

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie der Kreisklinik
Altötting

(Chefarzt: apl. Prof. Dr. H.- J. Roder)

Die Behandlung des Rektumkarzinoms im Darmzentrum Inn-Salzach von 2006 bis 2013 unter besonderer Berücksichtigung der neoadjuvanten Radiochemotherapie

Martin Tobias Schwibach

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. H.- J. Roder
2. Prof. Dr. H. Friess

Die Dissertation wurde am 24.02.2016 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.02.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Definition, Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren	5
1.1.1	Definition	5
1.1.2	Epidemiologie	5
1.1.3	Ätiologie des kolorektalen Karzinoms	6
1.1.4	Risiko- und Prognosefaktoren	7
1.2	Historische Entwicklung der Behandlung des Rektumkarzinoms	8
1.3	Anatomische und physiologische Grundlagen	9
1.4	Pathologie	11
1.4.1	Histopathologische Typisierung	11
1.4.2	Klassifikation der kolorektalen Tumore	12
1.4.3	Residualtumorstatus und Circumferential resection margin	15
1.4.4	Lokalisation und Metastasierung	15
1.5	Leitlinie	16
1.6	Klinik und Diagnostik	17
1.6.1	Klinik des Rektumkarzinoms	17
1.6.2	Diagnostik des Rektumkarzinoms	17
1.6.3	Vorsorgeuntersuchungen und Früherkennung in der Allgemeinbevölkerung	18
1.7	Therapie des Rektumkarzinoms	19
1.7.1	Radiochemotherapie	19
1.7.2	Operationsverfahren	20
1.8	Tumornachsorge	26
1.9	Das Darmzentrum Inn/Salzach	27
1.10	Fragestellung	29
2	Patienten und Methoden	30
2.1	Datenerhebung	30
2.2	Datenauswertung und Statistik	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Gesamtkollektiv	34
3.1.1	Geschlechts- und Altersverteilung	35
3.1.2	Klinische UICC-Stadien	36
3.1.3	Komorbiditäten	38
3.1.4	Operationsverfahren	38

3.1.5	Histopathologische Ergebnisse	40
3.1.6	Nachsorge	48
3.2	Studienkollektiv	54
3.2.1	Beschreibung des Studienkollektivs	54
3.2.2	Operationsverfahren	55
3.2.3	Morbidität und Mortalität	57
3.2.4	Lokalrezidive und Metastasen	59
3.2.5	Überleben	60
4	Diskussion	64
4.1	Analyse des Patientenkollektivs	64
4.2	Operationsverfahren	65
4.2.1	Sphinktererhalt	65
4.2.2	Residualtumorstatus und Resektionsqualität.....	66
4.3	Komplikationen.....	67
4.4	Histopathologische Ergebnisse	69
4.4.1	Over-/Understaging	69
4.4.2	Regressionsgrad	70
4.4.3	Lymphknoten	70
4.5	Lokalrezidive und Metastasen	71
4.6	Überleben	72
4.7	Schlussfolgerung	73
5	Ausblick.....	74
6	Zusammenfassung	75
7	Abbildungsverzeichnis.....	78
8	Tabellenverzeichnis.....	78
9	Literaturverzeichnis.....	80
10	Danksagung.....	85

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
APC	Adenomatöse Polyposis Coli
5-FU	5-Fluorouracil
A.	Arteria
ASS	Aspirin
BMI	Body Mass Index
CEA	Karzinoembryonales Antigen
CRM	Circumferential resection margin / Zirkumferentieller Resektionsrand
CT	Computertomographie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FOB	Fäkaler okkultter Bluttest
HNPCC	Hereditäres Kolorektales Karzinom ohne Polyposis
LK	Lymphknoten
Lk-Metastasen	Lymphknotenmetastasen
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
PET	Positronen Emissions Tomographie
PME	Partielle Mesorektale Exzision
RCT	Radiochemotherapie
TEM	Transanale Endoskopische Mikrochirurgie
TME	Totale Mesorektale Exzision
UICC	Union internationale contre le cancer

1 Einleitung

In einer immer älter werdenden Gesellschaft hat sich das Krankheitsspektrum gerade im letzten Jahrhundert stark verändert. Hygienische Maßnahmen, die Weiterentwicklung medizinischer Interventionsmöglichkeiten und auch soziokulturelle Prozesse haben dazu beigetragen, dass sich Todesursachen immer weiter weg von Infektionskrankheiten hin zu chronischen Erkrankungen und malignen Neubildungen entwickelt haben. (Destatis, 2014, S. 3; Eckart, 2009, S. 80) So berichtet das Deutsche Ärzteblatt, dass derzeit jeder 4. Todesfall auf ein Krebsleiden zurückgeführt werden kann. (Hillienhof, 2012) Vorliegende Arbeit befasst sich vor diesem Hintergrund mit einem dieser Krebsleiden, dem Rektumkarzinom. Die einleitenden Bemerkungen zur Epidemiologie, zur geschichtlichen Entwicklung sowie zur Diagnostik und Therapie des Rektumkarzinoms sollen helfen, das spezifische Interesse dieser Studie in 1.11 zu formulieren.

1.1 Definition, Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Im folgenden Abschnitt werden wichtige Grundlagen zum Rektumkarzinom behandelt. Da sich die Ätiologie und Risikofaktoren der verschiedenen Untergruppen nicht unterscheiden und auch epidemiologische Arbeiten nur in geringem Maße eine Differenzierung zwischen Karzinomen im Kolon und Rektum vornehmen, werden diese Bereiche allgemein mit den Daten zum kolorektalen Karzinom behandelt.

1.1.1 Definition

Bis zu einer Höhe von 16 cm ab Anokutanlinie werden Tumore definitionsgemäß dem Rektum zugeordnet. Dieser Bereich wird dreimal unterteilt in ein oberes Rektumdrittel von 12 bis 16 cm, ein mittleres Rektumdrittel zwischen 6 und 12 cm, sowie ein unteres Rektumdrittel von 0 bis 6 cm. (Pox et al., 2013) Um im Rahmen der Diagnostik exakte und reproduzierbare Angaben über die Höhe zu machen, wird diese mit Hilfe der starren Rektoskopie ermittelt. Die vorgenommene Einteilung spielt auch eine entscheidende Rolle im Rahmen der Therapie, auf die im Weiteren noch gesondert eingegangen wird.

1.1.2 Epidemiologie

Unter den vielen verschiedenen Krebsarten ist das kolorektale Karzinom sowohl bei Männern als auch bei Frauen das zweithäufigste. Nach der 9. Ausgabe von „Krebs in Deutschland“ handelt es sich bei jedem 7. Krebsleiden um eine Erkrankung des Darms. So lag die Inzidenz in Deutschland im Jahr 2010 bei 34.000 Männern und 29.000 Frauen. 13.500

Männer und 12.500 Frauen starben 2010 an dieser Erkrankung. Hieraus wurde eine standardisierte Sterberate von 14% bei Frauen und 22% bei Männern für das Jahr 2010 errechnet. Das durchschnittliche Erkrankungsalter für Frauen lag bei 75 Jahren, Männer erkrankten im Schnitt 4 Jahre früher. Nicht nur das gehobene Erkrankungsalter, sondern auch die gleichbleibende Inzidenz- und Todesrate bei altersstandardisierten Daten machen deutlich, dass es sich vorwiegend um eine Erkrankung des älteren Menschen handelt. ("Krebs in Deutschland 2009/2010," 2013) Auch wenn aus epidemiologischer Sicht zumeist nicht zwischen den einzelnen Unterformen des kolorektalen Karzinoms unterschieden wird, soll in der vorliegenden Arbeit ein Schwerpunkt auf das Rektumkarzinom gelegt werden. Hierfür liefert der Bericht „Krebs in Deutschland“ folgende Übersicht: „Knapp zwei Drittel der Erkrankungen treten im Dickdarm auf, etwa 30 % betreffen den Enddarm, die übrigen verteilen sich auf den Übergang zwischen Dick- und Enddarm (Rektosigmoid) bzw. den Analkanal.“ ("Krebs in Deutschland 2009/2010," 2013)

1.1.3 Ätiologie des kolorektalen Karzinoms

Über die Entstehung der kolorektalen Tumore wurde in den letzten Jahrzehnten viel geforscht. Seit den 1980er Jahren war die Adenom-Karzinom-Sequenz bekannt. Diese zeigte, dass die Entwicklung eines Karzinoms über mehrere Stufen genetischer Fehlentwicklungen abläuft. Die Schlüsselmutation ist hierbei die adenomatöse polyposis coli-Mutation (APC-Mutation), die Veränderung eines Tumorsuppressorgens. Weitere sekundäre genetische Veränderungen wie die Mutation von TP53 und SMAD4, ebenfalls zwei Tumorsuppressorgene, sowie die Mutation von KRAS, einem Protoonkogen, werden als ursächlich für die Entstehung von Karzinomen über diesen sporadischen Weg angesehen. (Fodde, 2002) Bemerkenswert ist hierbei, dass die genetischen Veränderungen durch die Entwicklungsstufen vom Adenom zum Karzinom makroskopisch sichtbar werden. (Aust et al., 2013) Ca. 60% aller kolorektalen Tumore entstehen durch diese Adenom-Karzinom-Sequenz. (Tannapfel et al., 2010)

In den letzten Jahren konnten weitere Entstehungsmechanismen aufgezeigt werden. Einen davon stellt der serratierte Karzinogeneseweg dar. Dabei kommt der BRAF-Mutation, eine Mutation einer Proteinkinase, die im Ras-Raf-Signalweg für die Kontrolle der Zellteilung wichtig ist, eine zentrale Rolle zu. Daneben kann es auch zu einem Mischtyp kommen, welcher genetische Charakteristika beider oben genannter Wege trägt. (Tannapfel et al.,

2010) In einigen wenigen Fällen konnte ein Karzinom ohne vorrangegangenes Adenom nachgewiesen werden, wodurch die Theorie der De-Novo-Synthese bestärkt wird.(Aust et al., 2013) Die Häufigkeiten für das Auftreten der einzelnen Karzinogenesewege variieren je nach Studie stark.

Neben den sporadischen Fällen von kolorektalen Tumoren treten in weniger als 5% der Fälle monogen vererbte Formen auf.(Pox et al., 2013) Die zwei häufigsten stellen das Hereditäre Nicht-Polypöse Kolorektale Karzinom (HNPCC) und die Familiäre Adenomatöse Polyposis Coli (FAP) dar. Im Rahmen des autosomal-dominant vererbten HNPCCs kommt es durch die Inaktivierung der „Mismatch-Repair-Gene“, in erster Linie von MLH 1 und MSH 2, zu einem deutlich erhöhten Krebsrisiko, da die während der Zellteilung falsch entstandenen Basenpaarungen nicht korrigiert werden. Die ebenso autosomal-dominant vererbte FAP entsteht durch den Wegfall des Adenomatösen Polyposis Coli (APC)-Gens, einem Tumorsuppressorgen, und verursacht bei allen genetischen Trägern ein Karzinom.(Markowitz et al., 2009; Thasler et al., 2013)

1.1.4 Risiko- und Prognosefaktoren

Wie schon bereits oben erwähnt wurde, treten die sporadischen kolorektalen Tumore fast immer bei älteren Patienten auf. Dies wird mit chromosomalen Instabilitäten begründet, welche durch Mutationen entstanden sind und mit dem Verlust des Wildtyps von Tumorsuppressorgenen einhergehen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten nimmt mit der Zeit und damit mit höherem Lebensalter zu.(Markowitz et al., 2009) Einige weitere Risikofaktoren sind in der S3 Leitlinie im Rahmen der Präventionsmaßnahmen angeführt, welche zur Risikoreduktion beitragen sollen. So wird eine regelmäßige körperliche Aktivität empfohlen, da hierdurch die Wahrscheinlichkeit einer Darmtumorerkrankung um 40% reduziert wird.(Halle et al., 2009) Darüber hinaus hat der BMI einen inversen Effekt auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit.(Ning et al., 2010) Weitere positive Einflussfaktoren sind eine ballaststoffreiche Ernährung (Dahm et al., 2010), der täglich fünfmalige Verzehr von Obst und Gemüse (Koushik et al., 2007), sowie der Verzicht auf Alkohol (Fedirko et al., 2011), auf Tabakkonsum(Giovannucci, 2001) und auf den Verzehr zu großer Mengen an rotem Fleisch (Sinha et al., 2005). Nicht empfohlen werden die Einnahme von Medikamenten, Mikronährstoffen, spezifische Diättempfehlungen, spezielle Nahrungszubereitungen, Fischkonsum oder eine Hormontherapie bei Frauen.(Pox et al., 2013)

Neben den Risikofaktoren haben sich in zahlreichen Studien auch verschiedene Prognosefaktoren für den Verlauf der Erkrankung nach der Resektion des Tumors etabliert. Als wichtigster hat sich die kurative, komplette Resektion (R0-Resektion) gezeigt. Eine gute Prognoseabschätzung ermöglichen auch die Klassifikationssysteme nach TMN und Union internationale contre le Cancer (UICC), auf die im weiteren Verlauf noch näher eingegangen wird. Desweiteren liefert die niedrige karzinoembryonale Antigen(CEA)-Konzentration im Serum einen mit einer guten Prognose für das 5-Jahres-Überleben assoziierten Marker.(Aust et al., 2013)

1.2 Historische Entwicklung der Behandlung des Rektumkarzinoms

Die geschichtliche Entwicklung der Problematik des Rektumkarzinoms lässt sich bis ins Mittelalter zurückverfolgen. Bereits im 14. Jahrhundert beschrieb John Arderne sowohl Klinik, Therapie und Prognose mit beeindruckender Präzision. Fazit dieses Aufsatzes ist es, dass in der damaligen Zeit keinerlei Heilungschancen dieser äußerst schmerzhaften und stigmatisierenden Erkrankung bestand.(Swain, 1983) Erst im 18. Jahrhundert begann die Entwicklung zahlreicher Methoden für die operative Entfernung von Tumoren im Enddarm, die zum Teil in ihren Grundzügen bis heute bestehen. So wird angenommen, dass Jacques Lisfranc im Jahr 1826 als erster eine perineale Rektumresektion erfolgreich durchführte. Weitere Herangehensweisen über sakrale, abdominoperineale, vaginale, abdominoanale und abdominosacrale Zugangswege folgten mit der Zeit. Durch die von Henri Hartmann 1921 beschriebene Operationsmethode der anterioren Resektion gelang eine Reduktion des Blutverlustes und damit einhergehend eine Senkung der Sterblichkeit für hohe Rektumtumore. Lokale Operationsmethoden stellen bis heute in der breiten klinischen Praxis nur eine Option bei sehr limitiert wachsenden Tumoren in einem frühen Stadium dar. Die Endoskopie, welche meist für die lokalen Ansätze verwendet wird, hat einen weitaus größeren Stellenwert im Rahmen der Diagnostik und Prävention erlangt.(Breen et al., 1983) Westhues und Götze wiesen bereits in den 1930er Jahren auf die besondere Bedeutung der Exzision des Mesorektums hin.(Goetze, 1939; Westhues et al., 1930) Erst 50 Jahre später verhalf Heald der Totalen Mesorektalen Exzision zum Durchbruch und erreichte dadurch eine deutliche Reduktion der Lokalrezidivrate. (Heald et al., 1986) Nach wie vor bildet die Chirurgie einen der wichtigsten Bausteine der Therapie. Ihr zur Seite ist seit den 1950er Jahren immer mehr der Einsatz von 5-FU haltigen Chemotherapeutika getreten, durch die eine deutliche Verbesserung im Überleben und den Rezidivraten erreicht werden

konnte.(Shi et al., 2013) In den 80er Jahren hielt dann die Idee der präoperativen Therapieschemata Einzug in die Behandlung des Rektumkarzinoms. Durch die German Rectal Cancer Study konnte gezeigt werden, dass die präoperative Radiochemotherapie der postoperativen hinsichtlich der Rezidivraten und Nebenwirkungen überlegen ist.(Rödel et al., 2007; Sauer et al., 2004) Zielsetzung hierbei ist es, sowohl ein Downstaging zur Verbesserung der Resektabilität zu erreichen als auch die Anzahl von Mikrometastasen zu reduzieren.(Hohenberger et al., 2009) Neben der Chemotherapie kam in den letzten zwei Jahrzehnten als dritte Therapiesäule die Möglichkeit der Bestrahlung hinzu, da Studien bei einer Kombination von Bestrahlung, Chemotherapie und TME die höchste lokale Kontrolle zeigten.(Sauer et al., 2004)

Derzeitiger Standard ist, dass neben der Chirurgie, welche die tragende Säule der kurativen Therapie darstellt, sowohl eine Vorbehandlung (neoadjuvante Radiochemotherapie) als auch eine Nachbehandlung (adjuvante Therapie) je nach Erkrankungsstadium und Lokalisation erfolgen können. Ist keine Heilung mehr möglich, was zum einen durch eine begrenzte Lebenserwartung auf Grund weiterer Erkrankungen bedingt ist oder zum anderen durch ein fortgeschrittenes Tumorstadium begründet ist, erfolgt eine symptomorientierte (palliative) Therapie. Im Abschnitt 1.8. über die Therapie werden sowohl die Indikationen als auch die Therapiemöglichkeiten näher erläutert.

1.3 Anatomische und physiologische Grundlagen

Das Rektum bildet zusammen mit dem Analkanal das Ende des Verdauungstraktes. Diese beiden letzten Abschnitte des Dickdarms gliedern sich an das Kolon Sigmoidum an und dienen funktionell sowohl als Stuhlreservoir als auch der Defäkation. Im Folgenden soll kurz und überblicksmäßig auf die anatomischen und physiologischen Grundlagen des Rektums eingegangen werden.

Das Rektum ist ein zwischen 12 und 18 cm langer, mehrfach gebogener Abschnitt des Darmes, welcher luminal durch 3 Querfalten, sogenannte Plicae transversae, unterteilt wird. Hierbei ist die mittlere am prominentesten. Sie wird auch Kohlrausch-Falte genannt und liegt ca. 6 cm oral der Analöffnung. Darunter gliedert sich die Ampulla recti an, die auf Grund ihrer guten Dehnbarkeit als Stuhlreservoir dient. Aboral wird anatomisch noch der Analkanal abgegrenzt. Dieser teilt sich in drei Bereiche auf. Klinische Wichtigkeit für die vorliegende Arbeit hat hier primär die Linea dentata, welche die letzten beiden Abschnitte, Zona alba

und Zona cutanea, trennt und als Messpunkt für die Lage der Rektumtumore dient.(Schulte, 2010)

Histologisch zeigt das Rektum einen den restlichen Hohlorganen des Magen-Darm-Traktes ähnlichen dreischichtigen Aufbau aus Tunica adventitia oder serosa, Tunica muscularis und Tunica mucosa. Im Analkanal verändert sich die Tunica Mucosa mit ihrem Zylinderepithel hin zu einem mehrschichtigen, verhornten Plattenepithel mit Talgdrüsen und dient somit als Übergang zur perianalen Haut.(Welsch et al., 2010)

Auf Grund des geringen Platzangebotes im kleinen Becken liegt das Rektum sehr nahe an anderen Strukturen. So grenzt es dorsal an das Os sacrum, auf dem sich die Leitungsbahnen des kleinen Beckens befinden. Ventral liegt es beim Mann nahe an der Blase sowie an der Prostata und dem Ductus deferens, bei der Frau wiederum grenzt es an den Uterus und die Vagina. Bei beiden Geschlechtern ist es von den ventral gelegenen Strukturen durch die Excavatio rectovesicalis beziehungsweise rectouterina getrennt. Hier kommt auch der Denonvilliers-Faszie große Bedeutung zu. Diese trennt das Rektum von den ventral gelegenen Strukturen ab und bietet eine Orientierungsmöglichkeit im Rahmen der Resektion. Bezüglich des Peritoneums kommt das Rektum individuell sehr variabel zum Liegen. In der Regel grenzt lediglich der obere Teil an das Bauchfell, befindet sich aber retroperitoneal.(Schulte, 2010)

Die Gefäßversorgung erfolgt in der Regel dreigeteilt. So wird der obere Teil des Rektums durch die A. rectalis superior aus der A. mesenterica inferior versorgt, der mittlere Teil aus der A. rectalis media, welche ihren Zufluss aus der A. iliaca interna erhält. Der unterste Abschnitt, der Analkanal und Sphinkter, wird aus der A. rectalis inferior versorgt, welche ihrerseits Blut aus der A. pudenda bezieht. Der venöse Abfluss erfolgt hierzu analog, wobei erwähnenswert ist, dass die unteren beiden Abschnitte zum Stromgebiet der V. cava inferior gehören.(Schulte, 2010)

Innerviert wird das Rektum durch alle vier Nervenqualitäten. Die Viszeromotorik des Sympathikus wird über die Nervi splanchnici lumbales aus den Rückenmarkssegmenten L1 und L2 stammenden Fasern vermittelt und ziehen dann zu dem auf der Aorta gelegenen Plexus hypogastricus superior. Den Gegenspieler hierzu stellt der Parasympathikus dar, welcher über die Nervi splanchnici pelvici aus den Rückenmarkssegmenten S2 bis S4 gebildet

wird und zum Plexus hypogastricus inferior zieht. Beide oben beschriebene Plexus ziehen gemeinsam als Nervenstränge rechts und links des Rektums bis zur Harnblase. Der Sympathikus hat eine wichtige Rolle bei der Erhaltung des Dauertonus des M. Sphinkter ani internus und damit bei der Erhaltung der Kontinenz. Darüber hinaus ist er bei Männern maßgeblich an der Erektion beteiligt. Der Parasympathikus hingegen wird für die Defäkation und Ejakulation benötigt. Zur Weiterleitung von Informationen über den Füllungszustand der Ampulla recti oder aber auch von Schmerzreizen verläuft das viszerosensible Nervengeflecht zusammen mit den oben beschriebenen viszeromotorischen Nerven. Sowohl die Somatomotorik, zur willkürlichen Steuerung des M. sphinkter ani externus, als auch die Somatosensibilität der Analhaut wird durch den N. pudendus vermittelt.(Schulte, 2010)

Der lymphatische Abfluss des Rektums beginnt bei den Nll. Pararectalis und teilt sich dann auf. Der obere und mittlere Teil wird über die Nll. mesenterici inferiores drainiert, der untere Teil über die Nll. iliaci interni. Am Analkanal verläuft die Lymphe primär in die Nll. inguinalis superficialis. Die Lymphknoten sind in das Fettgewebe um das Rektum herum (Mesorektum) eingebettet.(Schulte, 2010)

Wie bereits oben angesprochen, erfüllt das Rektum eine Funktion als Stuhlreservoir und ist wichtig für die Defäkation. Physiologisch wird dies durch Anspannung und Erschlaffung der beiden Sphinktermuskeln und des M. puborectalis bewerkstelligt. Wird auf Grund der anwachsenden Stuhlsäule der Druck in der Ampulla recti erhöht, entsteht über die Viszerosensibilität Stuhldrang. Wenn dieser nun in kortikalen Zentren wahrgenommen und der Prozess der Defäkation nicht unterdrückt wird, kommt es über den Parasympathikus zur Erschlaffung des M. Sphinkter ani internus und durch Weiterleitung über einen spinalen Reflex auch des M. sphinkter ani externus, sowie des M. puborectalis. Hierdurch werden die Engstellen beseitigt und eine parasymphatisch vermittelte Peristaltik im Rektum treibt den Stuhl aus. Dies kann durch eine Bauchpresse noch verstärkt werden.(Schulte, 2010)

1.4 Pathologie

1.4.1 Histopathologische Typisierung

Aus histologischer Sicht handelt es sich bei 85-90% der Karzinome im Rektum um sogenannte Adenokarzinome. In ca. 7,5% der Fälle liegt ein serratiertes Adenokarzinom vor. Weitere histologische Tumorentitäten wie Plattenepithelkarzinome, Siegelringzellkarzinome, adenosquamöse Karzinome, Melanome und andere histologische Erscheinungsformen des

Rektumkarzinoms sind in seltenen Fällen möglich. Plattenepithelkarzinome weisen auf das Vorliegen eines Analkarzinoms hin. (Aust et al., 2013; Thasler et al., 2013)

1.4.2 Klassifikation der kolorektalen Tumore

Um im Rahmen der Diagnose Befunde sinnvoll einordnen zu können hat sich die UICC-Klassifikation etabliert. Analog zu den meisten soliden Tumoren werden auch die kolorektalen Karzinome nach der klassischen TNM-Klassifikation eingeteilt. Auf diese beziehen sich auch die UICC-Stadien, um dann wiederum selbst als therapieentscheidende Einteilung zu dienen. Hierbei ist auch zwischen der klinischen und pathologischen Untersuchung zu differenzieren. Diese Einteilungen haben, wie oben angeführt, auch prognostische Bedeutung. (Aust et al., 2013)

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC

TNM-Klassifikation	Beschreibung
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis Propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonialisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4a	pathologische Bestätigung einer Perforation des viszeralen Peritoneums
T4b	Mikroskopische Bestätigung einer direkten Invasion von anderen Organen oder Strukturen
N1	Mikroskopischer Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen (Lk-Metastasen)
N1a	Mikroskopischer Nachweis von Lk-Metastasen in einem regionären Lymphknoten
N1b	Mikroskopischer Nachweis von Lk-Metastasen in zwei bis drei regionären Lymphknoten
N1c	Mikroskopische Bestätigung von Tumordeposits in Subserosa oder in nichtperitonealisiertem perirektalem Gewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2a	Mikroskopische Bestätigung von Metastasen in vier bis sechs regionären Lymphknoten
N2b	Mikroskopische Bestätigung von Metastasen in sieben oder mehr regionären Lymphknoten
M1a	Fernmetastasen in einem Organ
M1b	Fernmetastasen in mehr als einem Organ oder Peritoneum

Anmerkung: Tabelle 1 bezieht sich auf die aktuelle 7. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC (Wittekind, 2013). Eine exakte Unterteilung ist erst im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung möglich.

Tabelle 2: UICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (Pox et al., 2013)

UICC 2010	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1/T2	N0	M0
Stadium II	T3/T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1/N2	M0
IIIA	T1/T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3/T4	N1	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T1/T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/T4a	N2b	M0
	T4b	N1/N2	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
IVA	jedes T	jedes N	M1a
IVB	jedes T	jedes N	M1b

Neben dieser Einteilung wird histopathologisch auch das Grading bestimmt. Hierzu schlägt die WHO eine Einteilung nach der glandulären Struktur vor. Als Kriterium gilt, wie viel Prozent des Tumors noch normale glanduläre Struktur aufweist. Die Einteilung verläuft von G1 mit mehr als 95% glandulärer Struktur bis G4 mit weniger als 5% und gibt Auskunft über die Metastasierungswahrscheinlichkeit. (Aust et al., 2013)

Tabelle 3: Einteilung des histopathologischen Gradings (Aust et al., 2013)

Grading	Anteil glandulärer Struktur am Gewebe
G1	> 95%
G2	95-50%
G3	50-5%
G4	< 5%

Nach einer neoadjuvanten Vorbehandlung wird in der histopathologischen Aufarbeitung auch der Untergang von Tumorzellen (Regressionsgrad) bewertet. Eine Möglichkeit hierbei ist es, den Regressionsgrad nach Dworak zu bewerten. (Dworak et al., 1997; Pox et al., 2013)

Tabelle 4: Regressionsgrad nach Dworak (Aust et al., 2013)

Regressionsgrad	histopathologische Beschreibung
Grad 0	Keine Regression der Tumormasse
Grad 1	Dominante Tumormasse mit deutlicher Fibrose und/oder Vaskulopathie (Regression ≤ 25 % der Tumormasse)
Grad 2	Dominante Fibrose mit wenigen Tumorzellen, die in der Übersicht gut erkennbar sind (Regression $>25-50$ % der Tumormasse)
Grad 3	Sehr wenige Tumorzellen (in der Übersicht schlecht erkennbar) mit ausgeprägter Fibrose (Regression >50 % der Tumormasse)
Grad 4	Totale Regression mit Fibrose ohne Nachweis von Tumorzellen

1.4.3 Residualtumorstatus und Circumferential resection margin

Postoperativ wird der Resektionsrand auf Tumorbefall untersucht. Ist ein Befall mikroskopisch erkennbar, liegt eine R1-Situation vor. Ist der Tumorbefall bereits makroskopisch erkennbar, besteht eine R2-Situation und wenn kein Tumorbefall vorliegt, besteht eine R0-Situation. Die R0-Situation wird noch weiter unterteilt. Sofern der Tumor den Resektionsrand nicht erreicht, allerdings nur bis zu 1mm davon entfernt liegt, besteht eine R0-„close“-Situation, liegt der Tumor weiter als 1mm vom Resektionsrand entfernt, besteht eine R0-„wide“-Situation.(Pox et al., 2013)

Hinsichtlich des zirkumferentiellen Resektionsrandes (CRM) spricht man von einem Tumorbefall, wenn der geringste Abstand zwischen Tumor und dem Resektionsrand 1mm oder weniger beträgt.(Pox et al., 2013)

Ein Befall des CRM ist ein Prädiktor für das Auftreten von Lokalrezidiven und Metastasen und wirkt sich negativ auf das Überleben aus.(Nagtegaal et al., 2008)

1.4.4 Lokalisation und Metastasierung

Alle bisher gemachten Angaben treffen sowohl auf die Kolonkarzinome als auch auf die im Rektum gelegenen Tumore zu. Letztere weisen jedoch gerade im Hinblick auf die Therapie und die Komplikationen Besonderheiten auf, die auf die Lage am Ende des Verdauungstraktes zurückgeführt werden können. Neben dem Tumorstadium spielt auch die bereits angeführte Lokalisation im unteren, mittleren oder oberen Rektumdrittel eine entscheidende Rolle für die Wahl der Therapie. Auf diese wird im Rahmen der Therapie unter 1.8.1. eingegangen.

Im Gegensatz zum Kolon und dem oberen und mittleren Rektumdritteln ist das untere Rektumdrittel an das Stromgebiet der V. cava inferior angeschlossen. Dies kann zu einer frühen Metastasierung im gesamten Körper führen. Vor allem aber entstehen im Bereich der Lunge Fernmetastasen, ein Problem, dem bei der Beurteilung des Ausmaßes des Tumorbefalls, dem präoperativen Staging, unbedingt Rechnung getragen werden muss. Oberes und mittleres Rektumdrittel sind venös an die Pfortader angebunden und verursachen somit im Rahmen der Fernmetastasierung primär Lebermetasen.(Schulte, 2010)

1.5 Leitlinie

Aus den immer komplexer werdenden Therapieoptionen ergab sich die Notwendigkeit von einheitlichen Therapieprinzipien, um eine hochwertige Versorgung von Patienten auf dem Boden einer evidenzbasierten Therapie zu gewährleisten. So wurde im Jahr 1999 die erste S3 Leitlinie für das kolorektale Karzinom durch die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft veröffentlicht.(Pox et al., 2013) Mehrere Aktualisierungen wurden seitdem vorgenommen. Die nachfolgenden Abschnitte beziehen sich auf die aktuelle Version aus dem Jahr 2013.(Pox et al., 2013)

1.6 Klinik und Diagnostik

1.6.1 Klinik des Rektumkarzinoms

Klinisch wird ein Großteil der Tumore im Rektum durch peranalen Blutabgang auffällig, der in jedem Fall eine endoskopische Diagnostik nach sich ziehen muss. Stuhlunregelmäßigkeiten, Tenesmen und Bleistiftstühle sind weitere typische Beschwerden beim Rektumkarzinom. Schreitet das Tumorleiden fort, kann es auch zu Schmerzen im Sitzen sowie zum Ileus kommen, wenn das Darmlumen durch den Tumor komplett obstruiert wird.(Willis et al., 2010) Der Verdacht auf ein Rektumkarzinom kann zusätzlich zu den Symptomen durch die Bestimmung eines Risikoprofils bestärkt werden.(Pox et al., 2013)

Neben den klinisch auffälligen Karzinomen kommt es auch zu Zufallsbefunden, die zum Beispiel im Rahmen der Vorsorge-Koloskopie entdeckt werden.

1.6.2 Diagnostik des Rektumkarzinoms

In der Leitlinie zum kolorektalen Karzinom werden einige wichtige diagnostische Maßnahmen empfohlen, die zum einen den Tumor sicher nachweisen und zum anderen ein Staging für die Therapieentscheidung ermöglichen.

Allen voran ist in diesem Zusammenhang die endoskopische Diagnostik zu nennen. Zu dieser zählt auch die digitale Untersuchung, durch die der erfahrene Untersucher sowohl die Sphinkterfunktion als auch die Tiefeninfiltration abschätzen kann.(Pox et al., 2013) Es ist davon auszugehen, dass die Hälfte aller Rektumkarzinome auf diese Weise gefunden werden können.(Thasler et al., 2013)

Um die Lage des Tumors im Rektum zu bestimmen, eignet sich aus chirurgischer Sicht am ehesten das starre Rektoskop. Damit kann die Distanz zwischen der Linea dentata und dem Tumorunterrand am besten gemessen werden. Auch diese Information hat großen Einfluss auf die Therapieentscheidung.(Pox et al., 2013)

Des Weiteren wird für die komplette Koloskopie mit Biopsie eine starke Empfehlung ausgesprochen, da in einer Studie bei bis zu 5% der Patienten weitere, nicht mit dem primären Karzinom verbundene (synchrone) Tumore gefunden wurden.(Barillari et al., 1990) Ist eine Koloskopie nicht möglich, kann präoperativ eine Kolonographie mittels Computer- oder Magnetresonanztomographie durchgeführt werden. 3-6 Monate postoperativ ist eine Koloskopie zwingend nachzuholen.(Pox et al., 2013)

Im Rahmen der Bildgebung sollten vor Therapiebeginn zur Diagnostik von Metastasen eine Röntgenaufnahme des Thorax und eine Sonographie des Abdomens durchgeführt werden. Bei unklaren Befunden oder konkretem Metastasenverdacht bietet sich die Mehrzeilen CT an.(Pox et al., 2013) Für die Einordnung in die richtige T- und N-Kategorie liefern Magnetresonanztomographie (MRT) und endoskopischer Ultraschall (EUS) die besten Befunde. In den Stadien T1 und T2 hat der EUS die größere Genauigkeit, bei fortgeschritteneren Tumoren die MRT.(Ptok et al., 2012) Ganz besonders im Dünnschicht-MRT kann der Circumferential resection margin (CRM), der den geringsten Abstand in Millimetern zwischen voraussichtlichem Resektionsrand (Denovillier Faszie) und dem Tumorrand angibt, präoperativ beurteilt werden.(Nagtegaal et al., 2008) Auf Grund dieser Tatsache wird die MRT-Aufnahme durch die Leitlinie als Standarduntersuchung beim Rektumkarzinom empfohlen.

Um den Verlauf der Tumorerkrankung abschätzen zu können und ein mögliches Rezidiv rechtzeitig zu erkennen, sollte prätherapeutisch die CEA-Konzentration im Serum bestimmt werden. Die Abnahme weiterer Tumormarker zeigt derzeit keinen klaren Zugewinn an Information.(Pox et al., 2013)

Nach Abschluss der gesamten Diagnostik empfiehlt die Leitlinie eine Vorstellung aller Patienten mit Rektumkarzinom in einer interdisziplinären Tumorkonferenz zur Festlegung der weiteren Therapie.(Pox et al., 2013)

1.6.3 Vorsorgeuntersuchungen und Früherkennung in der Allgemeinbevölkerung

Da die Erkrankung erst spät Symptome verursacht, ist eine Untersuchung der asymptomatischen Bevölkerung von äußerster Wichtigkeit, um frühe und damit prognostisch günstigere Erkrankungsstadien zu erkennen. Ab einem Lebensalter von 50 Jahren sollte als Goldstandard mindestens alle 10 Jahre eine komplette Koloskopie durchgeführt werden. Wird diese durch den Patienten abgelehnt, stehen fäkale okkulte Bluttests (FOBT), wie der Guiak Test beziehungsweise die immunologische Testung zur Verfügung. Hierbei wird der Stuhl auf Blut beziehungsweise Tumorbestandteile hin untersucht. Diese Untersuchungen wiederum sollten jährlich erfolgen. Allerdings muss auch hier bei einem positiven Befund eine Koloskopie erfolgen. MRT- oder CT-Kolonographie können bei endoskopisch nicht komplett einsehbaren Patienten durchgeführt werden, sind aber nicht die Methode der ersten Wahl. Auch eine Sigmoidoskopie kann als Alternative zur

Koloskopie dienen, ist aber auch in der Sensitivität gerade durch oral gelegene Tumore und Polypen eingeschränkt. Genetische Stuhltests werden derzeit nicht empfohlen.(Pox et al., 2013)

Im Rahmen jeglicher Diagnostik sollten immer auch differentialdiagnostisch gutartige polypöse Veränderungen oder tumoröse Veränderungen im kleinen Becken aus einem anderen Organ wie der Blase, dem Uterus, der Ovarien oder der Prostata in Betracht gezogen werden.(Miura et al., 2012)

1.7 Therapie des Rektumkarzinoms

Für die Behandlung des Rektumkarzinoms stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Kernstück jeder kurativen Therapie ist die chirurgische Resektion des Karzinoms. Darüber hinaus stehen Chemotherapie und Bestrahlung sowie die Kombination aus beiden zur Verfügung. Allein im palliativen Setting können chirurgische Maßnahmen unter gegebenen Bedingungen, wie fehlende Operabilität oder Resektabilität, nicht angezeigt sein.(Pox et al., 2013)

1.7.1 Radiochemotherapie

Die Entscheidung über die Therapiestrategie ist von zahlreichen Faktoren abhängig. So fließen die Tumorausbreitung in Form der TNM-Kategorie, das histopathologische Grading und die Lokalisation des Tumors in die Entscheidung mit ein. Im folgenden Abschnitt sollen die möglichen Optionen, die durch Chemotherapie und Bestrahlung zur Verfügung stehen, näher beschrieben werden.

Im Rahmen der neoadjuvanten Therapie kann auf zwei mögliche Optionen zurückgegriffen werden. Zum einen besteht die Möglichkeit einer Kurzzeitbestrahlung. Dabei wird an 5 aufeinander folgenden Tagen jeweils eine Strahlendosis von 5Gy auf den Tumor appliziert und die Operation folgt unmittelbar im Anschluss. Alternativ gibt es auch die Möglichkeit einer kombinierten Radiochemotherapie (RCT), bei der eine Strahlendosis von insgesamt 50,4Gy auf 28 Fraktionen zu je 1,8Gy verteilt eingesetzt und zudem eine 5-FU-haltige Chemotherapie verabreicht wird. Die Operation erfolgt hier in den in der Leitlinie angeführten Studienprotokollen 6 - 12 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie. Auf Grund der Überlegenheit der kombinierten Radiochemotherapie gegenüber der Kurzzeitbestrahlung in Bezug auf Downsizing, Downstaging und der signifikant niedrigeren Rate an R1-Resektionen, hat sich die RCT als Standard für die neoadjuvante Behandlung

durchgesetzt. (Bujko et al., 2004) Trotz dieser Vorteile zeigt die Behandlung zahlreiche Nebenwirkungen. Diese betreffen zum einen die akuten Nebenwirkungen wie Durchfälle, Entzündungen und Schmerzen, und zum anderen die möglichen Langzeitfolgen wie Inkontinenz und Störungen der Funktion der Sexualorgane.(Garajová et al., 2011) Formal besteht eine Indikation für eine neoadjuvante Behandlung im UICC-Stadium II und III im mittleren und unteren Rektumdrittel. Ob eine Indikation auch im oberen Rektumdrittel besteht, wird derzeit in der Leitlinie kontrovers diskutiert und offengehalten. Im Anschluss an die Operation besteht bei allen neoadjuvant vorbehandelten Patienten, unabhängig vom pathologischen Tumorstadium, die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie.(Pox et al., 2013) Vorteil der neoadjuvanten Therapie gegenüber der adjuvanten sind die reduzierte Anzahl an akuten Nebenwirkungen und die verringerten Langzeitfolgen. In Hinblick auf das 5-Jahres Gesamtüberleben unterscheiden sich die beiden Therapieoptionen nicht.(Sauer et al., 2004)

Auch bei der mittlerweile selten eingesetzten adjuvanten Therapie ist die kombinierte RCT mit einer Bestrahlung von 50,4Gy und einer 5-FU-haltigen Chemotherapie der Standard. Lediglich bei Kontraindikationen entweder gegen Chemotherapie oder Bestrahlung, wie zum Beispiel im Rahmen von Vorbestrahlung, kann eine Monotherapie mit der jeweils anderen Therapieoption durchgeführt werden. Indiziert ist die adjuvante Therapie im UICC-Stadium II und III, sowie nach neoadjuvanter Vorbehandlung. Auch im UICC-Stadium I sollte bei R1-Resektion eine adjuvante RCT erfolgen.(Pox et al., 2013)

Wenn zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Fernmetastasen aufgetreten sind (UICC IV), muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz ein individueller Therapieplan mit einer Abschätzung von Nebenwirkungen und Nutzen erstellt werden. Sind resektable Tumormetastasen in Lunge oder Leber aufgetreten, sollten diese primär reseziert und adjuvant nachbehandelt werden. Ist dies nicht möglich, ist eine palliative Chemotherapie indiziert. Bei nicht resektablen Lebermetastasen kann eine Radiofrequenzablation erfolgen.(Pox et al., 2013)

1.7.2 Operationsverfahren

Primär, beziehungsweise nach einer stadiengerechten Vorbehandlung, erfolgt die Entfernung des tumorösen Gewebes unter der Voraussetzung, dass die allgemeine Operabilität gegeben ist. Eine seltene Ausnahmesituation in der laut Leitlinie nur unter

Studienbedingungen auf eine Operation verzichtet werden kann, ergibt sich, wenn nach neoadjuvanter Therapie kein Tumorgewebe mehr vorhanden ist und der Patient eine engmaschige Kontrolle in Kauf nimmt (Pox et al., 2013). Im Folgenden werden die gängigen Operationsverfahren sowie die Kriterien für ihre Anwendung beschrieben. Grundsätzlich erfolgt im Anschluss an die Operation bei allen Resektaten eine histopathologische Aufarbeitung. Die Resektionsqualität, insbesondere der totalen oder partiellen mesorektalen Exzision, wird dabei mit Hilfe der Mercury-Klassifikation bewertet.

Tabelle 5: Mercury-Klassifikation (Aust et al., 2013)

Grad	Beschreibung
Gut (Grad 1)	Intaktes Mesorektum mit nur geringen Unregelmäßigkeiten der glatten Mesorektumoberfläche, kein Defekt >0,5 cm, kein Coning
Moderat (Grad 2)	Mäßige Menge an Mesorektum mit Unregelmäßigkeiten an der Mesorektumoberfläche. Mäßiges Coning. Muscularis propria nicht sichtbar
Schlecht (Grad 3)	Wenig Mesorektum mit Defekten bis zur Muscularis propria

Neben der Resektionsqualität werden auch die entnommenen Lymphknoten histopathologisch untersucht. In diesem Zusammenhang hat auch der Lymphknoten-Quotient (Lk-Quotient) eine wichtige prognostische Bedeutung. Der Lk-Quotient ergibt sich aus der Division der Anzahl der Lk Metastasen durch die Anzahl der untersuchten Lk. (Pox et al., 2013)

Durch eine multimodale Frührehabilitation wird während der gesamten Behandlung versucht Nebenwirkungen, die zum Beispiel durch Immobilisation, Flüssigkeitsüberladung oder intraoperative Hypothermie verursacht wurden, zu vermeiden und dadurch im Rahmen eines Fast-Track-/ ERAS-(enhanced recovery after surgery) Konzepts die Zeit der stationären Rehabilitation zu verringern. Dieses Konzept beinhaltet unter anderem eine frühe Mobilisation und einen schnellen Beginn der enteralen Ernährung. (Schwenk et al., 2004)

1.7.2.1 Totale und Partielle Mesorektale Exzision

Im operativen Bereich hat sich in den letzten 30 Jahren ein grundsätzlicher Wandel der Resektionsstrategie ergeben, da zuvor Lokalrezidive und Metastasen trotz einer vollständigen Tumorentfernung ein großes Problem darstellten. Dies wurde primär auf verbleibende Satellitenmetastasen im mesorektalen Fettgewebe zurückgeführt und so lag es nahe, das Mesorektum im Rahmen der Operation komplett zu entfernen (TME). Hierzu wird,

nach Durchtrennung der peritonealen Umschlagfalte, um das Fettgewebe herum in der avaskulären Schicht zwischen der viszeralen und parietalen Beckenfaszie scharf präpariert. Die dorsale Präparation stellt in der Regel kein Problem dar. Ventral sollte die Präparation 2 cm oberhalb der peritonealen Umschlagfalte auf der Harnblase beginnen. Als Präparationsebene dient die Denonvilliers-Faszie. Nach Ligatur und Durchtrennung der rektalen Gefäße unter Schonung der autonomen Nerven, insbesondere des Plexus hypogastricus auf beiden Seiten, wird das Präparat exzidiert. Ein ausreichender Sicherheitsabstand distal des Tumorunterrandes ist zu beachten. Im oberen Rektumdrittel sollte nach aboral ein Sicherheitsabstand von 5 cm bei der Absetzung des Tumors eingehalten werden. Dies ist hier in der Regel problemlos möglich und meist schon durch eine Partielle Mesorektale Exzision (PME) zu bewerkstelligen. Im mittleren und unteren Rektumdrittel kommt es aber aufgrund der Nähe zur Sphinktermuskulatur häufig zu Problemen. Je nach Tumorstadium reicht hier bei Low-grade Tumoren (G1/G2) nach aboral ein Sicherheitsabstand von 1-2cm. Bei High Grade Tumoren (G3/G4) sollte ein größerer Abstand gewählt beziehungsweise eine Mitentfernung des Sphinkters in Betracht gezogen werden.(Heald et al., 1982; Pox et al., 2013; Willis et al., 2004, 2010). Diese Operationsmethode der TME oder auch die PME ist mittlerweile fester Bestandteil jeder Operation des Rektumkarzinoms. Hierdurch ist es gelungen, die Lokalrezidivrate in verschiedenen Studien von 14-30% vor Einführung der TME auf 3-11% zu senken. Des Weiteren konnte auch die 5-Jahres-Überlebensrate von 32% auf 71% gesteigert werden.(Willis et al., 2010)

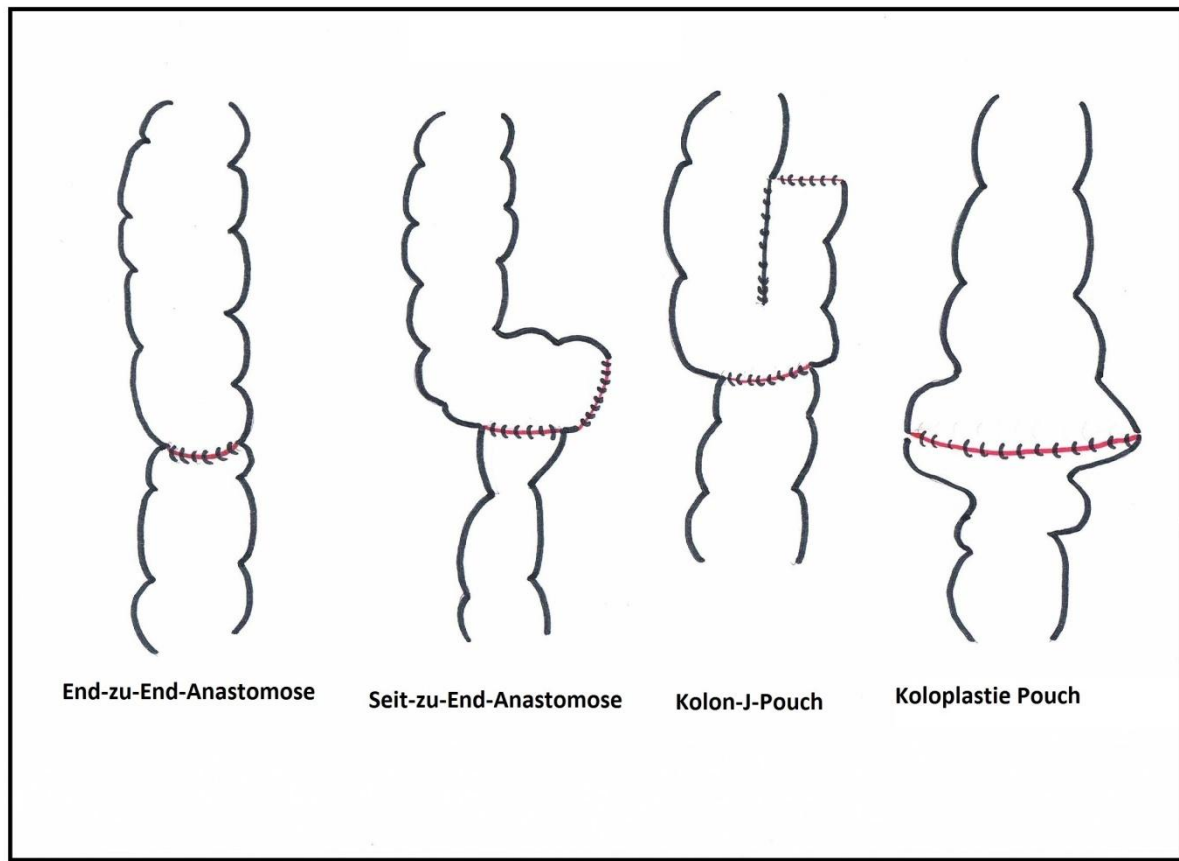
1.7.2.2 Verfahrenswahl

Grundsätzlich wird zwischen kontinuieritätserhaltenden und Diskontinuitätsresektionen unterschieden. Um sinnvoll kontinuieritätserhaltend operieren zu können, muss bereits vor dem Eingriff eine ausreichend gute Sphinkterfunktion als Voraussetzung für die postoperative Kontinenz vorliegen. Darüber hinaus darf auch die Radikalität der Tumoroperation bei kontinuieritätserhaltenden Eingriffen nicht gefährdet werden, wie es beispielsweise bei einem Tumorbefall des Sphinkters der Fall wäre. In Grenzfällen kann eine Entscheidung für oder gegen den Sphinktererhalt erst intraoperativ getroffen werden. Kommt eine neoadjuvante Therapie zum Einsatz, sollte eine Reevaluation bezüglich des Sphinktererhalts frühestens 6 Wochen nach Beendigung der selbigen erfolgen (Hohenberger et al., 2009; Pox et al., 2013; Willis et al., 2010).

1.7.2.3 (Tiefe) anteriore Rektumresektion

Die S3-Leitlinie schlägt für die kontinenzhaltenden Operationen eine (tiefe) anteriore Resektion vor. (Pox et al., 2013) Hierzu wird nach dem Abwaschen und dem sterilen Abdecken eine mediane Laparotomie mit Umschneidung des Nabels durchgeführt. Im Anschluss daran wird der intraoperative Befund erhoben. Spezielle Aufmerksamkeit kommt hier einem möglichen Leberbefall und der genauen Lokalisation des Tumors zu. Erst dann beginnt die Mobilisation des Sigmas bis zur linken Kolonflexur. Nach Spaltung des Peritoneums wird die V. mesenterica inferior dargestellt, am Pankreasunterrand ligiert und durchtrennt. Im Anschluss folgt die Durchtrennung der A. mesenterica inferior 1-2 cm von ihrem Abgang aus der Aorta entfernt, um die vegetativen Nervenplexus auf der Aorta zu schonen. Häufig ist eine Durchtrennung der A. colica sinistra für die Mobilisation des Kolons zwingend erforderlich. Unter Schonung des linken Ureters wird in der gefäßlosen Schicht der parakolischen Rinne auf der Fascia Gerota weiter präpariert und der Operateur gelangt auf diese Weise in den Raum hinter der retrorektalen Faszie. Hierbei ist auf eine Schonung des hypogastrischen Nervengeflechts zu achten. Knapp unter dem Promontorium erfolgt der Zugang zum präsakralen Raum. Durch Zug des Rektums nach ventral wird der retrorektale Raum einsehbar. Nach Festlegung des oralen Resektionspunktes in Abhängigkeit vom Tumor wird dieser freigelegt und mithilfe eines Klammernahtgerätes in einem ausreichenden Sicherheitsabstand nach oral durchtrennt. Anschließend erfolgt die TME, wie oben beschrieben, mit Exzision des Rektums. Zur spannungsfreien Anlage der tiefen Rektumanastomose sollte eine vollständige Mobilisation der linken Kolonflexur erfolgen, um die zu verbindenden Enden ins kleine Becken zu verlegen. (Montedori et al., 2010) Für die Anlage der Anastomose stehen 4 Optionen zur Verfügung: Die End-zu-End-Anastomose, die Seit-zu-End-Anastomose, der Kolon-J-Pouch und die transverse Kolooplastie. Eine End-zu-End-Anastomose sollte nur im oberen Rektumdrittel im Rahmen der anterioren Rektumresektion angelegt werden. Im unteren und mittleren Rektumdrittel ist der Kolon-J-Pouch und die Seit-zu-End-Anastomose in Bezug auf die Funktionalität der Kolooplastie überlegen, da durch diese beiden Arten die Reservoirfunktion des Rektums für Stuhl besser ersetzt werden können als mit dem kolooplastie Pouch (Fazio et al., 2007). Die verschiedenen Anastomosentechniken werden in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Anastomosentechniken am Rektum



Für die Anlage der Anastomose wird in das orale Endstück des Darms eine Andruckplatte eingeknotet. Transanal wird ein zirkuläres Klammernahtgerät eingeführt und der darin befindliche Dorn heraus gedreht. Auf den Dorn wird die Andruckplatte aufgesetzt, das Gerät geschlossen und durch Auslösen des Staplers Klammernahtgerätes eine Anastomose zwischen dem oralen und aboralen Endstück hergestellt. Hier ist es im Anschluss wichtig, die resezierten Anastomosensrings auf ihre Vollständigkeit hin zu überprüfen. Eine intraoperative Rektoskopie soll Schleimhautdurchblutung und Durchgängigkeit überprüfen. Durch transanale Luftinsufflation wird die Dichtigkeit getestet. Um die Folgen einer möglichen Anastomoseninsuffizienz zu reduzieren, sollte laut Leitlinie die Indikation zur Anlage eines protektiven Ileostomas, mit Rückverlagerung nach 6-12 Wochen, großzügig gestellt werden. (Pox et al., 2013) Abschließend werden optional Wunddrainagen eingelegt und die Bauchdecke schichtweise verschlossen.

1.7.2.4 Abdominoperineale Rektumextirpation

Wenn die oben beschriebenen Bedingungen für eine Kontinuitätsresektion nicht vorliegen, wie es zum Beispiel bei einer Sphinkterinfiltration des Tumors der Fall ist, wird in der Leitlinie

die abdominoperineale Resektion als onkologisch gleichwertige Methode empfohlen. Hierbei handelt es sich um eine Diskontinuitätsresektion mit definitiver Anlage eines Kolostomas.(Isenmann et al., 2012) Grundsätzlich erfolgt die Mobilisation des Darmes analog zur tiefen anterioren Resektion, allerdings wird das Rektum von abdominell bis zum Beckenboden frei präpariert und anschließend von perineal die Sphinktermuskulatur umschnitten. Nach der Exstirpation des Präparates wird die Beckenbodenmuskulatur verschlossen und ein definitives Descendostoma angelegt. Gerade für sehr tief gelegene Tumore zeigt eine prospektive Studie klare Vorteile im Überleben für die abdominoperineale Resektion auf.(Nagtegaal et al., 2005)

Im Rahmen der Operation nach Hartmann, bei der zum Teil der Tumor im Darm verbleibt, wird bereits im Colon sigmoideum durchtrennt und vorübergehend mit einem Stoma ausgeleitet. Dieses Operationsverfahren sollte nur noch in Notfällen, wie etwa dem akuten Darmverschluss, angewendet werden (Isenmann et al., 2012).

1.7.2.5 Laparoskopische Operationsmethoden

Grundsätzlich können sämtliche abdominellen Operationsschritte auch laparoskopisch durchgeführt werden. Prinzipiell unterscheiden sich weder die einzelnen Operationsschritte, abgesehen von den Zugangswegen, noch die Resultate von einander, sofern die Operation durch erfahrene Chirurgen durchgeführt wird. Vorteilhaft dabei ist, dass der Operateur eine bessere Übersicht über den Operationssitus hat und der Kurzzeitverlauf, zum Beispiel durch reduzierte Wundheilungsprobleme für den Patienten komplikationsloser verläuft.(Schwenk et al., 2005)

Um minimal invasiv operieren zu können, muss über eine Stichinzision lateral des Nabels mit Hilfe einer Verres-Nadel in das Peritoneum punktiert werden. Nach einer Lagekontrolle wird ein Pneumoperitoneum angelegt. Erst dann können die Trokare für die Optik sowie die Arbeitstrokare unter Sicht eingebracht werden. Die restlichen Operationsschritte verlaufen analog zur offenen Operation. Die Bergung des Resektats erfolgt über einen erweiterten Hautschnitt.

Ebenso findet derzeit auch eine Mischung offener und laparoskopischer Operationen in Form laparoskopisch assistierter Operationen statt. Hierbei wird das Kolon laparoskopisch

bis zur linken Flexur mobilisiert, die obengenannten Gefäße ligiert und das Rektum offen reseziert. Hierbei können die Vorteile beider Methoden zum Tragen kommen.

1.7.2.6 Transanale endoskopische Mikrochirurgie (TEM)

In einem sehr frühen Stadium wenn der Tumor kleiner als 3cm ist, eine gute bis mäßige Differenzierung aufweist(G1/G2), in der endosonographischen Untersuchung eine uT1-Kategorie und kein Lymphknotenbefall festgestellt werden und der Tumor komplett entfernt werden kann ist der Leitlinie nach eine Entfernung mittels endoskopischer Vollwandresektion zu vertreten. Allerdings kann bei dieser Methode keine histopathologische Kontrolle des Lymphknotenbefalls vorgenommen werden.(Matzel et al., 2003)

1.8 Tumornachsorge

Im Rahmen der Behandlung des Rektumkarzinoms stellt auch die Nachsorge einen wichtigen Bestandteil dar. Diese soll es zum einen ermöglichen, Rezidive, Metastasen und metachrone Tumore, die zumeist in den ersten 5 Jahren nach der Operation auftreten, rechtzeitig zu erkennen, um kurative Maßnahmen ergreifen zu können. Zum anderen stellt sie eine Qualitätskontrolle dar.(Merkel et al., 2002)

Analog zur Therapie lehnen sich auch die Empfehlungen für die Nachsorge an die Stadieneinteilung nach UICC an. So sind im Stadium I bei einer R0 Resektion auf Grund der geringen Rezidivrate keine speziellen Maßnahmen neben dem Screening der allgemeinen Bevölkerung gefordert. Hingegen sind im Stadium II und III verschiedene Nachsorgeuntersuchungen vorgesehen. Diese beinhalten immer eine symptomorientierte Anamnese mit körperlicher Untersuchung, eine Bestimmung des CEAs alle 6 Monate für zwei Jahre, eine Sonographie der Leber zum Ausschluss von Metastasen halbjährlich sowie seit 2013 auch die jährliche Röntgen-Thorax Untersuchung bis zum fünften Nachsorgejahr. Eine Koloskopie wird nach einem Jahr empfohlen und bei unauffälligem Befund alle fünf Jahre wiederholt. Auch hier stellen die Sigmoidoskopie und die starre Rektoskopie eine Alternative für die Nachsorge in Hinblick auf Lokalrezidive dar.(Pox et al., 2013)

Der gesamte Zeitplan für die Nachsorge richtet sich nach dem Zeitpunkt der Operation. Grundsätzlich muss die Diagnostik an die möglichen und vom Patienten tolerierten therapeutischen Maßnahmen angepasst werden.(Pox et al., 2013)

1.9 Das Darmzentrum Inn/Salzach

Das Darmzentrum Inn/Salzach ist eines der von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Zentren in Bayern. Ziel dieser seit dem Jahr 2006 etablierten Einrichtungen ist es, Patienten auf dem neuesten Stand der Wissenschaft in einem interdisziplinären Setting bestmöglich zu behandeln. Derzeit werden in dem im Jahr 2007 zertifizierten Darmzentrum Inn/Salzach mehr als 500 Patienten jährlich behandelt. (Clauer et al., 2014)

Im Darmzentrum der Kreisklinken Altötting-Burghausen stehen für die endoskopische Diagnostik vier gastroenterologische Facharztpraxen und die Gastroenterologie des Kreisklinikums Altötting-Burghausen zur Verfügung. Darüber hinaus sind als Kooperationspartner die radiologische Gemeinschaftspraxis Altötting und die Gemeinschaftspraxis für Pathologie in Rosenheim in die Diagnostik intensiv eingebunden. Die drei therapeutischen Säulen Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie werden durch die chirurgische Klinik und die Hämatonkologie des Kreisklinikums Altötting-Burghausen sowie durch die Praxis Radiolog abgebildet. Des Weiteren kann die Chemotherapie auch in einer der gastroenterologischen Praxen durch einen Arzt für medikamentöse Tumortherapie verabreicht werden. Supportiv stehen den Patienten ausgebildete Schmerztherapeuten und die psychoonkologische Begleitung zur Verfügung. Um auch Komplikationen bei der Wiedereingliederung in das alltägliche Leben vorzubeugen, werden die Patienten durch Stomapfleger und Ernährungsberater begleitet. Die Nachsorge erfolgt dann in Zusammenarbeit mit den Hausärzten.

In den Kreiskliniken stehen folgende Fachabteilungen zur Verfügung:

Allgemein-/Viszeral- / Thoraxchirurgie

Anästhesie /Intensivmedizin

Gynäkologie/Geburtshilfe

Gefäßchirurgie

Medizinische Klinik I: Kardiologie, Pneumologie, Nephrologie, Intensivmedizin

Medizinische Klinik II: Gastroenterologie, Onkologie, Palliativmedizin

Neurologie

Interdisziplinäre Tumorkonferenz

Radiologie

Urologie und Kinderurologie

Unfall-/Handchirurgie

Neurochirurgie

Zentrum für Kinder und Jugendmedizin

Belegabteilung HNO

Belegabteilung Orthopädie

Praxis Strahlentherapie

Die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie verfügt über 66 Betten.

1.10 Fragestellung

Im Rahmen dieser Studie sollen Patienten, die an der Kreisklinik Altötting, einem Krankenhaus der Schwerpunktversorgung, mit der Diagnose Rektumkarzinom operativ versorgt wurden, hinsichtlich ihrer Krankheitsverläufe und den jeweils angewendeten Behandlungsmethoden im Zeitraum von 01.01.2006 bis 31.12.2013 analysiert werden.

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, herauszuarbeiten in wieweit die neoadjuvante Therapie mit angeschlossener Operation gegenüber der primären Operation den Krankheitsverlauf der Studienpatienten beeinflusst. Als Vergleichspunkte sollen sowohl die pathologischen Befunde, die Morbidität und Mortalität und die Therapieverfahren unter Berücksichtigung der jeweils leitliniengerechten Indikation für das Vorgehen ausgewertet werden. Im Anschluss daran soll der Nutzen der Vorbehandlung für die Patienten erörtert werden.

Die Ergebnisse werden dann anhand der in der Literatur veröffentlichten Therapieempfehlungen diskutiert.

2 Patienten und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurden prospektiv erfasste Daten aller Patienten mit Rektumkarzinom, die im Darmzentrum Inn/Salzach im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2013 behandelt wurden, ausgewertet.

2.1 Datenerhebung

Alle Daten der Patienten mit der Diagnose Rektumkarzinom wurden prospektiv durch die behandelnden Ärzte der chirurgischen Abteilung nach Abschluss der Therapie in eine relationale Datenbank des Darmzentrums Inn/Salzach eingetragen. Mindestens einmal jährlich erfolgte in Zusammenarbeit mit den Hausärzten, Gastroenterologen und den mit der Nachsorge befassten Onkologen die Erfassung der Nachsorgedaten. Ebenso wurden im Bereich Nachsorge Folgeaufenthalte im Krankenhaus Altötting erfasst. Die erfassten und ausgewerteten Parameter finden sich in Tabelle 6 wieder.

Tabelle 6: Zusammenstellung der erfassten und ausgewerteten Parameter

Gruppe	Parameter	Art der statistischen Variable
Stammdaten	Geburtsdatum	Datum
	Geschlecht	kategorial
	Neoadjuvante Therapie (ja/nein)	kategorial
	klinische UICC-Stadien	kategorial
	klinische T-Kategorie	kategorial
	klinische N-Kategorie	kategorial
	klinische M-Kategorie	kategorial
	Risikofaktoren kardial (ja/nein)	kategorial
	Risikofaktoren pulmonal (ja/nein)	kategorial
	Risikofaktoren renal (ja/nein)	kategorial
	Therapieansatz (kurativ/palliativ)	kategorial
	Operationsdatum	Datum
	Operationsverfahren	kategorial
	Diskontinuität/Kontinuität	kategorial
	postOP Chemotherapie(ja/nein)	kategorial
	postOP Radiochemotherapie (ja/nein)	kategorial
	palliative Chemotherapie	kategorial
Histopathologische Ergebnisse	CRM	metrisch
	pathologisches UICC-Stadium	kategorial
	pathologische T-Kategorie	kategorial
	pathologische N-Kategorie	kategorial
	pathologische M-Kategorie	Kategorial

	Anzahl entnommener Lymphknoten	numerisch
	Anzahl befallener Lymphknoten	numerisch
	Regressionsgrad	kategorial
	Grading	kategorial
	Mercury-Klassifikation	kategorial
postoperative Komplikationen	allgemein (nicht näher bezeichnet) (ja/nein)	kategorial
	HWI (ja/nein)	kategorial
	kardiale Dekompensation (ja/nein)	kategorial
	Pleuraerguss (ja/nein)	kategorial
	Herzrhythmusstörungen (ja/nein)	kategorial
	Atelektasen (ja/nein)	kategorial
	Myokardinfarkt (ja/nein)	kategorial
	Pneumonie (ja/nein)	kategorial
	Thrombosen (ja/nein)	kategorial
	Lungenembolie (ja/nein)	kategorial
	renale Komplikationen (ja/nein)	kategorial
	spezifische Komplikationen (nicht näher bezeichnet) (ja/nein)	kategorial
	Blasenkomplikationen (ja/nein)	kategorial
	Nachblutung (ja/nein)	kategorial
	Sepsis (ja/nein)	kategorial
	Wundheilungsstörung (ja/nein)	kategorial
	operativ zu versorgende Anastomoseninsuffizienz (ja/nein)	kategorial
	konservativ zu versorgende Anastomoseninsuffizienz (ja/nein)	kategorial
	Ileus (ja/nein)	kategorial
	Wundabszess (ja/nein)	kategorial
	Multiorganversagen (ja/nein)	kategorial
	Atonie (ja/nein)	kategorial
	Wundheilungsstörung (ja/nein)	kategorial
	Stuhlfistel (ja/nein)	kategorial
	Peritonitis (ja/nein)	kategorial
	Stomakomplikationen (ja/nein)	kategorial
	Platzbauch (ja/nein)	kategorial
	Lokalisation (ja/nein)	kategorial
Nachsorge	Datum des Nachsorgekontaktes	Datum
	Am Leben/verstorben	kategorial
	Todestag	Datum
	neu aufgetretene Metastasen (ja/nein)	kategorial
	neu aufgetretenes Lokalrezidiv (ja/nein)	kategorial
	Datum der Diagnose der Metastase	Datum
	Datum der Diagnose des Lokalrezidivs	Datum

Aus den erfassten Daten wurde das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation und vom Zeitpunkt der Operation ausgehend die Überlebenszeit und die Zeit bis zum Auftreten von Metastasen sowie von Lokalrezidiven berechnet. Ebenso wurde der Lymphknoten (Lk)-Quotient mittels Division der befallenen durch die entnommenen Lk ermittelt. Durch den Vergleich der klinischen mit den pathologischen Ergebnissen bezüglich der TNM-Kategorien und UICC-Stadien wurde im Rahmen der primär operierten Patienten das Overbeziehungsweise Understaging bestimmt, im Rahmen der neoadjuvant vorbehandelten Patienten das Downstaging.

In einigen Fällen wurden histopathologische Daten nicht erfasst beziehungsweise konnten aus operations- oder therapietechnischen Gründen nicht bestimmt werden. Dies ist an jeweiliger Stelle kenntlich gemacht und begründet.

2.2 Datenauswertung und Statistik

Am 29.05.2014 wurden die Daten mittels Structured Query Language aus der Datenbank ausgelesen und in eine Tabelle von Microsoft Office Excel 2007 übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte dann mit IBM SPSS Statistics Version 21.

Die Tabellen wurden mit Hilfe von Microsoft Office Excel 2007 erstellt. Sowohl Graphen als auch Box Plots wurden durch IBM SPSS Statistics Version 21 erstellt und mit Hilfe des Diagramm-Editors bearbeitet. In den Box Plot Abbildungen zeigt der zentrale horizontale Strich jeweils den Median an. Der breite vertikale Balken gibt den Bereich zwischen der 75ten und 25ten Perzentile an.

Für die statistische Analyse wurde bei kategorial skalierten Daten ein Chi-Quadrat-Test verwendet. Lagen in der 2 mal 2 Kontingenztafel weniger als 5 Individuen in einem Feld vor, wurde der (Exakte) Fisher-Test angewendet.

Nicht normal verteilte metrische Daten wurden durch den Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

Um die Überlebenszeiten sowie die Zeiten bis zur Diagnose von Metastasen zu analysieren, wurde eine Kaplan-Meier-Kurve berechnet und die verschiedenen Behandlungsgruppen mit Hilfe des Log-Rank-Tests verglichen.

Für die Vergleichsanalysen wurden Signifikanzniveaus bestimmt. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Im Rahmen der Auswertung sind die jeweils verwendeten Testverfahren angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 249 Patienten mit der Diagnose Rektumkarzinom behandelt. 101 (40,6%) davon erhielten eine neoadjuvante Therapie. Von allen Karzinomen waren 58 (23,3%) im oberen Rektumdrittel lokalisiert. Aus dieser Gruppe wurde lediglich 1 Patient neoadjuvant vorbehandelt. Im mittleren Rektumdrittel befanden sich 92 (36,9%) Karzinome, wovon 37 neoadjuvant vorbehandelt wurden. Das untere Rektumdrittel war mit 99 (39,8%) Fällen am häufigsten betroffen. Von diesen wurden 63 Patienten neoadjuvant vorbehandelt.

Die neoadjuvante Vorbehandlung bestand in 62 Fällen (61,4%) aus einer Radiochemotherapie mit 5-FU, in 23 Fällen (22,8%) aus einer Radiochemotherapie mit einer Kombinations-Chemotherapie aus Folinsäure, 5-FU und Oxaliplatin (FOLFOX). Bei 6 Patienten (5,9%) wurde eine Kurzzeitbestrahlung angewendet und in 10 Fällen (9,9%) kamen verschiedene andere Schemata zum Einsatz.

Postoperativ wurden 122 Patienten (49,0%) mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt, 17 (6,8%) erhielten eine adjuvante Radiochemotherapie und in 22 Fällen (8,8%) wurde eine palliative Chemotherapie verabreicht.

In kurativer Therapieintention wurden 223 Patienten (89,6%) behandelt, eine palliative Therapie erhielten 26 Patienten (10,4%).

244 der 249 Patienten wurden elektiv operiert (98,0%), bei 5 der 249 Patienten bestand eine Notfallindikation (2,0%).

3.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Die Geschlechterverteilung sowie deren Aufteilung in neoadjuvant behandelte und primär operierte Patienten wird in Tabelle 7 wiedergegeben. Insgesamt wurden 170 Männer (68,3%) und 79 Frauen (32,2%) behandelt.

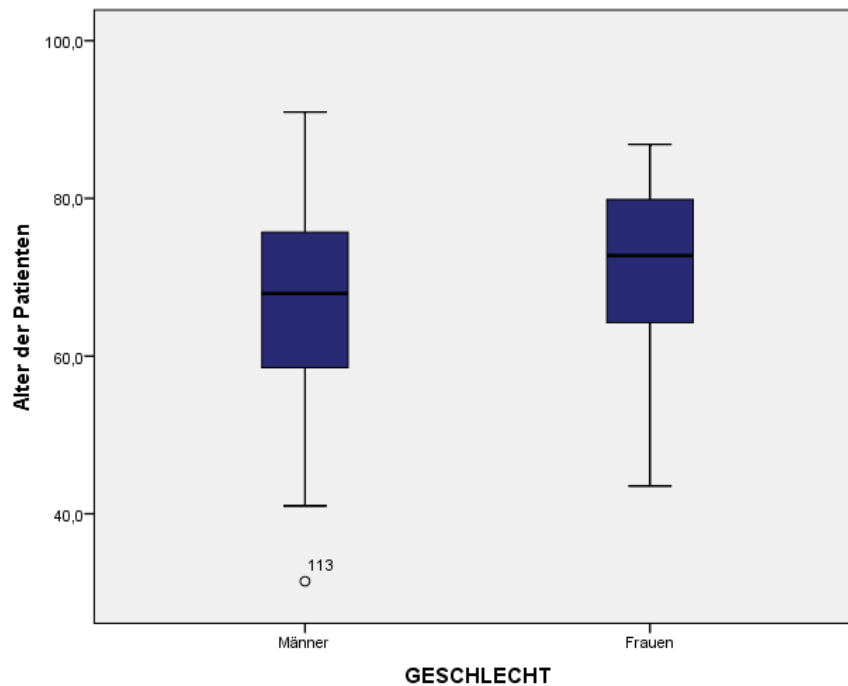
Tabelle 7: Geschlechterverteilung

Therapie	Geschlecht		Gesamt
	männlich	weiblich	
primäre Operation	98	50	148
neoadjuvante Vorbehandlung	72	29	101
Gesamt	170	79	249

Die Geschlechter- und Altersverteilung wird in Abbildung 2 dargestellt. Der Altersmittelwert aller Patienten bei der Operation lag bei 68,300 Jahren \pm 11,249 Jahre, der Altersmedian bei 69,134 Jahren, das Minimum bei 31,441 Jahren und das Maximum bei 90,975 Jahren. Der Altersmittelwert männlicher Patienten lag bei 66,864 Jahren \pm 10,960, für weibliche bei 71,392 Jahren \pm 11,317 Jahre. Der Altersmittelwert in der Gruppe der primär operierten Patienten lag bei 70,793, bei neoadjuvant vorbehandelten bei 64,468.

Insgesamt waren 118 Patienten (47,4%) älter als 70 Jahre.

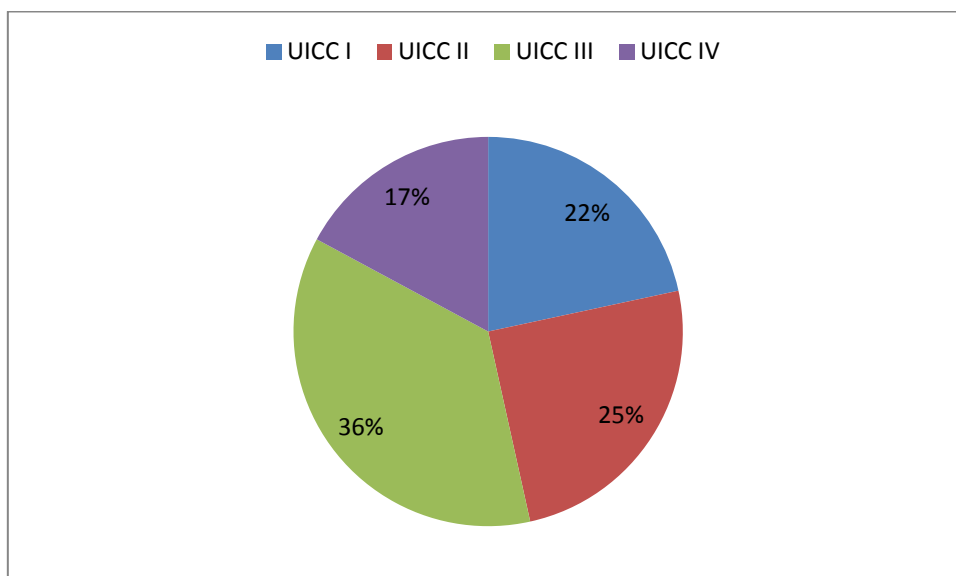
Abbildung 2: Geschlechter- und Altersverteilung



3.1.2 Klinische UICC-Stadien

Von den 249 Patienten wurden 54 Patienten (21,7%) dem klinischen UICC-Stadium I zugeordnet, 62 Patienten (24,9%) dem Stadium II, 90 Patienten (36,1%) dem Stadium III und 43 Patienten (17,3%) dem Stadium IV. Abbildung 3 zeigt diese Verteilung.

Abbildung 3: klinische UICC-Stadien



Eine Einteilung nach TNM-Klassifikation ist in Tabelle 8 angeführt.

Tabelle 8: klinische TNM-Klassifikation

TNM-Klassifikation	Häufigkeit	Prozent
Tx	2	0,8
T1	25	10,0
T2	66	26,5
T3	148	59,4
T4	8	3,2
Nx	2	0,8
N0	136	54,6
N+	111	44,6
M0	206	82,7
M+	43	17,3

Durch den endosonographischen Ultraschall konnte bei 176 Patienten (70,7%) eine T- und eine N-Klassifikation festgelegt werden. Nachfolgende Tabelle gibt die einzelnen Ergebnisse wieder.

Tabelle 9: endosonographisch bestimmte T- und N-Klassifikation

TN-Klassifikation	Häufigkeit	Prozent
Tx	73	29,3
T1	12	4,8
T2	35	14,1
T3	126	50,6
T4	3	1,2
Nx	73	29,3
N+	92	36,9
N0	84	33,7

3.1.3 Komorbiditäten

Im Patientengut wiesen 155 Patienten (62,2%) kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. 48 Patienten (19,3%) waren an Diabetes mellitus erkrankt, 6 (2,4%) davon waren insulinpflichtig. Pulmonale und renale Risikofaktoren traten bei 28 bzw. 19 Patienten deutlich seltener auf.

3.1.4 Operationsverfahren

Operativ wurden 147 Patienten (59,0%) mit einer tiefen anterioren Rektumresektion versorgt. Dabei wurde eine TME durchgeführt. 49 Patienten (19,7%) erhielten im Rahmen einer anterioren Rektumresektion eine PME.

Eine Notfalloperation war in insgesamt 5 Fällen (2,0%) notwendig. Dabei wurde dreimal eine tiefe anteriore Rektumresektion und zweimal eine anteriore Rektumresektion durchgeführt. Bei 2 Patienten befand sich der Tumor nach pathologischer Untersuchung im UICC-Stadium III, die restlichen 3 Tumore waren im Stadium IV.

In 38 Fällen (15,3%) wurde als Diskontinuitätsresektion eine abdominoperineale Rektumextirpation durchgeführt. Davon lag 1 (2,6%) Rektumkarzinom im oberen, 13 (34,2%) im mittleren und 24 (63,2%) im unteren Rektumdrittel.

Eine transanale Vollwandresektion im Rahmen einer TEM erfolgte in 14 Fällen (5,6%).

In einem Fall war eine palliative Segmentresektion (0,4%) notwendig. Tabelle 10 zeigt die Verteilung der Operationsverfahren.

Tabelle 10: Verteilung der Operationsverfahren

Operationsverfahren	Anzahl
tiefe anteriore Rektumresektion	147 (59,0%)
anteriore Rektumresektion (PME)	49 (19,7%)
abd. perin. Rektumextirpation	38 (15,3%)
transanale Vollwandresektion	14 (5,6%)
Palliative Segmentresektion	1 (0,4%)

Eine Aufteilung der Diskontinuitätsresektionen, nach Lokalisation geordnet, gibt die untenstehende Tabelle wieder.

Tabelle 11: Aufteilung der Diskontinuitätsresektionen

Lokalisation	Diskontinuitätsresektionen
oberes Rektumdrittel	1 (1,7%)
mittleres Rektumdrittel	13 (14,1%)
unteres Rektumdrittel	24 (24,3%)

3.1.5 Histopathologische Ergebnisse

3.1.5.1 UICC-Stadien

In der histopathologischen Untersuchung wurde bei 70 Patienten (28,1%) ein UICC-Stadium I, bei 70 (28,1%) ein UICC-Stadium II, bei 59 (23,7%) ein UICC-Stadium III und bei 50 (20,1%) ein UICC-Stadium IV diagnostiziert. Tabelle 12 gibt die pathologischen TNM-Kategorien wieder.

Tabelle 12: Histopathologische TNM-Kategorien

pTNM-Klassifikation	Häufigkeit	Prozent
pT0 (nach neoadjuvanter Therapie)	7	2,8
pT1	30	12,0
pT2	57	22,9
pT3	131	52,6
pT4	23	9,2
pT in situ	1	0,4
pNx	6	2,4
pN0	142	57,0
pN+	101	40,6
pMx	6	2,4
pM0	196	78,7
pM+	47	18,9

3.1.5.2 Lymphknotenbefall

Bei 248 Patienten (99,6%) lagen bezüglich der Lymphknotendissektion Daten vor. Bei 10 Patienten wurden auf Grund der durchgeführten TEM keine Lymphknoten entnommen. Somit konnten 238 Patienten (95,6%) bezüglich des Lk-Befalls und des Lk-Quotienten ausgewertet werden.

Der Mittelwert für die untersuchten Lk lag bei 15,210. Von diesen waren im Mittel 2,263 tumorbefallen. Der Mittelwert für den Lk-Quotienten lag bei 0,13651.

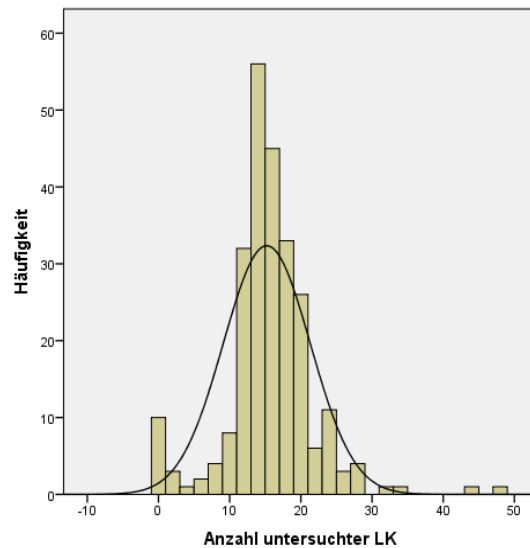
Der Mittelwert der bei den primär operierten Patienten entnommenen Lk lag bei 15,7 und der bei den neoadjuvant vorbehandelten Patienten bei 14,2. Tabelle 13 gibt die Verteilung der entnommenen und befallenen Lk sowie die Verteilung des LK-Quotienten wieder.

Tabelle 13: Verteilung der untersuchten LK, der befallenen Lk sowie des Lk-Quotienten bei 238 Patienten mit einem Rektumkarzinom

	Anzahl untersuchte Lk	Anzahl befallene Lk	Lk-Quotient
Mittelwert	15,21	2,263	0,1365
Median	15	0	0
Standardabweichung	6,1153	4,35	0,23485
Minimum	1	0	0
Maximum	47	27	1
Perzentile			
25	13	0	0
50	15	0	0
75	18	3	0,2

Die Abbildungen 4 bis 6 zeigen den Inhalt der Tabelle 13 mit Hilfe von Histogrammen graphisch. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Anzahl der untersuchten Lk mit Normalverteilungskurve.

Abbildung 4: Histogramm mit Normalverteilungskurve der Anzahl der untersuchten Lymphknoten



In Abbildung 5 wird mit Hilfe eines Histogramms die Verteilung, sowie die Normalverteilung, der Anzahl an befallenen Lk, gezeigt.

Abbildung 5: Histogramm mit Normalverteilungskurve der Anzahl der befallenen Lymphknoten

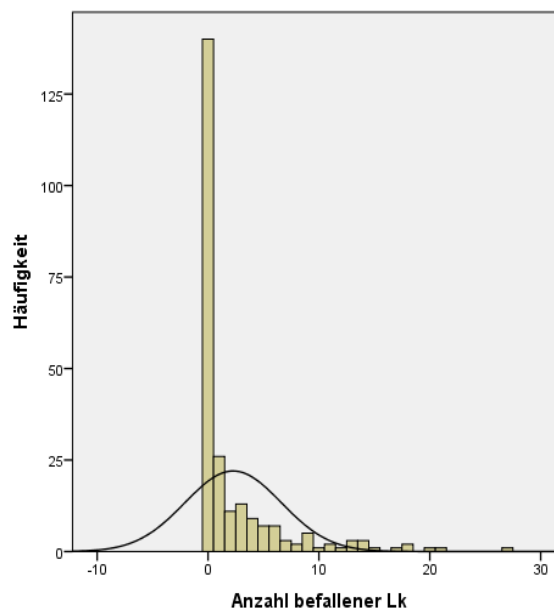
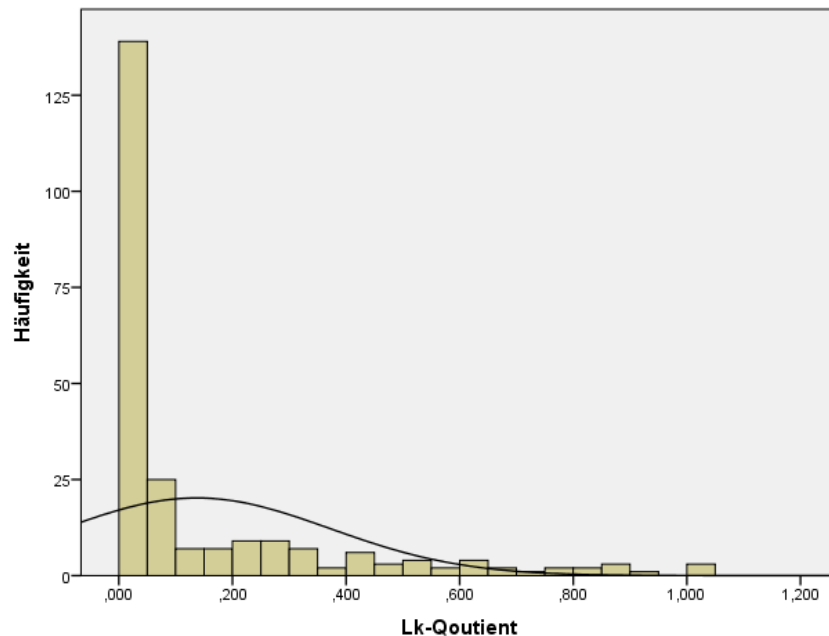


Abbildung 6 zeigt die Verteilung des Lk-Quotienten.

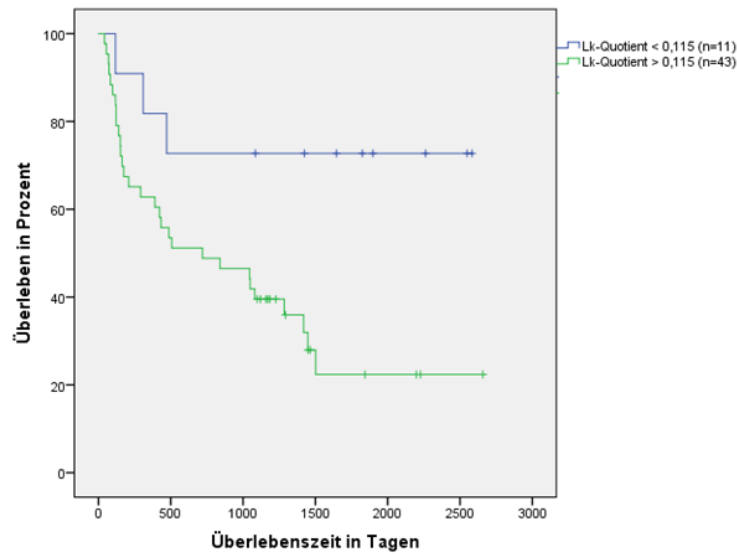
Abbildung 6: Histogramm mit Normalverteilungskurve des Lk-Quotienten



Ein Cut-Off Point für den Lk-Quotienten hinsichtlich des 3-Jahres-Überlebens wurde für 138 Patienten aus den Jahren 2006 bis 2010 mittels Receiver Operating Characteristic – Kurve ermittelt und lag bei 0,115. Dabei galt die Annahme, dass der Sensitivität und Spezifität gleiche Bedeutung zukommt. Die Fläche unter der Kurve betrug 0,675 (0,577-0,774). Die Sensitivität des Lk-Quotienten bei einem Wert über 0,115 innerhalb von 3 Jahren zu versterben lag bei 51%, die Spezifität bei 78,5%.

Die Abbildung 7 zeigt das Überleben aller nachgesorgten Patienten des Gesamtkollektivs hinsichtlich des Cut-Off-Points bei denen ein Lk-Befall vorlag und der Lk-Quotienten bestimmt wurde. Der Log-Rank-Test zeigte dabei ein signifikant ($p=0,018$) schlechteres Überleben, wenn der Lk-Quotient größer als 0,115 war.

Abbildung 7: Überleben der Patienten mit LK-Befall hinsichtlich des Lk-Quotienten



3.1.5.3 Downstaging und Downsizing

Die Untersuchung des Downstaging beziehungsweise des Over- und Understaging erfolgt durch den Vergleich des präoperativen, durch bildgebende Verfahren erhobenen Stagings mit den postoperativen histopathologischen Befunden. Für die Einteilung in Over- und Understaging wurden lediglich primär operierte Patienten berücksichtigt. Die Untersuchung des Downstaging erfolgte anhand der neoadjuvant vorbehandelten Patienten.

Tabelle 14 zeigt das Downstaging der neoadjuvant vorbehandelten Patienten.

Tabelle 14: Downstaging der neoadjuvant vorbehandelten Patienten

neoadjuvante Therapie	Downstaging	unverändert	größer
T-Kategorie	26 (25,7%)	68 (67,3%)	7 (6,9%)
N-Kategorie	27 (26,7%)	64 (63,4%)	10 (10,1%)
UICC-Stadium	41 (40,6%)	52 (51,5%)	8 (7,9%)

In Tabelle 15 wird das Over- und Understaging der primär operierten Patienten dargestellt. Im Rahmen der N-Klassifikation lagen bei 5 Patienten, die primär operiert wurden, keine histopathologischen N-Klassifikationen vor. Dadurch können in der Gruppe der primär

Operierten von 148 Patienten nur 143 bezüglich des Over- und Understaging der N-Klassifikation berücksichtigt werden.

Tabelle 15: Over- und Understaging der primär operierten Patienten

primäre Operation	Understaging	unverändert	Overstaging
T-Kategorie	38 (25,7%)	93 (62,8%)	17 (11,5%)
N-Kategorie	18 (12,6%)	113 (79,0%)	12 (8,4%)
UICC-Stadium	29 (19,6%)	102 (68,9%)	17 (11,5%)

Tabelle 16 vergleicht die T- und N-Kategorien der primär operierten Patienten, die durch den EUS diagnostiziert wurden, mit den pathologischen Werten um ein Over- und Understaging zu bestimmen.

Tabelle 16: Over und Understaging durch den EUS

EUS Staging	Understaging	unverändert	Overstaging	Pathologisch nicht auswertbar	Gesamt
N-Kategorie	12 (14,1%)	54 (63,5%)	13 (15,3%)	6 (7,1%)	85
T-Kategorie	15 (17,6%)	56 (65,9%)	14 (16,5%)		85

Für die Patienten aus dieser Gruppe (primäre Operation; EUS durchgeführt) ergeben sich die in Tabelle 17 aufgeführten, nach uT-Kategorien geordneten Prozente für Sensitivität und Spezifität. Dabei wurden 12 Tumore als uT1-Kategorie diagnostiziert, 30 als uT2-Kategorie, 41 als uT3-Kategorie und 2 als uT4-Kategorie.

Tabelle 17: Sensitivität und Spezifität des EUS

uT-Kategorie	Sensitivität	Spezifität
uT1	56,25%	95,65%
uT2	68,00%	95,00%
uT3	78,95%	81,36%
uT4	0%	97,53%

3.1.5.4 Regressionsgrad

Postoperativ wurde bei 95 der 101 neoadjuvant vorbehandelten Patienten der Regressionsgrad nach Dworak bestimmt. Bei 5 Patienten wurde kein Regressionsgrad bestimmt beziehungsweise konnte dieser aus den Patientenakten nicht mehr nachvollzogen werden. Bei einem Patienten wurde der Regressionsgrad nach Becker bestimmt. Tabelle 18 gibt die Verteilung wieder.

Tabelle 18: Regressionsgrad nach Dworak

Regressionsgrad	Häufigkeit	Prozent
unbekannt	6	5,9%
Grad 0	4	4,0%
Grad 1	17	16,8%
Grad 2	33	32,7%
Grad 3	31	30,7%
Grad 4	10	9,9%

3.1.5.5 Grading

Bei 243 Patienten wurde das histopathologische Grading bestimmt. Bei 6 Patienten konnte das Grading aus den Patientenakten nicht mehr nachvollzogen werden.

Tabelle 19: Histopathologisches Grading der Tumore

Grading	Häufigkeit	Prozent
Gx	6	2,4%
G1	4	1,6%
G2	195	78,3%
G3	43	17,3%
G4	1	0,4%

3.1.5.6 Residualtumorstatus und Resektionsqualität

Im Gesamtkollektiv konnte im Rahmen der Operation bei 235 Patienten (94,4%) eine R0-Resektion durchgeführt werden, bei 4 Patienten (1,6%) verblieben mikroskopische (R1-Resektion) und bei 2 makroskopische Tumorreste (0,8%) (R2-Resektion). In 8 Fällen (3,2%) konnte der Residualtumorstatus histopathologisch nicht sicher bestimmt werden.

Bei 225 Patienten (90,4% aller Patienten) wurde die CRM untersucht und betrug in 15 Fällen (6,7% der untersuchten Patienten) weniger als 1cm. In 13 Fällen konnte der CRM-Befall auf Grund der durchgeführten transanal Vollwandresektion nicht bestimmt werden. Bei weiteren 11 Patienten wurde dieser histopathologisch nicht bestimmt.

Tabelle 20: Tumorbegrenzung im Vergleich zum Resektionsrand

CRM (in mm)	Anzahl (Prozent)
≤ 1	15 (6,0%)
> 1 < 10	43 (17,3%)
> 10	167 (67,1%)
nicht bestimmt	24 (9,6%)
Gesamt	249 (100%)

Bei 220 Patienten wurde die Resektionsqualität nach Mercury bestimmt. In 13 Fällen war dies auf Grund der transanal Vollwandresektion nicht möglich. In 12 Fällen wurde die Resektionsqualität histopathologisch nicht bestimmt. Nach Ausschluss der 25 nicht bestimmten Patienten ergibt sich die in Tabelle 21 dargestellte Häufigkeitsverteilung.

Tabelle 21: MERCURY Klassifikation

MERCURY Klassifikation	Anzahl (Prozent)
1 (gut)	183 (81,7%)
2 (moderat)	33 (14,7%)
3 (schlecht)	8 (3,6%)
Gesamt	224 (100%)

3.1.6 Nachsorge

Von allen Patienten entzogen sich 2 der Nachsorge. Dies entspricht einer Follow-Up-Rate von 99,1%.

3.1.6.1 Morbidität und Mortalität

Insgesamt wurden 51 Fälle (20,5%) mit mindestens einer allgemeinen postoperativen Komplikation beschrieben. Davon betrafen 15 Fälle (29,4%) neoadjuvant vorbehandelte Patienten und 36 (70,6%) primär operierte Patienten.

Spezielle postoperative Komplikationen lagen in 106 Fällen (42,6%) vor. Hiervon betroffen waren 45 neoadjuvant vorbehandelte Patienten (18,1%) und 61 primär operierte (24,5%).

Die häufigsten allgemeinen und speziellen Komplikationen, nach neoadjuvanter Therapie und primärer Operation geordnet, sind in Tabelle 22 und 23 aufgeführt.

Tabelle 22: Allgemeine Komplikationen

Komplikation	primäre Operation	neoadjuvant vorbehandelt
Harnwegsinfekt	7 (4,7%)	4 (4,0%)
kardiale Dekompensation	5 (3,4%)	2 (2,0%)
Herzrhythmusstörungen	4 (2,7%)	1 (1,0%)
Atelektase	1 (0,6%)	0 (0%)
Myokardinfarkt	1 (6,1%)	1 (1,0%)
Pneumonie	9 (8,9%)	2 (2,0%)
Thrombose	1 (0,6%)	0 (0%)
renale Probleme	5 (3,4%)	0 (0%)

Tabelle 23: Spezielle Komplikationen

Komplikation	primäre Operation	neoadjuvant vorbehandelt
Blasendysfunktionsstörungen	5 (3,3%)	8 (7,9%)
Nachblutung	8 (5,4%)	3 (3,0%)
reoperationspflichtige Nachblutung	3 (2,0%)	2 (2,0%)
Sepsis	3 (2,0%)	0 (0%)
Multiorganversagen	3 (2,0%)	0 (0%)
Wundheilungsstörung allgemein	18 (12,2%)	7 (6,9%)
Anastomoseninsuffizienz operative Therapie	7 (4,7%)	2 (2,0%)
Anastomoseninsuffizienz konservative Therapie	6 (4,1%)	11 (10,9%)
Ileus	5 (3,3%)	3 (3,0%)
Darmatonie	14 (9,5%)	10 (9,9%)
Abszess	2 (1,4%)	1 (1,0%)
Wundheilungsstörung sakral	5 (3,3%)	9 (8,9%)
Peritonitis	4 (2,7%)	0 (0%)
Stomaprobleme	2 (1,4%)	2 (2,0%)
Platzbauch	2 (1,4%)	2 (2,0%)

Des Weiteren konnte im postoperativen Verlauf bei 189 (77,1%) Patienten ein Fast Track Schema eingehalten werden, in 36 (14,7%) Fällen musste es auf Grund von Komplikationen abgebrochen werden und in 20 (8,2%) Fällen war ein derartiges Schema nicht möglich.

Von den nachgesorgten Patienten verstarben 10 (4,6%) innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. 1 Patient (10%) stammte aus der Gruppe der vorbehandelten, 9 (90%) aus der Gruppe der primär operierten Patienten. 2 (20%), der postoperativ binnen 30 Tagen verstorbenen Patienten, wurden initial notfallmäßig operiert.

3.1.6.2 Lokalrezidive

Bei 15 (6,9%), der nachgesorgten Patienten, traten im Verlauf Lokalrezidive auf. Davon ereigneten sich 10 (6,7%) in der Gruppe der primär operierten Patienten und 5 (5,0%) in der Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten. Tabelle 24 zeigt die Tumorlokalisation und die histopathologischen Befunde der Patienten, bei denen ein Lokalrezidiv auftrat.

Tabelle 24: Tumorlokalisation und histopathologische Befunde der Patienten mit Lokalrezidiv

Tumorlokalisation			primäre Operation	neoadjuvante Vorbehandlung
oberes Rektumdrittel (n=2)	Anzahl		2	0
	pT-Kategorie	1	0	0
		2	0	0
		3	1	0
		4	1	0
	pN-Kategorie	0	1	0
		1/2	1	0
	pM-Kategorie	0	1	0
		1	1	0
	pUICC-Stadium	I	0	0
		II	0	0
		III	1	0
		IV	1	0
	Grading	1	0	0
		2	2	0
		3	0	0
		4	0	0
	Regressionsgrad	Grad 1	0	0
		Grad 2	0	0
	Residualtumorstatus	R0	1	0
		R 1/R 2	1	0
	CRM	0	1	0
		+	1	0
	Resektionsqualität nach MERCURY	1 (gut)	2	0
		2(moderat)	0	0
		3(schlecht)	0	0

mittleres Rektumdrittel (n=5)	Anzahl		4	1
	pT-Kategorie	1	2	0
		2	1	0
		3	0	1
		4	1	0
	pN-Kategorie	0	3	1
		1/2	1	0
	pM-Kategorie	0	3	1
		1	1	0
	pUICC-Stadium	I	3	0
		II	0	1
		III	0	0
		IV	1	0
	Grading	1	0	0
		2	4	0
		3	0	1
		4	0	0
	Regressionsgrad	Grad 1	-	0
		Grad 2	-	1
	Residualtumorstatus	R0	3	1
		R 1/R 2	1	0
	CRM	0	2	1
		+	1	0
		unbekannt	1	0
	Resektionsqualität nach MERCURY	1 (gut)	2	1
		2(moderat)	1	0
		3(schlecht)	0	0
	unbekannt	1	0	
unteres Rektumdrittel (n=8)	Anzahl		4	4
	pT-Kategorie	1	0	1
		2	2	0
		3	0	3
		4	2	0
	pN-Kategorie	0	2	3
		1/2	2	1
	pM-Kategorie	0	3	3
		1	1	1
	pUICC-Stadium	I	0	1
		II	2	2
		III	1	0
	IV	1	1	

	Grading	1	0	0
		2	3	4
		3	0	0
		4	2	0
	Regressionsgrad	Grad 1	-	1
		Grad 2	-	3
	Residualtumorstatus	R0	3	4
		R 1/R 2	1	0
	CRM	0	2	3
		+	1	1
	Resektionsqualität nach MERCURY	1 (gut)	2	0
		2(moderat)	2	4
		3(schlecht)	0	0

3.1.6.3 Metastasen

Nach Ausschluss des UICC-Stadiums IV (synchrone Metastasen) zeigten 25 Patienten (14,3%) im Verlauf metachrone Metastasen. In der Gruppe der primär operierten Patienten traten Metastasen in 12 Fällen (11,2%) auf, bei den neoadjuvant vorbehandelten waren es 13 Fälle (20,3%).

Das metastasenfreie Überleben nach 5 Jahren betrug in der Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten Patienten 67,3%, bei den primär operierten Patienten 76,1%.

3.1.6.4 Überleben

Von den nachgesorgten Patienten verstarben 83 (38,4%) im Untersuchungszeitraum, 34 (40,0%) davon in der Gruppe, der neoadjuvant Vorbehandelten, und 49 (37,4%) in der Gruppe, der primär Operierten.

Die 1- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten mit Standardfehler aller Patienten finden sich in Tabelle 25.

Tabelle 25: Überlebenswahrscheinlichkeiten aller Patienten

Bezugsgruppe	1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	Standardfehler	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	Standardfehler
alle Studienpatienten	81,90%	2,60%	54,10%	4,30%
neoadjuvant Vorbehandelt	82,10%	4,20%	50,00%	6,70%
primäre OP	81,70%	3,40%	56,60%	5,60%

3.2 Studienkollektiv

Um die Auswirkungen der neoadjuvanten Therapie stadiengerecht zu untersuchen, wird im Folgenden auf Patienten, bei denen formal eine Indikation zur neoadjuvanten Therapie vorlag (Tumor im unteren und mittleren Rektumdrittel; UICC-Stadium II und III), eingegangen. Diese Patienten bilden das Studienkollektiv.

3.2.1 Beschreibung des Studienkollektivs

Formal lag bei 114 Patienten eine Indikation zur neoadjuvanten Therapie vor. Die Einteilung hinsichtlich des Therapieschemas erfolgte leitliniengerecht. Somit wurden 80 (70,2%) Patienten neoadjuvant behandelt. Bei den übrigen 34 (29,8%) Patienten wurde in 24 (70,6%) Fällen auf Grund von Kontraindikationen von einer neoadjuvanten Therapie abgesehen und 10 (29,4%) Patienten lehnten die neoadjuvante Therapie ab. Insbesondere kardiovaskuläre Komorbiditäten lagen hoch signifikant ($p < 0,001$) häufiger in der Gruppe der primär Operierten vor.

Der Altersmittelwert des Studienkollektivs lag insgesamt bei 68,030 Jahren. Für die neoadjuvant Vorbehandelten ergab der Altersmittelwert 65,050 Jahre und bei den primär Operierten war der Wert 75,053 Jahre. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte, dass dieser Unterschied bezüglich des Alters zwischen den Therapiegruppen statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$) war.

Im Studienkollektiv traten im Chi-Quadrat-Test bei über 70jährigen Patienten gegenüber den jüngeren Patienten neben einem nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus ($p = 0,028$) insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren ($p < 0,001$) signifikant häufiger auf.

Im Studienkollektiv waren 69 (60,5%) Männer und 45 (39,5%) Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei Männern bei 65,808 Jahren, bei Frauen bei 71,437 Jahren. Auch dieser Unterschied zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test als statistisch hoch signifikant ($p = 0,005$).

3.2.2 Operationsverfahren

Zwischen den verschiedenen Operationsverfahren und den Therapiegruppen konnte im Chi-Quadrat-Test kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,091$) gezeigt werden.

Tabelle 26: Operationsverfahren des Studienkollektivs

Operationsverfahren	neoadjuvant vorbehandelt (n=80)	primäre Operation (n=34)
anteriore Rektumresektion	0 (0%)	2 (5,9%)
tiefe anteriore Rektumresektion	60 (75,0%)	24 (70,6%)
abd.-per. Rektumextirpation	20 (25,0%)	8 (23,5%)

Im Studienkollektiv wurde 1 Patient (0,9%) aus der Gruppe der primär operierten Patienten notfallmäßig operiert.

3.2.2.1 Sphinktererhalt

Im Studienkollektiv konnte in 75,4% der Fälle eine Kontinuitätsresektion durchgeführt werden. Zwischen dem Behandlungsschema und dem Sphinktererhalt zeigte der Chi-Quadrat-Test keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p=0,867$).

Tabelle 27: Kontinuitätsresektion in Abhängigkeit vom Behandlungsschema

	neoadjuvant vorbehandelt	primäre Operation
Kontinuitätsresektion	60(75,0%)	26 (76,5%)
Diskontinuitätsresektion	20 (25,0%)	8 (23,5%)

Hinsichtlich der Lokalisation wurde bei 5 (10,0%) der 50 Tumore im mittleren Rektumdrittel und bei 19 (42,2%) der 45 Tumore im unteren Rektumdrittel eine Diskontinuitätsresektion durchgeführt. Somit wurden 79,1% aller Diskontinuitätsresektionen im unteren Rektumdrittel durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test zeigte, dass im Vergleich zum mittleren Rektumdrittel im unteren Drittel signifikant häufiger ($p=0,011$) eine Diskontinuitätsresektion durchgeführt wurde.

3.2.2.2 Residualtumorstatus und Resektionsqualität

Tabelle 28 zeigt den Zusammenhang zwischen Residualtumorstatus und Therapieschema. Ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,304$) zeigte sich im Chi-Quadrat-Test nicht.

Tabelle 28: Residualtumorstatus

Residualtumorstatus	neoadjuvant vorbehandelt	primäre Operation
Rx	2 (2,5%)	0 (0%)
R0	77 (96,3%)	33 (97,1%)
R1	0 (0%)	1 (2,9%)
R2	1 (1,3%)	0 (0%)
Gesamt	80 (100%)	34 (100%)

Der CRM-Befall konnte bei 110 Patienten (96,5%) der Studiengruppe bestimmt werden. In 4 Fällen (3,6%) wurde ein Tumorbefall festgestellt. Einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,581$) zwischen Vorbehandlung und CRM-Befall zeigte der Exakte-Fisher-Test nicht.

Ebenso wenig konnte ein signifikanter ($p=0,368$) Zusammenhang im Chi-Quadrat-Test zwischen der Vorbehandlung und der Resektionsqualität nachgewiesen werden.

Tabelle 29 gibt die Verteilung der Patienten im Studienkollektiv hinsichtlich der Resektionsqualität nach MERCURY wieder.

Tabelle 29: MERCURY Klassifikation des Studienkollektivs

MERCURY Klassifikation	neoadjuvante Vorbehandlung	Primäre Operation
1 (gut)	64 (80%)	26 (76,5%)
2 (moderat)	13 (16,3%)	8 (23,5%)
3 (schlecht)	3 (3,8%)	0 (0%)
Gesamt	80 (100%)	34 (100%)

3.2.3 Morbidität und Mortalität

Allgemeine postoperative Komplikationen sind in Tabelle 30 zusammengefasst. Für keine der aufgetretenen Komplikationen konnte im Studienkollektiv durch den Exakten-Fisher-Test ein signifikanter Zusammenhang mit dem Therapieschema gezeigt werden.

Tabelle 30: Allgemeine postoperative Komplikationen

Komplikation	primäre Operation	neoadjuvant vorbehandelt	Signifikanz (Fisher-Test)
Harnwegsinfekt	1 (2,9%)	3 (3,8%)	1
kardiale Dekompensation	3 (8,8%)	1 (1,3%)	0,079
Herzrhythmusstörungen	3 (8,8%)	1 (1,3%)	0,079
Myokardinfarkt	0 (0%)	1 (1,3%)	1
Pneumonie	2 (5,9%)	1 (1,3%)	0,212
Niereninsuffizienz	1 (2,9%)	0 (0%)	0,298

Bei den speziellen postoperativen Komplikationen zeigten sich zwar Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen von über 5% für die Blasendysfunktion, die konservativ zu versorgende Anastomoseninsuffizienz und die Darmatonie. Keiner dieser Unterschiede war jedoch statistisch signifikant. Tabelle 31 gibt die einzelnen speziellen postoperativen Komplikationen mit der jeweiligen Signifikanz im Fisher-Test wieder.

Tabelle 31: Spezielle postoperative Komplikationen

Komplikation	primäre Operation (n=34)	neoadjuvant vorbehandelt (n=80)	Signifikanz (Fisher-Test)
Blasendysfunktion	3 (8,8%)	3 (3,8%)	0,361
Nachblutung	1 (2,9%)	2 (2,5%)	1
Sepsis	1 (2,9%)	0 (0%)	0,298
Multiorganversagen	1 (2,9%)	0 (0%)	0,298
Wundheilungsstörung allgemein	4 (11,8%)	6 (7,5%)	0,482
Anastomoseninsuffizienz	2 (5,9%)	12 (15,0%)	0,224
Anastomoseninsuffizienz operative Therapie	1 (2,9%)	2 (2,5%)	1
Anastomoseninsuffizienz konservative Therapie	1 (2,9%)	10 (12,5%)	0,169
Ileus	2 (5,9%)	2 (2,5%)	0,581
Darmatonie	5 (14,7%)	7 (8,8%)	0,338
Abszess	0 (0%)	1 (1,3%)	1
Wundheilungsstörung sakral	4 (11,8%)	7 (8,8%)	0,73
Peritonitis	1 (2,9%)	0 (0%)	0,298
Stomaprobleme	0 (0%)	2 (2,5%)	1
Platzbauch	1 (2,9%)	0 (0%)	0,298

Von den 99 nachgesorgten Patienten des Studienkollektivs verstarben 5 (5,1%) innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. 1 Patient (1,5%) stammte aus der Gruppe der vorbehandelten, 4 (12,5%) kamen aus der Gruppe der primär operierten Patienten. Im

Studienkollektiv wurde 1 Patient (0,9%) notfallmäßig operiert. Dieser Patient stammte aus der Gruppe der primär operierten. Nach Ausschluss dieses Patienten lag die 30-Tage-Mortalität der primär operierten Patienten bei 9,4%. Hinsichtlich der 30-Tage-Letalität zeigte sich somit ein signifikanter Unterschied zwischen primär operierten und vorbehandelten Patienten ($p=0,03$).

3.2.4 Lokalrezidive und Metastasen

Insgesamt traten bei 8 Patienten des Studienkollektivs Lokalrezidive auf. Davon entfielen 4 (5,0%) auf die Gruppe der neoadjuvant vorbehandelten und 4 (11,8%) auf die Gruppe der primär operierten Patienten. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich, dass dieser Unterschied zwischen neoadjuvanter Therapie und dem Auftreten eines Lokalrezidivs statistisch nicht signifikant ($p=0,196$) war. Auch für das zeitliche Auftreten des Lokalrezidivs zeigte der Log-Rank-Test zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,699$). Der Mittelwert lag bei Vorbehandelten bei 766 Tagen und bei primär Operierten bei 691 Tagen.

Bei 20 (17,5%) Patienten wurden im Verlauf Metastasen gefunden. 5 (14,7%) zeigten sich in der Gruppe der primär operierten Patienten und 15 (18,8%) bei den neoadjuvant vorbehandelten. Auch hier lieferte der Log-Rank-Test keinen signifikanten Unterschied ($p=0,161$) für das zeitliche Auftreten der Metastasen zwischen den Behandlungsgruppen. Der Mittelwert lag bei Vorbehandelten bei 693 Tagen und bei primär Operierten bei 479 Tagen. 18 Patienten des Studienkollektivs konnten im Untersuchungszeitraum über 5 Jahre nachverfolgt werden. Eine Auswertung der 5-Jahres-Metastasenrate war auf Grund der geringen Anzahl an Patienten nicht möglich.

3.2.5 Überleben

Tabelle 32 gibt die 1- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten der Studienpatienten wieder.

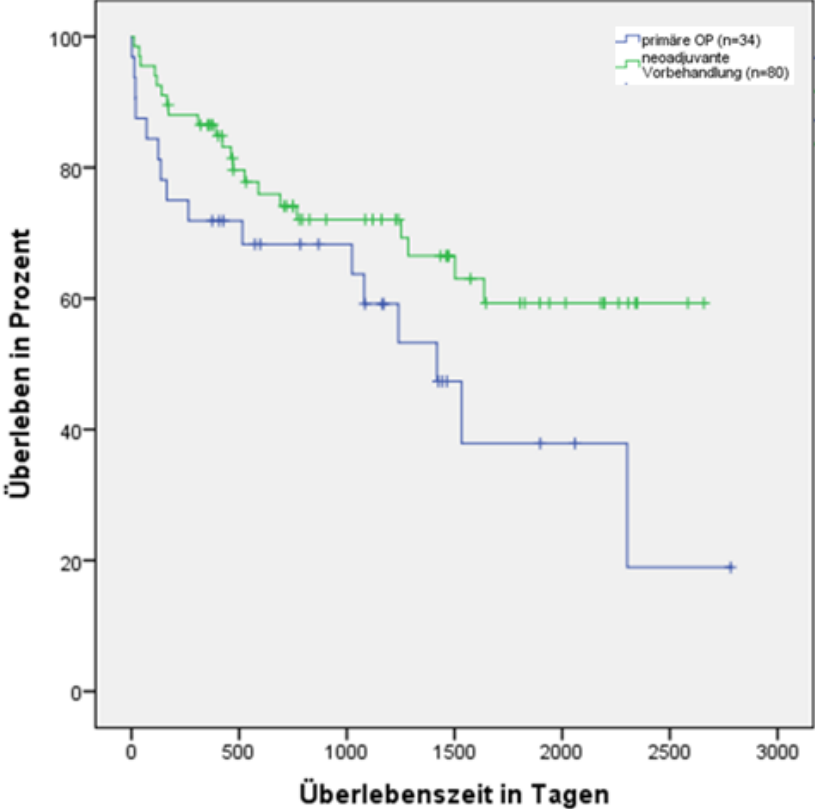
Tabelle 32: Überlebenswahrscheinlichkeiten des Studienkollektivs

Bezugsgruppe	1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	Standardfehler	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	Standardfehler
alle Studienpatienten	81,80%	3,90%	55,00%	6,30%
neoadjuvant vorbehandelt	86,50%	4,20%	59,30%	7,60%
primäre OP	71,90%	7,90%	47,30%	10,60%

Das mittlere Überleben lag in der Gruppe der neoadjuvant Vorbehandelten bei 1855 Tagen und in der Gruppe der primär Operierten bei 1405 Tagen.

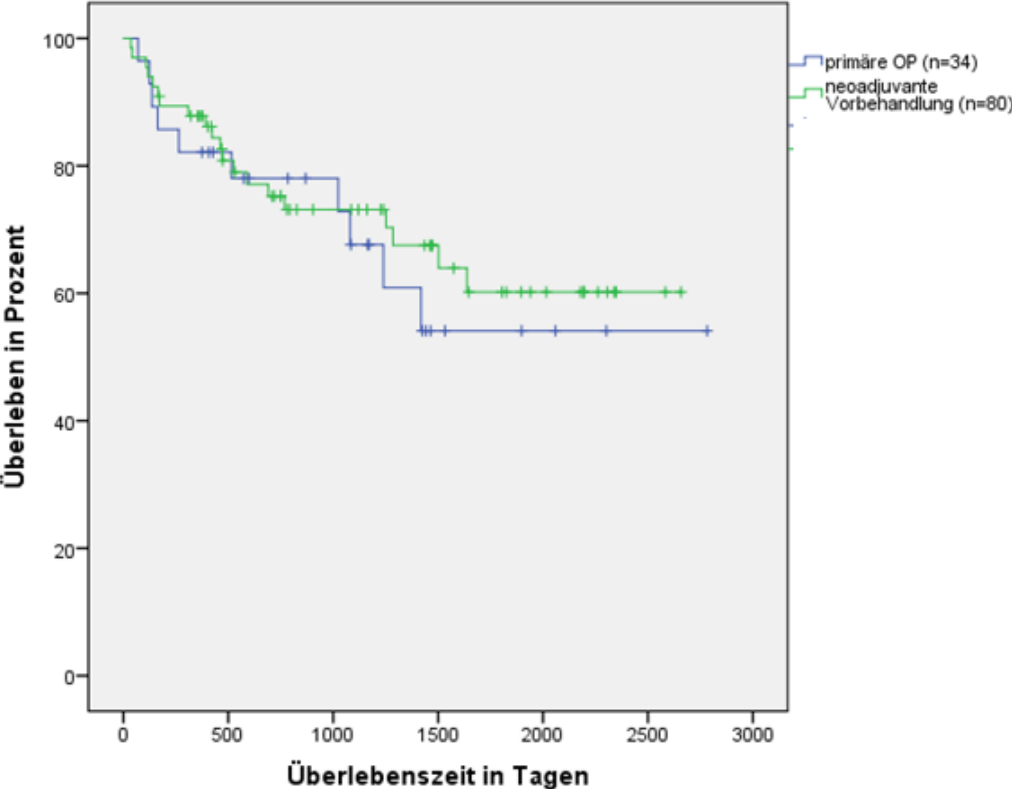
Im Log-Rank-Test zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied ($p=0,056$) in Bezug auf die Überlebenszeiten zwischen vorbehandelten und primär operierten Patienten.

Abbildung 8: Überlebenszeiten



Nach Ausschluss der 5 Patienten die bereits im Zeitraum von 30 Tagen nach der Operation verstarben, zeigt sich im Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied ($p=0,585$) in Bezug auf die Überlebenszeiten zwischen vorbehandelten und primär operierten Patienten.

Abbildung 9: Überlebenszeiten nach Ausschluss der postoperativ verstorbenen Patienten



3.2.5.1 Überleben nach Regressionsgrad

Eine Analyse des Überlebens der neoadjuvant vorbehandelten Patienten nach Regressionsgrad führte zu signifikanten Unterschieden ($p=0,003$). Patienten mit einem besseren Ansprechen auf die Therapie haben ein besseres Überleben. Abbildung 10 zeigt diesen Zusammenhang. In Tabelle 33 werden die 5-Jahres-Überlebensraten nach Regressionsgrad aufgeführt.

Abbildung 10: Überleben der neoadjuvant vorbehandelten Patienten nach Regressionsgrad

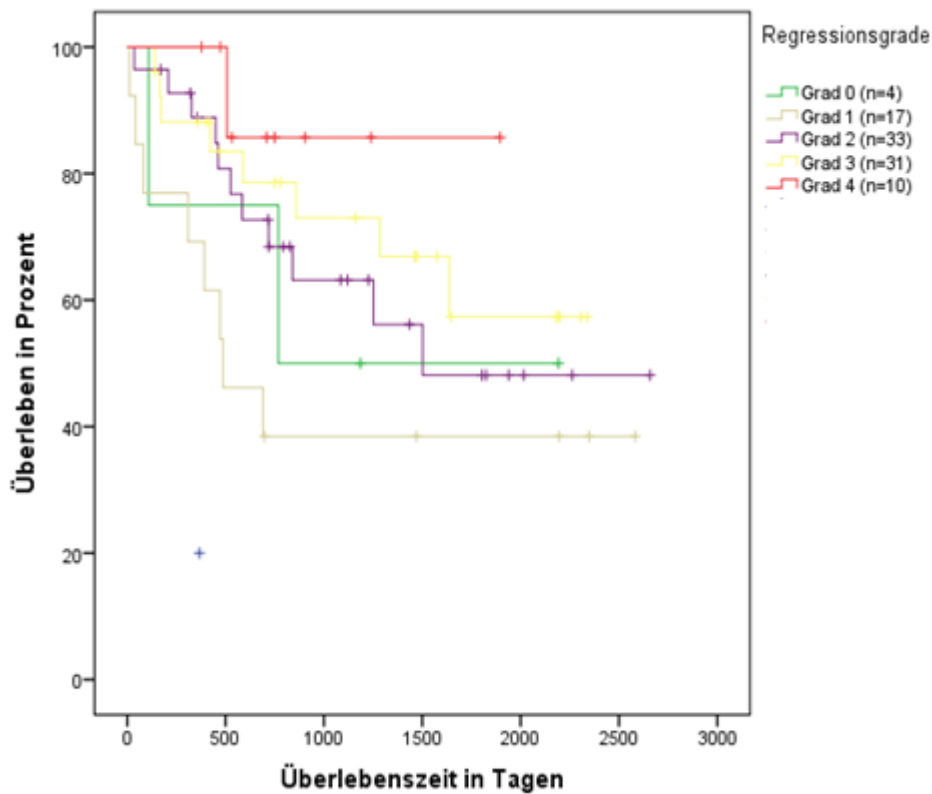


Tabelle 33: 5-Jahres-Überlebensraten nach Regressionsgrad

Gruppe	unbekannt	0	1	2	3	4
Anzahl	5	4	13	28	26	9
5-Jahres-Überlebensraten	20,00%	50,00%	38,50%	48,10%	57,30%	85,70%

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten mit einem Rektumkarzinom, die im Darmzentrum Inn/Salzach in den Jahren 2006 bis 2013 behandelt wurden, hinsichtlich der Merkmale des Studienkollektivs, der Behandlungsformen, der pathologischen Befunde sowie der Nachsorgedaten untersucht. Zielsetzung dieser Arbeit ist es, den Nutzen sowie die Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie gegenüber der primären Operation an Hand des Studienkollektivs herauszuarbeiten und gegenüberzustellen.

4.1 Analyse des Patientenkollektivs

Von allen untersuchten Patienten waren 47,4% älter als 70 Jahre. Diese Zahl deckt sich mit den Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI). Die Gruppe der über 70-jährigen macht demnach in ganz Deutschland ca. 50% der Patienten mit kolorektalem Karzinom aus. ("Krebs in Deutschland 2009/2010," 2013) Durch dieses Ergebnis wird der Befund bekräftigt, dass es sich bei dieser Erkrankung häufig um ein Problem des älteren Menschen handelt.

Bezüglich der einzelnen Therapieoptionen im Studienkollektiv unterscheiden sich die neoadjuvant vorbehandelten von den primär operierten Patienten hinsichtlich des Alters signifikant. So war die Gruppe der primär Operierten mit einem Altersmittelwert von 75 Jahren zum Zeitpunkt der Operation im Schnitt um 10 Jahre älter als die Patienten mit neoadjuvanter Therapie. Diesen signifikanten Unterschied zeigte eine Studie von Sauer et al., welche die neoadjuvante Therapie mit der adjuvanten verglich, nicht. (Sauer et al., 2003) Hier war der Altersmittelwert der neoadjuvant behandelten und der primär operierten Patienten 62 Jahre. Der Grund dafür liegt in dem Studiendesign von Sauer et al. In dieser Studie wurden Patienten, die älter als 75 Jahre waren, ausgeschlossen, wodurch der Altersmittelwert nach unten verschoben wurde. Der signifikante Unterschied des Altersmittelwertes in unseren Daten zwischen neoadjuvant behandelten und primär operierten Patienten könnte durch die signifikant höhere Rate an Komorbiditäten, insbesondere den kardiovaskulären Grunderkrankungen, bei Patienten, die älter als 70 Jahre waren, begründet werden. Diese Komorbiditäten stellen je nach Ausprägung eine Kontraindikation für eine neoadjuvante Therapie dar. Kardiovaskuläre Grunderkrankungen sind nach einem Bericht des RKIs mit einem höheren Lebensalter vergesellschaftet. (Nowossadeck et al., 2011) Somit fungiert die Komorbidität als Drittvariable zwischen Alter und leitliniengerechter Therapieentscheidung.

Unter den Studienpatienten waren 68% Männer und 32% Frauen. Der Zusammenhang, dass sich unter den Rektumkarzinom-Patienten deutlich häufiger Männer finden, lässt sich sowohl im Bericht des RKI, wobei hier auf alle kolorektalen Tumore eingegangen wird, als auch in der Arbeit von Sauer et al feststellen.(Pox et al., 2013; Sauer et al., 2003) In der zuletzt genannten Studie waren ebenso 68% der Patienten Männer und 32% Frauen.(Sauer et al., 2003) Eine mögliche Begründung für diesen Zusammenhang könnte in der besseren Akzeptanz der Vorsorgemaßnahmen bei weiblichen Patienten liegen.(Saß et al., 2013)

Der Bericht des RKIs zeigt auch auf, dass sich das mittlere Erkrankungsalter zwischen den Geschlechtern unterscheidet. Männer erkranken im Schnitt mit 71 Jahren, Frauen 4 Jahre später.("Krebs in Deutschland 2009/2010," 2013) Auch im Studienkollektiv ergab sich ein derartiger Zusammenhang. Frauen waren zum Zeitpunkt der Operation signifikant älter als Männer. In der aktuellen S3-Leitlinie wurden exemplarisch Einflüsse des Geschlechts auf Prävention und Nachsorge untersucht. Ein geschlechtsspezifischer Unterschied, aus dem sich therapeutisch unterschiedliche Maßnahmen ableiten lassen, konnte aber nicht gezeigt werden.(Pox et al., 2013)

4.2 Operationsverfahren

4.2.1 Sphinktererhalt

Eine der Hypothesen bezüglich der neoadjuvanten Therapie ist es, dass durch die Verkleinerung des Primärtumors häufiger ein Sphinkter-erhaltender Eingriff durchgeführt werden kann.(Hohenberger et al., 2009)

Im gesamten Patientengut der Studie zeigte sich eine Rate von 84,7% an sphinkter-erhaltenden Operationen. Im Studienkollektiv wurden 75,4% der Patienten sphinkter-erhaltend operiert. Diese Zahl deckt sich annähernd mit dem Ergebnis der Arbeit von Aschele et al, die in Ihrer Studie bis zu 80% der Patienten Sphinkter-erhaltenden operierten.(Aschele et al., 2011) In dieser Untersuchung galten die gleichen Einschlusskriterien wie im Studienkollektiv, allerdings wurden in der Studie von Aschele et al alle Patienten neoadjuvant vorbehandelt.

Hinsichtlich des Vergleichs der Sphinkter-erhaltenden Eingriffe zwischen vorbehandelten und primär operierten Patienten im Studienkollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,561$). Auch dieses Ergebnis deckt sich mit der veröffentlichten Literatur.

Bujko et al zeigten, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie gegenüber der Kurzzeitbestrahlung den Primärtumor signifikant verkleinert, diese Verkleinerung allerdings keine höhere Rate an Sphinkter-erhaltenden Eingriffen nach sich zieht.(Bujko et al., 2004) Gerard et al bestätigten in ihrer systematischen Literaturrecherche dieses Ergebnis und verallgemeinerten es auf alle neoadjuvanten Therapieschemata.(Gerard et al., 2012) Hohenberger et al führten allerdings an, dass der Einfluss der neoadjuvanten Therapie auf den Sphinktererhalt schwer zu objektivieren sei, da es sich bei der Wahl des Operationsverfahrens um eine subjektive Entscheidung des Chirurgen handelt.(Hohenberger et al., 2009)

In der Arbeit von Gerard et al wird der Sphinktererhalt nach operativen Eingriffen als Endergebnis vieler Einflussfaktoren genannt. Unter anderem nehmen die Lage und das Stadium des Tumors, der Stellenwert des Kontinenzershalts für den Patienten und nicht zuletzt die Fähigkeiten des Chirurgen Einfluss darauf.(Gerard et al., 2012) Im Studienkollektiv konnte beispielsweise das untere Rektumdrittel signifikant seltener ($p=0,011$) Sphinkter-erhaltend operiert werden. Hinsichtlich der Lage zeigten Goehl et al, dass die neoadjuvante Therapie nur bei tiefsitzenden Tumoren, zwischen 4-6 cm von der Anokutanlinie entfernt, einen relevanten Nutzen für den Sphinktererhalt hat.(Goehl et al., 2006)

Im Studienkollektiv konnte somit kein Einfluss der neoadjuvanten Therapie auf den Sphinktererhalt nachgewiesen werden. Daten aus der Literatur zeigen, dass nur in einer bestimmten Untergruppe von Patienten ein Nutzen hinsichtlich des Sphinktererhalts durch die neoadjuvante Therapie erreicht werden kann.

4.2.2 Residualtumorstatus und Resektionsqualität

4.2.2.1 Residualtumorstatus

Insgesamt konnten 94,4% des Geamtkollektivs R0 reseziert werden. Ein CRM-Befall lag in 6,7% der untersuchten Fälle vor. In einer Übersichtsarbeit von Nagtegaal et al (Nagtegaal et al., 2008) wurden in 17 Single-Center Studien CRM-Befallsraten zwischen 1 und 28% aufgeführt. Mit einem positiven CRM-Befall von 6,7% in Bezug auf alle Patienten wiesen lediglich 4 Studien geringere Befallsraten auf. Laut der Arbeit von Nagtegaal et al spricht die niedrige Rate an befallenen Resektionsrändern für eine gute chirurgische Qualität.(Nagtegaal et al., 2008)

Im Studienkollektiv wurde bei 3,6% der Patienten ein CRM-Befall diagnostiziert. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Behandlungsschema und CRM-Befall zeigte sich nicht. Zu diesem Ergebnis kam auch eine Arbeit von Göhl et al. (Göhl et al., 2003) Allerdings handelte es sich bei den Patienten dieser Studie um weit fortgeschrittene Tumore (cT4), die in den meisten Fällen bereits metastasiert hatten. Dies deckt sich zwar nicht mit den Einschlusskriterien der Patienten des Studienkollektivs, die Fernmetastasierung beeinflusst aber nicht die Wirkung der neoadjuvanten Therapie auf den Residualtumorstatus.

Im Darmzentrum Inn/Salzach wurde somit überdurchschnittlich oft eine R0-Resektion erreicht. Im Studienkollektiv und in der angeführten Literatur konnte kein Hinweis gefunden werden, dass die neoadjuvante Therapie einen Einfluss auf den Residualtumorstatus hat.

4.2.2.2 Resektionsqualität der TME

Insgesamt zeigten 81,7% der untersuchten Patienten eine gute Resektionsqualität nach Mercury. In einer Arbeit von Nagtegaal et al sind deutlich schlechtere Werte bezüglich der Resektionsqualität aufgeführt. So wurden lediglich 56,6% (102 von 180 Patienten) der Resektionen als gut bewertet. In dieser Arbeit wurde allerdings angeführt, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium einen negativen Einfluss auf die Resektionsqualität hat. Angaben bezüglich der Stadieneinteilung fehlen in der Arbeit von Nagtegaal et al und schränken somit die Vergleichbarkeit ein.(Nagtegaal et al., 2002)

Ein Zusammenhang zwischen neoadjuvanter Therapie und Resektionsqualität konnte im Studienkollektiv nicht gezeigt werden.

4.3 Komplikationen

Im Gesamtkollektiv kam es bei 20,5% der Patienten zu allgemeinen und in 42,6% zu speziellen Komplikationen. Bei den primär Operierten waren Wundheilungsstörungen mit 12,2% am häufigsten vertreten. Bei den neoadjuvant Vorbehandelten kam es mit 10,9% am häufigsten zu Anastomoseninsuffizienzen.

Im Studienkollektiv zeigten sich vergleichbare Häufigkeiten für Anastomoseninsuffizienz, sakrale Wundheilungsstörung, Nachblutung und Ileus wie in einer Arbeit von Sauer et al.(Sauer et al., 2004) Ein signifikanter Zusammenhang für die verschiedenen Komplikationen mit der neoadjuvanten Therapie konnte weder im Studienkollektiv noch in der Arbeit von Sauer et al gezeigt werden. Tabelle 34 vergleicht die Ergebnisse und Signifikanzen aus dem

Studienkollektiv mit den Ergebnissen von Sauer et al. Im Gegensatz zum multizentrischen Kollektiv von Sauer et al mit 823 Patienten umfasst unser unizentrisches Studienkollektiv jedoch nur 114 Patienten, was in der Interpretation der Zahlen berücksichtigt werden muss.

Tabelle 34: Vergleich der Komplikationen im Studienkollektiv mit den Ergebnissen der Arbeit von Sauer et al (Sauer et al., 2004)

Komplikation	Studienkollektiv			Sauer et al		
	primäre Operation	neoadjuvant vorbehandelt	Signifikanz	primäre Operation	neoadjuvant vorbehandelt	Signifikanz
Anastomosensuffizienz	2 (5,9%)	12 (15,0%)	0,224	12%	11%	0,77
Wundheilungsstörung sakral	4 (11,8%)	7 (8,8%)	0,73	8%	10%	0,1
Nachblutung	1 (2,9%)	2 (2,5%)	1	2%	3%	0,5
Ileus	2 (5,9%)	2 (2,5%)	0,581	1%	2%	0,26

Die 30-Tage-Mortalität nach Operation lag nach Ausschluss der Notoperationen im Studienkollektiv bei den neoadjuvant Vorbehandelten bei 1,5% und bei den primär operierten Patienten bei 9,7%. Im Gegensatz hierzu publizierten Sauer et al eine Krankenhausmortalität von 0,7% für vorbehandelte und 1,3% für primär operierte Patienten. Dieser große Unterschied im Bereich der primär Operierten lässt sich zum einen damit erklären, dass die primär operierten Patienten unseres Studienkollektivs im Schnitt 13 Jahre älter als die Patienten aus der Studie von Sauer et al waren. Zum anderen wiesen diese Patienten in 70% der Fälle Kontraindikationen für die neoadjuvante Therapie, wie zum Beispiel kardiovaskuläre Risikofaktoren, auf, die allein schon ein erhöhtes Operationsrisiko begründen. Außerdem betrachten Sauer et al die Krankenhausmortalität, wohingegen die vorliegende Arbeit die 30-Tages-Mortalität auswertet.

Aus den genannten Ergebnissen kann abschließend gefolgert werden, dass ein statistischer Zusammenhang zwischen neoadjuvanter Therapie und erhöhter Komplikationsrate weder im Patientengut des Darmzentrums noch in der publizierten Literatur nachgewiesen werden konnte.

4.4 Histopathologische Ergebnisse

4.4.1 Over-/Understaging

Im Rahmen der Befunde der primär operierten Patienten lag in 12% der Fälle ein Overstaging und damit ein niedrigeres UICC-Stadium als klinisch diagnostiziert wurde vor. In 20% der Fälle kam es bezüglich der UICC-Stadien zu einem Understaging, in dem ein zu frühes Stadium diagnostiziert wurde. Die Auswertung der T- und N-Kategorien spiegelt dies wieder.

Zur Beurteilung der klinischen UICC-Stadien wurden MRT-, CT- und EUS-Untersuchungen durchgeführt. (Pox et al., 2013) Gerade in Bezug auf die zuletzt genannte Untersuchung des EUS ging man der Frage nach dem Over- und Understaging in zahlreichen Studien nach. Im Darmzentrum Inn/Salzach stimmte in 66,7% die endosonographisch ermittelte T-Kategorie mit der pathologischen überein. Dieses Ergebnis ist nahezu identisch mit der deutschen Qualitätssicherungsstudie von Marusch et al, in der 64,7% der Patienten endosonographisch dasselbe Ergebnis wie in der pathologischen Auswertung hatten. In der Qualitätssicherungsstudie wurde das Over- bzw. das Understaging der T-Kategorie mit 17,3% bzw. 18% beziffert und war somit ähnlich der Verteilung im Darmzentrum Inn/Salzach mit 19,0% und 14,3%. Die Sensitivität für die EUS in der Qualitätssicherungsstudie für die uT-Kategorie lag in der Qualitätssicherungsstudie je nach Kategorie zwischen 27,2%-71,2% und war vergleichbar mit den Ergebnissen im Darmzentrum Inn/Salzach. (Marusch et al., 2011) Tabelle 35 vergleicht die Ergebnisse des Patientenkollektivs im Darmzentrum Inn/Salzach mit den Ergebnissen der Qualitätssicherungsstudie von Marusch et al. Die relativ schlechte Sensitivität unseres Patientenkollektivs in der uT4-Kategorie kann auf Grund der geringen Patientenzahl in dieser Kategorie am ehesten als statistische Verzerrung gewertet werden. In den Kategorien uT2 und uT3 zeigen sich im Darmzentrum tendenziell bessere Werte für Sensitivität und Spezifität als in der Qualitätssicherungsstudie.

Tabelle 35: Sensitivität und Spezifität des EUS im Darmzentrum Inn/Salzach und der deutschen Qualitätssicherungsstudie

uT-Kategorie	Patientenkollektiv im Darmzentrum Inn/Salzach		Patientenkollektiv Marusch et al (Marusch et al., 2011)	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
uT1	56,25%	95,65%	58,20%	95,90%
uT2	68,00%	95,00%	64,10%	74,10%
uT3	78,95%	81,36%	71,20%	75,60%
uT4	0%	97,53%	27,20%	98,50%

Die deutsche Qualitätssicherungsstudie verglich darüber hinaus verschiedene Krankenhäuser und stellte fest, dass Spezifität und Sensitivität abhängig von der Anzahl der erfolgten Untersuchungen in einem Krankenhaus waren. Schlussfolgerung aus diesen Daten war, dass die EUS nur durch erfahrene Untersucher angewendet werden sollte.(Marusch et al., 2011) Im Umkehrschluss spricht die durchschnittliche Sensitivität und Spezifität für einen guten diagnostischen Standard im Darmzentrum Inn/Salzach. Da sich allerdings aus den klinischen UICC-Stadien, vor allem der T-Kategorie, die weitere Therapie ableitet, stellt hier eine Rate von 30,3% an Patienten mit Over- bzw. Understaging ein großes Problem dar, dem Rechnung getragen werden muss. Dies könnte durch die Indikationsstellung auf der Basis eines standardisierten MRT-Befundes verbessert werden.(Schäfer et al., 2012)

4.4.2 Regressionsgrad

Im Rahmen der Studie zeigten 10% der neoadjuvant behandelten Patienten eine Komplettremission. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Arbeit von Rödel et al, in der bei 10,4% der Patienten eine Komplettremission stattfand.(Rödel et al., 2005) Der Einfluss des Regressionsgrades auf das Überleben war im Darmzentrum Inn/Salzach identisch mit den Daten von Rödel et al. So lag in beiden Arbeiten die Rate für das 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit Komplettremission bei 86%. Auch in den übrigen Stadien konnte sowohl in der Arbeit von Rödel et al als auch in unserem Studienkollektiv ein Zusammenhang zwischen Regressionsgrad und Überleben gezeigt werden.(Rödel et al., 2005)

4.4.3 Lymphknoten

Der Lymphknotenbefall stellt einen wichtigen prognostischen Marker bezüglich des Überlebens und der Rezidivrate dar.(Merkel, 2002) Bei 234 Patienten wurden Lymphknoten entnommen. Der Mittelwert für die entnommenen Lk lag bei 15,2 wovon im Mittel 2,3 tumorbefallen waren. Dadurch lag die Anzahl der entnommenen Lk deutlich über der geforderten Mindestzahl von 12.(Pox et al., 2013; Scabini et al., 2012) Dies stellt laut Leitlinie einen Marker sowohl für die Qualität der Operation als auch der pathologischen Aufarbeitung dar (Pox et al., 2013) und geht mit einem verbessertem Outcome der Patienten in den UICC-Stadien II und III einher(Kim et al., 2009). Ha et al beschrieben, dass nach einer neoadjuvanten Therapie bis zu 33% weniger befallene Lk gefunden werden.(Ha et al., 2010) Solch ein Rückgang war im Patientenkollektiv des Darmzentrums zwar auch erkennbar, aber

weniger ausgeprägt. So unterschieden sich die Therapiegruppen im Mittel lediglich um 1,5 Lk, was einer Reduktion von 10% in der Gruppe der vorbehandelten Patienten entspricht. Hinsichtlich des Lk-Befalls und des Lk-Quotienten unterschieden sich die Behandlungsgruppen nicht.

Die prognostische Aussagekraft des Lk-Quotienten auf das 3-Jahres-Überleben in dieser Studie kann als eingeschränkt bewertet werden. So lag die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve bei nur 0,675. Dennoch deckt sich der damit ermittelte Cut-Off-Wert mit dem in der Arbeit von Chen et al angegebenen Wert von 0,1. (Chen et al., 2011) Ebenso zeigte sich bei den Patienten mit Lk-Befall ein signifikant schlechteres Überleben, wenn der Wert des Lk-Quotienten über dem Cut-Off-Point von 0,115 lag. Qui et al wiesen in ihrer Arbeit nach, dass der Lk-Quotient einen guten prognostischen Marker für das Überleben darstellt. (Qiu et al., 2011)

4.5 Lokalrezidive und Metastasen

Im Darmzentrum Inn/Salzach ereigneten sich bei 6,4% der Patienten mit einem Rektumkarzinom Lokalrezidive. Leite et al beschrieben bei guter Resektionsqualität in ihrem Patientengut eine Lokalrezidivrate von 10%.(Leite et al., 2011) Zugleich wird in dieser Arbeit die Lokalrezidivrate als Maßstab für die Qualität der chirurgischen Exzision genannt. Im Folgeschluss spricht die niedrige Rate an Lokalrezidiven für einen guten chirurgischen Standard im Darmzentrum Inn/Salzach.

Im Studienkollektiv zeigte sich bei 11,8% der primär operierten und bei 5,0% der neoadjuvant vorbehandelten Patienten ein Lokalrezidiv. Dieser Unterschied war jedoch im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant ($p=0,196$). Auch für das zeitliche Auftreten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen.

Die Arbeit von Sauer et al beschreibt mit 6% bei Vorbehandelten und 13% bei primär Operierten ähnliche Raten an Lokalrezidiven. In dieser Studie ergab sich allerdings ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Behandlungsschema.(Sauer et al., 2004) Hinsichtlich der Operationsqualität ähneln sich die Daten aus der Studie von Sauer et al mit den erhobenen Daten aus dem Darmzentrum. R0-Resektionen wurden in beiden Untersuchungen in über 90% der Fälle durchgeführt. Allerdings bestand das Patientenkollektiv der Studie aus mehr als 800 Patienten, während

das Studienkollektiv lediglich 114 Patienten einschloss. Dies kann die fehlende Signifikanz im eigenen Studienkollektiv erklären.

Im Studienkollektiv lag die metachrone Metastasierungsrate bei 17,5%. Davon waren 14,7% der primär operierten und 18,8% der vorbehandelten Patienten betroffen. Die 5-Jahres-Metastasierungsrate konnte für das Studienkollektiv auf Grund der geringen Anzahl an Patienten, die im Untersuchungszeitraum über mehr als 5 Jahre nachgesorgt wurden, nicht ermittelt werden. Im Untersuchungszeitraum konnte aber kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des zeitlichen Auftretens von Metastasen zwischen den Gruppen gezeigt werden. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit der Arbeit von Sauer et al. (Sauer et al., 2004). Somit kann in Übereinstimmung mit der publizierten Literatur kein Nutzen der neoadjuvanten Therapie bezüglich des Auftretens von Metastasen nachgewiesen werden.

4.6 Überleben

Im Studienkollektiv lag die 5-Jahres-Überlebensrate der neoadjuvant vorbehandelten Patienten bei 59,3% und die der primär Operierten bei 47,3%. Im Gegensatz hierzu publizierten Sauer et al für beide Behandlungsgruppen wesentlich bessere 5-Jahres-Überlebensraten: 76% bei neoadjuvant Vorbehandelten und 74% bei primär Operierten. (Sauer et al., 2004) Dies lässt sich möglicherweise mit dem wesentlich höheren Altersdurchschnitt der Patienten unseres Studienkollektivs erklären. So waren neoadjuvant vorbehandelte Patienten im Studienkollektiv im Schnitt 4 Jahre und primär operierte sogar 13 Jahre älter als in der Studie von Sauer et al.

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich im Studienkollektiv ein nicht signifikant besseres Überleben der neoadjuvant vorbehandelten Patienten. Solch ein Unterschied ergab sich in der Studie von Sauer et al nicht. (Sauer et al., 2004) Der Unterschied im Studienkollektiv lässt sich mit der erhöhten Morbidität und dem deutlich erhöhten Durchschnittsalter in der Gruppe der primär Operierten erklären. Dies bedingt möglicherweise auch eine erhöhte 30-Tages-Mortalitätsrate nach der Operation bei den primär operierten Patienten. Hier muss nochmals auf die unterschiedliche Größe der Studienkollektive und auf den Umstand, dass Sauer et al die Krankenhausmortalität untersuchte, hingewiesen werden. Nach Ausschluss der Patienten, die im Zeitraum von 30 Tagen nach der Operation verstarben, ist in unserer Arbeit ebenfalls kein Unterschied

zwischen den Therapiegruppen erkennbar. Somit ist unter Berücksichtigung der publizierten Literatur davon auszugehen, dass die neoadjuvante Therapie das Überleben nicht verlängert.

4.7 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der Diagnostik und der chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms im Darmzentrum Inn/Salzach entsprechen weitestgehend den publizierten Ergebnissen. In einigen Bereichen werden diese sogar übertroffen. Dies spricht für einen guten diagnostischen und chirurgischen Standard im Darmzentrum.

Auch hinsichtlich der operativen Ergebnisse nach neoadjuvanter Therapie decken sich diese mit denen der publizierten Literatur. So kann im Studienkollektiv von einem Einfluss der neoadjuvanten Therapie auf die Lokalrezidivrate, nicht aber auf das Überleben oder das chirurgische Outcome, wie den Sphinktererhalt, den Residualtumorstatus und die Resektionsqualität, ausgegangen werden. Allerdings zeigten sich auch keine Unterschiede hinsichtlich der postoperativen Komplikationsrate zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Grund des fehlenden Einflusses auf die oben genannten Endpunkte sollte über eine strengere beziehungsweise andere Indikationsstellung für die neoadjuvante Therapie nachgedacht werden. Eine Möglichkeit wäre dabei die bereits erwähnte MR-basierte Diagnostik. Vor allem Tumore im mittleren Rektumdrittel könnten besser selektiert werden. Hierdurch würde sich zum einen der Benefit für die vorbehandelten Patienten erhöhen. Zum anderen könnten unerwünschte Nebenwirkungen der Radiochemotherapie bei Patienten, die auf Grund ihres Tumorstadiums keinen Nutzen von der Vorbehandlung zu erwarten hätten, vermieden werden.

5 Ausblick

In der aktuellen S3 Leitlinie wird bereits erwähnt, dass neue Selektionskriterien für die neoadjuvante Therapie geprüft werden müssen. So soll nicht mehr allein das UICC-Stadium für die Therapieindikation ausschlaggebend sein, sondern zum Beispiel auch der wahrscheinliche Tumorbefall des CRM.(Pox et al., 2013)

Derzeit befassen sich einige Studien mit der Verbesserung der Diagnostik, der Prognose und neuen therapeutischen Schemata.

Weitere Studien beschäftigen sich mit der Prognose für das Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Radiochemotherapie. Hieraus könnten sich neue Kriterien für eine individualisierte Therapieindikation ergeben. So wiesen Dou et al ein besseres Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie von Tumoren mit einer hohen Expression des Tumorsuppressorgens PDCD4 nach.(Dou et al., 2014) Ebenso wurden verschiedene andere Biomarker wie p21, die Thymidylat Synthase oder der epidermale Wachstumsfaktor auf ihre prognostische Bedeutung hin überprüft. Allerdings zeigt hier eine Übersichtsarbeit von Jeffrey et al, dass deren Bedeutung noch in größeren, prospektiven klinischen Studien überprüft werden muss.(Kuremsky et al., 2009) Auf genetischer Ebene belegte die Arbeit von Ghadimi et al, dass es zwischen Tumoren, die auf eine neoadjuvante Therapie ansprechen, und Tumoren, die nicht ansprechen, ein signifikant unterschiedliches Expressionsmuster bestimmter Gene gibt.(Ghadimi et al., 2005)

Hinsichtlich der Therapie zeigten die Kombinationstherapien aus 5-FU-haltigen Regimen mit verschiedenen anderen Chemotherapeutika wie Irinotecan oder Oxaliplatin beziehungsweise neue Substanzen wie Capecitabine ein deutlich besseres Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie. Dabei wurde zum Teil eine Komplettremissionsrate von 31% erreicht.(Rödel et al., 2007) Diese Effekte und ihre Einsetzbarkeit im klinischen Alltag werden zur Zeit in Phase III-Studien überprüft.(Pox et al., 2013)

Grundlegende Fortschritte in den Bereichen Diagnostik, Prognose und Therapie könnten durch die weitere Erforschung der miRNA 21 gemacht werden. Neue Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass viele Effekte erst auf posttranskriptioneller Ebene reguliert werden. Ob und inwieweit diese Effekte im klinischen Alltag genutzt werden können, muss nun in prospektiven Studien geprüft werden.(Li et al., 2013)

6 Zusammenfassung

Einleitung: Kolorektale Tumore sind in Deutschland sowohl bei Männern als auch bei Frauen die zweithäufigste Krebserkrankung. Die in dieser Arbeit untersuchten Rektumkarzinome machen ungefähr ein Drittel der kolorektalen Tumore aus. Im Rahmen der Behandlung des Rektumkarzinoms stellten und stellen bis heute Lokalrezidive ein häufiges Problem dar. Erst durch die Einführung der von Götze bereits 1930 beschriebenen Methode der totalen mesorektalen Exzision durch Heald gelang es, die Lokalrezidivrate maßgeblich zu senken. Daneben gilt die neoadjuvante Radiochemotherapie mit dem Ziel der erhöhten lokalen Kontrolle als derzeitiger Standard in der Behandlung lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome im unteren und mittleren Rektumdrittel.

Fragestellung: Zielsetzung dieser Arbeit war zum einen, die Behandlung des Rektumkarzinoms im Darmzentrum Inn/Salzach allgemein zu untersuchen und mit der publizierten Literatur zu vergleichen und zum anderen zwischen dem Nutzen und den negativen Auswirkungen der neoadjuvanten Therapie abzuwägen.

Ergebnisse: Im Darmzentrum Inn/Salzach wurden im Untersuchungszeitraum 249 Patienten mit der Diagnose Rektumkarzinom behandelt. Davon lagen 58 (23,3%) Karzinome im oberen, 92(36,9%) im mittleren und 99 (39,8%) im unteren Rektumdrittel. 170 (68,3%) Patienten waren Männer, 79 (32,2%) Frauen. Der Altersmittelwert lag bei 68 Jahren (66 Jahre für Männer; 71 Jahre für Frauen). 118 (47,4%) Patienten waren älter als 70 Jahre. Bei 54 (21,7%) lag ein UICC-Stadium I vor, bei 62 (24,9%) ein UICC-Stadium II, bei 90 (36,1%) ein UICC-Stadium III und bei 43 (17,3%) ein UICC-Stadium IV. Insgesamt wurden 101 (40,6%) Patienten neoadjuvant vorbehandelt.

Kardiovaskuläre Komorbiditäten (155 Patienten; 62,2%) und Diabetes mellitus (48 Patienten; 19,3%) traten im Rahmen der Komorbiditäten am häufigsten auf.

Operativ wurden 49 (19,7%) Patienten mit einer anterioren Rektumresektion versorgt, bei 147 (59,0%) erfolgte eine tiefe anteriore Rektumresektion. Bei 38 (15,3%) Patienten musste eine abdomino-perineale Rektumextirpation durchgeführt werden. 14 (5,6%) Patienten erhielten eine transanale Vollwandresektion und bei 1 (0,4%) Patienten wurde eine palliative Segmentresektion durchgeführt. 244 der 249 Patienten wurden elektiv operiert (98,0%), bei 5 der 249 Patienten bestand eine Notfallindikation (2,0%).

Bei der histopathologischen Untersuchung wurden im Mittel 15,21 Lymphknoten entnommen, davon waren 2,26 tumorbefallen. Der Cut-Off-Point des LN-Quotienten für das 3-Jahres Überleben lag bei 0,115. Ein Vergleich der klinisch durch den EUS ermittelten T- und N-Kategorien der primär Operierten mit den histopathologischen Ergebnissen erbrachte eine Sensitivität je nach uT-Kategorie zwischen 0-79%, sowie eine Spezifität zwischen 81-98%. In der Gruppe der Vorbehandelten zeigten 10 (9,9%) Patienten eine Komplettremission des Tumors. Chirurgisch konnte der Tumor in 235 (94,4%) Fällen komplett entfernt werden (R0-Resektion). Die Resektionsqualität nach Mercury wurde von Pathologen in 185 (81,7%) Fällen mit gut beurteilt.

Bei 51 (20,5%) Patienten ereigneten sich im postoperativen Verlauf allgemeine und in 106 (42,6%) Fällen spezielle postoperative Komplikationen. Am häufigsten kam es hierbei in der Gruppe der Vorbehandelten zu Darmatonien (10 Patienten; 9,9%) und Anastomoseninsuffizienzen (13 Patienten; 12,9%). In der Gruppe der primär Operierten traten am häufigsten Wundheilungsstörungen (18 Patienten; 12,2%) und Darmatonien (14 Patienten; 9,5%) auf. Die 30-Tage-Letalität betrug 4% (10 von 247 Patienten). Zu Lokalrezidiven kam es in 15 (6,9%) Fällen, davon zeigten sich 5 (5,0%) in der Gruppe der vorbehandelten Patienten und 10 (6,7%) in der Gruppe der primär operierten Patienten. Metastasen zeigten sich im Verlauf bei 25 (14,3%) Patienten. Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle operativ versorgten Rektumkarzinome betrug 54,1%.

Bei 114 Patienten war der Tumor im UICC-Stadium II und III und lag im unteren und mittleren Rektumdrittel. Diese Patienten bildeten das näher untersuchte Studienkollektiv. Formal lag bei allen Patienten eine Indikation zur neoadjuvanten Therapie vor, allerdings wurden 34 (29,8%) leitliniengerecht auf Grund von Kontraindikationen oder Ablehnung der neoadjuvanten Therapie nicht vorbehandelt. Die primär Operierten des Studienkollektivs waren im Schnitt 10 Jahre älter als die neoadjuvant vorbehandelten Patienten. Lediglich 1 Patient (0,8%) des Studienkollektivs wurde unter Notfallbedingungen operiert.

Im Studienkollektiv zeigte sich zwischen den beiden Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Sphinktererhalt, Residualtumorsstatus, Resektionsqualität und dem Auftreten von Metastasen. ($p=0,561/0,304/0,368/0,161$) Auch für die verschiedenen postoperativen Komplikationen konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt

werden. Allerdings versterben in der Gruppe der primär operierten signifikant mehr Patienten in der ersten postoperativen Phase (30-Tage-Letalität 9,4%).

Die postoperative Lokalrezidivrate betrug für die primär operierten 11,8%, für die neoadjuvant vorbehandelten Patienten 5,0%. Dieser Unterschied erreichte das statistische Signifikanzniveau nicht ($p=0,196$.) Nach Ausschluss der postoperativ, binnen 30 Tagen verstorbenen Patienten zeigte sich kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen und dem Überleben. ($p=0,585$)

Diskussion: Die Ergebnisse des Sphinktererhalts, der postoperativen Komplikationen, des Regressionsgrades, der Lokalrezidivrate, der Metastasenrate und der Sensitivität und Spezifität des EUS hinsichtlich der T-Kategorie entsprachen weitestgehend den publizierten Daten. Hinsichtlich der Resektionsqualität und des Residualtumorstatus und konnten im Darmzentrum Inn/Salzach bessere Ergebnisse als in der publizierten Literatur erreicht werden. Die 30-Tage-Letalität und die Überlebensraten zeigten insbesondere bei den primär Operierten des Studienkollektivs deutlich schlechtere Ergebnisse. Dies ist wahrscheinlich auf das deutlich ältere Patientengut mit mehr Komorbiditäten in dieser Gruppe zurückzuführen.

Die neoadjuvante Therapie zeigte lediglich Auswirkungen auf die Lokalrezidivrate, wobei die Unterschiede nicht signifikant waren. Sowohl die postoperative Komplikationsrate als auch die chirurgischen Ergebnisse wie Sphinktererhalt, Residualtumorstatus und Resektionsqualität wurden von der neoadjuvanten Therapie nicht beeinflusst.

Schlussfolgerung: Im Darmzentrum in Salzach wurden literaturkonforme, zum Teil auch überdurchschnittliche Ergebnisse hinsichtlich der Diagnostik und der Behandlung des Rektumkarzinoms erzielt.

Im Hinblick auf die neoadjuvante Therapie sollte über eine strengere Indikationsstellung nachgedacht werden, um die Patienten identifizieren zu können, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer neoadjuvanten Therapie profitieren.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anastomosentechniken am Rektum.....	24
Abbildung 2: Geschlechter- und Altersverteilung	36
Abbildung 3: klinische UICC-Stadien	36
Abbildung 4: Histogramm mit Normalverteilungskurve der Anzahl der untersuchten Lymphknoten .	42
Abbildung 5: Histogramm mit Normalverteilungskurve der Anzahl der befallenen Lymphknoten	42
Abbildung 6: Histogramm mit Normalverteilungskurve des Lk-Quotienten	43
Abbildung 7: Überleben der Patienten mit LK-Befall hinsichtlich des Lk-Quotienten	44
Abbildung 8: Überlebenszeiten	61
Abbildung 9: Überlebenszeiten nach Ausschluss der postoperativ verstorbenen Patienten.....	62
Abbildung 10: Überleben der neoadjuvant vorbehandelten Patienten nach Regressionsgrad	63

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation nach UICC	13
Tabelle 2: UICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (Pox et al., 2013)	14
Tabelle 3: Einteilung des histopathologischen Gradings (Aust et al., 2013)	14
Tabelle 4: Regressionsgrad nach Dworak (Aust et al., 2013)	15
Tabelle 5: Mercury-Klassifikation (Aust et al., 2013)	21
Tabelle 6: Zusammenstellung der erfassten und ausgewerteten Parameter.....	30
Tabelle 7: Geschlechterverteilung.....	35
Tabelle 8: klinische TNM-Klassifikation	37
Tabelle 9: endosonographisch bestimmte T- und N-Klassifikation.....	37
Tabelle 10: Verteilung der Operationsverfahren	39
Tabelle 11: Aufteilung der Diskontinuitätsresektionen	39
Tabelle 12: Histopathologische TNM-Kategorien	40
Tabelle 13: Verteilung der untersuchten LK, der befallenen Lk sowie des Lk-Quotienten bei 238 Patienten mit einem Rektumkarzinom	41
Tabelle 14: Downstaging der neoadjuvant vorbehandelten Patienten	44
Tabelle 15: Over- und Understaging der primär operierten Patienten.....	45
Tabelle 16: Over und Understaging durch den EUS	45
Tabelle 17: Sensitivität und Spezifität des EUS	45
Tabelle 18: Regressionsgrad nach Dworak.....	46
Tabelle 19: Histopathologisches Grading der Tumore	46
Tabelle 20: Tumorbegrenzung im Vergleich zum Resektionsrand.....	47
Tabelle 21: MERCURY Klassifikation.....	47
Tabelle 22: Allgemeine Komplikationen.....	48
Tabelle 23: Spezielle Komplikationen.....	49
Tabelle 24: Tumorlokalisation und histopathologische Befunde der Patienten mit Lokalrezidiv	50
Tabelle 25: Überlebenswahrscheinlichkeiten aller Patienten.....	53
Tabelle 26: Operationsverfahren des Studienkollektivs	55
Tabelle 27: Kontinuitätsresektion in Abhängigkeit vom Behandlungsschema	55
Tabelle 28: Residualtumorstatus.....	56
Tabelle 29: MERCURY Klassifikation des Studienkollektivs.....	56
Tabelle 30: Allgemeine postoperative Komplikationen	57

Tabelle 31: Spezielle postoperative Komplikationen	58
Tabelle 32: Überlebenswahrscheinlichkeiten des Studienkollektivs	60
Tabelle 33: 5-Jahres-Überlebensraten nach Regressionsgrad	63
Tabelle 34: Vergleich der Komplikationen im Studienkollektiv mit den Ergebnissen der Arbeit von Sauer et al(Sauer et al., 2004)	68
Tabelle 35: Sensitivität und Spezifität des EUS im Darmzentrum Inn/Salzach und der deutschen Qualitätssicherungsstudie	69

9 Literaturverzeichnis

- Aschele, C., Cionini, L., Lonardi, S., Pinto, C., Cordio, S., Rosati, G., Artale, S., Tagliagambe, A., Ambrosini, G., Rosetti, P., Bonetti, A., Negru, M. E., Tronconi, M. C., Luppi, G., Silvano, G., Corsi, D. C., Bochicchio, A. M., Chiaulon, G., Gallo, M., & Boni, L. (2011) Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 29,S. 2773-2780
- Aust, D. E., & Barreton, G. B. (2013) Verdauungstrakt und Peritoneum, in *Pathologie* von M. Stolte, J. Rüschoff & G. Klöppel, (S. 611-661). Heidelberg Springer Medizin Verlag.
- Barillari, P., Ramacciato, G., De Angelis, R., Gozzo, P., Indinnimeo, M., Valabrega, S., Aurello, P., & Fegiz, G. (1990) Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand*, 156,S. 163-166
- Breen, R. E., & Garnjobst, W. (1983) Surgical procedures for carcinoma of the rectum - A historical review. *Diseases of the Colon & Rectum*, 26,S. 680-685
- Bujko, K., Nowacki, M., Nasierowska-Guttmejer, A., Michalski, W., Bebenek, M., Pudełko, M., Kryj, M., Oledzki, J., Szmeja, J., & Słuszniak, J. (2004) Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 72,S. 15-24
- Chen, S. L., Steele, S. R., Eberhardt, J., Zhu, K., Bilchik, A., & Stojadinovic, A. (2011) Lymph node ratio as a quality and prognostic indicator in stage III colon cancer. *Ann Surg*, 253,S. 82-87
- Clauer, U., Schäfer, J., & Roder, J. (2014) Morbidität, Mortalität und Analyse prognostischer Faktoren beim kolorektalen Karzinom. *Der Chirurg*,S. 561-569
- Dahm, C. C., Keogh, R. H., Spencer, E. A., Greenwood, D. C., Key, T. J., Fentiman, I. S., Shipley, M. J., Brunner, E. J., Cade, J. E., Burley, V. J., Mishra, G., Stephen, A. M., Kuh, D., White, I. R., Luben, R., Lentjes, M. A., Khaw, K. T., & Rodwell Bingham, S. A. (2010) Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst*, 102,S. 614-626
- Destatis. (2014). Gesundheit - Todesursachen in Deutschland 2013. Fachserie 12, Reihe 4. Stand: 12.01.2015
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html;jsessionid=F4D397D56CC5514D077B3FC7E50EC6D3.cae4>, Statistisches Bundesamt
- Dou, X., Wang, R. B., Meng, X. J., Yan, H. J., Jiang, S. M., Zhu, K. L., Xu, X. Q., Chen, D., Song, X. R., & Mu, D. B. (2014) PDCD4 as a predictor of sensitivity to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15,S. 825-830
- Dworak, O., Keilholz, L., & Hoffmann, A. (1997) Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*, 12,S. 19-23
- Eckart, W. (2009). *Geschichte der Medizin - Fakten, Konzepte, Haltungen* (6. Aufl.) Heidelberg, Springer Medizin Verlag
- Fazio, V. W., Zutshi, M., Remzi, F. H., Parc, Y., Ruppert, R., Furst, A., Celebrezze, J., Jr., Galanduik, S., Orangio, G., Hyman, N., Bokey, L., Tiret, E., Kirchdorfer, B., Medich, D., Tietze, M., Hull, T., & Hammel, J. (2007) A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg*, 246,S. 481-490

- Fedirko, V., Tramacere, I., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F., Negri, E., Straif, K., Romieu, I., La Vecchia, C., Boffetta, P., & Jenab, M. (2011) Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*, 22,S. 1958-1972
- Fodde, R. (2002) The APC gene in colorectal cancer. *European Journal of Cancer*, 38,S. 867-871
- Garajová, I., Di Girolamo, S., de Rosa, F., Corbelli, J., Agostini, V., Biasco, G., & Brandi, G. (2011) Neoadjuvant Treatment in Rectal Cancer: Actual Status. *Chemotherapy research and practice*, 2011
- Gerard, J.-P., Rostom, Y., Gal, J., Benchimol, D., Ortholan, C., Aschele, C., & Levi, J.-M. H. (2012) Can we increase the chance of sphincter saving surgery in rectal cancer with neoadjuvant treatments: Lessons from a systematic review of recent randomized trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 81,S. 21-28
- Ghadimi, B. M., Grade, M., Difilippantonio, M. J., Varma, S., Simon, R., Montagna, C., Fuzesi, L., Langer, C., Becker, H., Liersch, T., & Ried, T. (2005) Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol*, 23,S. 1826-1838
- Giovannucci, E. (2001) An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10,S. 725-731
- Goehl, J., Merkel, S., Hohenberger, W., Becker, H., Fietkau, R., Sauer, R., Roedel, C., Tschmelitsch, J., & Raab, R. (2006). *Kann die neoadjuvante Radiochemotherapie die Rate der sphinktererhaltenden Eingriffe beim tief sitzenden Rektumkarzinom erhöhen (prospektiv randomisierte Multizenterstudie CAO, ARO, AIO 94)?*. Paper presented at the 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Berlin.
- Goetze, O. (1939) Die Gruppeneinteilung des Rektumkarzinoms für die Prognose der Dauerheilung und der operativen Mortalität. Bewährte Operationstypen. *Zentralblatt für Chirurgie*, 2,S. 66-100
- Göhl, J., Merkel, S., Rödel, C., & Hohenberger, W. (2003) Can neoadjuvant radiochemotherapy improve the results of multivisceral resections in advanced rectal carcinoma (cT4a). *Colorectal Disease*, 5,S. 436-441
- Ha, Y. H., Jeong, S. Y., Lim, S. B., Choi, H. S., Hong, Y. S., Chang, H. J., Kim, D. Y., Jung, K. H., & Park, J. G. (2010) Influence of preoperative chemoradiotherapy on the number of lymph nodes retrieved in rectal cancer. *Ann Surg*, 252,S. 336-340
- Halle, M., & Schoenberg, M. H. (2009) Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma. *Deutsches Arzteblatt International*, 106,S. 722-727
- Heald, R. J., Husband, E. M., & Ryall, R. D. (1982) The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*, 69,S. 613-616
- Heald, R. J., & Ryall, R. D. (1986) Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*, 1,S. 1479-1482
- Hillienhof, A. (2012) Todesursachen: Jeder Vierte stirbt an Krebs. *Dtsch Arztebl International*, 109,S. 234
- Hohenberger, W., Lahmer, G., Fietkau, R., Croner, R. S., Merkel, S., Göhl, J., & Sauer, R. (2009) Neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. *Der Chirurg*, 80,S. 294-302
- Isenmann, R., Gebhardt, H., & Dürig, M. (2012) Kolon und Rektum, in *Duale Reihe Chirurgie* von D. Henne-Bruns, (4., aktualisierte Aufl. Aufl., S. 360-399). Stuttgart Thieme.
- Kim, Y. W., Kim, N. K., Min, B. S., Lee, K. Y., Sohn, S. K., & Cho, C. H. (2009) The influence of the number of retrieved lymph nodes on staging and survival in patients with

- stage II and III rectal cancer undergoing tumor-specific mesorectal excision. *Ann Surg*, 249,S. 965-972
- Koushik, A., Hunter, D. J., Spiegelman, D., Beeson, W. L., van den Brandt, P. A., Buring, J. E., Calle, E. E., Cho, E., Fraser, G. E., Freudenheim, J. L., Fuchs, C. S., Giovannucci, E. L., Goldbohm, R. A., Harnack, L., Jacobs, D. R., Jr., Kato, I., Krogh, V., Larsson, S. C., Leitzmann, M. F., Marshall, J. R., McCullough, M. L., Miller, A. B., Pietinen, P., Rohan, T. E., Schatzkin, A., Sieri, S., Virtanen, M. J., Wolk, A., Zeleniuch-Jacquotte, A., Zhang, S. M., & Smith-Warner, S. A. (2007) Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*, 99,S. 1471-1483
- Krebs in Deutschland 2009/2010. (2013) (Vol. 9. Ausgabe). Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).
- Kuremsky, J. G., Tepper, J. E., & McLeod, H. L. (2009) Biomarkers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 74,S. 673-688
- Leite, J. S., Martins, S. C., Oliveira, J., Cunha, M. F., & Castro-Sousa, F. (2011) Clinical significance of macroscopic completeness of mesorectal resection in rectal cancer. *Colorectal Dis*, 13,S. 381-386
- Li, T., Leong, M. H., Harms, B., Kennedy, G., & Chen, L. (2013) MicroRNA-21 as a potential colon and rectal cancer biomarker. *World J Gastroenterol*, 19,S. 5615-5621
- Markowitz, S. D., & Bertagnolli, M. M. (2009) Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 361,S. 2449-2460
- Marusch, F., Ptok, H., Sahm, M., Schmidt, U., Ridwelski, K., Gastinger, I., & Lippert, H. (2011) Endorectal ultrasound in rectal carcinoma ? do the literature results really correspond to the realities of routine clinical care? *Endoscopy*, 43,S. 425-431
- Matzel, K. E., Merkel, S., & Hohenberger, W. (2003) Lokale Therapieprinzipien beim Rektumkarzinom. *Der Chirurg*, 74,S. 897-904
- Merkel, S. (2002) Prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas: comment. *Int J Colorectal Dis*, 17,S. 200-201
- Merkel, S., Meyer, T., Gohl, J., & Hohenberger, W. (2002) Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 28,S. 716-722
- Miura, K., Ishida, K., Fujibuchi, W., Ito, A., Niikura, H., Ogawa, H., & Sasaki, I. (2012) Differentiating rectal carcinoma by an immunohistological analysis of carcinomas of pelvic organs based on the NCBI Literature Survey and the Human Protein Atlas database. *Surg Today*, 42,S. 515-525
- Montedori, A., Cirocchi, R., Farinella, E., Sciannone, F., & Abraha, I. (2010) Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *The Cochrane Library*,S. CD006878
- Nagtegaal, I. D., & Quirke, P. (2008) What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*, 26,S. 303-312
- Nagtegaal, I. D., van de Velde, C. J., Marijnen, C. A., van Krieken, J. H., & Quirke, P. (2005) Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol*, 23,S. 9257-9264
- Nagtegaal, I. D., van de Velde, C. J., van der Worp, E., Kapiteijn, E., Quirke, P., & van Krieken, J. H. (2002) Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol*, 20,S. 1729-1734

- Ning, Y., Wang, L., & Giovannucci, E. L. (2010) A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*, 11, S. 19-30
- Nowossadeck, S., & Nowossadeck, E. (2011). Krankheitsspektrum und Sterblichkeit im Alter *Report Altersdaten 1-2/2011*. Berlin: Deutsches Zentrum für Altersfragen.
- Pox, C., Aretz, S., Bischoff, S. C., Graeven, U., Hass, M., Heußner, P., Hohenberger, W., Holstege, A., Hübner, J., Kolligs, F., Kreis, M., Lux, P., Ockenga, J., Porschen, R., Post, S., Rahner, N., Reinacher-Schick, A., Riemann, J. F., Sauer, R., Sieg, A., Scheppach, W., W. Schmitt, Schmoll, H.-J., Schulmann, K., Tannapfel, A., & Schmiegel, W. (2013). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-0070L, . Stand 12.01.2015: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html>, Leitlinienprogramm Onkologie
- Ptok, H., Gastinger, I., & Lippert, H. (2012) Lokale Diagnostik beim Rektumkarzinom. *Der Chirurg*, 83, S. 448-451
- Qiu, H.-B., Zhang, L.-Y., Li, Y.-F., Zhou, Z.-W., Keshari, R., & Xu, R.-H. (2011) Ratio of Metastatic To Resected Lymph Nodes Enhances To Predict Survival In Patients With Stage III Colorectal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 18, S. 1568-1574
- Rödel, C., Martus, P., Papadoupoulos, T., Fuzesi, L., Klimpfing, M., Fietkau, R., Liersch, T., Hohenberger, W., Raab, R., Sauer, R., & Wittekind, C. (2005) Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*, 23, S. 8688-8696
- Rödel, C., & Sauer, R. (2007) Integration of novel agents into combined-modality treatment for rectal cancer patients. *Strahlenther Onkol*, 183, S. 227-235
- Saß, A.-C., & Starker, A. (2013) Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 56, S. 858-867
- Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rodel, C., Wittekind, C., Fietkau, R., Martus, P., Tschmelitsch, J., Hager, E., Hess, C. F., Karstens, J. H., Liersch, T., Schmidberger, H., & Raab, R. (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 351, S. 1731-1740
- Sauer, R., Fietkau, R., Wittekind, C., Rodel, C., Martus, P., Hohenberger, W., Tschmelitsch, J., Sabitzer, H., Karstens, J. H., Becker, H., Hess, C., & Raab, R. (2003) Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis*, 5, S. 406-415
- Scabini, S., & Ferrando, V. (2012) Number of lymph nodes after neoadjuvant therapy for rectal cancer: How many are needed? *World J Gastrointest Surg*, 4, S. 32-35
- Schäfer, A. O., Langer, M., & Baumann, T. (2012) Bedeutung der Schnittbildverfahren für das Staging des Rektumkarzinoms. *Der Chirurg*, 83, S. 439-447
- Schulte, E. (2010) Rektum und Analkanal, in *Duale Reihe Anatomie* von G. Aumüller, W. Schmidt, G. Aust, F. Schmitz, A. Doll, E. Schulte, J. Engele, K. Spanel-Borowski, J. Kirsch, W. Wolff, S. Mense, L. J. Wurzinger, D. Reißig, H.-G. Zilch & J. Salvetter, (10. Aufl., S. 640-650). Stuttgart Thieme Verlag.
- Schwenk, W., Haase, O., Neudecker, J., & Müller, J. M. (2005) Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *The Cochrane Library*
- Schwenk, W., Raue, W., Haase, O., Junghans, T., & Müller, J. M. (2004) „Fast-track-Kolonchirurgie“. *Der Chirurg*, 75, S. 508-514
- Shi, Q., Andre, T., Grothey, A., Yothers, G., Hamilton, S. R., Bot, B. M., Haller, D. G., Van Cutsem, E., Twelves, C., & Benedetti, J. K. (2013) Comparison of Outcomes After Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy for Stages II and III Colon Cancer Between

- 1978 to 1995 and 1996 to 2007: Evidence of Stage Migration From the ACCENT Database. *Journal of clinical oncology*, 31,S. 3656-3663
- Sinha, R., Peters, U., Cross, A. J., Kulldorff, M., Weissfeld, J. L., Pinsky, P. F., Rothman, N., & Hayes, R. B. (2005) Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma. *Cancer Res*, 65,S. 8034-8041
- Swain, C. (1983) A fourteenth-century description of rectal cancer. *World Journal of Surgery*, 7,S. 304-307
- Tannapfel, A., Neid, M., Aust, D., & Baretton, G. (2010) Entstehung kolorektaler Karzinome: Unterschiedliche Wege und Vorstufen – differenzierte Nomenklatur. *Dtsch Arztebl International*, 107,S. 760-766
- Thasler, W., Neumann, J., Kolligs, F., Gross, M., Michl, G., Engel, J., & Manapov, F. (2013) Rektumkarzinome, in *Manual Gastrointestinale Tumoren* von C. Bruns, (9., überarb. Aufl. Aufl., S. 212 - 238). München Tumorzentrum München.
- Welsch, U., Deller, T., & Kummer, W. (2010). *Lehrbuch Histologie* (4. Aufl.) München, Elsevier GmbH.
- Westhues, H., & Papp, H. (1930) Zehn Jahre Rektumchirurgie unter Graser. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 229,S. 216-228
- Willis, S., & Schumpelick, V. (2004) Rekonstruktion nach Rektumresektion. *Der Chirurg*, 75,S. 13-20
- Willis, S., & Schumpelick, V. (2010) Rektumkarzinome, in *Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie* von J. Siewert, (3. Aufl. Aufl., S. 714-732). Berlin [u.a.] Springer Verlag.
- Wittekind, C. (2013). *TNM-Supplement Erläuterungen zur einheitlichen Anwendung* (4. Aufl. Aufl.) Weinheim, Wiley-Blackwell.

10 Danksagung

Allen voran möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Jürgen Roder sowohl für das zur Verfügung stellen der Fragestellung, als auch für seine Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas herzlich bedanken.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Dr. Ulf Clauer und Frau Dr. Jana Schäfer für die Betreuung und die Unterstützung hinsichtlich der Gewinnung der Daten.

Mein Dank gilt auch dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München (Direktor: Professor Dr. Kuhn) für die Beratung zur statistischen Auswertung meiner Daten durch Frau Lynne Cresswell.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Hans-Ulrich Rueß, der mein Interesse für die Gastroenterologie geweckt hat, und Herrn Dr. Karl-Bernhard Silber, für die grammatikalischen Hilfestellungen.

Zu guter Letzt will ich mich bei meiner Familie Dieter, Christa und Anna Schwibach, bei meinem Patenonkel Herrn Dr. Wolfgang Schneider und ganz besonders bei meiner Freundin Sarah Straub bedanken. Ohne ihre Begleitung in der oft schwierigen Zeit wäre mir diese Arbeit unmöglich gewesen.