


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

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

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



**Ergebnisse der chirurgischen Therapie bei onkologischen Kolonresektionen der Jahre  
2002 bis 2006 beim Kolonkarzinom an der Universität des Saarlandes**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2011

vorgelegt von Albina Waldmann

geb. am 10.05.1981 in Kurgan-Tjube

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>7</b>
<b>1.1</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>7</b>
<b>1.2</b>	<b>Summary</b> .....	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Epidemiologie und Klassifikation des Kolonkarzinoms</b> .....	<b>13</b>
<b>2.2</b>	<b>Adenom- Karzinom-Sequenz und Tumorgenese</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Hereditäre Formen des Kolonkarzinoms</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4</b>	<b>Prävention</b> .....	<b>20</b>
<b>2.5</b>	<b>Diagnostik und Staging</b> .....	<b>22</b>
<b>2.6</b>	<b>Anatomische Gegebenheiten</b> .....	<b>24</b>
<b>2.7</b>	<b>TNM Klassifikation beim Kolonkarzinom</b> .....	<b>25</b>
<b>2.8</b>	<b>Chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms/Stellenwert der Lymphadenektomie</b>	<b>29</b>
<b>2.9</b>	<b>Fast-track-Konzept</b> .....	<b>35</b>
<b>2.10</b>	<b>Aktueller Stand der Chemotherapie beim Kolonkarzinom</b> .....	<b>36</b>
<b>2.11</b>	<b>Lokalrezidivrate beim Kolonkarzinom</b> .....	<b>39</b>
<b>2.12</b>	<b>Langzeitüberleben und Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben</b> .....	<b>40</b>
<b>2.13</b>	<b>Nachsorgeempfehlung beim Kolonkarzinom</b> .....	<b>41</b>
<b>2.14</b>	<b>Komplikationen nach Kolonresektion</b> .....	<b>43</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK</b> .....	<b>45</b>
<b>3.1</b>	<b>Studiendesign</b> .....	<b>45</b>
<b>3.2</b>	<b>Statistische Analysen</b> .....	<b>46</b>

<b>3.3</b>	<b>Definitionen .....</b>	<b>46</b>
<b>3.4</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>47</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>49</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>49</b>
<b>4.2</b>	<b>Präoperative Parameter .....</b>	<b>54</b>
<b>4.3</b>	<b>Intraoperative Parameter .....</b>	<b>59</b>
<b>4.4</b>	<b>Postoperativer Verlauf .....</b>	<b>67</b>
<b>4.5</b>	<b>Nachsorge im Verlauf .....</b>	<b>73</b>
<b>4.6</b>	<b>Kaplan-Meier Überlebenszeitanalysen im eigenen Kollektiv.....</b>	<b>75</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>83</b>
<b>5.1</b>	<b>Patientengut .....</b>	<b>83</b>
<b>5.2</b>	<b>Stationäre Aufenthaltsdauer.....</b>	<b>83</b>
<b>5.3</b>	<b>Präoperative Parameter .....</b>	<b>84</b>
<b>5.4</b>	<b>Intraoperative Parameter .....</b>	<b>85</b>
<b>5.5</b>	<b>Postoperativer Verlauf .....</b>	<b>88</b>
<b>5.6</b>	<b>Tumorstadien.....</b>	<b>91</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>94</b>
<b>7</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>114</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>115</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>116</b>
<b>9.1</b>	<b>Nachsorgebogen.....</b>	<b>116</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Uniklinik-interne Grenzwerte für CEA .....	23
Tabelle 2: Gefäßversorgung des Kolons.....	24
Tabelle 3: T-Stadium des kolorektalen Karzinoms .....	26
Tabelle 4: N-Stadium des kolorektalen Karzinoms.....	27
Tabelle 5: M-Stadium des kolorektalen Karzinoms .....	27
Tabelle 6: R-Stadium.....	28
Tabelle 7: Grading .....	28
Tabelle 8: Übersicht der UICC-Stadien.....	29
Tabelle 9: Stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensraten nach kurativer Resektion von Kolon- und Rektumkarzinomen .....	40
Tabelle 10: Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Kolonkarzinom: UICC-Stadium II bis III.....	42
Tabelle 11: Postoperative Komplikationen einer Multizenterstudie.....	44
Tabelle 12: ASA-Klassifikation.....	46
Tabelle 13: Body-Mass-Index.....	47
Tabelle 14: UICC-Stadien im Patientengut .....	50
Tabelle 15: Abhängigkeit des N + und M + Stadiums vom T-Stadium .....	51
Tabelle 16: Abhängigkeit der N-Stadien von Anzahl der präparierten Lymphknoten.....	51
Tabelle 17: Anteil der Komorbidität im Gesamtkollektiv.....	53
Tabelle 18: ASA-Verteilung im Gesamtkollektiv .....	54
Tabelle 19: BMI-Verteilung im Gesamtkollektiv .....	55
Tabelle 20: Fortgeschrittene Stadien in Abhängigkeit von Symptomen .....	56
Tabelle 21: UICC-Stadien in Abhängigkeit von Symptomen.....	56
Tabelle 22: Verteilung der symptomatischen Befunde zu den T-Stadien .....	56
Tabelle 23: Verteilung der symptomatischen Befunde zum nodalen Befall .....	57
Tabelle 24: Verteilung der symptomatischen Befunde zur Metastasierung .....	57
Tabelle 25: Häufigkeit des Kolon-Kontrasteinlaufs zu T-Stadien im Patientengut .....	58
Tabelle 26: Verhältnis der Tumormarker zum Normwert in Abhängigkeit zum UICC-Stadium .....	58
Tabelle 27: Tumormarker in Abhängigkeit vom UICC-Stadium im Patientengut .....	59
Tabelle 28: OP-Dauer und Blutverlust in Abhängigkeit vom Status des Operateurs .....	60
Tabelle 29: Durchgeführte Operationsverfahren im Patientengut .....	60
Tabelle 30: Verteilung der protektiven Stomaanlage.....	62
Tabelle 31: Perioperative Parameter in Abhängigkeit vom Status des Operateurs .....	63
Tabelle 32: Verteilung des Status des Operateurs zu Operationsverfahren.....	64
Tabelle 33: Intraoperativer Blutverlust und Volumenersatz in Abhängigkeit vom Resektionsverfahren.....	65
Tabelle 34: Intraoperative Transfusion im Patientengut .....	67

Tabelle 35: Aufenthalt auf Intensivstation.....	67
Tabelle 36: Intensivaufenthalt in Abhängigkeit vom Operationsverfahren.....	68
Tabelle 37: Postoperative Transfusion im Patientengut.....	69
Tabelle 38: Verhältnis der PDK-Anlage vom Operationsjahr .....	69
Tabelle 39: Mittlere Dauer des Kostaufbaus in Abhängigkeit vom Operationsjahr .....	70
Tabelle 40: Postoperative Komplikationen im Patientgut.....	71
Tabelle 41: Merkmale der perioperativ verstorbenen Patienten .....	72
Tabelle 42: Nachsorgeuntersuchungen im Patientengut .....	73
Tabelle 43: Nachsorge im Verlauf in Abhängigkeit von den UICC-Stadien .....	74
Tabelle 44: Rezidivlokalisierung im Patientengut.....	74
Tabelle 45: 5-Jahres-Überlebensrate im eigenen Kollektiv in Abhängigkeit vom UICC-Stadium.....	75
Tabelle 46: Anastomoseninsuffizienzraten im Literaturvergleich.....	89
Tabelle 47: UICC-Stadieneinteilung im Literaturvergleich.....	91
Tabelle 48: 5-Jahresüberleben im Literaturvergleich.....	93

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Adenom-Karzinom-Sequenz.....	15
Abbildung 2: Hemikolektomie rechts.....	30
Abbildung 3: Erweiterte Hemikolektomie rechts.....	31
Abbildung 4: Erweiterte Hemikolektomie links.....	32
Abbildung 5: Hemikolektomie links.....	32
Abbildung 6: Altersverteilung im Gesamtkollektiv .....	49
Abbildung 7: Lokalisation Ersttumor im Gesamtkollektiv .....	50
Abbildung 8: Lymphknotenratio der positiven N-Stadien.....	52
Abbildung 9: Grading-Verteilung im eigenen Kollektiv .....	52
Abbildung 10: Status des Operateurs.....	63
Abbildung 11: Korrelation zwischen OP-Dauer und intraoperativem Blutverlust .....	66
Abbildung 12: Korrelation zwischen intraoperativem Volumen und OP-Dauer .....	66
Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom UICC-Stadium.....	75
Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom N-Stadium.....	76
Abbildung 15: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der empfohlenen Lymphknoten- Ausbeute im Gesamtkollektiv .....	76
Abbildung 16: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der empfohlenen Lymphknoten- Ausbeute bei nodal positiven Patienten.....	77
Abbildung 17: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von der Lymphknoten-Ratio .....	78
Abbildung 18: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom M-Stadium .....	78
Abbildung 19: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit eines Rezidivs .....	79
Abbildung 20: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von der Anwendung einer multiviszeralen Resektion .....	80
Abbildung 21: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	80
Abbildung 22: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von der Symptomatik.....	81
Abbildung 23: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse: Chemotherapie bei UICC III und IV .....	82
Abbildung 24: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen .....	82
Abbildung 25: Letalitätsrate im Literaturvergleich .....	91

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung

Das Kolonkarzinom gehört zu den häufigsten Tumoren in den westlichen Industrienationen. In Deutschland ist das kolorektale Karzinom mittlerweile für beide Geschlechter die zweithäufigste Krebserkrankung [62].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine kritische Erfassung und Leistungskontrolle der chirurgischen Therapie des Kolonkarzinoms an der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar. Die Daten aus dieser Erhebung haben mit dazu beigetragen, dass sich die Klinik seit Anfang 2010 zertifiziertes Zentrum für kolorektale Chirurgie nennen darf. Neben der Qualitätssicherung und Zertifizierung diente die Arbeit als Basis zur Erstellung einer kolorektalen Datenbank, die in den folgenden Jahren gepflegt und fortgeführt werden soll.

Die Grundlage dieser Studie war eine retrospektive und offene Datenanalyse von 391 Patienten, die zwischen Januar 2002 und Dezember 2006 aufgrund eines Kolonkarzinoms an der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes operiert wurden. Sie beinhaltete neben der Untersuchung des perioperativen Verlaufs ebenso die Tumornachsorge zur Beurteilung des Langzeitverlaufs.

Im Patientengut fanden sich 158 (40,4 %) Frauen und 233 (59,6 %) Männer im Alter von 29 bis 92 Jahren. Der Altersdurchschnitt betrug insgesamt  $67,5 \pm 0,5$  Jahre. Das mediane Alter lag bei 68,2 Jahren. Bezüglich der Tumorstadien nach UICC präsentierte sich folgende Verteilung: das UICC-Stadium 0 präsentierte sich bei 1,6 %, UICC-Stadium I hatten 20,2 %, UICC-Stadium II zeigten 30,1 %, UICC-Stadium III wiesen 25,1 % auf und UICC-Stadium IV ergab sich bei 23,0 %. Bei 6,4 % des Kollektivs ( $n = 25$ ) konnte aufgrund fehlender Angaben oder fehlenden Tumornachweises keine Einteilung nach UICC erfolgen. Die Tumore zeigten im Kolon folgende Lokalisationsverteilungen: Der größte Anteil fand sich mit 47,3 % im Colon sigmoideum, gefolgt vom Colon ascendens mit 29,9 % und Coecum mit 11,8 %. Der Rest des Kolons wies eine geringere Manifestationsrate auf: Colon transversum 7,7 %, Colon descendens 5,6 %, rechte Flexur 4,1 %, linke Flexur 2,8 %, sowie Appendix 0,8 %. Der Differenzierungsgrad ergab lediglich bei 1,7 % aller Patienten ein gut differenziertes Karzinom mit G1. Die Mehrzahl der Patienten, nämlich 69,6 %, hatte ein Karzinom mit einem mittleren Differenzierungsgrad G2. Ein schlecht differenziertes Karzinom G3 wurde bei 28,7 % der Patienten bestimmt. Bezüglich der chirurgischen Radikalität

wurde im Patientengut in 97,7 % entsprechend R0 reseziert. Lediglich in 1,3 % zeigte sich ein mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor (R1) und in 1,0 % ein makroskopisch nachweisbarer Residualtumor (R2).

Die stationäre Aufenthaltsdauer betrug durchschnittlich  $16 \pm 0,7$  [2 – 173] Tage. Die mediane stationäre Verweildauer lag bei 13 Tagen. Die Komorbidität der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation 74,4 % bezüglich mindestens einer Begleiterkrankung. Den Hauptanteil machten dabei kardiovaskuläre Krankheiten aus, wie zum Beispiel arterielle Hypertonie oder koronare Herzkrankheit. Bei 13,4 % der Patienten waren mindestens drei und mehr zusätzliche Erkrankungen bekannt.

Als präoperative Diagnostik wurde zu 93,1 % eine Koloskopie durchgeführt, dabei stellte sich bei 90,4 % der Probeexzisionen in der histopathologischen Aufarbeitung ein Karzinom heraus. Als anderweitige präoperative Untersuchungen kamen in 13,8 % ein Kolon-Kontrasteinlauf, in 59,3 % eine Computertomographie des Abdomens und in 48,1 % die Tumormarker CEA und CA 19-9 zum Tragen.

Bezüglich des intraoperativen Verlaufs wurden unter anderem die Operationsverfahren analysiert. Das am häufigsten durchgeführte Verfahren war die Hemikolektomie rechts mit 35,5 %, gefolgt von der Sigmaresektion mit 17,6 %, der Hemikolektomie links mit 16,6 % und der anterioren Resektion mit 14,3 %. Eine multiviszzerale Resektion wurde bei 17,6 % der Patienten (n = 69) durchgeführt. Andere Verfahren kamen seltener zu Einsatz.

Postoperativ wurden 74,9 % der Patienten im Durchschnitt für  $2,2 \pm 0,4$  [1 – 121] Tage auf der Intensivstation beobachtet. Der mediane Intensivaufenthalt betrug einen Tag. Der perioperativ gelegte Periduralkatheter diente 57,5 % der Patienten im Durchschnitt für  $4,2 \pm 0,1$  [1 – 11] Tage der Schmerztherapie. Die mediane Dauer für die Nutzung des Periduralkatheters betrug 4,0 Tage. Unter den postoperativen Komplikationen, die insgesamt 30,9 % ausmachten, wurde ein besonderes Augenmerk auf die Anastomoseninsuffizienz gelegt, da sie weit reichende Folgen für den Patienten und den postoperativen Behandlungsablauf hat. Die Rate im eigenen Patientengut ist relativ gering und mit 2,4 % im Vergleich zu anderen Publikationen eher im unteren Bereich zu sehen. Eine ebenso niedrige Rate von 2,3 % wurde für die perioperative Letalität ermittelt, die innerhalb von 30 Tagen nach chirurgischer Intervention definiert wurde.

Zum Zeitpunkt der histopathologischen Aufarbeitung ergab sich in 8,8 % ein T<sub>4</sub>-Stadium, in 41,1 % ein positiver nodaler Befall und in 23,0 % eine Fernmetastasierung. Die weitere postoperative Therapie richtete sich vor allem nach dem postoperativen histopathologischen Tumorstaging. In unserem Kollektiv wurde zu 39,7 % eine adjuvante Chemotherapie durch-

geführt. Im UICC-Stadium III und IV erhielten insgesamt 80,4 % der Patienten eine Chemotherapie. Im weiteren Verlauf entwickelten 26,8 % aller Patienten ein Rezidiv, welches sich in 20,4 % als Lebermetastase manifestierte. Eine Peritonealkarzinose wurde bei 4,1 % der Patienten bereits zum Diagnosezeitpunkt und in weiteren 2,6% im Verlauf der Nachsorge festgestellt.

Das mediane Nachsorgeintervall der lebenden Patienten betrug 30,3 [0,2 – 70,1] Monate.

In unserem Patientengut ergab sich eine Gesamtüberlebensrate von 77 % zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge, welche Ende Mai 2008 stattfand. Überblickend zeigte sich für das UICC-Stadium I eine Gesamtüberlebensrate von 95 %, für das UICC-Stadium II von 84 %, für das UICC-Stadium III von 76 % und für das UICC-Stadium IV von 49 %.

Die onkologischen Ergebnisse dieser Studie einschließlich der Verteilung der Stadien und der Lokalisation ist vergleichbar mit der internationalen Literatur. Diese Untersuchung zeigt im Vergleich zu anderen Studien eine Verbesserung der Kurzzeitergebnisse und gleich gute Langzeitergebnisse bei Patienten mit Kolonkarzinom. Dies ist sowohl auf eine Optimierung der chirurgischen Techniken und Operationsstrategien als auch auf Erkenntnisse intensiver Studienaktivitäten im Bereich der internistischen Onkologie zurückzuführen. In den letzten Jahren konnte unter anderem durch die Einführung neuer Chemotherapeutika und zielgerichteter Substanzen die Anzahl kurativer Resektionen von Lebermetastasen erhöht und das mediane Überleben der Patienten verlängert werden.

## 1.2 Summary

### **Results of surgical therapy for oncological colon resections of the years 2002 to 2006 in colon cancer at the University of the Saarland**

Colon cancer is the most common tumors in the Western industrial nations. In Germany, the colorectal cancer for both sexes is now the second most common cancer [62].

The aim of this work is a critical acquisition and performance control of the surgical treatment of colon cancer at the Department of General Surgery, Visceral, Vascular and Pediatric Surgery at the University Hospital of Saarland in Homburg / Saar. Based on data from this survey the hospital may be called certified center for colorectal surgery since early 2010. In addition to quality assurance and certification, the work served as the basis for the creation of a colorectal database to be maintained and continued in subsequent years.

The basis of this study was a retrospective and open data analysis of 391 patients, who were operated due to colon cancer at the Department of General Surgery, Visceral, Vascular and Pediatric Surgery at the University Hospital of Saarland between January 2002 and December 2006. It contained, beside the exploration of the perioperative course as well as cancer follow-up care to evaluate the long term course.

In the patient population there were 158 (40.4 %) women and 233 (59.6 %) men at the age from 29 till 92 years. The average age accounted for a total of  $67.5 \pm 0.5$  years. The median age was 68.2 years.

Regarding the tumor stage according to UICC presented the following distribution: UICC-stage 0 presented at 1.6 %, UICC-stage I had 20.2 %, UICC-stage II showed 30.1 %, UICC stage III offered 25.1 % and UICC-stage IV resulted in 23.0 %. 6.4 % of the collective ( $n = 25$ ) could not be classified according to UICC due to missing data or lack of evidence of tumor. The tumors showed in the colon following localization distributions: The largest proportion was found with 47.3 % in the sigmoid colon, followed by the ascending colon with 19.9 % and cecum with 11.8 %. The rest of the colon offered a lower manifestation ratio: 7.7 % transverse colon, descending colon 5.6 %, hepatic flexure 4.1 %, splenic flexure 2.8 % and Appendix 0.8 %. The degree of differentiation showed only 1.7 % of all patients with a good differentiated carcinoma G1. The majority of patients, namely 69.6 %, had a cancer with an average grade of differentiation G2. A poorly differentiated carcinoma of G3 was determined in 28.7 % patients. Regarding the surgical resection in the patient population the tumor was radically removed in 97.7 %, corresponding to R0. In only

1.3 % showed a microscopically detectable residual tumor (R1) and 1.0 % in a macroscopically detectable residual tumor (R2).

The average hospital stay was  $16 \pm 0.7$  [2 – 173] days. The median hospital stay was 13 days. The comorbidity of the patients at the time of surgery amounted to 74.4 % for at least about an accompanying disease. The majority made it from cardiovascular diseases, such as arterial hypertension or coronary heart disease. In 13.4 % of patients were known at least three or more additional diseases.

As a preoperative diagnosis was carried out a colonoscopy in 93.1 %, it turned out to be a carcinoma in 90.4 % of sample biopsies in the histopathological exploration. As other preoperative investigations appeared in 13.8 % a colon contrast enema, in 59.3 % a computerized tomography of the abdomen and in 48.1 % of the tumor markers CEA and CA 19-9 to sustain.

Regarding the intraoperative course were analyzed amongst others the surgical procedure. The most frequently performed procedure was right hemicolectomy with 35.5 %, followed by the resection of the sigmoid with 17.6 %, the left hemicolectomy with 16.6 % and the anterior resection with 14.3 %. A multi-visceral resection was performed in 17.6 % of patients (n = 69). Other methods were less likely to use.

Postoperatively 74.9% of patients were observed in intensive care unit on average for  $2.2 \pm 0.4$  [1 – 121] days. The median ICU stay was one day. Epidural catheter laid perioperative conducted to pain treatment for 57.5 % of patients on average for  $4.2 \pm 0.1$  [1 - 11] days. The median duration of the use of epidural catheters was 4.0 days. Among the postoperative complications, which together accounted for 30.9 %, a special attention was paid to the anastomotic leakage because it has far-reaching consequences for the patient and the postoperative course of treatment. The rate in our patient population is relatively small and with 2.4 % more in the lower area compared to other publications. An equally low rate of 2.3 % was established for the perioperative mortality, defined within 30 days after surgical intervention.

A T<sub>4</sub>-stage resulted in 8.8 %, a positive nodal involvement in 41.1 % and metastases in 23.0 % at the time of the histopathological work-up. The further postoperative therapy directed primarily to the postoperative histopathological tumor staging. In this cohort was conducted to 39.7 % of adjuvant chemotherapy. In UICC stage III and IV a total of 80.4 % of patients received undergoing chemotherapy. 26.8 % of all patients developed recurrence in the further course, which manifested itself in 20.4 % as liver metastasis. A peritoneal

carcinomatosis was found in 4.1 % of patients at the time of diagnosis and a further 2.6 % during the follow-up.

The median follow-up interval for surviving patients was 30.3 [0.2 - 70.1] months. In our study provided an overall survival rate of 77 % showed at the time of last follow-up, which took place in late May 2008. Looking on the UICC stage I overall survival rate accounted for 95 %, UICC stage II for 84 %, UICC stage III for 76 % and UICC stage IV for 49 %.

The oncological results of this study, including the distribution of stages and the localization is comparable with the international literature. This study shows in comparison to other studies to improve the short-term results and equally good long-term outcomes in patients with colon cancer. This is due both to an optimization of surgical techniques and surgical strategies as well as knowledge of intensive study activities in the field of internal medical oncology. Including the introduction of new chemotherapy drugs and targeted substances, the rate of curative resection of liver metastases could be increased and median survival of patients could be extended in recent years.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Epidemiologie und Klassifikation des Kolonkarzinoms**

#### **2.1.1 Epidemiologie**

Das Kolonkarzinom gehört zu den häufigsten Tumoren in den westlichen Industrienationen. Weltweit ist es der vierthäufigste solide Tumor [66]. In den USA werden kolorektale Karzinome bezüglich Inzidenz und Mortalität für 2007 als dritthäufigste Krebserkrankung geschätzt. Das kolorektale Karzinom ist mittlerweile für beide Geschlechter die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland bei steigender Inzidenz. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland wird für Männer und Frauen zusammen auf über 70.000 geschätzt. Kolorektale Karzinome stehen bei Männern mit einer Häufigkeit von 16,3 % aller Krebserkrankungen an zweiter Stelle nach dem Prostatakarzinom (22,3 %) und bereits vor dem Bronchialkarzinom (14,9 %). Der Anteil des kolorektalen Karzinoms bei Frauen beträgt 17,4 %, welches damit ebenfalls an zweiter Stelle nach dem Mammakarzinom (26,8 %) steht [62].

Beide Geschlechter sind annähernd gleich häufig betroffen. Der Manifestationsgipfel des kolorektalen Karzinoms liegt im 6. und 7. Lebensjahrzehnt [15, 114, 119, 128, 188], nur 5 % werden vor dem 45. Lebensjahr diagnostiziert. Nach dem 50. Lebensjahr steigt die Häufigkeit sprunghaft um den Faktor 10 an. Männer erkranken im Mittel mit 69, Frauen mit 75 Jahren – also vergleichsweise spät [62]. Hereditäre Formen des kolorektalen Karzinoms können sich jedoch wesentlich früher manifestieren [147].

#### **2.1.2 Klassifikation**

Das makroskopische Erscheinungsbild kolorektaler Karzinome äußert sich vielgestaltig. Es können folgende Formen unterschieden werden: polypös wachsende, geschwürig zerfallende und diffus infiltrierende szirrhöse Karzinome. Histologisch sind fast 90 % aller Kolonkarzinome Adenokarzinome, gefolgt von muzinösen (= schleimbildenden) Adenokarzinomen (5-10%) [124]. Seltener kommen Plattenepithel-, Siegelringzell-, undifferenzierte, kleinzellige Karzinome, Karzinoide, Lymphome und Sarkome als histologische Raritäten vor [6]. Diagnostik, Prognose und therapeutische Maßnahmen unterscheiden sich je nach histologischem Typ zum Teil grundlegend [103]. Die in dieser Arbeit beschriebenen Entitäten beziehen sich nur auf das Adenokarzinom des Kolons.

Die einzelnen Abschnitte des Kolons sind nicht gleich häufig betroffen [128, 140, 211]. 60 % der Tumore befinden sich im linken Anteil des Dickdarms, jenseits der linken

Kolonflexur und 25 % im Caecum. Der Rest verteilt sich auf die übrigen Darmabschnitte [151].

Kolonkarzinome zeigen einen Rechts-shift, was bedeutet, dass der Anteil der Caecum- und Colon ascendens Karzinome gestiegen ist [119]. Manche Autoren postulieren, es läge wahrscheinlich kein wahrer Rechts-shift im Sinne einer Inzidenzzunahme vor, sondern lediglich eine Verschiebung des Verhältnisses zwischen distalen und proximalen Kolonkarzinomen zu Gunsten der proximalen [153]. Gründe dafür können das Altern der Bevölkerung [54, 57], Veränderungen des Lebensstils und die häufigere Durchführung einer Vorsorge-Koloskopie sein [196]. Benedix et al. veröffentlichten in ihrer Arbeit, dass die Patienten mit rechtsseitigem Kolonkarzinom statistisch signifikant älter waren, zudem waren häufiger Frauen und mit Patienten mit einer höheren Rate an Komorbiditäten betroffen [26]. In Japan wurde eine Inzidenzzunahme der villösen, flachen Frühformen und eine verhältnismäßige Zunahme von fortgeschrittenen Karzinomen im rechten Hemikolon mit steigendem Lebensalter festgestellt [145]. Jedoch wurden auch bei jüngeren Patienten (< 45 Jahre) speziell mit familiärer Prädisposition gehäuft rechtsseitige Kolonkarzinome vor allem in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert [55, 138, 147]. Im Gegensatz dazu konnte in einer kürzlich veröffentlichten chinesischen Studie im Vergleich zu westlichen Ländern kein Left-to-right-shift des kolorektalen Karzinoms festgestellt werden [19]. Die Datenlage bezüglich eines Rechts-shiftes ist demnach noch nicht klar.

## **2.2 Adenom- Karzinom-Sequenz und Tumorgenese**

Die Ätiologie kolorektaler Karzinome ist noch nicht eindeutig geklärt. Eine Kombination aus endogenen und exogenen Ursachen und Risikofaktoren werden als Auslöser diskutiert. Die wichtigsten Risikofaktoren sind hohes Alter [54] und das Vorliegen von Adenomen [37]. Weitere Risikofaktoren sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen (vor allem die Colitis ulcerosa, weniger der Morbus Crohn), familiäre genetische Vorbelastung [147, 205] (Familienmitglieder mit kolorektalem Karzinom in direkter Linie haben ein etwa dreifach erhöhtes Erkrankungsrisiko [191]) sowie genetische Syndrome, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von kolorektalen Karzinomen einhergehen (HNPCC, FAP und andere) [111]. Eine weitere Rolle spielen der Lebensstil und die Ernährung [30, 59, 64, 101, 159].

Ein Großteil der kolorektalen Karzinome entsteht in der Regel aus Adenomen auf dem Boden epithelialer Dysplasien [37, 44]. Dieses Modell der Entwicklung von bösartigen Tumoren aus gutartigen Vorstufen nennt man Adenom-Karzinom-Sequenz nach Vogelstein.

Die Adenom-Karzinom-Sequenz ist charakterisiert durch eine gestörte Regulation von Zellwachstum, Differenzierung und Zelltod auf dem Boden einer Akkumulation von genetischen Veränderungen in Tumorsuppressorgenen und Onkogenen. Dabei unterscheidet man zwei Grundmechanismen. Der „gatekeeper pathway“ entspricht einer Akkumulation von Mutationen von Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen. Der „caretaker pathway“ basiert auf einer Mutation der Mismatch-repair(mmr)-Gene, deren Aufgabe es ist, während der Replikation entstandene DNA-Fehler zu beheben. Durch Replikationsfehler kommt es zu Veränderungen in den repetitiven DNA-Sequenzen (sog. Mikrosatelliteninstabilität, MSI) [36, 147, 184].

Aufgrund des niedrigen Turnovers der Dickdarmepithelien und der relativ langen Verweildauer von kanzerogenen Noxen im Kolon besteht im Vergleich zum Dünndarm eine größere Vulnerabilität. Man konnte molekularbiologische Veränderungen identifizieren, welche die Entstehung eines Karzinoms begünstigen. Zu den molekularen Veränderungen zählen der Verlust von Tumorsuppressor-Genen (APC-Tumorsuppressorgen, DCC-Tumorsuppressorgen) und die Aktivierung von Onkogenen (K-Ras-Onkogen), sowie die Mutation des Tumorsuppressorproteins p53. Die Mutation des p53 äußert sich in den meisten Fällen durch eine erhöhte Expressivität in Karzinomzellen [166]. Das mutierte Tumorsuppressorgen p53 ist teilweise an der Regulation der Angiogenese beteiligt, da durch Austausch des mutierten Typs mit dem Wildtyp p53 eine verminderte Angiogenese bei Kolonkarzinomen festgestellt wurde [31]. Das vulnerable Epithel reagiert daher mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf schädigende Einflüsse. Folge ist eine Dysplasie, bis es schließlich über das Adenom zu einem invasiven Karzinom kommt [176].

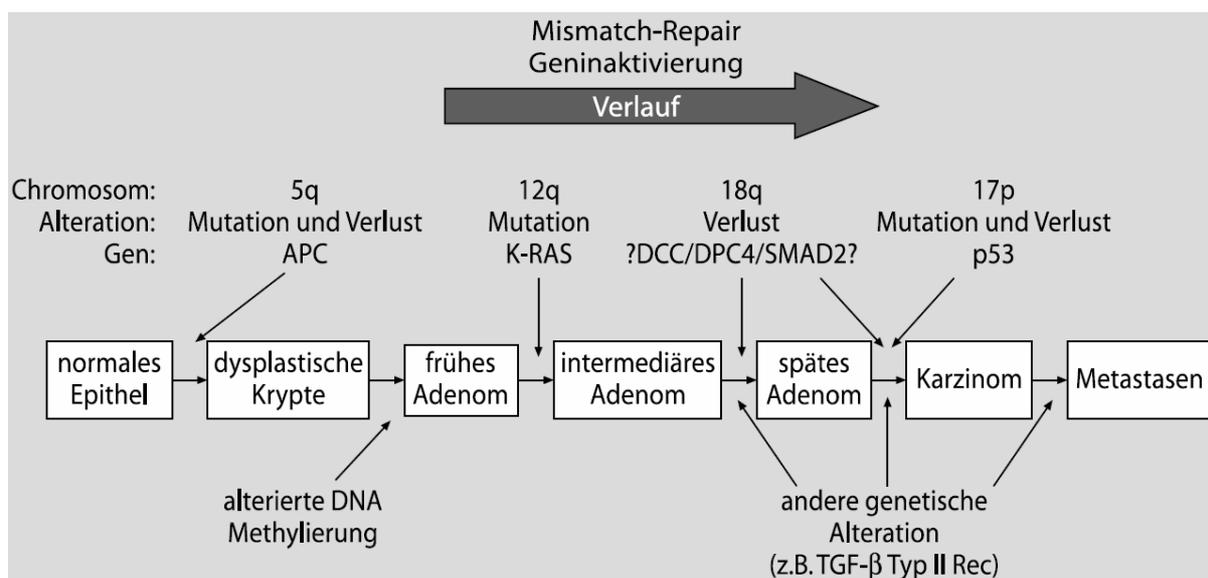


Abbildung 1: Adenom-Karzinom-Sequenz [174]

Ausschlaggebend für die Kanzerogenese sind:

**Größe** (Adenome mit einer Größe von unter einem Zentimeter entarten sehr selten)

**histologischer Typ** (bei der histologischen Untersuchung werden drei Arten von Adenomen des Dickdarms unterschieden [74, 176, 211] :

- tubuläre Adenome (75%): meist gestielt, gut differenziert, in der Regel < 2 cm, Entartungswahrscheinlichkeit < 5 %
- tubulovillöse Adenome (15%): Mischform
- villöse Adenome (10%): sitzen flächiger auf, zottige Oberfläche, meist > 2 cm Entartungswahrscheinlichkeit 15 %

**Grad der Dysplasie:** leichte – mittelgradige – schwere Dysplasie

Etwa 70 Prozent aller kolorektalen Karzinome treten spontan oder sporadisch auf, also ohne erkennbare Ursache. Man weiß heute, dass die als Präkanzerose zu wertenden Adenome bereits 10 bis 15 Jahre gewachsen sein können, bevor sie maligne entarten [184].

Beim Kolonkarzinom werden zwischen den hereditären Formen des kolorektalen Karzinoms und der familiären Häufung von Darmkrebs unterschieden. Die hereditären Formen des kolorektalen Karzinoms lassen sich mittels molekulargenetischen Tests nachweisen. Mittlerweile konnte man zeigen, dass die hereditäre Form des kolorektalen Karzinoms genetisch bedingt ist [122]. Zur hereditären Form des Kolonkarzinoms gehören der HNPCC, die FAP und andere, seltenere Darmkrebsformen [151].

Häufiger als die hereditären Formen des Kolonkarzinoms beobachtet man eine familiäre Häufung von Darmkrebs [205]. Die genetischen Ursachen dafür lassen sich noch nicht eindeutig erschließen. Man vermutet aber, dass diese Hochrisikogruppen in der Bevölkerung Genpolymorphismen aufweisen, die in Interaktion mit Umweltfaktoren zu einem erhöhten Krebsrisiko führen können. Ein Beispiel ist die N-Acetyltransferase (NAT). Sie ist beteiligt am Metabolismus heterozyklischer aromatischer Amine und polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe. Polymorphismen in den für NAT1 und NAT2 kodierenden Genen beeinflussen die Aktivität der N-Acetyltransferase und möglicherweise das Ausmaß der Risikoerhöhung bei einem hohen Verzehr roten Fleisches [61].

## 2.3 Hereditäre Formen des Kolonkarzinoms

### 2.3.1 HNPCC

Das hereditäre Non-Polyposis kolorektale Karzinom (HNPCC) ist das häufigste monogenetisch bedingte Kolonkarzinomsyndrom. Hierbei handelt es sich um eine autosomal dominant vererbliche Disposition für das kolorektale Karzinom. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt unter 50 Jahre. Es ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Karzinomen des Kolons und Rektums sowie des Endometriums, seltener auch des oberen Gastrointestinaltrakts, des hepatobiliären Systems sowie des Urogenitalsystems. Weitere Merkmale des HNPCC sind eine Lokalisation des Kolonkarzinoms proximal der linken Flexur und häufig schleimbildende, gering differenzierte Karzinome [7, 39, 123].

Als Ursache des HNPCC wurden Keimbahnmutationen in mehreren DNA-Mismatch-Reparatur-Genen identifiziert. Infolge der defekten DNA-Reparatur lässt sich im Tumorgewebe eine genetische Instabilität (Mikrosatelliteninstabilität) nachweisen [7].

Es werden zwei Präsentationsformen unterschieden [99]:

Lynch I (HNPCC I) zeigt eine Häufung kolorektaler Karzinome innerhalb von Familien ohne Assoziation mit extrakolischen Tumoren.

Lynch II (HNPCC II) ist durch eine familiäre Häufung des kolorektalen Karzinoms mit anderen Karzinomen (Endometrium, Ovar, Mamma, Pankreas, Haut, Larynx) gekennzeichnet.

Die Diagnose stützt sich auf die Familienanamnese. Hierbei müssen bestimmte Voraussetzungen, die Amsterdam-Kriterien, erfüllt sein [203].

#### Amsterdam-Kriterien I [7, 203]

Mindestens 3 Personen in einer Familie mit kolorektalem Karzinom und Erfüllung aller folgenden Kriterien:

- Einer der 3 Patienten ist ein Verwandter 1. Grades der beiden anderen Erkrankten
- Mindestens 2 aufeinander folgende Generationen betroffen
- Mindestens ein Betroffener jünger als 50 Jahre bei Karzinommanifestation
- Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP)
- Tumoren sind histopathologisch verifiziert

#### Amsterdam-Kriterien II [7, 203]

Unterpunkte wie bei Amsterdam-Kriterien I, aber hier werden auch HNPCC-assoziierte Tumore, das heißt neben kolorektalen Karzinomen auch extrakolonische Malignome, wie Karzinome des Endometriums, des Dünndarms und der ableitenden Harnwege oder des Nierenbeckens, gleichwertig berücksichtigt.

Besteht aufgrund der Stammbaumanalyse ein Verdacht auf ein HNPCC, kann man mit Hilfe von molekulargenetischen Tests die charakteristischen Genveränderungen nachweisen. Wohl haben nicht alle Familienmitglieder automatisch die Veranlagungen geerbt; sind die Genveränderungen jedoch nachweisbar, besteht ein hohes Risiko für Darmkrebs. Diejenigen Personen in der Familie, bei denen die krankheitsverursachende Genveränderung nicht gefunden wird, haben kein erhöhtes Darmkrebsrisiko. Sie sollten dann, wie jeder andere auch, an der allgemeinen Krebsvorsorge für alle teilnehmen. Mit Hilfe der so genannten Bethesda-Kriterien werden Patienten beschrieben, bei denen ein bereits entdeckter maligner Tumor auf mögliche HNPCC-typischen Genveränderungen untersucht werden sollte. Ergäben sich hierbei Hinweise auf HNPCC, wäre dies ebenso für die Familie des Patienten von großer Bedeutung: Die Familienmitglieder sollten sich dann beraten und untersuchen lassen und gegebenenfalls am intensiven Vorsorgeprogramm für HNPCC teilnehmen. Die Bethesda-Kriterien geben die Indikationen zur Durchführung einer Mikrosatelliteninstabilitätsanalyse am Tumorgewebe.

#### Bethesda-Kriterien [7, 167]

- Patienten mit Krebserkrankung in Familien, die die Amsterdam-Kriterien I/II erfüllen
- Patienten mit synchronen/metachronen Tumoren aus dem HNPCC-Spektrum
- Patienten mit kolorektalem Karzinom und Verwandte 1. Grades mit Karzinom aus dem HNPCC-Spektrum (Karzinome des Endometriums, der Ovarien, des Magens, hepatobiliären Systems, Dünndarms sowie Urothelkarzinome der ableitenden Harnwege) vor dem 45. Lebensjahr oder mit kolorektalem Adenom vor dem 45. Lebensjahr
- Patienten mit kolorektalem Karzinom oder Endometriumkarzinom vor dem 45. Lebensjahr
- Patienten mit rechtsseitigem Kolonkarzinom mit einem undifferenzierten (solid / cribriform) Zelltyp in der Histopathologie diagnostiziert vor dem 45. Lebensjahr \*
- Patienten mit kolorektalem Karzinom vom Siegelringzelltyp vor dem 45. Lebensjahr
- Patienten mit kolorektalem Adenom vor dem 40. Lebensjahr

\* Solid / cribriform – definiert als schwach differenziertes oder undifferenziertes Karzinom bestehend aus irregulären, soliden Haufen großer eosinophiler Zellen, die kleine drüsenartige Bestandteile aufweisen.

Nicht alle erstgradigen Verwandten erben das Risiko, sondern das Risiko ist 1:1. Konkret bedeutet diese Aussage, dass jedes Kind einer Person mit einer nachgewiesenen Veranlagung in den Erbanlagen ein 50 % Risiko hat, ebenfalls die Veranlagung geerbt zu haben.

### 2.3.2 FAP

Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist ein autosomal dominant vererbtes Prädispositions-Syndrom [48], das typischerweise mit der sehr frühen Entwicklung von 100–1000 adenomatösen Polypen einhergeht (alle < 1 cm im Durchmesser), welche den gesamten Dickdarm (mit eher linksseitigem Beginn, z.B. Kolon sigmoideum) besiedeln [8]. Bei der FAP finden sich auch Tumore außerhalb des Kolons [197], vor allem wurden eine kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels, duodenale Adenome und Adenokarzinome, Adenome und Karzinome des Magens, benigne hyperplastische Polypen des Magenfundus, Hepatoblastome, Schilddrüsenkarzinome [163], sowie Osteome, Epidermoidzysten (Gardner-Syndrom [106]) und Hirn-Tumore (Turcot-Syndrom) beschrieben [6]. Die typischen FAP-Patienten werden mit scheinbar normaler Kolonschleimhaut geboren und es entwickelt sich in der 2. und 3. Lebensdekade eine Polyposis. Wenn keine entsprechende Vorsorge bzw. chirurgische Intervention durchgeführt wird, entwickelt sich mit nahezu 100% Sicherheit bereits im 4. Lebensjahrzehnt ein kolorektales Karzinom.

In Familien mit bekannter FAP sind sowohl konsequente genetische Beratung ein integraler Bestandteil des Standard-Managements wie auch entsprechende genetische Tests, wobei die genetische Beratung unbedingt den Tests vorausgehen sollte. Die DNA-Tests zeigen ein Mutationsnachweis im APC-Gen [48, 197]. Im Falle eines positiven Ergebnisses oder auch in jenen Fällen, in welchen der Test (bei entsprechender Familienanamnese) nicht durchgeführt werden konnte, ist eine Koloskopie mit Biopsien ab dem 10. Lebensjahr indiziert [8], welche jährlich wiederholt werden sollte, sowie regelmäßige Spiegelungen der Retina (Retinaläsionen).

Nachdem FAP-Patienten auch ein höheres Risiko für potentiell präkanzeröse Magen- und Duodenaladenome aufweisen, wird die Durchführung von Gastroduodenoskopien empfohlen. Als chirurgische Prophylaxe bei FAP-Patienten gilt die sphinktererhaltende totale Proktokolektomie mit Ileoanal-Anastomose mittels J-Pouch als Goldstandard [6, 8, 22].

## 2.4 Prävention

Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten hat mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe e.V. 2008 ein Update der S3-Leitlinienkonferenz „Kolonrektales Karzinom“ durchgeführt. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Prävention und dem Screening [172, 173] :

### 2.4.1 Prävention asymptomatischer Bevölkerung

• Empfehlungen zu Lebensgewohnheiten:

- regelmäßige körperliche Aktivität
- BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, falls BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> Gewichtsreduktion
- Nikotin-Karenz

Wie die Leitlinienkonferenz feststellte, haben Personen mit einem höheren körperlichen Aktivitätsgrad in Querschnittsstudien weniger Kolonadenome und ein geringeres Karzinomrisiko [59, 101, 192]. Bei Patienten mit einem höheren BMI finden sich gehäuft Kolonadenome [63, 64]. Rauchen wird ebenfalls mit einem höheren Risiko für Kolon-Adenome und – Karzinome assoziiert [105, 107, 110, 159].

• Ernährungsempfehlungen [172]:

- höhere Ballaststoffzufuhr
- höhere Zufuhr von Obst und Gemüse
- Nicht täglicher Verzehr von rotem bzw. verarbeitetem Fleisch
- Limitierung des Alkoholkonsums

Eine erhöhte Ballaststoffaufnahme führt zu einer Risikoreduktion eines kolorektalen Karzinoms. Eine reduzierte Häufigkeit von Kolon-Adenomen/Karzinomen wird mit der höheren Zufuhr von Obst und Gemüse assoziiert. Bei täglicher Aufnahme von rotem bzw. verarbeitetem Fleisch konnte ein erhöhtes Karzinomrisiko gezeigt werden. Hoher Alkoholkonsum konnte ebenfalls mit einem erhöhten Kolonkarzinomrisiko assoziiert werden, insbesondere bei reduzierter Folsäurezufuhr [30, 172].

### 2.4.2 Screening asymptomatischer Bevölkerung

Die Screening-Untersuchung der asymptomatischen Bevölkerung nimmt einen hohen Stellenwert ein. In der Prävention kommen Screeninguntersuchungen vor dem Hintergrund der nachgewiesenen Adenom-Karzinom-Sequenz eine überragende Bedeutung zur Senkung der hohen Inzidenz und Sterblichkeit beim kolorektalen Karzinom zu [206]. Da 95 % der Erkrankungen nach dem 50. Lebensjahr gefunden werden, wird der Beginn von Vorsorge-

untersuchungen bei asymptomatischen Patienten ab diesem Zeitpunkt empfohlen [172]. Wie Towler et al. feststellten, führt die jährliche Testung auf okkultes fäkales Blut, mittels drei Testbriefchen für drei konsekutive Stühle, zu einer Senkung der Mortalität des kolorektalen Karzinoms um 16 – 23 % [195]. Grundlage für die Stuhltestung auf okkultes Blut ist die Tatsache, dass kolorektale Karzinome häufiger bluten als die normale Darmmukosa [172]. Eine andere Möglichkeit des Screenings bietet die Endoskopie. Hier stehen die Sigmoidoskopie und die Koloskopie zur Verfügung. Die Koloskopie bietet von allen Früherkennungsmaßnahmen kolorektaler Karzinome die höchste Sensitivität und Spezifität und ist daher der Goldstandard [44, 215]. Der Vorteil dieser Untersuchungen ist, dass auch Adenome, also präneoplastische Läsionen, erkannt und abgetragen und dadurch die Entstehung von Karzinomen in Sinne der Adenom-Karzinom-Sequenz verhindert werden können. Die Koloskopie bietet zudem den Vorteil, dass man das gesamte Kolon untersuchen kann. Daher wird sie von der S3-Leitlinie als Standardverfahren empfohlen. Beim Vorliegen eines positiven Hämocculttestes sollte eine Koloskopie erfolgen [66].

Aufgrund der zuvor genannten Punkte wird die Koloskopie seit dem 1. Oktober 2002 im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms zur Früherkennung von Darmkrebs angeboten. Seitdem können gesetzlich krankenversicherte Personen im Alter von 50 – 54 Jahren jährlich einen Test auf verstecktes Blut im Stuhl (Hämoccult) durchführen lassen und haben ab dem Alter von 55 Jahren Anspruch auf die Durchführung einer Früherkennungsdarmspiegelung einschließlich einer Wiederholungskoloskopie nach 10 Jahren. Versicherte, die sich gegen eine Früherkennungskoloskopie entscheiden, können alternativ ab vollendetem 55. Lebensjahr einen Okkultblut-Test in zweijährlichem Turnus fortführen [189]. Der Einfluss der Koloskopie-Screeninguntersuchungen auf die Darmkrebs-Inzidenz wird bislang noch wegen relativ geringer Teilnahme als nicht ausschlaggebend eingestuft [62]. Dennoch konnten in einer Untersuchung von 2003 bis 2005 in 20 % der Vorsorge-Koloskopien in Deutschland adenomatöse Polypen entdeckt und zum größten Teil sofort entfernt werden. Die bei der präventiven Koloskopie beobachtete hohe Rate von frühen Stadien kolorektaler Karzinome ist ein indirekter Hinweis auf die erhoffte Senkung der Darmkrebsmortalität [183].

Die Sigmoidoskopie besitzt im Vergleich mit der okkulten fäkalen Bluttestung eine höhere Sensitivität für kolorektale Neoplasien. Die Mortalität der Karzinome im Rektosigmoid lässt sich durch eine Sigmoidoskopie um 60 – 80 % senken, wie Selby et al. schon in Jahre 1992 veröffentlichten [182]. Eine kürzlich veröffentlichte Studie bestätigte, dass eine einmalige Sigmoidoskopie die Mortalität deutlich senken kann [16].

Die Vorsorge im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms für kolorektale Karzinome ist wirksam zur Verringerung der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs [108, 186]. Alle wichtigen Strategien zeigten ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis verglichen mit Patienten ohne Screening [58, 96, 150, 155]. Es gibt unterschiedliche Ansichten, welche der präventiven Untersuchungen den günstigsten Kosten-Nutzen-Effekt aufweist [58]. Sonnenberg et. al. publizierten, dass eine Koloskopie alle 10 Jahre die günstigste primäre Screening-Strategie für Darmkrebs sei [187]. In einer anderen Untersuchung konnten durch Koloskopie, gefolgt von Sigmoidoskopie und Hämocculttest, die größte Anzahl von Darmkrebsfällen verringert werden [144].

## **2.5 Diagnostik und Staging**

Die häufigsten Symptome des kolorektalen Karzinoms sind rektale Blutungen, Veränderungen der Stuhlgewohnheiten und unspezifische Bauchschmerzen [127]. Neben perianalem Blutabgang können auch unspezifischere Symptome wie Gewichtsverlust oder Symptome einer Anämie auf ein malignes Geschehen hinweisen [69, 146]. Da nicht alle Patienten mit einem Kolonkarzinom Symptome aufweisen, nimmt die Screening-Untersuchung der asymptomatischen Bevölkerung einen hohen Stellenwert ein (siehe Kapitel Prävention).

Im Folgenden sollen Untersuchungen aufgeführt werden, die der Sicherung der Diagnostik und dem Staging dienen [154] und in der vorliegenden Auswertung dokumentiert wurden.

Der Hämocculttest (Test auf okkultes Blut im Stuhl) und die Koloskopie wurden bereits im Kapitel Prävention: Screening asymptomatischer Bevölkerung beschrieben. An dieser Stelle sei darauf verwiesen.

### **Kolonkontrastmitteleinlauf**

Beim Kolonkontrastmitteleinlauf wird der Dickdarm röntgenologisch untersucht. Dabei wird ein wasserlösliches oder baryumsulfathaltiges Kontrastmittel mittels Einlauf in den Mastdarm gebracht. Während sich das Kontrastmittel im gesamten Kolon verteilt, werden unter Umlagerung des Patienten Röntgenaufnahmen des Darmes unter Durchleuchtung angefertigt. Durch ein Kolon-KE können vor allem stenosierende Geschehen (z.B. mechanischer Ileus) im Darm festgestellt werden. Bei Verdacht auf eine Perforation ist ein Kolon-Kontrasteinlauf kontraindiziert. Allerdings wird die Effizienz dieser Untersuchung von einigen Autoren als unklar angesehen [146, 150, 154].

### **Computertomographie**

Eine inzwischen etablierte Technik zum präoperativen Staging und zur OP-Vorbereitung ist die Computertomografie des Abdomens.

Die Computertomografie ist meist flächendeckend verfügbar. In Studien betrug die Sensitivität für die Beurteilung der Tiefeninfiltration 66-88 %, für das Vorhandensein von Lymphknoten etwa 60 % [43, 172]. Neben den Stuhluntersuchungen auf okkultes Blut ist die sogenannte virtuelle Koloskopie mittels Computertomografie (CT-Kolonografie) ein alternatives Verfahren zur Endoskopie im Rahmen von Screening bzw. Krebsvorsorgeuntersuchungen. Zwar ist die Sensitivität geringer (erkennbar sind polypöse Läsionen ab einer Größe von 6 mm), jedoch dürfte die Bereitschaft, sich dieser Untersuchung zu unterziehen bei einigen Patienten aufgrund der geringeren Invasivität (keine Schmerzbelastung) höher sein [219].

### **Tumormarker**

Das CEA = Carzinoembryonale Antigen ist ein Oberflächen-Glykoprotein aus der Immunglobulinsuperfamilie [24]. CEA wird vor allem von malignen Tumorzellen gebildet und in deren Zellmembran eingebaut, sowie sezerniert. Es fungiert als interzelluläres Adhäsionsmolekül zur Aggregation von Kolonkarzinomzellen [24]. Jedoch kann es auch bei gutartigen Erkrankungen und bei Rauchern erhöht sein. Es ist daher nicht als Screeningparameter zur Tumorsuche geeignet, da es eine geringe Spezifität besitzt. CEA wird als Tumormarker zur Beobachtung des Verlaufs maligner Geschehen verwendet. Die Höhe der Serumkonzentration korreliert mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium und einem schlechteren Langzeitüberleben [41].

Die Normwerte für CEA sind alters- und Nikotin-abhängig. Das Zentrallabor der Universitätsklinik Homburg gibt folgende Werte an:

<b>Patientenalter</b>	<b>Raucher</b>	<b>Normwert</b>
< 40 Jahre	Nein	≤ 3,8 ng/ml
≥ 40 Jahre	Nein	≤ 5,0 ng/ml
< 40 Jahre	Ja	≤ 5,5 ng/ml
≥ 40 Jahre	Ja	≤ 6,5 ng/ml

Tabelle 1: Uniklinik-interne Grenzwerte für CEA

Als ergänzender Tumormarker kann das CA 19-9 = Carbohydrat Antigen 19-9 untersucht werden. In einer Studie von Treska et al. wurden die präoperativen Serumspiegel von CEA, CA 19-9, CA 72-4, TK (Thymidinkinase), TPA (Tissue polypeptid Antigen) und TPS (Tissue specific Antigen) gemessen, um die Signifikanz auf das krankheitsfreie Intervall sowie das Patientenüberleben nach resezierten kolorektalen Lebermetastasen zu analysieren. Dabei stellten sich TPA und TPS als gute Prognosemarker heraus [198].

## 2.6 Anatomische Gegebenheiten

Das Abdomen wird vom Kolon im Uhrzeigersinn umspannt. Das Kolon besteht aus den Abschnitten Coecum mit Appendix, Colon ascendens, rechte Flexur, Colon transversum, linke Flexur, Colon descendens und Sigma. Die Ileozökalklappe bildet den Übergang vom Dünn- zum Dickdarm und befindet sich in Höhe der Grenze zwischen Coecum und Colon ascendens. Die Grenze zwischen Kolon und Rektum ist definiert als eine Linie gemessen 16 cm oral der Anokutanlinie und befindet sich in etwa in Höhe des 3. Sakralwirbels. Colon ascendens und descendens liegen sekundär retroperitoneal, Colon transversum und Colon sigmoideum intraperitoneal. Das Sigma unterscheidet sich vom Rektum durch das Vorhandensein von Appendices epiploicae, den Tänien und dem vollständigen Überzug mit Peritoneum [21, 171, 176].

Kolonabschnitt	Gefäßversorgung	Arterien aus
Coecum	A. ileocolica	A. mesenterica superior
Colon ascendens	A. colica dextra	
Colon transversum	A. colica media	
Colon descendens	A. colica sinistra	A. mesenterica inferior
Sigma	A. sigmoideae	

Tabelle 2: Gefäßversorgung des Kolons [162]

Die Durchblutung des Dickdarms erfolgt über zunächst radiäre Arterien, welche über Arkaden miteinander verbunden sind. Die Blutversorgung des rechten Kolons bis etwa zum distalen Drittel des Colon transversum (Canon-Böhm'scher Punkt) erfolgt über Äste der A. mesenterica superior, während das restliche Kolon von der A. mesenterica inferior versorgt wird. Die Riolan-Anastomose ist eine inkonstant vorkommende Kollaterale, die die A. mesenterica superior mit der A. mesenterica inferior verbindet. In ihrem Bereich ist der Blutfluss der beiden Aa. mesentericae gegeneinander gerichtet. Das gewährleistet einen gleichmäßigen Druckgradienten und Blutfluss in allen quer dazu gerichteten Abgängen der das Kolon versorgenden Arterien. Die Riolan-Anastomose kann jedoch in 10 % der Fälle fehlen, dies kann zu Beeinträchtigungen der Durchblutungssituation bei individueller Patientensituation führen und sollte bei der Operationsstrategie berücksichtigt werden [161]. Der venöse Abfluss des Kolons erfolgt über das Pfortadersystem in die Leber, welche dadurch das primäre Organ der hämatogenen Metastasierung darstellt.

Der Lymphabfluss des Kolons erfolgt entlang der Arterien. Man unterscheidet vier Hauptkategorien von Lymphknoten: epikolische (an der Darmwand), parakolische (entlang der Arkaden), intermediäre (entlang der Hauptgefäße) und zentrale (paraaortale) Lymphknoten. Ein metastatischer Befall der an der Aorta gelegenen Lymphknoten wird bereits als prognostisch ungünstige Fernmetastase gewertet. ( $M_1$  lym, nach UICC) Die tangentielle parakolische Lymphmetastasierung erfolgt meist über wenige Zentimeter (bis ca. 10 cm) bis zur nächsten Gefäßarkade und dann entlang dieser in radiärer Richtung. Bei einer Tumorlokalisation im Bereich der Riolan-Anastomose ist eine Metastasierung sowohl in Richtung der A. mesenterica -superior als auch -inferior möglich, während diese bei einer Lokalisation proximal oder distal davon meist nur in eine der Richtungen erfolgt [21, 162, 171]. Erwähnenswert ist, dass die Tiefe der lokalen Tumorinvasion mit dem Lymphknotenbefall korreliert [218]. Ebenso weist eine histopathologisch nachgewiesene Infiltration des Tumors in Blut- oder Lymphgefäße auf ein höheres Risiko für hämatogene bzw. lymphogene Metastasierung hin [46]. Wie Chang et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit zum Stellenwert der Lymphknotenausbeute beim Kolonkarzinom zeigten, korreliert die Anzahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten bei Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium UICC II und UICC III positiv mit der Prognose der Patienten [40].

## **2.7 TNM Klassifikation beim Kolonkarzinom**

Die gebräuchlichste Klassifikation der Tumoren des Gastrointestinaltraktes ist die sogenannte TNM Klassifikation, die 3 wichtige Merkmale eines Tumors untersucht, nämlich die Ausdehnung des Primärtumors, den Befall von Lymphknoten und die Ausbildung von Metastasen [216, 217]. Bei der TNM Klassifikation unterscheidet man das klinische Staging (cTNM) vom pathologischen bzw. postoperativen Staging (pTNM).

Die Stadieneinteilung erfolgt nach dem von der UICC (Union international contre le cancer) erstellten TNM-System [3, 190].

Das T-Stadium bezieht sich auf den Primärtumor und sein wandüberschreitendes Wachstum.

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ, intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria (ohne feststellbare Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa)
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muskularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa oder nichtperitonealisiertes perikolisches Gewebe
T4	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum und/oder infiltriert anliegende Organe oder Strukturen bzw. andere Teile des Kolons.
T4a	Tumor perforiert viszerales Peritoneums
T4b	Tumor infiltriert direkt anliegende Organe oder Strukturen

Tabelle 3: T-Stadium des kolorektalen Karzinoms [3]

Um eine Aussage über das N-Stadium treffen zu können, werden mindestens 12 Lymphknoten aus dem Operationspräparat benötigt. Sollten weniger als 12 Lymphknoten zur pathologischen Untersuchung gelangen, sind Angaben über den nodalen Status unzulässig (Nx). Der N-Status spiegelt den lokoregionären Lymphknotenstatus wieder. Demnach ergeben sich folgende Stadien.

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

Tabelle 4: N-Stadium des kolorektalen Karzinoms [3]

Das M- Stadium erlaubt eine Aussage über die Fernmetastasierung des Primärtumors.

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

Tabelle 5: M-Stadium des kolorektalen Karzinoms [190]

Für die Beschreibung der Neoplasien ist die Anwendung der R (Residualtumor)-Klassifikation von ausschlaggebender Bedeutung, da sie Auskunft über die Radikalität der Operation gibt. Es bedeuten:

R0	weder mikroskopisch noch makroskopisch erkennbarer Residualtumor
R1	mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor
R2	makroskopisch nachweisbarer Residualtumor (lokaler Tumorrest, bzw. belassene Lymph- oder Fernmetastasen)

Tabelle 6: R-Stadium

### Malignitätsgrad (Grading)

Adenokarzinome werden nach der WHO in vier Malignitätsstufen unterteilt:

G1:	gut differenziert
G2:	mäßiggradig differenziert
G3:	schlecht differenziert
G4:	undifferenziert

Tabelle 7: Grading [190]

Man kann die Kolonkarzinome nach UICC und Dukes einteilen. Aus den TNM-Angaben kann eine Stadieneinteilung (UICC-Stadien) vorgenommen werden. Diese wurde von der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) eingeführt und basiert auf statistischen Untersuchungen, die zum Beispiel nachweisen, dass sich ab einer bestimmten Größe eines Tumors die Prognose der Erkrankung verschlechtert. Die Einstufung einer Tumorerkrankung erlaubt daher prognostische Aussagen und bestimmt häufig auch die weitere Therapie. Die frühere Einteilung nach Dukes ist heute weniger gebräuchlich und weitgehend durch die UICC-Stadieneinteilung abgelöst [176].

<b>UICC-Stadium</b>	<b>T-Stadium</b>	<b>N-Stadium</b>	<b>M-Stadium</b>	<b>Dukes-Klassifikation</b>
Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium I a	T1	N0	M0	Dukes A
Stadium I b	T2	N0	M0	
Stadium II a	T3	N0	M0	Dukes B
Stadium II b	T4a	N0	M0	
Stadium II c	T4b	N0	M0	
Stadium III a	T1, T2	N1a	M0	Dukes C
	T1	N2a		
Stadium III b	T3, T4a	N1	M0	
	T2, T3	N2a		
	T1, T2	N2b		
Stadium III c	T4a	N2a	M0	
	T3, T4b	N2b		
	T4b	N1, N2		
Stadium IV a	jedes T	jedes N	M1a	Dukes D
Stadium IV b	jedes T	jedes N	M1b	

Tabelle 8: Übersicht der UICC-Stadien [190]

## 2.8 Chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms/Stellenwert der Lymphadenektomie

Bei der chirurgischen Therapie des Kolonkarzinoms kann man eine kurative von einer palliativen Zielsetzung unterscheiden. Die kurative besteht in der Resektion des tumortragenden Kolons mit dem regionalen Lymphabflussgebiet, gegebenenfalls unter Mitnahme adhärenter Organe [81]. Da Kolonkarzinome vorwiegend zirkulär wachsen, geben die Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft zur Entfernung des intramuralen mikroskopischen Tumorzustands eine grundsätzlich minimale Resektionsgrenze von 2 cm an. Lymphknotenmetastasen breiten sich hauptsächlich in zentraler Richtung, aber auch tangential bis zu 10 cm vom makroskopischen Tumorrand entfernt aus, da das regionale Lymphabflussgebiet entlang der Gefäßversorgung über die minimale Resektionsgrenze hinausreicht. Daher bestimmt vor allem das zu entfernende Lymphabflussgebiet nach zentraler Gefäßligatur über das Ausmaß der Darmresektion und weniger die Tumorausbreitung in der Darmwand [81].

Liegt der Tumor an der Grenze zweier Lymphabflussgebiete (z.B. nahe der Flexura colica dextra oder –sinistra), erfolgt eine erweiterte Resektion mit Entfernung beider in Frage kommenden Lymphstromgebiete [21].

Je nach Lokalisation des Tumors werden folgende Standardoperationen durchgeführt:

### **Karzinome des Coecums, der Appendix und des Colon ascendens**

Die Hemikolektomie rechts mit radikulärer Entfernung des Lymphabflussgebietes der A. colica dextra und der A. ileocolica mit Ileo-Transversostomie ist das Standardverfahren bei Tumoren im Coecum und dem Colon ascendens. Das regionäre Lymphabflussgebiet entlang der A. ileocolica, der A. colica dextra und des nach rechts führenden Astes der A. colica media wird zusammen mit diesen Gefäßen stammnah abgetragen. Die A. und V. colica media können erhalten werden, sofern dort keine verdächtigen Lymphknoten bestehen. Das große Netz wird im Bereich des zu resezierenden Querkolonteiles mit entfernt [21, 81].

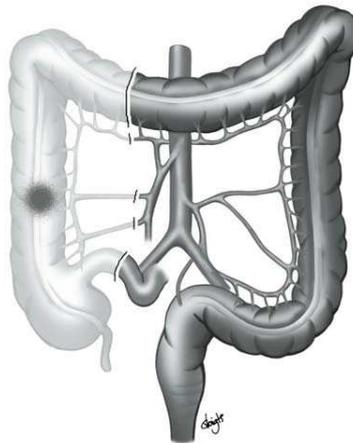


Abbildung 2: Hemikolektomie rechts [184]

### **Karzinom der rechten Flexur und des proximalen Colon transversum**

Die erweiterte Hemikolektomie rechts mit Ileo-deszendostomie ist die Regeloperation bei Tumorlokalisation in diesem Bereich. Hierbei wird zusätzlich die A. colica media an ihrem Ursprung an der A. mesenterica superior zentral ligiert. Die distale Resektionsgrenze des Kolons liegt nahe der linken Flexur, die bei schlechter Perfusion mitreseziert wird. Das große Netz wird mit dem Lig. gastroepiploicum und der A. und V. gastroepiploica dextra nach abgangsnaher Durchtrennung reseziert, um die eventuell auftretenden Lymphknotenmetastasen über dem Pankreaskopf ebenfalls zu entfernen [81, 172].

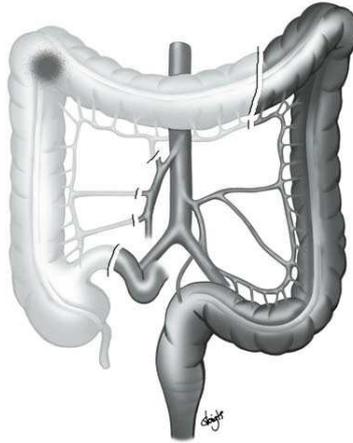


Abbildung 3: Erweiterte Hemikolektomie rechts [184]

### **Colon transversum Karzinom**

Bei Lokalisation im Colon transversum oder nahe einer der Flexuren erfolgt die erweiterte Hemikolektomie rechts bzw. links. Um eine hinreichende Radikalität bei der Operation zu erreichen, ist hier eine subtotale Kolektomie mit Ileo-Sigmoideostomie in Erwägung zu ziehen. Insbesondere bei Tumorlokalisierung im Bereich der Riolan-Anastomose, da hier eine lymphogene Metastasierung sowohl entlang der Arteria mesenterica superior als auch der A. mesenterica inferior erfolgen kann [172, 185].

### **Tumoren der linken Colonflexur und des distalen Colon transversum**

Die erweiterte Hemikolektomie links mit Entfernung der A. colica media und der A. mesenterica inferior und des entsprechenden Lymphstromgebietes ist die Standardoperation. Alternativ kann der Stamm der A. mesenterica inferior erhalten bleiben und die A. colica sinistra abgangsnah ligiert werden. Zusätzlich können die Lymphknoten am Stamm der A. mesenterica inferior unter Schonung des Plexus hypogastricus superior disseziert werden. Der Vorteil besteht in diesem Fall darin, dass die distale Resektionsgrenze des Kolons aufgrund des Erhaltes der A. rectalis superior weiter proximal im Bereich des Sigmas liegt und somit das Rektum und das distale Sigma belassen werden können. Bezüglich der Radikalität sind beide Vorgehensweisen gleichwertig. Die proximale Resektionsgrenze liegt im Bereich der rechten Kolonflexur, welche abhängig von der Tumorlokalisierung und Durchblutungssituation erhalten werden kann [81].

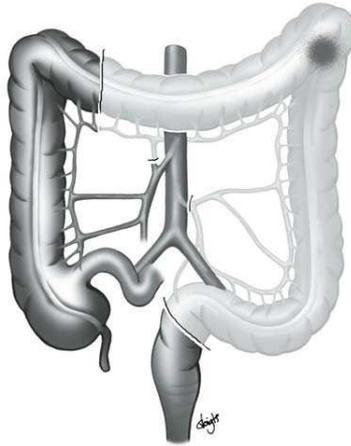


Abbildung 4: Erweiterte Hemikolektomie links [184]

### **Karzinom des Colon descendens und proximalen Sigma**

Die Hemikolektomie links mit radikulärer Unterbindung der A. mesenterica inferior ist hier das Regelverfahren. Die distale Resektionsgrenze am Darm liegt im oberen Rektumdrittel. Das Vorgehen entspricht bis auf die Lage der distalen Resektionsgrenze weitgehend der erweiterten Hemikolektomie links. Nach Entfernung der linken Flexur resultiert eine Transverso-Rektostomie. Um eine spannungsfreie Anastomosierung zu gewährleisten, kann es erforderlich sein, die A. colica media zu durchtrennen, wodurch eine Ausdehnung der proximalen Resektionsgrenze bis hin zur rechten Flexur ermöglicht wird [81, 172].

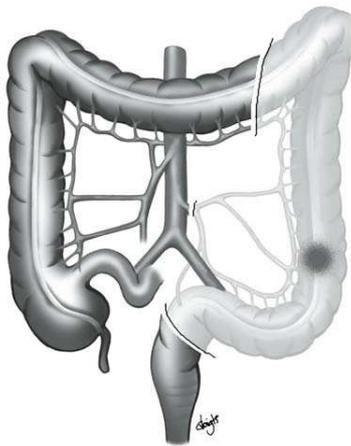


Abbildung 5: Hemikolektomie links [184]

## **Tumoren des distalen Sigmas**

Beim mittleren Sigmakarzinom erfolgt die Hemikolektomie links unter Mitnahme der A. rectalis superior und der A. colica sinistra und stammnaher Durchtrennung der A. mesenterica inferior. Die V. mesenterica inferior sollte kranial am Pankreasunterrand unterbunden werden. Beim distalen Sigmakarzinom bzw. beim Karzinom des rekto-sigmoidalen Übergangs wird eine anteriore Rektumresektion unter Mitnahme der A. rectalis superior und A. rectalis media durchgeführt. Proximal wird der Darm im Bereich des Colon descendens, distal im Bereich des oberen Rektumdrittels reseziert und als Descendo-Rektostomie anastomosiert [172].

## **Stellenwert der Lymphadenektomie**

Die Planung lokoregionärer Tumorthherapie basiert auf der Kenntnis der lokoregionären Tumorausbreitung, insbesondere der lymphogenen Metastasierung. Je nach Tumorlokalisation kann der Lymphabfluss in eine oder in mehrere Richtungen erfolgen (siehe Kapitel Anatomische Gegebenheiten). Eine sichere Diagnose regionärer Lymphknotenmetastasen ist allein durch sorgfältige histopathologische Untersuchung möglich. Die Häufigkeit regionärer Lymphknotenmetastasen wird maßgeblich von Tumortyp, histologischem Differenzierungsgrad, Lymphgefäßinvasion und Invasionstiefe bzw. Tumorgröße / Tumolvolumen bestimmt. Eine sorgfältige histopathologische Untersuchung von Tumorresektaten hinsichtlich lymphogener Metastasierung ist für die Indikation zu postoperativer Zusatztherapie, die Schätzung der Prognose und die Analyse der Therapieergebnisse bedeutungsvoll [75].

Beim Kolonkarzinom erfolgt die Lymphadenektomie aus zwei Hauptgründen: als diagnostische Maßnahme zur histopathologischen Untersuchung der Lymphknoten auf Tumorbefall und zur Beurteilung des Tumorstadiums gemäß der TNM-Klassifikation; Patienten mit Lymphknotenmetastasen eines Kolonkarzinoms erhalten eine adjuvante Chemotherapie und als therapeutische Maßnahme zur Vermeidung eines lokalen Lymphknotenrezidivs. Weiterhin soll durch die Entfernung aller befallenen Lymphknoten eine eventuelle sekundäre Metastasierung aus belassenen Lymphknotenmetastasen vermieden werden [86].

Zur exakten Beurteilung eines Lymphknotenbefalls wird die histopathologische Aufarbeitung von mindestens 12 Lymphknoten gefordert. In einigen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Anzahl der entfernten Lymphknoten und dem Überleben der Patienten festgestellt werden, vor allem, dass die Untersuchung einer geringeren Anzahl an Lymphknoten, insbesondere für Patienten im UICC-Stadium II, mit einer schlechteren Prognose verbunden ist und daher einen Risikofaktor darstellt [35, 60, 100, 169].

Chang et al. zeigten in einer systematischen Übersichtsarbeit zum Stellenwert der Lymphknotenausbeute beim Kolonkarzinom, dass die Anzahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten bei Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium UICC II und UICC III positiv mit der Prognose der Patienten korreliert [40].

Da sich der lymphatische Abfluss am Verlauf der arteriellen Gefäße richtet, wird eine zentrale Ligatur und Durchtrennung der arteriellen Versorgung angestrebt. Das inzwischen allgemein anerkannte Konzept einer Resektion in anatomischen Hüllschichten, wie bei der mesorektalen Exzision, lässt sich vollständig auch auf die Kolonresektion im Sinne einer sog. kompletten mesokolischen Exzision (CME) übertragen. Diese sieht vor, dass eine Resektion unter Wahrung der Integrität des Mesokolons erfolgt. Die genaue Kenntnis der sich während der Embryonalzeit entwickelnden Faszienverhältnisse ist daher unabdingbar, um sie während der Präparation ohne Verletzungen lösen zu können. Die hierdurch mögliche radikale Lymphknotendissektion erhöht postoperativ die Morbidität und Mortalität nicht [77, 79, 185].

## **Spezielle Situationen der chirurgischen Therapie**

### **Synchrone Mehrfachkarzinome**

Das Resektionsausmaß orientiert sich an der Summe der jeweiligen Lymphabflussgebiete. Somit kann sich eine subtotale Kolektomie mit Ileo-Sigmoidostomie bzw. Ascendo-Rektostomie oder eine totale Kolektomie mit Ileo-Rektostomie ergeben. Bei gleichzeitigem Auftreten eines Rektumkarzinoms ist der Eingriff mit den entsprechenden Verfahren des Rektumkarzinoms zu kombinieren [21, 81].

### **Multiviszerele Resektionen**

Bei Infiltration von Nachbarorganen durch den Tumor werden die genannten Operationen am Kolon mit der Resektion der betroffenen Organe oder Strukturen kombiniert. Hierbei ist neben der radikulären Lymphknotendissektion eine multiviszerele Resektion en bloc unter strikter Vermeidung von Inzisionen oder Einrissen und ebenso Biopsie aus der Gegend der vermuteten Tumordinfiltration durchzuführen [21, 81].

### **Behandlung von Fernmetastasen**

Die operative Entfernung der Fernmetastasen bietet die einzige kurative Therapiemöglichkeit. Diese ist indiziert, sofern eine komplette Resektion (R0) möglich ist und das Risiko des Eingriffs vertretbar erscheint. Im anderen Fall bleibt die lokale oder systemische

Chemotherapie als Behandlungsmöglichkeit. Eine (palliative) Strahlentherapie ist bei Metastasen des Skeletts und des ZNS indiziert [81, 171].

### **Palliativoperationen**

In bis zu 15 % der Fälle ist aufgrund ausgedehnter Metastasierung oder schlechtem Allgemeinzustand des Patienten und in 5 % wegen lokaler Inoperabilität eine kurative Operation nicht möglich. Wenn Aufgrund nicht kurativ resektabler Fernmetastasen bzw. peritonealer Tumoraussaat eine radikale Resektion nicht möglich ist, sollte dennoch versucht werden, den Tumor so vollständig wie möglich zu entfernen, um die Darmpassage sicherzustellen und weiteren Komplikationen, wie Ileus, Blutung und Perforation, vorzubeugen. Die Darmpassage muss sichergestellt werden, wobei hier eine segmentale Resektion knapp im Gesunden ausreichend sein kann. Bei nicht resektablem Tumor ist ein dem Karzinom vorgeschalteter Anus praeter bzw. eine innere Umgehungsanastomose indiziert. Zudem besteht die Option einer systemischen palliativen Chemotherapie, welche bei einigen Patienten eine Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Überlebenszeit bewirkt [81, 171].

## **2.9 Fast-track-Konzept**

„Fast-track“- oder „Early-recovery-after-surgery“- (ERAS-) Konzepte haben in den letzten 10 Jahren die Grundsätze der perioperativen Therapie erweitert. Unter „Fast-Track-Rehabilitation“ versteht man in der Allgemein- und Viszeralchirurgie einen prozeduren-spezifischen, evidenzbasierten, multimodalen, interprofessionellen und patientenzentrierten klinischen Behandlungspfad zur perioperativen Therapie [177]. Diese multimodalen Rehabilitationskonzepte integrieren evidenzbasierte Erkenntnisse zur Optimierung des perioperativen Managements [72].

Die Hauptziele dieses Behandlungskonzeptes sind eine Beschleunigung der postoperativen Rekonvaleszenz und Vermeidung allgemeiner Komplikationen. Die „Fast-track“-Rehabilitation besteht aus folgenden Bausteinen: psychologische Patientenkonditionierung, atraumatische und minimalinvasive Zugangswege zum Operationsgebiet und Verzicht auf Sonden und Drainagen, optimierte Anästhesie unter Normovolämie und Vermeidung von Hypothermie und Hypoxämie, effektive perioperative Schmerztherapie, forcierte Patientenmobilisation und raschen Kostenaufbau auch nach intraabdominellen Eingriffen [177].

Anästhesiologische und chirurgische Aspekte betreffen vor allem die Punkte [85]:

- Verzicht auf präoperative Darmreinigung
- Peri- und früh postoperativer Einsatz epiduraler Analgesieformen
- Verzicht nasogastraler Sonden über die perioperative Phase hinaus
- Verzicht auf intraabdominelle Drainagen
- Kostenaufbau ab dem ersten postoperativen Tag

Konzepte zur „Fast-track“-Rehabilitation sind ebenso für allgemein-, viszeral-, gefäß- und thoraxchirurgische Operationen, wie auch für orthopädisch-traumatologische, urologische und gynäkologische Eingriffe publiziert worden. In der Allgemeinchirurgie wurde die „Fast-track“-Rehabilitation bislang am besten bei elektiven Kolonresektionen untersucht. Die multimodale Therapie hat dabei die Quote allgemeiner Komplikationen von 20 – 30 % auf unter 10 % gesenkt und die postoperative Krankenhausverweildauer von 12 - 15 auf 2 - 5 Tage reduziert. Die kritische Evaluation bei anderen mittelgroßen und großen Operationen sollte in randomisierten, kontrollierten Multizenterstudien erfolgen [177, 179].

Das Ziel ist, körperliche und psychische Stressfaktoren (und damit die organische Stressreaktion) auf ein Minimum zu reduzieren, um den Patienten frühzeitig in eine ambulante Therapie entlassen zu können, ohne das Risiko für das Auftreten von Komplikationen zu erhöhen. Voraussetzung hierfür ist das Einverständnis und eine eingehende Aufklärung von Patienten und Angehörigen [179].

## **2.10 Aktueller Stand der Chemotherapie beim Kolonkarzinom**

Für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms stand bis Ende der 1990er Jahre lediglich das Fluoropyrimidin 5-Fluorouracil (5-FU) zur Verfügung, das vor allem in Kombination mit dem Modulator Folsäure eingesetzt wird. 5-FU wirkt zumeist über eine Hemmung der Thymidilatsynthetase und erreicht als Bolus appliziert beim metastasierten kolorektalen Karzinom Remissionsraten um 20 %, als kontinuierliche Infusion um 30 % [49, 52, 160].

In den 2000er Jahren wurde eine Reihe von neuen Chemotherapeutika für die Therapie des kolorektalen Karzinoms zugelassen, die die Behandlung der Erkrankung verbessern konnten. Zu nennen wären der Topoisomerase-I-Hemmer Irinotecan und das Platinderivat Oxaliplatin, das unter anderem den Thymidilatsynthespiegel senken soll und so synergistisch mit 5-Fluorouracil (5-FU) wirkt. Außerdem stehen mit den 5-FU-Vorläufersubstanzen, den oralen Fluoropyrimidinen Tegafur/Uracil (UFT®) und Capecitabin (Xeloda®), gut verträgliche und durch ihre orale Verabreichungsform auch patientenfreundlichere Alternativen zu infusionalem 5-FU zur Verfügung [160].

Ebenso wurden die monoklonalen Antikörper Cetuximab (Anti-EGF, Erbitux®) und Bevacizumab (Anti-VEGF, Avastin®) für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen. Durch die Einführung dieser Medikamente konnte das mediane Überleben der Patienten im Stadium IV von ehemals 6 Monaten unter bester supportiver Behandlung bis über ca. 11 Monate unter alleiniger 5-FU-Therapie bis hin zu ca. 20 Monaten mit oxaliplatin- oder irinotecanhaltiger Therapie und auf wahrscheinlich über 24 Monaten unter einer Kombinationstherapie mit „Biologicals“ verbessert werden [11, 160].

Cetuximab ist ein Antikörper, der an den EGF-Rezeptor der Tumorzelle bindet und so den wachstumsfördernden Stimulus des EGF (epidermal growth factor) auf die Tumorzelle verhindert. Bevacizumab ist als Antikörper gegen den VEGF („vascular endothelial growth factor“) gerichtet. Wachsende Tumorzellverbände produzieren VEGF, welcher Gefäße dazu stimuliert, auszusprossen und den Tumorzellverband mit neuen Blutgefäßen zu versorgen. Bevacizumab bindet an den zirkulierenden Faktor VEGF und verhindert somit diese gefäßneubildende Stimulation [193].

Ungefähr die Hälfte der Patienten erleiden nach erfolgreicher R0-Resektion eines kolorektalen Karzinoms ein Rezidiv, vor allem in Form einer systemischen Metastasierung (ca. 50 % im Stadium III und 25 % im Stadium II). Adjuvante Therapieverfahren richten sich gegen eine Mikrometastasierung mit dem Ziel, das Risiko eines Lokalrezidivs oder einer Metastasierung zu verringern [160]. Die adjuvante Therapie hat ebenfalls das Ziel, bei nachgewiesener Metastasierung als palliative Option die Gesamtmortalität zu senken. Voraussetzung der adjuvanten Therapie ist die R0-Resektion des Primärtumors. Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, sind somit im Gegensatz zur palliativen Therapiesituation tumorfrei und frei von tumorbedingten Symptomen. Daher muss der individuelle Nutzen der Chemotherapie den potentiellen Nebenwirkungen überlegen sein.

Das klinisch-pathologische Staging nach kurativer Resektion eines Kolonkarzinoms ist entscheidend für die Prognose und die weitere Therapie. Grundlage für die Indikation zur adjuvanten Therapie nach Tumorresektion ist insbesondere die Bestimmung des pN-Status. Leitlinien-Empfehlungen [172] :

Für Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium I ist eine adjuvante Therapie nicht indiziert. Einer Verbesserung des Gesamtüberlebens ist durch eine zusätzliche Therapie nicht zu erreichen.

Patienten des UICC-Stadiums II und III sollten möglichst in kontrollierte, prospektive Studien eingebracht werden, um auf diese Weise Aufschluss über die Indikationsstellung und die optimale adjuvante Therapie zu erhalten. Patienten im Stadium II kann die adjuvante

Behandlung derzeit nicht generell empfohlen werden, mit Ausnahme von jungen Patienten oder Hochrisikopatienten (T4-Tumor, Tumorperforation, Ileus, geringer Differenzierungsgrad des Tumors, Gefäß- oder Lymphinfiltration des Tumors (V1 oder L1), weniger als 10 untersuchte Lymphknoten, also ein potenzielles Understaging). Die Ergebnisse der NSABP-Studien präsentierten eine statistisch signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch die adjuvante Gabe von 5-FU/FS [125]. In der MOSAIC-Studie konnte darüber hinaus eine weitere Steigerung des krankheitsfreien Überlebens von 7,2% durch die Kombination mit Oxaliplatin nachgewiesen werden [14]. Für die Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie sollte bei Patienten im Stadium II eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführt werden [93].

Außerhalb von klinischen Studien wird bei Kolonkarzinom im Stadium III eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. In diesem Stadium besteht ein Zugewinn an Heilungsaussicht durch eine adjuvante Chemotherapie mit 5-FU-Bolusprotokollen wie dem Mayo-Protokoll um maximal 16 % [135]. Eine infusionale Gabe von 5-FU hat bei gleicher Effektivität geringere Nebenwirkungen. Diese Therapie erfordert ein intravenöses Portsystem, welches mit erhöhten Kosten und möglichen Komplikationen verbunden ist [208]. Das orale Fluoropyrimidin Capecitabin ist mindestens genauso effektiv wie das Mayo-Protokoll (krankheitsfreies Überleben nach 3 Jahren: Capecitabine 64,4 %, 5-FU-Bolus 61,0 %) bei einem ebenfalls günstigeren Nebenwirkungsprofil [200]. Eine Reihe von randomisierten Untersuchungen konnte in den 1990er Jahren nachweisen, dass 5-FU in Kombination mit Folinsäure (5-FU/FS) über 6 Monate die Rezidivrate für kurativ resezierte Kolonkarzinome im Stadium III am effektivsten senken kann (vs. 5-FU und Levamisol). Im Stadium III konnte das krankheitsfreie Überleben von 42 % auf 58 % und das 5-Jahres-Gesamtüberleben von 51 % auf 64 % gesteigert werden, so dass 5-FU/FS seither als Standard in der adjuvanten Therapie im Stadium III galt [160]. Als aktueller Standard in der adjuvanten Behandlung des kurativ resezierten Kolonkarzinoms im Stadium III ist jedoch eine Therapie mit Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure (FOLFOX4) anzusehen. Die MOSAIC-Studie untersuchte erstmals den Stellenwert von Oxaliplatin in der adjuvanten Therapie des kolorektalen Karzinoms im Stadium II und III. Die Daten der Publikation im NEJM auf der ASCO-Konferenz 2005 zeigten, dass das krankheitsfreie Überleben für alle Patienten durch das Hinzufügen von Oxaliplatin von 69,8 % auf über 76,4 % verbessert werden konnte [160]. Die MOSAIC-Studie verglich randomisiert prospektiv das deGramont-5-FU-Protokoll mit dem FOLFOX4-Protokoll bei Patienten mit Kolonkarzinomen im UICC-Stadium II und III [13]. Ein Update der Studie aus 2007 bestätigt den signifikanten

Unterschied für das krankheitsfreie Überleben im UICC-Stadium III auch nach 66 Monaten zugunsten des FOLFOX4-Armes [50]. Es zeigt sich ebenso ein signifikanter Vorteil zugunsten von FOLFOX4 für den Parameter Gesamtüberleben im UICC-Stadium III [208]. Auch Andre et al. konnten in ihrem Update der MOSAIC-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil in der Gruppe mit der Kombinations- gegenüber der Monotherapie ableiten. Durch die Hinzunahme von Oxaliplatin lässt sich das krankheitsfreie Überleben nach 6 Jahren um 5,9 % verbessern. Es besteht darüber hinaus eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von 4,2 % ( $p = 0,023$ ) [14]. Bei Kontraindikationen gegen eine oxaliplatinhaltige Therapie sind Fluoropyrimidine alleine einzusetzen, wobei das orale Capecitabin gegenüber einem infusionalen 5-FU bevorzugt werden sollte [199].

Das in der palliativen Therapie neben Oxaliplatin etablierte Irinotecan hat als Kombinationspartner in der adjuvanten Situation nicht überzeugen können. Es führte zu keiner Verbesserung der Prognose [202]. Nach Leberresektionen bei kolorektalen Lebermetastasen zeigte eine adjuvante Chemotherapie mit einer auf Fluorouracil-Bolusgaben basierten Behandlung nach kurativer Metastasenresektion einen marginal statistisch signifikanten Vorteil im Hinblick auf Patientenüberleben und krankheitsfreies Überleben [134].

Die perioperative FOLFOX4-Behandlung ist mit Leberresektionen kompatibel und reduziert das Risiko für Ereignisse bezüglich des tumorfreien Überlebens, worauf eine Interimanalyse der Studie von Nordlinger et al. hinwies [142].

Eine palliative Chemotherapie sollte bei nachgewiesenen inoperablen Metastasen auch bei Fehlen von metastasenbezogenen Symptomen durchgeführt werden. Es gibt keine Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie, allerdings sollten Kontraindikationen beachtet werden [172].

## **2.11 Lokalrezidivrate beim Kolonkarzinom**

Man spricht nur dann von einem Karzinomrezidiv, wenn beim Primäreingriff eine komplette R0-Resektion erreicht wurde, andernfalls handelt es sich um einen Progress des Residualtumors. Ein Rezidiv kann als lokoregionäres Rezidiv intraluminal und extraluminal auftreten oder sich als systemisches Rezidiv durch Fernmetastasen in anderen Organen (Leber, Lunge, Knochen etc.) manifestieren [184]. Lokoregionäre Rezidive treten in ca. 4 % nach Kolonkarzinom auf [156]. Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv sind fortgeschrittene Tumorstadien, Lymphknotenmetastasen und inadäquate chirurgische Technik beim Primärkarzinom [70]. Zwischen 7 und 20 % der Rezidive werden unter kurativer Intention erneut reseziert und dadurch wird bei 30 – 50 % der Patienten ein Langzeitüber-

leben erreicht. Die Diagnostik erfolgt zumeist im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung, häufig durch einen Anstieg des CEA-Wertes. Ein Anstieg dieses Wertes in der Tumornachsorge sollte zu einer umfassenden diagnostischen Abklärung Anlass geben [184].

Die Qualität und die Art des gewählten Operationsverfahrens beeinflussen die Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven [76]. In den ersten beiden Jahren nach der Operation eines kolorektalen Karzinoms treten 80 % der Rezidive auf, wobei nach fünf Jahren kaum neue Rezidive festgestellt werden [53].

## 2.12 Langzeitüberleben und Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben

Im Allgemeinen wird die Prognose von Faktoren wie Tumorstadium (lokale Invasion, Lymphknotenmetastasierung) und Grading (Tumordifferenzierung) bestimmt [176].

Die Qualität und die Art des gewählten Operationsverfahrens beeinflussen das Überleben und die Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven [76]. So hat eine Studie von Merkel et al. Notfalloperationen mit elektiven Eingriffen verglichen. Die postoperativen Komplikationen, die Rezidivrate und die Mortalität waren bei den Patienten mit Notfalloperationen signifikant höher [133].

Neben der Tumorausdehnung kommt der vollständigen Tumorentfernung (R-Status) entscheidende prognostische Bedeutung zu. Nach R0-Resektion überleben mehr als 70% aller Patienten 5 Jahre oder mehr, nach R1/2-Resektionen weniger als 10%. Das Überleben der Patienten 5 Jahre nach kurativer Resektion schwankt zwischen 30 und 60% in den einzelnen Kliniken, das Lokalrezidivrisiko variiert zwischen 9 und 35 % [184].

5-Jahreüberlebensrate ist in 50-60 % vom Tumorstadium abhängig [162].

UICC-Stadium	5-Jahres-Überlebensrate Kolonkarzinom
Stadium I	82–100 %
Stadium II	74–91 %
Stadium III	49–76 %
Stadium IV	6–16 %

Tabelle 9: Stadienabhängige 5-Jahres-Überlebensraten nach kurativer Resektion von Kolon- und Rektumkarzinomen [15, 115, 143, 188]

In vielen randomisierten Studien konnte für Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III durch eine adjuvante Chemotherapie ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden [1].

### 2.13 Nachsorgeempfehlung beim Kolonkarzinom

Die Nachsorgeuntersuchungen nach erfolgter kurativer Operation zielen im Wesentlichen auf folgende Punkte [171] :

- Früherkennung von Tumorrezidiven, Zweittumoren und Metastasen
- Kontrolle und Behandlung der direkten Operationsfolgen (z. B. Folgen des Organverlustes, Stoma, Narbenhernien etc.)
- Psychosoziale Betreuung des Patienten
- Beurteilen der Therapiequalität

Die S3-Leitlinie „kolorektales Karzinom“ 2004 spricht Empfehlungen, auch für die Nachsorge, aus.

Tumornachsorgeprogramme für kolorektale Karzinome sollen den Nutzen einer kurativen Primärtherapie sichern. Aufwand und Effektivität dieser Nachsorge werden kontrovers diskutiert [164]. Nach Diagnose und Therapie eines kolorektalen Karzinoms ist unabhängig vom Tumorstadium eine adäquate ärztliche Betreuung sinnvoll. Laut einer Veröffentlichung von Riedl et al. trugen zum Nachweis eines Tumorrezidivs die postoperative Anamnese und klinische Untersuchung, wie auch die Parameter des Routinelabors wenig bei. Die Tumormarker CEA und CA 19–9, die Sonographie des Abdomens, die Röntgenaufnahme des Thorax und die endoskopischen Untersuchungen wiesen dagegen auf eine relativ hohe diagnostische Bedeutung hin. In der klinischen Tumornachsorge ist eine hohe Patientencompliance von wesentlicher Bedeutung. Um diese zu erhöhen, sollten ergänzend zu den aktuell gültigen Nachsorgeempfehlungen für kolorektale Karzinome die Nachsorgemaßnahmen stärker an der Inzidenz von Tumorrezidiven orientiert werden [164].

In Anbetracht der geringen Rezidivrate und der günstigen Prognose ist bei Patienten mit frühem Tumorstadium (UICC I) nach R0-Resektion durch regelmäßige Nachuntersuchung kein prognostischer Gewinn zu erwarten. Eine Koloskopie nach zwei und fünf Jahren dient der Früherkennung von Zweittumoren. Im Einzelfall kann bei Annahme eines hohen Rezidivrisikos aufgrund des intraoperativen Befundes (zum Beispiel erhöhtes Lokalrezidivrisiko nach intraoperativer Tumoreröffnung) oder eines pathologischen Befundes (zum Beispiel erhöhtes Risiko für Lebermetastasen bei Invasion perikolischer Venen oder G3/4-Tumoren) eine regelmäßige oder engmaschige Nachsorge angezeigt sein. Nach palliativer Tumorsektion (R2-Resektion) sollte eine symptomorientierte Nachbetreuung durchgeführt werden [172].

Regelmäßige Nachuntersuchungen nach operativer Therapie bei Kolonkarzinom sind zu empfehlen bei Patienten nach R0-Resektion von Tumoren des UICC-Stadiums II und III, sofern bei einem Rezidiv therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind [172].

Untersuchung	Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA	+	+	+	+	+	+	+
Abdomensonographie	+	+	+	+	+	+	+
Koloskopie	+ <sup>1</sup>				+ <sup>2</sup>		
Röntgenthorax (kein Konsens)							

Tabelle 10: Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Kolonkarzinom: UICC-Stadium II bis III [172]

<sup>1</sup> wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich

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

Lokalrezidive oder Zweitumoren können in einer Koloskopie erkannt werden. Daher ist sie sinnvoll, um metachrone Karzinome oder Polypen zu erkennen [172].

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) hat 1996 und 1999 [10, 51] die CEA-Bestimmung bei Patienten mit kolorektalem Karzinom des Stadiums II und III alle zwei bis drei Monate für zwei Jahre empfohlen, allerdings nur für Patienten, die Willens und in der Lage sind, sich beim Auftreten von Metastasen einer Leberresektion zu unterziehen [172].

In einem systematischen Review von Tjandra et al. konnte eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität bei Patienten mit intensiver Nachsorge (intensives versus weniger intensives Follow-up: 21,8 % vs. 25,7 %,  $p = 0,01$ ) nachgewiesen werden. Regelmäßige Überwachung des Serum-CEAs ( $p < 0,01$ ) und Koloskopie ( $p = 0,04$ ) zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtmortalität. Dank intensiver Nachsorge konnten asymptomatische Rezidive häufiger und früher entdeckt werden und waren somit einer kurativen Resektion besser zugänglich [194].

### Sonderfälle

Bei Patienten mit HNPCC sind nach Hemikolektomie koloskopische Untersuchungen, nach subtotaler Kolektomie rektoskopische Untersuchungen in jährlichem Intervall angezeigt. Bei Patienten mit familiärer Adenomatosis coli sollten nach Anlage eines Ileum-Pouches eine Pouchoskopie jährlich und ab dem 30. Lebensjahr eine Gastroduodenoskopie in drei-

jährigem Abstand (bei Vorliegen von Adenomen jährlich) erfolgen. Nach Ileorektostomie ist die Rektoskopie in jährlichem Abstand empfehlenswert [172].

## **2.14 Komplikationen nach Kolonresektion**

Die postoperativen Komplikationen sind einzuteilen in solche, die Folge des Darm-resezierenden Eingriffs an sich sind und allgemeine postoperative Komplikationen, die unter anderem durch zusätzliche Erkrankungen verursacht sein können [82].

Im Allgemeinen wird die Komplikationsrate bei nicht-elektiven-, also Notfall-Eingriffen höher angegeben [21]. Folgende postoperative Komplikationen können bei Patienten auftreten: Anastomoseninsuffizienz, Nachblutung, Wundheilungsstörung/Wundinfekt, Platzbauch, Sepsis, Pneumonie, Ileus, Erbrechen, Harnwegsinfekt und sonstige Komplikationen.

Um eine Prognose bezüglich der möglichen postoperativen und poststationären Komplikationen äußern zu können, entwickelten Regenbogen et al. einen chirurgischen zehn Punkte „Apgar“-Score, welcher intraoperative Parameter beinhaltet. Es wurde eine Gesamtkomplikationsrate von 29 % festgestellt. Die häufigsten Komplikationen waren chirurgische Wundinfektionen (42 %), Sepsis (24 %) und venöse Thromboembolien (16 %). Anhand dieses Score-Wertes konnten sowohl stationäre als auch poststationäre Komplikationen hervorgesagt werden. Somit ist es ein nützliches Maß für eine Prognose [158].

Marusch et al. unterschieden in ihrer Publikation zwischen allgemeinen und spezifischen postoperativen Komplikationen. Die allgemeinen postoperativen Komplikationen wurden durch einen standardisierten Fragebogen erfasst, der folgende Komplikationen dokumentierte: Fieber > 2 Tage, pulmonale Komplikationen (Erguss, Atelektase), Pneumonien, kardiale Komplikationen, Thrombosen, Lungenembolien, renale Komplikationen, Harnwegsinfekte und Multiorganversagen. Zu erwähnen sei, dass hier lediglich Werte zitiert werden, die sich auf kolonchirurgische Eingriffe beziehen. Die Rate der allgemeinen postoperativen Komplikationen betrug 27,0 %. Unter den spezifischen postoperativen Komplikationen, welche zu 21,8 % vorkamen, wurden operationspflichtige Nachblutungen, mechanischer Ileus, Platzbauch, operations- und nicht operationspflichtige Anastomoseninsuffizienzen, aseptische Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen der Laparotomie, Wundinfektionen der Sakralhöhle, Atonien > 3 Tage, Stuhlfisteln, intraabdominale/retrorektale Abszesse, Kolostomiekomplikationen, Peritonitis diffusa, Sepsis und sonstige aufgezeichnet. Aus den allgemeinen und spezifischen postoperativen Komplikationen resultierte eine postoperative Morbidität von 39,3 % [128]. Im Folgenden wird ein Auszug der Komplikationsrate aus der Multizenterstudie wiedergegeben:

<b>postoperative Komplikationen</b>	<b>Rate</b>
Operationspflichtige Nachblutung	0,8 %
Wundinfektionen Laparotomie	5,0 %
Platzbauch	1,9 %
Anastomoseninsuffizienz	3,7 %
kardiale Komplikationen	6,7 %
Pneumonie	5,9 %
urologische Komplikationen	5,6 %

Tabelle 11: Postoperative Komplikationen einer Multizenterstudie [128]

Die Anastomoseninsuffizienz ist eine gefürchtete postoperative Komplikation nach kolonchirurgischen Eingriffen. Sie führt zu schlechteren Kurz- und Langzeitergebnissen. Kube et al. stellten in ihrer Untersuchung eine erhöhte Mortalität bei Insuffizienz-Patienten fest [90]. Einige Autoren publizierten, dass die 5-Jahresüberlebensrate bei ihren Patienten mit Anastomoseninsuffizienz zum Teil signifikant schlechter war als bei den Patienten ohne Insuffizienz. Ebenso zeigten die Patienten, dass die Rezidivraten mit im Vergleich zu denen ohne Anastomoseninsuffizienz teils signifikant höher waren. Daher ist zusammenfassend zu sagen, dass Patienten mit Anastomoseninsuffizienz eine schlechtere 5-Jahresüberlebensrate und eine höhere Rezidivrate haben [23, 98, 209].

### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Studiendesign**

Die Studie untersuchte offen und retrospektiv Patienten, die aufgrund eines Kolonkarzinoms an der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes operiert wurden. Der Schwerpunkt liegt auf der Auswertung von Daten, welche sich auf den Klinikaufenthalt und die Operationen der Kolonkarzinompatienten beziehen. Es erfolgte eine getrennte Betrachtung von Kolon- und Rektumkarzinomen, da sich sowohl die chirurgischen Verfahren als auch die Konzepte der multimodalen Therapie in einigen Punkten unterscheiden. Eine weitere Selektion der Patienten erfolgte nicht.

Die Patienten wurden klinikintern durch einen Suchlauf der OP-Statistik in SAP® (Waldorf, Germany) nach Kolonkarzinomen selektioniert, welche im Zeitraum von 01/2002 bis 12/2006 operiert wurden. Die genaue Selektion erfolgte nach Diagnose laut ICD-Code C18.\* und C19.\* und nach Operationsmethode laut IKPM-Code 5-455.\*\*, 5-456.\*\*, 5-458.\*\*, 5-484.\*\* und 5-485.\*\*. Da es sich um eine retrospektive klinische Studie handelte, war eine Einreichung bei der Ethikkommission nicht notwendig. Die Studie war weder verblindet noch randomisiert und diente dem Aufbau einer Datenbank, die zunächst auf Excel®-Basis erstellt wurde.

Die Analyse der Fälle beinhaltete die Untersuchung klinikinterner stationärer Akten, inklusive Arztbriefen, Pflegeanamnesen, OP-Berichten und klinikexterner Daten wie Arztbriefen, Anästhesie-Protokollen, Laborparametern, Pathologieberichten, sowie das Studium von klinikinternen ambulanten Akten. Bei den Fällen, bei denen eine Unvollständigkeit der Krankenblätter vorlag, wurden die Parameter durch eine klinikinterne SAP-Recherche über die elektronische Patientenakte vervollständigt, soweit dies möglich war.

Die Nachsorge erfolgte primär in Form eines Fragebogens an den Hausarzt, falls dieser nicht angegeben war, an den einweisenden Arzt. Der Fragebogen beinhaltete die Themen Chemo- und Strahlentherapie, regelmäßige Nachsorge, Tod des Patienten inklusive Todesursache und Rezidiv des Tumorleidens (siehe Anhang). Bei fehlender Rückmeldung der Ärzte wurde die Nachsorge durch ein telefonisches Patienteninterview ergänzt. Falls dies auch nicht möglich war, wurden die letzten Uniklinikumsvorstellungen in SAP ergänzend hinzugezogen.

### 3.2 Statistische Analysen

Datenverwaltung und statistische Analysen wurden mit der SPSS 15.0® Software (SPSS Inc. Chicago, USA) durchgeführt. Die numerischen Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  SEM [Range] aufgeführt.

Für quantitative, normal verteilte Merkmale erfolgte die Auswertung mit dem Student-t-Test. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt. Für qualitative Merkmale erfolgte die Auswertung mit dem  $\chi^2$ -Test. Beim Vergleich von mehr als 2 Gruppen im Hinblick auf metrisch verteilte Daten, welche normalverteilt waren, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Bei Varianzgleichheit und Nachweis eines signifikanten Gruppenunterschiedes wurde mittels eines Posthoc-Tests geprüft, welche der einzelnen Gruppen sich hinsichtlich des Merkmals signifikant unterscheiden. Bei nicht normalverteilten Daten wurde beim Vergleich von 2 Gruppen der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Beim Vergleich von mehr als 2 Gruppen wurde der Wilcoxon-Rangsummentest angewendet. Die Überlebensanalyse wurde mittels eines Kaplan-Meier-Schätzers durchgeführt. Beim Vergleich von 2 Gruppen wurde der Log-Rank-Test angewandt. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Vergleichen mit  $p < 0,05$  festgelegt [9, 25, 95].

### 3.3 Definitionen

Es werden einige Definitionen genannt, mit denen im weiteren Verlauf gearbeitet wurde.

#### ASA-Klassifikation

Die ASA-Klassifikation ist ein präoperatives Schema zur Abschätzung des Narkoserisikos von Patienten bezüglich des körperlichen Zustandes anhand von systemischen Erkrankungen. Der ASA-Wert wird vor der Narkose ermittelt und ist ebenso geeignet, um das Operationsrisiko und den Allgemeinzustand des Patienten abzuschätzen.

Die Einteilung erfolgt nach folgendem Schema [2]:

ASA I	Normaler, gesunder Patient
ASA II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
ASA IV	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist.
ASA V	moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird

Tabelle 12: ASA-Klassifikation [2]

## Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (= BMI) ist eine Maßzahl zur Einschätzung des Verhältnisses Körpergewicht zu Körpergröße. Die Adipositas kann mit dem BMI in verschiedene Grade eingeteilt werden.

Gewichtsbezeichnung	BMI
Untergewicht	< 19 kg/m <sup>2</sup> bei Frauen, < 20 kg/m <sup>2</sup> bei Männern
Normalgewicht	19 bzw. 20 - 25 kg/m <sup>2</sup>
Übergewicht	> 25 kg/m <sup>2</sup>
Adipositas Grad I°	> 30 kg/m <sup>2</sup>
Adipositas Grad II°	> 35 kg/m <sup>2</sup>
Adipositas Grad III°	> 40 kg/m <sup>2</sup>

Tabelle 13: Body-Mass-Index

### 3.4 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine kritische Erfassung und Leistungskontrolle der chirurgischen Therapie des Kolonkarzinoms an der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar. Im Rahmen der Datenerhebung und -auswertung wurden unter anderem Parameter des intra- und perioperativen Behandlungsverlaufs untersucht, um Faktoren und Einflussgrößen zu identifizieren, die sich signifikant auf den Klinikaufenthalt oder den postoperativen Krankheitsverlauf auswirken, wie zum Beispiel das Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom UICC- Stadium des Patienten.

Zu folgenden Kriterien sollte im Patientengut Stellung genommen werden:

- Alter
- Geschlecht
- Verteilung der Tumorlokalisation
- Verhältnis der Tumorstadien
- Begleiterkrankungen
- Aufenthaltsdauer
- Präoperative Kriterien (ASA, BMI, Diagnostik)
- Intraoperative Kriterien (OP-Dauer, -Verfahren)

- Postoperative Kriterien (Schmerztherapie, Kostaufbau, Komplikationen, Mortalität, Nachsorge)
- Stadienadaptiertes Überleben

Diese Arbeit soll Ansatzpunkte zur Verbesserung der perioperativen Therapie bei Patienten mit Kolonkarzinom aufzeigen, wodurch vor allem eine Beschleunigung der Rekonvaleszenz und eine Senkung der perioperativen Mortalität erreicht werden soll. Die gewonnenen Ergebnisse dienen als Grundlage für den Vergleich der eigenen Daten mit denen anderer Arbeitsgruppen.

In der laufenden Entwicklung dieser Arbeit haben die Daten aus dieser Erhebung mit dazu beigetragen, dass sich die Klinik seit Anfang 2010 zertifiziertes Zentrum für kolorektale Chirurgie nennen darf. Neben der Qualitätssicherung und Zertifizierung dient die Arbeit als Basis zur Erstellung einer kolorektalen Datenbank, die in den folgenden Jahren gepflegt und fortgeführt werden soll. Ausblickend wird diese Arbeit als Grundlage für zwei weitere Promotionsarbeiten herangezogen. Eine Arbeit beschäftigt sich mit dem Fortführen der Datenbank zur Evaluation der Langzeitergebnisse und die andere führt eine Abhandlung zum Thema Lebermetastasen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

#### 4.1.1 Altersverteilung

Die Studie umfasste insgesamt 391 Kolonkarzinom-Patienten mit elektiv sowie notfallmäßig durchgeführten Resektionsverfahren des Kolons, die sich im 4-jährigen Zeitraum von Januar 2002 bis einschließlich Dezember 2006 operieren ließen. Von diesen Patienten waren 158 (40,4 %) Frauen und 233 (59,6 %) Männer im Alter von 29 bis 92 Jahren. Der Altersdurchschnitt betrug insgesamt  $67,5 \pm 0,5$  [29,7 – 92,5] Jahre, bei den Frauen  $67,9 \pm 1,0$  [29,7 – 90,7] Jahre und bei den Männern  $67,2 \pm 0,6$  [37,4 – 92,5] Jahre, somit ergibt sich kein signifikanter Unterschied im Alter zwischen den Geschlechtern ( $p > 0,05$ )

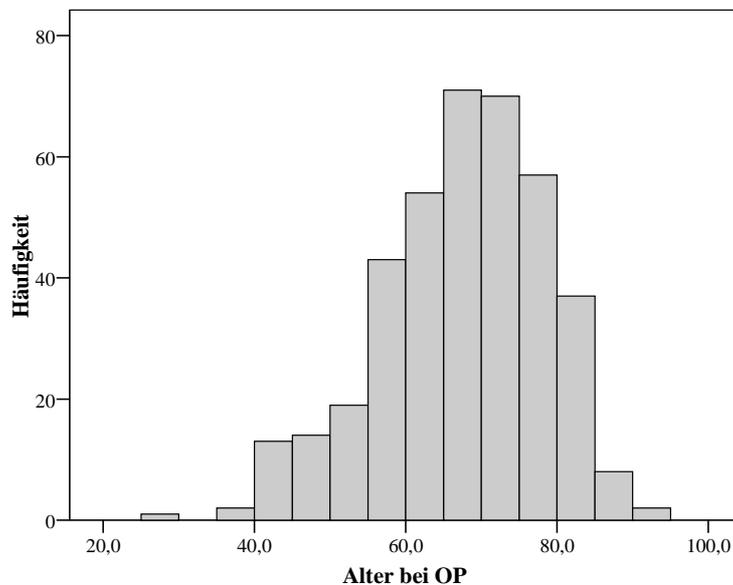


Abbildung 6: Altersverteilung im Gesamtkollektiv, Intervalle in 5 Jahres-Abständen

#### 4.1.2 Tumorlokalisation

Die Selektion der Kolonkarzinompatienten erfolgte nach Diagnose sowie Operationsmethode und beinhaltete Patienten mit einer Karzinomlokalisation zwischen Caecum (Appendix getrennt betrachtet) und Sigma (Colon sigmoideum). In der folgenden Abbildung sind die Häufigkeiten des untersuchten Patientengutes dargestellt.

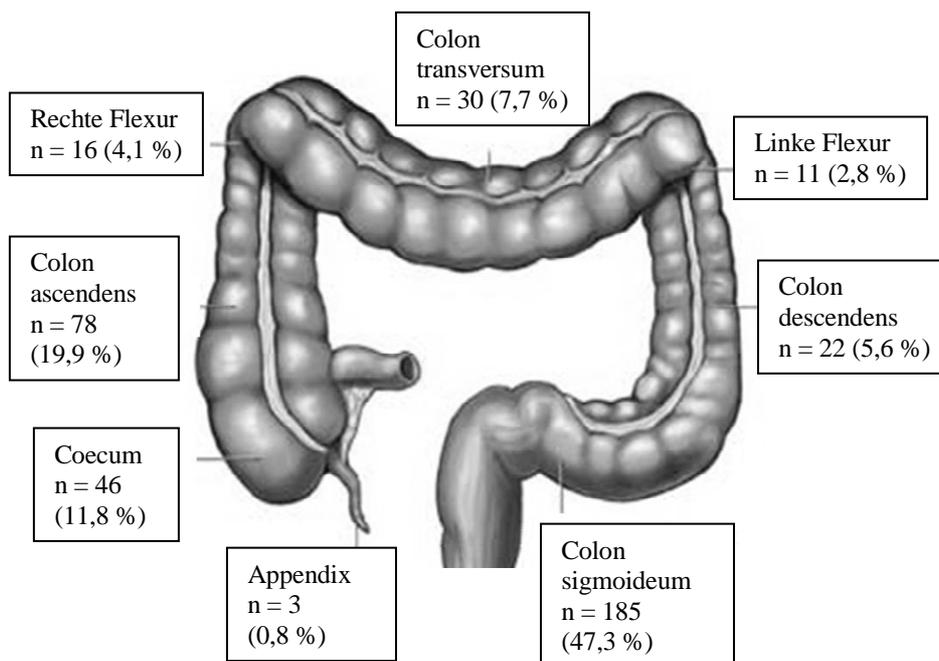


Abbildung 7: Lokalisation Ersttumor im Gesamtkollektiv

### 4.1.3 Tumorstadium

Die TNM-Angaben, die für eine Stadieneinteilung nach UICC notwendig sind, wurden dem postoperativen histopathologischen Befund entnommen. Bei 31 (7,9 %) Patienten wurde kein Tumor im Resektat gefunden, wobei die präoperativ entnommene Probeexzision in 6 Fällen ein Carcinoma in situ zeigte, weshalb diese Patienten UICC Stadium 0 zugeordnet wurden. Aufgrund fehlender Angaben konnte bei 4 Patienten keine Einteilung erfolgen.

Tumorstadium nach UICC	Frauen	Männer	Gesamt	Prozent
0	5	1	6	1,6 %
I	27	47	74	20,2 %
II	47	63	110	30,1 %
III	41	51	92	25,1 %
IV	27	57	84	23,0 %
Gültige Summe	147	219	366	100 %
Kein Tumornachweis	9	12	21	5,4 %
Keine Angabe	2	2	4	1,0 %
Gesamtsumme	158	233	391	100 %

Tabelle 14: UICC-Stadien im Patientengut

In nachfolgender Tabelle wird das Vorhandensein von Lymphknotenbefall und Metastasen in Abhängigkeit vom T-Stadium dargestellt.

<b>T-Stadium</b>	<b>Anteil positiver N-Stadien</b>	<b>Anteil positiver M-Stadien</b>
Carcinoma in situ	<b>0 % (0/6)</b>	<b>0 % (0/6)</b>
1	<b>11,1 % (4/36)</b>	<b>2,8 % (1/36)</b>
2	<b>16,4 % (9/55)</b>	<b>9,1 % (5/55)</b>
3	<b>52,1 % (122/234)</b>	<b>24,8 % (58/234)</b>
4	<b>64,7 % (22/34)</b>	<b>55,9 % (19/34)</b>

Tabelle 15: Abhängigkeit des N + und M + Stadiums vom T-Stadium

Die Anzahl der präparierten Lymphknoten ist entscheidend, um einen positiven Lymphknotenbefall diagnostizieren zu können. Pro Patient wurden im Durchschnitt  $15 \pm 0,2$  [0 - 58] Lymphknoten präpariert. Der Median lag bei 14 Lymphknoten. Bei N0 waren es im Mittel  $14 \pm 0,5$  [0 - 38] Lymphknoten, bei N1  $16,5 \pm 0,9$  [3 - 58] und bei N2  $16,3 \pm 0,7$  [6 - 35], wobei bei N1 durchschnittlich  $1,8 \pm 0,1$  [1 - 3] und N2  $7,7 \pm 0,5$  [4 - 21] befallene Lymphknoten diagnostiziert wurden.

Folgender Tabelle ist zu entnehmen, dass mit steigender Anzahl der präparierten Lymphknoten auch das Risiko steigt, N+ klassifiziert zu werden.

<b>Anzahl präparierter Lymphknoten</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N+ (N1+N2)</b>
0 - 4	83,3 %	16,7 %	-	16,7 %
5 - 10	68,4 %	19,3 %	12,3 %	31,6 %
> 10	52,5 %	24,3 %	23,2 %	47,5 %

Tabelle 16: Abhängigkeit der N-Stadien von Anzahl der präparierten Lymphknoten

Die Leitlinien geben die Empfehlung  $\geq 12$  Lymphknoten zu präparieren. Im eigenen Patientengut wurde dies zu 75,3 % erfüllt. In 24,7 % wurden weniger als 12 Lymphknoten präpariert. Bei 59 Patienten konnte aufgrund fehlender Angaben im histopathologischen Bericht keine Zuordnung getroffen werden, weshalb sie hierbei nicht berücksichtigt wurden. Die Lymphknotenratio, das heißt das Verhältnis zwischen befallenen Lymphknoten zur Anzahl der resezierten Lymphknoten, hat eine bessere prognostische Aussagekraft als das pN-

Stadium [169]. Die eigenen Daten zeigten beim N1-Stadium eine durchschnittliche Lymphknotenratio von  $0,15 \pm 0,02$  [0,02 - 1,00] und bei N2 von  $0,51 \pm 0,03$  [0,11 - 1,00].

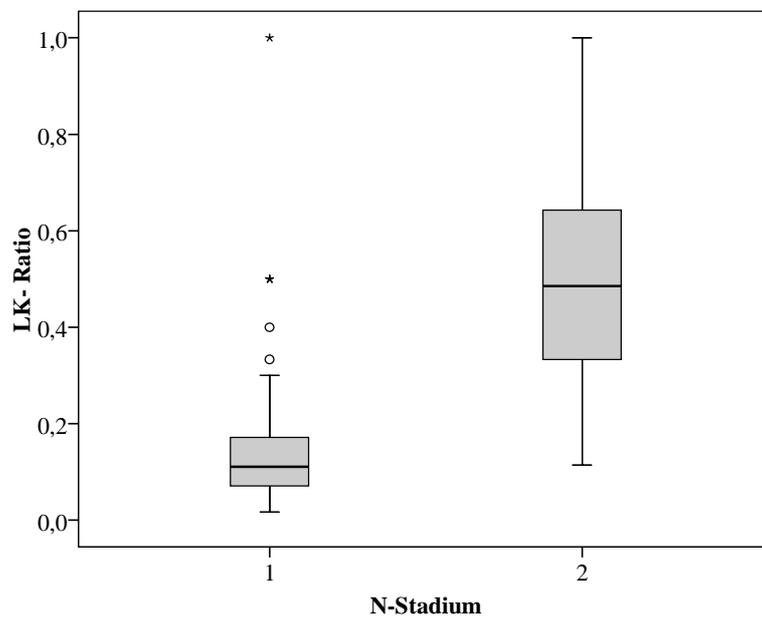


Abbildung 8: Lymphknotenratio der positiven N-Stadien

Das Grading ergab beim eigenen Kollektiv folgende Verteilung (n = 349)

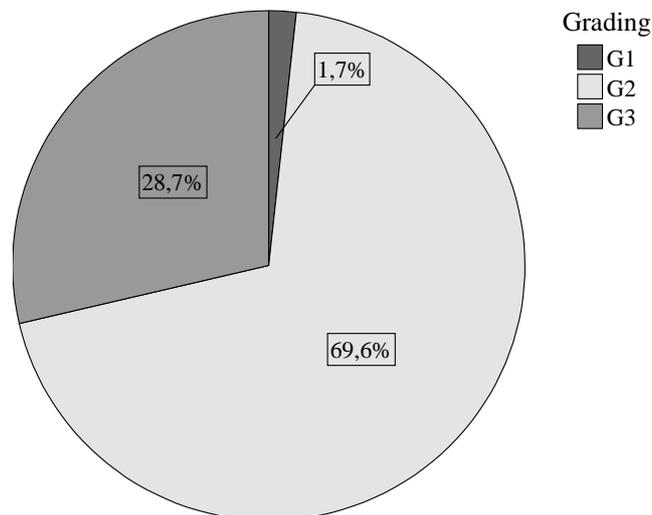


Abbildung 9: Grading-Verteilung im eigenen Kollektiv

In der Auswertung fanden sich bei 1,7 % aller Patienten ein gut differenziertes Karzinom mit Grading 1. Der überwiegende Teil der Patienten, insgesamt 69,6 %, zeigten einen mäßiggradigen Differenzierungsgrad Grading 2. Einen hohen Malignitätsgrad mit Grading 3

ergab sich bei 28,7% der Patienten. Aufgrund fehlender Angaben wurden 42 Patienten nicht berücksichtigt.

Bezüglich der chirurgischen Radikalität wurde im Patientengut in 97,7 % entsprechend R0 reseziert. Lediglich in 1,3 % zeigte sich ein mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor (R1) und in 1,0 % ein makroskopisch nachweisbarer Residualtumor (R2). Da bei sieben Patienten die Angaben unvollständig waren, wurden diese nicht berücksichtigt.

#### 4.1.4 Komorbidität

Der Anteil chronischer Krankheiten im Gesamtkollektiv betrug 74,4 % (291/391) bezüglich mindestens einer Begleiterkrankung, 13,4 % (52/391) hatten mindestens 3 und mehr Zusatzerkrankungen, dass heißt Mehrfachnennungen waren möglich. Dabei beinhaltete die kardiovaskuläre Komorbidität eine arterielle Hypertonie, eine koronare Herzkrankheit, inklusive Myokardinfarkt; Herzinsuffizienz usw. Eine COPD und ein Asthma bronchiale wurden in der pulmonalen Komorbidität zusammengefasst. Eine diabetische Begleiterkrankung bezog sich auf einen Diabetes mellitus Typ I oder II. Ein Schlaganfall wurde unter der neurologischen Komorbidität geführt. Eine endokrinologische Begleiterkrankung beinhaltete eine Hypo- bzw. Hyperthyreose.

<b>Komorbidität</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
kardiovaskulär	249	63,7 %
pulmonal	90	23,0 %
diabetisch	67	17,1 %
neurologisch	41	10,5 %
endokrinologisch	60	15,3 %
Adipositas (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	66	16,9 %

Tabelle 17: Anteil der Komorbidität im Gesamtkollektiv, Mehrfachnennungen möglich

Teilt man die Patienten nach Anzahl der Begleiterkrankungen in Gruppen ein: Patienten ohne Begleiterkrankungen, Patienten mit 1-2 Begleiterkrankungen und Patienten mit  $\geq 3$  Begleiterkrankungen, so ergeben sich in der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die Überlebenskurven zeigen ab ca. 30 Monaten einen Überlebensvorteil für die Patienten, die weniger relevante Begleiterkrankungen aufweisen. Daher ist anzunehmen, dass das Überleben mit fortschreitender

postoperativer Dauer überwiegend von den vorhandenen Komorbiditäten als vom Tumorleiden limitiert ist.

#### 4.1.5 Dauer des stationären Aufenthaltes

Die mittlere Aufenthaltsdauer bewegte sich bei  $16 \pm 0,7$  [2 – 173] Tagen. Die mediane stationäre Verweildauer lag bei 13 Tagen. Der stationäre Aufenthalt wies eine signifikant längere Dauer bei Patienten auf, die älter als 70 Jahre waren im Vergleich zu den jüngeren ( $p < 0,01$ ), sowie bei Patienten mit einem ASA-Status IV im Vergleich zu den Patienten mit ASA-Status I-III ( $p < 0,01$ ) und bei den Patienten, die postoperativ Komplikationen entwickelten im Gegensatz zu Patienten ohne Komplikationen ( $p < 0,01$ ). Zwischen Frauen und Männern gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Aufenthaltsdauer ( $p = 0,26$ ).

## 4.2 Präoperative Parameter

### 4.2.1 ASA-Klassifikation

Die ASA-Einteilung im Gesamtkollektiv ergab folgende Verteilung:

ASA	Anzahl	Prozent	Mittleres OP-Alter (Jahre)
I	17	4,3 %	<b>54,6</b> $\pm$ 2,5 [36,1 – 69,3]
II	206	52,7 %	<b>63,8</b> $\pm$ 0,7 [37,4 – 88,4]
III	157	40,2 %	<b>73,0</b> $\pm$ 0,7 [29,7 – 92,5]
IV	11	2,8 %	<b>77,3</b> $\pm$ 1,7 [64,5 – 84,4]

Tabelle 18: ASA-Verteilung im Gesamtkollektiv

Patienten mit einem ASA-Status III und IV waren im Mittel älter als 70 Jahre. Das Operationsalter zwischen den einzelnen ASA-Gruppen war signifikant verschieden, außer zwischen ASA-Gruppe III und IV, sie wiesen zueinander keine signifikanten Altersunterschiede auf.

### 4.2.2 Body-Mass-Index

Der BMI wird aus dem Quotienten von Körpergewicht und dem Quadrat der Körpergröße berechnet:  $BMI = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$ . Im Patientengut ergab sich somit folgende Verteilung.

<b>Gewichtsbezeichnung</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Mittlerer BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Untergewicht	13	3,3 %	<b>17,5 ± 0,4</b> [15,1 – 19,6]
Normalgewicht	133	34,0 %	<b>22,7 ± 0,1</b> [19,1 – 24,9]
Übergewicht	179	45,8 %	<b>27,2 ± 0,1</b> [25,1 – 29,8]
Adipositas Grad I°	51	13,0 %	<b>31,6 ± 0,2</b> [30,1 – 34,7]
Adipositas Grad II°	13	3,3 %	<b>36,9 ± 0,4</b> [35,0 – 39,5]
Adipositas Grad III°	2	0,5 %	<b>41,5 ± 0,5</b> [41,1 – 42,0]

Tabelle 19: BMI-Verteilung im Gesamtkollektiv

Insgesamt hatten 66 Patienten einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, das heißt 16,9 % waren adipös. 83,1 % (n = 325) zeigten einen BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>. Der mittlere BMI-Wert im Gesamtkollektiv betrug  $26,3 \pm 0,2$  [15,1 – 42,0] kg/m<sup>2</sup>. Damit lagen die Patienten im leicht übergewichtigen Bereich.

Nach geschlechtsspezifischer Berechnung ergab sich folgende Verteilung: Bei den Frauen lag der BMI im Durchschnitt bei  $25,5 \pm 0,4$  [15,3 – 42,0] und bei den Männern im Mittel bei  $26,9 \pm 0,3$  [15,1 – 41,1]. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ( $p < 0,01$ ).

Bei Patienten mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ergaben sich keine signifikant längere Aufenthaltsdauer ( $p = 0,91$ ) und keine höhere postoperative Komplikationsrate ( $p = 0,48$ ) als bei Patienten mit einem BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>. In der Überlebenszeitanalyse zeigten die adipösen Patienten nach drei und fünf Jahren im Vergleich zu den Patienten mit einem BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> keine signifikanten Unterschiede im Kollektiv.

### 4.2.3 Präoperative Diagnostik

46,5 % der Patienten (n = 182) boten präoperativ Symptome, wie zum Beispiel perianaler Blutabgang, Schmerzen oder Verdauungsstörungen (Obstipation, Diarrhoe). Bei 53,5 % (n = 209) handelte es sich um einen Zufallsbefund im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung. Die symptomatischen Patienten wiesen weder in der Aufenthaltsdauer ( $p = 0,93$ ) noch im Überleben ( $p = 0,87$ ) eine statistisch signifikante Verlängerung bzw. eine Erhöhung der Komplikationsrate ( $p = 0,17$ ) auf im Vergleich zu den Patienten, die keine Symptome äußerten.

<b>Befund</b>	<b>T4</b>	<b>N+</b>	<b>M+</b>
zufällig	44,1 %	50,6 %	48,8 %
symptomatisch	55,9 %	49,4 %	51,2 %
$\Sigma$	100 %	100 %	100 %

Tabelle 20: Fortgeschrittene Stadien in Abhängigkeit von Symptomen

Tabelle 20 spiegelt das Verhältnis von zufälligem zu symptomatischem Befund im Patientengut in der einzeln betrachteten Gruppe wider.

Anhand der Tabellen 21 und 22 ist ersichtlich, dass symptomatische Patienten häufiger fortgeschrittenere Stadien aufweisen, jedoch besteht keine statistisch signifikante Relevanz im Vergleich zu Patienten mit Zufallsbefund eines Kolonkarzinoms ( $p \geq 0,05$ ).

<b>Befund</b>	<b>UICC I</b>	<b>UICC II</b>	<b>UICC III</b>	<b>UICC IV</b>	$\Sigma$
zufällig	13,1 %	15,0 %	13,1 %	11,4 %	52,5 %
symptomatisch	7,5 %	15,6 %	12,5 %	11,9 %	47,5 %
$\Sigma$	20,6 %	30,6 %	25,6 %	23,3 %	100 %

Tabelle 21: UICC-Stadien in Abhängigkeit von Symptomen

Die folgende Tabelle zeigt das in lokal begrenzten Stadien, weniger symptomatische Patienten vorkommen. Nur bei T1 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten ( $p < 0,05$ ).

<b>Befund</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	$\Sigma$
zufällig	7,2 %	8,3 %	32,9 %	4,2 %	52,6 %
symptomatisch	2,8 %	7,0 %	32,3 %	5,3 %	47,4 %
$\Sigma$	10,0 %	15,3 %	65,2 %	9,5 %	100 %

Tabelle 22: Verteilung der symptomatischen Befunde zu den T-Stadien

Anhand Tabelle 23 und 24 ist zu sehen, dass bei fehlendem nodalem Befall bzw. fehlender Fernmetastasierung die Patienten ebenso weniger Symptome äußern.

<b>Befund</b>	<b>N -</b>	<b>N +</b>	<b>Σ</b>
zufällig	32,8 %	20,8 %	53,6 %
symptomatisch	26,0 %	20,3 %	46,4 %
Σ	58,9 %	41,1 %	100 %

Tabelle 23: Verteilung der symptomatischen Befunde zum nodalen Befall

<b>Befund</b>	<b>M -</b>	<b>M +</b>	<b>Σ</b>
zufällig	41,5 %	11,2 %	52,7 %
symptomatisch	35,5 %	11,7 %	47,3 %
Σ	77,0 %	23,0 %	100 %

Tabelle 24: Verteilung der symptomatischen Befunde zur Metastasierung

Im Rahmen weiterer Abklärung und als präoperative Untersuchungen wurden im Patientenkollektiv folgende Verfahren betrachtet, wobei Mehrfachnennungen möglich sind: Endoskopie, hier: Koloskopie, Kolonkontrasteinlauf, Computertumographie und Tumormarker.

### **Koloskopie**

An 364 Patienten (93,1 % des Gesamtkollektivs) wurde präoperativ eine Koloskopie durchgeführt. Der Vorteil der Darmspiegelung liegt in der Möglichkeit, eine Probe von verdächtigen oder krankhaften Veränderungen zu entnehmen. Dabei stellte sich bei 329 Patienten (90,4 %) durch die histologische Aufarbeitung der Probeexzision ein Karzinom heraus, bei 4,4 % der Patienten (n = 16) wurde ein Adenom diagnostiziert. Der Nachteil der Koloskopie ist, dass bei stenosierenden Geschehen eventuell nicht der ganze Darm gespiegelt werden kann. Bei 1,9 % (7 Patienten) war eine koloskopische Abtragung nicht möglich und bei 12 Patienten (3,3 %) war keine Angabe über eine Probeentnahme in den Akten vermerkt.

### **Kolonkontrasteinlauf**

Bei 13,8 % der Patienten (n = 54) erfolgte ein diagnostischer Einlauf mit Kontrastmittel, wodurch unter anderem stenosierende Geschehen (z.B. mechanischer Ileus) im Darm festgestellt werden können. Bei Verdacht auf eine Perforation ist ein Kolon-Kontrasteinlauf kontraindiziert. Der Kolon-Kontrasteinlauf kam in den einzelnen T-Stadien in unterschiedlichem Verhältnis zum Einsatz ( $p < 0,01$  jedes T im Vergleich zu den anderen):

<b>T-Stadium</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>
<b>Häufigkeit Kolon-KE-Einsatz</b>	2,1 %	6,3 %	79,2 %	12,5 %

Tabelle 25: Häufigkeit des Kolon-Kontrasteinlaufs zu T-Stadien im Patientengut

### **Computertomographie**

Eine etablierte Technik zum präoperativen Staging und zur OP-Vorbereitung ist die Computertomografie des Abdomens. Der Nachweis über die Lokalisation des Primärtumors sowie eventuell vorhandener Metastasen resultierte bei 59,3 % der Patienten (n = 232) mittels Computertomographie des Abdomens.

### **Tumormarker**

Im Patientenkollektiv wurde bei 48,1 % der Patienten (n = 188) der CEA-Wert präoperativ gemessen, wobei 72 von den 188 Patienten (38,3 %) einen Wert größer 5 ng/ml aufwiesen. Hier wurde der Grenzwert von  $\leq 5,0$  ng/ml angenommen, da der Raucherstatus der Patienten außer Acht gelassen wurde.

Das **CA 19-9** = Carbohydrat Antigen 19-9 wurde als zweiter Tumormarker bei kolorektalen Karzinomen untersucht, wobei er im Gesamtkollektiv zu 47,6 % (n = 186) präoperativ analysiert wurde. 40 von den 186 Patienten (21,5 %) zeigten einen Wert größer 39 U/ml. Der Normwert des Zentrallabors der Universitätsklinik Homburg liegt bei  $< 39$  U/ml.

Folgender Tabelle ist zu entnehmen, dass mit fortschreitendem UICC-Stadium der Anteil der über dem Normwert liegenden CA 19-9 – Werte ebenfalls ansteigt. Bei dem Tumormarker CEA lagen die meisten Normwertüberschreitungen im UICC-Stadium II und III.

<b>UICC Stadium</b>	<b>CEA &lt; 5 ng/ml</b>	<b>CEA <math>\geq</math> 5 ng/ml</b>	<b>CA 19-9 &lt; 39U/ml</b>	<b>CA 19-9 <math>\geq</math> 39U/ml</b>
<b>I</b>	88,2 %	11,8 %	94,1 %	5,9 %
<b>II</b>	67,3 %	32,7 %	86,8 %	13,2 %
<b>III</b>	60,9 %	39,1 %	82,2 %	17,8 %
<b>IV</b>	76,9 %	23,1 %	45,0 %	55,0 %
<b>Ø</b>	61,7 %	38,3 %	78,5 %	21,5 %

Tabelle 26: Verhältnis der Tumormarker zum Normwert in Abhängigkeit zum UICC-Stadium

Mit zunehmendem UICC-Stadium zeigt sich ein Anstieg der mittleren Tumormarker-Konzentration:

<b>Tumor-Stadium nach UICC</b>	<b>CEA-positive Patienten</b>	<b>Mittlerer CEA-Wert (ng/ml)</b>	<b>CA 19-9-positive Patienten</b>	<b>Mittlerer CA 19-9-Wert (U/ml)</b>
I	45,3 % (29/64)	<b>3,7 ± 1,2</b> [0,8 – 35,0]	45,3 % (29/64)	<b>19,3 ± 3,6</b> [0,6 – 93,6]
II	49,5 % (54/109)	<b>9,9 ± 2,2</b> [0,6 – 78,0]	47,7 % (52/109)	<b>25,0 ± 5,8</b> [0,6 – 258,4]
III	50,0 % (46/92)	<b>38,1 ± 23,1</b> [0,3 – 1044]	48,9 % (45/92)	<b>37,1 ± 15,0</b> [0,6 – 664,5]
IV	47,0 % (39/83)	<b>348,7 ± 161</b> [0,7 – 5185]	48,2% (40/83)	<b>1918 ± 1212</b> [0,6 – 44875]

Tabelle 27: Tumormarker in Abhängigkeit vom UICC-Stadium im Patientengut

Sowohl für die CEA- als auch CA 19-9-Werte ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen UICC-Stadium I-III zu UICC-Stadium IV ( $p < 0,05$ ).

### 4.3 Intraoperative Parameter

#### 4.3.1 Operationsdauer

Die Operationsdauer ist definiert als die Zeit, die zwischen Operationsbeginn mit dem Hautschnitt und Beendigung der Operation mit der Hautnaht liegt. Die Operationsdauer bezog sich auf Operationen mit elektiv sowie notfallmäßig durchgeführten Verfahren und betrug durchschnittlich  $156 \pm 2,9$  [20 - 376] Minuten. Die mediane Operationsdauer lag bei 142 Minuten. Die Dauer war bei Notfällen nicht signifikant gegenüber elektiven Eingriffen verändert. Der Chefarzt benötigte im Vergleich zum Assistenz-, Fach- und Oberarzt einen signifikant kürzeren Zeitraum für die Operation (jeweils  $p < 0,05$ ). Beim Blutverlust konnte keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen festgestellt werden ( $p \geq 0,05$ ).

Status des Operateurs	Mittlere OP-Dauer (min)	Mittlerer Blutverlust (ml)
Chefarzt	<b>135,9</b> ± 6,6 [41 – 371]	<b>187,3</b> ± 29,2 [2 – 1500]
Oberarzt	<b>157,7</b> ± 4,9 [20 – 376]	<b>237,3</b> ± 23,7 [10 – 1800]
Facharzt	<b>158,4</b> ± 7,1 [90 – 299]	<b>146,0</b> ± 25,6 [5 – 600]
Weiterbildungsassistent	<b>168,2</b> ± 4,5 [83 – 344]	<b>235,3</b> ± 29,9 [10 – 2400]

Tabelle 28: OP-Dauer und Blutverlust in Abhängigkeit vom Status des Operateurs

### 4.3.2 Operationsverfahren

375 Patienten (95,9 %) wurden elektiv operiert. Lediglich 16 Patienten (4,1 %) wurden im Rahmen eines Notfalls versorgt.

In folgender Tabelle wird eine Zusammenfassung der angewandten Operationsverfahren aufgelistet:

Durchgeführtes Verfahren	Anzahl	Prozent	Mittlere OP-Dauer (min)	Mittlerer Blutverlust (ml)
Ileozökalresektion	4	1,0 %	<b>151</b> ± 19 [115 – 178]	<b>218</b> ± 113 [20 – 500]
Hemikolektomie rechts, inkl. erweitertem Verfahren	139	35,5 %	<b>138</b> ± 3 [41 – 276]	<b>138</b> ± 15 [2 – 1500]
Transversumresektion	2	0,5 %	<b>150</b> ± 17 [133 – 167]	<b>200</b> ± 100 [100 – 300]
Hemikolektomie links, inkl. erweitertem Verfahren	65	16,6 %	<b>175</b> ± 8 [20 – 371]	<b>268</b> ± 37 [2 – 1500]
Sigmaresektion	69	17,6 %	<b>133</b> ± 6 [65 -309]	<b>124</b> ± 15 [5 – 500]
Anteriore Resektion	56	14,3 %	<b>162</b> ± 6 [81 – 337]	<b>217</b> ± 26 [10 – 1000]
Tiefe anteriore Resektion	8	2,0 %	<b>268</b> ± 26 [158 – 376]	<b>969</b> ± 276 [200 – 2400]
Hartmann-Operation	10	2,6 %	<b>211</b> ± 26 [117 – 358]	<b>585</b> ± 206 [50 – 1800]
Kolektomie, totale und subtotale	37	9,5 %	<b>187</b> ± 9 [88 -344]	<b>346</b> ± 46 [20 – 1000]

Tabelle 29: Durchgeführte Operationsverfahren im Patientengut

4 Patienten (1 %) mit einem Appendix- bzw. Caecumkarzinom wurden zunächst durch eine Ileozökalresektion versorgt. Als sich ein malignes Geschehen herausstellte, erfolgte bei diesen Patienten im weiteren Verlauf jedoch eine Komplettierung zur Hemikolektomie rechts.

14,3 % der Patienten (n = 56) mit einem Sigmakarzinom bekamen eine anteriore Resektion, 69 (17,6 %) eine Sigmaresektion, sowie 8 Patienten (2 %) mit einem Karzinom am rektosigmoidalen Übergang eine tiefe anteriore Resektion.

Ein Patient (0,3 %) mit einem Colon descendens-Karzinom, der zusätzlich ein tiefsitzendes Rektumkarzinom als Zweitkarzinom aufwies, wurde mit einer abdomino-perinealen Rektumexstirpation versorgt. Die Operationsdauer betrug hierbei 176 Minuten.

Eine multiviszzerale Resektion wurde bei 17,6 % der Patienten (n = 69) durchgeführt.

Nur ein Patient (0,3 %) mit einem Caecumkarzinom wurde laparoskopisch operiert.

Die einzelnen Operationsverfahren unterschieden sich hinsichtlich der Operationsdauer. So zeigten jeweils die Hemikolektomie rechts und die Sigmaresektion zu folgenden Verfahren eine signifikant kürzere Dauer: Hemikolektomie links, anteriore Resektion, tiefe anteriore Resektion, Hartmann-Operation und Kolektomie (jeweils  $p < 0,01$ ). Die tiefe anteriore Resektion hatte im Vergleich zu den allen anderen Verfahren außer der Hartmann-Operation die statistisch längste Dauer ( $p \leq 0,02$ ).

Beim Blutverlust ergab sich ein ähnliches Bild wie bei der Operationsdauer. Die Hemikolektomie rechts hatte im Mittel einen signifikant geringeren Blutverlust als die Hemikolektomie links, die anteriore Resektion, die tiefe anteriore Resektion, die Hartmann-Operation und die Kolektomie ( $p < 0,05$ ). Ebenso zeigte sich bei der Sigmaresektion ein geringerer Blutverlust im Vergleich zur Hemikolektomie links, anterioren Resektion, tiefen anterioren Resektion, Hartmann-Operation und zur Kolektomie ( $p < 0,05$ ).

### **Stomaanlage**

Insgesamt erhielten 12,5 % der Patienten (49/391) ein Stoma, einen sogenannten Anus praeternaturalis, wobei zu 57,1 % (n = 28) ein Ileostoma und zu 42,9 % (n = 21) ein Colostoma angelegt wurde.

11 der mit Stoma versorgten Patienten (22,4 %) erhielten ein Colostoma im Rahmen einer Diskontinuitätresektion als Descendostoma. Der Rest der Patienten (39/49) erhielt das Stoma als protektive Maßnahme.

<b>Operationsverfahren</b>	<b>Colostoma</b>	<b>Ileostoma</b>
Anteriore Resektion	3 (14,3 %)	7 (25,0 %)
Abdominoperineale Rektumexstipation	1 (4,8 %)	-
Hartmann-Operation	10 (47,6 %)	-
Kolektomie	-	12 (42,9 %)
Hemikolektomie links	4 (19,0 %)	5 (17,9 %)
Hemikolektomie rechts	1 (4,8 %)	-
Tiefe anteriore Resektion	2 (9,5 %)	4 (14,3 %)
Summe	21 (100 %)	28 (100 %)

Tabelle 30: Verteilung der protektiven Stomaanlage

Die Anlage eines Pouches, das heißt eines Reservoirs zur Erhaltung der Kontinenz, erfolgte bei zwei Patienten (0,5 %), wobei einer dieser Patienten ein stenosierendes Sigmakarzinom mit Infiltration ins umgebende Nachbargewebe aufwies und der andere ein Doppelkarzinom des Colon transversum und des Rektums. Insgesamt war bei 6,1 % der Patienten (n = 24) ein Doppelkarzinom vermerkt.

Abdominell voroperiert waren 29,7 % (n = 116) der Patienten, sei es im Rahmen einer offenen Appendektomie, Cholezystektomie oder anderer Bauchoperationen. Eine Tumorgeschichte wiesen 16,9 % der Patienten (n = 66) auf.

In folgender Grafik wird das Verhältnis des Status des Operators abgebildet. Wobei man annehmen kann, dass der Status dem jeweiligen Ausbildungsstand bzw. der Erfahrung des Operators entspricht.

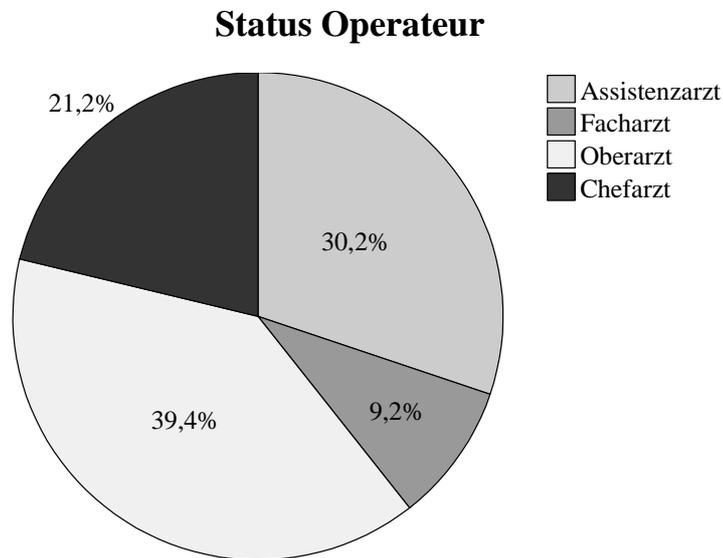


Abbildung 10: Status des Operateurs

Status des Operateurs	Mittlere OP-Dauer (min)	Mittlere Anzahl präp. Lymphknoten	Patientenanteil mit ASA III	Patientenanteil mit UICC III + IV
Chefarzt	<b>135,9</b> ± 6,6 [41 – 371]	<b>17,5</b> ± 1,0 [1 – 58]	15,9 %	25,6 %
Oberarzt	<b>157,7</b> ± 4,9 [20 – 376]	<b>13,8</b> ± 0,5 [0 – 32]	41,4 %	39,8 %
Facharzt	<b>158,4</b> ± 7,1 [90 – 299]	<b>15,9</b> ± 1,0 [9 – 32]	11,5 %	8,0 %
Weiterbildungs-assistent	<b>168,2</b> ± 4,5 [83 – 344]	<b>14,7</b> ± 0,7 [3 – 35]	31,2 %	26,7 %

Tabelle 31: Perioperative Parameter in Abhängigkeit vom Status des Operateurs

Wie bereits zuvor erwähnt, benötigte der Chefarzt durchschnittlich im Vergleich zum Assistenz-, Fach- und Oberarzt einen signifikant kürzeren Zeitraum für die Operation (jeweils  $p < 0,05$ ).

Die Lymphknotenausbeute war beim Chefarzt ebenfalls höher. Im Vergleich zum Ober- und Assistenzarzt bestand eine statistische Signifikanz (jeweils  $p < 0,01$ ).

<b>Durchgeführtes Verfahren</b>	<b>Anteil Chefarzt als Operator</b>	<b>Anteil Oberarzt als Operator</b>	<b>Anteil Facharzt als Operator</b>	<b>Anteil Assistenzarzt in Weiterbildung als Operator</b>
Ileozökalresektion	-	100 %	-	-
Hemikolektomie rechts, inkl. erweitertem Verfahren	20,1 %	29,5 %	10,8 %	39,6 %
Transversumresektion	-	100 %	-	-
Hemikolektomie links, inkl. erweitertem Verfahren	26,2 %	41,5 %	9,2 %	23,1 %
Sigmaresektion	25,0 %	37,5 %	-	37,5 %
Anteriore Resektion	3,6 %	53,6 %	10,7 %	32,1 %
Tiefe anteriore Resektion	25,0 %	37,5 %	-	37,5 %
Hartmann-Operation	20,0 %	60,0 %	-	20,0 %
Kolektomie, totale und subtotale	18,9 %	51,4 %	8,1 %	21,6 %

Tabelle 32: Verteilung des Status des Operateurs zu Operationsverfahren

Auffallend ist das die Hemikolektomie rechts hauptsächlich von Assistenzärzten in Weiterbildung und die Hemikolektomie links bevorzugt vom Chef- und von Oberärzten durchgeführt wird. Es ist anzunehmen, dass mit steigendem Ausbildungsstand und Erfahrung anspruchsvollere Operationen übernommen werden.

Das Langzeitüberleben wies jedoch keine Abhängigkeit vom Status des Operateurs auf ( $p > 0,05$ ).

### **4.3.3 Intraoperative Volumenbilanz**

Der Flüssigkeitsbedarf während der Operation wird nach Art, Ausmaß und Dauer der Operation durch den Anästhesisten abgeschätzt und durch Infusionen ausgeglichen. Alle Patienten erhielten im Operationsverlauf kristalloide / kolloidale Lösungen. Im Mittel lag

das infundierte Volumen bei  $3879 \pm 77$  [500 – 13000] ml, dies entspricht durchschnittlich 1492 ml pro Stunde.

Im Gesamtkollektiv betrug der durchschnittliche Blutverlust während der Operation  $217,7 \pm 14,6$  [2 - 2400] ml.

Der Status des Operateurs hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Blutverlust während der Operation.

Das durchgeführte Resektionsverfahren beeinflusst den intraoperativen Blutverlust:

Durchgeführtes Verfahren	Mittlerer Blutverlust (ml)	Mittlerer Volumenersatz (ml)
Ileozökalresektion	<b>218</b> $\pm$ 113 [20 – 500]	<b>3883</b> $\pm$ 468 [2000 – 4230]
Hemikolektomie rechts	<b>138</b> $\pm$ 15 [2 – 1500]	<b>3479</b> $\pm$ 108 [500 – 12000]
Transversumresektion	<b>200</b> $\pm$ 100 [100 – 300]	<b>4000</b> $\pm$ 500 [3500 – 4500]
Hemikolektomie links	<b>268</b> $\pm$ 37 [2 – 1500]	<b>4260</b> $\pm$ 191 [1500 – 8500]
Sigmaresektion	<b>124</b> $\pm$ 15 [5 – 500]	<b>3433</b> $\pm$ 136 [1500 – 7000]
Anteriore Resektion	<b>217</b> $\pm$ 26 [10 – 1000]	<b>4137</b> $\pm$ 176 [2000 – 8000]
Tiefe anteriore Resektion	<b>969</b> $\pm$ 276 [200 – 2400]	<b>5308</b> $\pm$ 399 [4000 – 7000]
Hartmann-Operation	<b>585</b> $\pm$ 206 [50 – 1800]	<b>3723</b> $\pm$ 338 [2000 – 5000]
Kolektomie	<b>346</b> $\pm$ 46 [20 – 1000]	<b>4943</b> $\pm$ 393 [2000 – 13000]

Tabelle 33: Intraoperativer Blutverlust und Volumenersatz in Abhängigkeit vom Resektionsverfahren

Bei der Hemikolektomie rechts und der Sigmaresektion war der Blutverlust während der Operation im Mittel am geringsten im Vergleich zu den anderen Operationsmethoden. Beide Verfahren zeigten jeweils einen statistisch signifikant geringeren Blutverlust als die Hemikolektomie links, die anteriore Resektion, die tiefe anteriore Resektion, die Hartmann-Operation und die Kolektomie ( $p < 0,05$ ).

Am meisten Volumen wurde bei der Kolektomie und tiefen anterioren Resektion intraoperativ zugeführt. Die tiefe anteriore Resektion zeigte bei der Gegenüberstellung zu den anderen Operationstechniken mit Ausnahme von der Transversum- und anterioren Resektion sowie der Kolektomie eine statistisch signifikant größere Flüssigkeitszufuhr ( $p < 0,05$ ). Bei der Kolektomie wurde im Vergleich zu den anderen Operationsverfahren, ausgeschlossen der Transversum- und tiefen anterioren Resektion, intraoperativ ein signifikant höheres Volumen infundiert (jeweils  $p < 0,05$ ).

Zwischen dem intraoperativen Blutverlust und der Operationsdauer bestand eine schwach signifikante Korrelation ( $p < 0,01$ ,  $r^2 = 0,27$ ) [45].

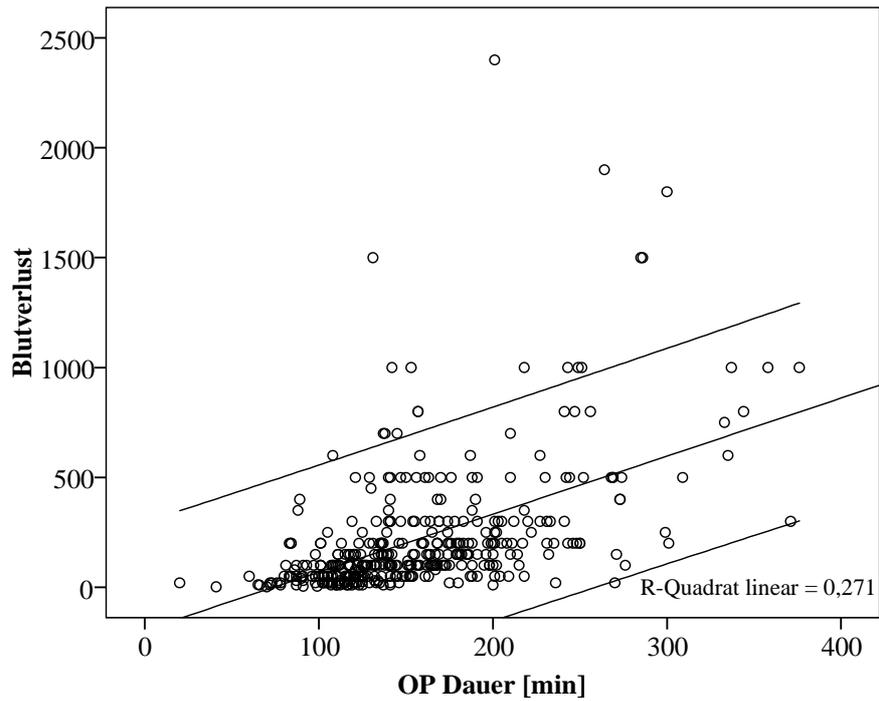


Abbildung 11: Korrelation zwischen OP-Dauer und intraoperativem Blutverlust

Eine schwach signifikante Korrelation konnte ebenso zwischen dem infundierten Volumen während der Operation in Abhängigkeit von der Operationsdauer festgestellt werden ( $p < 0,01$ ,  $r^2 = 0,23$ ) [45].

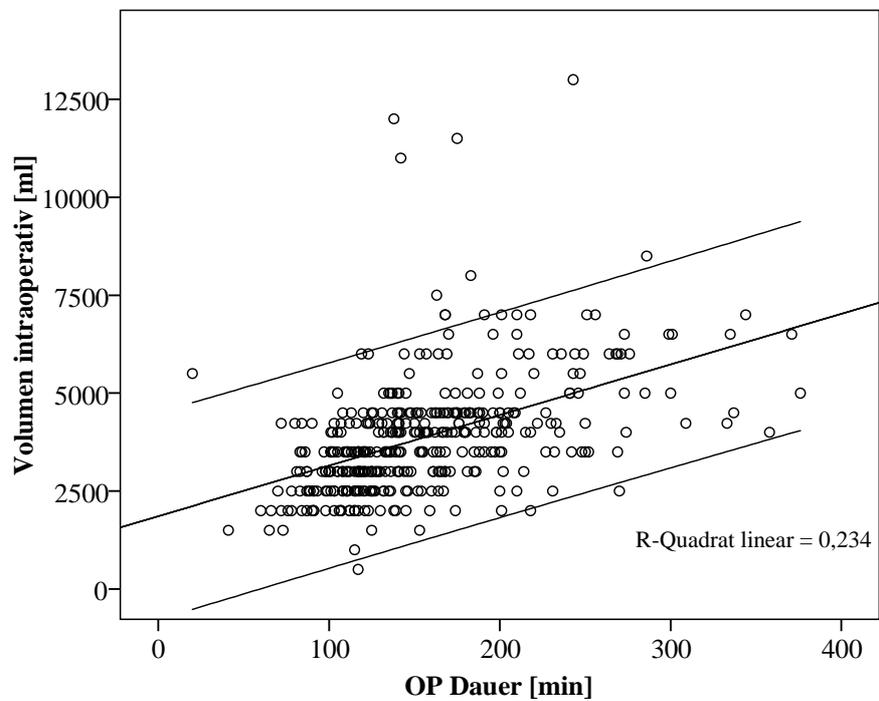


Abbildung 12: Korrelation zwischen intraoperativem Volumen und OP-Dauer

21 Patienten (5,4 %) wurden intraoperativ transfundiert. Unter dem Begriff Transfusion sind Blutderivate wie Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK) und Frischplasma (FFP = Fresh frozen plasma) zusammengefasst.

<b>Transfusion</b>	<b>Anzahl transfundierter Einheiten</b>	<b>Prozent</b>	<b>Mittlere Konservengabe pro transfundiertem Patienten</b>
EK	20	95,2 %	2,5 ± 0,24 [2 – 6]
FFP	5	23,8 %	2,4 ± 0,4 [2 – 4]

Tabelle 34: Intraoperative Transfusion im Patientengut, Mehrfachnennungen möglich

16 der 21 Patienten (76,2 %) erhielten nur Erythrozytenkonzentrate, 4 der 21 Patienten (19,0 %) bekamen Plasma und Erythrozytenkonzentrate, ein Patient erhielt nur Frischplasma (4,8 %) und kein Patient Thrombozytenkonzentrate.

#### 4.4 Postoperativer Verlauf

##### 4.4.1 Aufenthalt auf Intensivstation

74,9 % der Patienten (n = 293) wurden im Mittel für 2,2 ± 0,37 [1 - 121] Tage auf der Intensivstation untergebracht.

<b>Intensivstation</b>	<b>Mittlere OP-Dauer (min)</b>	<b>Mittleres Alter bei OP (Jahre)</b>	<b>Mittlerer intraoperativer Blutverlust (ml)</b>
ja	163 ± 3 [20 - 376]	70,0 ± 0,58 [29,7 – 92,5]	249,5 ± 18,6 [2 – 2400]
nein	135 ± 4 [72 - 250]	59,9 ± 0,99 [36,1 – 78,0]	122,6 ± 13,7 [10 – 1000]

Tabelle 35: Aufenthalt auf Intensivstation

Die Patienten, die postoperativ auf der Intensivstation beobachtet wurden, wiesen ein statistisch signifikant höheres Lebensalter und höheren ASA-Status auf (p < 0,01). Der intraoperative Blutverlust wirkte sich gleichermaßen statistisch signifikant (p < 0,01) zu Gunsten eines Aufenthaltes auf der Intensivstation aus.

<b>OP-Verfahren</b>	<b>Intensivaufenthalt</b>	<b>Kein Intensiv- aufenthalt</b>	<b>Σ</b>
Hemikolektomie rechts, inkl. erweitertem Verfahren	25,8 %	10,4 %	36,2 %
Hemikolektomie links, inkl. erweitertem Verfahren	14,1 %	2,9 %	16,9 %
Sigmaresektion	12,0 %	6,0 %	18,0 %
Anteriore Resektion	10,9 %	3,6 %	14,6 %
Tiefe anteriore Resektion	1,8 %	0,3 %	2,1 %
Hartmann-Operation	2,3 %	0,3 %	2,6 %
Kolektomie, totale und subtotale	8,3 %	1,3 %	9,6 %
Σ	75,2 %	24,8 %	100 %

Tabelle 36: Intensivaufenthalt in Abhängigkeit vom Operationsverfahren

Anhand der Tabelle kann kein eindeutiges Operationsverfahren abgegrenzt werden, das im Vergleich zu den anderen zu einer häufigeren Aufnahme auf die Intensivstation führt ( $p \geq 0,05$ ).

Auf der Intensivstation wird die Volumenbilanz ausführlich dokumentiert. Nach der Operation müssen Volumenverluste, wie sie durch Drainagen, Urinkatheter, Sonden oder Fieber entstehen, ausgeglichen werden. Zudem muss die Zufuhr des Erhaltungsbedarfs bis zum Ende der Nahrungskarenz gedeckt werden. Im Mittel betrug die tägliche Volumenzufuhr auf der Intensivstation  $3580 \pm 84$  [37 – 9500] ml.

#### **4.4.2 Postoperative Transfusion**

58 Patienten, 14,8 % des Gesamtkollektivs, wurden postoperativ transfundiert. Dabei kann man wie bei der intraoperativen Transfusion nach EK-, TK- und FFP-Gabe unterscheiden, wobei Mehrfachangaben möglich waren.

<b>Transfusion</b>	<b>Anzahl transfundierter Einheiten</b>	<b>Prozent</b>	<b>Mittlere Konservengabe pro transfundiertem Patienten</b>
EK	56	96,6 %	3 ± 0,4 [1 – 16]
FFP	8	13,8 %	5,6 ± 1,67 [1 – 16]
TK	2	3,4 %	1

Tabelle 37: Postoperative Transfusion im Patientengut, Mehrfachnennungen möglich

96,6 % der transfundierten Patienten (56/58) erhielten im Durchschnitt  $3 \pm 0,4$  [1 – 16] EKs. 13,8 % (8/58) der Transfundierten bekamen im Mittel  $5,6 \pm 1,67$  [1 – 16] FFPs. Je ein Thrombozytenkonzentrat wurde zwei Patienten (3,4 %) verabreicht.

#### 4.4.3 Postoperative Schmerztherapie

Bezüglich der postoperativen Schmerztherapie wurde die Anlage eines Periduralkatheters untersucht. Der Periduralkatheter soll durch die Analgesie die perioperativ auftretende Stressbelastung ausschalten und dadurch eine frühere Erholung vom operativen Eingriff und frühere Mobilisierung der Patienten erreichen. Die regionalanästhesiologischen Techniken zur Schmerztherapie kommen vor allem im multimodalen Konzept der Fast-Track-Chirurgie zum Einsatz [137]. 57,5 % der Patienten (n = 225) erhielten einen Periduralkatheter. Die durchschnittliche Verweildauer des Katheters betrug  $4,2 \pm 0,11$  [1 – 11] Tage. Die mediane Verweildauer betrug vier Tage.

Patienten, die einen Periduralkatheter erhielten, zeigten eine statistisch signifikant kürzere Operations- und Krankenhausaufenthaltsdauer. Im Mittel verkürzte sich der stationäre Aufenthalt bei Patienten mit periduraler Analgesie um 4 Tage im Vergleich zu Patienten ohne Katheter.

<b>Operationsjahr</b>	<b>PDK-Anlage</b>	<b>Keine PDK-Anlage</b>
2002	38,3 %	61,7 %
2003	44,2 %	55,8 %
2004	77,2 %	22,8 %
2005	69,4 %	30,6 %
2006	55,6 %	44,4 %

Tabelle 38: Verhältnis der PDK-Anlage vom Operationsjahr

Die Anlage eines Periduralkatheters wies eine statistisch signifikante Zunahme bzw. Abnahme ( $p < 0,01$ ) in den Jahren von 2002 bis 2006 auf. Die Patienten, die einen Periduralkatheter zur postoperativen Schmerztherapie erhielten, wiesen keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil auf. Betrachtet man die Notwendigkeit, die Patienten auf der Intensivstation zu überwachen, so kamen 80,1 % der Patienten ohne PDK auf die Intensivstation, bei den Patienten mit PDK waren es 71,1 %. Daraus ergibt sich eine statistisch signifikant geringere Rate an Intensivüberwachungsnotwendigkeit ( $p = 0,045$  %). Ebenso war die Verweildauer auf der Intensivstation bei den Patienten mit Periduralkatheter geringer als bei den Patienten ohne Schmerzkatheter, wenn auch nicht signifikant ( $p = 0,29$ ). Vergleicht man die postoperativen Komplikationen bei Patienten mit PDK-Anlage, so ergeben sich statistisch signifikante Vorteile durch seltenere Nachblutung, Pneumoniehäufigkeit und Re-Interventionspflichtigkeit (jeweils  $p < 0,05$ ).

#### 4.4.4 Kostaufbau

Bei frischer Darmnaht ist eine Nahrungskarenz indiziert. Die orale Nahrungsaufnahme kann zu Beginn durch Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen oder die operationsbedingte Darmparalyse erschwert sein [178]. Die orale Nahrungsaufnahme beginnt mit der Gabe von Tee, Suppe und Zwieback und gilt bei Aufnahme von leichter Vollkost als abgeschlossen. Flüssige Kost wie Tee oder Joghurt wird oft schon am Operationstag oder ersten postoperativen Tag vertragen [178]. Unter Kostaufbau wurde im untersuchten Patientengut der Beginn der Aufnahme fester Nahrung wie Weißbrot oder Zwieback verstanden. Durchschnittlich wurde damit  $5,3 \pm 0,09$  [1 – 15] Tage nach der Operation begonnen. Der Median des Kostaufbaus lag bei fünf Tagen.

Im Vergleich über die Jahre hat sich die mittlere Dauer des Kostaufbaus nicht verändert ( $p = 0,27$ ).

<b>Operationsjahr</b>	<b>Mittlere Dauer des Kostaufbaus (Tagen)</b>
2002	<b>5,2</b> $\pm$ 0,2 [2 – 9]
2003	<b>5,6</b> $\pm$ 0,2 [3 – 12]
2004	<b>5,3</b> $\pm$ 0,2 [3 – 14]
2005	<b>5,1</b> $\pm$ 0,2 [1 – 14]
2006	<b>5,1</b> $\pm$ 0,3 [1 – 15]

Tabelle 39: Mittlere Dauer des Kostaufbaus in Abhängigkeit vom Operationsjahr

#### 4.4.5 Postoperative Komplikationen

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die postoperativen Komplikationen.

Postoperative Komplikationen	Anzahl	Prozent
Nachblutung	7	1,8 %
Wundinfektion	49	12,5 %
Platzbauch	9	2,3 %
Pneumonie	24	6,1 %
Kardiovaskulär	23	5,9 %
Neurologisch	3	0,8 %
Urologisch	61	15,6 %
Reintervention	35	9,0 %

Tabelle 40: Postoperative Komplikationen im Patientgut, Mehrfachnennungen möglich

#### Anastomoseninsuffizienz

Die Anastomoseninsuffizienz wird separat aufgeführt, da sie sich nicht auf das gesamte Patientengut bezieht wie die anderen postoperativen Komplikationen, sondern nur auf die Patienten, die eine Anastomose erhielten. Somit entfallen die Patienten mit einer Hartmann-Operation. Im weiteren Verlauf entwickelten 2,4 % der Patienten (9/281) eine Anastomoseninsuffizienz.

Gründe hierfür können eine mangelnde Durchblutung mit nachfolgender Wandnekrose, entzündliche Prozesse oder selten operationstechnische Gegebenheiten, wie zum Beispiel Spannung der Darmenden, sein.

Patienten, die eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, zeigten einen statistisch hoch signifikant verlängerten stationären Aufenthalt, der im Mittel um 22 Tage verlängert war als bei Patienten ohne Insuffizienz.

#### 4.4.6 Perioperative Letalität

Die perioperative Letalität wurde im vorliegenden Kollektiv für einen Zeitraum von 30 Tagen nach chirurgischer Intervention definiert. Insgesamt verstarben 9 Patienten (2,3 %) des Gesamtkollektivs perioperativ. In folgender Tabelle sind einige Merkmale der verstorbenen Patienten aufgelistet. Aus Datenschutz-rechtlichen Gründen wurden die Patienten zu Zuordnungszwecken mit 1 bis 9 durchnummeriert.

<b>Patient</b>	<b>Alter (Jahren)</b>	<b>Ge- schlecht</b>	<b>Malignom Vorge- schichte</b>	<b>ASA</b>	<b>UICC</b>	<b>Post- operative Kompli- kationen</b>	<b>Todesursache</b>
1	72,5	m	nein	III	I	nein	k.A.
2	65,7	m	nein	III	II	nein	k.A.
3	64,9	w	nein	III	I	ja	Pneumonie
4	81,9	m	nein	III	k.A.	ja	Pneumonie
5	76,4	m	ja	III	IV	ja	kardial
6	80,1	m	nein	III	II	ja	Kardio- pulmonal
7	83,3	w	ja	III	IV	ja	kardial
8	88,4	w	ja	II	IV	ja	Kardio- pulmonal
9	70,9	m	ja	III	II	ja	Pneumonie

Tabelle 41: Merkmale der perioperativ verstorbenen Patienten

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, entwickelten 7 der 9 Patienten (77,8 %) postoperative Komplikationen, die im weiteren Verlauf mit für den Tod verantwortlich waren. Lediglich bei zwei Patienten sind keine Angaben zur Todesursache vermerkt.

Patient 2 wies neben seinem stenosierenden Sigmakarzinom eine äthyltoxische Leberzirrhose mit einem Thrombus in der Vena portae auf.

Patient 4 entwickelte einen Platzbauch und wurde 14 Tage nach der ersten Operation relaparotomiert und mit einer Platzbauchnaht versorgt. Im stationären Verlauf entwickelte er eine Pneumonie.

Patient 5 hatte 1995 ein Lymphom im Sinne einer B-CLL gehabt. Er entwickelte urologische und kardiovaskuläre Komplikationen.

Patient 6 erhielt bedauerlicherweise vergebens eine kardiopulmonale Reanimation bei kardiovaskulären und urologischen Komplikationen.

Patientin 7 hatte zusätzlich ein hepatozelluläres Karzinom und verstarb an kardiovaskulären Komplikationen.

Bei Patientin 8 war zusätzlich ein fortgeschrittenes Gallenblasenkarzinom mit Infiltration in die Leber bekannt. Sie bekam postoperativ eine Wundinfektion mit einem Platzbauch und wurde acht Tage nach der ersten Operation erneut laparotomiert, erhielt eine Lavage, eine

Drainage und einen Bauchwandverschluss mit Unterstützungsnahten. Während dessen entwickelte sie eine Pneumonie und kardiokardiale Komplikationen.

Patient 9 wurde einen Tag postoperativ ebenfalls erneut laparotomiert, bekam eine Spülung und entwickelte neben einer Wundinfektion urologische Komplikationen und eine Pneumonie.

Wie der Ausführung zu entnehmen ist, ist das Eintreten der perioperativen Letalität von der Entwicklung von Komplikationen abhängig ( $p < 0,01$ ).

#### 4.5 Nachsorge im Verlauf

Bei 332 Patienten (84,9 %) gab es eine Rückmeldung über den weiteren Verlauf. Dabei stammten die Angaben von Hausärzten oder einweisenden Ärzten oder falls diese nicht erreichbar waren von den Patienten selbst im Rahmen eines Telefoninterviews.

Das mediane Nachsorgeintervall der lebenden Patienten betrug 30,3 [0,2 – 70,1] Monate.

Die Durchführung einer regelmäßigen Nachsorge wurde bei 211 von 252 Patienten (83,7 %) mit ja beantwortet. Ein Beispiel-Exemplar des Nachsorge-Fragebogens ist im Anhang hinterlegt. Folgende Untersuchungen wurden erfragt:

Untersuchung	Anzahl	Prozent
Sonographie (n = 239)	162	67,9 %
CT / MR (n = 236)	94	39,8 %
Koloskopie (n = 238)	161	67,6 %
Tumormarker (n = 236)	142	60,2 %

Tabelle 42: Nachsorgeuntersuchungen im Patientengut, Mehrfachnennungen möglich

Eine Chemotherapie wurde bei 39,7 % der Patienten (106/267), eine Strahlentherapie bei 4,5 % (11/247) angegeben. Wobei 6 der bestrahlten Patienten ein Sigmakarzinom teilweise mit Übergang zum Rektum und in einem Fall ein Doppelkarzinom im Sigma und Rektum aufwiesen. Der Rest der Patienten verfügte über eher untypische Lokalisationen für eine Bestrahlung.

Zum Zeitpunkt der Nachsorge lagen bei 373 Patienten Angaben über das Überleben vor, dabei lebten noch 288 Patienten (77,2 %), 85 (22,8 %) waren bereits verstorben. Über 18 Patienten waren keine Daten verfügbar.

Die folgende Tabelle gibt eine Auskunft über die Nachsorge im Vergleich der einzelnen UICC-Stadien.

<b>Verlauf</b>	<b>UICC- Stadium I</b>	<b>UICC- Stadium II</b>	<b>UICC- Stadium III</b>	<b>UICC- Stadium IV</b>
Regelmäßige Nachsorge	88 %	79 %	83 %	93 %
Chemotherapie	-	18 %	79 %	82 %
Patient lebt	95 %	84 %	76 %	49 %
Rezidiv	2 %	7 %	29 %	78 %

Tabelle 43: Nachsorge im Verlauf in Abhängigkeit von den UICC-Stadien

Bezüglich des Patientenüberlebens und der Rezidiventwicklung sei ebenfalls auf Kapitel Lokalrezidivrate beim Kolonkarzinom verwiesen.

Das Auftreten eines Rezidivs im weiteren Verlauf wurde insgesamt bei 26,8 % (73/271) dokumentiert. Eine Peritonealkarzinose wurde bei 4,1 % der Patienten bereits zum Diagnosezeitpunkt und weitere 2,6% im Verlauf der Nachsorge festgestellt.

Die folgende Tabelle gibt die Lokalisation des Rezidivs wieder, wobei sich die relativen Häufigkeiten auf 269 Angaben beziehen. Mehrfachnennungen waren möglich.

<b>Lokalisation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Lokal	5	1,9 %
Anastomose	2	0,7 %
Lymphknoten	4	1,5 %
Bauchwand	5	1,9 %
Peritoneum	7	2,6 %
Leber	55	20,4 %
Lunge	19	7,1 %
Knochen	4	1,5 %

Tabelle 44: Rezidivlokalisierung im Patientengut, Mehrfachnennungen möglich

#### 4.6 Kaplan-Meier Überlebenszeitanalysen im eigenen Kollektiv

Zur Beurteilung des Langzeitüberlebens eignen sich Kaplan-Meier Überlebenszeitanalysen, die auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden.

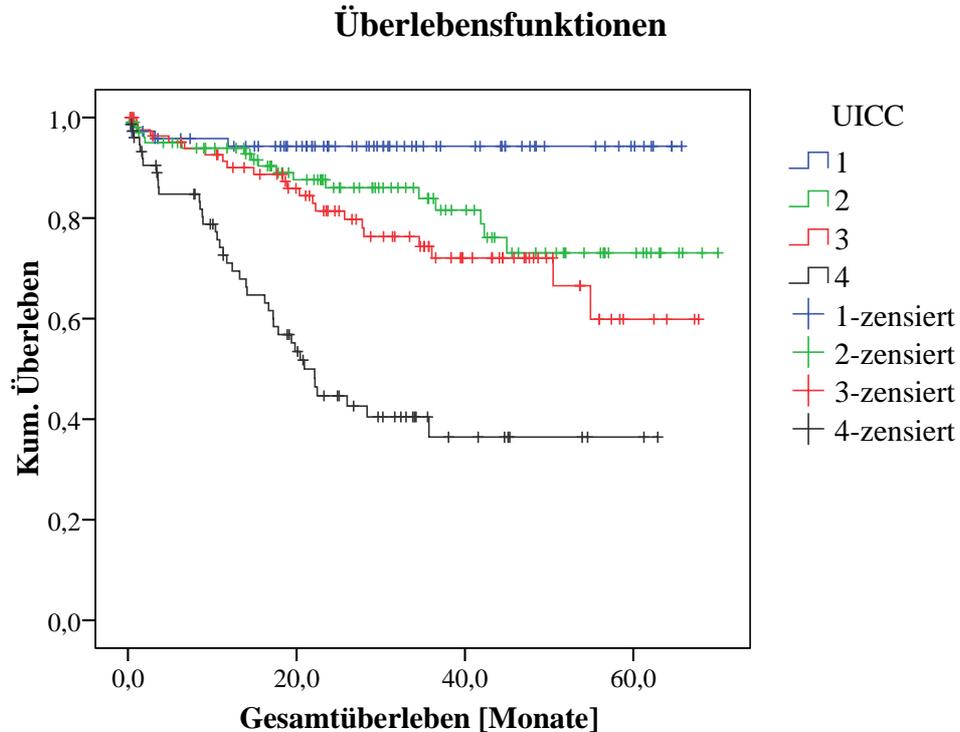


Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

UICC-Stadium	5-Jahresüberlebensrate im eigenen Kollektiv
Stadium I	94,6 %
Stadium II	83,8 %
Stadium III	76,1 %
Stadium IV	48,7 %

Tabelle 45: 5-Jahres-Überlebensrate im eigenen Kollektiv in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate im eigenen Patientengut betrug 77,2 %. Es zeigten sich signifikante Unterschiede im Langzeitüberleben zwischen den UICC-Stadien, den einzelnen N-Stadien und dem M-Status, sowie bei Patienten, die im Verlauf ein Rezidiv entwickelten. Keine statistisch signifikanten Unterschiede waren zwischen den Geschlechtern und dem Vorhandensein von präoperativen Symptomen für das Langzeitüberleben zu finden.

## Überlebensfunktionen

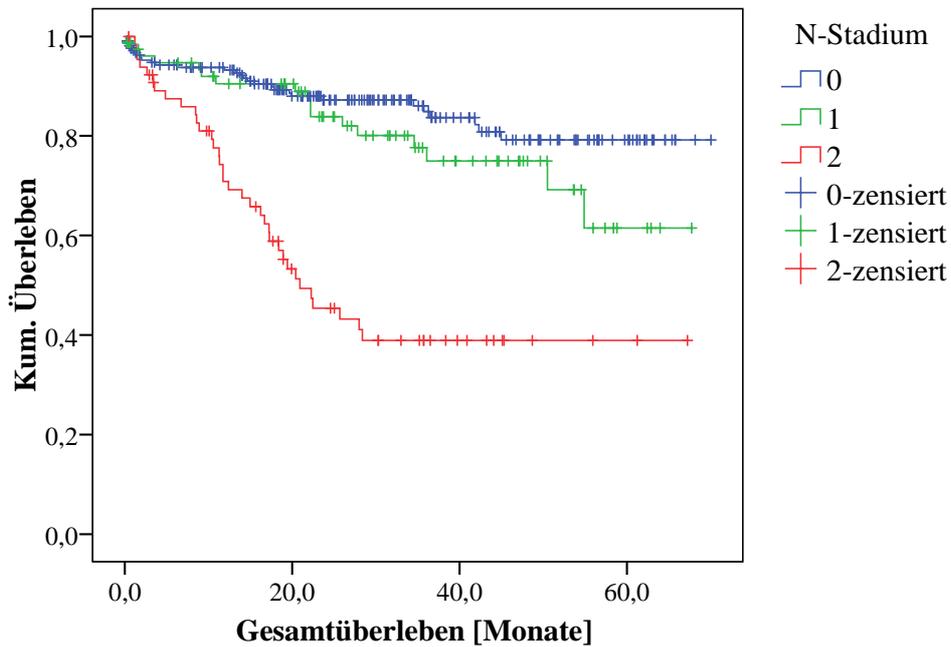


Abbildung 14: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom N-Stadium

Das Gesamtüberleben für N0 betrug 87 %, für N1 78% und für N2 47 %. Beim Vergleich der Gruppen zeigte der Log-Rank-Test jeweils zwischen N0, N1 und N2 signifikante Unterschiede im Überleben ( $p < 0,01$ ).

## Überlebensfunktionen

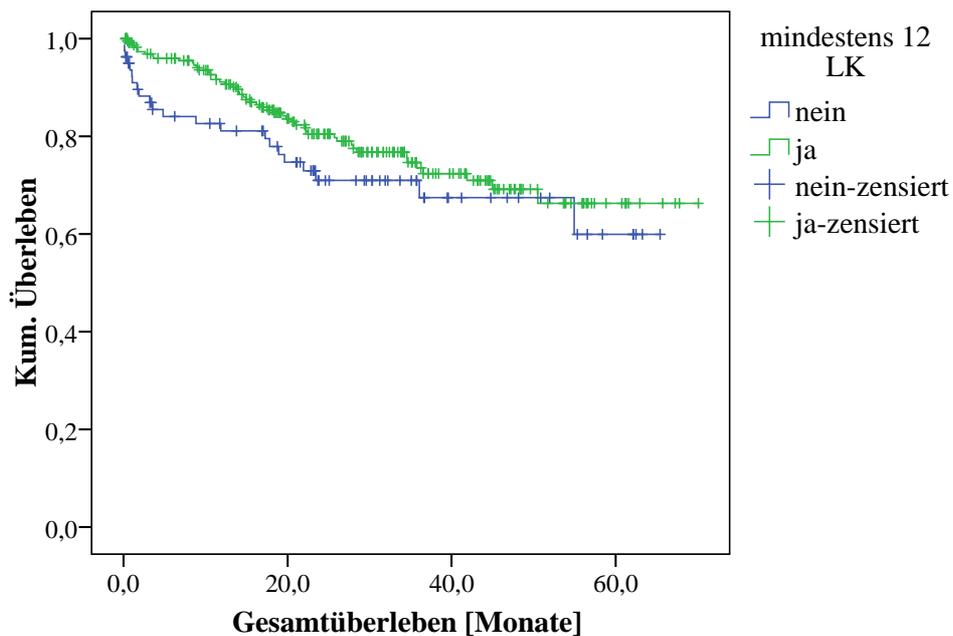


Abbildung 15: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der empfohlenen Lymphknoten-Ausbeute im Gesamtkollektiv

Wenn man das Langzeitüberleben bei Patienten im Gesamtkollektiv vergleicht, bei denen weniger als 12 bzw. 12 oder mehr Lymphknoten präpariert wurden, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p \geq 0,05$ ). Die Gruppe mit der höheren Lymphknotenausbeute weist lediglich einen positiven Trend im Sinne eines nicht signifikanten Überlebensvorteils auf. Ebenso verhält es sich, wenn man die mediane Lymphknotenanzahl von 14 als cut-off-Grenze für die Überlebensanalyse annimmt. Bei den nodal positiven Patienten zeigte sich eine verbesserte Überlebensrate, wenn mehr als die 12 geforderten Lymphknoten präpariert worden sind ( $p = 0,11$ ).

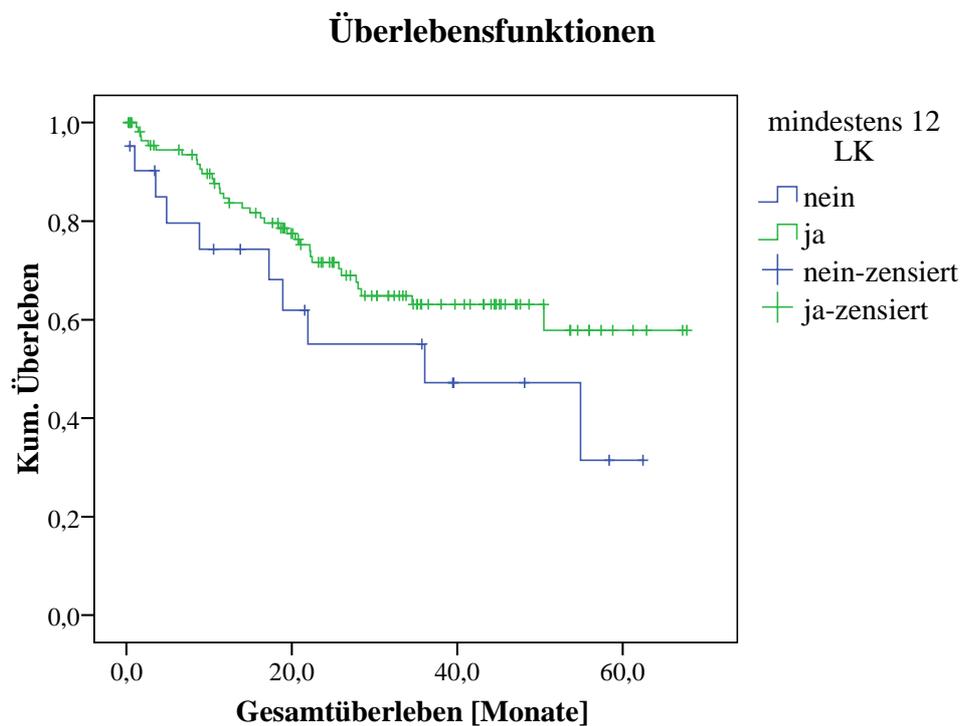


Abbildung 16: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit der empfohlenen Lymphknoten-Ausbeute bei nodal positiven Patienten

Die Patienten, bei denen weniger als 50 % der Lymphknoten befallen waren, zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil im Überleben ( $p < 0,05$ ). Die Überlebensdifferenz nach fünf Jahren betrug 33 % im Vergleich Lymphknotenratio  $> 0,5$  (40 % Gesamtüberleben) zu Lymphknotenratio  $< 0,5$  (73 % Gesamtüberleben).

## Überlebensfunktionen

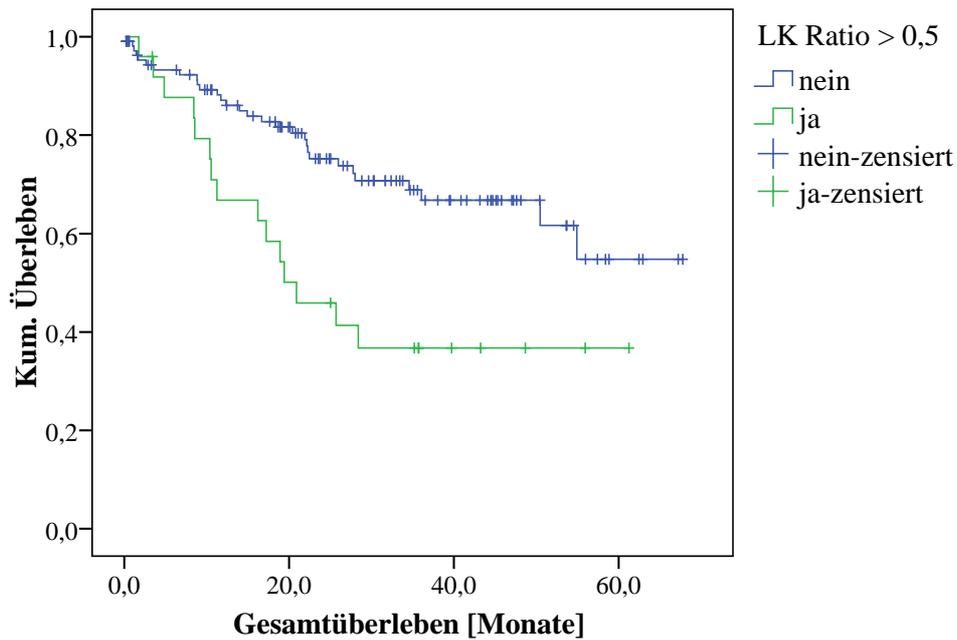


Abbildung 17: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von der Lymphknoten-Ratio

Beim Vorliegen von Metastasen ergab sich eine signifikante Differenz im Gesamtüberleben von 37 % im Vergleich M0 (86 % Gesamtüberleben) zu M1 (49 % Gesamtüberleben) ( $p < 0,01$ ).

## Überlebensfunktionen

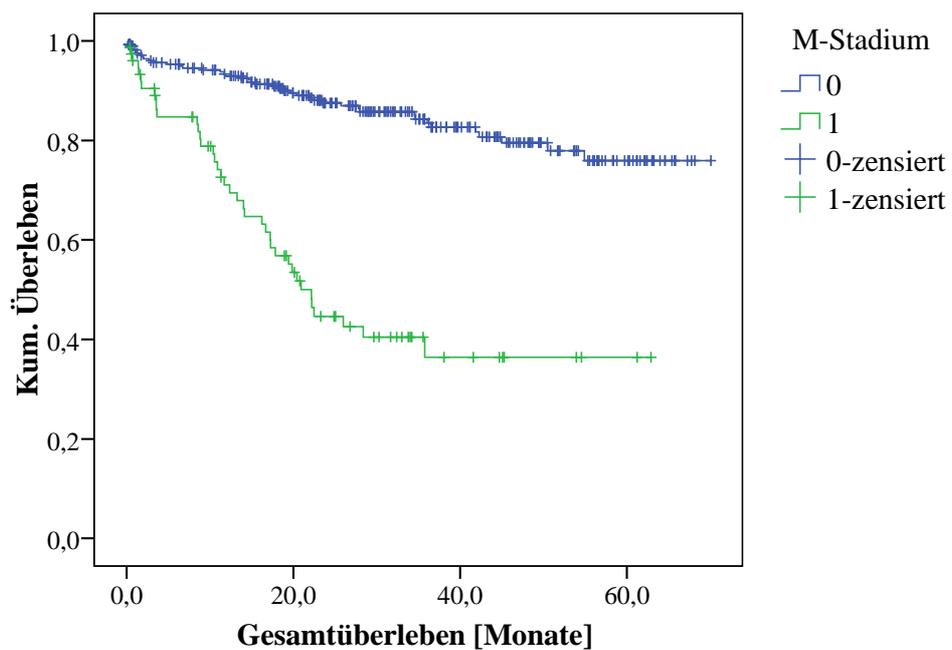


Abbildung 18: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom M-Stadium

Ebenso zeigten Patienten ohne Rezidiv einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von 38 % ( $p = 0,00$ ). Rezidivfreie Patienten wiesen ein Gesamtüberleben von 94 % auf, diejenigen, die ein Rezidiv entwickelten, ein Gesamtüberleben von 56 %.

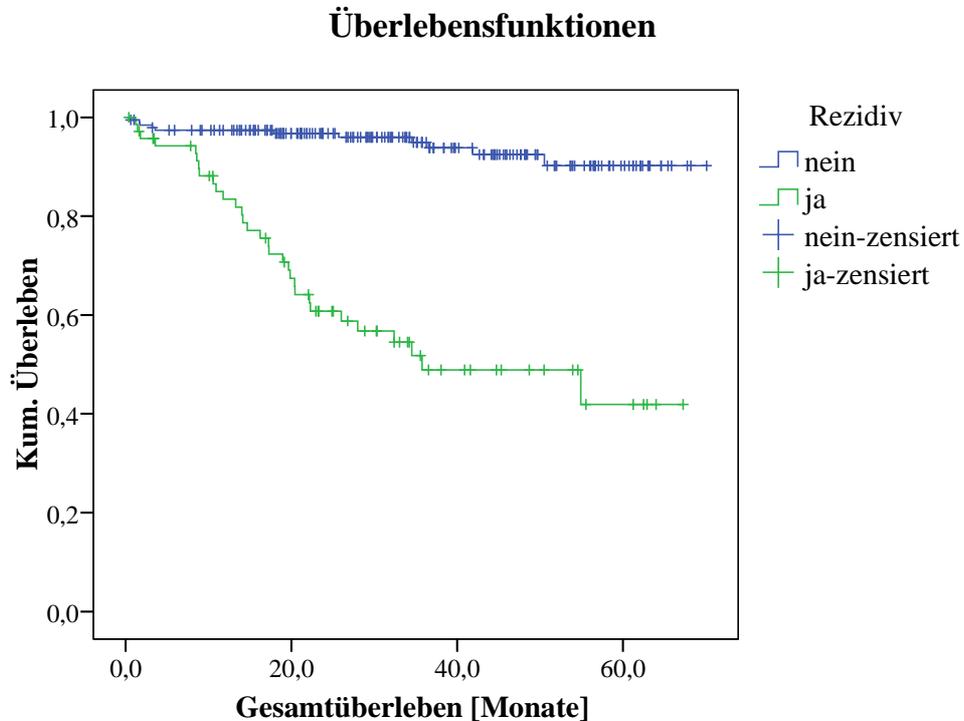


Abbildung 19: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit eines Rezidivs

Bei den Patienten, bei denen eine multiviszzerale Resektion durchgeführt wurde, konnte ein negativer Trend im Überleben festgestellt werden im Vergleich zu den Patienten, die keine Notwendigkeit für eine multiviszzerale Resektion aufwiesen ( $p = 0,23$ ).

## Überlebensfunktionen

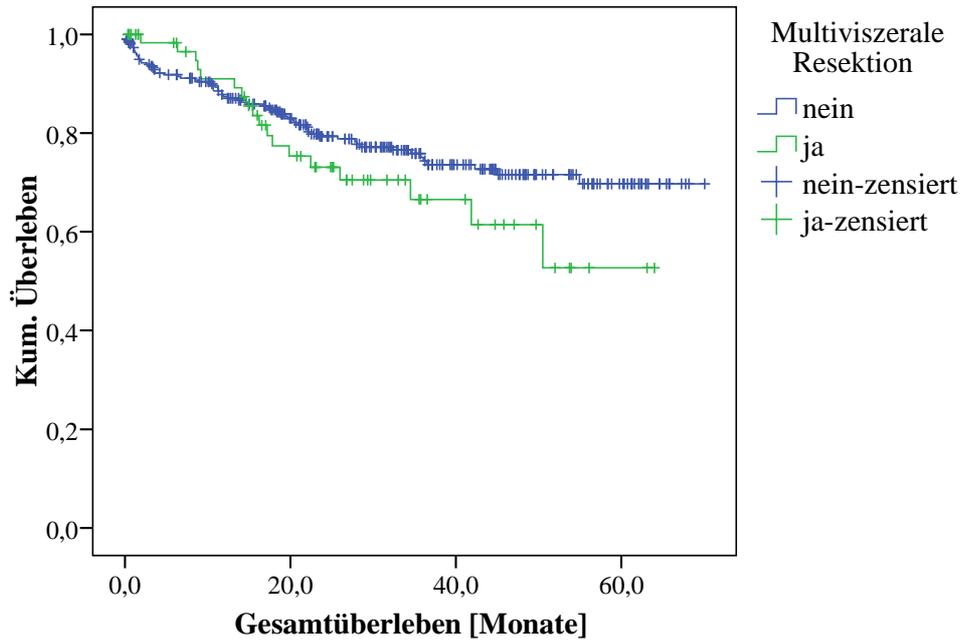


Abbildung 20: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von der Anwendung einer multiviszeralen Resektion

Bei den Frauen lag das Gesamtüberleben bei 82 %, bei den Männern bei 74 %. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,08$ ).

## Überlebensfunktionen

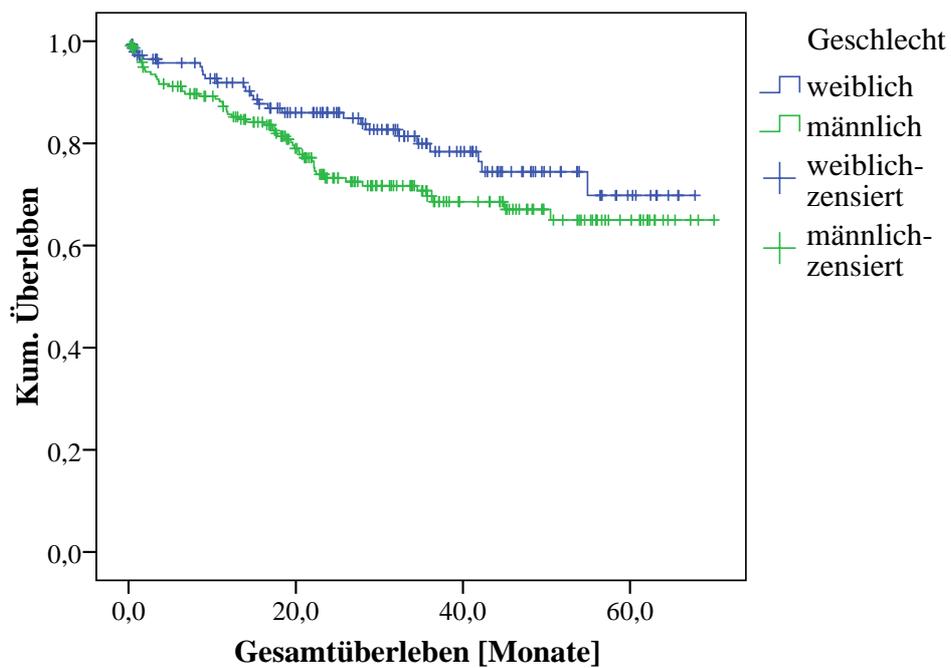


Abbildung 21: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Geschlecht

Das Gesamtüberleben bei den Patienten, die vor Diagnosefeststellung Symptome boten, betrug 73 %. Die Patienten, die die Diagnose durch einen Zufallsbefund, zum Beispiel durch eine Vorsorge-Koloskopie, erhielten, zeigten ein Gesamtüberleben von 81 %, daraus ergeben sich ebenfalls keine statistischen Unterschiede ( $p = 0,09$ ).

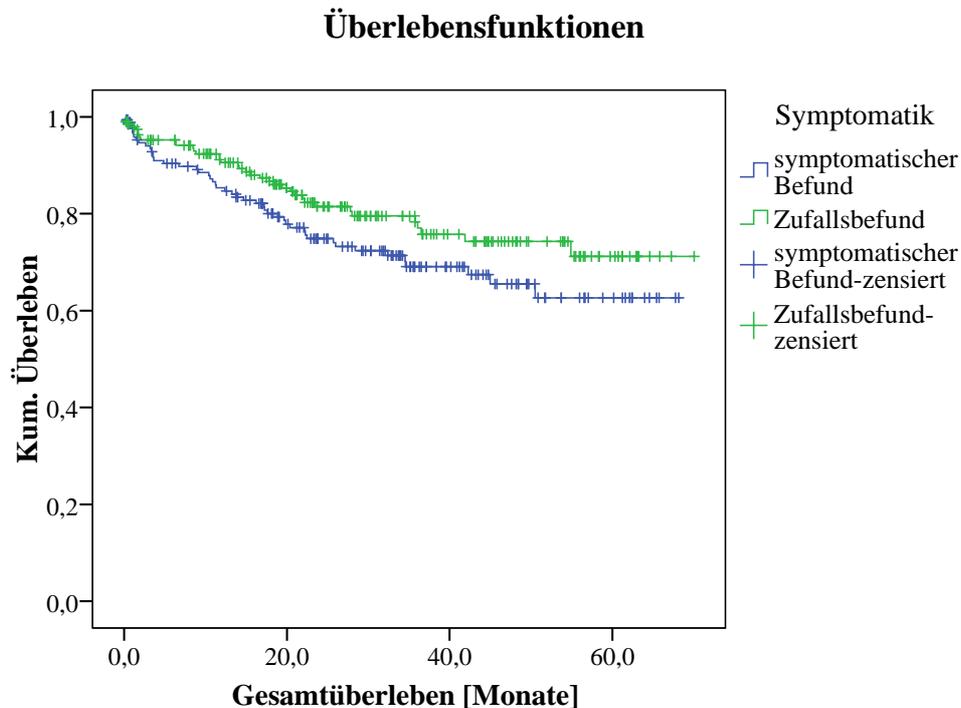


Abbildung 22: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von der Symptomatik

Patienten in fortgeschritteneren Stadien (UICC III und IV) profitierten von einer Chemotherapie. Dies äußerte sich in einer nicht signifikanten Überlebensdifferenz von zehn Prozent ( $p = 0,13$ ) im Vergleich zu den Patienten im UICC-Stadium III und IV, die keine Chemotherapie erhielten.

## Überlebensfunktionen

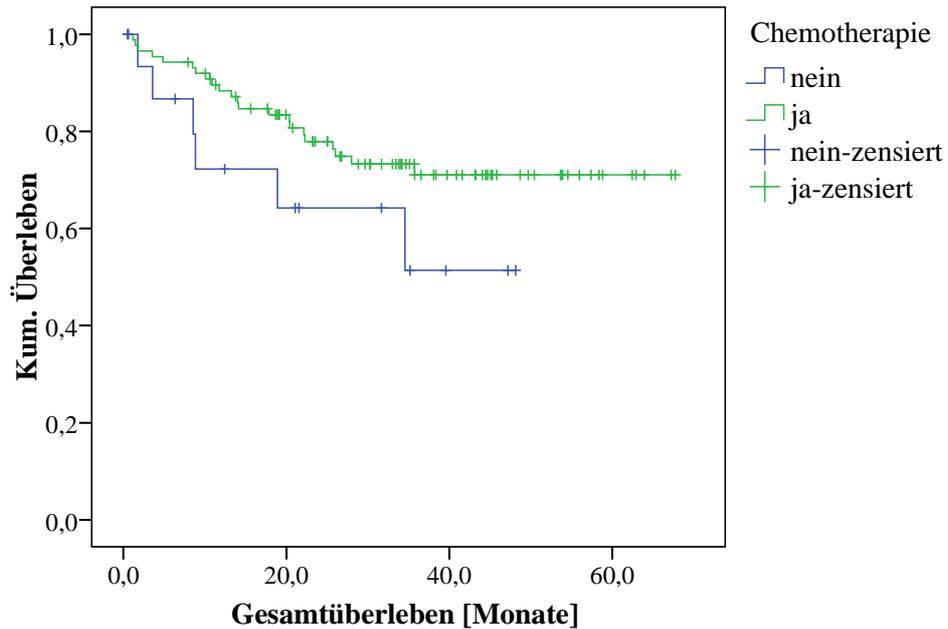


Abbildung 23: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse: Chemotherapie bei UICC III und IV

Kam es im postoperativen Verlauf zum Auftreten von Komplikationen, so zeigten diese Patienten ein signifikant schlechteres Überleben ( $p = 0,001$ ) im Vergleich zu den Patienten ohne postoperative Komplikationen.

## Überlebensfunktionen

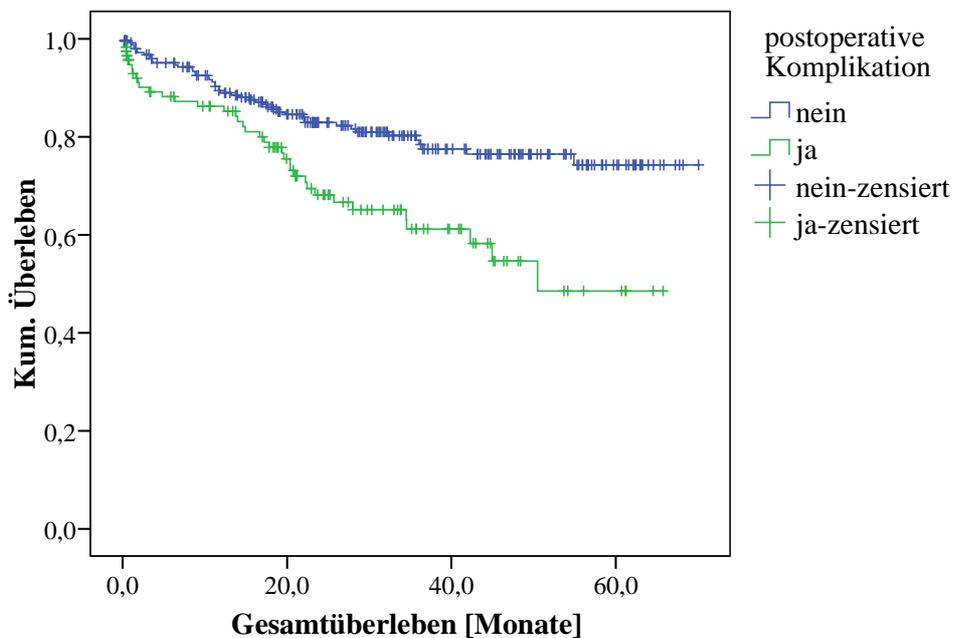


Abbildung 24: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Auftreten postoperativer Komplikationen

## **5 Diskussion**

Das kolorektale Karzinom gelangt als zweithäufigste Tumorerkrankung in Deutschland bei beiden Geschlechtern zunehmend an Bedeutung [62].

### **5.1 Patientengut**

Das durchschnittliche Manifestationsalter im eigenen Patientengut mit  $67,5 \pm 0,5$  [29,7 - 92,5] Jahren deckt sich mit den meisten Angaben aus der Literatur [17, 18, 27, 89, 128, 139]. Es zeigt sich, dass das mittlere Alter bei Diagnosefeststellung zunehmend ansteigt. Dies mag auch daran liegen, dass der Anteil älterer Menschen in unserer Gesellschaft stetig wächst. Eine Ausnahme hiervon sind die familiären Formen des Kolonkarzinoms, die ein früheres Manifestationsalter aufweisen [112].

Das Geschlechterverhältnis der Patienten schwankt in der Literatur zwischen 40 % und 60 % für Männer bzw. Frauen [4, 17, 128, 139, 165]. Im eigenen Patientengut überwog der Männeranteil die Frauen um ca. das 1,5 fache mit 59,6 % zu 40,4 %.

### **5.2 Stationäre Aufenthaltsdauer**

Die stationäre Aufenthaltsdauer spielt aus ökonomischen Gründen, aber auch im Rahmen des Fast-track-Konzeptes im Sinne einer zügigen Rekonvaleszenz zur Förderung des subjektiven Wohlbefindens der Patienten, eine bedeutende Rolle [181]. Durch längere Immobilisation oder nosokomiale Infektionen steigt bei einem längeren Krankenhausaufenthalt das Risiko für das Auftreten allgemeiner postoperativer Komplikationen [177]. Die Hospitalisierungsdauer variiert in der Literatur [128, 139, 180]. Im eigenen Kollektiv ergaben sich statistisch signifikante Verlängerungen in der Aufenthaltsdauer bei Patienten, die älter als 70 Jahre waren oder einen ASA-Status IV, entsprechend ausgeprägter Komorbidität, aufwiesen. Allgemein ist zu sagen, dass die konventionellen Verfahren im Vergleich zu den laparoskopischen Operationsverfahren in vielen Studien eine längere Verweildauer aufweisen [88, 139, 204, 222]. Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass die laparoskopischen Verfahren im Kontext mit der Fast-track-Rehabilitation zu sehen sind, welches als multimodales Konzept noch weitere Aspekte beinhaltet [179], siehe 2.9 fast-track-Konzept und Kapitel 5.4.1 Laparoskopie beim Kolonkarzinom.

### 5.3 Präoperative Parameter

Der Anteil chronisch kranker Patienten am Gesamtkollektiv betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme 74,4 % bezüglich mindestens einer Begleiterkrankung. Lippert und Gastinger gaben 1995 im Literaturvergleich eine ähnliche Komorbiditätsrate von 72,2 % an [116]. Im Vergleich zu anderen Studien schwanken die Angaben aufgrund unterschiedlicher Festlegung, welche Erkrankungen zu den Komorbiditäten gezählt werden.

Das kardiovaskuläre Risikoprofil beeinflusst den ASA-Score, welcher ebenso für Vergleiche der Literatur herangezogen werden kann. Die ASA-Einteilung der Patienten divergiert jedoch studienabhängig. Dennoch sind in der eigenen Analyse wie auch in anderen Publikationen die Mehrzahl der Patienten der ASA-Gruppe II zugeordnet [128, 180].

Es fällt auf, dass 62,7 % der Patienten im eigenen Kollektiv einen BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$  aufwiesen. Übergewicht wird in einer großen Zahl epidemiologischer Studien als konsistent mit einem erhöhten Risiko für Kolonkarzinom assoziiert [157, 201]. Es wird geschätzt, dass in Europa ca. 11 % dieser Tumoren übergewichtsbedingt und daher durch Gewichtskontrolle vermeidbar sind [28]. Dabei spielt wahrscheinlich vornehmlich die fehlende körperliche Aktivität bei zunehmendem Körpergewicht eine Rolle. Übergewichtige, die regelmäßig körperlich aktiv sind, hatten in einer Studie kein deutlich erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom [101, 102]. Es ist allerdings unklar, ob bei bereits aufgetretenem Übergewicht Gewichtsreduktion einen krebspräventiven Effekt hat [201].

Im eigenen Patientengut wurde die mechanische Darmvorbereitung zwar nicht im Detail untersucht, jedoch erfreut sich die orthograde Darmspülung zur Vorbereitung auf kolorektale Operationen großer Beliebtheit bei vielen Viszeralchirurgen [47, 72, 84, 170]. Wie Gravante et al. [67] aber nachgewiesen haben, hat die mechanische Darmvorbereitung vor elektiven kolorektalen Resektionen keinerlei positive Auswirkungen auf das Outcome der Patienten. So gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Rate der Anastomoseninsuffizienz oder Wundinfektionen zwischen den Gruppen ohne und mit mechanischer Darmvorbereitung. Die Darmreinigung könnte mit einer höheren Inzidenz kardialer Komplikationen einhergehen [67]. Es wird vermutet, dass die mechanische Darmvorbereitung Auswirkungen auf die Körperflüssigkeiten und Elektrolyte im Sinne einer Dehydratation hat [109]. Zusammen mit den bereits präoperativ vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren kann es dadurch zu einer Komplikation des perioperativen Verlaufs kommen. Die Durchführung dieser Maßnahme sollte daher sorgfältig überdacht werden [67].

## 5.4 Intraoperative Parameter

### 5.4.1 Laparoskopie beim Kolonkarzinom

Die „Fast-track“-Rehabilitation ist ein perioperativer klinischer Behandlungspfad zur Beschleunigung der postoperativen Rekonvaleszenz und Reduktion der Inzidenz allgemeiner postoperativer Komplikationen [177]. Bezüglich der klinischen Erfahrungen der „Fast-track“-Rehabilitation nach elektiven Kolonresektionen veröffentlichte Zargar-Shoshtari et al. 2008 eine prospektive, aber nicht randomisierte Vergleichsstudie. Auch wenn die Patienten der traditionellen Vergleichsgruppe älter waren als die „Fast-track“-Patienten, überzeugte der Nutzen des beweisbasierten Behandlungspfades die Autoren vor allem durch die niedrigere Komplikationsrate und Verweildauer [221].

Die laparoskopische Operationsmethode beim Kolonkarzinom ist durch mehrere randomisierte Studien, wie beispielsweise die COST-Studie untersucht worden [56, 212]. Lourenco et al. [120] führten einen systematischen Review und eine Metaanalyse der Kurz- und Langzeitergebnisse in zahlreichen kontrollierten klinischen Studien durch, welche die laparoskopische mit der konventionellen Operationsmethode beim Karzinom vergleichen. Die Laparoskopie zeigte Vorteile bezüglich Blutverlust, Schmerzen, stationärer Aufenthaltsdauer und Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Keine Unterschiede fanden sich bei den postoperativen Komplikationen (Anastomosensuffizienz, Wund- und Harnwegsinfektionen, Narbenhernien), dem onkologischen Outcome (Zahl der untersuchten Lymphknoten, R0-Resektionen, Rezidivraten und krankheitsfreies Überleben) sowie der postoperativen Lebensqualität und der intra- und postoperativen Mortalität. Lediglich die Operationszeit war bei den laparoskopischen Eingriffen länger [120].

In früheren Studien waren die ca. 10 % aller kolorektalen Karzinome ausmachenden Transversum-Karzinome von der laparoskopischen Vorgehensweise ausgeschlossen. Lee et al. [104] fanden in einer prospektiv angelegten, nicht randomisierten Studie keine Unterschiede zu Tumoren im übrigen Kolon bezüglich Operationszeit, Zahl der untersuchten Lymphknoten und dem postoperativen Outcome, wobei als Schwachpunkt der Studie eine relativ kurze Follow-up Zeit von 15,9 Monaten erwähnenswert ist. Es wurden Transversumresektionen untersucht, bei denen eine erweiterte Hemikolektomie rechts oder erweiterte Hemikolektomie links oder Transversumresektionen mit zentralem Absetzen der Arteria colica media erfolgte. Die exakte Tumorlokalisierung wurde mittels Tuschemarkierung, Clipmarkierung oder intraoperativer Koloskopie erfasst [104].

Die Machbarkeit einer laparoskopisch assistierten Reanastomosierung nach Hartmann Situation untersuchten Mazeh et al. [130] retrospektiv am eigenen Krankengut. Es erfolgte ein

Vergleich von laparoskopischen mit konventionellen Reanastomosierungsverfahren. Die laparoskopische Gruppe wies einen signifikant geringeren Blutverlust, schnelleren Kostenaufbau, kürzere stationäre Aufenthaltsdauer und auch niedrigere Komplikationsraten auf [130].

Kube et al. [91] stellten eine erste Auswertung der Daten vom 1. Januar 2000 bis 31. Dezember 2003 der bundesweiten deutschen Qualitätssicherungsstudie „Kolon-/ Rektumkarzinome“ vor. Im Untersuchungszeitraum war das offene Vorgehen noch Standard. In laparoskopischer Intension wurde nur ein kleiner, selektionierter Patientenanteil (4,4 %) operiert. Diese Patienten waren signifikant jünger, hatten eine bessere ASA-Klassifikation und ein günstigeres UICC-Stadium. Ebenso ergaben sich bei diesen Patienten signifikant bessere frühpostoperative und onkologische Ergebnisse. Ein deutlich schlechteres Outcome hatten allerdings die Patienten, bei denen eine Konversion zum offenen Vorgehen erfolgen musste (19 % der Patienten). In dieser Gruppe wurden die höchste Gesamtmorbidität, die längste Verweildauer und eine dreifach erhöhte Letalität festgestellt. Die Autoren fordern, dass laparoskopische Vorgehen beim Kolonkarzinom zunächst auf ein selektioniertes Krankengut und erfahrene Operateure zu beschränken [91, 152]. Marks et al. [126] hingegen untersuchten die laparoskopische Operationsmethode an „high-risk“-Patienten. Die Risiken wurden wie folgt definiert: Alter > 80 Jahre, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, ASA 3 oder 4, sowie stattgehabte präoperative Radiatio. Die Ergebnisse der „high-risk“-Patienten lieferten keine Unterschiede zum Gesamtpatientengut. Die Autoren sind der Meinung, dass die laparoskopische Vorgehensweise in erfahrenen Händen durchaus auch für „high-risk“-Patienten von Vorteil ist [126]. Ebenso stellten Person et al. [149] in einer retrospektiven Analyse fest, dass Patienten über 65 Jahre zwar signifikant seltener laparoskopisch operiert wurden als die unter 65-Jährigen, bei laparoskopischer Vorgehensweise jedoch eine signifikant geringere Krankenhausaufenthaltsdauer sowie auch geringere Komplikationsraten darboten. Die Autoren raten, ältere Patienten wenn immer möglich, einer laparoskopischen Operation zuzuführen [149].

Um den Einfluss des ASA-Scores auf das Outcome nach laparoskopischer Kolonchirurgie zu beurteilen, sei auf Gonzalez et al. [65] verwiesen. Signifikante Unterschiede im Vergleich zum konventionellen Verfahren erhielten die Autoren nur bei den ASA III – IV Patienten. Die laparoskopisch operierten Patienten offenbarten einen schnelleren Kostenaufbau, eine raschere Normalisierung der Darmfunktion und eine kürzere stationäre Aufenthaltsdauer. Allerdings musste dafür auch eine höhere Rate an anästhesiologischen Problemen als

Folge des Pneumoperitoneums in Kauf genommen werden. Dies waren hauptsächlich kardiorespiratorische Probleme, wie zum Beispiel Bradykardien oder Arrhythmien [65].

Bracale et al. konnten in ihrer Untersuchung die guten Ergebnisse von Studien, die in den letzten 10 Jahren veröffentlicht wurden, bestätigen. Sie verweisen jedoch darauf, dass die laparoskopische Technik erfahrenen Operateuren mit hohen Fallzahlen überlassen werden sollte [32].

In einer Metaanalyse von Bai et al. wurden die Langzeitergebnisse von Kolonkarzinompatienten verglichen, welche sich einer laparoskopischen oder offenen Operation unterzogen. Die Mortalität und Rezidivrate in beiden Gruppen wiesen ähnliche Werte auf. Die Forscher kamen zu dem Schluss, dass der laparoskopische Eingriff in Wirksamkeit und Sicherheit dem offenen Verfahren in nichts nachsteht.

#### **5.4.2 Intraoperative Volumentherapie**

Das infundierte Volumen im eigenen Kollektiv lag im Mittel bei  $3879 \pm 77$  [500 – 13000] ml, dies entspricht durchschnittlich 1492 ml pro Stunde. Bezüglich der perioperativen Volumentherapie divergieren die Meinungen in der Literatur. Die meisten Publikationen in letzter Zeit sind sich aber einig, dass eine Hypovolämie schädlich sei und zu verminderter Gewebedurchblutung und suboptimaler Organfunktion bis hin zum Organversagen führe. Mehrere Untersuchungen konnten zeigen, dass in der Kolonchirurgie, sowohl bei Fast-track- als auch bei konventionellen Rehabilitationskonzepten, eine intraoperative Flüssigkeitsrestriktion die postoperative Komplikationsrate reduziert [20, 33, 141]. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu einer retrospektiven Analyse [207], die zeigte, dass die Inzidenz von Komplikationen nach Fast-track-Kolonchirurgie sich nicht durch eine intraoperative Flüssigkeitsrestriktion beeinflussen ließ.

Eine Hyperhydratation kann andererseits ebenso schädliche Auswirkungen haben, wie in der Literatur zunehmend beobachtet wird [42]. Die iatrogene Flüssigkeitsüberladung führt zu einem interstitiellen Ödem mit Erhöhung des pulmonalen Diffusionsquotienten [80]. Insbesondere bei kardial vorerkrankten Patienten ist das Lungenödem vielfach eine Folge der Hyperhydratation [33], die Darmmotilität wird verzögert, wodurch sich auch der Krankenhausaufenthalt verlängert [117, 141] und durch Kristalloide wird die Sauerstoffspannung im Gewebe reduziert [94]. Die Zusammenhänge zwischen peri- und intraoperativer Hyperhydratation und Morbidität als auch Mortalität nach größeren chirurgischen Eingriffen wurde in zahlreichen Studien belegt [33, 121, 136, 141, 210].

Ein Autor führt zum Thema elektive Fast-track-Kolonresektionen aus [68], dass die intraoperative Flüssigkeitsmenge in erheblichem Maß von der Dauer der präoperativen Flüssigkeitskarenz abhängt.

## **5.5 Postoperativer Verlauf**

### **5.5.1 Schmerztherapie**

Nicht nur im Rahmen des „Fast-track“-Konzeptes werden in der Schmerztherapie die positiven Auswirkungen der Periduralanalgesie ausgenutzt. Das Wissen über den Nutzen epiduraler Analgesie ist weit verbreitet [73]. Die thorakale Periduralanästhesie kommt in der postoperativen Schmerztherapie bei großen abdominellen Eingriffen häufig zur Anwendung. 57,5 % der untersuchten Patienten (n = 225) im eigenen Kollektiv erhielten für durchschnittlich vier Tage einen Periduralkatheter. In einer Umfrage von Hasenberg et al. kam die peridurale Analgesie zu 75 % zum Einsatz. Die Zahlen stimmen mit der Anwendung epiduraler Analgesieformen in Nordeuropa überein [97]. Im eigenen Patientengut nahm die Anwendung eines PDA von 2002 bis 2004 stetig zu und danach war die Tendenz etwas rückläufig. Allerdings bekamen 2006 immerhin noch 55,6 % der Patienten eine peridurale Analgesie. Die PDA soll in den ersten postoperativen Tagen nicht nur zu einer Schmerzdreduktion, sondern höchstwahrscheinlich auch zur Senkung der Inzidenz relevanter postoperativer Komplikationen führen. Die gastrointestinale Funktion kann sich mit Hilfe einer suffizienten Analgesie relativ schnell wieder herstellen [38]. Die Auswirkungen einer PDA auf das postoperative Überleben war aber noch nicht ausreichend untersucht worden [34, 71, 177]. Wijeysondera et al. konnten in ihrer bevölkerungsbasierten Analyse nicht nachweisen, dass die Anwendung einer PDA zu einer wesentlichen Reduktion der postoperativen Mortalität nach Eingriffen mit mittlerem bis hohem Risiko führt [214].

Die Alternative zur PDA bei Vorliegen einer Kontraindikation, wie zum Beispiel Antikoagulation oder Ablehnung durch den Patienten, ist die systemische intravenöse Applikation von Opioid- und Nicht-Opioidanalgetika [83]. In einer prospektiven doppelblinden Studie verglich Werth [213] die kontinuierliche intra- und postoperative Gabe von 2%igem Lidocain gegen eine Placebogruppe. In der Verumgruppe wurde ein signifikant geringerer Verbrauch von Anästhetika intraoperativ und Piritramid postoperativ festgestellt. Ebenso waren arterieller Blutdruck und Herzfrequenz niedriger, die Darmtätigkeit kam schneller in Gang und die stationäre Aufenthaltsdauer war signifikant verkürzt. In einer Studie von Kuo et al. [92] zeigt der Vergleich von thorakaler Periduralanalgesie zu intravenöser Gabe

von Lidocain eine Überlegenheit der thorakalen PDA. Bei Kontraindikationen kann die systemische Gabe von Lidocain als Alternative erwogen werden.

### 5.5.2 Postoperative Komplikationen

Die Häufigkeit der in dieser Arbeit zusammengefassten allgemeinen postoperativen Komplikationen beträgt innerhalb der Studie 30,9 %. Die eigene Rate ist mit der internationalen Literatur vergleichbar. Die Gruppe um Andreoni und Mitarbeiter publizierte eine Rate von 37,8 % [15]. Marusch et al. fanden bei ihren Kolonkarzinompatienten eine allgemeine postoperative Komplikationsrate von 27 % unter konventioneller Therapie [128]. Longo et al. veröffentlichten eine allgemeine Komplikationsrate von 28 % [118]. Aufgrund unterschiedlicher Definitionen der postoperativen Komplikationen sind die verschiedenen Studien diesbezüglich jedoch nicht direkt miteinander zu vergleichen, da teilweise unterschiedliche Komplikationen zusammengefasst werden. So wurden bei Marusch et al. unter anderem prolongiertes Fieber und renale Komplikationen zu den allgemeinen Komplikationen gerechnet [128].

Eine der gefürchtetsten postoperativen Komplikationen nach kolonchirurgischen Eingriffen ist die Anastomoseninsuffizienz. Mit einem Anteil von 2,4 % im Patientengut ist die Rate am unteren Ende der Skala vergleichbarer Studien, die untereinander eine gewisse Streuung von 2,0 - 5,5 % zeigen (siehe Tabelle) [15, 87, 90, 98, 128]. Herauszustreichen ist dabei, dass diese Ergebnisse im eigenen Kollektiv trotz einer Volumenüberladung erzielt wurden.

Datenquelle	Anastomoseninsuffizienzrate
Universitätsklinik Homburg	2,4 %
Kube et al. (2011) [89] (2009) [90]	3,0 %
Andreoni et al. (2007) [15]	5,5 %
Law et al. (2007) [98]	2,0 %
Marusch et al. (2002) [128]	3,7 %
Kockerling et al. (1999) [87]	2,9 %
Lippert et al. (1995) [116]	3,2 %

Tabelle 46: Anastomoseninsuffizienzraten im Literaturvergleich

In der Regel erfolgt die Anastomose in manueller, handgenähter Technik, wobei je nach Chirurg und Institution einreihige bzw. zweireihige Nahttechniken bevorzugt werden. Neben der klassischen End-zu-End-Anastomose ist auch eine Seit-zu-End-Anastomose

(Beispiel Hemikolektomie rechts) möglich. Heute werden zunehmend maschinelle Stapleranastomosen durchgeführt, die vor allem bei tiefergelegenen Anastomosen (Beispiel Sigma-resektion) angewendet werden. Der wichtigste Faktor für eine gute Heilung der Anastomose ist die optimale Durchblutung der zu vereinigenden Darmenden. Hierbei sollte man intraoperativ sehr genau darauf achten und prüfen, ob eine Pulsation der Endgefäße bzw. eine arterielle kapilläre Blutung des durchtrennten Darms besteht [86].

Obwohl die Insuffizienzzraten zunehmend rückläufig sind, ist die Anastomoseninsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet [90]. Eine Anastomoseninsuffizienz kann mit lokalen Wundheilungsstörungen beginnen und bis hin zur Peritonitis und Sepsis führen mit verminderten postoperativen Kurz- und Langzeit-Überlebensraten [209]. Eine Abnahme der 5-Jahresüberlebensrate von 66,9 % auf 42 % bei Patienten mit Anastomoseninsuffizienz unabhängig vom Tumorstadium ( $p < 0,001$  %) fanden McArdle et al. [131]. Auch im subklinischen Verlauf bei rein radiologisch nachgewiesener Undichtigkeit ist die Überlebensrate der Patienten beeinträchtigt [90, 209]. In vielen Fällen ist in der Folge eine Revisionsoperation erforderlich, zum Teil mit Anlage eines Anus praeter [132]. Die Ergebnisse mehrerer Studien stimmen darin überein, dass das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz bei distalen Lokalisationen am höchsten ist [5, 87, 132]. So wurden Insuffizienzen häufiger im Rektum als im Kolon verzeichnet, zum Teil waren die Raten im Rektum doppelt so hoch wie im Kolon [15, 128, 188]. Kube et al. [90] untersuchten weitere Risikofaktoren, die das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz begünstigen. Hierbei zeigte sich für die einreihige Nahttechnik eine signifikant erhöhte Nahtinsuffizienzrate im Vergleich zur zweireihigen Nahttechnik; der Einsatz von Staplern zeigte keine erhöhte Insuffizienzrate. Unter anderem kann man einen hohen ASA-Score, einen  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , männliches Geschlecht, links-lokalisierten Tumor oder intraoperative Komplikationen als Risikofaktoren für eine Insuffizienz nennen [90]. Rosato et al. konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen handgenähten, gestapelten Anastomosen oder einer Kombination aus beiden Techniken in zwei Gruppen, elektiver versus notfallmäßiger Operation, feststellen [168].

Durch Anlage eines protektiven Stomas proximal der Anastomose wird das Risiko wiederum deutlich reduziert [132]. So raten Kube et al. [90] beim Vorliegen von Risikofaktoren eine Anastomose zu überdenken und eine Hartmann-Operation in Erwägung zu ziehen.

Die perioperative Morbidität und Letalität in der Kolonkarzinomchirurgie zeigt in der Literatur erhebliche Variationen [15, 128, 188]. Für Kolonresektionen lag der Unterschied der Letalität bei Birkmeyer et al. [29] bei 2 %. Für den US-amerikanischen Raum kam die

Gruppe zu dem Schluss, je höher die Fallzahlen einer bestimmten Operationen in einem Krankenhaus sind, desto niedriger ist die Letalität der Patienten in Bezug auf die durchgeführte Operation [29]. In Deutschland wurden in der Kolonchirurgie die chirurgischen Komplikationsraten und die Letalität nicht signifikant von der Krankenhausfallzahl beeinflusst [129]. Die folgende Tabelle gibt die Letalitätsraten verschiedener Publikation wieder, wobei sich die Angabe von Lippert et al. nicht wie die der anderen Autoren auf Kolonkarzinome, sondern auf kolorektale Karzinome bezieht.

<b>Datenquelle</b>	<b>Letalitätsrate</b>
Universitätsklinik Homburg	2,3 %
Andreoni et al. (2007) [15]	1,3 %
Birkmeyer et al. (2002) [29]	5,4 % - 7,4 %
Marusch et al. (2002) [128]	4,7 %
Staib et al. (2002) [188]	1,0 %
Lippert et al. (1995) [116]	7,1 %

Abbildung 25: Letalitätsrate im Literaturvergleich

## 5.6 Tumorstadien

Den wichtigsten prognostischen Faktor spiegelt das klinische und pathologische TNM-Stagingssystem wider [78]. Eine wesentliche Voraussetzung für Vergleiche ist ein genaues Staging mit einheitlicher Dokumentation und Auswertung [113].

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Stadienverteilung nach UICC der eigenen Daten im Vergleich zu anderen Publikationen.

<b>Tumor-Stadium nach UICC</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Universitätsklinik Homburg	20,2 %	30,1 %	25,1 %	23,0 %
Kube et al. (2011) [89]	18,0 %	32,0 %	26,6 %	20,1 %
Andreoni et al. (2007) [15]	16,8 %	27,5 %	27,3 %	27,7 %
Marusch et al. (2002) [128]	16,0 %	29,2 %	27,8 %	22,1 %
Staib et al. (2002) [188]	16,8 %	35,5 %	22,5 %	20,2 %
Tumorzentrum München (1988-2006) [4]	19 %	33 %	26 %	22 %

Tabelle 47: UICC-Stadieneinteilung im Literaturvergleich

Das Tumorstadium ist der entscheidendste prognostische Faktor für das Überleben. Doch gibt es noch weitere Einflussfaktoren. Die Fähigkeiten des Chirurgen haben großen Einfluss auf die Heilungsrate [114]. Die vollständige Resektion des Karzinoms ist Voraussetzung zur Heilung des Patienten. Weitere anerkannte Prognosefaktoren sind der Malignitätsgrad, die Veneninvasion und das präoperative CEA im Serum als Tumormarker. In einer Studie von Perez et al. wurde die Rolle des CEA-Wertes als prognostischer Marker für das Ansprechen und die Überlebensrate bei neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom untersucht. Die Gruppe kam zu dem Schluss, dass ein postradiochemotherapeutischer CEA-Wert  $< 5$  ng/ml einen günstigen prognostischen Faktor darstellt und mit höheren Raten von frühen Krankheitsstadien und kompletter Tumorregression assoziiert ist [148]. Ähnliche Werte wurden auch von Yan et al. für den Zusammenhang des CEA-Wertes mit dem krankheitsfreien Überleben für kolorektale Lebermetastasen gefunden [220].

Das Auftreten lokoregionärer Rezidive und/oder Fernmetastasen beeinflusst die Prognose nach kurativer Resektion ebenso entscheidend [78]. George et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Überleben und der Anzahl der präparierten, histopathologisch untersuchten Lymphknoten. Sie bildeten Gruppen nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten. Patienten, bei denen  $> 10$  Lymphknoten identifiziert wurden, hatten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber derer, bei denen 5 - 10 erkannt wurden und diese wiederum hatten einen ähnlichen Vorteil gegenüber denen mit 0-4 präparierten Lymphknoten ( $p < 0,001$ ) [60]. Im eigenen Patientengut wurden zu 79,2 % mehr als 10 Lymphknoten präpariert.

Bei etwa 40-50 % der Patienten kommt es nach primär kurativer Resektion zu einer Metastasierung der Erkrankung [12]. Adjuvante Therapien richten sich gegen die Mikro-metastasierung, die als Ursache für Lokalrezidive und Metastasierung angenommen wird [66]. Da die meisten Rezidive innerhalb von fünf Jahren nach chirurgischer Resektion auftreten, ist die 5-Jahresüberlebensrate ein guter Parameter, um die Heilungsrate zu erfassen.

<b>5-Jahresüberleben nach UICC-Stadium</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Universitätsklinik Homburg	95 %	84 %	76 %	49 %
Kube et al. (2011) [89]	k.A.	k.A.	53,8 %	9,8 %
Andreoni et al. (2007) [15]	100 %	91 %	76 %	16 %
Staib et al. (2002) [188]	82 %	74 %	49 %	6 %
Schrag et al. (2000) [175]	68 %	58 %	41 %	5 %
Tumorzentrum München (1988-2007) [4]	96 %	85 %	61 %	9 %
Hermanek et al. (1994) [76]	81 %	70 %	47 %	-

Tabelle 48: 5-Jahresüberleben im Literaturvergleich, k.A. = keine Angabe

An der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie der Universitätsklinik Homburg zeigten sich insgesamt für das UICC-Stadium I eine 5-Jahresgesamtüberlebensrate von 95 %, für das UICC-Stadium II 84 %, für das UICC-Stadium III 76 % und für das UICC-Stadium IV 49 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 77 % im eigenen Kollektiv. Wenn man die 5-Jahresgesamtüberlebensraten für das UICC-Stadium I und II an der Universitätsklinik Homburg mit den Ergebnissen anderer Studien vergleicht (siehe Tabelle), so findet man eine deutliche Streuung der Daten, die auch schon Link und Mitarbeiter 1996 feststellten [115]. Im UICC-Stadium III und IV waren die Unterschiede bezüglich einer besseren Überlebensrate im eigenen Kollektiv eindeutiger. In einer multizentrischen Beobachtungsstudie von Kube et al. [89] wurde das 5-Jahres-Gesamtüberleben im UICC-Stadium III mit 53,8 % und im UICC-Stadium IV mit 9,8 % ermittelt. In der Studie wurde bei 72,4 % der Patienten im UICC-Stadium III postoperativ eine adjuvante Chemotherapie geplant [89]. Im Vergleich dazu wurde im eigenen Kollektiv im UICC-Stadium III zu 79 % eine Chemotherapie durchgeführt. Eine Publikation über Phase-III-Studien zur Chemotherapie nach potentiell kurativer Leber- oder Lungenresektion kolorektaler Metastasen präsentierte bezüglich des Patientenüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens einen marginal signifikanten Vorteil für die adjuvante Chemotherapie mit einer auf Flurouracil-Bolusgaben basierten Behandlung nach kurativer Metastasenresektion, obwohl die Studien vorzeitig beendet werden mussten [134]. Eine andere Analyse zur Rolle der perioperativen Chemotherapie mit FOLFOX4 zeigte, dass die perioperative FOLFOX4-Therapie mit Leberresektionen vereinbar und somit als sicher anzuführen ist, wodurch das tumorprogressfreie Überleben verbessert wird [142].

## 6 Literaturverzeichnis

1. (1995) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators *Lancet*. 345:939-944.
2. <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>. Up To Date online 2010.
3. TNM Classification of Malignant Tumours - 7th edition, Outline of changes between 6th and 7th editions, M. Gospodarowicz, C. Wittekind, and L. Sobin, Editors. Up to date online 2010, UICC.
4. [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific\\_analysis.php](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php). Up to date online 2010, Tumorzentrum München.
5. Abete M, Ronchetti V, Casano A, Pescio G (2003) Anastomotic leakage after traditional surgery of the colon and rectum *Minerva Chir*. 58:167-174.
6. Agis H, Hafner M, Kornek G (2006) Colorectal carcinoma *Wien Klin Wochenschr*. 118:3-16; quiz 17.
7. al-Taie O, Mork H, Seufert J, Treis H, Jakob F, Scheurlen M (2001) Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC). Current review of etiology, clinical aspects, diagnosis and therapy *Med Klin (Munich)*. 96:529-538.
8. Alkhouri N, Franciosi JP, Mamula P (2010) Familial Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.
9. Altman DG, Bland JM (1996) Comparing several groups using analysis of variance *BMJ*. 312:1472-1473.
10. American Society of Clinical Oncology (1996) Clinical Practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 14:2843–2877.
11. Andre N, Schmiegel W (2005) Chemoradiotherapy for colorectal cancer *Gut*. 54:1194-1202.
12. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al (2004) Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, in combination with fluorouracil plus leucovorin prolongs disease-free survival, but causes more adverse events in people with stage II or III colon cancer. Multicenter international study of oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51 *Cancer Treat Rev*. 30:711-713.

13. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A (2004) Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer *N Engl J Med.* 350:2343-2351.
14. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A (2009) Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial *J Clin Oncol.* 27:3109-3116.
15. Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M, Orecchia R, Zampino M, Fazio N, Venturino M, Orsi F, Sonzogni A, Pace U, Monfardini L (2007) Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients *World J Surg Oncol.* 5:73.
16. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW, Cuzick J (2010) Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial *Lancet.* 375:1624-1633.
17. Au HJ, Mulder KE, Fields AL (2003) Systematic review of management of colorectal cancer in elderly patients *Clin Colorectal Cancer.* 3:165-171.
18. Audisio RA, Veronesi P, Ferrario L, Cipolla C, Andreoni B, Aapro M (1997) Elective surgery for gastrointestinal tumours in the elderly *Ann Oncol.* 8:317-326.
19. Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS (2010) Distribution trends of colorectal adenoma and cancer: a colonoscopy database analysis of 11,025 Chinese patients *J Gastroenterol Hepatol.* 25:1668-1673.
20. Basse L, Thorbol JE, Lossl K, Kehlet H (2004) Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care *Dis Colon Rectum.* 47:271-277; discussion 277-278.
21. Becker H, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM, *Chirurgische Onkologie. Kolonkarzinom.* 2001: Thieme Verlag. S. 399-438.
22. Beliard A, Prudhomme M (2010) Ileal reservoir with ileo-anal anastomosis: long-term complications *J Visc Surg.* 147:e137-144.
23. Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL (2003) Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence *Br J Surg.* 90:1261-1266.

24. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP (1989) Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule *Cell*. 57:327-334.
25. Bender R, Lange S, Ziegler A (2002) Wichtige Signifikanztests *Dtsch Med Wochenschr*, T 1-T 3.
26. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H (2010) Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival *Dis Colon Rectum*. 53:57-64.
27. Bergamaschi R, Arnaud JP (1996) Routine compared with nonscheduled follow-up of patients with "curative" surgery for colorectal cancer *Ann Surg Oncol*. 3:464-469.
28. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO (2001) Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe *Int J Cancer*. 91:421-430.
29. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE (2002) Hospital volume and surgical mortality in the United States *N Engl J Med*. 346:1128-1137.
30. Bott C, Lembcke B, Stein J (2003) Colorectal cancer and folate *Z Gastroenterol*. 41:263-270.
31. Bouvet M (1998) Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer down-regulates vascular endothelial growth factor expression and inhibits angiogenesis in human colon cancer *Cancer Research*. 58:2288-2292.
32. Bracale U, Barone M, Pema F, Nastro P, Pignata G (2010) Laparoscopic colon resection for cancer: evidence based results *Acta Chir Iugosl*. 57:37-40.
33. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lanng C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilum D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F (2003) Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial *Ann Surg*. 238:641-648.
34. Braumann C, Guenther N, Wendling P, Engemann R, Germer CT, Probst W, Mayer HP, Rehnisch B, Schmid M, Nagel K, Schwenk W (2009) Multimodal perioperative rehabilitation in elective conventional resection of colonic cancer: results from the German Multicenter Quality Assurance Program 'Fast-Track Colon II' *Dig Surg*. 26:123-129.

35. Bui L, Rempel E, Reeson D, Simunovic M (2006) Lymph node counts, rates of positive lymph nodes, and patient survival for colon cancer surgery in Ontario, Canada: a population-based study *J Surg Oncol.* 93:439-445.
36. Cappell MS (2007) From colonic polyps to colon cancer: pathophysiology, clinical presentation, screening and colonoscopic therapy *Minerva Gastroenterol Dietol.* 53:351-373.
37. Cappell MS (2008) Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer *Gastroenterol Clin North Am.* 37:1-24, v.
38. Carli F, Trudel JL, Belliveau P (2001) The effect of intraoperative thoracic epidural anesthesia and postoperative analgesia on bowel function after colorectal surgery: a prospective, randomized trial *Dis Colon Rectum.* 44:1083-1089.
39. Caspary WF. Therapie gastroenterologischer Krankheiten mit 189 Tabellen. 2005 [cited; XIII, 676 S.].
40. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA (2007) Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review *J Natl Cancer Inst.* 99:433-441.
41. Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC (1998) Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer *Br J Cancer.* 78:1346-1349.
42. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M (2008) A rational approach to perioperative fluid management *Anesthesiology.* 109:723-740.
43. Church JM, Gibbs P, Chao MW, Tjandra JJ (2003) Optimizing the outcome for patients with rectal cancer *Dis Colon Rectum.* 46:389-402.
44. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M (2001) Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence *Gut.* 48:812-815.
45. Cohen J, Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences. 3. ed. 2003, Mahwah, NJ: Erlbaum. XXVIII, 703 S.
46. Compton C (2005) Pathology and prognostics determinants of colorectal cancer.
47. Contant CM, Hop WC, van't Sant HP, Oostvogel HJ, Smeets HJ, Stassen LP, Neijenhuis PA, Idenburg FJ, Dijkhuis CM, Heres P, van Tets WF, Gerritsen JJ, Weidema WF (2007) Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a multicentre randomised trial *Lancet.* 370:2112-2117.

48. Cottrell S, Bicknell D, Kaklamanis L, Bodmer WF (1992) Molecular analysis of APC mutations in familial adenomatous polyposis and sporadic colon carcinomas *Lancet*. 340:626-630.
49. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A (2000) Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer *J Clin Oncol*. 18:2938-2947.
50. de Gramont A, Tournigand C, Andre T, Larsen AK, Louvet C (2007) Adjuvant therapy for stage II and III colorectal cancer *Semin Oncol*. 34:S37-40.
51. Desch C, Benson III A, Smith T, et al (1999) Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology *J Clin Oncol*. 17:1312-1321.
52. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P (2000) Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial *Lancet*. 355:1041-1047.
53. Eckardt V, Bernhard G (1997) Nachsorge beim kolorektalen Karzinom. Eine Analyse von Effektivität und Kosten. *Deutsches Ärzteblatt*. 94:A 456-462.
54. Efremidou EI, Liratzopoulos N, Papageorgiou SM, Romanidis K, Tourlis T, Kouklakis G, Manolas KJ (2008) Colorectal carcinoma: correlation between age, gender and subsite distribution *Chirurgia (Bucur)*. 103:659-663.
55. Fancher TT, Palesty JA, Rashidi L, Dudrick SJ (2010) Is Gender Related to the Stage of Colorectal Cancer at Initial Presentation in Young Patients? *J Surg Res*.
56. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW, Jr., Hellinger M, Flanagan R, Jr., Peters W, Nelson H (2007) Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial *Ann Surg*. 246:655-662; discussion 662-654.
57. Fontagnier EM, Manegold BC (2000) Colonoscopy in patients over 80 years of age. Indications, methods and results *Dtsch Med Wochenschr*. 125:1319-1322.
58. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM (2000) Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population *Jama*. 284:1954-1961.

59. Friedenreich CM, Orenstein MR (2002) Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms *J Nutr.* 132:3456S-3464S.
60. George S, Primrose J, Talbot R, Smith J, Mullee M, Bailey D, du Boulay C, Jordan H (2006) Will Rogers revisited: prospective observational study of survival of 3592 patients with colorectal cancer according to number of nodes examined by pathologists *Br J Cancer.* 95:841-847.
61. Gertig DM, Hunter DJ (1998) Genes and environment in the etiology of colorectal cancer *Semin Cancer Biol.* 8:285-298.
62. Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit der Dachdokumentation Krebs beim Robert Koch-Institut (2006) Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe.
63. Giovannucci E (2002) Modifiable risk factors for colon cancer *Gastroenterol Clin North Am.* 31:925-943.
64. Giovannucci E (2003) Diet, body weight, and colorectal cancer: a summary of the epidemiologic evidence *J Womens Health (Larchmt).* 12:173-182.
65. González I Arteaga FEML-T, Piñero Y Hernández, Malagón A Martín, Durán J Arranz, Muñoz S Bethencourt, Díaz H, Carrillo A (2008) Effectiveness of colorectal laparoscopic surgery on patients at high anesthetic risk: an intervention cohort study *Int J of Colorectal Dis.* 23:101-106.
66. Graeven U, Schmiegel W (2000) Das Kolonkarzinom Konsens der therapeutischen Strategien Springer Verlag, *Der Internist.* 41, Number 9 / August 2000:876-885.
67. Gravante G, Caruso R, Andreani SM, Giordano P (2008) Mechanical bowel preparation for colorectal surgery: a meta-analysis on abdominal and systemic complications on almost 5,000 patients *Int J Colorectal Dis.* 23:1145-1150.
68. Grebe D, Von Heymann C, Bloch A, Spies C (2005) Moderne Anästhesiologie bei elektiven "Fast-Track"-Kolonresektionen - Narkose, Körpertemperatur, Flüssigkeitstherapie. *Chirurg Gastroenterol.* 21:318-323.
69. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ (2005) Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study *Br J Cancer.* 93:399-405.
70. Harris GJ, Church JM, Senagore AJ, Lavery IC, Hull TL, Strong SA, Fazio VW (2002) Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma *Dis Colon Rectum.* 45:1029-1034.

71. Hasenberg T, Keese M, Langle F, Reibenwein B, Schindler K, Herold A, Beck G, Post S, Jauch KW, Spies C, Schwenk W, Shang E (2009) 'Fast-track' colonic surgery in Austria and Germany--results from the survey on patterns in current perioperative practice *Colorectal Dis.* 11:162-167.
72. Hasenberg T, Niedergethmann M, Rittler P, Post S, Jauch KW, Senkal M, Spies C, Schwenk W, Shang E (2007) Elective colon resection in Germany. A survey of the perioperative anesthesiological management *Anaesthesist.* 56:1223-1226, 1228-1230.
73. Hasenberg T, Rittler P, Post S, Jauch KW, Senkal M, Spies C, Schwenk W, Shang E (2007) A survey of perioperative therapy for elective colon resection in Germany, 2006 *Chirurg.* 78:818-826.
74. Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B, *Chirurgie. Duale Reihe. Vol. 2., korrigierte Auflage.* 2003: Georg Thieme Verlag.
75. Hermanek P (2000) Lymph nodes and malignant tumor disease *Zentralbl Chir.* 125:790-795.
76. Hermanek P, Jr., Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P (1994) Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group *Chirurg.* 65:287-297.
77. Hohenberger W, Merkel S, Weber K (2007) Lymphadenectomy with tumors of the lower gastrointestinal tract *Chirurg.* 78:217-225.
78. Hohenberger W, Nomayr A, Merkel S (2003) Surgical therapy of colorectal carcinoma *Internist (Berl).* 44:311-316, 319-321.
79. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S (2009) Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome *Colorectal Dis.* 11:354-364; discussion 364-355.
80. Holte K, Jensen P, Kehlet H (2003) Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers *Anesth Analg.* 96:1504-1509, table of contents.
81. Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (1999) *Kolonkarzinom* Springer Verlag, *Der Onkologe.* 5:348-358.
82. Jakobs M, Plasencia G (2005) Complications of laparoscopic colonic surgery *Surg endosc.*, 155-158.

83. Kaba A, Detroz BJ, Laurent SR, Lamy ML, Joris JL (2005) Acute rehabilitation program after laparoscopic colectomy using intravenous lidocaine *Acta Chir Belg.* 105:53-58.
84. Kehlet H, Buchler MW, Beart RW, Jr., Billingham RP, Williamson R (2006) Care after colonic operation--is it evidence-based? Results from a multinational survey in Europe and the United States *J Am Coll Surg.* 202:45-54.
85. Kehlet H, Wilmore DW (2002) Multimodal strategies to improve surgical outcome *Am J Surg.* 183:630-641.
86. Koch M, Weitz J (2009) Surgery for colon cancer *Onkologe.* 15:1206-1214.
87. Kockerling F, Rose J, Schneider C, Scheidbach H, Scheuerlein H, Reymond MA, Reck T, Konradt J, Bruch HP, Zornig C, Barlehner E, Kuthe A, Szinicz G, Richter HA, Hohenberger W (1999) Laparoscopic colorectal anastomosis: risk of postoperative leakage. Results of a multicenter study. Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group (LCSSG) *Surg Endosc.* 13:639-644.
88. Koh DC, Wong KS, Sim R, Ng YP, Hu ZQ, Cheong DM, Foo A (2005) Laparoscopic-assisted colon and rectal surgery - lessons learnt from early experience *Ann Acad Med Singapore.* 34:223-228.
89. Kube R, Gastinger I, Mroczkowski P, Ptok H, Wolff S, Lippert H (2011) The care of patients with colon cancer: current treatment, and evaluation of new surgical approaches *Dtsch Arztebl Int.* 108:41-46.
90. Kube R, Mroczkowski P, Steinert R, Sahm M, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H (2009) Anastomotic leakage following bowel resections for colon cancer: multivariate analysis of risk factors *Chirurg.* 80:1153-1159.
91. Kube R, Ptok H, Steinert R, Sahm M, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H (2008) Clinical value of laparoscopic surgery for colon cancer *Chirurg.* 79:1145-1150.
92. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, Wu CT (2006) Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery *Br J Anaesth.* 97:640-646.
93. Lang A, Graeven U (2010) Adjuvant therapy of gastrointestinal tumors *Gastroenterologe.* 5:423-429.
94. Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G (2001) Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery *Anesth Analg.* 93:405-409 , 403rd contents page.

95. Lange S, Bender R (2001) Was ist ein Signifikanztest? Dtsch Med Wochenschr, T42-T44.
96. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, Habbema JD, Kuipers EJ (2009) Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening J Natl Cancer Inst. 101:1412-1422.
97. Lassen K, Hannemann P, Ljungqvist O, Fearon K, Dejong CH, von Meyenfeldt MF, Hausel J, Nygren J, Andersen J, Revhaug A (2005) Patterns in current perioperative practice: survey of colorectal surgeons in five northern European countries Bmj. 330:1420-1421.
98. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW, Seto CL (2007) Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy J Gastrointest Surg. 11:8-15.
99. Layer G, Riemann JF (2008) Screening of colorectal neoplasm Radiologe. 48:26-32.
100. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG (2003) Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089 J Clin Oncol. 21:2912-2919.
101. Lee IM (2003) Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies Med Sci Sports Exerc. 35:1823-1827.
102. Lee IM, Paffenbarger RS, Jr. (1992) Quetelet's index and risk of colon cancer in college alumni J Natl Cancer Inst. 84:1326-1331.
103. Lee WS, Chun HK, Lee WY, Yun SH, Cho YB, Yun HR, Park SH, Song SY (2007) Treatment outcomes in patients with signet ring cell carcinoma of the colorectum Am J Surg. 194:294-298.
104. Lee YS, Lee IK, Kang WK, Cho HM, Park JK, Oh ST, Kim JG, Kim YH (2008) Surgical and pathological outcomes of laparoscopic surgery for transverse colon cancer Int J Colorectal Dis. 23:669-673.
105. Leufkens AM, van Duijnhoven FJ, Siersema PD, Boshuizen HC, Vrieling A, Agudo A, Gram IT, Weiderpass E, Dahm C, Overvad K, Tjonneland A, Olsen A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Palli D, Gioni S, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, Herman S, Kaaks R, Steffen A, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Peeters PH, van Gils CH, van Kranen H, Lund E, Dumeaux V, Engeset D, Rodriguez L, Sanchez MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Manjer J, Almquist M, van Guelpen B, Hallmans G, Khaw KT, Wareham N, Tsilidis KK,

- Straif K, Leon-Roux M, Vineis P, Norat T, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB (2010) Cigarette Smoking and colorectal cancer risk in the EPIC study *Clin Gastroenterol Hepatol*.
106. Levesque S, Ahmed N, Nguyen VH, Nahal A, Blumenkrantz M, Puligandla P, Chong G, Foulkes WD (2010) Neonatal Gardner Fibroma: A Sentinel Presentation of Severe Familial Adenomatous Polyposis *Pediatrics*.
  107. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E (2009) Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis *Int J Cancer*. 124:2406-2415.
  108. Lieberman D (2009) Colon cancer screening and surveillance controversies *Curr Opin Gastroenterol*. 25:422-427.
  109. Lieberman DA, Ghormley J, Flora K (1996) Effect of oral sodium phosphate colon preparation on serum electrolytes in patients with normal serum creatinine *Gastrointest Endosc*. 43:467-469.
  110. Limburg PJ, Vierkant RA, Cerhan JR, Yang P, Lazovich D, Potter JD, Sellers TA (2003) Cigarette smoking and colorectal cancer: long-term, subsite-specific risks in a cohort study of postmenopausal women *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1:202-210.
  111. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, Lynch P, Burke W, Press N (2006) Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review *Jama*. 296:1507-1517.
  112. Lindor NM, Rabe KG, Petersen GM, Chen H, Bapat B, Hopper J, Young J, Jenkins M, Potter J, Newcomb P, Templeton A, Lemarchand L, Grove J, Burgio MR, Haile R, Green J, Woods MO, Seminara D, Limburg PJ, Thibodeau SN (2009) Parent of origin effects on age at colorectal cancer diagnosis *Int J Cancer*.
  113. Link KH, Kornmann M, Bittner R, Kockerling F, Arbogast R, Gastinger I, Heitland W, Henne-Bruns D, Lang H, Lippert H, Mann M, Meyer HJ, Polonius MJ, Post S, Raab R, Schiedeck T, Schumpelick V (2009) Quality criteria for treatment of colorectal cancer : From a surgeon's viewpoint. *Chirurg*.
  114. Link KH, Sagban TA, Morschel M, Tischbirek K, Holtappels M, Apell V, Zayed K, Kornmann M, Staib L (2005) Colon cancer: survival after curative surgery *Langenbecks Arch Surg*. 390:83-93.
  115. Link KH, Staib L, Kreuser ED, Beger HG (1996) Adjuvant treatment of colon and rectal cancer: impact of chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy on routine

- postsurgical patient management. Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinaler Tumoren (FOGT) Recent Results Cancer Res. 142:311-352.
116. Lippert H, Gastinger I (1995) Surgical quality assurance exemplified by surgical therapy of colorectal carcinoma *Chirurg*. 66:344-349.
  117. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP (2002) Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial *Lancet*. 359:1812-1818.
  118. Longo WE, Virgo KS, Johnson F, Oprian C, Vernava A (2005) Surgical management of primary colon cancer Department of surgery, Saint Louis University, Missouri, USA.
  119. Lorenzo-Zuniga V, De Vega VM, Boix J (2010) Changing trends in polypoid colorectal cancer diagnosed by colonoscopy *Colorectal Dis*.
  120. Lourenco T, Murray A, Grant A, McKinley A, Krukowski Z, Vale L (2008) Laparoscopic surgery for colorectal cancer: safe and effective? - A systematic review *Surg Endosc*. 22:1146-1160.
  121. Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistrain BR (1990) Postoperative fluid overload: not a benign problem *Crit Care Med*. 18:728-733.
  122. Lynch HT, Lynch JF (1998) Genetics of colonic cancer *Digestion*. 59:481-492.
  123. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF (1998) Molecular genetics and clinical-pathology features of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome): historical journey from pedigree anecdote to molecular genetic confirmation *Oncology*. 55:103-108.
  124. Maksimovic S (2007) Survival rates of patients with mucinous adenocarcinoma of the colorectum *Med Arh*. 61:26-29.
  125. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, Jones J, Rockette H (1999) Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04) *J Clin Oncol*. 17:1349-1355.
  126. Marks JH, Kawun UB, Hamdan W, Marks G (2008) Redefining contraindications to laparoscopic colorectal resection for high-risk patients *Surg Endosc*. 22:1899-1904.
  127. Marquez-Villalobos FO, Ambriz-Gonzalez G, Romo-Sandoval HV, Velazquez-Ramirez GA, Alvarez-Villasenor AS, Gonzalez-Ojeda A (2008) Clinical predictors of staging in colorectal cancer *Cir Cir*. 76:311-315.

128. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Geissler S, Meyer L, Jost J, Ulrich B, Gastinger I, Kockerling F, Lippert H (2002) Prospective multi-center study colon/rectum carcinoma (primary tumors)--Results of the year 2000 *Zentralbl Chir.* 127:332-349.
129. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Zippel R, Lehmann M, Czarnetzki HD, Knoop M, Geissler S, Pross M, Gastinger I, Lippert H (2001) Effect of caseload on the short-term outcome of colon surgery: results of a multicenter study *Int J Colorectal Dis.* 16:362-369.
130. Mazeh H, Greenstein AJ, Swedish K, Nguyen SQ, Lipskar A, Weber KJ, Chin EH, Divino CM (2009) Laparoscopic and open reversal of Hartmann's procedure--a comparative retrospective analysis *Surg Endosc.* 23:496-502.
131. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ (2005) Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer *Br J Surg.* 92:1150-1154.
132. Meade B, Moran B (2004) Reducing the incidence and managing the consequences of anastomotic leakage after rectal resection *Acta Chir Iugosl.* 51:19-23.
133. Merkel S, Meyer C, Papadopoulos T, Meyer T, Hohenberger W (2007) Urgent surgery in colon carcinoma *Zentralbl Chir.* 132:16-25.
134. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, Nitti D, Torri V, Elias D, O'Callaghan C, Langer B, Martignoni G, Bouche O, Lazorthes F, Van Cutsem E, Bedenne L, Moore MJ, Rougier P (2008) Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials *J Clin Oncol.* 26:4906-4911.
135. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, Veeder MH, Mailliard JA (1995) Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report *Ann Intern Med.* 122:321-326.
136. Moller AM, Pedersen T, Svendsen PE, Engquist A (2002) Perioperative risk factors in elective pneumonectomy: the impact of excess fluid balance *Eur J Anaesthesiol.* 19:57-62.
137. Möllhoff T, Kress H-J, Tsompanidis K, Wolf C, Ploum P (2007) Fast-Track-Rehabilitation am Beispiel der Kolonchirurgie *Anaesthesist.* 56:713-728 DOI 10.1007/s00101-007-1213-x, Online publiziert: 4. Juli 2007, © Springer Medizin Verlag 2007.

138. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, Endo H, Shiratori Y (2008) Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology *J Gastroenterol Hepatol.* 23:418-423.
139. Neudecker J, Klein F, Bittner R, Carus T, Stroux A, Schwenk W (2009) Short-term outcomes from a prospective randomized trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer *Br J Surg.* 96:1458-1467.
140. Nguyen HN, Walker S, Fritz P, Kreichgauer HP, Baum KD, Bode JC (1991) The localization of colorectal polyps and carcinomas in relation to their size and the histological findings *Dtsch Med Wochenschr.* 116:1041-1046.
141. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I (2005) Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery *Anesthesiology.* 103:25-32.
142. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T (2008) Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial *Lancet.* 371:1007-1016.
143. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY (2004) Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging *J Natl Cancer Inst.* 96:1420-1425.
144. O'Leary BA, Olynyk JK, Neville AM, Platell CF (2004) Cost-effectiveness of colorectal cancer screening: comparison of community-based flexible sigmoidoscopy with fecal occult blood testing and colonoscopy *J Gastroenterol Hepatol.* 19:38-47.
145. Okamoto M, Kawabe T, Yamaji Y, Kato J, Ikenoue T, Togo G, Watabe H, Yoshida H, Shiratori Y, Omata M (2005) Flat-type early colorectal cancer preferentially develops in right-sided colon in older patients *Dis Colon Rectum.* 48:101-107.
146. Olde Bekkink M, McCowan C, Falk GA, Teljeur C, Van de Laar FA, Fahey T (2010) Diagnostic accuracy systematic review of rectal bleeding in combination with other symptoms, signs and tests in relation to colorectal cancer *Br J Cancer.* 102:48-58.

147. Perea J, Alvaro E, Rodriguez Y, Gravalos C, Sanchez-Tome E, Rivera B, Colina F, Carbonell P, Gonzalez-Sarmiento R, Hidalgo M, Urioste M (2010) Approach to early-onset colorectal cancer: clinicopathological, familial, molecular and immunohistochemical characteristics *World J Gastroenterol.* 16:3697-3703.
148. Perez RO, Sao Juliao GP, Habr-Gama A, Kiss D, Proscurshim I, Campos FG, Gama-Rodrigues JJ, Ceconello I (2009) The role of carcinoembriogenic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer *Dis Colon Rectum.* 52:1137-1143.
149. Person B, Cera SM, Sands DR, Weiss EG, Vernava AM, Noguerras JJ, Wexner SD (2008) Do elderly patients benefit from laparoscopic colorectal surgery? *Surg Endosc.* 22:401-405.
150. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN (2002) Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force *Ann Intern Med.* 137:132-141.
151. Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Rodrigo J (2004) Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 16:39-45.
152. Ptok H, Kube R, Schmidt U, Kockerling F, Gastinger I, Lippert H (2009) Conversion from laparoscopic to open colonic cancer resection - associated factors and their influence on long-term oncological outcome *Eur J Surg Oncol.* 35:1273-1279.
153. Rabeneck L, Davila JA, El-Serag HB (2003) Is there a true "shift" to the right colon in the incidence of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol.* 98:1400-1409.
154. Radu V, Ion D, Serban MB, Ciurea M (2010) Locally aggressive colonic and rectal cancer--clinical trial *J Med Life.* 3:314-319.
155. Ramsey SD, Wilschut J, Boer R, van Ballegooijen M (2010) A decision-analytic evaluation of the cost-effectiveness of family history-based colorectal cancer screening programs *Am J Gastroenterol.* 105:1861-1869.
156. Read TE, Mutch MG, Chang BW, McNevin MS, Fleshman JW, Birnbaum EH, Fry RD, Caushaj PF, Kodner IJ (2002) Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon *J Am Coll Surg.* 195:33-40.

157. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D (2007) Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study *Bmj*. 335:1134.
158. Regenbogen SE, Bordeianou L, Hutter MM, Gawande AA (2010) The intraoperative Surgical Apgar Score predicts postdischarge complications after colon and rectal resection *Surgery*. 148:559-566.
159. Reid ME, Marshall JR, Roe D, Lebowitz M, Alberts D, Battacharyya AK, Martinez ME (2003) Smoking exposure as a risk factor for prevalent and recurrent colorectal adenomas *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 12:1006-1011.
160. Reinacher-Schick A, Schmiegel W (2006) Adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom *Der Internist*. 47, Number 6.
161. Renner K, Ausch C, Rosen HR, Perik E, Hochwarter G, Schiessel R, Firbas W (2003) Collateral circulation of the left colon: historic considerations and actual clinical significance *Chirurg*. 74:575-578.
162. Reutter K-H, *Chirurgie - Intensivkurs zur Weiterbildung*. 5., überarbeitete und aktualisierte Aufl. ed. 2004, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. XVI, 422 S.
163. Richards ML (2010) Familial syndromes associated with thyroid cancer in the era of personalized medicine *Thyroid*. 20:707-713.
164. Riedl S, Lux T, Abel U, Theuer D (2005) Patient compliance and efficacy of diagnostic procedures in the surveillance of colorectal cancer: experience from a cancer center *Z Gastroenterol*. 43:357-365.
165. Riedl S, Wiebelt H, Bergmann U, Hermanek P, Jr. (1995) Postoperative complications and fatalities in surgical therapy of colon carcinoma. Results of the German multicenter study by the Colorectal Carcinoma Study Group *Chirurg*. 66:597-606.
166. Rodrigues NR, Rowan A, Smith ME, Kerr IB, Bodmer WF, Gannon JV, Lane DP (1990) p53 mutations in colorectal cancer *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 87:7555.
167. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S (1997) A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines *J Natl Cancer Inst*. 89:1758-1762.

168. Rosato L, Mondini G, Serbelloni M, Cossavella D, Gulino G (2006) Stapled versus hand sewn anastomosis in elective and emergency colorectal surgery G Chir. 27:199-204.
169. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, Grebner A, Ulm K, Hofler H, Nekarda H, Siewert JR (2008) Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period Ann Surg. 248:968-978.
170. Rosenberg R, Siewert JR (2005) Can orthograde intestinal cleansing before colorectal surgery be omitted? Chirurg. 76:610 - 614.
171. Schalhorn A, Siebeck M, Bumm R, Gross M, Heiss M, Huber F, Kolonkarzinome, Manual Gastrointestinale Tumoren. 2005: Tumorzentrum München. S. 215-234.
172. Schmiegel W-H, Deutsche Krebshilfe e.V.. S3-Leitlinienkonferenz "Kolorektales Karzinom" 2004. Deutsche medizinische Wochenschrift, Jg. 130, Suppl. 1. 2005, Stuttgart: Thieme. 53 S.
173. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rodel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I, Pox C (2008) Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008 Z Gastroenterol. 46:799-840.
174. Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Teil I: Epidemiologie, Tumorbiologie, Zytostatika, Prinzipien der Tumorthherapie, Supportive Maßnahmen. Teil II: Therapiekonzepte maligner Tumoren. Teil III: Indikationen und Therapiekonzepte Kurzversion. Vol. 4. Aufl. 2006: Springer. 6853.
175. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Cohen AM, Warren JL, Begg CB (2000) Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer Jama. 284:3028-3035.
176. Schumpelick V. Kurzlehrbuch Chirurgie, 181 Tabellen. 2006 [cited; 7., korr. Aufl..[XXVIII, 947 S.].
177. Schwenk W (2009) Fast track rehabilitation in visceral surgery Chirurg. 80:690-701.
178. Schwenk W, Haase O, Raue W, Neudecker J, Muller JM (2004) Establishing "fast-track"-colonic surgery in the clinical routine Zentralbl Chir. 129:502-509.
179. Schwenk W, Muller JM (2005) What is "Fast-track"-surgery? Dtsch Med Wochenschr. 130:536-540.

180. Schwenk W, Müller JM, Martus P, Neudecker J (2007) Short-term results after laparoscopic or conventional resection of colorectal carcinoma – results of the multicentre randomised controlled LAPKON II study Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. *Chirurgisches Forum* 2007.
181. Schwenk W, Raue W, Haase O, Junghans T, Muller JM (2004) "Fast-track" colonic surgery-first experience with a clinical procedure for accelerating postoperative recovery *Chirurg.* 75:508-514.
182. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr., Weiss NS (1992) A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer *N Engl J Med.* 326:653-657.
183. Sieg A, Theilmeier A (2006) Results of colonoscopy screening in 2005--an Internet-based documentation *Dtsch Med Wochenschr.* 131:379-383.
184. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, *Praxis der Viszeralchirurgie.* 2006: Springer. 904 S.
185. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie.* Vol. 3. Auflage. 2010: Springer. 944 S. 586 Abb. in Farbe., Geb.
186. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Kliever EV, Mahmud SM, Bernstein CN (2010) The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer *Gastroenterology.* 139:1128-1137.
187. Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM (2000) Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer *Ann Intern Med.* 133:573-584.
188. Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG (2002) Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients--monoinstitutional experience *World J Surg.* 26:59-66.
189. Steinmetz J, Spyckerelle Y, Giordanella JP (2003) Colorectal cancer: assessment of two-yearly screening of the population in health care examination centres *Presse Med.* 32:1496-1499.
190. Tannapfel A, Wittekind C (2010) The current TNM system for gastrointestinal tumors part II *Pathologe.* 31:348-352.
191. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA (2010) Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach *Gastroenterology.* 138:877-885.

192. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Sandler RS, Haile RW, Jacobson JS, Fenoglio-Preiser CM, Potter JD (2002) Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 11:622-629.
193. Thuss-Patience PC, Reichardt P, Riess H, Kretzschmar A (2006) Recent progress in the treatment of colorectal cancer *Med Klin (Munich).* 101:114-119.
194. Tjandra JJ, Chan MK (2007) Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis *Dis Colon Rectum.* 50:1783-1799.
195. Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C (1998) A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult *Bmj.* 317:559-565.
196. Toyoda Y, Nakayama T, Ito Y, Ioka A, Tsukuma H (2009) Trends in colorectal cancer incidence by subsite in Osaka, Japan *Jpn J Clin Oncol.* 39:189-191.
197. Trainer AH (2009) Extra-colonic manifestations of familial adenomatous polyposis coli *Adv Exp Med Biol.* 656:119-127.
198. Treska V, Topolcan O, Stanislav K, Liska V, Holubec L (2009) Preoperative tumor markers as prognostic factors of colorectal liver metastases *Hepatogastroenterology.* 56:317-320.
199. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulis V, Hussein F, Jodrell D, Koralewski P, Kroning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schuller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W (2005) Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer *N Engl J Med.* 352:2696-2704.
200. Twelves CJ (2006) Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy (X-ACT) trial: overview of efficacy, safety, and cost-effectiveness *Clin Colorectal Cancer.* 6:278-287.
201. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F (2002) Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence *Eur J Cancer Prev.* 11 Suppl 2:S94-100.
202. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Topham C, Tabernero J, Andre T, Sobrero AF, Mini E, Greil R, Di Costanzo F, Collette L, Cisar L, Zhang X, Khayat D, Bokemeyer C, Roth AD, Cunningham D (2009) Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin

- alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3 *J Clin Oncol.* 27:3117-3125.
203. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT (1991) The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC) *Dis Colon Rectum.* 34:424-425.
  204. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy AM (2005) Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial *Lancet Oncol.* 6:477-484.
  205. Venkatachalam R, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, de Bruijn DR, Kuiper RP, Geurts van Kessel A (2010) The epigenetics of (hereditary) colorectal cancer *Cancer Genet Cytogenet.* 203:1-6.
  206. Vogelaar I, van Ballegooijen M, Schrag D, Boer R, Winawer SJ, Habbema JD, Zauber AG (2006) How much can current interventions reduce colorectal cancer mortality in the U.S.? Mortality projections for scenarios of risk-factor modification, screening, and treatment *Cancer.* 107:1624-1633.
  207. von Heymann C, Grebe D, Schwenk W, Sander M, Hensel M, Muller JM, Spies C (2006) The influence of intraoperative fluid therapy on the postoperative outcome in "fast track" colon surgery *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 41:E1-7.
  208. von Wichert G, Seufferlein T (2007) *Adjuvante Chemotherapie bei soliden Tumoren des Gastrointestinaltrakts* *Der Internist*, Springer Verlag.
  209. Walker KG, Bell SW, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL (2004) Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer *Ann Surg.* 240:255-259.
  210. Walsh SR, Cook EJ, Bentley R, Farooq N, Gardner-Thorpe J, Tang T, Gaunt ME, Coveney EC (2008) Perioperative fluid management: prospective audit *Int J Clin Pract.* 62:492-497.
  211. Wasif N, Etzioni D, Maggard MA, Tomlinson JS, Ko CY (2010) Trends, patterns, and outcomes in the management of malignant colonic polyps in the general population of the United States *Cancer.*
  212. Weeks JC, Nelson H, Gelber S, Sargent D, Schroeder G (2002) Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial *Jama.* 287:321-328.

213. Werth M (2008) Intravenöse Applikation von Lidocain, Verbesserte Erholung nach laparoskopischer Kolektomie *Anaesthesist*. 57:81-82.
214. Wijesundera DN, Beattie WS, Austin PC, Hux JE, Laupacis A (2008) Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study *Lancet*. 372:562-569.
215. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien M J, Levin B, Smith RA, Lieberman DA, Burt RW, Levin TR, Bond JH, Brooks D, Byers T, Hyman N, Kirk L, Thorson A, Simmang C, Johnson D, Rex DK (2006) Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society *CA Cancer J Clin*. 56:143-159; quiz 184-145.
216. Wittekind C, International Union against Cancer., TNM supplement : a commentary on uniform use. 3. ed. 2003, Hoboken, NJ: Wiley-Liss. XIX, 168 S.
217. Wittekind C, Meyer H-J, Bootz F, International Union against Cancer., TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl., Nachdr.. ed. 2003, Berlin {[u.a.]}: Springer. XXII, 223 S.
218. Wong SK, Jalaludin BB, Henderson CJ, Morgan MJ, Berthelsen AS, Issac MM, Kneebone A (2008) Direct tumor invasion in colon cancer: correlation with tumor spread and survival *Dis Colon Rectum*. 51:1331-1338.
219. Yamasaki M, Nonogaki H, Hara K, Naruse Y, Hara H, Suematsu S, Yanase T, Otou T (2005) Study of the usefulness of large intestine screening inspections using multi-slice CT (MSCT) *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*. 61:852-860.
220. Yan TD, Nunn DR, Morris DL (2006) Recurrence after complete cryoablation of colorectal liver metastases: analysis of prognostic features *Am Surg*. 72:382-390.
221. Zargar-Shoshtari K, Connolly AB, Israel LH, Hill AG (2008) Fast-track surgery may reduce complications following major colonic surgery *Dis Colon Rectum*. 51:1633-1640.
222. Zheng MH, Feng B, Lu AG, Li JW, Wang ML, Mao ZH, Hu YY, Dong F, Hu WG, Li DH, Zang L, Peng YF, Yu BM (2005) Laparoscopic versus open right hemicolectomy with curative intent for colon carcinoma *World J Gastroenterol*. 11:323-326.

## **7 Lebenslauf**

Entfällt aus Datenschutzgründen

## **8 Danksagung**

Für die Überlassung dieses überaus interessanten Themas möchte ich meinen besonderen Dank an Herrn Prof. Dr. med. Martin Schilling aussprechen.

Ein herzlicher Dank für die stets konstruktive Kritik und kritische Durchsicht der Arbeit gilt Herrn Oberarzt Dr. med. Jochen Schuld, unter dessen freundschaftlicher und kompetenter wissenschaftlicher Betreuung die Arbeit überhaupt erst möglich wurde.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich während des gesamten Studiums auf ganzer Linie stets unterstützt haben und mir fortlaufend Motivation und Geduld entgegenbrachten.

