Kellokumpu IH.** *New approaches in the management of rectal carcinoma result in reduced local recurrence rate and improved survival.* Eur J Surg 168: 158 (2002).

**Waldron RP, Donovan IA, Drumm J, Mottram SN and Tedman S.** *Emergency presentation and mortality from colorectal cancer in the elderly.* Br J Surg 73: 214-216 (1986).

**Wannenmacher M and Herfarth C.** *Belegtes zur präoperativen Therapie des Rectumcarcinoms.* Chirurg 71: 1440-1446 (2000).

**Weingerl B.** *Serum carcinoembryonic antigen levels in patients operated for colorectal carcinoma.* Wien Klin Wochenschr. 113 Suppl 3: 32-38 (2001).

**Wessling J, Domagk D, Domschke W and Heindel W.** *Virtuelle CT-Kolonographie – Alternative zur konventionellen Koloskopie?* Dtsch Ärztebl. Jg. 102. Heft 43: B 2482-2488 (2005).

**Wessling J, Fischbach R, Meier N, Allkemper T, Klusmeier J, Ludwig K and Heindel W.** *CT colonography: Protocol optimization with multi-detector CT – a study in an anthropomorphic colon phantom.* Radiology 228: 753-759 (2003).

**Wexner SD and Sands DR.** *What's new in colon and rectal surgery.* Am Coll Surg : 95-103 (2003).

**Wibe A, Eriksen MT, Syse A, Tretli S, Myrvold HE and Soreide O.** *Effect of hospital caseload on long-term outcome after standardization of rectal cancer surgery at a national level.* Br J Surg 92: 217-224 (2005).

**Wibe A, Möller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, Langmark F, Myrvold HE, Soreide O and the Norwegian Rectal Cancer Group.** *A national strategic change in treatment policy for rectal cancer. Implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit.* Dis Colon Rectum 45: 857- 866 (2002).

**Wichmann MW, Müller C, Lau-Werner U, Müller C, Hornung HM, Stieber P and Schildberg FW, The Colorectal Cancer Study Group.** *Carcinoembryonic antigen for the detection of recurrent disease following curative resection of colorectal cancer.* Anticancer Research 20: 4953-4956 (2000).

**Wichmann MW, Müller C, Hornung HM, Lau-Werner U and Schildberg FW, The Colorectal Cancer Study Group.** *Results of long-term follow-up after curative resection of Dukes A colorectal cancer.* World J Surg. 26: 732-736 (2002).

**Wichmann MW, Müller C, Hornung HM, Lau-Werner U and Schildberg FW.** *Gender differences in long-term survival of patients with colorectal cancer.* Br J Surg 88: 1092-1098 (2001).

**Wiggers T, Mannaerts GHH, Marinelli AWKS, Martijn H and Rutten H.** *Surgery for locally recurrent rectal cancer.* Colorectal Dis 5: 504- (2003).

**Wiig JN, Tveit KM, Poulsen JP, Olsen Dr and Giercksky KE.** *Preoperative irradiation and surgery for recurrent rectal cancer. Will intraoperative radiotherapy be of additional benefit?* Radiother Oncol 62: 207-213 (2002).

**Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, Van Antwerp R, Brown-Davis C, Marcianiak DA and Mayer RJ.** *Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale.* Gastroenterology 112: 594-642 (1997).

**Wolters U, Stützer H and Isenberg J.** *Gender related survival in colorectal cancer.* Anticancer Res 16: 1281-1290 (1996).

**Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Yamaguchi K, Hirabayashi Y and Kitano S.** *Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer.* Ann Surg Oncol 8: 300-304 (2001).

**Young-Fadok TM, Radice E, Nelson H and Harmsen WS.** *Benefits of laparoscopic-assisted colectomy for colon polyps: a case-matched series.* Mayo Clin Proc 75: 344-348 (2000).

**Zaheer S, Pemberton JH and Farouk R.** *Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum.* Ann Surg 227: 800-811 (1998).

**Zellmann R, Lau-Werner U, Stieber P, Lamerz R und Schalhorn A in Schalhorn A, Kolligs F, Tympner C, Gross M, Wagner A, Wichmann M, Lersch C and Zellmann K.** *Kolonkarzinom.* In *Manual Gastrointestinale Tumoren.* (Ed. Sendler A) pp. 117-160. 7.Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag.. München (2006).

**Zimmermann F and Molls M.** *Indikationen zur neoadjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom.* Chirurg 74: 887-896 (2003).

**Zirngibl H, Husemann B and Hermanek P.** *Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer.* Dis Colon Rectum 33: 610-614 (1990).

## 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: 5-Jahresüberlebensraten der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms im Klinikum Großhadern. ....	4
Abbildung 2: Molekulargenetisches Modell der kolorektalen Karzinogenese (Adenom-Karzinom-Sequenz ) nach Fearon und Vogelstein (1990). ....	10
Abbildung 3: Verteilung der Lokalisation kolorektaler Karzinome im Kolon und Rektum. ....	12
Abbildung 4: Überlebenskurven von 10298 Patienten nach Operationen wegen kolorektaler Karzinome aus dem Tumorzentrum München. ....	17
Abbildung 5: Patienten ohne und mit Entwicklung einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms. ....	33
Abbildung 6: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolon- oder Rektumkarzinoms. ....	33
Abbildung 7: Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms. ....	34
Abbildung 8: Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms. ....	35
Abbildung 9: Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms. ....	36
Abbildung 10: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Alter. ....	42
Abbildung 11: Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Alter. ....	43
Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Alter. ....	44
Abbildung 13: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Alter. ....	44
Abbildung 14: Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Alter. ....	45
Abbildung 15: Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Alter. ....	45
Abbildung 16: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht. ....	46

Abbildung 17: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	46
Abbildung 18: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	47
Abbildung 19: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht. ....	47
Abbildung 20: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	48
Abbildung 21: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht. ....	48
Abbildung 22: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. ....	49
Abbildung 23: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. ....	49
Abbildung 24: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium.....	50
Abbildung 25: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium.....	51
Abbildung 26: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium. ....	52
Abbildung 27: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium. ....	52
Abbildung 28: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium. ....	53
Abbildung 29: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit UICC-Tumorstadium. ....	53
Abbildung 30: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	54
Abbildung 31: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium. ....	54
Abbildung 32: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium. ....	55

Abbildung 33: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	56
Abbildung 34: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	56
Abbildung 35: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	56
Abbildung 36: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium.....	57
Abbildung 37: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium.....	58
Abbildung 38: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium.....	59
Abbildung 39: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium.....	59
Abbildung 40: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium.....	60
Abbildung 41: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium.....	60
Abbildung 42: Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert.....	61
Abbildung 43: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert.....	61
Abbildung 44: Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert.....	62
Abbildung 45: Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert.....	63
Abbildung 46: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert.....	63
Abbildung 47: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert.....	63

Abbildung 48: Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen. ....	65
Abbildung 49: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen. ....	65
Abbildung 50: Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen. ....	66
Abbildung 51: Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen. ....	67
Abbildung 52: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen. ....	67
Abbildung 53: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen. ....	67
Abbildung 54: Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. ....	68
Abbildung 55: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. ....	69
Abbildung 56: Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. ....	70
Abbildung 57: Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. ....	70
Abbildung 58: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. ....	71
Abbildung 59: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. ....	71
Abbildung 60: Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen kolorektalen Tumorerkrankung in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff. ....	72
Abbildung 61: Tumorfreies Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff. ....	72

Abbildung 62: Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen Tumorerkrankung des Kolons in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff.....	73
Abbildung 63: Prozentualer Anteil der Patienten ohne und mit Progression der malignen rektalen Tumorerkrankung in Abhängigkeit in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff.....	74
Abbildung 64: Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff. ....	74
Abbildung 65: Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff. ....	74
Abbildung 66: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum. ....	76
Abbildung 67: Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum.....	76
Abbildung 68: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum. ....	77
Abbildung 69: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum. ....	78
Abbildung 70: Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum.....	78
Abbildung 71: Tumorfrees Überleben der Patienten nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum. ....	78

## 9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: TNM / pTNM-Klassifikation maligner Erkrankungen des Kolons und des Rektums (UICC 1997).....	14
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach UICC in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung im TNM-System (UICC 1997) und nach Dukes (Dukes 1932). ....	14
Tabelle 3: Adjuvante Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom nach dem NCI-Protokoll (National Institute of Health Consensus Conference 1990). ....	21
Tabelle 4: Altersverteilung der Patienten bei kurativer kolorektaler Karzinomresektion in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. ....	27
Tabelle 5: Anzahl und prozentualer Anteil der Geschlechter bei kurativer kolorektaler Karzinomresektion in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. ....	28
Tabelle 6: Altersverteilung der Männer und Frauen bei kurativer kolorektaler Karzinomresektion in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. ....	28
Tabelle 7: Durchgeführte Operationen zur kurativen Resektion von kolorektalen Karzinomen bei 1713 Patienten des Klinikums Großhadern zwischen Januar 1990 und Dezember 2002.....	29
Tabelle 8: Postoperative Tumorstadien der Studienpatienten nach der Klassifikation der Union International Contre le Cancrum (UICC, 1997).....	30
Tabelle 9: Anzahl und prozentualer Anteil der im Klinikum Großhadern im jeweiligen Operationszeitraum durchgeführten, kurativ intendierten kolorektalen Operationen in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. ....	30
Tabelle 10: Gesamtüberleben sowie 5- und 10-Jahresüberlebensraten der Patienten nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion im Klinikum Großhadern in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. ....	31
Tabelle 11: Gesamtüberleben sowie 5- und 10-Jahresüberlebensraten von Männern und Frauen nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion. ....	32
Tabelle 12: Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms. ....	34
Tabelle 13: Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms. ....	35
Tabelle 14: Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms. ....	36
Tabelle 15: Lokalisation der Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms. ....	37
Tabelle 16: Lokalisation der Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms. ....	38
Tabelle 17: Lokalisation der Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms. ....	38
Tabelle 18: Gesamtüberleben sowie 5- und 10-Jahresüberlebensraten der Patienten mit Entwicklung einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Karzinomresektion im Klinikum Großhadern in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. ....	39

Tabelle 19: Gesamtüberleben sowie 5- und 10-Jahresüberlebensraten von Männern und Frauen mit Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion. ....	40
Tabelle 20: Überleben sowie 3- und 5-Jahresüberlebensraten der Patienten nach Entwicklung einer Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion im Klinikum Großhadern in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. ....	41
Tabelle 21: Überleben sowie 3- und 5-Jahresüberlebensraten von Männern und Frauen nach Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion. ....	41
Tabelle 22: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Alter. ....	42
Tabelle 23: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Alter. ....	44
Tabelle 24: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Alter. ....	44
Tabelle 25: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht. ....	46
Tabelle 26: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht. ....	47
Tabelle 27: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Geschlecht. ....	47
Tabelle 28: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation. ....	49
Tabelle 29: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium. ....	50
Tabelle 30: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium. ....	52
Tabelle 31: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium. ....	52
Tabelle 32: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium. ....	54
Tabelle 33: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium. ....	55
Tabelle 34: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom T-Stadium. ....	56
Tabelle 35: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium. ....	57
Tabelle 36: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium. ....	59
Tabelle 37: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom N-Stadium. ....	59
Tabelle 38: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert. ....	61

Tabelle 39: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert. ....	62
Tabelle 40: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert. ....	63
Tabelle 41: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen. ....	65
Tabelle 42: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen. ....	66
Tabelle 43: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen. ....	67
Tabelle 44: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. ....	68
Tabelle 45: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. ....	70
Tabelle 46: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Operateur. ....	70
Tabelle 47: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff. ....	72
Tabelle 48: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff. ....	73
Tabelle 49: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit von der Durchführung der Operation als Elektiv- oder Notfalleingriff. ....	74
Tabelle 50: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum. ....	76
Tabelle 51: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum. ....	77
Tabelle 52: Progression der malignen Tumorerkrankung nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms in Abhängigkeit vom Operationszeitraum. ....	78
Tabelle 53: Synopsis der im univariaten Log-Rank-Test als statistisch signifikant ermittelten Einflussfaktoren auf das tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion. ....	79
Tabelle 54: Multivariate Cox-Regressionsanalyse der relevanten Einflussfaktoren auf das tumorfreie Überleben nach kurativer kolorektaler, Kolon- oder Rektumkarzinomresektion mit Angabe des relativen Risikos für die Entwicklung einer postoperativen Tumorprogression. ....	82
Tabelle 55: Lokalrezidiv- und Überlebensraten nach totaler mesorektaler Exzision (TME) beim Rektumkarzinom. ....	97

## 10 ANHANG

### 10.1 DOKUMENTATIONSBÖGEN „ERSTERHEBUNG COLOREKTALE CARCINOME“

<b>Ersterhebung Colorektale Carcinome</b>		Teil I präoperativ																					
Patientendaten:	Geschlecht: 1= männlich 2= weiblich Geburtsname:  Telefon:  Station:  Dok. Arzt:	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p style="text-align: right;">großes Etikett</p> <p><b>Name, Vorname:</b></p> <p><b>Geb.-Datum:</b></p> <p><b>Straße:</b></p> <p><b>PLZ, Ort:</b></p> </div>																					
Hausarzt/ Einweisender Arzt:	<p><b>Hausarzt:</b> Name: Straße: PLZ, Ort: Telefon:</p>																						
Diagnose:	1= Colon-Ca.      2= Sigma-Ca.      3= Rektum-Ca.																						
Einweisung:	1= Primärtherapie    2= Weiterbehandlung    3= Rezidiv																						
Tumoranamnese:	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">1= nein</td> <td style="width: 33%;">2= Rektum-Ca. 3= Colon-Ca. 5= sonstiges Ca.</td> <td style="width: 33%; text-align: right;"><b>wann/Stadium/Therapie?</b></td> </tr> </table>		1= nein	2= Rektum-Ca. 3= Colon-Ca. 5= sonstiges Ca.	<b>wann/Stadium/Therapie?</b>																		
1= nein	2= Rektum-Ca. 3= Colon-Ca. 5= sonstiges Ca.	<b>wann/Stadium/Therapie?</b>																					
Erstdiagnose:	gestellt (Monat/Jahr)      /																						
Familienanamnese:	1= negativ      2= colorektales Ca. <b>wer/was?</b>																						
Symptomatik:	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">nein</td> <td style="text-align: center;">ja</td> </tr> <tr> <td>Änderung von Farbe oder Form des Stuhls</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td>Blut im/am Stuhl</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td>Gewichtsverlust</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td>Ileussyptomatik</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td>Keine Symptome (Zufallsbefund)</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <td>Routinevorsorge (als Anlass der Diagnose)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> </table>			nein	ja	Änderung von Farbe oder Form des Stuhls	1	2	Blut im/am Stuhl	1	2	Gewichtsverlust	1	2	Ileussyptomatik	1	2	Keine Symptome (Zufallsbefund)	1	2	Routinevorsorge (als Anlass der Diagnose)		3
	nein	ja																					
Änderung von Farbe oder Form des Stuhls	1	2																					
Blut im/am Stuhl	1	2																					
Gewichtsverlust	1	2																					
Ileussyptomatik	1	2																					
Keine Symptome (Zufallsbefund)	1	2																					
Routinevorsorge (als Anlass der Diagnose)		3																					
Stuhlinkontinenz:	1= nein      2= partiell      3= ausgeprägt																						
Hämoccult:	1= nicht durchgeführt    2= o.B.      4= pathologisch																						
Zeitangaben:	erste Symptome vor      Monaten																						
begleit. Darm- erkrankungen:	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">1= keine</td> <td style="width: 33%;">3= familiäre Polyposis 4= Colitis ulcerosa 9= Sonstiges      <b>was?</b></td> <td style="width: 33%;">5= M.Crohn 8= Adenom anderer Stelle</td> </tr> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">bekannt seit      /      (Monat/Jahr)</p>		1= keine	3= familiäre Polyposis 4= Colitis ulcerosa 9= Sonstiges <b>was?</b>	5= M.Crohn 8= Adenom anderer Stelle																		
1= keine	3= familiäre Polyposis 4= Colitis ulcerosa 9= Sonstiges <b>was?</b>	5= M.Crohn 8= Adenom anderer Stelle																					
sexuelle Funktionsstörung:	keine      präop. erektile Dysfunktion präop. Schmerzen präop. ?sonstige sexuelle Funktionsstörungen?																						
Klinikum Großhadern Chirurgische Klinik	Version 3/03	<b>bitte wenden</b>																					

Metastasensuche	nicht durchgeführt	o.B.	verdächtig	Metastase
Lunge (Röntgen/ CT/ MRT)	1	2	3	4
Abdomen (Sonographie/CT/MRT)	1	2	3	4
Knochen (Szinti, Röntgen usw.)	1	2	3	4
Lebermetastasen:	1= nein	2= unklar 3= solitär 6= multipel		
Endoskopie:	1=nein	2= Rektoskopie	3= partielle Kolo.	4= totale Koloskopie
Tumorlokalisation:	nicht durchgeführt	endoskopisch		
kein Tumornachweis	01			
Coecum	02			
Colon ascendens	03			
Rechte Colonflexur	04			
Colon transversum	05			
linke Colonflexur	06			
Colon descendens	07			
Sigma	08			
Rektum (12 - 16 cm)	09			
Rektum (08 - 12 cm)	10			
Rektum (1. dent - 8 cm)	11			
Analkanal (bis 1. dent)	12			
Höhe rektoskopisch bei	13	cm		
Stenosegrad:	1= gering	2= mittelgradig (1/3-3/4)	3= subtotal	4= total
synchrones Carcinom:	1= nein	2= colorektales Ca.	3= sonstiges Malignom	
Endosonographie: prätherapeutisch	1= nein	2= ja 1= uT0 2= uT1 3= uT2 4= uT3 5= uT4 1= kein Lymphknotenbefall 2= Lymphknotenbefall		
CT: prätherapeutisch	1= nein	2= ja 1= cT0 2= cT1 3= cT2 4= cT3 5= cT4 1= kein Lymphknotenbefall 2= Lymphknotenbefall		
MRT: prätherapeutisch	1= nein	2= ja 1= cT0 2= cT1 3= cT2 4= cT3 5= cT4 1= kein Lymphknotenbefall 2= Lymphknotenbefall		
präop. Biopsie:	1= keine	2= kein Anhalt für Ca.	3= Ca. möglich	4= Ca. gesichert
präop. Therapie:	1= keine	2= Radiatio-Dosis: 3= Cytostatika und zwar: 4= Kryotherapie 5= Radiatio und Cytostatika 6= Laserung		
Voroperationen:	1= keine	2= nur Probelap. 6= Hartmann	3= Anus praeter 7= sonstige abd. Vorop.	
Darm-Reinigung:	1= keine	2= durchgeführt		
Haupttherapie:	1= Tumor-OP elektiv 2= Tumor-OP Notfall 3= kein resezierendes Vorgehen, sondern			

# Ersterhebung Colorektale Carcinome

Teil 2  
OP-Protokoll

**Op-Datum:**

**Diagnose:**  Rezidiv

**Operation:**

**Operateur/Assistenten:**

**OP-Vorbereitung**  
 1 = Darm sauber  
 2 = Darm verschmutzt --> intraoperative Spülung  
     2 = mit Appendektomie  
     3 = mit Colotomie  
     4 = mit Ileotomie

**Indikation**  
 1 = elektiver Eingriff  
 2 = Notfall-Eingriff  
     2 = wegen Blutung  
     3 = wegen Ileus  
     4 = wegen Perforation

**Tumorausdehnung:**  
 1 = kein Primär-Tumor gefunden  
 2 = Tumor auf die Darmwand begrenzt  
 3 = makroskopisch Serosainfiltration  
 4 = Tumoreinbruch Nachbargewebe  
 5 = Infiltration weiterer Organe

**Synchrones Zweit-/Drittkarzinom:**  
 1 = nein  
     2 = ja  
     1 = Entfernung mit gleicher Operation  
     2 = gesonderte synchrone OP.  
     3 = spätere zweite OP geplant  
     7 = sonstiges

**Perforation**  
 1 = nein  
     2 = Perforation ohne Peritonitis  
     3 = Perforation mit Peritonitis

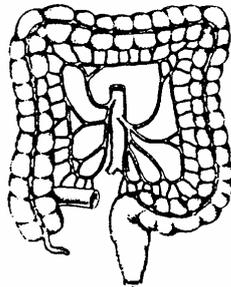
**Fistel**  
 1 = nein  
     4 = Fistel zur Harnblase  
     5 = Fistel zum Darm  
     6 = Fistel zum

**Peritonealkarzinose**  
 1 = nein  
     2 = ja

**sonstiger Befund**  
 1 = nein  
     2 = ja

**Turnbull:**  
 1 = nein  
     1 = Darmlumenligatur  
     2 = präliminäre Gefäßligatur  
 3 = Tumormanipulation  
     (z.B. mobilisiert)

**Bitte Resektionsgrenzen und Grenzlymphknoten einzeichnen**



**Schnellschnitt**  
 R 0 R 1  
     2 = Nachresektion  
**Grenzlymphknoten**  
 makroskopisch  
 SS

o.B.      verdächtig  
 negativ      positiv

**Name, Vorname:** kleines Etikett

**Geb.-Datum:**

**Station:**

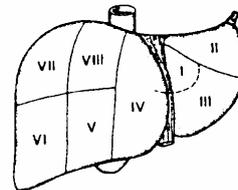
**Anus praeter**  
 nein 1 = Ileostoma 1 = doppelläufig 1 = temporär  
     2 = Colostomie 2 = endständig 2 = permanent

**Anastomosentechnik:**  
 1 = End-zu-End **Naht:**  
 2 = Seit-zu-Seit 2 = einreihig **Dichtigkeits-**  
 3 = anders 3 = zweireihig, modifiziert **prüfung:**  
 4 = zweireihig 1 = ja  
 5 = Stapler 2 = nein

**Anastomosentiefe:** cm  
**Stapler**  
 1 = komplett inkomplett -->  
     2 = neuer Stapler  
     5 = Handnaht  
     2 = Hartmann  
     6 = Exstirpation

**Intraoperative Sonographie:**  
 1 = nicht durchgeführt 1 = o.B.  
     2 = suspekt

**Leberfiliae** **Leberbefall**  
 Anzahl re. li. 1 = 0 %  
 0 0 2 = < 25 %  
 1 1 3 = 26 - 50 %  
 2 2 4 = 51 - 75 %  
 3 3 5 = > 75 %  
 4 4  
 >5 >5



**OP-Erweiterung**  
 1 = Leberresektion  
 2 = Port (Hepatika)  
 10 = IORT  
 11 = Chemotherapie  
 12 = Sonstige Erweiterung

**Komplikationen:**  
 z.B. Tumor eröffnet, Ureter verletzt, Milzblutung

**Bluttransfusion**  
 1 = nein 2 = Eigenblut Konserven  
     2 = Fremdblut Konserven

**Radikalität Begründung**  
 1 = R 0  
 2 = R 2

Unterschrift

# Ersterhebung Colorektale Carcinome

Teil 3  
Histologie

Patient:	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 70%;"><b>Name, Vorname:</b></td> <td style="width: 30%;">kleines Etikett</td> </tr> <tr> <td><b>Geb.-Datum:</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Station:</b></td> <td></td> </tr> </table>			<b>Name, Vorname:</b>	kleines Etikett	<b>Geb.-Datum:</b>		<b>Station:</b>	
<b>Name, Vorname:</b>	kleines Etikett								
<b>Geb.-Datum:</b>									
<b>Station:</b>									
Patho-Nr.:									
Tumornachweis	1= Tumornachweis 2= im Operationspräparat kein Carcinom mehr nachweisbar								
Begleitende Neubildungen/ Präkanzerosen	1= keine                      2= tubuläres Adenom 3= villöses Adenom 4= mehrere Adenome 6= Colitis, M.Crohn 7= Polyposis coli 5= sonstige Neubildung:								
Tumorstadium	1= polypös-exophytisch 2= ulcerös 3= diffus infiltrierend 4= sonstiges								
Tumorumfang	1= lokaler Wandabschnitt 2= hemizirkulär 3= zirkulär								
Tumordurchmesser	cm								
luminale Resektionsränder	1= tumorfrei 2= Resektionsrand: Tumor 3= beide Ränder: Tumor kleinster Abstand zum Tumor                      cm								
laterale Resektionsränder	1= tumorfrei 4= Tumordinfiltration kleinster Abstand zum Tumor                      cm								
Histologie	1. Tumor 1= Adenom mit schweren Zellatypien 2= Adenom mit infiltrierendem Adeno-Karzinom 3= muzinöses Adeno-Karzinom 4= Adenokarzinom 9= Siegelring-Karzinom 10= Plattenepithelkarzinom 13= Adeno-squamöses Karzinom 15= undifferenziertes Karzinom 16= kleinzelliges Carzinom (oat-cell) auch unklassifiziert 17= Carcinoid 18= Sarkom 19= sonstiges	2. Tumor 1 2 3 4 9 10 13 15 16 17 18 19	3. Tumor 1 2 3 4 9 10 13 15 16 17 18 19						

Grading	1. Tumor 1= G I 2= G I-II 3= G II 4= G II-III 5= G III 7= G IV	2. Tumor 1= G I 2= GI-II 3= G II 4= G II-III 5= G III 7= G IV	3. Tumor 1= G I 2= GI-II 3= G II 4= G II-III 5= G III 7= G IV
Lokale Tumor- ausbreitung (pT)	1. Tumor 1= pT0 (keine Evidenz für Primärtumor) 2= pTis (präinvasives Karzinom) 3= pT1 (Mucosa und Submucosa propria) 4= pT2 (Tumorausdehnung auf Muscularis propria) 5= pT3 (Tumorausdehnung bis Subserosa bzw. perirektales Gewebe) 6= pT4 Infiltration anderer Organe Strukturen Infiltration von:	2. Tumor 1= pT0 2= pTis 3= pT1 4= pT2 5= pT3 6= pT4	3. Tumor 1= pT0 2= pTis 3= pT1 4= pT2 5= pT3 6= pT4
Lymphangiostis carcinomatosa	1= nein 2= ja		
regionäre Lymphknoten (pN)	1. Tumor 1= pNX (histologisch <b>keine Lymphknoten</b> oder < 12 LK nachweisbar) 2= pN0 (histologisch <b>kein Lymphknotenbefall von mind. 12 LK</b> ) 3= pN1 (Metastasen in 1 – 3 pericolischen/ perirektalen LK) 4= pN2 (Metastasen in 4 oder mehr pericolischen/ perirektalen LK)	2. Tumor 1= pNX 2= pN0 3= pN1 4= pN2	3. Tumor 1= pNX 2= pN0 3= pN1 4= pN2
Befallene Lymphknoten  gesamt	Anzahl befallener LK    untersuchter LK  /		
resezierte Fernmetastasen (pM)	1= M1 (auch paraaortale Lymphknoten) 2= M0 3= Mx		
Fernmetastasen Resektionsrand	2= tumorfrei 1= Tumorerinfiltration		
Unterschrift			

**Ausfüllhinweise:**  
 entsprechendes bitte ankreuzen,  
 in die grauen Felder Werte oder Klartext (z.B. bei sonstiges,  
 T4 infiltrierte Organe bzw. bei N3 den Gefäßstamm) eintragen



Endgültiges Tumor-Stadium (UICC):	1.Tumor	2.Tumor	3.Tumor
	1= Ia (T1, N0, M0)	1	1
	2= Ib (T2, N0, M0)	2	2
	3= IIa (T3, N0, M0)	3	3
	4= IIb (T4, N0, M0)	4	4
	5= IIIa (alle N1, M0)	5	5
	6= IIIb (alle N2, M0)	6	6
	8= IV (alle M1)	8	8
Fernmetastasen	2= M0 1= M1 <b>wo ?</b> 3= Mx		
Residualtumor	0= R0 (kein Residualtumor) 1= R1 (mikroskopischer Tumorrest) 2= R2 (makroskopischer Tumorrest) Sanierung geplant		
Nachbehandlung:	1= keine 2= Radiatio (kurativ/paliativ) Dosis: Gy 3= Chemotherapie mit 4= Kryotherapie 5= kombinierte Radio-Chemotherapie mit		
Entlassung/ Verlegung	1= ambulante Weiterbehandlung 2= Verlegung in Innere Abteilung 3= Verlegung in auswärtige Chirurgie 4= Verlegung in ein Sanatorium		
Entlassungsdatum:			
Tumorsaß-Nr.			
Bemerkungen			
Unterschrift			

## 10.2 ERSTES POSTOPERATIVES HAUSARZTANSCHREIBEN UND EMPFEHLUNGEN ZUR NACHSORGE VON KOLOREKTALEN KARZINOMEN

Ludwig Maximilians Universität Kl. Großhadern  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Direktor: Prof. Dr. med. K.-W. Jauch

Chirurgische Klinik und Poliklinik - Großhadern Marchioninistraße 15 ·  
D-81377 München

\_\_\_\_\_ **LMU**  
Ludwig \_\_\_\_\_  
Maximilians—  
Universität\_\_\_\_  
München\_\_\_\_\_

81377 München  
Marchioninstr. 15  
Durchwahl: (089) 7095 -3564  
Zentrale: 7095-0 Funk 1249

München, den 05.10.2004

### Empfehlungen zur Nachsorge von colorektalen Karzinomen (R0-Resektion)

die Tumornachsorge operierter Patienten bietet eine vielschichtige Problematik und enthält u.a. auch chirurgische Aspekte. Dies gilt insbesondere für Patienten, die wegen eines colorektalen Carcinoms in kurativer Absicht operiert wurden. Das Nachsorgeprogramm hat hier zum Ziel, evtl. Tumorrezidive oder Metastasen frühzeitig, d.h. vor dem Auftreten von Symptomen, zu entdecken. Dies ist insofern von Bedeutung, als bei etwa zwei Drittel dieser asymptomatischen Patienten neu auftretende Tumore wiederum durch Resektion behandelt werden können, wohingegen dies nur für ein Drittel der symptomatischen Patienten zutrifft. Häufig sind erneute Operationen mit kurativem Ansatz durchführbar, sodass durch die Resektionstherapie eine bedeutende Verlängerung der Lebenserwartung und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen ist.

Aus den genannten Gründen sind wir Chirurgen ebenso wie Sie als Hausarzt an einer systematischen Tumornachsorge der bei uns operierten Kranken interessiert. **Auf Grund langjähriger, dank Ihrer Mithilfe ermöglichter Datenerhebungen empfehlen wir dazu ein gegenüber unserem bisherigen Schema reduziertes, gegenüber den Leitlinien der Tumorzentren intensiviertes Nachsorgeprogramm. (s. beiliegende Erläuterung).** Das Auftreten von Tumorprogression erfordert dann selbstverständlich eine Umstellung vom standardisierten auf ein individuelles, symptomorientiertes Untersuchungs- und Behandlungskonzept.

Wir möchten uns erlauben, Ihren Patienten termingerecht an die Nachsorgeuntersuchungen zu erinnern und ihn zu bitten, sich dazu in Ihrer Praxis vorzustellen. Wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie uns dann jeweils über das Ergebnis Ihrer Untersuchungen unterrichten würden. Dazu gehen Ihnen jeweils gesonderte Erhebungsbögen zu, deren Ausfüllung und Rücksendung Ihnen nur geringe Mühe machen wird.

Da es sich bei unseren Bemühungen um sehr spezielle Fragestellungen handelt, können und sollen sie die Beteiligung am zentralen Dokumentationskonzept der KVB nicht ersetzen.

Wir hoffen, dass wir mit unseren Bemühungen die Zusammenarbeit mit Ihnen intensivieren können und stehen Ihnen für weitere Informationen jederzeit zur Verfügung.

Mit kollegialen Empfehlungen

(Prof. Dr. K.W. Jauch)  
Direktor der Klinik

Postanschrift:  
D-81366 München

Öffentliche Verkehrsmittel:  
U-Bahn: Linie 6 Klinikum Großhadern  
Bus: Linien 34, 35 und 266



### Nachsorgeempfehlung nach Colon-Karzinom UICC I (R0) (d.h. pT1/T2 N0 M0)

Jahr nach Primärther.	1. Jahr				2. Jahr				3. Jahr		4. Jahr		5. Jahr	
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese		●		●				●		●		●		●
Körperl. Untersuchung		●		●				●		●		●		●
CEA, CA-19/9		●		●		●		●		●		●		●
Oberbauch-Sono		●		●				●		●		●		●
Coloskopie		(●) <sup>a)</sup>		●						●				●
Rö-Thorax				●				●						●
Zusatzuntersuchungen z.B. CT Abdomen, CT Thorax, MR, PET, Endosonographie	Nach individuellem Beschwerdebild u. Befunden, (z.B. bei CEA-Anstieg, unklarem Sonographie-Befund)													

### Nachsorgeempfehlung nach Colon-Karzinom UICC II, III und IV (jeweils R0) sowie für neoadjuvant vorbehandelte Patienten

Jahr nach Primärther.	1. Jahr				2. Jahr				3. Jahr		4. Jahr		5. Jahr	
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese		●		●				●		●		●		●
Körperl. Untersuchung		●		●				●		●		●		●
CEA, CA-19/9	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Oberbauch-Sono		●		●				●		●		●		●
Coloskopie		(●) <sup>a)</sup>		●						●				●
Rö-Thorax				●				●		●		●		●
Zusatzuntersuchungen z.B. CT Abdomen, CT Thorax, MR, PET, I Endosonographie	Nach individuellem Beschwerdebild u. Befunden (bei CEA-Anstieg, unklarem Sonographie-Befund)													

a) Coloskopie 3-6 Monate postop.: Nur bei endoskopischer Abtragung oder falls präop. keine Abklärung des gesamten Colons erfolgen konnte. Bei gleichzeitig vorliegenden Polypen entsprechend häufigere Kontrollen je nach Histologie.

#### Besonderheiten bei HNPCC (Hereditäres non polypöses Colorektales Karzinom):

1. bei Patienten ohne subtotale Kolektomie:

alle zwei Jahre Coloskopie, wenn kein Adenomnachweis in der Voruntersuchung,  
bei Adenomnachweis: jährliche coloskop. Kontrollen!

2. nach subtotaler Kolektomie: alle zwei Jahre Rektoskopie.

Für alle Patienten: jährliche Urinzytologie und gynäkologische Untersuchung, Gastroskopie alle zwei Jahre.

#### Nachsorgeempfehlung nach dem 5. Jahr:

**Coloskopie alle 3 Jahre zum Ausschluß eines metachronen Karzinoms; weitere apparative Untersuchungen sind indiziert, da der Einsatz moderner OP-Methoden sowie neoadjuvanter/adiujanter Therapieverfahren eine protrahierte Entwicklung der lokalen und/oder systemischen Tumorprogression vermuten läßt.**

## Nachsorgeempfehlung nach Rektum-/Sigma-Karzinom UICC I (R0) (d.h. T1/T2 NO M0, ohne neoadjuvante Therapie)

Jahr nach Primärther.	1. Jahr						2. Jahr			3. Jahr		4. Jahr		5. Jahr	
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60	
Anamnese		•		•		•		•		•		•		•	
Körperl. Untersuchung		•		•		•		•		•		•		•	
CEA, CA-19/9		•		•		•		•	•	•		•		•	
Oberbauch-Sono		•		•		•		•		•		•		•	
Rekto- /Sigmoidoskopie evtl. Endosono		•		•		•		•		•		•		•	
Coloskopie		(•) <sup>a)</sup>						•						•	
Rö-Thorax				•				•						•	
CT-Becken		(•) <sup>b)</sup>						(•) <sup>b)</sup>		(•) <sup>b)</sup>					
Zusatzuntersuchungen z.B. CT Abdomen, CT Thorax, MR, PET	Nach individuellem Beschwerdebild u. Befunden (z.B. bei CEA-Anstieg, unklarem Sonographie-Befund)														

## Nachsorgeempfehlung nach Rektum-/Sigma-Karzinom UICC II, III und IV (jeweils R0)

sowie für neoadjuvant vorbehandelte Patienten (Präfix „y“)

Jahr nach Primärther.	1. Jahr						2. Jahr			3. Jahr		4. Jahr		5. Jahr	
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60	
Anamnese		•		•		•		•	•	•	•	•	•	•	
Körperl. Untersuchung		•		•		•		•	•	•	•	•	•	•	
CEA, CA-19/9	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Oberbauch-Sono		•		•		•		•	•	•		•		•	
Rekto-/Sigmoidoskopie evtl. Endosono		•		•		•		•	•	•		•		•	
Coloskopie		(•) <sup>a)</sup>						•						•	
Rö-Thorax				•				•		•		•		•	
CT-Becken		•		•				•		•					
Zusatzuntersuchungen z.B. CT Abdomen, CT Thorax, MR, PET	Nach individuellem Beschwerdebild u. Befunden (z.B. bei CEA-Anstieg, unklarem Sonographie-Befund)														

a) Coloskopie 3-6 Monate postop.: Nur falls präop. keine Abklärung des gesamten Colons erfolgen konnte. Bei gleichzeitig vorliegenden Polypen entsprechend häufigere Kontrollen je nach Histologie.

b) für Patienten mit abdomino-perinealer Exstirpation.

### Besonderheiten bei HNPCC (Hereditäres non polypöses Colorektales Karzinom):

1. bei Patienten ohne subtotale Kolektomie:

alle zwei Jahre Coloskopie, wenn kein Adenomnachweis in der Voruntersuchung,

bei Adenomnachweis: jährliche coloskop. Kontrollen!

2. nach subtotaler Kolektomie: alle zwei Jahre Rektoskopie.

Für alle Patienten: jährliche Urinzytologie und gynäkologische Untersuchung, Gastroskopie alle zwei Jahre.

### Nachsorgeempfehlung nach dem 5. Jahr:

**Coloskopie alle 3 Jahre zum Ausschluß eines metachronen Karzinoms; weitere apparative Untersuchungen sind indiziert, da der Einsatz moderner OP-Methoden sowie neoadjuvanter/adiujanter Therapieverfahren eine protrahierte Entwicklung der lokalen und/oder systemischen Tumorprogression vermuten läßt.**

### 10.3 BLANKO-BOGEN ZUR NACHSORGE-DIAGNOSTIK KOLOREKTALER KARZINOME

#### NACHSORGE-DIAGNOSTIK: Rektum-/Sigma-Colon-Karzinom

Ihr Patient:  
Diagnose:

Pat-Nr. \_\_\_\_\_

**Anamnese:**

(z.B. adjuvante Therapie, Schmerzen, Stuhlverhalten, Anusprobleme,...)

o.B.

**Körperliche Untersuchung:**

(z.B. AZ, Abdomen, Nierenlager, ggf. Perineum/ Palpation d. Stomas,...)

o.B.

**Labor:**

CEA: . . . . . ng/ml Normalwert (Ref.bereich): -

CA 19-9: . . . . . u/ml Normalwert (Ref.bereich): -

**Oberbauchsonographie:**

auffällig: . . . . .

o.B.

**Rektoskopie / Endosonographie:**

auffällig: . . . . .

o.B.

**Coloskopie:**

auffällig: . . . . .

o.B.

**Rö Thorax / CT Thorax:**

auffällig: . . . . .

o.B.

**CT Abdomen / Becken:**

auffällig: . . . . .

o.B.

\_\_\_\_\_:

o.B.

auffällig: . . . . .

o.B.

\_\_\_\_\_:

auffällig: . . . . .

**Letzter Kontakt mit dem Patienten:**

(falls verstorben, ggf. Todesdatum eintragen)

\_\_\_\_\_ . 20

NUR BEI ERNEUT AKTIVEM TUMORLEIDEN ANZUGEBEN:

**Rezidiv:**

(ggf. Therapie)

Verdacht / sicher

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

**Metastase(n):**

(ggf. Therapie)

Verdacht / sicher

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

**zwischenzeitlich Zweit-Tumor?**

(ggf. Therapie)

ja / nein

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Datum:

Unterschrift:

## 10.4 BLANKO NACHFOLGENDER HAUSARZTANSCHREIBEN ZUR NACHSORGE

Ludwig Maximilians Universität Kl. Großhadern  
Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Direktor: Prof. Dr. med. K.-W. Jauch

\_\_\_\_\_ **LMU**  
Ludwig \_\_\_\_\_  
Maximilians-  
Universität \_\_\_\_\_  
München \_\_\_\_\_

Chirurgische Klinik und Poliklinik - Großhadern Marchionnistr. 15  
D-81337 München

81337 München  
Marchionnistr. 15  
Durchwahl: (089) 7095-3554  
Zentrale: 7095-0 Fax: 1249

:t5160_HA_Anrede1.....
:t5150_HA1_Name.....
:t5170_HA1_Strasse.....

:t5180_HA1.....	:t5190_HA1_Ort.....
-----------------	---------------------

München, den //

Betrifft: <<CRC::t5060\_Pat\_Titel>> <<CRC::t5040\_Nachname>> <<CRC::t5050\_Vorname>> geb. <<CRC::t5010\_Geburtsdatum>>

<<CRC::t5160\_HA\_Anrede2>>

Ihr Patient wurde am <<CRC::t1000\_OP\_Datum>> in unserer Klinik wegen eines <<CRC::t0010>> operiert. (<<CRC::t1120>>)

Zur Sicherung des Operationsergebnisses haben sich regelmäßige Kontrolluntersuchungen als sinnvoll erwiesen. Die nächste Nachsorgeuntersuchung wäre im kommenden Monat durchzuführen. (s. beiliegender Diagnostik-Bogen).

Ihr o.g. Patient wurde mit gleicher Post an den Nachsorgetermin erinnert und aufgefordert, sich in Ihrer Praxis vorzustellen.

Wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie die erhobenen Befunde (bitte bei den Tumormarkern unter Angabe und unter Beibehaltung der Methodik) in den Diagnostik-Bogen eintragen und uns mit dem beiliegenden Freiumschlag zuschicken würden.

Zusätzlich empfiehlt sich ein entsprechender Eintrag im Tumorraß (Nr. <<CRC::t3490\_Tumorraß\_Nr.>>) Ihres Patienten.

Wir bedanken uns im Voraus für Ihre Bemühungen und verbleiben mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. K.W. Jauch  
Direktor der Klinik

Assistenzarzt

Sollten sich durch Ihre Befunde spezielle Probleme ergeben, stehen wir Ihnen selbstverständlich zur Verfügung, ebenso für den Fall, dass einzelne der von uns empfohlenen Kontrolluntersuchungen für Sie aus apparativen, organisatorischen oder sonstigen Gründen nicht durchführbar sind

( Dr. \_\_\_\_\_, Tel.: 089/7095-\_\_\_\_\_ oder über die Zentrale 7095-0 anrufen lassen, Di/Mi 9 - 11 Uhr, \_\_\_\_\_ )

Postanschrift:  
D-81336 München

Örtliche Verkehrsmittel:  
U-Bahn: Linie 6 Klinikum Großhadern  
Bus: Linien 96, 266 und 269



## **11 DANKSAGUNG**

Nach Fertigstellung der Dissertationsschrift möchte ich denjenigen danken, die das Zustandekommen ermöglichten.

Mein besonderer Dank gilt dabei meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. med. Matthias W. Wichmann für die freundliche Überlassung dieses Themas und dafür, dass er mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für die Unterstützung während des gesamten Studiums.

Meinem Bruder Ingo Reichart danke ich für die Hilfe bei der umfangreichen Textbearbeitung.

Frau Gabriele Kramer und Herrn Dr. med. Hans M. Hornung danke ich für die Unterstützung bei den klinisch-epidemiologischen Arbeiten zum kolorektalen Karzinom.

## 12 LEBENSLAUF

### Persönliche Angaben:

Geboren	am 9. Oktober 1972 in Kempten / Allgäu
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Eltern	Ludwig und Emmy Reichart

### Schulbildung:

1979 – 1983	Wittelsbacher-Grundschule Kempten
1983 - 1992	Carl-von-Linde Gymnasium Kempten, Abschluss mit Abitur (1.8)

### Zivildienst:

11/92 – 03/94	Zivildienst beim Malteser-Hilfsdienst in Kempten
---------------	--

### Studium:

1996 – 2005	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
10/99 – 03/03	Doppelimmatrikulation: Studium der Medizin (LMU) und der Betriebswirtschaftslehre (FH Kempten)
03/03	Betriebswirt (staatl. gepr./FH)

### Examina:

2002	1. medizinisches Staatsexamen
2004	2. medizinisches Staatsexamen
2005	3. medizinisches Staatsexamen

### Praktisches Jahr:

Innere Medizin	Klinikum München Neuperlach
Chirurgie	Klinikum München Neuperlach
Radiologie	Institut für klinische Radiologie am Innenstadt-Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
07/05	Approbation als Arzt

### Berufstätigkeit:

06/06 – 03/08	Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin, Kreisklinik Fürstentfeldbruck, Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München
seit 04/08	Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin, Donauklinik Neu-Ulm