

Aus der Universitätsklinik für
Allgemeine-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Königsrainer

**Multimodale palliative Therapie des Rektumkarzinoms:
Einfluss verschiedener Faktoren auf die Überlebenszeit**

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
Tübingen

vorgelegt von
Daniela Regina Ehmann, geb. Wurster
aus Reutlingen

2006

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Zittel

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Claßen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Lokalisation und Stadieneinteilung	1
1.2. Prognose	5
1.3. Therapie des Rektumkarzinoms	5
1.3.1. Kurative Therapie des Rektumkarzinoms	6
1.3.2. Palliative Therapie des Rektumkarzinoms	11
1.4. Rezidiv	17
1.5. Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	19
2. Patienten und Methoden	20
2.1. Vorgehensweise	20
2.2. Auswertung und Statistik	21
2.3. Operationen	22
2.4. Kurativ behandelte Patienten	23
2.5. Palliativ behandelte Patienten	26
3. Ergebnisse	28
3.1. Alter, Geschlecht, BMI und Begleiterkrankungen	28
3.2. Tumorcharakteristika	30
3.3. Behandlungen	34
3.3.1. Operationen	41
3.3.2. Endoskopie	47
3.3.3. Chemotherapie	49
3.3.4. Radiatio	50
3.4. Metastasen	52
3.5. Tumormarker und Tumorprogress	54
3.6. Überleben	56
3.6.1. Einfluss der palliativen Chemotherapie auf das Überleben	59
3.6.2. Einfluss des Tumorgradings auf das Überleben	61
3.6.3. Einfluss des Body mass index auf das Überleben	63
3.6.4. Einfluss des Alters auf das Überleben	65
3.6.5. Einfluss der palliativen Bestrahlung auf das Überleben	67
3.6.6. Einfluss des Geschlechts auf das Überleben	70
3.7. Grund der palliativen Behandlung	72
3.8. Tumorstadium bei Erstdiagnose	75

3.9. Primär palliative oder vorausgegangene Behandlung mit kurativem Ansatz.....	80
3.10. Fernmetastasen zu Beginn der Behandlung.....	82
3.11. Fernmetastasen im Verlauf der Behandlung.....	85
3.12. Palliative endoskopische Behandlung.....	87
3.13. Palliative Operation.....	89
3.13.1. Zusätzliche Behandlung zur palliativen Operation.....	91
3.14. lokale Tumorentfernung.....	94
3.15. Unabhängige prognostische Faktoren.....	97
3.16. Beantwortung der Fragen.....	99
4. Diskussion.....	102
4.1. Palliative Chemotherapie.....	103
4.2. Tumorgrading.....	105
4.3. Body mass index.....	106
4.4. Alter.....	106
4.5. Palliative Bestrahlung.....	108
4.6. Geschlecht.....	110
4.7. Grund der palliativen Behandlung.....	112
4.8. Palliative endoskopische Behandlung.....	112
4.9. Fernmetastasen.....	114
4.10. Palliative Operation.....	116
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.....	120
6. Literatur.....	123
7. Anhang.....	141
7.1. Erhebungsbogen.....	141

1. Einleitung

Die Neuerkrankungsrate beträgt beim kolorektalen Karzinom in Deutschland für Männer 27.000 Fälle pro Jahr, für Frauen nahezu 30.000 Fälle pro Jahr. Verglichen mit dem EU- Durchschnitt hat Deutschland eine hohe Inzidenz (1997: EU 45,16 Fälle/100.000; Deutschland 50,78 Fälle/100.000). Im Mittel erkranken Männer mit 69 Jahren, Frauen mit 72 Jahren ¹²¹. Das kolorektale Karzinom ist die dritthäufigste Tumorerkrankung, bei den Frauen kommt das Mammakarzinom und das Bronchialkarzinom, bei den Männern das Prostata- und das Bronchialkarzinom häufiger vor ¹⁰⁵. Das Lebenszeitrisko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, liegt derzeit bei etwa 4-6%, die Wahrscheinlichkeit, an diesem Tumor zu sterben, bei etwa 2,5-3% ⁷. Bei etwa 25% der Patienten ist der Tumor zum Zeitpunkt der Erstvorstellung soweit fortgeschritten, dass eine Heilung nicht mehr möglich ist ¹⁹³. Während früher 40-50% der kolorektalen Karzinome im Rektum lokalisiert waren, sind heute nur noch 24-33% der Karzinome dort zu finden ^{121,159,178}.

1.1. Lokalisation und Stadieneinteilung

Lokalisation

Als Rektumkarzinom gelten Tumoren, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anocutanlinie entfernt ist (internationales Dokumentationssystem für das kolorektale Karzinom, 1991). Etwa 26% der Rektumkarzinome sind im oberen Rektumdrittel (12-16 cm ab ano), 37% im mittleren Rektumdrittel (6-12 cm ab ano) und 36% im unteren Rektumdrittel (<6 cm ab ano) lokalisiert ²⁰¹.

Ausbreitung in der Wand

Das rektale Karzinom kann sich per continuitatem in das perirektale oder parakolische Fettgewebe oder benachbarte Strukturen ausbreiten, ebenso kann es auch in Lymphbahnen oder venöse Gefäße in der Wand einbrechen und auf diesem Weg lymphogen oder hämatogen metastasieren.

Lymphknotenmetastasen

Die lymphogene Metastasierung erfolgt gewöhnlich von einer Lymphknotenstation zur nächsthöheren und kann in der Regel erst dann erfolgen, wenn die Tumorzellen über die Muscularis mucosae hinaus in die Submucosa infiltrieren. Klinische Daten zeigen, dass eine lymphatische Ausbreitung nach distal, die insgesamt nur in einer Häufigkeit von ca. 6-8% zu beobachten ist, nur bei fortgeschrittenem bzw. schlecht differenziertem Tumor oder blockiertem proximalem Lymphabfluß auftritt ^{218,219}. Die lymphogene Ausbreitung ist abhängig von der Lokalisation des Tumors und folgt den jeweils zugehörigen Arterien. Während Karzinome des oberen Rektumdrittels eher in die pararektalen und die paraaortalen Lymphknoten metastasieren, können Karzinome im unteren Drittel in die perirektalen, die paraaortalen, die inguinalen und in die pelvinen Lymphknoten der Beckenwand metastasieren ¹⁹⁴. Ungefähr 35% der Patienten haben zum Diagnosezeitpunkt Lymphknotenmetastasen ^{158,164,178}.

Hämatogene Metastasen

Die hämatogene Metastasierung erfolgt bei hochsitzenden Karzinomen über den Plexus rectalis superior in die Pfortader, bei tiefsitzenden Karzinomen über den Plexus rectalis inferior in die Vena cava inferior. Ungefähr 19% der Patienten haben zum Diagnosezeitpunkt schon Fernmetastasen ⁷. Bei 75% der Patienten mit hämatogenen Metastasen ist die Leber befallen, bei 15% die Lunge, bei 5% Knochen und Gehirn. Fernmetastasen in anderen Organen sind selten.

Stadieneinteilung

Adenokarzinome werden nach ihrer glandulären Differenzierung eingeteilt. Das Grading wird von der am geringsten differenzierten Tumorkomponente bestimmt.

Tabelle 1: Histo-pathologisches Grading (UICC 1997); in Klammern der Anteil der drüsigen Differenzierung

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert (>95%)
G2	Mäßig differenziert (>50% ≤95%)
G3	Schlecht differenziert (>5% ≤50%)
G4	Undifferenziert (≤5%)

Die Tumorausbreitung wird nach den Regeln der "Union Internationale Contre le Cancer" einheitlich klassifiziert. Das exakte Tumorstadium wird durch die TNM- Klassifikation bestimmt.

Tabelle 2: T Primärtumor

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

Tabelle 3: N Regionale Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen nach regionärer Lymphadenektomie (Untersuchung von mindestens 12 Lymphknoten)
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

Tabelle 4: M Fernmetastasen

MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Außer der Stadieneinteilung nach UICC (Tabelle 5) gibt es unter anderem noch die 1932 von Dukes⁶⁰ entwickelte Klassifikation der Rektumkarzinome, von dieser Einteilung gibt es unter anderem die Modifikation nach Astler-Coller¹⁸. Bei 38% der Patienten ist der Tumor zum Diagnosezeitpunkt in UICC Stadium I/II, bei 37% in Stadium III und bei 19% der Patienten liegen bereits Fernmetastasen vor⁷.

Tabelle 5: Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms (6.Auflage UICC 2002)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadium II A Stadium II B	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stadium III A	T 1-2	N1*	M0
Stadium III B	T 3-4	N1*	M0
Stadium III C	jedes T	N2*	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

*N1 Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten

*N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

Tabelle 6: Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms: UICC 2002, Dukes 1932 und Astler-Coller 1954

UICC	Dukes	Astler-Coller
0		
I	A	A, B1
II A	B	B2
II B	B	B3
III A	C	C1
III B	C	C2, C3
III C	C	C1, C2, C3
IV		D

1.2. Prognose

Die Prognose des rektalen Karzinoms hängt in erster Linie vom Tumorstadium ab. Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor ist das Tumorgrading^{39,131}. Tiefer sitzende Karzinome haben eine ungünstigere Prognose. Die Lokalrezidivrate der Karzinome im unteren Drittel ist gegenüber den höher sitzenden Karzinomen signifikant erhöht (7,6% versus 2,4%)²⁰¹. Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen beispielhaft das Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium.

Tabelle 7: 5-Jahresüberlebensrate des kolorektale Karzinoms (SEER Cancer Statistics Review des amerikanischen National Cancer Institute 1988-2001⁷)

UICC-Stadium	männlich	weiblich	gesamt
lokal (St.I/II)	90,8%	89,9%	90,4%
lokal fortgeschritten (St.III)	65,9%	66,2%	66,1%
metastasiert (St.IV)	8,6%	9,4%	9,0%

Tabelle 8: 5-Jahresüberleben des kolorektalen Karzinoms in der Region Bonn/Rhein-Sieg 1994 (n=348)¹²¹

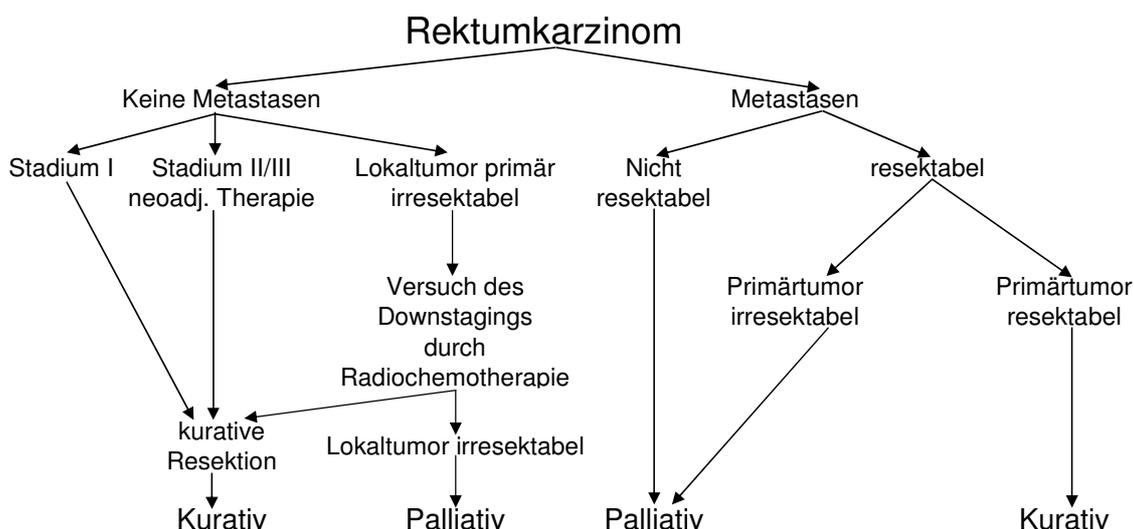
UICC-Stadium	5-JÜ
I	60%
II	62%
III	53%
IV	5%

1.3. Therapie des Rektumkarzinoms

Abbildung 1 zeigt die Therapiemöglichkeiten beim Rektumkarzinom. Die vollständige Tumorresektion, unter Umständen kombiniert mit einer Radiochemotherapie, bietet zur Zeit die einzige Heilungschance²²⁴. Patienten ohne Fernmetastasen können in der Regel kurativ behandelt werden. Eine Ausnahme stellt der bei Diagnose irresektable Primärtumor dar. In diesem Fall wird eine Radiochemotherapie durchgeführt, wodurch eine Tumorverkleinerung und somit die Möglichkeit einer vollständigen Resektion zum Teil erreicht wird¹⁴⁸. Sind Fernmetastasen vorhanden, so muss die Frage der Resektabilität geklärt werden, zum Teil ist auch hier ein kurativer Therapieansatz möglich.

Sind die Metastasen primär nicht resektabel, so kann durch eine Chemotherapie teilweise Resektabilität erreicht werden⁹. Eine Heilung des Patienten ist nur nach vollständiger Resektion von Primärtumor und Fernmetastasen möglich^{169,192}.

Abbildung 1: Therapiemanagement Rektumkarzinom



1.3.1. Kurative Therapie des Rektumkarzinoms

Operative Therapie

Die chirurgische Resektion ist ein essentieller Bestandteil der kurativen Therapie. Das operationstaktische Vorgehen bei Karzinomen des Rektums folgt dem chirurgisch-onkologischen Prinzip der Entfernung des Primärtumors mit seinem Lymphabflussgebiet.

Miles war der erste, der dieses "Radikalitätsprinzip" anwandte. Mit der abdominoperinealen Resektion unter Mitnahme der pararektalen und sigmoidalen Lymphabstrombahnen stellte er 1909 ein Operationsverfahren vor, das diesen Ansprüchen gerecht wurde²²⁰. Heute angewandte Standardverfahren sind die sphinktererhaltende, tiefe anteriore Rektumresektion mit kolorektaler, koloanaler oder kolonpouch-analer Anastomose, oder die abdominoperineale Rektumexstirpation (Rektumamputation) mit Sphinkterentfernung und Anlage eines endständigen Descendostomas. Alle Verfahren beinhalten die En-Bloc-Resektion des

Rektums, des Mesorektums (Total Mesorectal Excision, TME) und des Lymphabflussgebietes entlang der Arteria rectalis superior und der Arteria mesenterica inferior. In mehreren Studien wurde belegt, dass die TME die Lokalrezidivrate senkt. Kapiteijn¹¹³ ermittelte für Patienten, bei denen das Mesorektum und die regionalen Lymphknoten entfernt wurden, eine Lokalrezidivrate von 9%. Für Patienten, die nicht nach diesem Prinzip operiert wurden, lag sie bei 16%. Auch Arbman¹⁶ kam zu dem Ergebnis, dass die Entfernung des kompletten Mesorektums einschließlich der regionalen Lymphknoten die Lokalrezidivrate senkt. Von den insgesamt 262 operierten Patienten traten bei 14% (Operation ohne TME) bzw. 6% (Operation mit TME) Lokalrezidive auf. Das Mesorektum muss zirkulär in toto entfernt werden^{78,166}. Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels erfolgt die Durchtrennung des Mesorektums horizontal 5 cm distal des makroskopischen Tumorunterrandes (gemessen in vivo)^{94,130,227}, wichtig ist die horizontale Durchtrennung ohne proximalwärtige Ausdünnung ("Coning").

Der Lymphabfluss nach kranial erfolgt entlang der Arteria rectalis superior und der Arteria mesenterica inferior. Die komplette Mitnahme des Lymphabflussgebietes erfordert deshalb die aortennahe Ligatur der Arteria mesenterica inferior und die Ligatur der Vena mesenterica inferior am Pankreasunterrand.

Über viele Jahre galt ein distaler Resektionsabstand von mindestens 5 cm als erforderlich⁴³. Neuere Studien zeigen, dass bei Low-grade-Tumoren des unteren Rektumdrittels mit guter oder mäßiger Differenzierung ein Sicherheitsabstand von 2 cm in situ ausreichend ist. Bei High-grade-Tumoren (G3/4) ist ein größerer Sicherheitsabstand anzustreben^{13,27,79}. Diese Erkenntnis hat dazu geführt, dass heute über 80% der Rektumkarzinome kontinenzerhaltend reseziert werden können¹⁶⁶.

Der Tumor sollte en bloc mit dem Lymphabflussgebiet entfernt werden, da die intraoperative Tumoreröffnung das Risiko eines lokoregionären Rezidivs erhöht und zu einer drastischen Verschlechterung des Überlebens führt⁹⁹. Liegt eine Infiltration von Nachbarorganen vor, so beträgt die 5-Jahresüberlebensrate

nach en-bloc-Resektion 49%. Im Falle einer intraoperativen Eröffnung des Tumors sinkt sie auf 17%⁷².

Zum Diagnosezeitpunkt hat bei 5-10% der Patienten schon eine Infiltration von Nachbarorganen stattgefunden^{62,102}. Am häufigsten sind Uterus, Adnexe, Vaginalhinterwand, Blase, Ureter, Dünndarm, Samenblasen Prostata, Steißbein und Kreuzbein infiltriert¹⁵³. Bei 50% dieser Patienten mit lokal fortgeschrittenem Wachstum ist die Tumorausbreitung auf das kleine Becken beschränkt ohne Hinweis auf Fernmetastasierung⁴². In diesen Fällen ist eine Operation mit kurativer Intention möglich, sofern die benachbarten infiltrierten Organe mitreseziert werden können und keine Infiltration der lateralen Beckenwand oder des Os sacrum oberhalb S3 vorliegt. Eine präoperative Radiochemotherapie zum Downstaging sollte durchgeführt werden¹⁴⁸.

In Ausnahmefällen können beim Rektumkarzinom auch lokale Verfahren zur Anwendung kommen. Unter einem kurativen Ansatz kommt dieses Verfahren für prognostisch günstige Tumorstadien (T1, G1-G2) in Betracht. Eine Methode zur lokalen Resektion von Rektumtumoren ist die Transanale Endoskopische Mikrochirurgie (TEM)³¹. Die Mortalitätsrate dieser Operationsmethode liegt bei 0-0,2%, die Morbiditätsrate bei 6-7%^{146,176}. Für Tumoren in den Stadien Tis, T1, T2 und T3 liegen die 5-Jahresüberlebensraten bei 100%, 92%, 75% und 69%¹⁹⁵.

Auch bei bereits vorhandenen Fernmetastasen ist ein kurativer Therapieansatz möglich. Am häufigsten sind Metastasen des kolorektalen Karzinoms in der Leber lokalisiert, am zweithäufigsten in der Lunge. Karzinome der oberen beiden Rektumdrittel verursachen vor allem Lebermetastasen, bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen treten Leber- und Lungenmetastasen auf. Eine Operation von Metastasen erfolgt in der Regel in kurativer Absicht und ist nur bei wenigen Patienten möglich (in 10-20% der Patienten mit Lebermetastasen⁶⁹). Alle nachweisbaren Metastasen sollten mit ausreichendem Sicherheitsabstand reseziert werden, wichtig ist ein mikroskopisch freier Absetzungsrand nach allen Seiten (R0-Resektion). Obwohl der Behandlungsansatz der Metastasenresektion kurativ ist, haben die Patienten ein Rezidivrisiko. Nur ungefähr 33-50% der Patienten sind 5 Jahre

nach Lebermetastasenresektion noch am Leben ^{116,140,157}. Neuere Studien zur Behandlung von Lebermetastasen befassen sich mit nichtoperativen, lokal destruierenden Verfahren wie der Kryotherapie ²¹¹ und der Radiofrequenz-induzierten Thermoablation ²⁰⁴. Retrospektive Analysen haben ergeben, dass als nicht resektabel eingeschätzte Metastasen durch eine Behandlung mit 5-FU/Oxaliplatin zum Teil noch reseziert werden können ²⁵. Neuere Daten zeigen, dass durch eine systemisch verabreichte neoadjuvante Chemotherapie bei 13-16% der Patienten Resektabilität erreicht werden kann ^{9,129}. Nach neoadjuvanter Chemotherapie und anschließender Resektion liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei 35% ⁹.

Neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bei lokal fortgeschrittenen T3/4-Tumoren oder regional metastasierten Tumoren im N1-Stadium kann durch eine präoperative Radiochemotherapie eine Tumorverkleinerung (sog. Downstaging) und in 2/3 der Fälle die Möglichkeit einer kompletten Tumorresektion erreicht werden ¹⁴⁸. Beim Rektumkarzinom wird das Tumoragebiet (bzw. der Primärtumor) und der regionale Lymphabfluss unter Einschluss der Obturatorlymphknoten, der Lymphknoten der Iliaca-interna-Gruppe und der präsakralen Lymphknoten mit entsprechenden Sicherheitsabständen bestrahlt. Das Os Sacrum ist in das Behandlungsvolumen eingeschlossen. Bei Befall von Blase, Prostata, Cervix oder Vagina werden auch die Lymphknoten der Iliaca-externa-Gruppe behandelt. Um die Schädigung benachbarter Strukturen zu reduzieren, wird bei der Bestrahlung heute die Dreifelder-Technik angewandt. Eine Tiefenhyperthermie, die während der Bestrahlungsserie ein- bis zweimal wöchentlich verabreicht wird, kann die Resektabilität möglicherweise weiter verbessern ^{21,110,165}. Damit der Tumor sich ausreichend zurückbilden kann, sollte die Operation ca. 4-6 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie erfolgen.

Abhängig vom jeweiligen Tumorstadium erleiden bis zu 37% der Patienten nach einer anfangs erfolgreichen Operation des Primärtumors ein Rezidiv. Ein systemisches Rezidiv tritt bei 8% (UICC-Stadium I), 18% (UICC-

Stadium II) und 37% (UICC-Stadium III) der Patienten auf ³⁸. Betrachtet man nur die lokalen Rezidive, so sind 3-9% (Stadium I), 4-29% (Stadium II) und 24-45% (Stadium III) betroffen ^{4,28,61,112}. Die Lokalrezidivrate kann sowohl mit einer präoperativen als auch mit einer postoperativen Radio- oder Radiochemotherapie signifikant gesenkt werden ³⁵.

Das Ziel der adjuvanten Therapie ist, die Heilungsraten durch eine Eradikation von Mikrometastasen zu verbessern. Metaanalysen zeigen, dass das relative Risiko für ein Lokalrezidiv durch eine postoperative Radiochemotherapie um etwa 37% sinkt ⁶. Die postoperative Radiochemotherapie wird für Patienten im UICC Stadium II und III empfohlen ¹. Im UICC Stadium I liegt die Lokalrezidivrate bei 2-9% ^{4,38}, in diesem Fall bringt, nach dem aktuellen stand der Dinge, eine adjuvante Therapie keinen Vorteil. Voraussetzung für die adjuvante Therapie ist eine vollständige Resektion des Primärtumors (R0-Resektion). Mit der Therapie sollte ca. 4 Wochen nach der Operation begonnen werden.

Wird die Radiochemotherapie präoperativ durchgeführt, so sinkt das relative Risiko für ein Rezidiv um etwa 46% ⁶. Es ist nachgewiesen, dass Patienten in den UICC-Stadien II und III von einer neoadjuvanten Therapie profitieren ⁶. In einer schwedischen Studie wurden auch Patienten im UICC-Stadium I präoperativ bestrahlt. Bei 3% dieser Patienten trat ein Lokalrezidiv auf, in der Vergleichsgruppe (nur Operation) lag die Rezidivrate bei 9% ⁴. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Lokalrezidivrate nach präoperativer Radiochemotherapie niedriger ist als nach postoperativer Therapie (13% versus 22%), deshalb wird für Patienten im UICC-Stadium II oder III eine neoadjuvante Therapie empfohlen ^{6,70,179}. Der Nachteil der präoperativen Radiochemotherapie ist das potentielle präoperative "Overstaging" und die daraus resultierende Überbehandlung ("Overtreatment") von Patienten, bei denen fälschlicherweise ein wanddurchsetzender (T3) oder lymphknotenpositiver (N1) Tumor diagnostiziert wurde. Postoperative Komplikationen treten bei der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapie ungefähr gleich häufig auf. In einer Studie von Sauer ¹⁷⁹ trat bei jeweils 12% der Patienten eine Anastomoseninsuffizienz und bei jeweils 3% eine Blutung auf.

6% der adjuvant und 4% der neoadjuvant radiochemotherapierten Patienten litten postoperativ unter Wundheilungsstörungen.

1.3.2. Palliative Therapie des Rektumkarzinoms

Bei etwa 15-25% der Patienten ist keine kurative Resektion möglich, da entweder der Tumor lokal fortgeschritten ist oder Fernmetastasen vorhanden sind oder allgemeine Kontraindikationen bestehen^{64,193,201}. Diese Patienten werden palliativ behandelt¹⁹³. Ziel der palliativen Therapie ist einerseits die Verlängerung des Lebens, andererseits der Erhalt von Lebensqualität, zum Beispiel durch Minderung der durch die Erkrankung verursachten Symptome. Wichtige palliative Behandlungsmodalitäten sind die Operation, die Chemotherapie, die Bestrahlung und die endoskopische Therapie.

Operation

Tumoren im fortgeschrittenen Stadium verursachen häufig Symptome. Bei über 60% der inkurablen Rektumkarzinompatienten liegt zu Beginn der Behandlung eine rektale Blutung vor¹⁰. 16-20% der Karzinompatienten entwickeln im Verlauf eine komplette, 30% eine inkomplette Obstruktion^{135,185}. In einer Häufigkeit von 4-6% kommt es beim Rektumkarzinom zur Notfallsituation einer Obstruktion bzw. eines Ileus¹¹⁵.

Als palliative Operation werden vor allem resezierende Verfahren durchgeführt, auch infiltrierte Nachbarorgane können teilweise oder vollständig entfernt werden. Eine weitere Therapieoption ist die Anlage eines künstlichen Darmausgangs (Anus praeter). Bei alleiniger Anlage eines Stomas ohne Tumorentfernung werden allerdings nur die Symptome der mechanischen Okklusion, nicht aber die anderer Beschwerden, insbesondere Schmerzen und Blutungen, beeinflusst¹⁴¹. Der Ausgang des Stomas kann im Ileum (Ileostoma) oder im Kolon (Kolostoma) liegen. Des Weiteren ist eine doppeläufige (oraler und aboraler Schenkel münden am Stoma) oder eine endständige (oraler Schenkel mündet am Stoma, aboraler Schenkel blind verschlossen oder entfernt) Stomaanlage möglich. Eine in palliativen Situationen häufig angewandte Möglichkeit zur Anlage des Anus praeter ist die Hartmann-

Operation, bei der ein endständiges Stoma angelegt und der aborale Rektumstumpf blind verschlossen wird ⁸⁷. Das doppelläufige Stoma wird vor allem bei kurativen Operationen angelegt, wenn eine Rückverlagerung geplant ist. Dies ist in palliativen Situationen meist nicht der Fall, hier ist das Loop-Stoma für Patienten mit kurzer Lebenserwartung und ausgeprägter Fettleibigkeit sinnvoll ¹⁹³. Schlussendlich erhalten 15-30% aller Rektumkarzinompatienten ein permanentes Stoma ²⁶.

Chemotherapie

Mehrere randomisierte Studien haben nachgewiesen, dass die Chemotherapie verglichen mit einer rein supportiven Behandlung die Lebensqualität bessert und das Gesamtüberleben verlängert ^{46,77,181}. Die Einleitung einer Chemotherapie schon bei Diagnosestellung hat gegenüber einer Behandlung, die erst beginnt, wenn die Symptome einsetzen, mehrere Vorteile. In einer Studie wurde durch frühzeitige Therapie die mediane Überlebenszeit um 5 Monate, die symptomfreie Zeit um 8 Monate und die progressionsfreie Zeit um 4 Monate verlängert ².

Unterschiedliche Therapieschemata kommen in Frage:

a) 5-Fluorouracil / Folinsäure als Bolusregime oder Infusionsregime

Mehr als 40 Jahre nach seiner Einführung ist 5-Fluorouracil immer noch das Standard-Chemotherapeutikum in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms. Durch die Kombination von 5-Fluorouracil mit Folinsäure wird die Ansprechrate im Vergleich zu 5-FU allein verbessert ³. Die Dauerinfusion hat wegen der höheren Remissionsraten ⁵ und des besseren Toxizitätsprofils Vorteile gegenüber der Bolusapplikation. Nachteile sind der höhere apparative und finanzielle Aufwand, da die kontinuierliche Infusion einen zentralvenösen Portkatheter und ein Pumpensystem erfordert.

b) Capecitabine (Xeloda) und Uracil / Ftorafur (UFT) per os

Die Vorläufersubstanz Capecitabine wird nach oraler Gabe in Leber und Tumor zu 5-Fluorouracil verstoffwechselt. UFT enthält die Bestandteile Uracil und Ftorafur, letzteres wird zu 5-Fluorouracil verstoffwechselt. Verglichen mit einem 5-FU / Folinsäure-Bolusregime sind die progressionsfreie Zeit und die mittlere Überlebenszeit der beiden oralen Chemotherapeutika und des Bolusregimes ähnlich⁹⁵. Das Toxizitätsprofil der oral verabreichten Substanzen ist allerdings besser als das der Bolustherapie.

c) Irinotecan / 5-Fluorouracil / Folinsäure (FOLFIRI)

In zwei großen Studien wurde die Kombination Irinotecan / 5-Fluorouracil / Folinsäure gegen die Therapie mit 5-FU / Folinsäure (Bolusgabe und Infusionsregime) geprüft¹⁷⁷. Es ergaben sich signifikante Vorteile für FOLFIRI bei der Remissionsrate und beim Gesamtüberleben. Die progressionsfreie Zeit wurde gegenüber der Therapie mit 5-FU / Folinsäure um median 2,7 Monate (7,0 versus 4,3 Monate) und die Überlebensrate um median 2,2 Monate (14,8 versus 12,6 Monate) verlängert. Eine Remission konnte bei 39% (FOLFIRI) und 21% (5-FU / FS) nachgewiesen werden. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Irinotecan sind die Leukopenie, eine erhöhte Rate an Alopezie und eine verzögert einsetzende Diarrhöe.

d) Oxaliplatin / 5-Fluorouracil / Folinsäure (FOLFOX)

Auch diese neuere Therapie wurde mit der Kombination 5-FU / Folinsäure (Bolus und protrahierte Infusion) verglichen. Nach FOLFOX war die Remissionsrate mehr als doppelt so hoch wie bei der Therapie mit 5-FU / Folinsäure (50,7% versus 22,3%⁵² und 53% versus 16%⁷⁵). Auch die progressionsfreie Zeit wurde um 2,6-2,8 Monate verlängert (9 versus 6,2 Monate⁵² und 8,7 versus 6,1 Monate⁷⁵). Auch im Bezug auf das Überleben ergaben sich Vorteile, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. Die mediane Überlebenszeit stieg von 14,7 bzw. 19,4 Monate auf 16,2 bzw. 19,9 Monate^{51,75}. Der dosislimitierende Faktor bei der Therapie mit Oxaliplatin ist eine

periphere sensomotorische Neuropathie, die bei 13-18% der Patienten auftritt
51,75

FOLFIRI und FOLFOX erwiesen sich in einer randomisierten Studie als gleich wirksam hinsichtlich der Ansprechrates (56% versus 54%) und der progressfreien Zeit (8,5 Monate versus 8 Monate)²⁰².

e) Bevacizumab

Eine neue systemische Behandlungsmöglichkeit ist der Einsatz von EGF-Rezeptor-modulierenden Substanzen (monoklonale Antikörper und Thyrosinkinaseinhibitoren). Eine Metaanalyse mehrerer Studien kam zu dem Ergebnis, dass der Zusatz von Bevacizumab zu 5-FU / FS das Überleben gegenüber der alleinigen Therapie mit 5-FU / FS oder dem FOLFIRI-Regime um 3,3 Monate (17,9 versus 14,6 Monate) verlängert. Die progressfreie Zeit wurde ebenfalls verlängert (8,8 versus 5,6 Monate). Auch in Bezug auf die Regressionsrate ergaben sich Vorteile für die EGF-Rezeptor-modulierende Substanz (34,1% versus 24,5%)¹⁰⁹. Die Studie von Kabbinavar¹⁰⁸ ging auch in diese Metaanalyse ein. Hier wurde das Regime FU / FS mit dem Regime FU / FS / Bevacizumab verglichen. Letzteres hatte im Bezug auf die mediane Überlebenszeit (21,5 Monate versus 13,8 Monate), die progressfreie Zeit (9 Monate versus 5,2 Monate) und die Ansprechrates (40% versus 17%) die besseren Ergebnisse. In einer weiteren Studie¹⁰⁰ wurde untersucht, ob sich aus dem Zusatz von Bevacizumab zu dem FOLFIRI Regime Vorteile ergeben. Verglichen mit der alleinigen FOLFIRI Therapie verlängerte die Kombination FOLFIRI / Bevacizumab das Überleben um 4,7 Monate (20,3 versus 15,6 Monate), auch die progressfreie Zeit wurde verlängert (10,6 versus 6,2 Monate). Im Bezug auf die Ansprechrates ergaben sich ebenfalls Vorteile (44,8% versus 34,8%).

Bestrahlung

50 Jahre lang war die palliative Bestrahlung die primäre Therapie für Karzinome des Rektums⁹⁸. In 60-70% der Patienten wurde durch eine Bestrahlung mit 50-60 Gray eine komplette oder partielle Remission der Symptomatik erreicht^{154,200,210}. Der palliative Effekt hält durchschnittlich 6-9 Monate an²¹⁶. Bei etwa 20% der Patienten gelang eine dauerhafte Symptomkontrolle. Bei vorbestrahlten Patienten sind die strahlentherapeutischen Möglichkeiten eingeschränkt. Durch eine weitere Bestrahlung (Aufsättigung), eventuell in Kombination mit Hyperthermie, kann bei einem Teil dieser Patienten eine Symptomkontrolle erreicht werden¹⁸⁰. Bei der palliativen Bestrahlung wurde durch eine zusätzliche Hyperthermiebehandlung gute Ergebnisse erreicht^{21,110}. Berdov et al.²¹ führten eine Studie mit Patienten im Stadium T4 N0 M0 durch, die präoperativ bestrahlt wurden. Die Regressionsrate lag mit Hyperthermie bei 53,6%, ohne diese zusätzlich Behandlung bei 33,9%. Auch die 5-Jahresüberlebensrate stieg durch die Hyperthermiebehandlung von 6,6% auf 35,6%. Bei der externen Radiotherapie wird die Energiedosis durch die auftretenden Nebenwirkungen begrenzt. Um eine höhere Dosis im Tumorbett zu erreichen, wurde die intraoperative Radiotherapie entwickelt. Diese intraoperative Applikation hat eine Wirkung wie 2-3 fraktionierte externe Bestrahlungen⁸⁵. Studien zeigen, dass die Kombination von intraoperativer und externer Bestrahlung wirksamer ist als die alleinige externe Radiatio²¹⁷. Durch die zusätzliche intraoperative Bestrahlung steigt die 5-Jahresüberlebensrate von 24% auf 42%⁶⁵. Symptome wie Schmerzen, Blutungen, Tenesmen und Schleimabgang werden durch die palliative Bestrahlung gemindert¹⁹⁰. Durch die Behandlung kann es zu Nekrosen, Blutungen, Diarrhöe, Abszess- oder Fistelbildung kommen¹⁶². In manchen Fällen ist auch eine Bestrahlung der Fernmetastasen des Rektumkarzinoms sinnvoll. Von dieser Behandlung profitieren vor allem Patienten mit schmerzenden Knochenmetastasen^{17,88}.

Endoskopische palliative Behandlung

Für die palliative endoskopische Therapie des Rektumkarzinoms gibt es verschiedene Indikationen. Zum Ersten kann eine akute/subakute Obstruktion oder eine klinisch relevante Blutung einen Notfalleingriff erforderlich machen. Durch Bougierung, Dilatation, Argonplasmakoagulation, Dekompressionssonde oder Stenteinlage kann der Intestinaltrakt entlastet und eine unmittelbare Notfalloperation, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht, vermieden werden. Reicht die endoskopische Maßnahme nicht aus, so kann der Eingriff frühelektiv vorgenommen werden, zum Teil lässt sich die Anlage eines Anus praeter vermeiden. Eine weitere Indikation für die palliative endoskopische Therapie sind Blutungen.

Es kommen verschiedene Verfahren zum Einsatz. Der Nd-YAG-Laser wird vor allem bei Blutungen und malignen Stenosen angewandt. In Studien lagen die Erfolgsraten der Behandlung zwischen 80 und 90%. Komplikationen wie Blutungen, Perforation oder Schmerzen traten in 10-15% der Fälle auf ^{2,48,133,141}. Aufgrund der Perforationsgefahr wird der Nd-YAG-Laser heute nur noch relativ selten eingesetzt. Bei akuten Blutungen ist auch eine Unterspritzung, zum Beispiel mit Fibrinkleber oder Suprarenin, möglich.

Ein neueres Verfahren ist die Argon-Plasma-Koagulation (APC). Ursprünglich wurde diese Methode erfolgreich in der konventionellen Chirurgie zur Stillung von diffusen Blutungen angewandt. Die Argon Plasma Koagulation ist eine Methode zur kontaktfreien Elektrokoagulation, wobei die Energie durch ionisiertes Gas auf das Gewebe transportiert wird. Die Komplikationsrate der Methode ist sehr gering ^{186,206}. Durch die auf 2-3 mm beschränkte Koagulationstiefe ist die Perforationsgefahr gegenüber der Lasertherapie erheblich vermindert ⁸³. In einer Tübinger Studie wurden 10 Patienten, die an kleinen gastrointestinalen Tumoren erkrankt waren, mit der APC-Therapie in palliativer Intention behandelt. Bei 9 dieser Patienten war nach den erfolgreichen 1-4 Sitzungen kein Tumor mehr nachweisbar ¹⁸⁶.

Die Entlastungssonde kann bei einer akuten Ileusproblematik eingesetzt werden um eine sofortige Notfalloperation zu vermeiden. Tanaka ¹⁹⁹ behandelte 36 Patienten mit einer akuten, durch ein Karzinom verursachten Obstruktion.

Bei 94,4% der Patienten konnte die Entlastungssonde erfolgreich eingesetzt werden, woraufhin sich die Symptomatik bei 61,8% der Patienten sofort besserte. Spätestens nach 4 Stunden konnte bei allen Patienten eine Besserung der Symptome registriert werden. Die elektive Operation konnte bei allen Patienten ohne größere Komplikationen durchgeführt werden. Auch andere Autoren waren mit dieser Methode erfolgreich^{15,97}.

Die Stentimplantation wurde 1991 als Therapieoption bei kolorektalen Karzinomen das erste Mal beschrieben⁵⁸. Langfristig kann eine Wiederherstellung des Lumens durch das Einlegen eines Metallstents (bevorzugt aus Nitinol) erreicht werden. Die Stentimplantation wird aber auch zur Vermeidung einer Operation im Ileus eingesetzt^{53,206}. Für Stenosen, die weniger als 5 cm von der Linea dentata entfernt sind, ist eine Behandlung mit einem Stent ungeeignet^{66,174}. Bei erfolgreicher Implantation zeigte sich bei 93-96% der Patienten radiologisch und klinisch eine Dekompression und eine erfolgreiche Stuhlpassage^{36,137}. Mögliche Komplikationen sind die Wandperforation oder eine Obstruktion des Stents (vor allem bei langen oder mehreren Stents^{23,24}). Der Stent kann migrieren und dadurch eine Obstruktion oder Schmerzen verursachen. Oft ist dann die Entfernung des Stents unumgänglich²¹³. Langzeitergebnisse zur Behandlung des Rektumkarzinoms mit Metallstents liegen noch nicht vor. Die meisten der bisher durchgeführten Studien haben einen Nachbeobachtungszeitraum von unter einem Jahr.

1.4. Rezidiv

Neben der Fernmetastasierung¹⁶¹ ist das Lokalrezidiv^{90,161,175} der entscheidende prognosebestimmende Faktor. Durch Verbesserung der chirurgischen Techniken, vor allem durch die totale mesorektale Exzision (TME) und durch neoadjuvante und adjuvante Therapien kann die Lokalrezidivrate gesenkt werden^{16,35,111}. Trotzdem treten weiterhin Rezidive auf. Als potentielle Risikofaktoren für die Entstehung eines Rezidivs wurden individuelle Faktoren (Geschlecht, Adipositas), tumorspezifische Faktoren (Lokalisation, Tumorstadium, Differenzierungsgrad, Invasion von Blut- und Lymphgefäßen) und auch behandlungsspezifische Faktoren (Erfahrung und Ausbildungsstand

des Operateurs, Bluttransfusionen, Einhaltung des Sicherheitsabstands, intraoperative Tumorperforation) identifiziert ^{90,136,161,168,203}. Lokoregionäre Tumorrezidive treten nach "kurativer" Resektion kolorektaler Karzinome in 3-18,8% auf, die Mehrzahl (64%) innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre ^{32,86,147}. Es sind jedoch auch Spätrezidive nach bis zu 12-15 Jahren beschrieben ^{119,147}. Nicht vorbestrahlte Patienten ohne Fernmetastasen sollten vor der Rezidivoperation eine Radiochemotherapie erhalten.

Das Anastomosenrezidiv kann häufig komplett reseziert werden. Das extraluminäre Rezidiv infiltriert bei Diagnose unter Umständen schon benachbarte Strukturen, was aber nicht zwangsläufig eine Kontraindikation für eine erneute Operation darstellt. Lediglich eine Infiltration der lateralen Beckenwand oder des Sakrums oberhalb S3 stellt eine Kontraindikation für ein erneutes operatives Vorgehen dar. Rezidiv-Operationen sind häufig sehr ausgedehnt und umfassen unter anderem die Entfernung des Rezidivtumors und der infiltrierten Nachbarorgane. Dementsprechend hoch sind bei diesen Eingriffen Morbidität und Mortalität. In der Serie von Wanebo et al. lagen diese bei 100% und 8,5% ²⁰⁸. Die Resektabilität der Lokalrezidive wird in älteren Arbeiten nur mit 5-20% angegeben ²¹², sie liegt aber auch in neueren Berichten durchweg unter 50% ⁸.

1.5. Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Etwa 15-25% der kolorektalen Karzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht kurativ angebar^{64,193,201}. Bei einer Inzidenz von 57.000 Fällen pro Jahr in Deutschland ergeben sich somit ca. 14.000 inoperable Patienten, in ca. 30% der Fälle sitzt der Primärtumor im Rektum^{159,178}. Diese Palliativsituation erfordert eine Therapie, welche einerseits die verbleibende Lebenszeit verlängert und andererseits die Lebensqualität erhält oder verbessert. Welche Behandlungen diese Kriterien am besten erfüllen, ist immer noch umstritten.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde das Überleben von 108 Patienten, die bei Erstkontakt in unserer Klinik nur palliativ behandelt werden konnten, im weiteren Verlauf untersucht. Neben der Auswirkung von diversen Behandlungsmethoden auf die Überlebenszeit wurden auch verschiedene prognosebestimmende Faktoren analysiert.

1. Welche Therapien werden bei der palliativen Behandlung des Rektumkarzinoms angewandt?
2. Was waren die Indikationen für eine palliative Behandlung?
3. Welche Prognose haben palliativ behandelte Patienten mit Rektumkarzinom?
4. Gibt es Therapien, welche die Prognose positiv oder negativ beeinflussen?
5. Wie hoch sind Morbidität und Mortalität bei der palliativ-operativen Behandlung des Rektumkarzinoms und welche Eingriffe wurden primär durchgeführt?
6. Hat die systemische Ausdehnung der Erkrankung einen Einfluss auf das Überleben?
7. Gibt es weitere Faktoren, die einen Einfluss auf das Überleben haben?

2. Patienten und Methoden

2.1. Vorgehensweise

Im Zeitraum von 1.1.1999 bis 31.12.2003 wurden in der Allgemeinchirurgischen Universitätsklinik Tübingen insgesamt 335 Patienten aufgrund eines Rektumkarzinoms behandelt. 227 Patienten (67,8%) erhielten eine kurative, 108 Patienten (32,2%) eine palliative Therapie.

Die Behandlung wurde als "palliativ" gewertet, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde ¹⁹³:

1. Ausgedehnter, nicht resezierbarer Lokaltumor
2. Nicht resezierbare Fernmetastasen
3. Radikales kuratives Vorgehen aufgrund von Komorbidität nicht möglich

Es wurden nur die Patienten berücksichtigt, deren palliative Behandlung zwischen 1999 und 2003 in der Allgemeinchirurgischen Universitätsklinik Tübingen begonnen wurde.

Die jeweiligen Krankenakten wurden eingesehen und die Daten anhand eines Erhebungsbogens (siehe 7. Anhang) erfasst. Falls im Rahmen der palliativen Therapie auch in der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen eine Behandlung erfolgte, wurden auch diese Krankenakten eingesehen.

Nach Durchsicht der Krankenakten wurden die Hausärzte der Patienten kontaktiert. Die Befragung der Hausärzte erfolgte zwischen vier und 64 Monaten nach Beginn der palliativen Behandlung.

Folgende Daten wurden über den Hausarzt erhoben:

1. Todesdatum, falls der Patient verstorben war.
2. Erhielt bzw. erhält der Patient außer der Behandlung in der Uniklinik Tübingen noch eine andere Behandlung? Falls ja, welche?
3. Letzte erhobene Tumorausbreitung (lokal und systemisch)

In 14 Fällen hatte der Hausarzt keine Kenntnis über den Verbleib des Patienten, in diesem Fall wurden die Einwohnermeldeämter kontaktiert. Zum Zeitpunkt der Hausarztbefragung lebten noch 24 der 108 Patienten. 83 Patienten waren verstorben. Ein Patient war ins Ausland verzogen, über ihn war

keine Information zu erhalten. Die Nachbeobachtungsrate betrug somit 107/108 Patienten (99,1%).

2.2. Auswertung und Statistik

Für die Auswertung wurden das Statistik-Programm JMP (Version 5.1) und das Programmpaket Office 97 (Excel-Tabellen) benutzt. Die Kaplan-Meier-Methode¹¹⁴ und der Log-Rank-Test wurden für die Überlebenszeitanalyse verwendet. Die Kaplan-Meier-Methode eignet sich besonders zur Analyse der Überlebensdauer, da sie auch zensierte Daten zulässt. Wenn der Patient am Ende des Beobachtungszeitraums noch lebt oder keine Information über seinen Verbleib vorliegt, wurden diese Daten zensiert (rechts zensiert). Bei rechtszensierten Daten ist das Ende einer Episode nicht beobachtet.

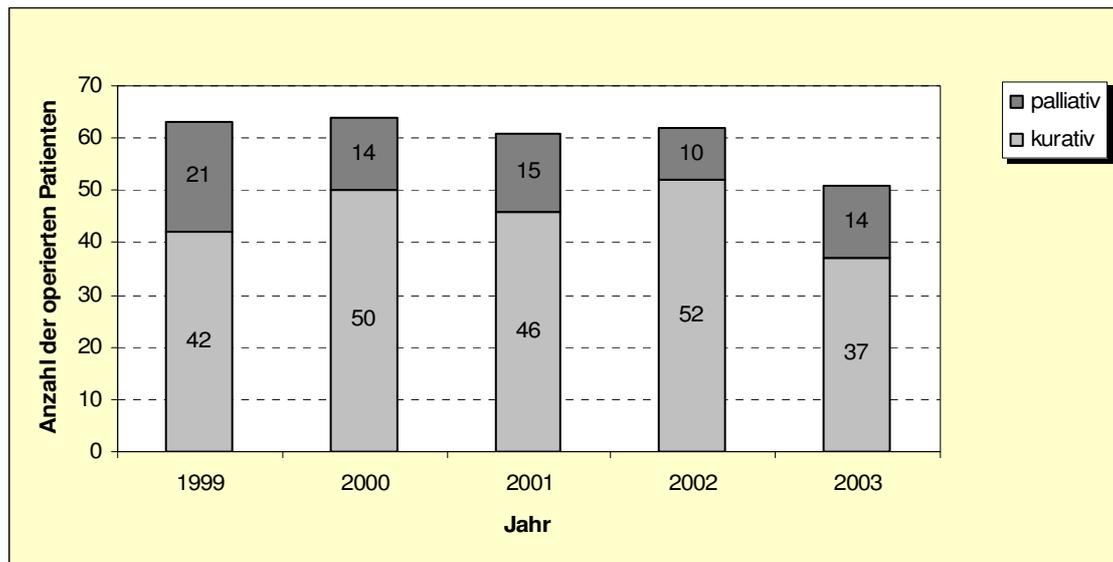
Unabhängig prognostische Faktoren wurden mit der Cox-Regressionsanalyse mit Hilfe des Instituts für medizinische Biometrie und Informationsverarbeitung der Universität Tübingen (Dr. G. Blumenstock) ermittelt.

Bei einer Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen der Null-Hypothesen von unter 5% ($p < 0,05$) wurde von einer signifikanten Differenz ausgegangen. Arithmetische Mittel wurden als Mittelwert \pm SD (Standard deviation, Standardabweichung) angegeben.

2.3. Operationen

Alle 227 kurativ behandelten Patienten wurden operiert. Von den 108 palliativ behandelten Patienten wurden 74 (68,5%) palliativ operiert. Die Anzahl der pro Jahr operierten Patienten zeigt Abbildung 2.

Abbildung 2: Anzahl der kurativ bzw. palliativ am Rektumkarzinom operierten Patienten in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen (1999-2003)

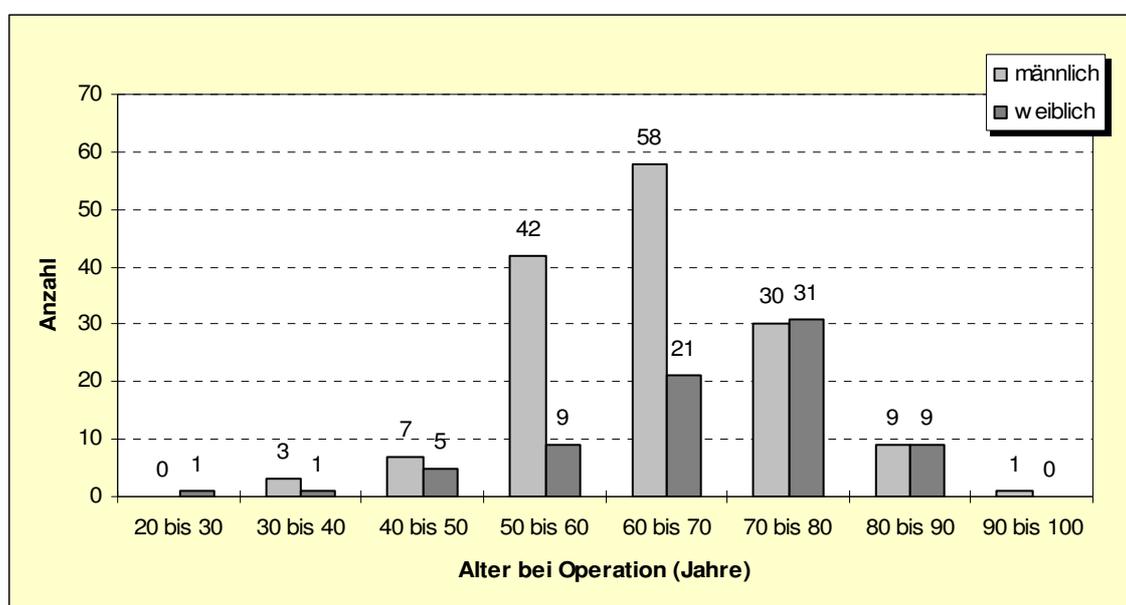


2.4. Kurativ behandelte Patienten

Von den kurativ behandelten Patienten wurden die nachfolgend dargestellten Daten erfasst.

Unter den 227 kurativ behandelten Patienten waren 150 (66,1%) Männer und 77 (33,9%) Frauen. Der Altersdurchschnitt lag zum Zeitpunkt der Operation bei $65,0 \pm 11,2$ Jahren. Frauen waren mit $67,4 \pm 12,3$ Jahren im Durchschnitt älter als Männer ($63,7 \pm 10,4$ Jahre). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (t-Test: $p=0,02$). Der jüngste Patient war 23, der älteste 90 Jahre alt.

Abbildung 3: Alter bei Operation (in Jahren) und Geschlecht der kurativ behandelten Patienten



Die Operationspräparate wurden histologisch untersucht. Bei 6 Patienten lag ein "Carcinoma in situ" vor. 87 Patienten (38,3%) befanden sich im UICC Stadium I, 54 Patienten (23,8%) im UICC Stadium II. Regionale Lymphknotenmetastasen (UICC Stadium III) fanden sich bei 57 Patienten (25,1%). Resektable Fernmetastasen bei operablem Primärtumor lagen bei insgesamt fünf Patienten (2,2%) vor. Vier hatten Lebermetastasen, bei einem Patient wurde eine Lungenmetastase diagnostiziert. Bei allen fünf Patienten konnten die Fernmetastasen vollständig operativ entfernt werden. In vier Fällen war zur Metastasenentfernung eine zweite Operation erforderlich, bei einem

Patienten konnten Primärtumor und Lebermetastase in einer Sitzung entfernt werden.

Tabelle 9: Tumorstadium nach UICC (2002) der kurativ behandelten Patienten

Stadium (UICC 2002)	Anzahl der Patienten	Prozent
0	6	2,6
I	87	38,3
II	54	23,8
III	57	25,1
IV	5	2,2
Unbekannt	18	7,9

Das Tumorwachstum beschränkte sich bei 43,3% der kurativ operierten Patienten (n=120) auf die Darmwand (Tis, T1, T2). Bei zwölf Patienten (5,3%) waren benachbarte Organe infiltriert (T4) (Tabelle 10).

Regionale Lymphknotenmetastasen lagen bei insgesamt 62 Patienten vor, fünf davon hatten gleichzeitig auch Fernmetastasen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Primärtumor (T) und regionäre Lymphknoten (N) bei kurativ behandelten Patienten

T Primärtumor	Anzahl Patienten	Prozent
is	6	2,6
1	35	15,4
2	79	34,8
3	92	40,5
4	12	5,3
x	3	1,3

N regionäre Lymphknoten	Anzahl Patienten	Prozent
0	141	62,1
1	45	19,8
2	17	7,5
x	18	7,9

Das bei der Operation entnommene Gewebe wurde histologisch untersucht und die Ausdifferenzierung der malignen Zellen beurteilt. 82,8% der Patienten hatten einen mäßig differenzierten (G2) Tumor (Tabelle 11).

Tabelle 11: Histopathologisches Grading (G) bei kurativ behandelten Patienten

G Histopathologisches Grading	Anzahl der Patienten	Prozent
Carcinoma in situ	6	2,6
1	7	3,1
2	188	82,8
3	17	7,5
x	9	4,0

In mehr als der Hälfte der Fälle (n=123; 54,2%) wurde als kurative Operation eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt. Die Rektumexstirpation und die transanale endoskopische Mikrochirurgie (TEM) waren mit 53 (23,3%) bzw. 46 (20,3%) Eingriffen fast gleich häufig. Drei Patienten (1,3%) erhielten eine Proktokolektomie. Bei einem Patient wurde eine transanale Tumorabtragung nach Parks durchgeführt, einem weiteren Patienten wurde vor neoadjuvanter Therapie ein Stoma angelegt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Operationsverfahren bei kurativer Operation

Operationsverfahren	Anzahl der Patienten	Prozent
Tiefe anteriore Rektumresektion	123	54,2
Rektumexstirpation	53	23,3
TEM	46	20,3
Proktokolektomie	3	1,3
Rektumtumorexzision nach Parks	1	0,4
Stomaanlage	1	0,4

95 Patienten (41,9%) bekamen im Rahmen der kurativen Operation ein Stoma. Am Häufigsten war die Anlage eines dauerhaft endständigen Kolostomas (n=54) nach Rektumexstirpation. Das häufigste temporär angelegte Stoma war das Loop-Ileostoma (n=31)(Tabelle 13).

Tabelle 13: Stoma bei kurativer Operation

Stomaart	Dauerhaft	Temporär	Gesamt	Prozent gesamt
Ileostoma endständig	2	1	3	3,1
Kolostoma endständig	53	4	57	60,0
Loop-Ileostoma	1	31	32	33,7
Loop-Kolostoma	0	2	2	2,1
Jejunostoma	1	0	1	1,1

22 der 227 Patienten wurden im Rahmen der kurativen Behandlung zwei Mal operiert. Fernmetastasen wurden bei vier Patienten entfernt. In acht Fällen (17,4% der TEM-Eingriffe) war der Tumor mittels TEM nicht vollständig entfernt worden. Bei einem Patienten wurde nach einer unvollständigen Tumorentfernung mittels Tumorexzision nach Parks eine Nachresektion durchgeführt. Das Tumorstadium der histologischen Aufarbeitung ergab bei diesen Patienten, dass aus onkologischen Gründen (Resektionsränder nicht tumorfrei oder Risiko des Lymphknotenbefalls bei T2-Tumoren) eine Nachresektion mit mesorektaler Exzision erforderlich war. Fünf Patienten (4,1% der TAR-Eingriffe) mussten nach einer tiefen anterioren Rektumresektion aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz eine zweites Mal operiert werden. In drei Fällen konnte ein lokales Rezidiv kurativ operiert werden. Bei einer Patientin bildete sich nach TAR eine rektovaginale Fistel, die zu einer Inkontinenz führte, welche durch Anlage eines Kolostomas behoben wurde.

2.5. Palliativ behandelte Patienten

Detailliert nachverfolgt wurden aus dem 5-Jahreszeitraum (1999-2003) 108 palliativ behandelte Patienten.

In 40,7% (n=44) der Fälle wurden diese vom Hausarzt in die Allgemeinchirurgische Universitätsklinik überwiesen. 29 Patienten (26,9%) kamen aus einem externen Krankenhaus, drei (2,8%) aus einer anderen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen. Eine Patientin (0,9%) wurde aufgrund

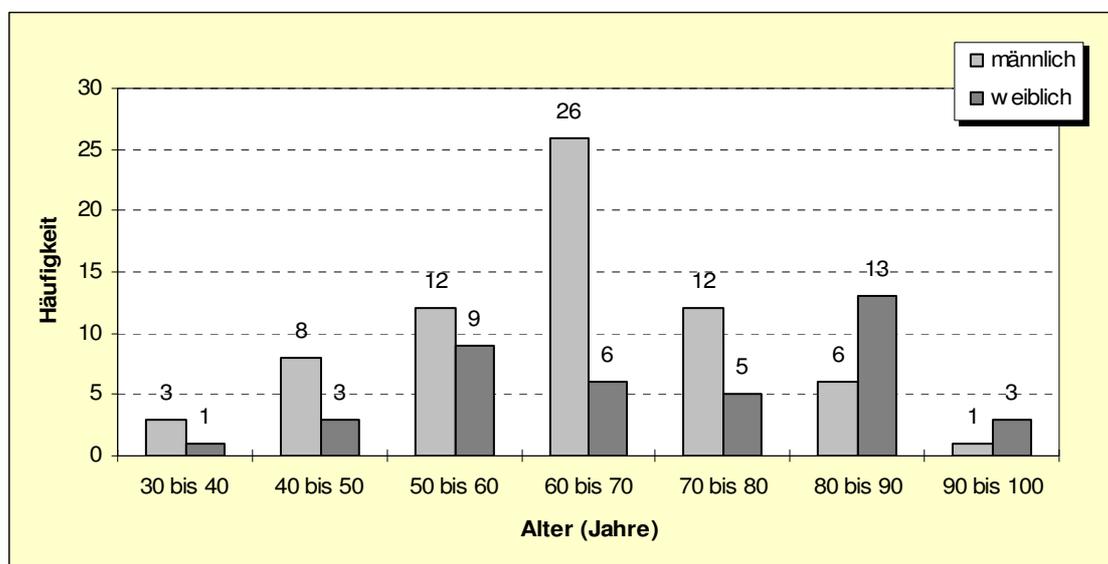
der Diagnose einer Vaginalmetastase vom Gynäkologen überwiesen. Bei 31 Patienten (28,7%) war der überweisende Arzt nicht in der Krankenakte vermerkt.

3. Ergebnisse

3.1. Alter, Geschlecht, BMI und Begleiterkrankungen

63% der palliativ behandelten Patienten waren männlich, 37% weiblich. Der Vergleich mit den kurativ behandelten Patienten ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung (Fisher's exakter Test: $p=0,62$). Der Altersdurchschnitt der palliativ behandelten Patienten betrug $65,6\pm 14,6$ Jahre (Median 64 Jahre), der jüngste Patient war 36, der älteste 93 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt der Frauen lag mit $70,6\pm 15,8$ Jahren über dem der Männer mit $62,7\pm 13,1$ Jahren. Diese Altersdifferenz zwischen männlichen und weiblichen palliativ behandelten Patienten wies eine statistische Signifikanz auf (t-Test: $p=0,009$). Das angegebene Alter bezieht sich auf den Beginn der palliativen Behandlung und unterschied sich statistisch (t-Test) nicht von den kurativ behandelten Patienten (Alter kurativ versus Alter palliativ: $p=0,67$; Alter männlich kurativ versus Alter männlich palliativ: $p=0,58$; Alter weiblich kurativ versus Alter weiblich palliativ: $p=0,27$).

Abbildung 4: Alter und Geschlecht der palliativ behandelten Patienten



Bei 90 Patienten waren Körpergröße und Körpergewicht dokumentiert. Im Mittel waren die Patienten $70,9 \pm 15$ kg schwer und $169,4 \pm 8,5$ cm groß.

Aus der Körpergröße in Meter und dem Gewicht in Kilogramm berechnet sich der Body mass index (BMI) folgendermaßen:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße}^2 \text{ [m}^2\text{]}}$$

Für die Patienten wurden BMI-Werte zwischen $14,9 \text{ kg/m}^2$ und $44,6 \text{ kg/m}^2$ berechnet. Der arithmetische Mittelwert betrug $24,7 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$, für Frauen lag er bei $23,4 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$, für Männer bei $25,4 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$. Der Vergleich des BMI vom männlichen und weiblichen Patienten wies keinen statistisch signifikanten Unterschied auf (t-Test: $p=0,10$). Bei 63,9% der Patienten ($n=69$) lag der BMI zwischen 20 kg/m^2 und 30 kg/m^2 (Tabelle 14).

Tabelle 14: Body mass index (BMI) der palliativ behandelten Patienten

Körpergewicht	Gesamt	Männer	Frauen
Untergewicht $<20 \text{ kg/m}^2$	13 (12,0%)	2 (2,9%)	11 (27,5%)
Normalgewicht $20\text{-}25 \text{ kg/m}^2$	37 (34,3%)	30 (44,1%)	7 (17,5%)
Übergewicht $25,1\text{-}30 \text{ kg/m}^2$	32 (29,6%)	23 (33,8%)	9 (22,5%)
Adipositas $>30 \text{ kg/m}^2$	8 (7,4%)	5 (7,4%)	3 (7,5%)
Unbekannt	18 (16,7%)	8 (11,6%)	10 (25%)

Ein arterieller Hypertonus lag bei 33 Patienten (30,6%) vor. 25% der Patienten ($n=27$) litten unter diversen kardialen Vorerkrankungen, in den meisten Fällen waren dies eine koronare Herzkrankheit oder Herzrhythmusstörungen. Elf Patienten (10,2%) hatten eine Lungenerkrankung, zehn Patienten (9,3%) einen Diabetes mellitus.

Sieben Patienten (6,5%) hatten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme außer dem Rektumkarzinom noch eine weitere maligne Tumorerkrankung. Bei zwei Patienten war dies ein Nierenzellkarzinom. Weitere sieben Patienten (6,5%) waren im Verlauf ihres Lebens schon einmal an einem anderen malignen Tumor erkrankt, der jedoch kurativ behandelt worden war (Tabelle 15).

Prädisponierende Faktoren für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms lagen bei zwei Patienten vor. Bei einem Patienten mit Rektumkarzinom bestand seit 15 Jahren eine Colitis ulcerosa. Eine weitere Patientin mit Rektumkarzinom war 18 Jahre zuvor aufgrund eines

Corpuskarzinoms im Beckenbereich bestrahlt worden. Eine hereditäre Ursache (familiäre adenomatöse Polyposis, hereditäres nicht-Polyposis-Kolonkarzinom) des Rektumkarzinoms wurde bei keinem der Patienten nachgewiesen.

Eine psychiatrische Erkrankung war bei 13 (12%) Patienten dokumentiert. Ein Patient starb 20 Monate nach Beginn der palliativen Behandlung durch Suizid.

18 Patienten (16,7%) betrieben Nikotinabusus. 7 Patienten (6,5%) gaben an, mehr als 50 g Alkohol pro Tag zu konsumieren. Die in Tabelle 15 aufgelisteten Vorerkrankungen verteilten sich auf 71 Patienten (ohne Nikotin- und Alkoholabusus 61 Patienten).

Tabelle 15: Begleiterkrankungen, Nikotin- und Alkoholkonsum

Vorerkrankung	Anzahl der Patienten	Prozent
arterielle Hypertonie	33	30,6
kardiale Vorerkrankung	27	25,0
pulmonale Vorerkrankung	11	10,2
renale Vorerkrankung	7	6,5
hepatische Vorerkrankung	1	0,9
Diabetes mellitus	10	9,3
Frühere maligne Erkrankung	7	7,5
Maligne Zweiterkrankung	7	7,5
Psychiatrische Erkrankung	13	12,0
Nikotinkonsum (>9 Zigaretten / Tag)	18	16,7
Alkoholkonsum (>50g Alkohol / Tag)	7	6,5

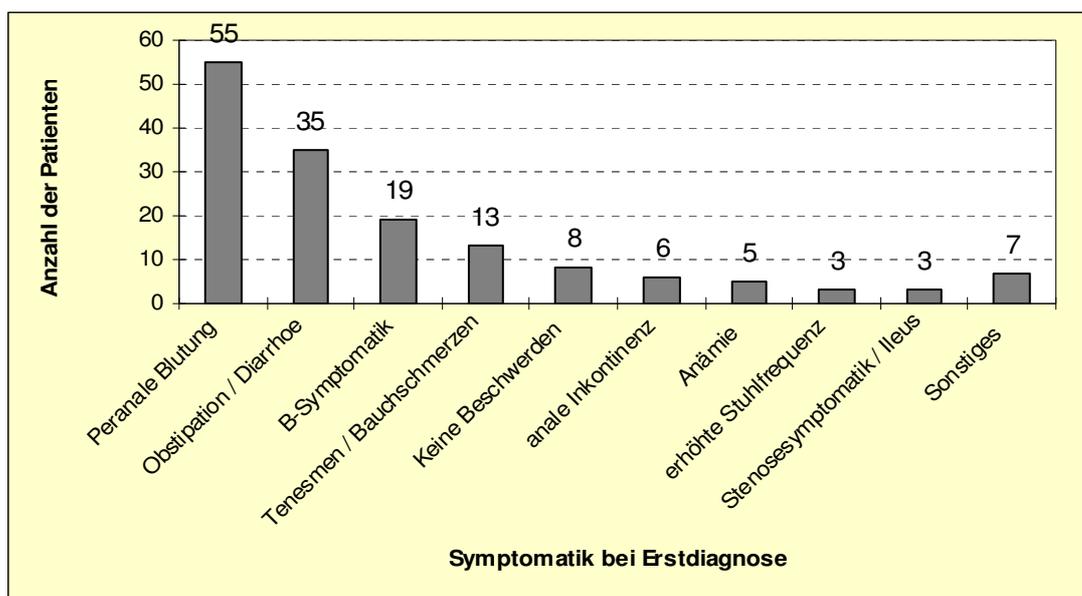
3.2. Tumorcharakteristika

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren die Patienten im Mittel $64,6 \pm 15,1$ Jahre alt. Bei 65 Patienten wurde der Tumor bei uns zu einem Zeitpunkt diagnostiziert, zu dem keine kurative Therapie mehr möglich war. 43 Patienten waren vor Beginn der palliativen Behandlung zuvor bereits unter kurativem Ansatz behandelt worden. 37 wurden unter kurativem Ansatz operiert (20 Patienten in auswärtigen Krankenhäusern), bei 6 Patienten führte eine neoadjuvante Therapie nicht zu Resektabilität.

Erstsymptomatik

Führendes Symptom bei Erstdiagnose des Tumors war die perianale Blutung, sie trat bei 55 Patienten (65,5%) auf. Weitere häufige Symptome waren Obstipation und Diarrhöe (n=35; 41,7%). Eine unspezifische B-Symptomatik zeigte sich bei 19 Patienten (22,6%). Tenesmen oder Bauchschmerzen traten bei 13 Patienten (15,5%) auf, seltener waren ein Ileus (n=3), eine erhöhte Stuhlfrequenz (n=3), eine Anämie (n=5) und eine anale Inkontinenz (n=6) dokumentiert. Weitere aufgetretene Symptome waren ein Rektumprolaps, ein akutes Abdomen durch Kolonperforation und Schmerzen. Diese Einzelfälle sind in Abbildung 5 unter "Sonstiges" aufgeführt. 8 Patienten (7,4%) waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung völlig beschwerdefrei, die Erkrankung fiel bei einer Vorsorgeuntersuchung auf. 46 Patienten (54,8%) hatten gleichzeitig mehrere der oben genannten Symptome.

Abbildung 5: Symptomatik bei Erstdiagnose des Rektumkarzinoms



Tumorstadium

Um erkrankte Patienten besser vergleichen zu können, wurde eine "Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms" entwickelt, der das jeweilige TNM-Stadium zugrunde liegt (UICC 2002: Tabelle 9, Seite 24).

47 unserer Patienten hatten bei Erstdiagnose des Rektumkarzinoms schon Fernmetastasen (UICC Stadium IV), sie wurden primär palliativ

behandelt. Von den kurativ vorbehandelten Patienten hatten 62,8% (n=27) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose regionale Lymphknotenmetastasen (UICC Stadium III), in zwölf Fällen (27,9%) waren die regionalen Lymphknoten nicht befallen (UICC Stadium 0, I oder II). 17 Patienten konnten aufgrund von unvollständigem Staging bei Erstdiagnose keinem Stadium nach UICC zugeordnet werden. Ein Patient konnte trotz UICC Stadium I bei Diagnosestellung wegen Komorbidität nicht kurativ behandelt werden. Von den vier primär palliativ behandelten Patienten, die sich in Stadium III befanden, wurde einer aufgrund von Komorbidität palliativ behandelt, in den restlichen drei Fällen lag ein lokal inoperabler Lokaltumor vor.

Tabelle 16: Stadium nach UICC (bei Erstdiagnose) der primär palliativ oder kurativ vorbehandelten Patienten

Stadium UICC	Primär palliativ (n=65)	Kurativ vorbehandelt (n=43)	Gesamt (n=108)	Prozent gesamt
0	0	1	1	0,9
I	1	5	6	5,6
II	0	6	6	5,6
III	4	27	31	28,7
IV	47	0	47	43,5
Unbekannt	13	4	17	15,7

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 23 Patienten (21,3%) ein Tumor im Stadium T1 oder T2 vor. Durch die Muscularis propria in Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Fettgewebe infiltrierte der Tumor in 48 Fällen (T3; 44,4%). Eine Perforation des viszeralen Peritoneums oder eine Organinfiltration (T4) lag in 26 Fällen vor (24,1%; Tabelle 17). Mehr als die Hälfte der Patienten (n=68) hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose schon regionale Lymphknotenmetastasen (Tabelle 17).

Tabelle 17: Primärtumor (T) und Befall regionärer Lymphknoten (N) bei palliativ behandelten Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

T	Anzahl der Patienten	Prozent
is	1	0,9
1	3	2,8
2	20	18,5
3	48	44,4
4	26	24,1
x	10	9,3

N	Anzahl der Patienten	Prozent
0	13	12,0
1	33	30,6
2	32	29,6
3	3	2,8
x	27	25

Das histologische Grading war bei 96 Patienten (88,9%) bekannt. Bei keinem Patient war der Tumor gut ausdifferenziert (G1). 69 (70,4%) hatten einen mäßig differenzierten Tumor (G2), bei 20 Patienten (18,5%) war er gering differenziert (G3; Tabelle 18).

Tabelle 18: Histologisches Grading (G) bei palliativ behandelten Patienten

Grading	Anzahl der Patienten	Prozent
G 1	0	0,0
G 2	76	70,4
G 3	20	18,5
G x	12	11,1

Tumorlokalisation

Bei 42 Patienten (38,9%) lag das Karzinom im mittleren Rektumdrittel. Karzinome des oberen bzw. unteren Rektumdrittels kamen bei 29 (26,9%) bzw. 27 Patienten (25%) vor. Bei zehn Patienten (9,3%) war die Tumorlokalisation nicht exakt dokumentiert. Das distale Tumorende lag bei Erstdiagnose im Durchschnitt bei $6,6 \pm 4,6$ cm ab ano, das proximale Tumorende bei $10,9 \pm 4,1$ cm

ab ano. Die mittlere Tumurlänge betrug $5,1 \pm 2,6$ cm. Bei zwölf Patienten (5%) war aufgrund einer Stenose keine primäre Passage mit dem Endoskop möglich.

3.3. Behandlungen

Kurativ vorbehandelte Patienten

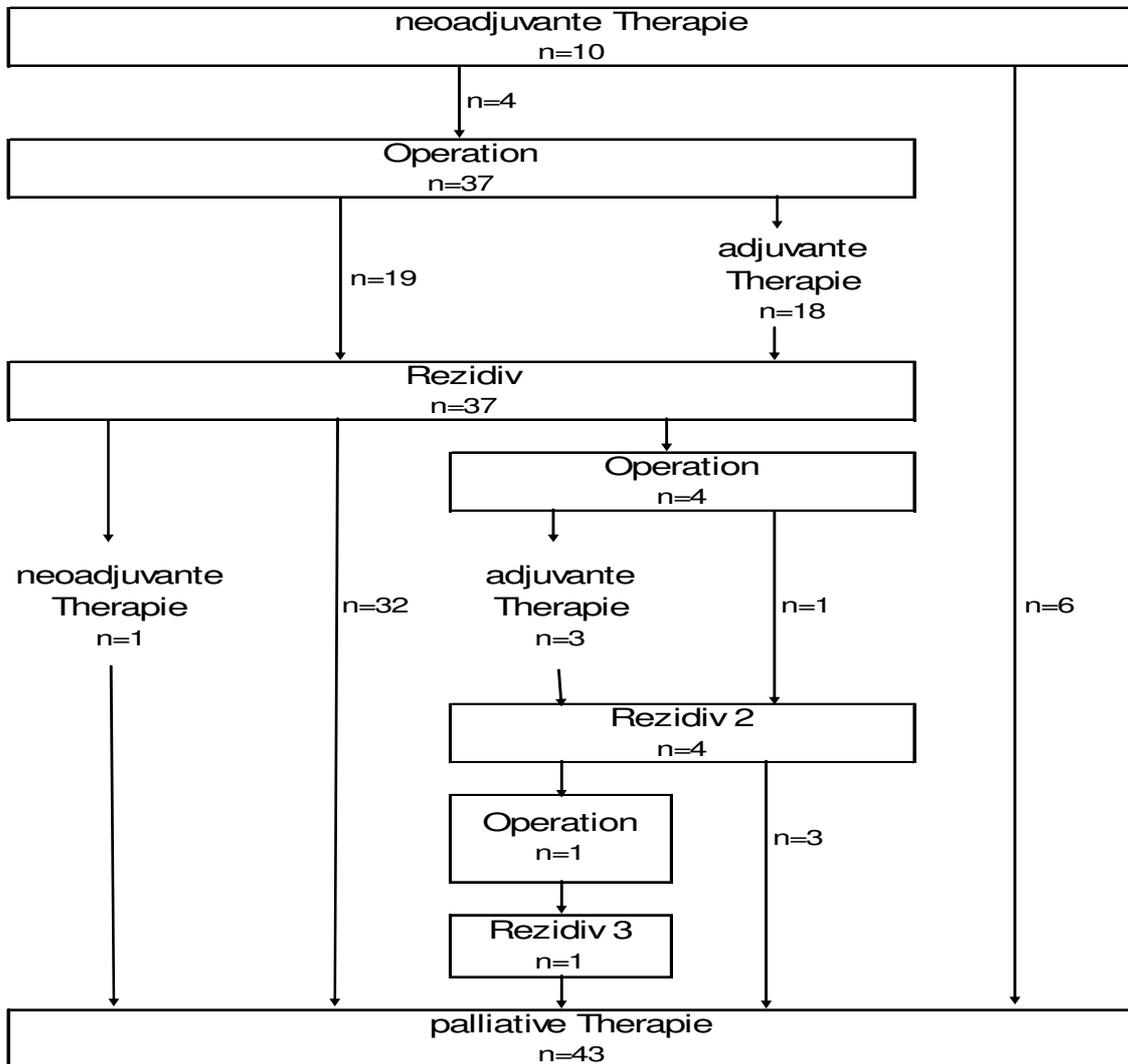
Von den 108 palliativ behandelten Patienten waren 43 (39,8%) schon kurativ vorbehandelt. 37 Patienten hatten nach vorausgegangener Operation mit kurativem Ansatz ein Rezidiv. Die Zeitspanne zwischen Operation und Rezidivdiagnose lag zwischen 3 Monaten und 10 Jahren (Mittelwert $31,1 \pm 26,3$ Monate).

Abbildung 6 stellt den Therapieverlauf der kurativ vorbehandelten Patienten dar. Bei zehn Patienten war eine neoadjuvante, bei 21 Patienten eine adjuvante Therapie durchgeführt worden. Drei dieser 21 Patienten erhielten ihre adjuvante Therapie nach einer Rezidivoperation.

Nach Diagnose des Rezidivs wurden 32 Patienten nur noch palliativ behandelt. Ein Patient wurde nach Auftreten des Rezidivs mit kurativer Intention neoadjuvant behandelt. Durch diese Therapie konnte jedoch keine vollständige Resektabilität des Tumors erreicht werden, folglich wurde auch er palliativ behandelt. Bei vier Patienten wurde das erste Tumorzidiv mit kurativem Ansatz operiert. In drei Fällen wurde zusätzlich zur Operation noch adjuvant therapiert. Alle vier Patienten bekamen ein zweites Rezidiv. Drei wurden daraufhin einer palliativen Therapie zugeführt. Bei einem Patienten wurde auch das zweite Rezidiv mit kurativer Intention operiert, er entwickelte jedoch ein drittes Rezidiv, woraufhin eine palliative Behandlung erfolgte.

Bei sechs Patienten wurde mit kurativer Intention eine neoadjuvante Therapie durchgeführt um den Lokaltumor zu verkleinern. Es wurde jedoch keine Resektabilität erreicht, sie wurden palliativ weiterbehandelt.

Abbildung 6: Therapieverlauf der mit kurativem Ansatz vorbehandelten Patienten (n=43)



Bei 30 der mit kurativem Ansatz operierten 37 Patienten war das erste Rezidiv ein Lokalrezidiv. Metastasen in der Leber traten bei elf, in der Lunge bei sechs Patienten auf. Ein Tumorbefall des Peritoneums bzw. peripherer Lymphknoten wurde in jeweils zwei Fällen diagnostiziert. Bei zwölf Patienten wurde ein Rezidiv an verschiedenen Lokalisationen festgestellt (Tabelle 19).

Tabelle 19: Erste Rezidivlokalisierung der mit kurativem Ansatz operierten Patienten (n=37)

Lokalisation Rezidiv	Anzahl der Patienten	Prozent
Lokalrezidiv	30	81,1
Leber	11	29,7
Lunge	6	16,2
Peritoneum	2	5,4
Befall von nicht-regionalen Lymphknoten	2	5,4

Die primär kurative Operation war bei 20 Patienten (54,1%) eine tiefe anteriore Rektumresektion. Eine Rektumexstirpation wurde bei zwölf Patienten durchgeführt, bei fünf Patienten war der Tumor mittels transanaler endoskopischer Mikrochirurgie (TEM) entfernt worden (Tabelle 20). 20 der 37 kurativen Operationen waren in externen Krankenhäusern durchgeführt worden.

Tabelle 20: Primäres kuratives Operationsverfahren

Primäres kuratives Operationsverfahren	Anzahl der Patienten	Prozent
Tiefe anteriore Rektumresektion	20	54,1
Rektumexstirpation	12	32,4
TEM	5	13,5

Von den 43 kurativ vorbehandelten waren insgesamt 30 Patienten (69,8%) neoadjuvant und/oder adjuvant behandelt worden. Die neoadjuvante Therapie war in allen elf Fällen eine kombinierte Radiochemotherapie. Auch bei der adjuvanten Therapie wurde die Kombination aus Radiatio und Chemotherapie in 16 von 21 Fällen angewandt. Zwei Patienten wurden neoadjuvant und adjuvant behandelt (Tabelle 21).

Tabelle 21: Neoadjuvante und adjuvante Therapie bei kurativ vorbehandelten Patienten

	Neoadjuvant	Adjuvant	Gesamt
Chemotherapie	0	4	4
Radiatio	0	1	1
Radiochemotherapie	11	16	27
Gesamt	11	21	32

Von den elf neoadjuvant behandelten Patienten hatten neun eine Energiedosis von 45 Gray erhalten, ein Patient war mit 50,4 Gray bestrahlt worden. Bei einem Patienten musste die neoadjuvante Radiochemotherapie wegen Komplikationen abgebrochen werden, er erhielt nur 10,8 Gray. Im Mittel wurde eine Dosis von $42,1 \pm 11,1$ Gray appliziert.

Bei der adjuvanten Therapie lag die applizierte Energiedosis zwischen 34 und 64 Gray. Im Mittel wurden $53,5 \pm 7,5$ Gray verabreicht.

Palliative Behandlung

Für jeden Patienten wurde erfasst, ob er eine der folgenden Behandlungen erhielt:

- palliative Operation
- palliative Chemotherapie
- palliative endoskopische Behandlung
- palliative Radiatio.

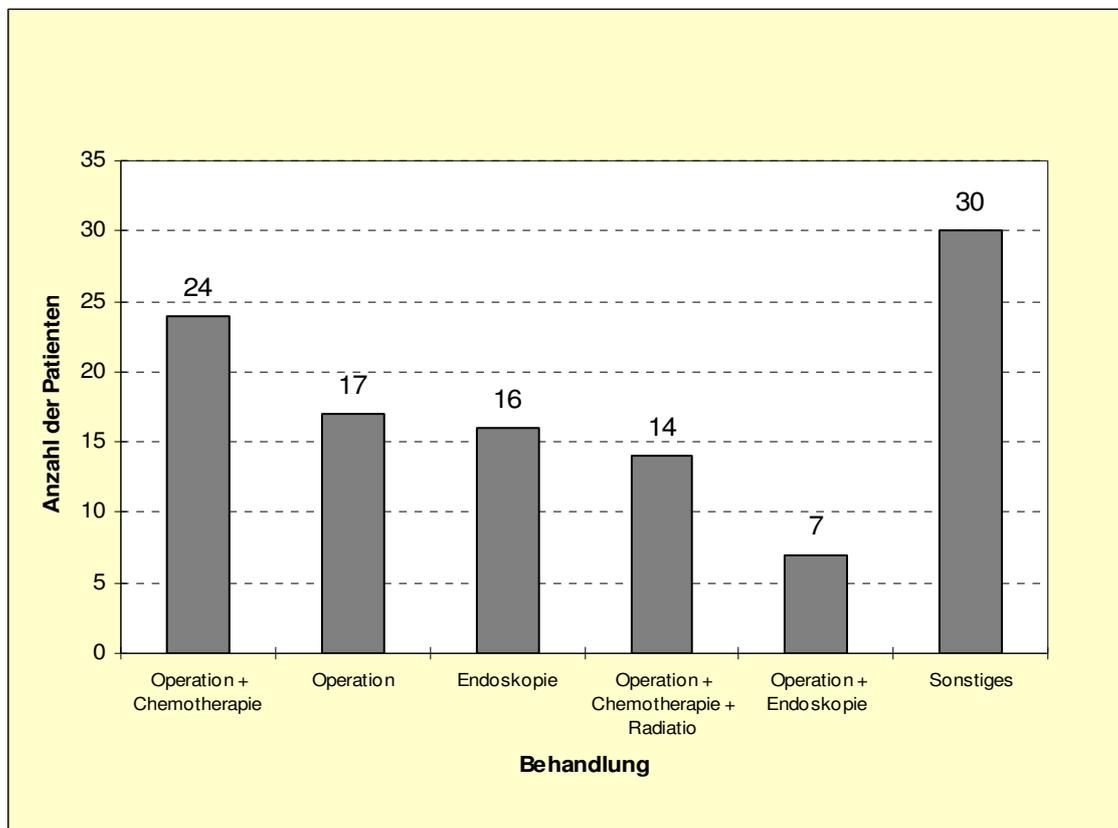
In Tabelle 22 sind die Häufigkeiten der einzelnen Behandlungskombinationen aufgelistet. 74 Patienten (68,5%) wurden palliativ operiert, 64 Patienten (59,3%) bekamen eine palliative Chemotherapie, 41 Patienten (38%) erhielten eine palliativ-endoskopische Behandlung und 23 Patienten (21,3%) wurden palliativ bestrahlt. Die Kombination von Operation und Chemotherapie war die häufigste Behandlung (n=24). Am zweithäufigsten war die alleinige Operation mit einem

Anteil von 15,7% (n=17). 16 Patienten wurden ausschließlich endoskopisch behandelt (Tabelle 22).

Tabelle 22: Palliative Behandlung aller Patienten (n=108)

Behandlung	Anzahl der Patienten	Prozent
Operation, Chemotherapie	24	22,2
Operation	17	15,7
Endoskopie	16	14,8
Operation, Chemotherapie, Radiatio	14	13,0
Operation, Endoskopie	7	6,5
Operation, Endoskopie, Chemotherapie	6	5,6
Endoskopie, Chemotherapie	6	5,6
Chemotherapie	6	5,6
Operation, Endoskopie, Chemotherapie, Radiatio	4	3,7
Chemotherapie, Radiatio	3	2,8
Endoskopie, Chemotherapie, Radiatio	1	0,9
Radiatio	1	0,9
Operation, Endoskopie, Chemo unbekannt, Radiatio unbekannt	1	0,9
Chemotherapie unbekannt	1	0,9
Operation, Chemotherapie unbekannt	1	0,9

Abbildung 7: Palliative Therapie und die Häufigkeit ihrer Anwendung



51 Patienten hatten schon bei Erstdiagnose inoperable Metastasen, ein inoperabler Lokaltumor ohne Fernmetastasen lag bei acht Patienten vor, bei sechs dieser acht Patienten wurde mit kurativer Intention eine neoadjuvante Therapie durchgeführt, durch die jedoch keine Resektabilität erreicht wurde. Bei zwölf Patienten wäre eine kurative Therapie technisch möglich gewesen, aufgrund von Komorbidität oder fortgeschrittenem Alter wurde diese jedoch nicht durchgeführt.

37 der 108 Patienten wurden nach Auftreten eines Rezidivs palliativ behandelt. Zehn dieser Patienten hatten ein isoliertes Lokalrezidiv, 19 ein Lokalrezidiv mit synchronen Fernmetastasen. Ein Rezidiv in Leber und/oder Lunge ohne gleichzeitiges Lokalrezidiv trat in sechs Fällen auf. Bei zwei Patienten wurde ein Lokalrezidiv wegen Komorbidität oder hohem Alter nicht operativ entfernt (Tabelle 23).

Tabelle 23: Ursachen der palliativen Behandlung

Primär palliative Behandlung	Anzahl der Patienten	Prozent
Metastasen	51	47,2
Inoperabler Lokaltumor	2	1,9
Alter/Komorbidität	12	11,1
kurative Vorbehandlung		
Inoperabler Lokaltumor	6	5,6
Rezidive		
Lokalrezidiv & Metastasen	19	17,6
Lokalrezidiv	10	9,3
Metastasen	6	5,6
Lokalrezidiv & Alter / Komorbidität	2	1,9

Die Indikationen für die palliative Behandlung sind in Tabelle 24 aufgeführt. Die meisten Patienten (n=83; 76,9%) wurden aufgrund eines Tumorprogresses behandelt. Bei 14 Patienten (13%) war der Behandlungsgrund eine durch den Tumor bedingte Darmpassagestörung. Diese konnte in neun Fällen endoskopisch behandelt werden. Vier Patienten erhielten ein Stoma und einem Patienten wurde nach einer erfolglosen endoskopischen Behandlung ein Stoma angelegt. Zwei Patienten litten unter analer Inkontinenz, beiden wurde ein Stoma angelegt. Bei sieben Patienten lagen mehrere der in Tabelle 24 aufgeführten Indikationen vor.

Tabelle 24: Indikationen für die palliative Behandlung

Behandlungsgrund	Anzahl der Patienten	Prozent
Tumorprogress	83	76,9
Passagestörung	14	13,0
Multiple Indikationen	7	6,5
Schmerzen	2	1,9
Anale Inkontinenz	2	1,9
Gesamt	108	100,0

Da das Ende der Behandlung nicht bei allen Patienten bekannt war, wurde zur Berechnung der Behandlungsdauer die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier angewandt. 24 Monate nach Beginn der palliativen Behandlung wurden noch 27% der Patienten behandelt. Die mediane palliative Behandlungsdauer lag bei 13,1 Monaten (0-61 Monate).

Die stationären Aufenthalte in der Allgemeinchirurgie Tübingen und, soweit eruiert, in anderen Krankenhäusern wurden erfasst und ausgewertet. Die stationäre Aufenthaltsdauer im Rahmen der palliativen Behandlung betrug zwischen 0 und 179 Tagen, durchschnittlich waren es $42 \pm 36,6$ Tage. Nach Beginn der palliativen Behandlung verbrachten die Patienten im Durchschnitt 16,5% ihrer restlichen Lebenszeit/Beobachtungszeit (Mittelwert: 544 Tage) stationär im Krankenhaus. Da die endoskopische Therapie in vielen Fällen ambulant durchgeführt wurde, wurden einige Patienten auch ausschließlich ambulant behandelt. Die mittlere Aufenthaltsdauer für die gesamte (kurative und palliative) Therapie lag bei $52,7 \pm 45,2$ Tagen (0-217 Tage). Im statistischen Vergleich zeigt sich ein signifikanter Unterschied der stationären Aufenthaltsdauer zwischen den palliativ operierten, palliativ chemotherapierten und palliativ endoskopierte Patienten (Kruskal-Wallis-Test, $p=0,03$). Insbesondere besteht ein Unterschied zwischen den operierten und endoskopierte Patienten (Mann-Whitney-Wilcoxon-Test, $p=0,008$); (Tabelle 25).

Tabelle 25: Dauer der stationären Krankenhausaufenthalte im Rahmen der Therapie

	Stationäre Aufenthaltsdauer Median (Tage)	Minimum (Tage)	Maximum (Tage)	Mediane Überlebenszeit (Tage)
Behandlungsdauer (kurativ & palliativ)	42	0	217	
Behandlungsdauer palliativ	29	0	179	
Behandlungsdauer kurativ	34,5	3	88	
Behandlung UKT Chirurgie	20	0	150	
Patienten mit palliativer Operation (Aufenthalt während palliativer Behandlung)	43	12	168	593
Patienten mit palliativer Chemotherapie (Aufenthalt während palliativer Behandlung)	29	2	179	761
Patienten mit palliativer Endoskopie (Aufenthalt während palliativer Behandlung)	23	0	168	591

3.3.1. Operationen

Insgesamt wurden 74 Patienten (68,5%) palliativ operiert. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug $64,1 \pm 14,1$ Jahre und unterschied sich somit nicht wesentlich vom Durchschnittsalter der nicht palliativ operierten Patienten ($69,0 \pm 15,5$ Jahre; t-Test: $p=0,108$). Bei 25 Patienten wurde ein Rezidiv operiert, die restlichen 49 Patienten waren nicht voroperiert. 21 Patienten (28,4%) wurden aufgrund von Komplikationen mehrere Male operiert, so dass insgesamt 107 palliative Operationen durchgeführt wurden. Bei drei Patienten, die nicht unter den 74 palliativ operierten Patienten aufgeführt sind wurden kleine Eingriffe (z.B. Anlage einer Nierenfistel) vorgenommen. In insgesamt elf Fällen wurde ein Nierenstau beseitigt. Neun dieser elf Patienten wurde eine Nierenfistel angelegt, die restlichen zwei erhielten einen Double-J-Katheter. Eine Radiofrequenz-induzierte Thermoablation von Lebermetastasen wurde bei vier Patienten durchgeführt.

Der Lokaltumor wurde, vor allem bei nicht voroperierten Patienten, häufig mittels tiefer anteriorer Rektumresektion ($n=25$) oder Rektumexstirpation ($n=20$) entfernt. Bei 13 Operationen (elf dieser Operationen wurden bei voroperierten Patienten durchgeführt) wurden der Lokaltumor oder infiltrierte Organe mittels anderer Operationsmethoden entfernt. Bei den zwei nicht voroperierten Patienten wurde eine Hemikolektomie bzw. eine Rektosigmoidresektion in

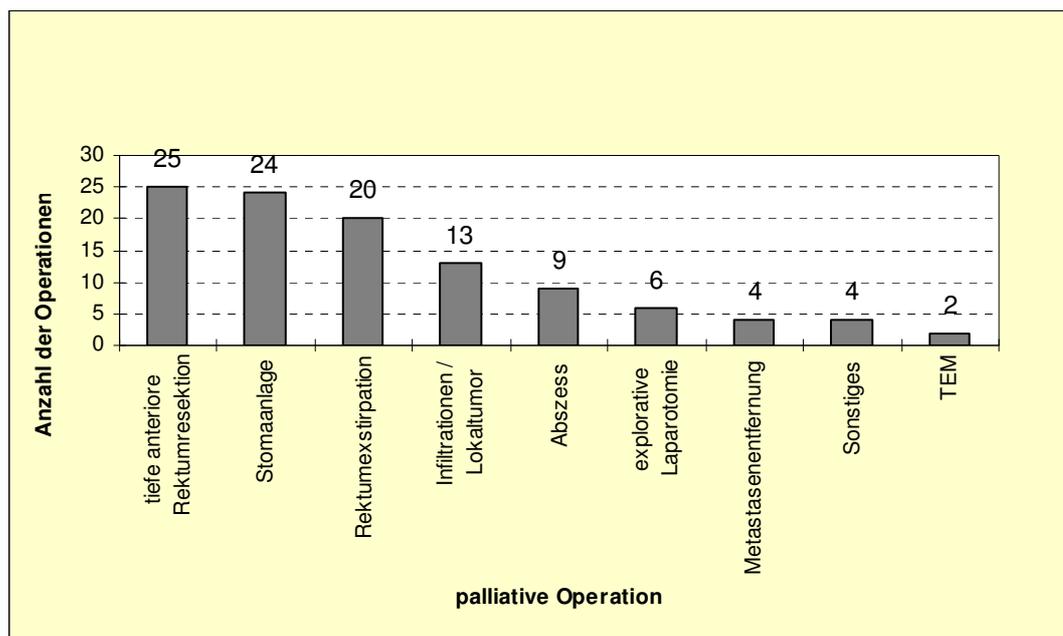
Kombination mit einer tiefen anterioren Rektumresektion durchgeführt. Bei den voroperierten Patienten erfolgte entweder eine lokale Rezidivausräumung (n=2) oder die Entfernung bzw. Teilresektion tumorinfiltrierter Organe (n=9; Blase, Vagina, Uterus, Dünndarm, Adnexen, Hautinfiltration). Bei sechs Patienten wurde ein Abszess operativ behandelt, dazu waren insgesamt neun Eingriffe nötig. Eine operative Entfernung von Metastasen wurde bei insgesamt drei Patienten durchgeführt. In einem Fall wurde eine Kleinhirnmastase, in einem weiteren mehrere Gehirnmastasen entfernt. Bei einem Patienten wurde zwei Mal eine Leberteilresektion durchgeführt (Tabelle 26, Abbildung 8).

Tabelle 26: Palliative Operationsverfahren (n=107)

	Erste palliative Operation	Weitere palliative Operationen	Gesamt
tiefe anteriore Rektumresektion	25 (33,8%)	-	25 (23,4%)
Stomaanlage	19 (25,7%)	5 (15,2%)	24 (22,4%)
Rektumexstirpation	20 (27,0%)	-	20 (18,7%)
Infiltrationen / Lokaltumor	4 (5,4%)	9 (27,3%)	13 (12,1%)
Abszess	-	9 (27,3%)	9 (8,4%)
explorative Laparotomie	3 (4,0%)	3 (9,1%)	6 (5,6%)
Metastasenentfernung	1 (1,4%)	3 (9,1%)	4 (3,7%)
Sonstiges	-	4 (12,1%)	4 (3,7%)
*TEM	2 (2,7%)	-	2 (1,9%)
Gesamt	74 (100%)	33 (100%)	107 (100%)

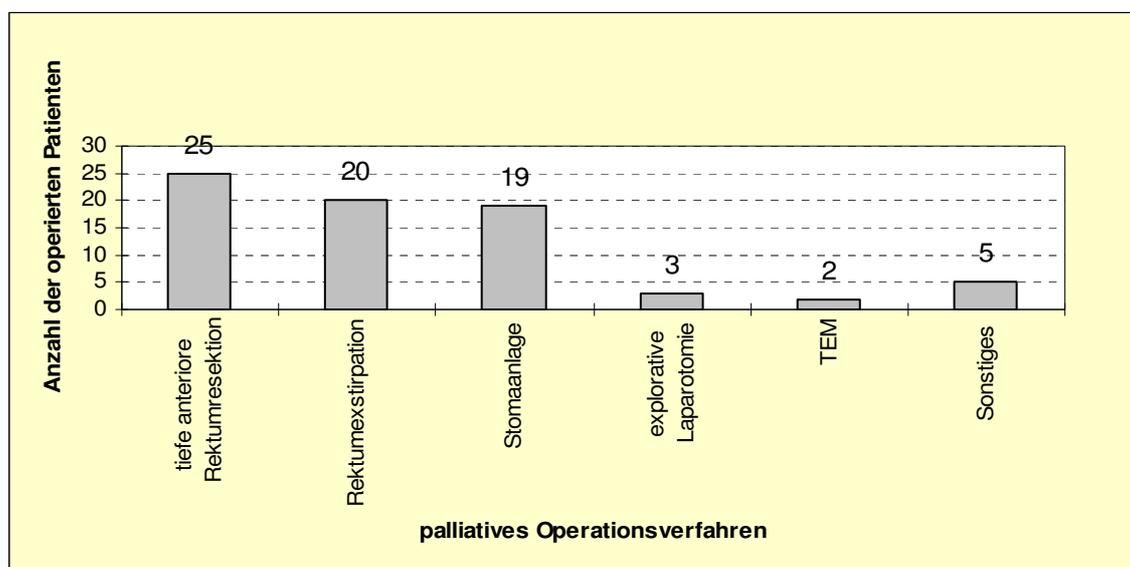
*TEM: transanale endoskopische Mikrochirurgie

Abbildung 8: Palliative Operationsverfahren (n=107)



Im Bezug auf die erste palliative Operation wurden weitere Faktoren erfasst, die nachfolgend aufgeführt sind. Die erste palliative Operation war in 25 Fällen (33,8%) eine tiefe anteriore Rektumresektion. Eine Rektumexstirpation wurde bei 20 Patienten (27%) durchgeführt, die Stomaanlage war mit 19 Eingriffen (25,7%) annähernd gleich häufig. Bei drei Patienten stellte sich intraoperativ ein inoperables Tumorleiden dar, sie wurden daher nur explorativ laparotomiert. Zwei Patienten wurden aufgrund multipler Vorerkrankungen mittels TEM palliativ operiert. Bei jeweils einem Patienten mit hochsitzendem Rektumkarzinom wurde eine Hemikolektomie bzw. eine Rektosigmoidresektion mit einer anterioren Rektumresektion kombiniert durchgeführt, bei einem weiteren Patienten wurde eine Kleinhirnmetastase entfernt. Die restlichen zwei Patienten, die in Abbildung 9 unter "Sonstiges" aufgeführt sind wurden aufgrund eines Rezidivs operiert (Exenteration, Dünndarmteilresektion).

Abbildung 9: Palliative Operationsverfahren (palliative Ersteingriffe; n=74)



Vier Patienten verstarben perioperativ (0, 21, 12, 32 Tage postoperativ). Eine 90-jährige Patientin starb noch am Tag der Operation (Ileostomaanlage) aufgrund einer massiven gastrointestinalen Blutung, die durch Mageninfiltration eines bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphoms verursacht worden war. Ein weiterer Patient verstarb 12 Tage nach TEM und zweimaliger Revisionslaparotomie durch septisches

Multiorganversagen. Bei einem Patienten musste im Ileus eine Hartmann-Operation durchgeführt werden, sein Allgemeinzustand verschlechterte sich zunehmend, so dass er 32 Tage nach dem Eingriff verstarb, die Todesursache war nicht dokumentiert. Der vierte Patient verstarb 21 Tage nach dem palliativen Eingriff aufgrund eines Leberversagens, er hatte nach einer tiefen anterioren Rektumresektion eine Anastomoseninsuffizienz mit Peritonitis entwickelt. Die verstorbenen Patienten waren im Durchschnitt $79,0 \pm 8,8$ Jahre alt. Die postoperative Mortalität betrug somit 4/74 (5,4%).

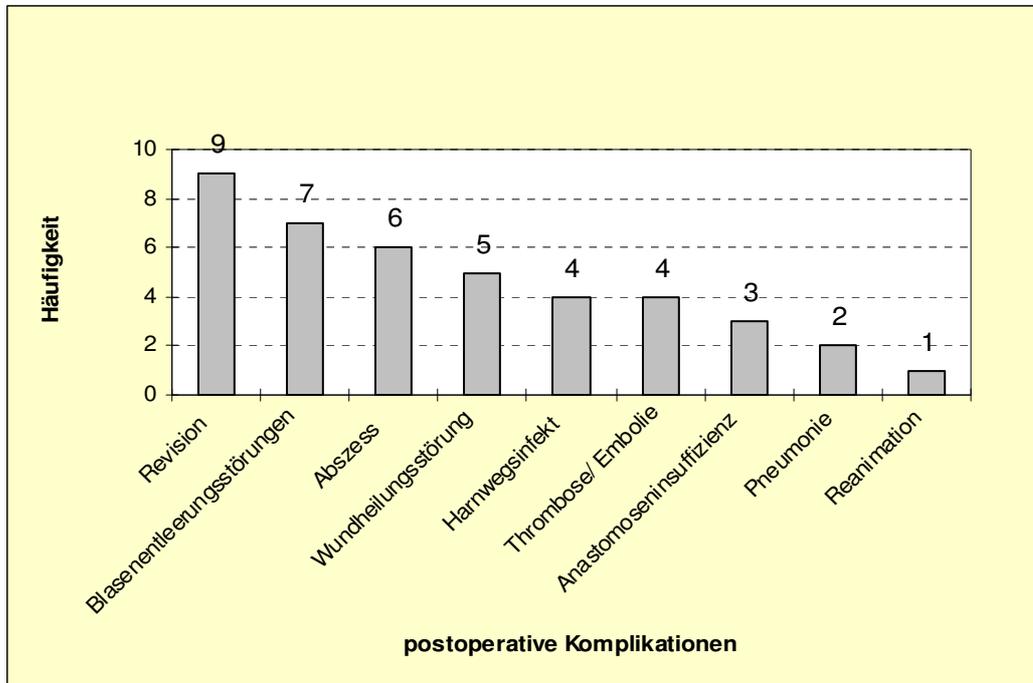
Bei 28 Patienten (37,8%) traten postoperativ insgesamt 41 Komplikationen auf (Abbildung 10). Eine Revision war bei neun Patienten nötig, Blasenentleerungsstörungen traten bei sieben Patienten auf. Zwei dieser sieben Patienten wurden erfolgreich medikamentös mit Tamsulosin/Phenoxybenzamin therapiert, vier Patienten hatten länger als sieben Tage einen Dauerkatheter, der aber noch vor der Entlassung aus dem Krankenhaus entfernt wurde. Ein Patient wurde mit Dauerkatheter aus dem Krankenhaus entlassen.

Jeweils zwei Patienten entwickelten eine tiefe Beinvenenthrombose bzw. eine Lungenembolie. Bei einem Patienten führte die Lungenembolie zu einem Herz-Kreislaufstillstand, er konnte jedoch erfolgreich reanimiert werden und lebte danach noch 9 Monate.

Weitere Komplikationen können aus Abbildung 10 entnommen werden. Mit den in Abbildung 10 aufgeführten Komplikationen ergibt sich eine postoperative Morbidität von 37,8%. Beide Patienten mit TEM, die aufgrund der Komorbidität durchgeführt wurde, hatten trotz des minimalinvasiven Vorgehens Komplikationen, was die Risikokonstellation bei beiden unterstreicht. Bei der Rektumexstirpation lag die Morbidität bei 50% (10/20), bei der alleinigen Stomaanlage bei 36,8%, (Kolostoma 37,5% (6/16), Ileostoma 33,3% (1/3)). Nach tiefer anteriorer Rektumresektion traten in 32% (8/25) der Fälle Komplikationen auf. Die explorative Laparotomie hatte keine Morbidität (n=3; 0% Morbidität). Bei allen Patienten (inkl. TAR, Rektumexstirpation etc.), die im Rahmen der ersten palliativen Operation ein Stoma erhielten (n=47) lag die

Morbidität bei 42,9% (18/42) für die Kolostomaanlage und bei 40% (2/5) für die Ileostomaanlage.

Abbildung 10: postoperative Komplikationen (erste palliative Operation, n=74)



Im Mittel lagen die palliativ operierten Patienten $22 \pm 9,8$ Tage im Krankenhaus. Mit durchschnittlich $25,4 \pm 13,5$ Tagen hatten die Patienten mit Stomaanlage die längste Aufenthaltsdauer, wobei zwischen einer alleinigen Ileostoma- oder Kolostomaanlage kein wesentlicher Unterschied in der Länge des stationären Aufenthalts bestand (Tabelle 27). Die kürzeste Aufenthaltsdauer hatten die Patienten, welche mittels transanaler endoskopischer Mikrochirurgie operiert wurden ($14 \pm 1,4$ Tage). Betrachtet man die Aufenthaltsdauer aller Patienten, die im Rahmen der palliativen Operation ein Stoma erhielten, so ergibt sich kein Unterschied zwischen der Anlage eines Kolostomas ($n=42$; 24 ± 11 Tage) und eines Ileostomas ($n=5$; $23 \pm 6,8$ Tage).

Tabelle 27: Durchschnitt (\pm Standardabweichung) der stationären Aufenthaltsdauer (in Tagen) im Rahmen der palliativen Operation

	Mittelwert	Minimum	Maximum
Alleinige Ileostomaanlage (n=3)	$25,7 \pm 5,5$	22	32
Alleinige Kolostomaanlage (n=16)	$25,4 \pm 14,7$	12	73
Rektumexstirpation (n=20)	$24,3 \pm 8,9$	15	44
Sonstiges* (n=5)	$21,5 \pm 5,7$	13	25
Expl. Laparotomie (n=3)	$20,3 \pm 15,6$	6	37
TAR* (n=25)	$18,7 \pm 6,2$	12	38
TEM* (n=2)	$14 \pm 1,4$	13	15
Gesamt (n=74)	$22 \pm 9,8$	6	73

*Sonstiges: Entfernung Kleinhirnmastase, Hemikolektomie, Exenteration, Rektosigmoidresektion, Dünndarmteilresektion

TAR: tiefe anteriore Rektumresektion

TEM: transanale endoskopische Mikrochirurgie

Die meisten der operierten Patienten ($n=50$; 67,6%) wurden zusätzlich chemotherapiert und/oder bestrahlt. Bei einer Patientin ist unbekannt, ob sie postoperativ noch eine weitere Therapie erhielt.

Vier Patienten wurden nur präoperativ, 34 nur postoperativ zusätzlich behandelt. Zwölf Patienten erhielten jeweils vor und nach der Operation zusätzliche Therapien (Radiatio und/oder Chemotherapie).

Bei der neoadjuvanten Radiochemotherapie ($n=11$) wurde bei sieben der elf Patienten keine vollständige Resektabilität erreicht. 46 von 74 palliativ operierten Patienten (62,2%) bekamen nach der palliativen Operation noch eine palliative Chemotherapie, in 15 Fällen war diese mit einer Bestrahlung

kombiniert (Tabelle 28). Bei 50 von 74 palliativ operierten Patienten (67,6%) wurden insgesamt 62 zusätzliche Therapien durchgeführt.

Tabelle 28: Patienten mit palliativer Operation und zusätzlicher Chemotherapie und/oder Radiatio

	Präoperative Therapie	Postoperative Therapie	Gesamt
Chemotherapie	4	31	35
Radiochemotherapie	11	15	26
Radiatio	1	0	1
Gesamt	16	46	62

Insgesamt erhielten 52 Patienten im Rahmen der palliativen Behandlung ein Stoma. In 47 Fällen wurde es während der ersten palliativen Operation angelegt, die restlichen fünf Patienten bekamen ihren Anus praeter im Verlauf der Therapie. Am häufigsten (78,8%) war das endständige Kolostoma (Tabelle 29).

Tabelle 29: Stomaanlage bei palliativer Operation

Stomaart	Anzahl der Patienten	Prozent
Ileostoma endständig	1	1,9
Kolostoma endständig	41	78,8
Loop-Ileostoma	5	9,6
Loop-Kolostoma	5	9,6

3.3.2. Endoskopie

Die ausschließlich endoskopische Therapie wurde vor allem bei älteren, multimorbiden Patienten angewandt. Insgesamt wurde bei 41 Patienten eine palliativ endoskopische Behandlung durchgeführt. Der Altersdurchschnitt dieser Behandlungsgruppe lag bei $73,5 \pm 12,7$ Jahren. Die nicht palliativ endoskopisch behandelten Patienten waren im Mittel $60,8 \pm 13,6$ Jahre alt. Dieser Altersunterschied war statistisch signifikant (t-Test: $p < 0,001$).

Tabelle 30 zeigt, dass 39% ($n=16$) der endoskopisch behandelten Patienten ausschließlich endoskopisch behandelt wurden, bei 25 Patienten (61%) wurden zusätzlich zur palliativen Endoskopie noch andere Therapien durchgeführt. 18 Patienten wurden zusätzlich zur endoskopischen Therapie palliativ operiert. Zehn dieser Patienten wurden vor und sieben nach der

Operation endoskopisch behandelt. Bei einem Patienten wurde jeweils vor und nach der Operation eine endoskopische Therapie durchgeführt.

Tabelle 30: Zusätzliche Behandlungen zur palliativen Endoskopie

Behandlung	Anzahl der Patienten	Prozent
Endoskopie	16	39,0
Endoskopie & Operation	7	17,1
Endoskopie & Chemotherapie	6	14,6
Endoskopie & Radiatio & Chemotherapie	1	2,4
Endoskopie & Operation & Chemotherapie	6	14,6
Endoskopie & Operation & Chemotherapie & Radiatio	4	9,8
Endoskopie & Operation, weitere Behandlung unbekannt	1	2,4
Gesamt	41	100,0

Bei den 41 Patienten waren insgesamt 170 endoskopische Behandlungen nötig. Pro Patient wurden zwischen einer und 18 Sitzungen durchgeführt, im Durchschnitt waren dies $4,1 \pm 4,2$ Behandlungen pro Patient. Die Anzahl der Sitzungen kann aus Tabelle 31 entnommen werden.

Tabelle 31: Anzahl der endoskopischen Behandlungen

Anzahl der endoskopischen Behandlungen	Anzahl Patienten	Anzahl der Sitzungen (Diagnostik & Therapie)	Anzahl Patienten
1	12	1	9
2	10	2	9
3	5	3	5
4-10	10	4-10	12
>10	4	>10	6

Die längste endoskopische Behandlung erstreckte sich über einen Zeitraum von 42 Monaten (1262 Tage). Der Patient hatte in dieser Zeit 16 therapeutische und zwei diagnostische Sitzungen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug $157,7 \pm 248,4$ Tage. Bei den Patienten mit mehr als einer Therapiesitzung erfolgte durchschnittlich alle 26 Tage eine Behandlung.

In Tübingen wird die APC-Therapie der Lasertherapie aufgrund der geringeren Komplikationsrate vorgezogen. Im Verlauf der Therapie wurde bei 90,2% der endoskopisch behandelten Patienten eine APC-Therapie durchgeführt (Tabelle 32). Sechs Patienten erhielten einen Stent, bei einem Patienten musste dieser aufgrund von Komplikationen in einer der folgenden

Sitzungen wieder entfernt werden. Weitere Verfahren zeigt Tabelle 32. Bei 16 Patienten wurden mehrere Therapieverfahren angewandt.

Tabelle 32: Häufigkeit der Therapieverfahren bei der palliativ endoskopischen Behandlung

Therapie	Anzahl der Patienten
APC	37
Entlastungssonde	10
Dilatation	8
Stent	6

3.3.3. Chemotherapie

Insgesamt erhielten 64 Patienten (59,3%) eine palliative Chemotherapie, sie wurde vor allem bei jüngeren Patienten durchgeführt. Der Altersdurchschnitt dieser Behandlungsgruppe betrug $58,0 \pm 11,0$ Jahre, nicht chemotherapierte Patienten waren im Mittel $77,1 \pm 12,3$ Jahre alt. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant (t-Test: $p < 0,0001$). Der älteste Patient, der eine Chemotherapie erhielt, war 76 Jahre alt.

Tabelle 33 zeigt, dass 59,4% der 64 Patienten mehr als eine Chemotherapie erhalten haben. Insgesamt wurden 134 Chemotherapien verabreicht.

Tabelle 33: Anzahl der palliativen Chemotherapien pro Patient

Anzahl der Chemotherapien	Anzahl der Patienten	Prozent
1	26	40,6
2	17	26,6
3	13	20,3
4	5	7,8
5	3	4,7

Die Zeitspanne zwischen Beginn der ersten und Ende der letzten Chemotherapie liegt zwischen 17 und 1260 Tagen. Im Mittel wurden die Patienten über einen Zeitraum von $415,2 \pm 322,0$ Tage behandelt.

Die am Häufigsten durchgeführte Therapie war die Standardtherapie aus 5-Fluorouracil (5 FU) und Folinsäure (Tabelle 34). Bei 48,3% bestand die erste palliative Chemotherapie aus dieser Kombination. Die neueren Chemotherapeutika Oxaliplatin und Irinotecan wurden kombiniert mit 5 FU und Folinsäure in insgesamt 29,9% der Fälle angewandt.

Tabelle 34: Chemotherapieschemata und die Häufigkeit ihrer Anwendungen

Chemotherapieschema	Anzahl der Anwendungen	Anteil an den gesamten Chemotherapien (Prozent)
5 FU	6	4,5
5 FU, Folinsäure	38	28,4
5 FU, Folinsäure, Irinotecan	22	16,4
5 FU, Folinsäure, Oxaliplatin	18	13,4
Irinotecan	7	5,2
Irinotecan, Oxaliplatin	7	5,2
Sonstiges	30	22,4
Unbekannt	6	4,5

Bei 22 der 127 in Tabelle 34 aufgeführten Chemotherapien sind Komplikationen bekannt. Die Häufigsten waren Diarrhöe und Blutbilddepression.

46 der 64 Patienten (71,9%) erhielten die Chemotherapie über ein Portsystem. Insgesamt wurde bei 49 Patienten ein Portsystem implantiert. Drei dieser Patienten haben nach der Portanlage jedoch keine Chemotherapie mehr erhalten. In vier Fällen musste das Portsystem wieder entfernt werden, bei drei Patienten war der Grund für die Explantation ein Verschluss, dem vierten Patient wurde der Port aufgrund einer Lungenembolie entfernt.

3.3.4. Radiatio

23 Patienten (21,3%) wurden palliativ bestrahlt. Bis auf eine Ausnahme wurde bei allen Patienten zusätzlich noch eine Chemotherapie durchgeführt. In 16 der 23 Fälle wurde ein Lokalrezidiv bestrahlt. Das Durchschnittsalter der bestrahlten Patienten lag bei $59,6 \pm 8,8$ Jahren, während das der nicht bestrahlten Patienten bei $67,1 \pm 15,5$ Jahren lag. Dieser Altersunterschied war statistisch signifikant (t-Test: $p=0,0038$).

Aus Tabelle 35 kann entnommen werden, dass bei insgesamt 19 Patienten der Lokaltumor oder Infiltrationen des Lokaltumors bestrahlt wurden. Sechs dieser Patienten wurden vor, acht nach palliativer Operation bestrahlt. Die restlichen fünf Patienten wurden nicht operiert. Bei der regionalen Tumorbestrahlung wurde eine mittlere Energiedosis von $41,9 \pm 9,3$ Gray verabreicht. 52,6% ($n=10$) dieser regional bestrahlten Patienten waren im Tumorgebiet schon vorbestrahlt. Bei einer Patientin war 18 Jahre zuvor ein

Korpuskarzinom bestrahlt worden, die restlichen neun Patienten waren im Rahmen ihrer kurativen Therapie mit durchschnittlich $51,1 \pm 7,3$ Gray adjuvant oder neoadjuvant bestrahlt worden.

Fernmetastasen wurden bei insgesamt vier Patienten bestrahlt. Bei einem Patienten wurden Knochen-, bei einem weiteren Gehirnmastasen bestrahlt. Zwei Patienten wurden aufgrund von Knochen- und Gehirnmastasen behandelt. Die Gehirnmastasen wurden im Mittel mit $33,3 \pm 5,8$ Gray, die Knochenmetastasen mit $21 \pm 13,5$ Gray bestrahlt.

Tabelle 35: Bestrahlungsfelder bei palliativer Radiatio

	Anzahl der Patienten	Mittlere Energiedosis (Gray)
Lokaltumor und regionale Abflussgebiete (Radiatio vor palliativer Operation)	6	$42,7 \pm 5,1$
Lokaltumor und regionale Abflussgebiete (Keine palliative Operation)	4	$34,1 \pm 12,7$
Lokales Tumorgebiet (Radiatio nach palliativer Operation)	7	$43,2 \pm 6,1$
Becken, Peniswurzel (keine palliative Operation)	1	unbekannt
Hintere Hälfte kleines Becken wegen Infiltration Os sacrum (nach pall. Operation)	1	60
Gehirn (nach operativer Gehirnmastasenentfernung)	1	40
Gehirn und Knochenmetastasen (nach operativer Gehirnmastasenentfernung)	1	Gehirn 30; Knochen 8
Gehirn und Knochenmetastasen (keine operative Gehirnmastasenentfernung)	1	Gehirn 30; Knochen 20
Knochenmetastasen	1	35

Die Radiatio dauerte bei den meisten Patienten einen Monat, nur drei Patienten wurden länger bestrahlt.

Sechs der 19 am Lokaltumor behandelten Patienten wurden in Hyperthermie bestrahlt. Bei drei Patienten wurde die Bestrahlung in After-Loading Technik durchgeführt.

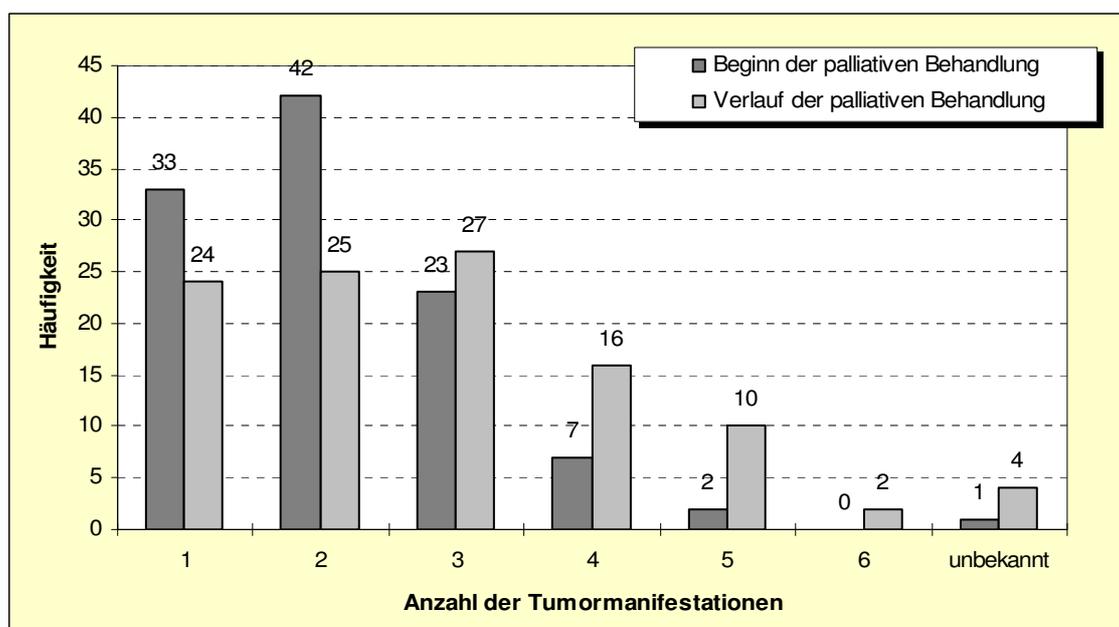
Komplikationen traten bei insgesamt sieben Patienten (30,4%) auf. Ein Patient musste die Bestrahlung wegen rezidivierender Abszesse nach 15 Tagen abbrechen. Bei zwei Patienten wurde noch eine zweite Radiatio durchgeführt, bei einem der beiden musste sie jedoch nach zwei Sitzungen aufgrund einer Katheterdislokation abgebrochen werden.

3.4. Metastasen

Für jeden Patienten wurde die Anzahl der Tumormanifestationen zu Beginn und im Verlauf der palliativen Behandlung erfasst. Als Tumormanifestation wurden der Lokaltumor und eventuelle Fernmetastasen gewertet. Mehrere Metastasen in einem Organ gingen als eine Tumormanifestation in die Auswertung ein. Die Anzahl der Tumormanifestationen im Verlauf erfasst alle jemals vorhandenen Metastasen.

Aus Abbildung 11 kann entnommen werden, dass zu Beginn der palliativen Behandlung bei 32 Patienten (29,6%) mehr als zwei Tumormanifestationen vorlagen, im gesamten Behandlungsverlauf waren es 55 Patienten (50,1%) mit mehr als zwei Tumormanifestationen.

Abbildung 11: Anzahl der Tumormanifestationen zu Beginn der palliativen Behandlung



Zu Beginn der palliativen Behandlung waren bei 76 Patienten Fernmetastasen vorhanden, wobei nicht in allen Fällen auch gleichzeitig ein Lokaltumor vorlag (bei isolierten Metastasen in Leber und/oder Lunge). Im Verlauf lagen bei insgesamt 83 Patienten Fernmetastasen vor. 31 Patienten (28,7%) hatten zu Beginn der palliativen Behandlung keine Fernmetastasen, zehn von ihnen entwickelten im Verlauf noch Metastasen, so dass am Ende nur noch 19,4% der Patienten frei von Metastasen waren.

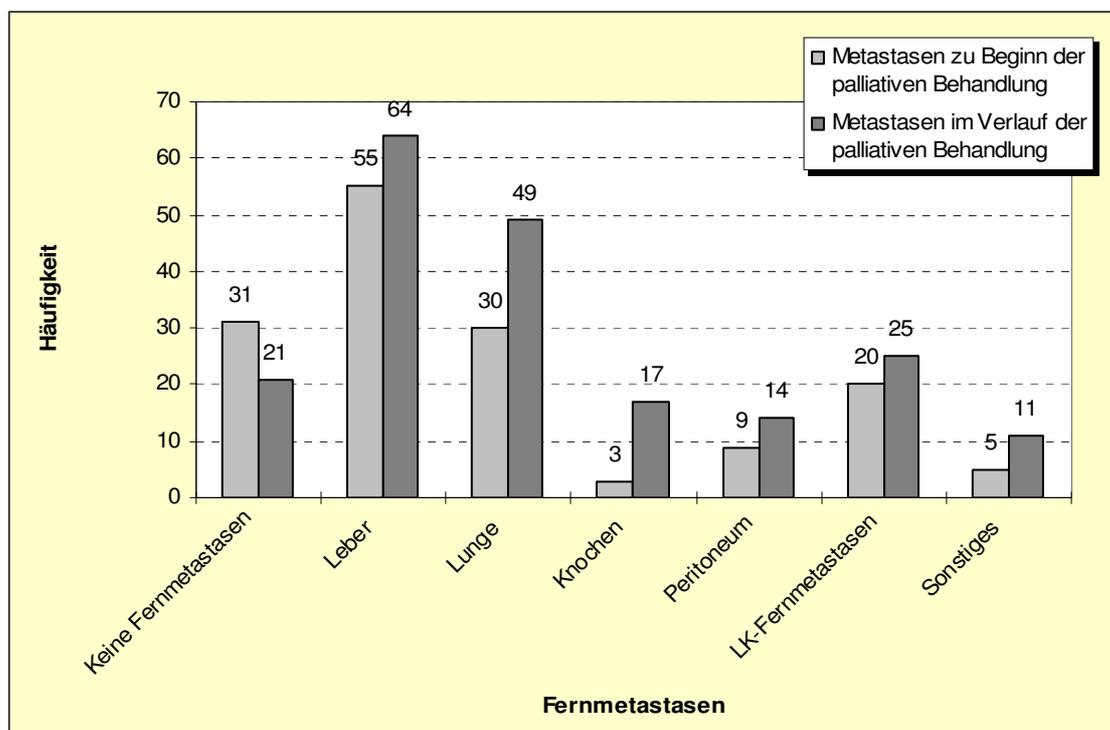
Mehr als die Hälfte (50,9%;n=55) der Patienten hatten zu Beginn der palliativen Behandlung schon Lebermetastasen. Lungenmetastasen waren bei 30 Patienten vorhanden (Tabelle 36).

Die in Tabelle 36 unter "Sonstige" aufgeführte Metastasen waren zu Beginn der palliativen Behandlung in Ovarien, Nieren, Vagina und Milz lokalisiert. Ein Patient hatte Abtropfmetastasen im Peritonealraum. Im Verlauf entwickelten vier Patienten Gehirnmetastasen. Bei je einem Patienten waren das Stoma, M. iliopsoas und Schamlippe befallen.

Tabelle 36: Metastasen zu Beginn und im Verlauf der palliativen Behandlung

	Metastasen zu Beginn der palliativen Behandlung	Prozent	Metastasen im Verlauf der palliativen Behandlung	Prozent
Keine	31	28,7	21	19,4
Leber	55	50,9	64	59,3
Lunge	30	27,8	49	45,4
Knochen	3	2,8	17	15,7
Peritoneum	9	8,3	14	13
Lymphknoten-fernmastasen	20	18,5	25	23,1
Sonstige	5	4,6	11	10,2
Unbekannt	1	0,9	4	3,7

Abbildung 12: Metastasen zu Beginn und im Verlauf der palliativen Behandlung



55 Patienten hatten zu Beginn der palliativen Behandlung Lebermetastasen. Bei 56,4% (n=31) dieser Patienten waren mehr als fünf (multiple) Lebermetastasen vorhanden, einzelne Metastasen (1-5) lagen bei 19 Patienten (34,5%) vor. Die Anzahl der Leber- und Lungenmetastasen zu Beginn und im Verlauf der palliativen Behandlung zeigt Tabelle 37.

Tabelle 37: Anzahl der Leber- und Lungenmetastasen zu Beginn und im Verlauf der palliativen Behandlung

Anzahl der Metastasen	Leber Beginn	Leber Verlauf	Lunge Beginn	Lunge Verlauf
Einzelne Metastasen (1-5)	19	10	10	10
Multiple Metastasen (>5)	31	24	16	17
Anzahl unbekannt	5	30	4	22

3.5. Tumormarker und Tumorprogress

Die Tumormarker CEA und CA 19-9 wurden erfasst. Die zu Beginn der palliativen Behandlung gemessenen Werte wurden dokumentiert, ebenso wurde der letzte gemessene Wert erfasst.

Der CEA-Wert stieg im Verlauf der palliativen Behandlung im Median von 18 µg/l auf 33,2 µg/l. Der höchste gemessene CEA- Wert lag bei 20600 µg/l. Die gemessenen CA 19-9 Werte lagen zwischen 0 und 17300 kU/l. Im Median stiegen sie im Verlauf der Behandlung von 26,5 kU/l auf 41,1 kU/l.

Bei 49 Patienten war während der palliativen Behandlung in den Krankenakten ein Tumorprogress dokumentiert. Bei den meisten Patienten (n=34) betraf dieser Progress den Lokaltumor. Weitere Lokalisationen mit progredientem Tumorbefall zeigt Tabelle 38. Bei 21 Patienten betraf der Progress gleichzeitig mehrere Tumormanifestationen.

Tabelle 38: Lokalisation Tumorprogress

Tumorprogress	Anzahl der Patienten
Lokal	34
Leber	22
Lunge	19
Knochen	4
Lymphknoten	2
Peritoneum	1
Sonstiges	2

53 Patienten entwickelten aufgrund der Tumorerkrankung insgesamt 88 Komplikationen. Bei 18 Patienten trat im Verlauf der Erkrankung ein Subileus oder Ileus auf. Durch die Ausdehnung des Lokaltumors im Becken wurde bei 15 Patienten ein Harnstau verursacht. Knochenmetastasen oder Infiltrationen des Lokaltumors in den benachbarten Knochen verursachten bei fünf Patienten Osteolysen oder pathologische Knochenfrakturen. Infolge von Gehirnetastasen bzw. Knochenmetastasen traten bei zwei Patienten Lähmungen auf (Hemiparese und Querschnittssymptomatik). Ein Patient litt unter einer paraneoplastischen Polyarthritits. Weitere Komplikationen und ihre Häufigkeiten zeigt Tabelle 39.

Tabelle 39: Komplikationen durch die Tumorerkrankung

Komplikationen	Anzahl der Patienten
Ileus/ Subileus	18
Harnstau	15
Anämie	13
Fistelbildung	10
Abszessbildung, Infektion	7
Anale Inkontinenz	5
Pathologische Fraktur/Osteolyse	5
Lähmungen	2
Sonstige Komplikationen	13

3.6. Überleben

Die Befragung der Hausärzte erfolgte im Durchschnitt $39,0 \pm 16,9$ Monate (4-64 Monate) nach Beginn der palliativen Behandlung. Zu diesem Zeitpunkt waren 83 Patienten bereits verstorben, 24 Patienten waren noch am Leben. Ein Patient war ins Ausland verzogen, über ihn liegt keine Information vor.

Der jüngste Patient verstarb im Alter von 37 Jahren, der älteste mit 96 Jahren. Die 83 verstorbenen Patienten wurden im Mittel $68,3 \pm 15,3$ Jahre alt.

Ein Patient verstarb noch am Tag der palliativen Operation. Ein weiterer war 60 Monate nach Beginn der palliativen Behandlung trotz Lebermetastasen immer noch am Leben. Berechnet man die Überlebenszeit nach Beginn der palliativen Behandlung, so ergibt sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 63,7%. Die mediane Überlebenszeit lag bei 19,5 Monaten (Tabelle 40). Im Durchschnitt lebten die Patienten nach Beginn der palliativen Behandlung noch $21,4 \pm 1,7$ Monate.

Abbildung 13: Überleben aller Patienten nach Beginn der palliativen Behandlung

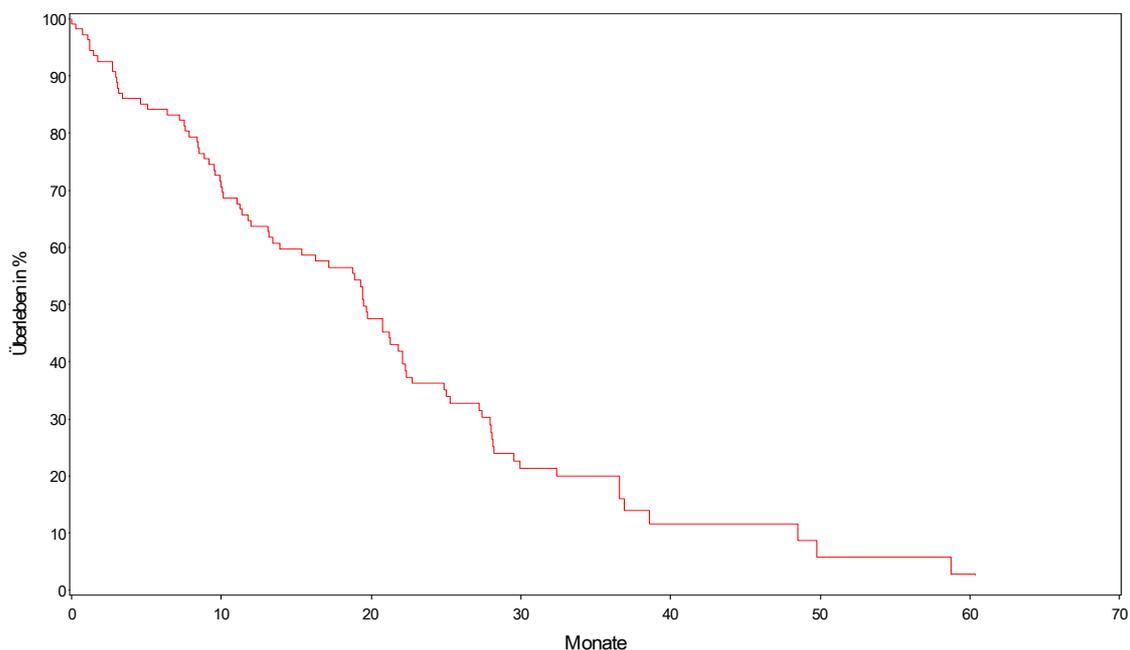


Tabelle 40: Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung

Überlebenszeit (Monate)	Überleben in Prozent ±Standardabweichung
1	97,2±1,6
6	84,1±3,5
12	63,7±4,7
18	56,5±4,9
24	36,2±5,0
36	20,0±4,3
48	11,7±4,1
60	2,9±2,7
Mittlere Überlebenszeit (Monate)	21,4±1,7
Mediane Überlebenszeit (Monate)	19,5

Abbildung 14 zeigt das Überleben nach Erstdiagnose des Rektumkarzinoms. Fünf Jahre nach Diagnose der Erkrankung waren noch 25% der Patienten am Leben. Die mediane Überlebenszeit betrug 28 Monate. Die mittlere Überlebensdauer lag bei $38,4 \pm 4,0$ Monaten.

Abbildung 14: Überleben aller Patienten nach Erstdiagnose des Rektumkarzinoms

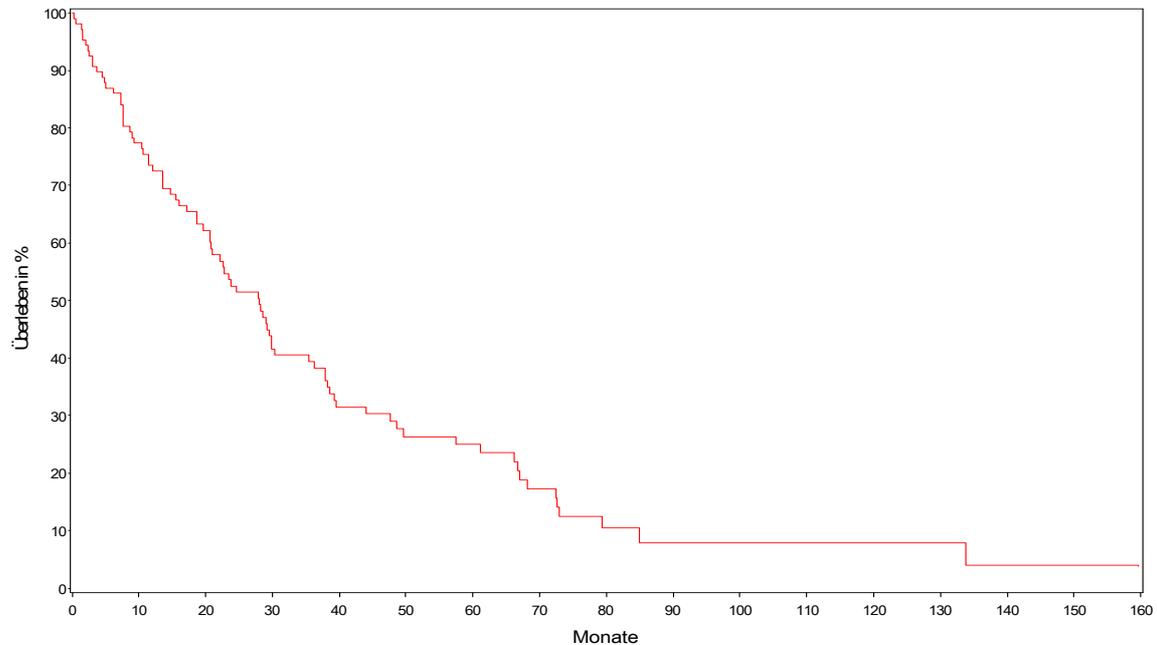


Tabelle 41: Überleben nach Erstdiagnose des Rektumkarzinoms

Überlebenszeit (Monate)	Überleben in Prozent \pm Standardabweichung
1	98,1 \pm 1,3
12	73,5 \pm 4,3
24	52,6 \pm 5,0
36	39,4 \pm 5,0
60	25,0 \pm 4,6
120	7,8 \pm 3,6
Mittlere Überlebenszeit (Monate)	38,4\pm4,0
Mediane Überlebenszeit (Monate)	28,0

3.6.1. Einfluss der palliativen Chemotherapie auf das Überleben

Die Durchführung einer palliativen Chemotherapie hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung ($p < 0.0001$).

Patienten, die palliativ chemotherapiert wurden ($n=64$), hatten eine mediane Überlebenszeit von 761 Tagen. Die mediane Überlebenszeit von Patienten, die keine palliative Chemotherapie erhalten haben ($n=41$), betrug 291 Tage (Tabelle 42). Daraus ergab sich für die Durchführung einer palliativen Chemotherapie ein medianer Überlebenszeitgewinn von 470 Tagen (1,3 Jahre). Wie man aus Tabelle 42 und Abbildung 15 entnehmen kann, war die 1-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit palliativer Chemotherapie mit 81,9% mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten, die keine palliative Chemotherapie erhalten haben (1-Jahres-Überlebensrate 40,1%).

Abbildung 15: Einfluß der palliativen Chemotherapie auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung

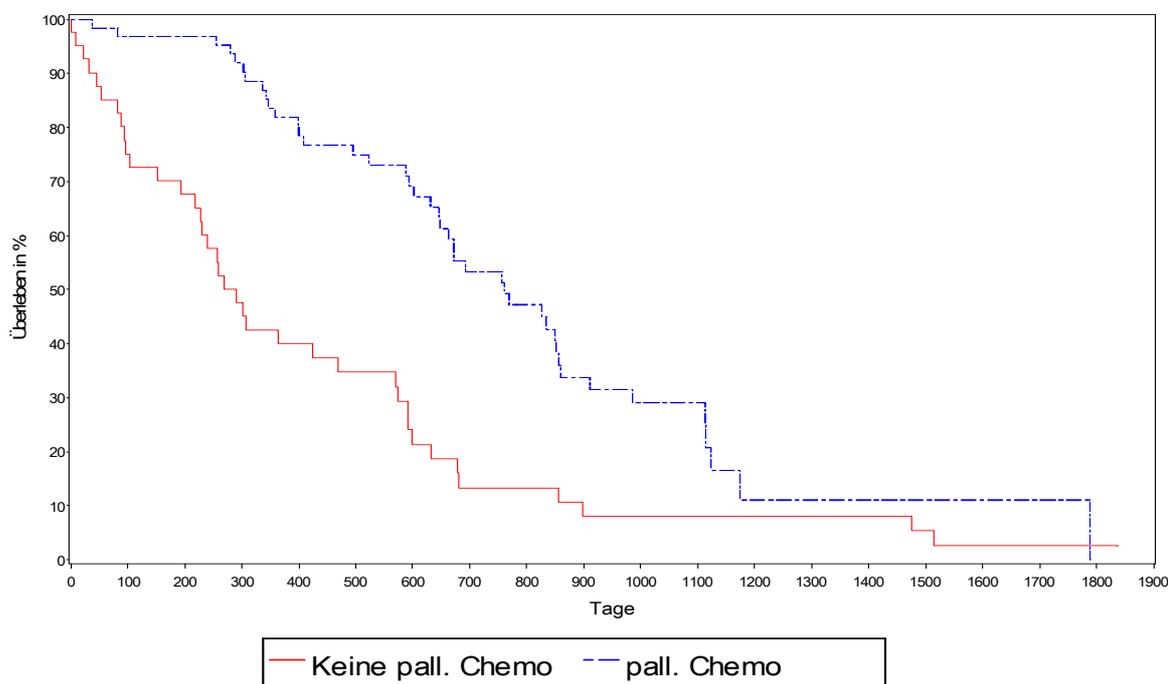


Tabelle 42: Überleben mit und ohne palliative Chemotherapie (Überlebenszeit nach Beginn der palliativen Behandlung)

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung	
Jahre	Tage	Keine Chemotherapie (n=41)	Chemotherapie (n=64)
0,08	30	92,6±4,1	100,0±0,0
0,5	182,5	70,1±7,2	96,9±2,2
1	365	40,1±7,8	81,9±5,0
1,5	547,5	34,7±7,6	73,1±5,8
2	730	13,4±5,5	53,3±6,8
5	1825	2,7±2,6	0,0±0,0
Mittlere Überlebenszeit (Tage)		420,8±64,7	821,6±68,3
Mediane Überlebenszeit (Tage)		291	761

Die mit Chemotherapie behandelten Patienten waren im Durchschnitt 19 Jahre jünger als Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben (58 versus 77 Jahre; Tabelle 43). In der Chemotherapiegruppe lag der Männeranteil bei 73,4%, während in der Gruppe "Keine Chemotherapie" die Mehrzahl der Patienten (53,7%) weiblich war. Beim Tumorgrading und BMI lagen keine wesentlichen Unterschiede vor (Tabelle 43).

Tabelle 43: Alter, Geschlecht, Grading und BMI der Patienten mit bzw. ohne palliative Chemotherapie

	Keine palliative Chemotherapie (n=41)		Palliative Chemotherapie (n=64)		Gesamtes Kollektiv (n=108)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Durchschnittsalter (Jahre) ±Standardabweichung	77,1 ±12,3		58,0 ±11,0		65,6 ±14,6	
Altersmedian (Jahre)	81		60		64	
Männlich	19	46,3	47	73,4	68	63,0
Weiblich	22	53,7	17	26,6	40	37,0
G2	27	65,9	48	75,0	76	70,4
G3	7	17,1	12	18,8	20	18,5
G nicht bekannt	7	17,1	4	6,3	12	11,1
BMI Durchschnitt (kg/m ²) ±Standardabweichung	25,0 ±6,1		24,7 ±3,9		24,7 ±4,6	
BMI Median (kg/m ²)	23,6		25,1		24,8	

3.6.2. Einfluss des Tumorgradings auf das Überleben

Patienten mit mäßig ausdifferenziertem Tumor hatten eine wesentlich günstigere Prognose, als solche mit schlecht differenzierten Karzinomzellen ($p < 0,0001$).

Die 76 Patienten mit G2 Tumor überlebten nach Beginn der palliativen Behandlung median noch 647 Tage, während die 20 Patienten mit schlecht differenziertem Tumor (G3) nur 298 Tage überlebten.

Die 1-Jahres-Überlebensrate lag mit einem G2 Tumor bei 72,6%, während sie mit einem G3 Tumor nur 32,5% betrug (Tabelle 44).

Abbildung 16: Einfluss der histologischen Differenzierung (Grading) des Tumorgewebes auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung

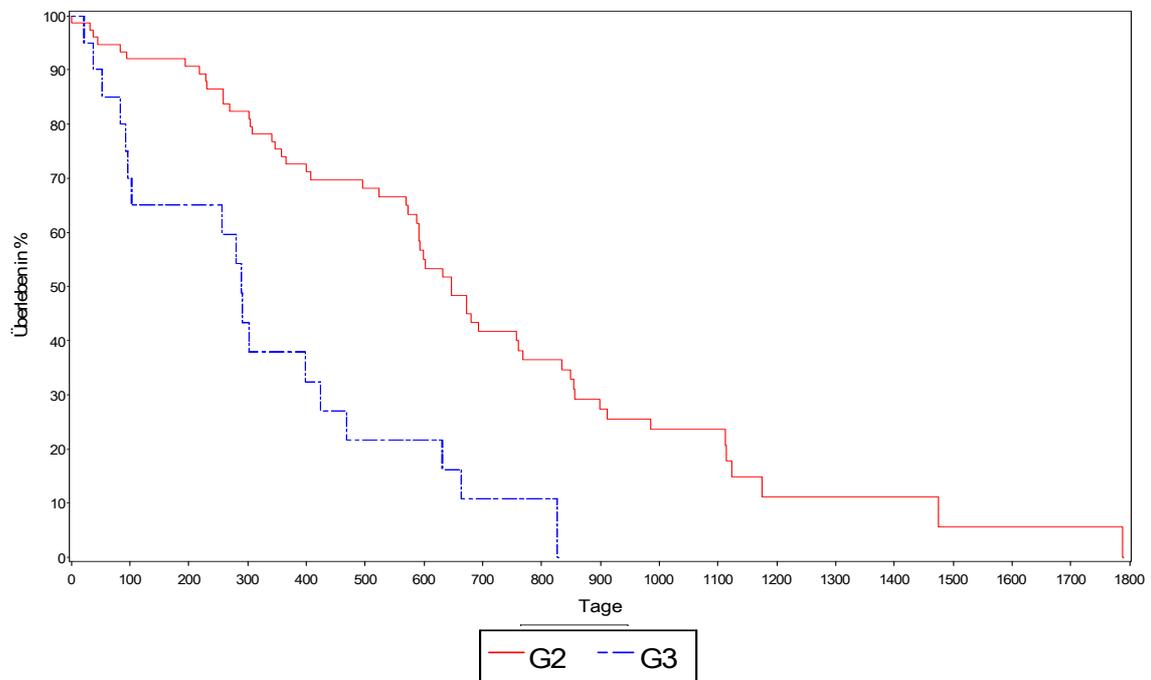


Tabelle 44: Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung bei Tumorgrading G2 bzw. G3

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung	
Jahre	Tage	G2 (n=76)	G3 (n=20)
0,08	30	98,7±1,3	90,0±6,7
0,5	182,5	92,0±3,1	65,0±10,7
1	365	72,6±2,2	32,5±11,2
1,5	547,5	66,6±5,6	21,7±9,5
2	730	41,7±6,2	10,8±7,2
5	1825	0,0±0,0	0,0±0,0
Mittlere Überlebenszeit (Tage)		718,9±58,9	330,8±59,3
Mediane Überlebenszeit (Tage)		647	289

Im Bezug auf Alter, BMI und der Durchführung einer palliativen Chemotherapie bestanden keine Unterschiede zwischen den Patienten mit mäßig bzw. schlecht differenziertem Tumor. Während die Geschlechter in der G3 Gruppe gleichmäßig verteilt waren (jeweils 50% Männer bzw. Frauen), war der Männeranteil bei den Patienten mit G2 Tumor höher (Tabelle 45).

Tabelle 45: Alter, Geschlecht, BMI und palliative Chemotherapie bei Tumorgrading G2 bzw. G3

	G2 (n=76)		G3 (n=20)		Gesamtes Kollektiv (n=108)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Durchschnittsalter (Jahre) ±Standardabweichung	64,7 ±15,1		64,4 ±11,4		65,6 ±14,6	
Altersmedian (Jahre)	63,5		63,5		64	
Männlich	51	67,1	10	50,0	68	63,0
Weiblich	25	32,9	10	50,0	40	37,0
BMI Durchschnitt (kg/m ²) ±Standardabweichung	25,2 ±5,0		23,1 ±3,6		24,7 ±4,6	
BMI Median (kg/m ²)	25		23,5		24,8	
Keine Chemotherapie	27	35,5	7	35,0	41	39,0
Chemotherapie	48	63,2	12	60,0	64	61,0
Chemotherapie nicht bekannt	1	1,3	1	5,0	3	2,8

3.6.3. Einfluss des Body mass index auf das Überleben

Der body mass index hat einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung ($p=0,0002$).

Patienten mit einem BMI ≥ 25 kg/m² (n=42) hatten eine mediane Überlebenszeit von 856 Tagen, während sie bei Patienten mit einem BMI < 25 kg/m² (n=48) nur 468 Tage betrug. Somit hatten übergewichtige und adipöse Patienten eine bessere Prognose, sie lebten median 388 Tage länger.

Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 58,8% für Patienten mit BMI < 25 kg/m², bei 78,2% für Patienten mit BMI ≥ 25 kg/m² (Tabelle 46).

Abbildung 17: Einfluss des body mass index auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung (Kaplan-Meier)

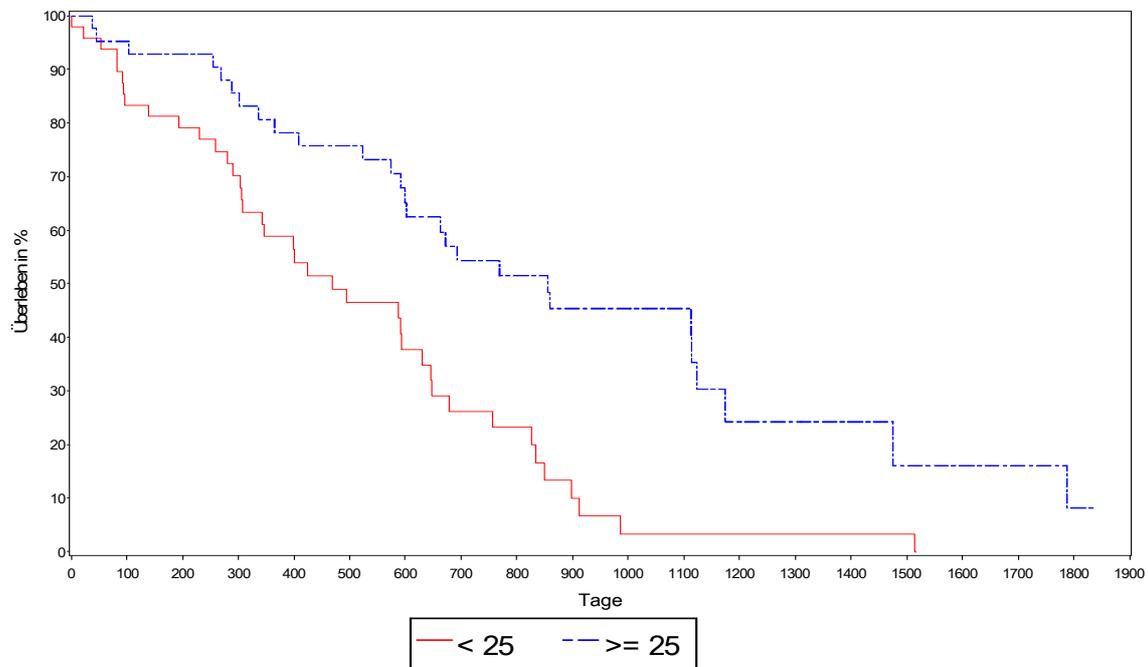


Tabelle 46: Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung bei BMI <25 kg/m² bzw. BMI ≥25 kg/m²

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung	
Jahre	Tage	BMI <25kg/m ² (n=48)	BMI ≥25kg/m ² (n=42)
0,08	30	95,8±2,9	100,0±0,0
0,5	182,5	81,3±5,6	92,9±4,0
1	365	58,8±7,3	78,2±6,4
1,5	547,5	46,4±7,6	73,1±6,9
2	730	26,1±7,2	54,3±8,0
5	1825	0,0±0,0	8,1±7,2
Mittlere Überlebenszeit (Tage)		507,4±53,2	911,9±95,4
Mediane Überlebenszeit (Tage)		468	856

Die Patienten mit BMI ≥25 kg/m² waren im Durchschnitt 3,1 Jahre jünger als die Patienten mit BMI <25 kg/m². 76,2% der übergewichtigen Patienten bekamen eine Chemotherapie, während es bei den normal- und untergewichtigen Patienten nur 58,3% waren. Außerdem fällt auf, dass bei Patienten mit niedrigerem BMI mehr schlecht differenzierte Tumoren auftraten (Tabelle 47).

Tabelle 47: Alter, Geschlecht, Grading und Chemotherapie bei BMI <25 kg/m² bzw. BMI ≥25 kg/m²

	BMI <25 kg/m ² (n=48)		BMI ≥25 kg/m ² (n=42)		Gesamtes Kollektiv (n=108)	
Durchschnittsalter (Jahre) ±Standardabweichung	64,6 ±14,0		61,5 ±13,9		65,6 ±14,6	
Altersmedian (Jahre)	64		61		64	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Männlich	31	64,6	29	69,0	68	63,0
Weiblich	17	35,4	13	31,0	40	37,0
G2	31	64,6	32	76,2	76	70,4
G3	14	29,2	6	14,3	20	18,5
G nicht bekannt	3	6,3	4	9,5	12	11,1
Keine Chemotherapie	18	37,5	10	23,8	41	39,0
Chemotherapie	28	58,3	32	76,2	64	61,0
Chemotherapie nicht bekannt	2	4,2	0	0,0	3	2,8

3.6.4. Einfluss des Alters auf das Überleben

Jüngere Patienten (<65 Jahre) hatten eine bessere Prognose als Patienten, die 65 Jahre oder älter waren ($p=0,0307$).

56 Patienten waren zu Beginn der palliativen Behandlung jünger als 65 Jahre. Sie lebten nach Behandlungsbeginn median noch 672 Tage. Bei Patienten, die bei Beginn der palliativen Behandlung älter als 65 Jahre waren ($n=52$), betrug die mediane Überlebenszeit nur 570 Tage (Tabelle 48).

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug bei den jüngeren Patienten (<65 Jahre) 69,7%, bei den älteren (≥ 65 Jahre) 56,9%.

Abbildung 18: Einfluss des Alters auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung

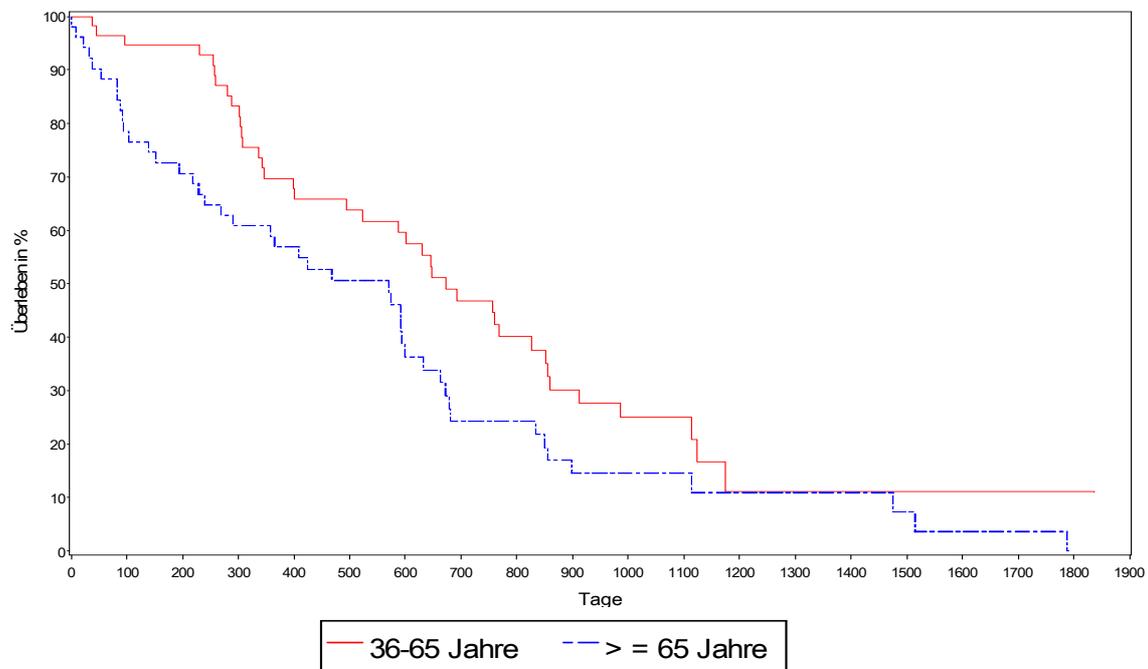


Tabelle 48: Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung bei Alter <65 Jahre bzw. Alter ≥65 Jahre

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung	
Jahre	Tage	Alter <65Jahre (n=56)	Alter ≥65Jahre (n=52)
0,08	30	100,0±0,0	94,2±3,3
0,5	182,5	94,6±3,0	72,6±6,2
1	365	69,7±6,3	56,9±6,9
1,5	547,5	61,7±6,8	50,6±7,1
2	730	46,8±7,1	24,2±6,5
5	1825	11,1±6,3	0,0±0,0
Mittlere Überlebenszeit (Tage)		681,5±50,8	550,6±70,0
Mediane Überlebenszeit (Tage)		672	570

Unter den jüngeren Patienten befanden sich mehr Männer als unter den älteren (69,6% versus 55,8%).

Patienten, die jünger als 65 Jahre waren bekamen in 85,7% der Fälle eine Chemotherapie. Bei den älteren Patienten wurde nur in 30,8% der Fälle eine Chemotherapie durchgeführt.

Tabelle 49: Geschlecht, Grading, BMI und Chemotherapie bei Patienten <65 Jahre bzw. Patienten ≥65 Jahre

	Alter <65 Jahre (n=56)		Alter ≥65 Jahre (n=52)		Gesamtes Kollektiv (n=108)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Männlich	39	69,6	29	55,8	68	63,0
Weiblich	17	30,4	23	44,2	40	37,0
G2	41	73,2	35	67,3	76	70,4
G3	11	19,6	9	17,3	20	18,5
G nicht bekannt	4	7,1	8	15,4	12	11,1
BMI Durchschnitt (kg/m ²) ±Standardabweichung	24,9 ±4,7		24,4 ±4,5		24,7 ±4,6	
BMI Median (kg/m ²)	25,1		24,1		24,8	
Keine Chemotherapie	8	14,3	33	63,5	41	39,0
Chemotherapie	48	85,7	16	30,8	64	61,0
Chemotherapie nicht bekannt	0	0,0	3	5,8	3	2,8

3.6.5. Einfluss der palliativen Bestrahlung auf das Überleben

Insgesamt wurden 23 Patienten palliativ bestrahlt. Sie lebten länger als nicht bestrahlte Patienten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,0352$).

Durch die palliative Bestrahlung ergab sich ein medianer Überlebenszeitgewinn von 191 Tagen. Bestrahlte Patienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 761 Tagen, während nicht bestrahlte Patienten nach Beginn der palliativen Behandlung median 570 Tage überlebten.

Nach einem Jahr waren 58,4% der nicht bestrahlten Patienten noch am Leben, von den bestrahlten Patienten waren es noch 85,9%.

Abbildung 19: Einfluss der palliativen Bestrahlung auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung

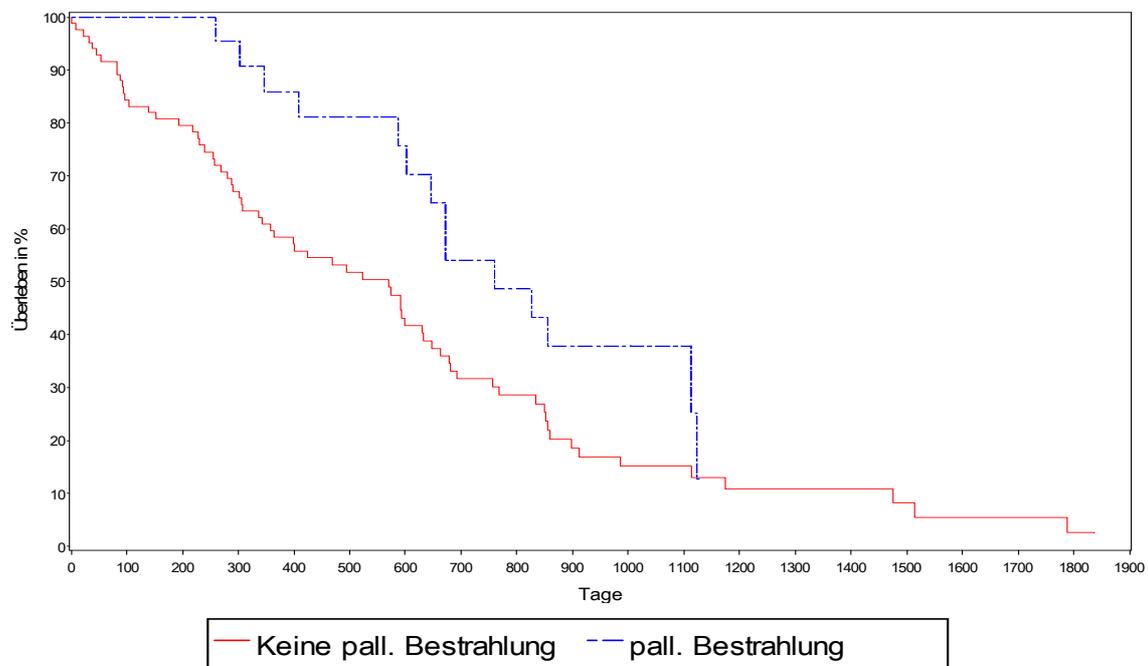


Tabelle 50: Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung bei palliativer Bestrahlung bzw. keiner palliativen Bestrahlung

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung	
Jahre	Tage	Keine Radiatio (n=84)	Radiatio (n=23)
0,08	30	96,4±2,0	100,0±0,0
0,5	182,5	80,8±4,3	100,0±0,0
1	365	58,4±5,5	85,9±7,6
1,5	547,5	50,4±5,6	81,1±8,5
2	730	31,7±5,4	54,1±11,4
5	1825	2,7±2,6	-
Mittlere Überlebenszeit (Tage)		599,2±56	790,3±69,3
Mediane Überlebenszeit (Tage)		570	761

Die bestrahlten Patienten waren im Durchschnitt 7,3 Jahre jünger als nicht bestrahlte Patienten. Weiterhin stellt man fest, dass der Anteil der Männer in der Radiatio-Gruppe bei 73,9% lag, in der nicht bestrahlten Gruppe waren nur 60,7% männlich (Tabelle 51). Unter den bestrahlten Patienten befanden sich prozentual weniger Patienten mit G3- Tumoren, als in der Vergleichsgruppe (13% versus 20,2%). Auffallend ist auch, dass 22 der 23 bestrahlten Patienten zusätzlich zur Bestrahlung noch eine Chemotherapie bekommen haben.

Tabelle 51: Alter, Geschlecht, Grading, BMI und Chemotherapie bei palliative Bestrahlung bzw. keine palliative Bestrahlung

	Keine Radiatio (n=84)		Radiatio (n=23)		Gesamtes Kollektiv (n=108)	
Durchschnittsalter (Jahre) ±Standardabweichung	66,9 ±15,9		59,6 ±8,8		65,6 ±14,6	
Altersmedian (Jahre)	67		60		64	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Männlich	51	60,7	17	73,9	68	63,0
Weiblich	33	39,3	6	26,1	40	37,0
G2	56	66,7	19	82,6	76	70,4
G3	17	20,2	3	13,0	20	18,5
G nicht bekannt	11	13,1	1	4,3	12	11,1
BMI Durchschnitt (kg/m ²) ±Standardabweichung	24,6 ±4,8		24,9 ±3,9		24,7 ±4,6	
BMI Median	24,3		26		24,8	
Keine Chemotherapie	40	47,6	1	4,3	41	39,0
Chemotherapie	42	50,0	22	95,7	64	61,0
Chemotherapie nicht bekannt	2	2,4	0	0,0	3	2,8

Da ein Großteil der bestrahlten Patienten zusätzlich zur Radiatio auch eine Chemotherapie bekommen hat, könnte die bessere Prognose dieser Patienten auch eine Folge der Chemotherapie sein. Um dies genauer beurteilen zu können wurde die Überlebenszeit von Patienten, die nur eine Chemotherapie erhalten haben (n=42) mit der Überlebenszeit von Patienten, die chemotherapiert und zusätzlich bestrahlt wurden (n=22), verglichen.

Für die Kombination von Chemotherapie und Radiatio ergab sich, verglichen mit der alleinigen Chemotherapie, ein medianer Überlebenszeitgewinn von 70 Tagen (827 Tage versus 757 Tage). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (p=0,39).

Abbildung 20: Einfluss der palliativen Bestrahlung auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung (Radiatio & Chemotherapie versus Chemotherapie)

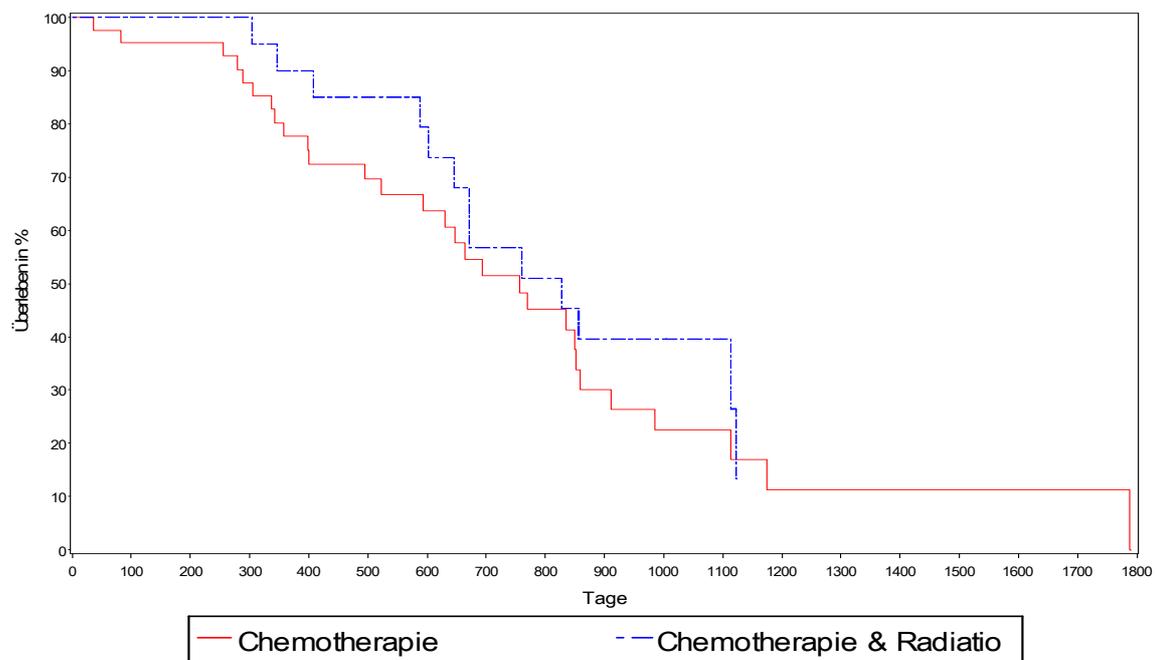


Tabelle 52: Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung bei palliativer Bestrahlung & Chemotherapie bzw. Chemotherapie

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung	
Jahre	Tage	Chemotherapie & Radiatio (n=22)	Chemotherapie (n=42)
0,08	30	100±0,0	100±0,0
0,5	182,5	100±0,0	95,2±3,3
1	365	90,0±6,7	77,7±6,6
1,5	547,5	85,0±8,0	66,7±7,6
2	730	56,7±11,6	51,6±8,4
5	1825	-	0,0±0,0
Mittlere Überlebenszeit (Tage)		815,6±67,6	784,0±83,7
Mediane Überlebenszeit (Tage)		757	827

3.6.6. Einfluss des Geschlechts auf das Überleben

Das Geschlecht hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,0407$).

Frauen ($n=40$) hatten eine mediane Überlebenszeit von 523 Tagen. Die Männer ($n=68$) lebten nach Beginn der palliativen Behandlung median noch 646 Tage, also 123 Tage länger als die Frauen.

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug beim männlichen Geschlecht 69,2%, für die weiblichen Patienten lag sie bei 54,5%.

Abbildung 21: Einfluss des Geschlechts auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung

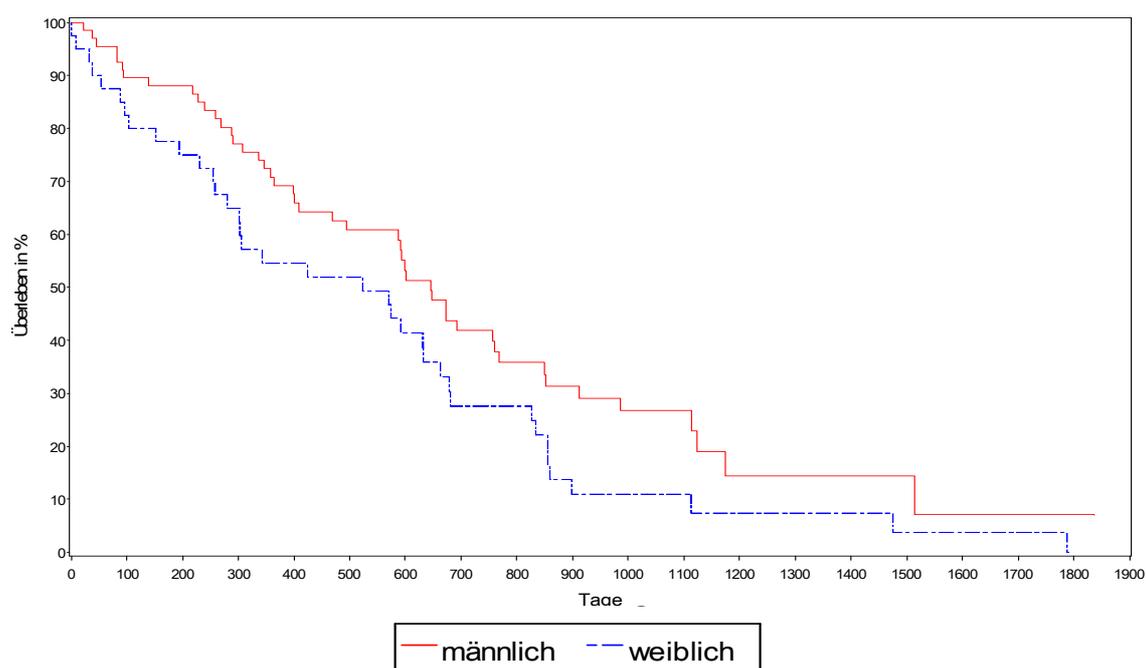


Tabelle 53: Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung bei Frauen bzw. Männern

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung	
Jahre	Tage	Männer (n=68)	Frauen (n=40)
0,08	30	98,5±1,5	95,0±3,5
0,5	182,5	88,1±4,0	77,5±6,6
1	365	69,2±5,7	54,5±7,9
1,5	547,5	60,8±6,2	49,3±8,0
2	730	41,8±6,5	27,6±7,3
5	1825	7,2±6,0	0,0±0,0
Mittlere Überlebenszeit (Tage)		706,2±62,2	541,1±71,5
Mediane Überlebenszeit (Tage)		646	523

Wie man aus Tabelle 54 entnehmen kann, waren die Männer im Durchschnitt 7,9 Jahre jünger als die Frauen. 69,1% der Männer bekamen eine Chemotherapie, bei den Frauen waren es nur 42,5%. Beim weiblichen Geschlecht kamen häufiger G3 Tumoren vor (25,0% Frauen versus 14,7% Männer).

Tabelle 54: Alter, Grading, BMI und Chemotherapie bei Männern bzw. Frauen

	Männer (n=68)		Frauen (n=40)		Gesamtes Kollektiv (n=108)	
Durchschnittsalter (Jahre) ±Standardabweichung	62,7 ±13,1		70,6 ±15,8		65,6 ±14,6	
Altersmedian (Jahre)	63		72		64	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
G2	51	75,0	25	62,5	76	70,4
G3	10	14,7	10	25,0	20	18,5
G nicht bekannt	7	10,3	5	12,5	12	11,1
BMI Durchschnitt (kg/m ²) ±Standardabweichung	25,4 ±3,5		23,4 ±6,1		24,7 ±4,6	
BMI Median (kg/m ²)	24,9		22		24,8	
Keine Chemotherapie	19	27,9	22	55,0	41	39,0
Chemotherapie	47	69,1	17	42,5	64	61,0
Chemotherapie nicht bekannt	2	2,9	1	2,5	3	2,8

3.7. Grund der palliativen Behandlung

Alle Patienten konnten den Gruppen palliative Behandlung wegen "Alter/Komorbidität"; "Lokalrezidiv"; "Lokalrezidiv & Metastasen"; "Metastasen" und "primär inoperabler Lokaltumor" zugeordnet werden. Vergleicht man alle Gruppen, so hatte der Grund der palliativen Behandlung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ($p=0,097$). Der Vergleich einzelner Gruppen zeigt, dass sich die Überlebenszeiten der Patienten mit primär inoperablem Lokaltumor ($n=8$) signifikant von den Patienten mit Lokalrezidiv ($n=10$; $p=0.02$) und von den Patienten mit Lokalrezidiv & Metastasen ($n=19$; $p=0.03$) unterscheiden. In beiden Fällen hatten die Patienten mit dem primär inoperablen Lokaltumor die kürzere Überlebenszeit. Da die Anzahl der jeweiligen Patienten in den drei Gruppen jedoch gering ist, muss dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden.

Die zehn Patienten, welche aufgrund eines Lokalrezidivs palliativ behandelt wurden, lebten mit median 856 Tagen am längsten. 19 Patienten hatten zusätzlich zu dem lokalen Rezidiv auch noch Metastasen. Ihre mediane Überlebenszeit betrug 693 Tage. Eine mediane Überlebenszeit von 587 Tagen hatten die 57 Patienten mit primär inoperablen Metastasen. 14 Patienten wurden wegen Alter bzw. Komorbidität konservativ behandelt, sie lebten median noch 467,5 Tage. Acht Patienten hatten bei der Erstvorstellung einen inoperablen Lokaltumor, mit 356,5 Tagen hatten sie die kürzeste mediane Überlebenszeit (Tabelle 55).

Abbildung 22: Überleben der aufgrund von Alter, Lokalrezidiv, Lokalrezidiv & Metastasen, Metastasen und primär inoperablem Lokaltumor palliativ behandelten Patienten

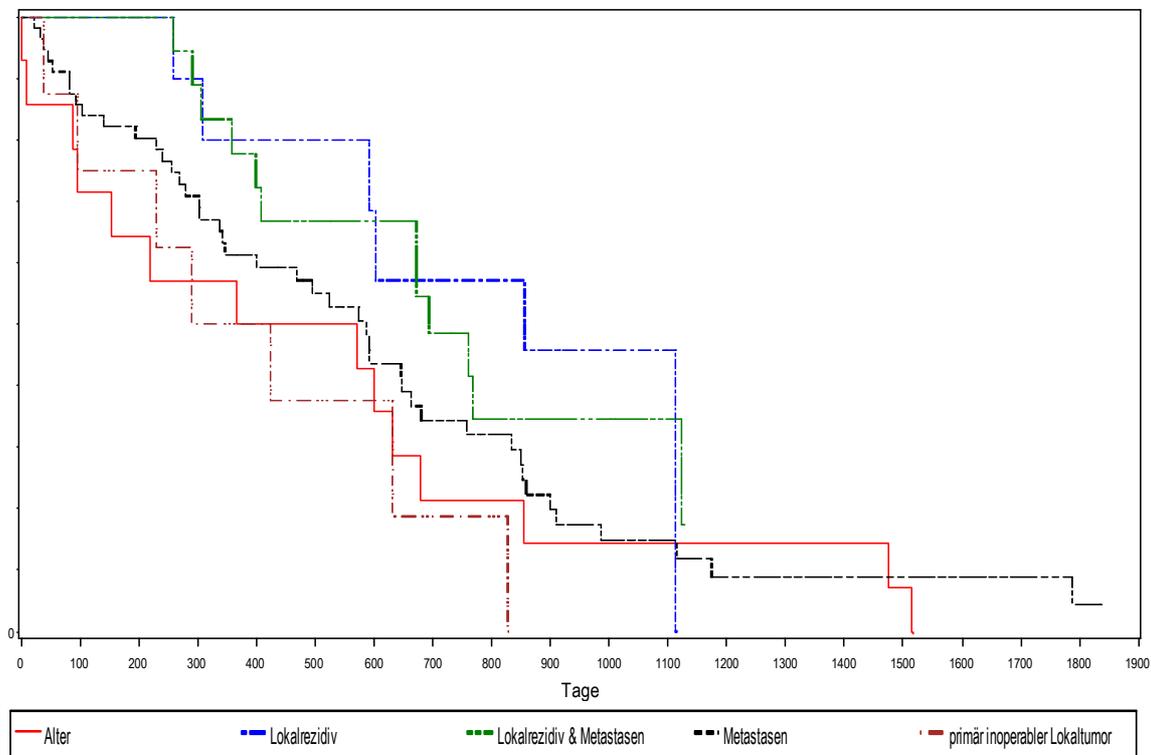


Tabelle 55: Überleben der aufgrund von Alter, Lokalrezidiv, Lokalrezidiv & Metastasen, Metastasen und primär inoperablem Lokaltumor palliativ behandelten Patienten

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung				
Jahre	Tage	Alter (n=14)	Lokalrezidiv (n=10)	Lokalrezidiv & Metastasen (n=19)	Metastasen (n=57)	Primär inoperabler Lokaltumor (n=8)
0,08	30	85,7±9,4	100,0±0,0	100,0±0,0	98,2±1,8	100,0±0,0
0,5	182,5	64,3±12,8	100,0±0,0	100,0±0,0	82,1±5,1	75,0±15,3
1	365	50,0±13,4	80,0±12,7	77,8±9,8	61,3±6,6	50,0±17,7
1,5	547,5	50,0±13,4	80,0±12,7	66,7±11,1	52,8±7,0	37,5±17,1
2	730	21,4±11,0	57,1±16,4	48,5±12,1	34,4±6,9	18,8±15,8
5	1825	0,0±0,0	0,0±0,0	-	0,04±3,9	0,0±0,0
Mittlere Überlebenszeit (Tage)		517,9±132,8	799,6±117,0	730,6±82,1	622,9±70,5	407,8±107,5
Mediane Überlebenszeit (Tage)		467,5	856	693	587	356,5

Am Jüngsten waren die wegen Lokalrezidiv und gleichzeitigen Metastasen palliativ behandelten Patienten (Mittel 59,8 Jahre). Das höchste Durchschnittsalter hatten die wegen Alter und Komorbidität palliativ behandelten Patienten (86,5 Jahre). Auffallend ist, dass bei den aufgrund eines primär inoperablen Lokaltumors palliativ behandelten Patienten 62,5% einen schlecht differenzierten Tumor (G3) hatten. Im Gesamtkollektiv lag der Anteil der Patienten mit einem G3-Tumor bei 18,5%. Von den aufgrund von Alter, Metastasen oder primär inoperablem Lokaltumor palliativ behandelten Patienten bekamen nur wenige eine Chemotherapie (0,0%, 38,6%, 37,5%). In den Gruppen "Lokalrezidiv & Metastasen" und "Lokalrezidiv" war der Anteil an chemotherapierten Patienten wesentlich höher (89,5% bzw. 70%).

Tabelle 56: Alter, Geschlecht, Grading, BMI und Chemotherapie bei aufgrund von Alter, Lokalrezidiv, Lokalrezidiv & Metastasen, Metastasen und primär inoperablem Lokaltumor palliativ behandelten Patienten

	Alter (n=14)		Lokalrezidiv (n=10)		Lokal- rezidiv & Metastasen (n=19)		Metastasen (n=57)		Primär inoperabler Lokaltumor (n=8)	
Durchschnittsalter (Jahre) ± Standardabweichung	86,5 ±5,1		62,4 ±10,0		59,8 ±10,4		62,5 ±14,2		69,6 ±10,6	
Altersmedian (Jahre)	87,5		61		62		64,0		67,5	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Männlich	4	28,6	6	60,0	1	5,3	37	64,9	2	25,0
Weiblich	10	71,4	4	40,0	18	94,7	20	35,1	6	75,0
G2	9	64,3	9	90,0	16	84,2	40	70,2	3	37,5
G3	0	0	0	0,0	3	15,8	11	19,3	5	62,5
G nicht bekannt	5	35,7	1	10,0	0	0,0	6	10,5	0	0,0
BMI Durchschnitt (kg/m ²) ± Standardabweichung	25,1 ±4,6		26,1 ±3,3		25,7 ±3,8		24,3 ±5,0		22,9 ±5,4	
BMI Median (kg/m ²)	23,1		27,2		25,6		24,3		23,1	
Chemotherapie	0	0,0	7	70,0	17	89,5	22	38,6	3	37,5
Keine Chemotherapie	14	100	3	30,0	2	10,5	33	57,9	4	50,0
Chemotherapie nicht bekannt	0	0	0	0,0	0	0,0	2	3,5	1	12,5

3.8. Tumorstadium bei Erstdiagnose

Das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung ($p=0,16$).

Insgesamt sieben Patienten befanden sich in Tumorstadium 0 oder 1, sie lebten nach Beginn der palliativen Behandlung median noch 22,1 Monate. Im Tumorstadium 3 ($n=31$) bzw. 4 ($n=47$) betrug die medianen Überlebenszeiten 20,7 bzw. 18,9 Monate. Am Kürzesten lebten Patienten, die bei Erstdiagnose dem Stadium 2 zugeordnet wurden ($n=6$). Ihre mediane Überlebenszeit lag bei 10,9 Monaten. Die Ergebnisse der Stadien 0,1 und 2 sind aufgrund der geringen Fallzahlen nicht repräsentativ und wurden deshalb nicht graphisch dargestellt. Bei 17 Patienten lag ein unvollständiges Staging vor, sie konnten deshalb keinem UICC-Stadium zugeordnet werden.

Abbildung 23: Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung von Patienten im Stadium 3 versus Stadium 4 zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

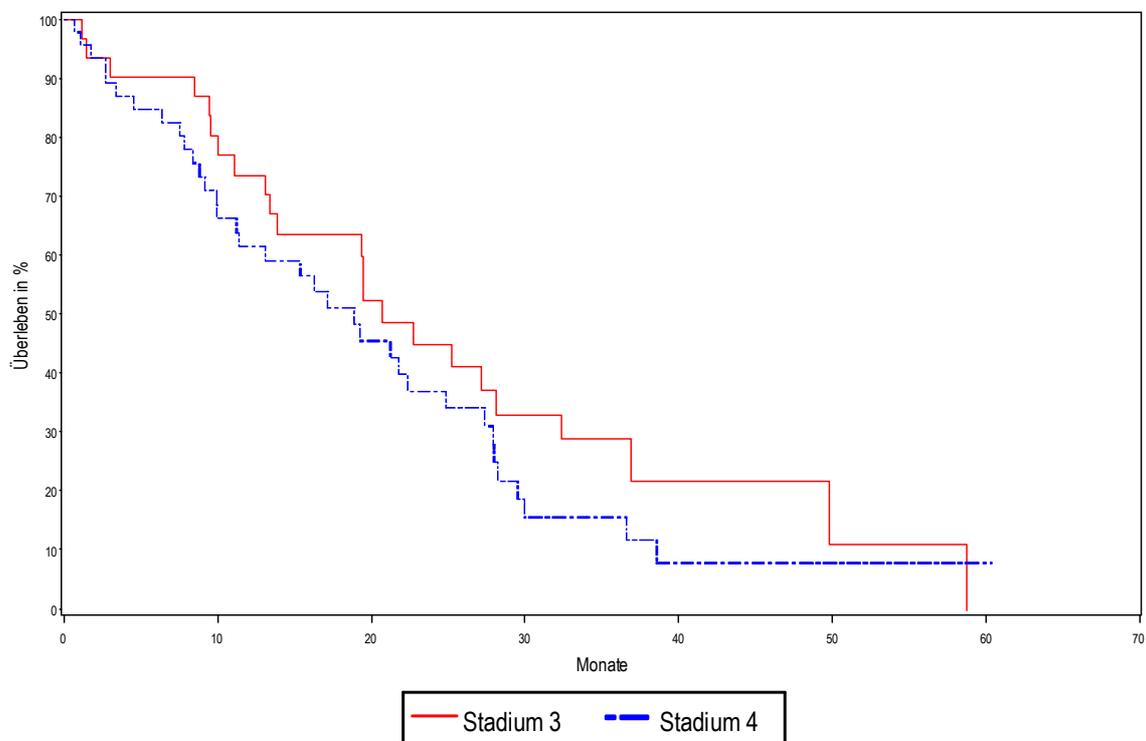


Tabelle 57: Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung von Patienten im Stadium 0/1 versus Stadium 2 versus Stadium 3 versus Stadium 4 zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung			
Jahre	Monate	Stadium 0/1 (n=7)	Stadium 2 (n=6)	Stadium 3 (n=31)	Stadium 4 (n=47)
0,08	1	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	97,8±2,2
0,5	6	85,7±13,2	83,3±15,2	90,3±5,3	84,8±5,3
1	12	85,7±13,2	33,3±19,3	73,6±8,0	61,5±7,4
1,5	18	85,7±13,2	33,3±19,3	63,6±8,8	51,1±7,8
2	24	42,9±18,7	16,7±15,2	44,9±9,4	36,9±7,8
4	48	-	0,0±0,0	21,6±9,1	7,7±5,0
5	60	-	0,0±0,0	0,0±0,0	7,7±5,0
Mittlere Überlebenszeit (Monate)		18,9±2,8	13,4±3,4	25,9±3,5	18,9±1,9
Mediane Überlebenszeit (Monate)		22,1	10,9	20,7	18,9

Das Alter der Patienten in den verschiedenen Stadien war ungefähr gleich. Patienten im Stadium 0/1 hatten mit 27,1 kg/m² im Mittel den höchsten BMI. In den anderen Stadien lag der BMI zwischen 22,4 kg/m² und 24,5 kg/m². Patienten mit Tumorrezidiv, die sich bei Erstdiagnose in den Tumorstadien 0/1 oder 2 befanden, bekamen in 85,7% bzw. 50% der Fälle eine palliative Chemotherapie. Von den Patienten in Stadium 3 oder 4 erhielten nur 22,6% bzw. 34,0% eine palliative Chemotherapie (Tabelle 58).

Tabelle 58: Alter, Geschlecht, Grading, BMI und Chemotherapie bei Patienten im Stadium 0/1; Stadium 2; Stadium 3 und Stadium 4 zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

	Stadium 0/1 (n=7)		Stadium 2 (n=6)		Stadium 3 (n=31)		Stadium 4 (n=47)	
Durchschnittsalter (Jahre) ± Standardabweichung	64,4 ±12,1		63,3 ±5,2		62,3 ±12,9		62,5 ±14,6	
Altersmedian (Jahre)	64		62		61		64	
	n	%	N	%	n	%	N	%
Männlich	7	100	4	66,7	23	74,2	28	59,6
Weiblich	0	0,0	2	33,3	8	25,8	19	40,4
G2	6	85,7	5	83,3	20	64,5	33	70,2
G3	0	0,0	1	16,7	9	29,0	9	19,1
G nicht bekannt	1	14,3	0	0,0	2	6,5	5	10,6
BMI Durchschnitt (kg/m ²) ± Standardabweichung	27,1 ±4,0		22,4 ±0,6		24,5 ±3,5		24,1 ±5,3	
BMI Median (kg/m ²)	26		22,4		25		23,7	
Chemotherapie	6	85,7	3	50,0	7	22,6	16	34,0
Keine Chemotherapie	1	14,3	3	50,0	22	71,0	30	63,8
Chemotherapie nicht bekannt	0	0,0	0	0	2	6,5	1	2,1

Vergleicht man die Überlebenszeiten seit Erstdiagnose, so ergibt sich eine signifikante Überlebenszeit zwischen den Tumorstadien ($p < 0,0001$).

Die mediane Überlebenszeit nach Erstdiagnose betrug in den Stadien 0 oder 1 72,5 Monate. Patienten im Stadium 2 hatten eine kürzere mediane Überlebenszeit als Patienten in Stadium 3 (38,9 Monate bzw. 43,9 Monate). Lagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose schon Fernmetastasen vor (Stadium 4), lebten die Patienten median noch 18,6 Monate. Die Ergebnisse der Stadien 0,1 und 2 sind aufgrund der geringen Fallzahlen nicht repräsentativ und wurden deshalb nicht graphisch dargestellt.

Abbildung 24: Überleben nach Erstdiagnose von Patienten im Stadium 3 versus Stadium 4 zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Kaplan-Meier)

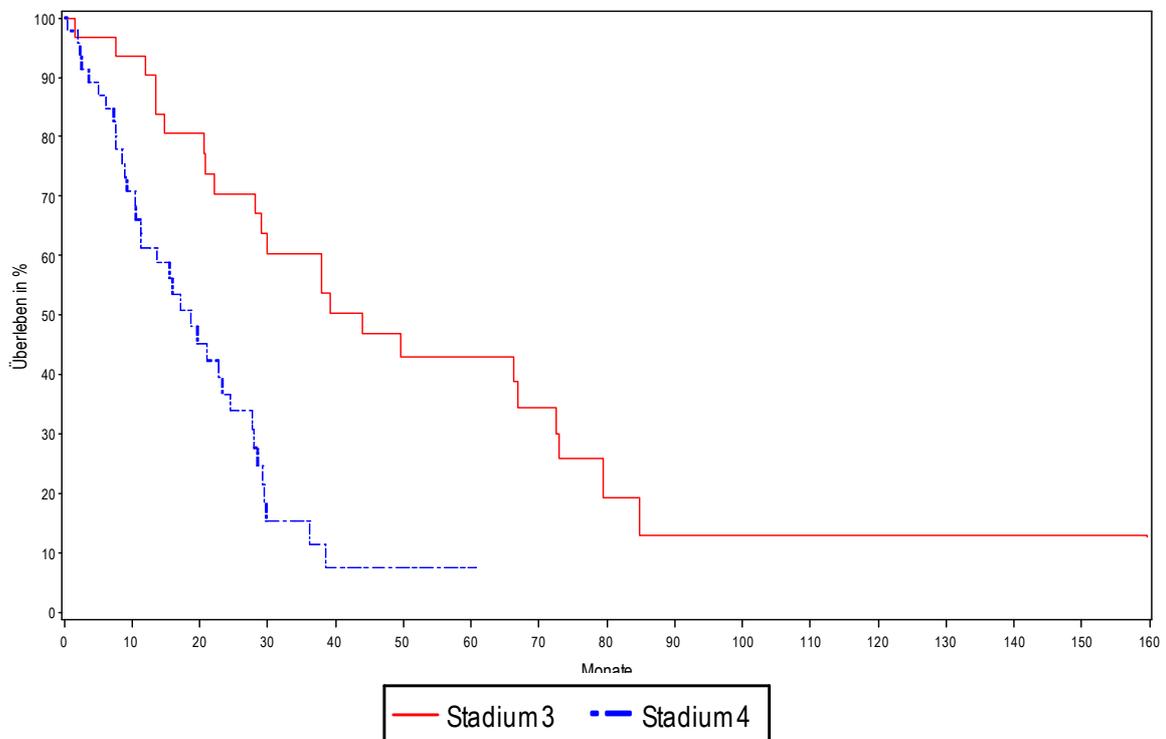


Tabelle 59: Überleben nach Erstdiagnose von Patienten im Stadium 0/1 versus Stadium 2 versus Stadium 3 versus Stadium 4 zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung			
Jahre	Monate	Stadium 0/1 (n=7)	Stadium 2 (n=6)	Stadium 3 (n=31)	Stadium 4 (n=47)
0,08	1	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	97,8±2,2
1	12	85,7±13,2	83,3±15,2	93,6±4,4	61,4±7,4
2	24	85,7±13,2	66,7±19,3	70,5±8,3	36,8±7,8
3	36	85,7±13,2	66,7±19,3	60,4±8,9	15,4±6,2
5	60	85,7±13,2	16,7±15,2	43,1±9,2	7,7±4,9
10	120	42,9±2,4	0,0±0,0	12,9±7,8	-
Mittlere Überlebenszeit (Monate)		87,6±21,9	37,2±8,8	48,0±5,3	19,2±1,8
Mediane Überlebenszeit (Monate)		72,5	38,9	43,9	18,6

3.9. Primär palliative oder vorausgegangene Behandlung mit kurativem Ansatz

Die 43 Patienten, welche zu Beginn der palliativen Behandlung schon eine Therapie mit kurativem Ansatz hinter sich hatten, überlebten median 76 Tage länger als primär palliativ behandelte Patienten (646 Tage versus 570 Tage). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,19$).

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug für primär palliativ behandelte Patienten 60,0%, für kurativ vorbehandelte Patienten lag sie bei 69,2%.

Abbildung 25: Überleben von primär palliativ behandelten versus mit kurativem Ansatz vorbehandelten Patienten

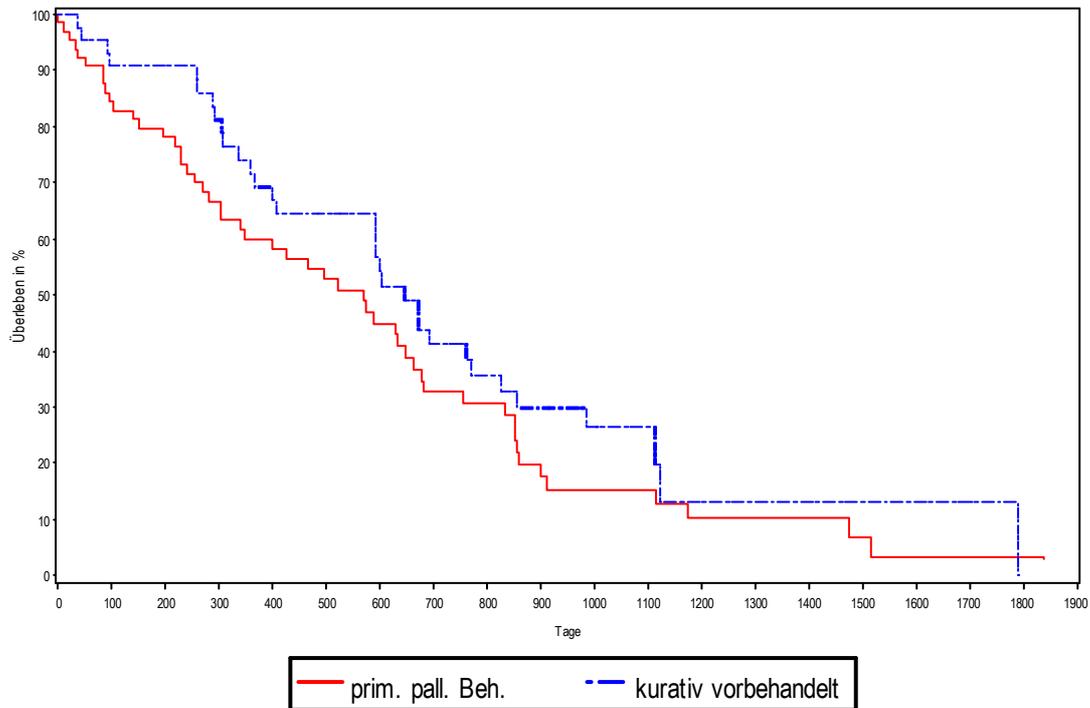


Tabelle 60: Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung bei primär palliativ bzw. mit kurativem Ansatz vorbehandelten Patienten

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung	
Jahre	Tage	Primär palliativ (n=65)	Kurativ vorbehandelt (n=43)
0,08	30	95,4±2,6	100,0±0,0
0,5	182,5	79,7±5,0	90,7±4,4
1	365	60,0±6,2	69,2±7,1
1,5	547,5	50,9±6,5	64,4±7,4
2	730	32,7±6,4	41,2±7,8
5	1825	3,4±3,2	0,0±0,0
Mittlere Überlebenszeit (Tage)		583,5±58,7	747,1±89,1
Mediane Überlebenszeit (Tage)		570	646

Die kurativ vorbehandelten Patienten waren im Durchschnitt 6,1 Jahre jünger als primär palliativ behandelte Patienten. 81,4% der schon kurativ behandelten Patienten waren Männer, bei den primär palliativ behandelten Patienten lag der Anteil der Männer bei 50,8%. Kurativ vorbehandelte Patienten bekamen häufiger eine Chemotherapie als primär palliativ behandelten Patienten (74,4% versus 49,2%).

Tabelle 61: Alter, Geschlecht, Grading, BMI und Chemotherapie bei primär palliativ bzw. mit kurativem Ansatz vorbehandelten Patienten

	Primär palliativ (n=65)		Zuvor kurativ (n=43)		Gesamtes Kollektiv (n=108)	
Durchschnittsalter (Jahre) ± Standardabweichung	68,1 ±16,0		62,0 ±11,5		65,6 ±14,6	
Altersmedian (Jahre)	69		61		64	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Männlich	33	50,8	35	81,4	68	63,0
Weiblich	32	49,2	8	18,6	40	37,0
G2	44	67,7	32	74,4	76	70,4
G3	11	16,9	9	20,9	20	18,5
G nicht bekannt	10	15,4	2	4,7	12	11,1
BMI Durchschnitt (kg/m ²) ± Standardabweichung	24,0 ±5,0		25,6 ±3,4		24,7 ±4,6	
BMI Median (kg/m ²)	23,2		25,9		24,8	
Keine Chemotherapie	31	47,7	10	23,3	41	39,0
Chemotherapie	32	49,2	32	74,4	64	61,0
Chemotherapie nicht bekannt	2	3,1	1	2,3	3	2,8

3.10. Fernmetastasen zu Beginn der Behandlung

Zwischen dem Überleben von Patienten mit Fernmetastasen zu Beginn der palliativen Behandlung und dem von Patienten mit lokaler Tumorerkrankung bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,65$).

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit bzw. ohne Fernmetastasen zu Beginn der palliativen Behandlung war nahezu identisch (593 Tage versus 599 Tage). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug für Patienten mit Fernmetastasen ($n=76$) 65,5%, Patienten ohne Fernmetastasen ($n=31$) lebten nach einem Jahr noch in 61,3% der Fälle.

Abbildung 26: Einfluss von Fernmetastasen zu Beginn der palliativen Behandlung auf das Überleben

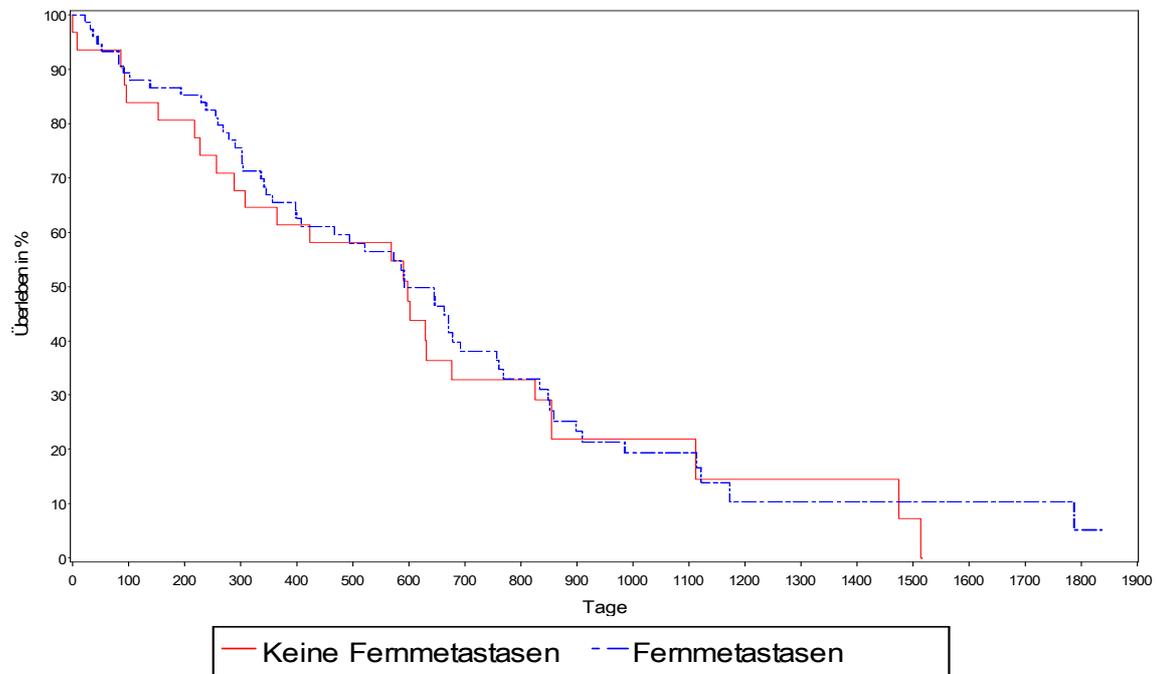


Tabelle 62: Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung bei Fernmetastasen bzw. keinen Fernmetastasen zu Beginn der palliativen Behandlung

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung	
Jahre	Tage	Fernmetastasen (n=76)	Keine Fernmetastasen (n=31)
0,08	30	98,7±1,3	93,6±4,4
0,5	182,5	86,7±3,9	80,7±7,1
1	365	65,5±5,6	61,3±8,8
1,5	547,5	56,4±5,9	58,1±8,9
2	730	38,1±6,1	32,8±8,8
5	1825	5,2±4,4	0,0±0,0
Mittlere Überlebenszeit (Tage)		675,3±63,9	628,6±88,9
Mediane Überlebenszeit (Tage)		593	599

Einige der älteren Patienten wurden palliativ behandelt, obwohl kein fortgeschrittenes Tumorleiden vorlag. Aufgrund von Komorbidität konnte in diesen Fällen die erforderliche kurative Therapie nicht durchgeführt werden. Diese Tatsache erklärt das hohe Alter von Patienten ohne Fernmetastasen (74,5 Jahre versus 61,8 Jahre bei Patienten mit Fernmetastasen; Tabelle 63). 69,7% der Patienten mit Fernmetastasen wurden chemotherapiert, während von den Patienten ohne Fernmetastasen nur 35,5% eine Chemotherapie erhalten haben. Möglicherweise wäre das Überleben der Patienten mit nur lokalem Tumorwachstum besser gewesen, wenn sie häufiger eine Chemotherapie erhalten hätten. Insofern ist Abbildung 26 mit Vorsicht zu interpretieren.

Tabelle 63: Alter, Geschlecht, Grading, BMI und Chemotherapie bei Fernmetastasen bzw. keine Fernmetastasen zu Beginn der palliativen Behandlung

	Fernmetastasen (n=76)		Keine Fernmetastasen (n=31)		Gesamtes Kollektiv (n=108)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Durchschnittsalter (Jahre) ± Standardabweichung	61,8 ±13,4		74,5 ±13,7		65,6 ±14,6	
Altersmedian (Jahre)	63		75		64	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Männlich	55	72,4	13	41,9	68	63,0
Weiblich	21	27,6	18	58,1	40	37,0
G2	55	72,4	20	64,5	76	70,4
G3	15	19,7	5	16,1	20	18,5
G nicht bekannt	6	7,9	6	19,4	12	11,1
BMI Durchschnitt (kg/m ²) ± Standardabweichung	24,6 ±4,7		24,9 ±4,3		24,7 ±4,6	
BMI Median (kg/m ²)	24,6		25,3		24,8	
Keine Chemotherapie	21	27,6	20	64,5	41	39,0
Chemotherapie	53	69,7	11	35,5	64	61,0
Chemotherapie nicht bekannt	2	2,6	0	0,0	3	2,8

3.11. Fernmetastasen im Verlauf der Behandlung

Die 83 Patienten, welche entweder im Verlauf der palliativen Behandlung Fernmetastasen entwickelten oder schon zu Beginn der Behandlung Fernmetastasen besaßen, überlebten median 338 Tage länger als Patienten, die bis zuletzt keine Fernmetastasen hatten (646 Tage versus 308 Tage). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,203$).

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug für Patienten mit Fernmetastasen 69,0%, für Patienten ohne Fernmetastasen 47,6%.

Abbildung 27: Überleben von Patienten ohne Fernmetastasen im Verlauf versus Patienten mit Fernmetastasen im Verlauf

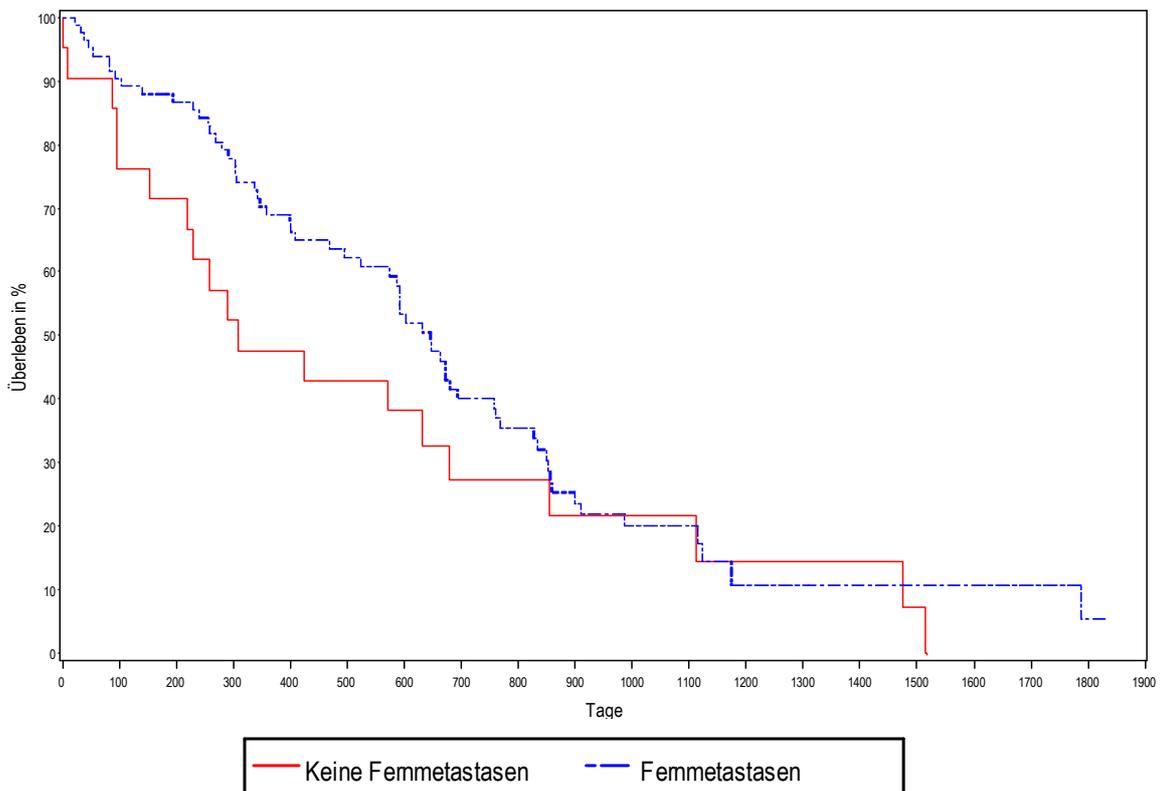


Tabelle 64: Überleben bei Patienten ohne Fernmetastasen im Verlauf und Patienten mit Fernmetastasen im Verlauf

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung	
Jahre	Tage	Fernmetastasen (n=83)	Keine Fernmetastasen (n=21)
0,08	30	100,0±0,0	90,5±6,4
0,5	182,5	88,0±3,6	71,4±9,9
1	365	69,0±5,2	47,6±10,9
1,5	547,5	60,8±5,5	42,9±10,8
2	730	40,0±5,8	27,2±10,0
5	1825	5,4±4,5	0,0±0,0
Mittlere Überlebenszeit (Tage)		699,1±61,1	545,8±113,3
Mediane Überlebenszeit (Tage)		646	308

Patienten mit Fernmetastasen im Verlauf waren durchschnittlich 15,8 Jahre jünger und häufiger männlich (69,9% versus 33,3%) als Patienten, die im Verlauf ohne Fernmetastasen blieben. Beim BMI lagen keine wesentlichen Unterschiede vor. Nur 19% der Patienten ohne Fernmetastasen erhielten eine Chemotherapie, während es in der anderen Gruppe 72,3% waren. Im Bezug auf das Grading ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ($p=1,0$; Fisher`s exakter Test).

Tabelle 65: Alter, Geschlecht, Grading, BMI und Chemotherapie bei Patienten mit Fernmetastasen im Verlauf bzw. ohne Fernmetastasen im Verlauf

	Fernmetastasen (n=83)		Keine Fernmetastasen (n=21)		Gesamtes Kollektiv (n=108)	
Durchschnittsalter (Jahre) ± Standardabweichung	61,7 ±13,1		77,5 ±12,4		65,6 ±14,6	
Altersmedian (Jahre)	62		81		64	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Männlich	58	69,9	7	33,3	68	63,0
Weiblich	25	30,1	14	66,6	40	37,0
G2	59	71,1	13	61,9	76	70,4
G3	17	20,5	3	14,3	20	18,5
G nicht bekannt	7	8,4	5	23,8	12	11,1
BMI Durchschnitt (kg/m ²) ± Standardabweichung	24,6 ±4,8		24,9 ±3,9		24,7 ±4,6	
BMI Median (kg/m ²)	24,8		23,6		24,8	
Keine Chemotherapie	21	25,3	17	81,0	41	39,0
Chemotherapie	60	72,3	4	19,0	64	61,0
Chemotherapie nicht bekannt	2	2,4	0	0,0	3	2,8

3.12. Palliative endoskopische Behandlung

Die Durchführung einer palliativ endoskopischen Therapie hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,5$).

Die mediane Überlebenszeit betrug für palliativ endoskopisch behandelte Patienten ($n=41$) 591 Tage, für nicht endoskopisch behandelte Patienten 599 Tage. Auch die 1-Jahres-Überlebensrate war mit 62,5% bzw. 64,5% nahezu identisch.

Abbildung 28: Einfluss der palliativen Endoskopie auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung

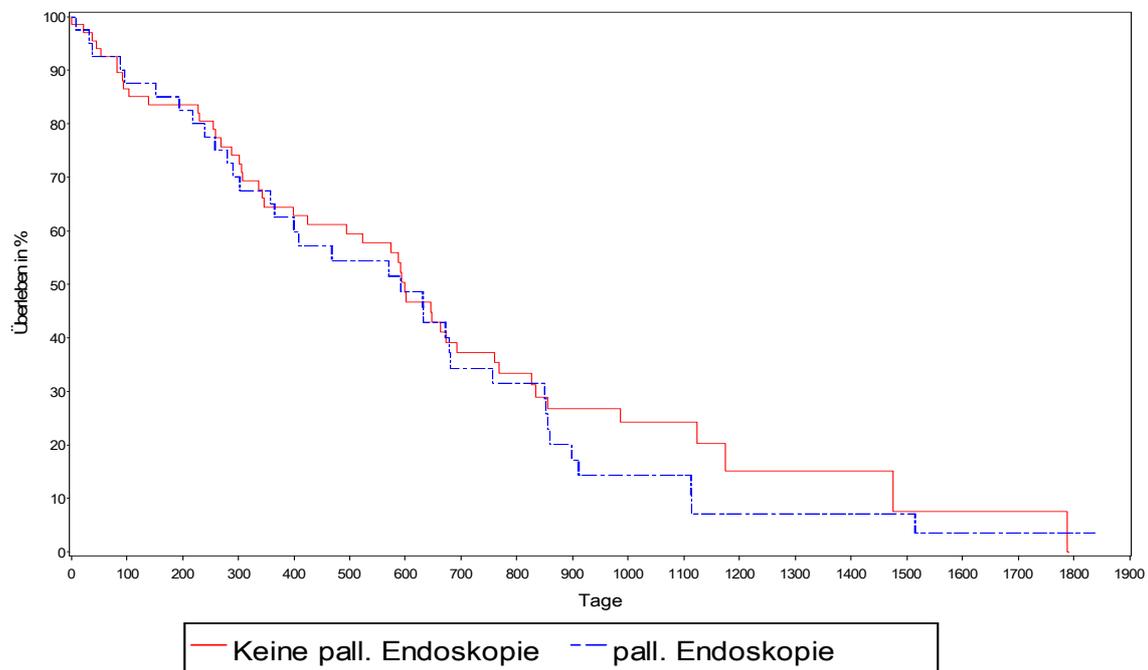


Tabelle 66: Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung bei palliativer Endoskopie bzw. keine palliative Endoskopie

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung	
Jahre	Tage	Endoskopie (n=41)	Keine Endoskopie (n=67)
0,08	30	97,6±2,4	97,0±2,1
0,5	182,5	85,1±5,6	83,6±4,5
1	365	62,5±7,7	64,5±6,0
1,5	547,5	54,4±8,0	57,8±6,2
2	730	34,4±7,9	37,3±6,4
5	1825	3,6±3,4	0,0±0,0
Mittlere Überlebenszeit (Tage)		594,6±66,4	687,6±71,8
Mediane Überlebenszeit (Tage)		591	599

Eine palliativ endoskopische Therapie wurde vor allem bei älteren Patienten durchgeführt (Durchschnittsalter 73,5 Jahre). 39% dieser Patienten waren 80 Jahre oder älter. Unter den endoskopisch behandelten Patienten befanden sich 20 weibliche Patienten (48,8%). Der Frauenanteil in der nicht endoskopisch behandelten Gruppe lag nur bei 29,9%. Die palliativ endoskopischen Patienten bekamen seltener eine Chemotherapie als Patienten der Vergleichsgruppe.

Tabelle 67: Alter, Geschlecht, Grading, BMI und Chemotherapie bei palliativer Endoskopie bzw. keine palliative Endoskopie

	Keine Endoskopie (n=67)		Endoskopie (n=41)		Gesamtes Kollektiv (n=108)	
Durchschnittsalter (Jahre) ± Standardabweichung	60,8 ±13,6		73,5 ±12,7		65,6 ±14,6	
Altersmedian (Jahre)	61		75		64	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Männlich	47	70,2	21	51,2	68	63,0
Weiblich	20	29,9	20	48,8	40	37,0
G2	50	74,6	26	63,4	76	70,4
G3	14	20,9	6	14,6	20	18,5
G nicht bekannt	3	4,5	9	22,0	12	11,1
BMI Durchschnitt (kg/m ²) ± Standardabweichung	25,4 ±4,7		22,8 ±3,8		24,7 ±4,6	
BMI Median (kg/m ²)	25,1		22		24,8	
Keine Chemotherapie	18	27,7	23	57,5	41	39,0
Chemotherapie	47	72,8	17	42,5	64	61,0
Chemotherapie nicht bekannt	2	3,0	1	2,4	3	2,8

3.13. Palliative Operation

Die Durchführung einer palliativen Operation hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,82$). Die 74 palliativ operierten Patienten hatten eine mediane Überlebenszeit von 593 Tagen. Nicht operierte Patienten ($n=34$) lebten 39 Tage länger (632 Tage). Nach einem Jahre lebten noch 66,6% der operierten Patienten, bei den nicht operierten Patienten betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 57,6%.

Abbildung 29: Einfluss der palliativen Operation auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung

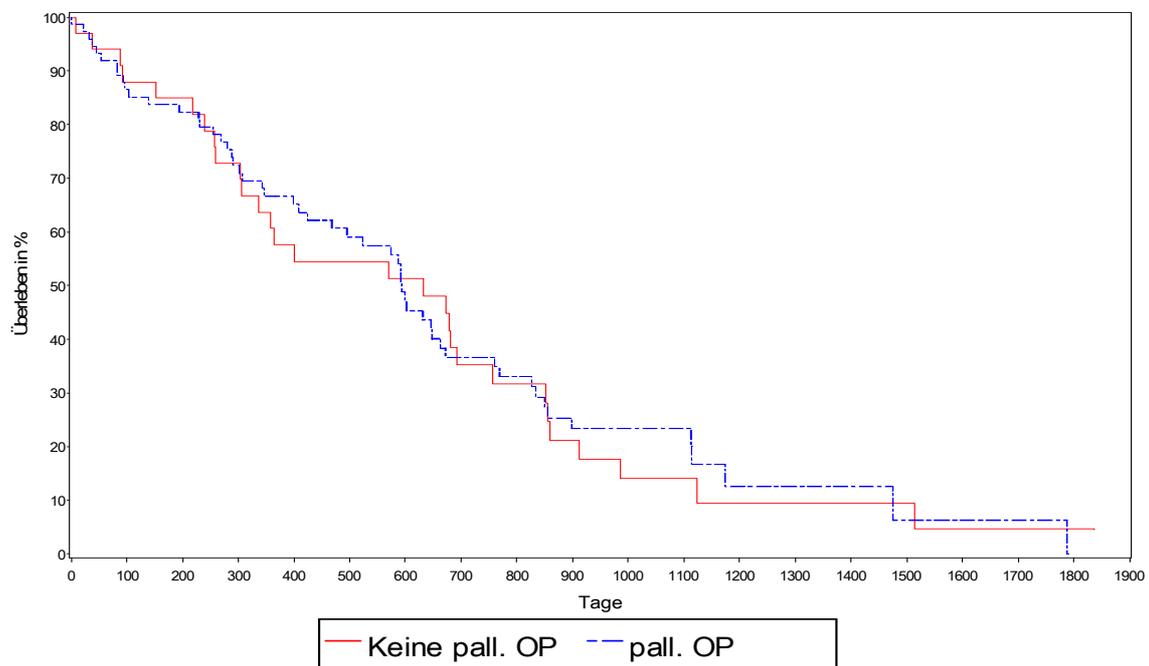


Tabelle 68: Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung: Patienten mit palliativer Operation versus Patienten ohne palliative Operation

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung	
Jahre	Tage	Operation (n=74)	Keine Operation (n=34)
0,08	30	97,3±1,9	97,1±2,9
0,5	182,5	83,8±4,3	84,9±6,2
1	365	66,6±5,6	57,6±8,6
1,5	547,5	57,5±5,9	54,4±8,7
2	730	36,6±6,1	35,2±8,5
5	1825	0,0±0,0	4,7±4,4
Mittlere Überlebenszeit (Tage)		666,1±64,7	608,9±74,4
Mediane Überlebenszeit (Tage)		593	632

64,9% der operierten Patienten bekamen zusätzlich zur Operation noch eine Chemotherapie, während bei den nicht operierten Patienten in 47,1% der Fälle eine Chemotherapie durchgeführt wurde. Im Bezug auf Alter, Geschlecht und BMI bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den palliativ operierten und den nicht operierten Patienten.

Tabelle 69: Alter, Geschlecht, Grading, BMI und Chemotherapie bei Patienten mit oder ohne palliative Operation

	Keine Operation (n=34)		Operation (n=74)		Gesamtes Kollektiv (n=108)	
Durchschnittsalter (Jahre) ± Standardabweichung	69 ±15,5		64,1 ±14,1		65,6 ±14,6	
Altersmedian (Jahre)	64		64		64	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Männlich	22	64,7	46	62,2	68	63,0
Weiblich	12	35,3	28	37,8	40	37,0
G2	21	61,8	55	74,3	76	70,4
G3	3	8,8	17	23,0	20	18,5
G nicht bekannt	10	29,4	2	2,7	12	11,1
BMI Durchschnitt (kg/m ²) ± Standardabweichung	24,3 ±3,6		24,8 ±4,9		24,7 ±4,6	
BMI Median (kg/m ²)	24,9		24,6		24,8	
Keine Chemotherapie	17	50,0	24	32,4	41	39,0
Chemotherapie	16	47,1	48	64,9	64	61,0
Chemotherapie n. b.	1	2,9	2	2,7	3	2,8

3.13.1. Zusätzliche Behandlung zur palliativen Operation

Insgesamt 50 der 74 operierten Patienten bekamen zusätzlich zur palliativen Operation noch eine Form der palliativen Radio-Chemotherapie. 23 Patienten erhielten keine zusätzliche Therapie, bei einer Patientin war dies unbekannt. Diese Behandlung hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der operierten Patienten nach Beginn der palliativen Behandlung ($p < 0,0001$).

Zwölf Patienten wurden prä- und postoperativ mit Radiatio und/oder Chemotherapie behandelt. Sie hatten mit 827 Tagen die längste mediane Überlebenszeit. Postoperativ behandelte Patienten ($n=34$) überlebten median 769 Tage. Bei Patienten, die nur präoperativ behandelt wurden ($n=4$), betrug die mediane Überlebenszeit 500 Tage. Patienten die keine zusätzliche Therapie erhalten hatten ($n=23$), hatten die schlechteste Prognose. Sie überlebten nach Beginn der palliativen Behandlung nur noch 230 Tage. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für die prä- und postoperativ behandelten Patienten bei 90%. Von den postoperativ therapierten Patienten lebten nach einem Jahr noch 84,5%, von den präoperativ behandelten Patienten waren es noch 75,0%. Die 1-Jahres-Überlebensrate der operierten Patienten ohne zusätzliche Therapie war mit 30,4% deutlich geringer.

Abbildung 30: Einfluss einer palliativen Radiochemotherapie bei palliativer Operation auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung

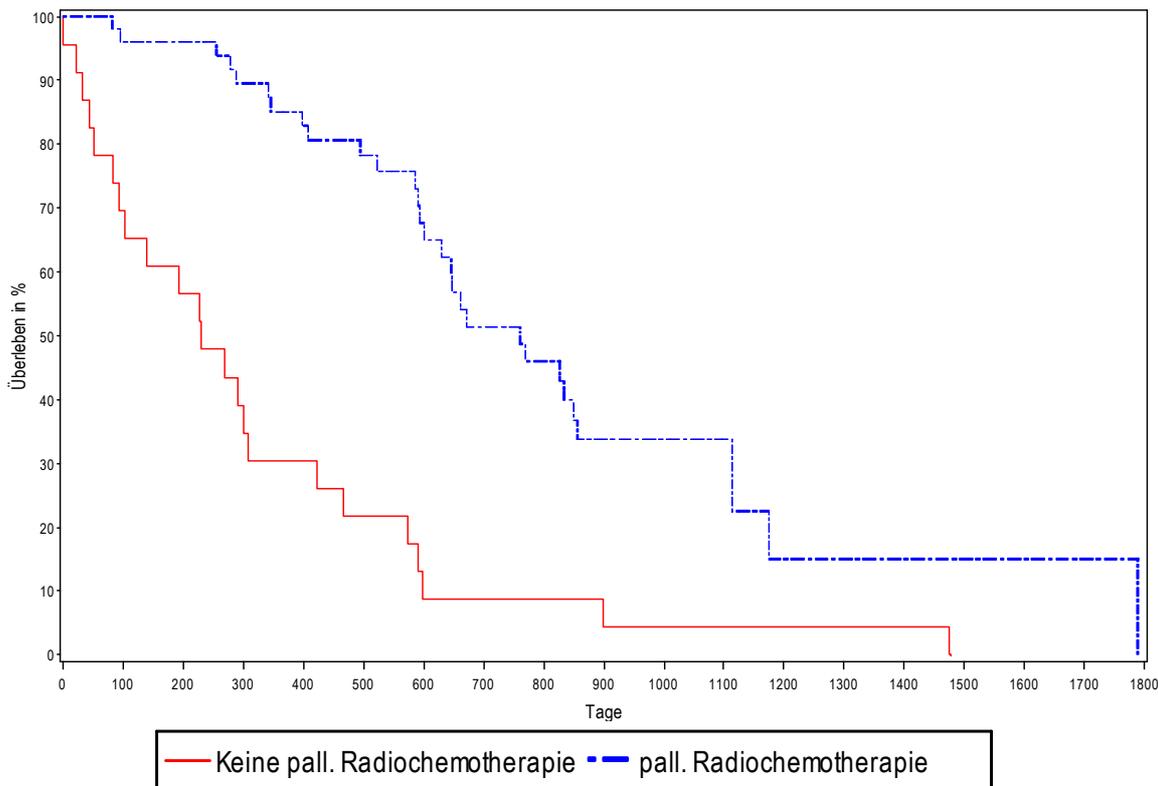


Tabelle 70: Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung bei zusätzlich präoperativer; postoperativer; prä- und postoperativer Radiochemotherapie oder keiner zusätzlichen Therapie

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung				
Jahre	Tage	Präoperat. Therapie (n=4)	Postoperat. Therapie (n=34)	Präoperat. & postoperat. Therapie (n=12)	Zusätzliche Therapie (n=50) [Spalte 1-3]	Keine zusätzliche Therapie (n=23)
0,08	30	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	91,3±5,9
0,5	182,5	75,0±21,7	97,1±2,9	100,0±0,0	96,0±2,8	60,9±10,2
1	365	75,0±21,7	84,5±6,4	90,0±9,5	85,1±5,2	30,4±9,6
1,5	547,5	50,0±25,0	73,9±8,0	90,0±9,5	75,8±6,4	21,7±8,6
2	730	0,0±0,0	53,4±9,7	67,5±15,5	51,4±8,0	8,7±5,9
5	1825	0,0±0,0	-	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Mittlere Überlebenszeit (Tage)		442,0±127,9	771,0±63,0	1151,5±214,4	857,8±86,6	322,8±71,2
Mediane Überlebenszeit (Tage)		500	769	827	761	230

Patienten, die keine zusätzliche Therapie bekommen haben, waren mit einem Altersdurchschnitt von 74,8 Jahren älter als Patienten, welche prä- und/oder postoperativ radiochemotherapiert wurden.

Tabelle 71: Alter, Geschlecht, Grading, BMI, Chemotherapie und/oder Bestrahlung bei Patienten mit palliativer Operation

	Präoperat. & Postoperat. Therapie (n=12)		Postoperat. Therapie (n= 34)		Präoperative Therapie (n= 4)		Zusätzliche Therapie (n=50) [Spalte 1-3]		Keine zusätzliche Therapie (n= 23)	
Durchschnittsalter (Jahre) ± Standardabweichung	61 ±7,9		56,6 ±12,7		71 ±5,9		58,8 ±11,3		74,8 ±12,0	
Altersmedian (Jahre)	60,5		59		72,5		61		72	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Männlich	9	75,0	23	67,6	3	75,0	35	70,0	11	47,8
Weiblich	3	25,0	11	32,4	1	25,0	15	30,0	12	52,2
G2	8	66,7	27	79,4	3	75,0	38	76,0	16	69,6
G3	3	25,0	7	20,6	1	25,0	11	22,0	6	26,1
G nicht bekannt	1	8,3	0	0,0	0	0,0	1	2,0	1	4,3
BMI Durchschnitt (kg/m ²) ± Standardabweichung	24,2 ±3,1		24,9 ±4,2		25,3 ±2,9		24,8 ±3,9		24,9 ±6,8	
BMI Median (kg/m ²)	25		25		26,6		25,1		24,1	
Chemotherapie	2	16,7	26	76,5	0	0,0	28	56,0	0	0,0
Chemotherapie & Bestrahlung	10	83,3	8	23,5	4	100,0	22	44,0	0	0,0

3.14. lokale Tumorentfernung

Die Entfernung des Lokaltumors im Rahmen der palliativen Operation hatte keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten ($p=0,8759$).

Patienten, deren Lokaltumor teilweise entfernt wurde, lebten mit median 631 Tagen am längsten. Die kürzeste mediane Überlebenszeit hatten die Patienten mit vollständiger Resektion des Lokaltumors (495 Tage). Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit belassenem Lokaltumor lag bei 602 Tagen. Die 1-Jahresüberlebensrate lag für die inkomplette Entfernung bei 76,9%, für die Patienten ohne Entfernung bei 63,2% und bei den Patienten mit komplett entferntem Lokaltumor bei 53,9%.

Abbildung 31: Einfluss der palliativen Entfernung des Lokaltumors auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung

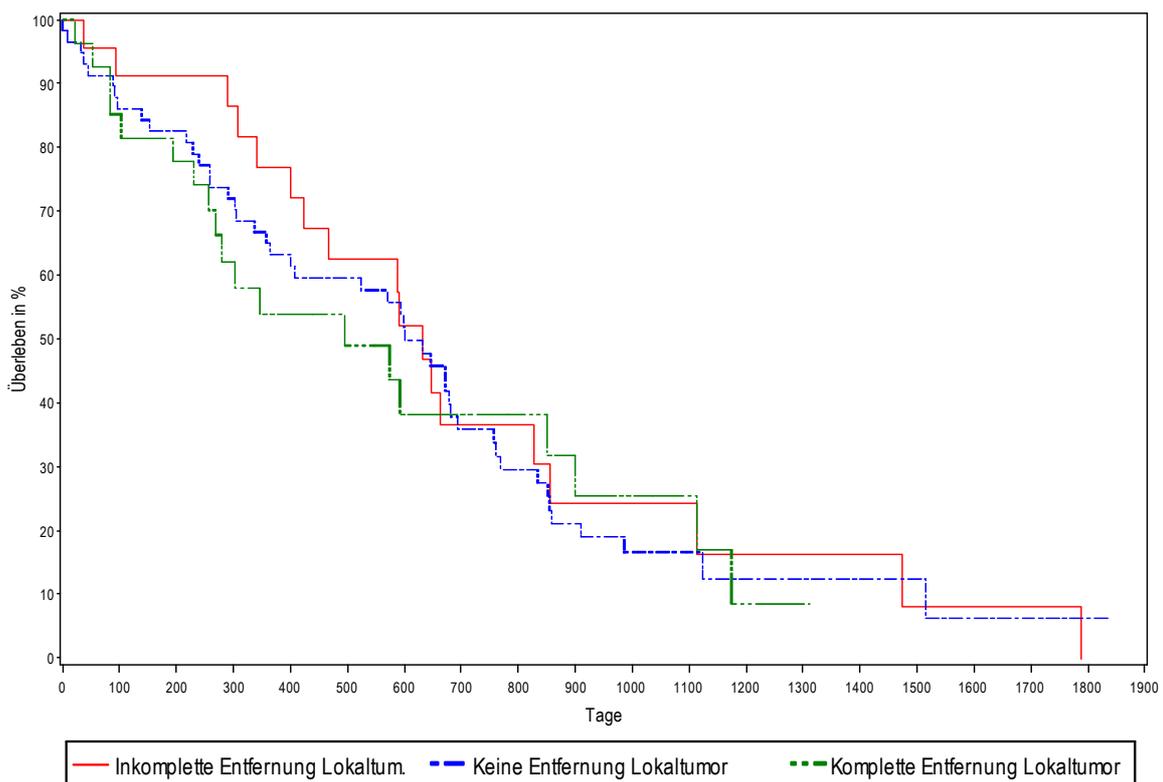


Tabelle 72: Einfluss der palliativen Entfernung des Lokaltumors auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung

Überlebenszeit		Überleben in Prozent ±Standardabweichung		
Jahre	Tage	Keine Entfernung Lokaltumor (n=58)	Inkompl. Entfernung Lokaltumor (n=23)	Kompl. Entfernung Lokaltumor (n=27)
0,08	30	96,6±2,4	100,0±0,0	96,3±6,8
0,5	182,5	82,5±5,0	91,3±5,9	81,5±7,5
1	365	63,2±6,4	76,9±9,1	53,9±9,9
1,5	547,5	57,6±6,6	62,5±10,5	49,0±10,1
2	730	35,8±6,6	36,4±10,8	38,1±10,4
3	1095	16,6±5,4	24,3±10,1	25,4±10,1
4	1460	12,4±5,4	16,2±9,4	-
5	1825	6,2±5,2	0,0±0,0	-
Mittlere Überlebenszeit (Monate)		629,4±62,3	731,8±112,9	578,9±87,0
Mediane Überlebenszeit (Monate)		602,0	631,0	495,0

Patienten, deren Lokaltumor nicht entfernt wurde, waren mit durchschnittlich 68,2 Jahren am ältesten. Patienten mit inkompletter Entfernung des Lokaltumors hatten häufiger einen schlecht differenzierten Tumor als Patienten mit kompletter Entfernung des Lokaltumors. Eine Chemotherapie wurde am häufigsten bei den Patienten mit inkompletter Entfernung des Lokaltumors durchgeführt (69,6%); (Tabelle 73).

Tabelle 73: Alter, Geschlecht, Grading, BMI und Chemotherapie bei Patienten ohne Entfernung des Lokaltumors, mit inkompletter Entfernung des Lokaltumors und mit kompletter Entfernung des Lokaltumors

	Keine Entfernung Lokaltumor (n=58)		Inkompl. Entfernung Lokaltumor (n=23)		Kompl. Entfernung Lokaltumor (n=27)		Gesamtes Kollektiv (n=108)	
Durchschnittsalter (Jahre) ± Standardabweichung	68,2 ±14,2		63,0 ±15,1		62,4 ±14,6		65,6 ±14,6	
Altersmedian (Jahre)	66		61		64		64	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Männlich	40	69,0	12	52,2	16	59,3	68	63,0
Weiblich	18	31,0	11	47,8	11	40,7	40	37,0
G2	41	70,7	15	85,2	20	74,1	76	70,4
G3	5	8,6	8	34,8	7	25,9	20	18,5
G nicht bekannt	12	20,7	0	0,0	0	0,0	12	11,1
BMI Durchschnitt (kg/m ²) ± Standardabweichung	25,0 ±4,0		23,5 ±3,8		25,3 ±5,8		24,7 ±4,6	
BMI Median (kg/m ²)	25		23,6		24,9		24,8	
Chemotherapie	32	55,2	16	69,6	16	59,3	41	39,0
Keine Chemotherapie	24	41,4	6	26,1	11	40,7	64	61,0
Chemotherapie nicht bekannt	2	3,4	1	4,3	0	0,0	3	2,8

3.15. Unabhängige prognostische Faktoren

Insgesamt sechs Faktoren hatten in den Univarianzanalysen (3.6.1-3.14) einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben (Grading, Alter, Geschlecht, BMI, palliative Chemotherapie, palliative Bestrahlung).

Um eventuelle Abhängigkeiten zwischen diesen Faktoren zu ermitteln wurde eine Multivarianzanalyse (Cox-Regressionsanalyse) durchgeführt. In diese Berechnung gingen folgende Faktoren ein: "Grading", "Alter", "Geschlecht", "BMI", "palliative Chemotherapie", "palliative Bestrahlung" und "primär palliative oder vorherige Therapie mit kurativem Ansatz". Da für die Cox-Regressionsanalyse alle eingehenden Faktoren für den jeweiligen Patienten bekannt sein müssen, konnten nicht alle Patienten in die Multivarianzanalyse mit einbezogen werden. Bei 82 Patienten waren die für die Durchführung der Analyse erforderlichen Daten bekannt.

Die palliative Chemotherapie, der body mass index und das Tumorgrading erwiesen sich in der Multivarianzanalyse als prognostisch unabhängige Faktoren (Tabelle 74).

Tabelle 74: Multivarianzanalyse (Cox- Regressionsanalyse)

Faktor	Risk Ratio	95% Konfidenzintervall	p (Chi ²)
Chemotherapie	0,423452	0,28-0,63	<0,0001
Grading G2	0,610434	0,44-0,88	0,0049
BMI $\geq 25 \text{kg/m}^2$	0,707108	0,51-0,97	0,0320
Primär palliative Behandlung	1,084741	0,80-1,50	0,6116
Radiatio	0,985803	0,66-1,45	0,9429
Alter ≥ 65 Jahre	0,706788	0,47-1,04	0,0812
Geschlecht männlich	1,109309	0,82-1,51	0,5003

Die Durchführung einer palliativen Chemotherapie senkte das Todesrisiko um 58% (Risikozunahme ohne palliative Chemotherapie 2,4fach; Tabelle 74). Mit einem gut differenzierten Tumor (G2) war das Risiko, zu versterben, 39% niedriger als mit einem schlecht differenzierten Tumor (G3; Risikozunahme 1,6fach). Aus Tabelle 74 kann man auch entnehmen, dass das Todesrisiko von normal- und untergewichtigen Patienten (BMI $< 25 \text{kg/m}^2$) gegenüber den

Patienten mit einem BMI ≥ 25 kg/m² um das 1,4fache zunahm (Senkung des Todesrisikos um 29%).

Die beiden in Tabelle 74 aufgeführten Faktoren "Alter" und "Geschlecht" erwiesen sich ebenso wie die Faktoren "palliative Bestrahlung" und "primär palliative oder vorherige Therapie mit kurativem Ansatz" nicht als unabhängige prognostische Faktoren.

3.16. Beantwortung der Fragen

1. *Welche Therapien werden bei der palliativen Behandlung des Rektumkarzinoms angewandt?*

Insgesamt war kein einheitliches Behandlungsschema erkennbar. Die am häufigsten durchgeführte Therapie war die Operation (68,5%). Auch die palliative Chemotherapie wurde oft angewandt (59,3%). Seltener waren endoskopische Therapie (38%) und palliative Bestrahlung (21,3%). Eine neuere Behandlungsmethode, die radiofrequenzinduzierte Thermoablation von Lebermetastasen, wurde bei 4 Patienten (3,7%) durchgeführt.

Die Kombination von Operation und Chemotherapie war das am häufigsten durchgeführte Therapieschema (22,2%). Am zweithäufigsten war die alleinige Operation mit einem Anteil von 15,7%.

2. *Was waren die Indikationen für eine palliative Behandlung?*

51,9% der Patienten wurden aufgrund inoperabler Fernmetastasen palliativ behandelt, 26,9% hatten ein Lokalrezidiv. Bei 13% wäre eine kurative Therapie des Lokaltumors technisch möglich gewesen, sie konnte jedoch aufgrund von fortgeschrittenem Alter und Komorbidität nicht durchgeführt werden. Diese Patienten wurden symptomatisch behandelt. 7,4% hatten zum Zeitpunkt der Diagnose einen primär inoperablen Lokaltumor.

3. *Welche Prognose haben palliativ behandelte Patienten mit Rektumkarzinom?*

Die mediane Überlebenszeit der palliativ behandelten Patienten betrug 19,5 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 63,7%, die 2-Jahres- und 5-Jahresüberlebensraten bei 36,2% und 2,9%.

4. *Gibt es Therapien, welche die Prognose positiv oder negativ beeinflussen?*

Weder die palliative Operation noch die endoskopische Therapie hatten einen Einfluss auf das Überleben. Die Durchführung einer palliativen Chemotherapie verbesserte die Prognose in der Multivarianzanalyse signifikant. Die palliative

Bestrahlung hatte in der Univarianzanalyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben, nicht jedoch in der Multivarianzanalyse.

5. Wie hoch sind Morbidität und Mortalität bei der palliativ-operativen Behandlung des Rektumkarzinoms und welche Eingriffe wurden primär durchgeführt?

Die postoperative Morbidität betrug 37,8%, die perioperative Mortalität lag bei 5,5%. Die häufigste palliative Operation war mit 25 Fällen (33,8%) eine tiefe anteriore Rektumresektion. Eine Rektumexstirpation wurde bei 20 Patienten (27%) durchgeführt, die Stomaanlage war mit 19 Eingriffen (25,7%) annähernd gleich häufig. Die restlichen neun Eingriffe waren explorative Laparotomien (n=2), TEM (n=2), OP wegen Rezidiv (n=2), Hemikolektomie (n=1), Rektosigmoidresektion mit anteriorer Rektumresektion (n=1) und die Entfernung von Kleinhirnmetastasen (n=1).

6. Hat die systemische Ausdehnung der Erkrankung einen Einfluss auf das Überleben?

Das Überleben von Patienten mit Fernmetastasen zu Beginn der palliativen Behandlung wies keinen Unterschied zu dem Überleben der Patienten mit lediglich lokalem Tumorwachstum zu Beginn der palliativen Behandlung auf. Auch der Vergleich von Patienten, die bis zuletzt keine Fernmetastasen aufwiesen mit Patienten, bei denen im Verlauf Fernmetastasen vorlagen, ergab keine Überlebensvorteile für die Patienten mit lokal begrenztem Tumorwachstum.

7. Gibt es weitere Faktoren, die einen Einfluss auf das Überleben haben?

Unabhängig prognostische Faktoren waren in der Multivarianzanalyse die palliative Chemotherapie (Risikoreduktion um 57%), das Tumoriging (G2: Risikoreduktion um 38%) und der body mass index ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$: Risikoreduktion um 31%).

Auch das Alter, das Geschlecht und die palliative Bestrahlung hatten in der Univarianzanalyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben. In

der Multivarianzanalyse konnte für diese Faktoren jedoch keine Unabhängigkeit nachgewiesen werden.

4. Diskussion

Während das Überleben von palliativ behandelten Patienten mit kolorektalem Karzinom vor 30 Jahren noch bei unter 6 Monaten lag^{19,20,30,155,188}, werden heute mit neueren Chemotherapeutika und der Bestrahlung Überlebenszeiten von durchschnittlich bis zu 21 Monaten erreicht²⁰². Obwohl sich die Prognose der Patienten sich durch den medizinischen Fortschritt verbessert hat, wird keine einheitliche Standardtherapie bei der Behandlung inkurabler Patienten durchgeführt. Es stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, deren Nutzen unterschiedlich gut belegt ist. Bei der palliativen Behandlung des Rektumkarzinoms kommen verschiedene operative Methoden wie z.B. die anteriore Rektumresektion, die Rektumexstirpation, die alleinige Stomaanlage, die Transanale Endoskopische Mikrochirurgie und auch die operative Entfernung von Metastasen zur Anwendung. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit verschiedener Chemotherapieschemata und der Bestrahlung. Im Fall von Blutungen, Stenosen oder anderen Symptomen können eine endoskopische Stenteinlage und eine endoskopische Blutstillung erfolgen.

Studien, die sich mit dem Problem der palliativen Behandlung befassen, differenzieren meist nicht zwischen Kolon- und Rektumkarzinom. Die Anzahl der Patienten mit Rektumkarzinom ist in solchen Arbeiten oft klein. Es gibt nur wenige Arbeiten, die sich allein auf die palliative Behandlung des Rektumkarzinoms beschränken. Vor allem in Bezug auf die operative Therapie muss das Rektumkarzinom gesondert betrachtet werden, da für die beiden Erkrankungen des Rektumkarzinoms und des Kolonkarzinoms unterschiedliche Operationsverfahren zur Verfügung stehen. Ein Vergleich der Daten wird auch dadurch erschwert, dass viele Arbeiten sich mit Untergruppen des palliativen Patientenkollektivs befassen. Häufig sind ausschließlich Patienten mit Rezidiverkrankung oder Karzinomen im metastasierten Stadium Bestandteil der Studien.

4.1. Palliative Chemotherapie

In dieser Studie hatte die palliative Chemotherapie einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben. Für chemotherapierte Patienten ergibt sich eine mediane Überlebenszeit von 25 Monaten, während Patienten ohne Chemotherapie nur 9,6 Monate überlebten. Der Überlebenszeitgewinn für die Durchführung einer palliativen Chemotherapie betrug somit 15,4 Monate.

Tabelle 75: Literaturzusammenstellung: Mediane Überlebenszeit bei Chemotherapie bzw. supportiver Behandlung (oder hinausgeschobener Chemotherapie) bei fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom in randomisierten Studien; x-JÜ (x-Jahresüberleben), Ch (Chemotherapie), supB (supportive Behandlung)

Literatur	Jahr/ Anzahl Pat.	Schema	Vergleichs- Gruppen (Auswahlkriterien)	Medianer Überlebens- Zeitgewinn (Monate)	Medianes Überleben (Monate)
181	1993/ 40	5-FU, LV, Cisplatin	Ch versus supB (Metastasen oder Lokalrezidiv)	6	11 versus 5
76	1995/ 21		Ch versus supB	6	12 versus 6
22	1997/ 157	5-FU, LV	Ch versus supB (Alter \geq 70 Jahre)	2	7,5 versus 5,5
2	1992/ 183	5-FU, LV, Methotrexat	Ch versus abwartende Haltung*	5	14 versus 9
46	1998/ 279	Irinotecan (Second- line Therapie)	Ch versus supB		1-JÜ 36,2% versus 13,8%
189	2000/ 1365	Meta- analyse	Ch versus supB	3,7	
59	2000/ 199	5-FU, LV, Irinotecan			17,4
177	2000/ 231	5-FU, LV, Irinotecan			14,8
51	2000/ 420	5-FU, LV, Oxaliplatin			16,2
202	2004/ 220	FOLFOX versus FOLFIRI			21,5 versus 20,8

*Chemotherapie bei Beginn der Symptome

Die Verbesserung der Prognose durch die palliative Chemotherapie wurde auch von anderen Autoren bestätigt, welche das Überleben von supportiv behandelten mit chemotherapierten Patienten verglichen haben (Tabelle 75).

Allerdings beträgt der Überlebenszeitgewinn in diesen Studien nur zwischen 2 und 6 Monaten (vorliegende Arbeit: 15,4 Monate). Man muss jedoch berücksichtigen, dass die in Tabelle 75 aufgeführten Arbeiten randomisiert sind, während in unserem Fall vor allem jüngere Patienten mit gutem Allgemeinzustand eine Chemotherapie erhielten. Zudem erhielten 40% unserer Patienten neuere Chemotherapieschemata (FOLFIRI, FOLFOX), mit denen in mehreren Studien Überlebenszeiten von über 20 Monaten erreicht wurden^{52,59,177,202}.

Bei der palliativen Behandlung spielt nicht nur die Lebensverlängerung, sondern auch der Erhalt von Lebensqualität eine Rolle. Die Durchführung einer Chemotherapie hat Nebenwirkungen, zudem erfordert sie meist einen stationären Aufenthalt in der Klinik. Vor allem bei asymptomatischen Patienten mit gutem Allgemeinzustand stellt sich folglich die Frage nach der Notwendigkeit dieser Behandlung. Die Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Group führte eine randomisierte Studie mit 183 asymptomatischen Patienten durch². Patienten, bei denen sofort eine Chemotherapie begonnen wurde, lebten 5 Monate länger als solche, die erst nach dem Auftreten von Symptomen eine Therapie erhalten haben. Außerdem blieben die sofort behandelten Patienten länger asymptomatisch, was eine Verbesserung der Lebensqualität bedeutet. Die Chemotherapie verursacht eine Regression des Tumors und reduziert so das Auftreten von Komplikationen (Obstruktion, Blutung, Schmerzen). Die Möglichkeit einer palliativen Chemotherapie sollte auch bei älteren Patienten in Erwägung gezogen werden. Honecker et al.⁹⁶ und Beretta et al.²² kamen zu dem Ergebnis, dass auch sie von dieser Behandlung profitieren. Popescu et al.¹⁶⁰ führten eine Studie mit 1387 adjuvant oder palliativ chemotherapierten Patienten durch. In Bezug auf die untersuchten Faktoren Überleben (mediane Überlebenszeit 350 Tage versus 292 Tage), Ansprechrate (29% versus 24%) und Toxizität ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den jüngeren und den älteren Patienten.

Neuere Studien befassen sich mit der direkten Applikation der Chemotherapeutika in das Becken mittels intravasaler Gabe²⁰⁷. Auch zur intraarteriellen Chemotherapie von Lebermetastasen wurden Studien

durchgeführt¹⁷². Durch diese Methoden wurden die systemischen Nebenwirkungen gemindert und eine höhere Dosis am Tumor erreicht.

Die Autoren sind sich einig, dass die Chemotherapie eine effektive Methode zur palliativen Behandlung des Rektumkarzinoms darstellt, die möglichst frühzeitig begonnen werden sollte.

4.2. Tumorgrading

Verschiedene Arbeiten zeigen, dass das Tumorgrading einen Einfluss auf die Prognose der kurativ behandelten Patienten hat (Tabelle 18). Wenig untersucht ist die Frage, ob dies auch für palliativ behandelte Patienten gilt.

Tabelle 76: Literaturzusammenstellung: Histologisches Grading als prognostischer Faktor beim kolorektalen Karzinom; S (Signifikant), NS (Nicht Signifikant)

Literatur	Jahr	Anzahl Patienten	Signifikanz	Auswahlkriterien
81	1982	?	S	Palliativ (Lebermetastasen)
132	1997	68	S	Palliativ
215	1988	350	S	Palliativ & Kurativ
73	1991	191	S	Palliativ & Kurativ
54	1994	312	S	Palliativ & Kurativ
39	1999	801	S	Palliativ & Kurativ
139	2002	102	S	Palliativ & Kurativ (Pat <50 Jahre)
131	2004	343	S	Palliativ & Kurativ (Pat >60 Jahre)
159	1992	134	NS	Palliativ & Kurativ
122	1993	496	NS	Palliativ & Kurativ
120	1998	715	NS	Palliativ & Kurativ
68	1984	842	S	Kurativ
214	1985	442	S	Kurativ
40	1985	709	S	Kurativ
82	1987	400	S	Kurativ
184	1987	264	S	Kurativ
11	1990	140	S	Kurativ
152	1994	579	S	Kurativ (regionale LK-Metastasen)
47	1996	192	S	Kurativ
91	1989	597	NS	Kurativ

In der von uns durchgeführten Studie hatte das Tumorgrading einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der palliativ behandelten Patienten. Bei Patienten mit mäßig differenziertem Tumorgewebe (G2) betrug die mediane Überlebenszeit 21 Monate, Patienten mit schlecht differenziertem Tumor (G3) lebten nach Beginn der palliativen Behandlung nur noch 9,5 Monate.

Liu et al.¹³² untersuchten das Überleben von 68 palliativ operierten Patienten mit kolorektalem Karzinom. Auch in dieser Studie zeigte sich ein Einfluss der Tumordifferenzierung auf das Überleben. Patienten mit gut oder mäßig differenziertem Tumor (G1, G2) lebten median noch 12,5 Monate, während Patienten mit gering differenziertem Tumorgewebe nach der Operation nur noch 8,4 Monate lebten. Goslin et al.⁸¹ kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine geringe Tumordifferenzierung sich negativ auf das Überleben auswirkt.

4.3. Body mass index

Goslin et al.⁸¹, die Patienten mit Lebermetastasen nach kolorektalem Karzinom untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einem Gewichtsverlust von >10% eine schlechtere Prognose haben als Patienten mit konstantem Gewicht. Auch Andreyev et al.¹⁴ und Lavin et al.¹²⁵ berichteten von einer Prognoseverschlechterung nach Gewichtsverlust bei chemotherapierten Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Karzinomen. Diese Aussagen werden durch unsere Daten bestätigt. Ein normaler oder niedriger (<25 kg/m²) Body Mass Index hat einen negativen Einfluss auf die Prognose. Die schlechtere Prognose der Patienten mit niedrigem BMI ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass bei einigen schon zu Beginn der palliativen Behandlung eine Tumorkachexie vorlag. Patienten mit höherem BMI sind meist in einem besseren Allgemeinzustand und verfügen über mehr körperliche Reserven.

4.4. Alter

Das Patientenalter hatte in der Univarianzanalyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben, ist jedoch kein unabhängiger prognostischer Faktor. Patienten, die jünger als 65 Jahre waren, lebten median noch 22 Monate nach Beginn der palliativen Behandlung, ältere Patienten (≥65 Jahre) lebten noch 18,7 Monate.

Rosen et al.¹⁷¹ berichteten von einer besseren Prognose für jüngere Patienten (<65 Jahre). Sie untersuchten Kolon- und Rektumkarzinompatienten mit Fernmetastasen. Patienten unter 65 Jahre hatten eine mediane Überlebenszeit von 18,3 Monaten, während die älteren Patienten nur 9,8

Monate überlebten. Auch Joffe et al.¹⁰⁶, die das Überleben von 81 palliativ resezierten Patienten untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass jüngere Patienten länger leben. Liu et al.¹³² hingegen fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen der Überlebensdauer von jüngeren und älteren palliativ behandelten Kolonkarzinompatienten. Weitere Studien, in die kurativ und palliativ behandelte Patienten eingingen, kamen in Bezug auf den Einfluss des Alters auf die Prognose zu unterschiedlichen Ergebnissen (Tabelle 77).

Tabelle 77: Literaturzusammenstellung: Alter als prognostischer Faktor beim kolorektalen Karzinom; S (Signifikant), NS (Nicht Signifikant)

Literatur	Jahr	Anzahl Patienten	Signifikanz	Bessere Prognose	Auswahlkriterien
¹⁰⁶	1981	81	S	Jüngere <75	Palliative Patienten
¹³²	1997	68	NS		Palliative Patienten
¹⁷¹	2000	120	S	Jüngere <65	Patienten mit Fernmetastasen
¹⁴³	1981	1939	S	Jüngere <40	Palliative & Kurative Patienten
¹²²	1993	496	S	Jüngere <60	Palliative & Kurative Patienten
²²¹	1996	1050	S	Jüngere <70	Palliative & Kurative Patienten
⁴⁷	1996	192	S	-	Palliative & Kurative Patienten
¹²⁰	1998	715	S	-	Palliative & Kurative Patienten
³⁹	1999	801	S	50-70*	Palliative & Kurative Patienten
²¹⁵	1988	350	NS		Palliative & Kurative Patienten
⁶³	1989	208	NS		Palliative & Kurative Patienten
¹¹⁸	1991	113	NS		Palliative & Kurative Patienten
⁷³	1991	191	NS		Palliative & Kurative Patienten
¹²⁴	1992	109	NS		Palliative & Kurative Patienten
¹⁵⁹	1992	134	NS		Palliative & Kurative Patienten
¹⁰¹	1994	186	NS		Palliative & Kurative Patienten
²¹⁴	1985	442	S	Jüngere	Kurative Patienten
⁴⁰	1985	709	S	Jüngere	Kurative Patienten
⁸²	1987	400	S	Jüngere	Kurative Patienten
¹⁸²	1987	150	S	-	Kurative Patienten
¹⁸⁴	1987	264	S	Jüngere	Kurative Patienten
¹⁵²	1994	579	S	Jüngere	Kurative Patienten
⁶⁷	1986	1262	NS		Kurative Patienten
⁹¹	1989	597	NS		Kurative Patienten
¹¹	1990	140	NS		Kurative Patienten
⁴⁴	1991	361	NS		Kurative Patienten

* schlechtere Prognose für Patienten <50 und >70 Jahre

Beim Vergleich mit den Literaturangaben muss man berücksichtigen, dass die Patientenzusammensetzung zum Teil unterschiedlich ist. Während in die Studien von Liu et al.¹³² und Joffe et al.¹⁰⁶ ausschließlich technisch inkurable

Patienten eingingen, wurden in der vorliegenden Studie auch ältere Patienten mit potentiell heilbarem Tumorleiden eingeschlossen. In ihrem Fall machte die vorliegende Komorbidität die erforderliche radikal-kurative Behandlung unmöglich.

4.5. Palliative Bestrahlung

Häufig wird die palliative Bestrahlung nach Auftreten eines Lokalrezidivs durchgeführt (Tabelle 78). Auch in vorliegender Studie wurden 53% der Patienten mit Lokalrezidiv palliativ bestrahlt. Obwohl diese Behandlung oft angewandt wird, gibt es nur wenige Studien, welche die palliative Radiatio mit anderen Therapieoptionen vergleichen. Suzuki et al.¹⁹⁶ untersuchten, ob eine zusätzlich zur palliativen Resektion durchgeführte Bestrahlung die Prognose von Patienten mit Lokalrezidiv verbessert. Mit dieser zusätzlichen Radiatio wurde zwar eine 3-Jahresüberlebensrate von 15% (versus 8% bei alleiniger Resektion) erreicht, nach 5 Jahren waren jedoch alle Patienten beider Behandlungsgruppen verstorben. Chapuis et al.⁴¹ behandelten 56 inoperable Rektumkarzinome mit einer endoskopischen Lasertherapie. Ein Teil der Patienten erhielt zusätzlich eine palliative Radiatio. Diese Behandlung hatte zwar einen Einfluss auf die Progressrate, eine Überlebensverlängerung wurde jedoch nicht erreicht. Aus Tabelle 78 kann man entnehmen, dass mit der Durchführung einer palliativen Bestrahlung und eventueller Zusatztherapie mediane Überlebenszeiten von 6-21 Monaten erreicht werden.

In vorliegender Studie lebten palliativ bestrahlte Patienten länger als nicht bestrahlte (mediane Überlebenszeit: 19 versus 25,4 Monate). Da die meisten zusätzlich zur Radiatio auch eine Chemotherapie erhielten, ist nicht eindeutig beurteilbar, welchen Anteil die Radiatio an der Lebensverlängerung hatte. Beim Vergleich der alleinigen Chemotherapie mit der Radiochemotherapie ergab sich für die bestrahlten Patienten jedoch kein signifikant längeres Überleben. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die Durchführung einer palliativen Radiatio keinen Einfluss auf das Überleben hatte.

Tabelle 78: Literaturzusammenstellung: Überleben nach Radiatio bei Rektumkarzinom; LR (Lokalrezidiv), RT (Residualtumor), IO (inoperabler Primärtumor), x-JÜ (x-Jahresüberleben), Rad (Radiatio), Ch (Chemotherapie), S (Signifikant), NS (nicht Signifikant)

Literatur	Jahr/N	Tumor	Behandlung	Energiedosis (Gy)	medianes Überleben (Monate)
57	1985/58	LR	Rad	-	19,8
49	1985/30	LR, IO, RT	Rad & Ch (5-FU)	-	17
156	1986/143	LR	Rad	<40 40-50 >50	2-JÜ 17,5%
93	1988/67	LR	Rad	50-60	21 5-JÜ 15%
56	1992/15	LR	Rad & Ch (5-FU, Mitomycin C)	70	14
196	1995/106	LR	Resektion versus Resektion & Rad	≥45	3-JÜ 8% versus 15% 5-JÜ 0% versus 0%
80	1995/72	LR, IO	Rad & Hyperthermie	≥50	11
84	1997/135	LR	Rad	50-60 45 <45	17,9 14,8 9,1
41	2002/56	IO	Laser versus Laser & Rad		Kein Unterschied

Über eine Lebensverlängerung durch eine palliative Bestrahlung kann insgesamt keine eindeutige Aussage gemacht werden. Dagegen sind sich die Autoren einig, dass diese Behandlungsmethode Symptome lindern kann^{57,85,150,170,190}. Liegen Symptome wie Blutung, Tenesmen, Schmerzen oder Schleimabgang vor, so bietet die palliative Bestrahlung eine symptomlindernde Behandlungsmöglichkeit. Bei 20% der Patienten wird durch diese Therapie eine dauerhafte Symptomkontrolle erreicht. Während Pacini et al.¹⁵⁶ und Herzog et al.⁹³ keine Abhängigkeit der Symptomkontrolle von der applizierten Energiedosis fanden, sind Gonzalez et al.⁸⁰ und Guiney et al.⁸⁴ der Meinung, dass durch die Applikation von höheren Energiedosen die Symptomkontrolle verbessert wird. Guiney et al.⁸⁴ fanden sogar einen Zusammenhang zwischen applizierter Dosis und Überlebenszeit. Die Energiedosis wird einerseits durch die auftretenden Nebenwirkungen begrenzt, andererseits sind viele der Patienten im Rahmen einer vorherigen kurativen Therapie schon vorbestrahlt, wodurch die applizierbare Energiedosis ebenfalls begrenzt wird.

Der Einsatz von Hyperthermie und intraoperativer Radiotherapie können die Prognose der Patienten verbessern. Berdov et al.²¹ führte eine Studie mit Patienten im Stadium T4 N0 M0 durch, die präoperativ bestrahlt wurden. Die Regressionsrate lag mit Hyperthermie bei 53,6%, ohne Hyperthermie bei 33,9%. Auch die 5-Jahresüberlebensrate stieg durch die Hyperthermiebehandlung von 6,6% auf 35,6%. Studien zeigen, dass die Kombination von intraoperativer und externer Bestrahlung wirksamer ist als die alleinige externe Radiatio²¹⁷. Durch die zusätzliche intraoperative Bestrahlung stieg die 5-Jahresüberlebensrate von 24% auf 42%⁶⁵.

Nicht nur der Lokaltumor, auch seine Fernmetastasen können palliativ bestrahlt werden. Vor allem Patienten mit Knochen- oder Gehirnmetastasen profitieren von dieser Therapie. Hartsell et al.⁸⁸ bestrahlten insgesamt 898 Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen. Nach drei Monaten benötigten 33% der Patienten keine Schmerzmedikation mehr. Auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von pathologischen Frakturen verringerte sich durch diese Behandlung. In dieser Studie traten bei 4-5% der Patienten pathologische Frakturen nach Bestrahlung auf. In einer Studie von Amichetti et al.¹² wurden die Gehirnmetastasen von Patienten mit kolorektalem Karzinom bestrahlt. Bei 70% der Patienten wurde konnte ein Rückgang der Symptome beobachtet werden. Die mediane Überlebenszeit lag bei 3 Monaten, in 13% der Fälle waren die Gehirnmetastasen die unmittelbare Todesursache.

4.6. Geschlecht

Das Geschlecht hatte zwar einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben, war jedoch kein unabhängig prognostischer Faktor. Männliche Patienten lebten nach Beginn der palliativen Behandlung länger als weibliche Patienten (21 Monate versus 17 Monate). Man muss jedoch berücksichtigen, dass die Männer im Durchschnitt jünger waren (63 versus 71 Jahre), häufiger eine Chemotherapie erhielten (69% versus 43%) und weniger häufig als Frauen einen entdifferenzierten Tumor (G3) aufwiesen (15% versus 25%).

Tabelle 79: Literaturzusammenstellung: Geschlecht als prognostischer Faktor beim kolorektalen Karzinom; S (Signifikant), NS (Nicht Signifikant)

Literatur	Jahr	Anzahl Patienten	Signifikanz	Bessere Prognose	Auswahlkriterien
¹³²	1997	68	NS		Palliative Patienten
¹⁴³	1981	1939	S	Frauen	Palliative & Kurative Patienten
⁶³	1989	208	NS		Palliative & Kurative Patienten
¹¹⁸	1991	113	NS		Palliative & Kurative Patienten
⁷³	1991	191	NS		Palliative & Kurative Patienten
¹⁵⁹	1992	134	NS		Palliative & Kurative Patienten
¹²²	1993	496	NS		Palliative & Kurative Patienten
¹⁰¹	1994	186	NS		Palliative & Kurative Patienten
⁴⁰	1985	709	S	Frauen	Kurative Patienten
⁸²	1987	400	S	Frauen	Kurative Patienten
¹⁵²	1994	579	S	Frauen	Kurative Patienten
²²¹	1996	1050	S	Frauen	Kurative Patienten
¹⁶⁴	1998	690	S	Frauen	Kurative Patienten
²¹⁴	1985	442	NS		Kurative Patienten
⁶⁷	1986	1262	NS		Kurative Patienten
¹⁸⁴	1987	264	NS		Kurative Patienten
¹⁸⁷	1989	188	NS		Kurative Patienten
⁹¹	1989	597	NS		Kurative Patienten
¹¹	1990	140	NS		Kurative Patienten
⁴⁴	1991	361	NS		Kurative Patienten
⁹²	1994	1157	NS		Kurative Patienten
⁵⁴	1994	312	NS		Kurative Patienten
⁴⁷	1996	192	NS		Kurative Patienten

Liu et al. ¹³², die inoperable Kolonkarzinompatienten untersuchten, kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Prognose hat. Auch andere Autoren sind dieser Meinung (Tabelle 79). Es gibt aber eine Reihe von Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und der Lebenszeit gefunden wurde. Alle Studien, die einen signifikanten Unterschied fanden, kamen zu dem Ergebnis, dass Frauen eine bessere Prognose haben ^{40,82,143,152,164,221}. Dass dies in unserer Studie nicht der Fall war, lässt sich durch die bessere Behandlung (häufiger Chemotherapie), das jüngere Alter und die im Durchschnitt besser differenzierten Tumore bei den Männern in unserer Studie erklären.

4.7. Grund der palliativen Behandlung

Ob die Patienten aufgrund eines Lokalrezidivs, eines Lokalrezidivs mit Metastasen, aufgrund von Metastasen oder aufgrund von Komorbidität bei einem primär inoperablen Lokaltumor palliativ behandelt wurden, hatte keinen Einfluss auf das Überleben. Auch der Vergleich von primär palliativ behandelten Patienten und solchen mit vorausgegangener Therapie unter kurativem Ansatz ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das Überleben.

Aus den Daten geht hervor, dass Patienten mit Lokalrezidiv geringfügig längere Überlebenszeiten hatten (856 Tage bei alleinigem Lokalrezidiv, 693 Tage bei Lokalrezidiv mit Metastasen). Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Tumorzellmasse bei ersteren geringer war. Der Unterschied in der Überlebensdauer war aber nicht statistisch signifikant.

4.8. Palliative endoskopische Behandlung

Die Durchführung einer endoskopischen Therapie hatte keinen Einfluss auf das Überleben. Patienten, bei denen eine endoskopische Therapie durchgeführt wurde, lebten im Durchschnitt noch 19,5 Monate, während Patienten ohne endoskopische Therapie mit 22,6 Monaten geringfügig länger lebten. Nur wenige Patienten (n=16) wurden ausschließlich endoskopisch behandelt, die Mehrzahl (n=25) erhielt zusätzlich noch eine oder mehrere weitere palliative Therapien. Bei den meisten der endoskopisch behandelten Patienten (90,2%) wurde eine Argon Plasma Koagulation durchgeführt, eine Therapiemethode mit niedriger Komplikationsrate^{186,206}. Durch die geringe Koagulationstiefe von nur 2-3 mm ist die Perforationsgefahr geringer als bei der Lasertherapie⁸³. In einer Tübinger Studie wurden 10 Patienten, bei denen kleine gastrointestinale Tumoren vorlagen, mit der APC-Therapie in palliativer Intention behandelt. Bei 9 dieser Patienten war nach den erfolgreichen 1-4 Sitzungen kein Tumor mehr nachweisbar¹⁸⁶.

Über die Lasertherapie von rektalen und kolorektalen Karzinomen gibt es mehrere Studien (Tabelle 80). Die Patienten lebten nach Lasertherapie durchschnittlich noch zwischen 5,3 und 24 Monaten. Tacke et al.¹⁹⁸ kamen zu dem Schluss, dass zwischen Patienten, die palliativ operiert wurden und

solchen, die eine palliative Lasertherapie erhielten, kein Unterschied im Überleben besteht. In der Studie von Mellow et al.¹⁴⁵ überlebten mit Lasertherapie behandelte Patienten sogar länger (8,4 Monate) als palliativ operierte Patienten (6,5 Monate).

Eine weitere endoskopische Methode, die bei 6 Patienten angewandt wurde, ist die Stentimplantation. Laut Keymling et al.¹¹⁷ liegt die technische Erfolgsrate für palliative Stents im Kolon und Rektum bei 90,3%. Wie man aus Tabelle 80 entnehmen kann, liegen die Überlebenszeiten nach Anwendung dieser Palliation beim Rektumkarzinom durchschnittlich zwischen 3,6 und 7,5 Monaten. Im Vergleich mit der Operation ergibt sich nach Stentimplantation kein Unterschied in der Lebenserwartung^{37,128,225}.

Tabelle 80: Literaturzusammenstellung: Überleben nach palliativ-endoskopischer Therapie bei Rektumkarzinom (R) oder kolorektalem Karzinom (CR) und Überleben nach Vergleichstherapie; x-Monatsüberlebensrate (x-MÜ); Obstruktion durch Karzinom (Ob); Unterschied nicht Signifikant (NS)

	Jahr	n	Therapie	Überleben endoskopische Therapie (Monate)	Überleben Vergleichstherapie (Monate)	Tumor
¹⁴²	1986	181	Laser	10 nach Obstruktion 24 nach Blutung	-	CR
¹⁶⁷	1988	20	Laser	5,3	-	R
¹⁴⁵	1989	56	Laser versus OP	8,3	6,4	R
²⁰⁵	1990	31	Laser	10,8 24-MÜ 26%	-	R
¹⁹⁸	1993	79	Laser versus OP	NS	NS	R
⁷⁴	2000	219	Laser	12-MÜ 44,4% 24-MÜ 20,4%	-	R
¹⁰³	2002	83	Laser	9	-	R
⁵³	1998	24	Stent	6-MÜ 24%	-	Ob
³⁶	2000	35	Stent	3-MÜ 55% 6-MÜ 44% 9-MÜ 25%	-	CR
¹²⁷	2003	61	Stent versus OP	3,6	4,0 (NS)	CR
²²⁵	2004	29	Stent versus Stoma	5	4,9 (NS)	Ob
³⁷	2004	44	Stent versus OP	7,5	3,9 (NS)	CR
¹²⁸	2004	50	Stent	2,9	-	CR
¹⁷⁴	1995	60	Laser und/oder Stent	2-25	-	R
¹⁹⁷	1998	10	Laser & Stent	6,8	-	R

Aufgrund unserer Daten bestätigte sich, dass die Durchführung einer palliativ-endoskopischen Therapie keinen Überlebensvorteil mit sich bringt. Auch andere Autoren sind der Meinung, dass die endoskopische Therapie, insbesondere im Vergleich mit der palliativen Operation, weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der Prognose zufolge hat^{37,128,198,225}. Treten Symptome wie Obstruktion, Blutung oder Inkontinenz auf, so stellt die palliativ-endoskopische Therapie aber eine schonende Alternative zur Operation dar, die im Übrigen eine nachfolgende Operation bei Versagen der endoskopischen Therapie erlaubt. Die endoskopische Behandlung kann in vielen Fällen ambulant durchgeführt werden. Im Gegensatz zu einer palliativen Operation ist die Komplikationsrate sehr gering und eine Vollnarkose ist nicht nötig. Deshalb profitieren vor allem multimorbide Patienten von dieser Behandlung.

Eine Obstruktion kann, wenn sie nicht zu knapp oberhalb des Analkanals liegt, durch die Implantation eines Stents zumindest temporär behoben werden. Der Stent kann dauerhaft, allerdings mit zum Teil mäßigem funktionellem Erfolg bezüglich der Stuhlpassage, oder aber in Notfallsituationen zur Überbrückung einer Ileusproblematik angewandt werden^{53,206}. Auch bei rektovesikalen oder rektovaginalen Fisteln wurde er mit Erfolg eingesetzt. Bei Blutungen ist er nicht indiziert, in diesem Fall bietet sich eine lokale APC-Therapie an. Eine Symptomkontrolle mit der endoskopischen Therapie erfordert jedoch meistens wiederholte Sitzungen (in unserem Fall durchschnittlich alle 26 Tage). Liegt zusätzlich zur Blutung eine Obstruktion vor, so kann die APC-Therapie problemlos mit einer Stentimplanation kombiniert werden. Auf Schmerzen und Symptome, welche von einem ausgedehnten Lokaltumor hervorgerufen werden, z.B. durch eine Infiltration der Beckenwand, hat die endoskopische Therapie jedoch keinen Einfluss.

4.9. Fernmetastasen

Patienten mit Fernmetastasen (UICC Stadium IV) haben eine wesentlich schlechtere Prognose als Patienten, die sich zum Diagnosezeitpunkt in den Stadien I-III befinden^{39,131,221,222}. Bei letzteren ist in den meisten Fällen eine kurative Therapie möglich, während Patienten mit Fernmetastasen meistens palliativ behandelt werden.

Wenig untersucht ist die Frage, ob palliativ behandelte Patienten mit Fernmetastasen eine schlechtere Prognose haben als palliativ behandelte Patienten ohne Fernmetastasen. In unserer Studie hatte weder das Vorhandensein von Fernmetastasen zu Beginn der palliativen Behandlung, noch das Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf der Behandlung einen Einfluss auf die Überlebenszeit. Auch das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hatte bei zuvor erfolgter Therapie mit kurativem Ansatz keine Auswirkung auf das Überleben nach Beginn der palliativen Behandlung.

Die meisten Studien, welche sich mit der palliativen Therapie des kolorektalen Karzinoms befassen, schließen nur Patienten im metastasierten Stadium ein. Aus diesem Grund gibt es nur wenige Arbeiten, die das Überleben von Patienten mit Fernmetastasen mit dem von metastasenfremden Patienten, die lediglich lokales Tumorstadium aufweisen, vergleichen.

Joffe et al.¹⁰⁶ kamen zu dem Ergebnis, dass eine ausgedehnte Lebermetastasierung die Prognose verschlechtert. Auch Longo et al.¹³⁴ und Wong et al.²²² berichteten, dass eine Fernmetastasierung die Überlebenszeit verkürzt (Tabelle 81). Janjan et al.¹⁰⁴ untersuchten das Überleben von Patienten mit kolorektalem Karzinom nach Radiochemotherapie. In dieser Studie überlebten Patienten mit Fernmetastasen länger als Patienten, bei denen lediglich ein fortgeschrittener Lokaltumor vorhanden war (11 versus 6 Monate).

Tabelle 81: Literaturzusammenstellung: Fernmetastasierung als prognostischer Faktor beim kolorektalen Karzinom

Literatur	Jahr	Anzahl Patienten	Schlechtere Prognose	Patientenkollektiv
¹⁰⁶	1981	81	Ausgedehnte Lebermet.	Pall. Resektion
¹³⁴	1988	103	Fernmetastasen	-
²²²	1998	519	Fernmetastasen	Pall. Radiatio nach Lokalrezidiv
¹⁰⁴	2000	87	Keine Metastasen	Palliative Radiatio & Chemotherapie

Sind Fernmetastasen vorhanden, so kommen die Autoren^{81,107,132,173,223,226} einstimmig zu dem Ergebnis, dass die Prognose mit zunehmender Metastasierung sinkt.

4.10. Palliative Operation

Betrachtet man das Kollektiv der Patienten mit palliativer Operation (Resektion, Stomaanlage, expl. Laparotomie etc.), so fand sich kein Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu nicht palliativ operierten Patienten. Auch eine Resektion des Tumors hatte keine Verbesserung der Prognose zur Folge. Mit 19,8 Monaten medianer Überlebenszeit lebten die operierten Patienten sogar etwas kürzer als die nicht operierten (21,1 Monate).

Auch andere Autoren kamen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, dass durch eine palliative Stomaanlage keine Überlebensverlängerung erreicht wird^{20,107,134,155}. Die Meinungen über den Benefit einer palliativen Tumorresektion gehen jedoch auseinander. Während Al-Sanea et al.¹⁰ unser Ergebnis bestätigten (keine Überlebensverlängerung durch Tumorresektion), so kamen andere Autoren zu dem Schluss, dass eine palliative Tumorresektion beim Rektumkarzinom das Überleben verlängert^{29,33,107,134,151}. Longo et al.¹³⁴ untersuchten 103 Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom. Bei 68 Patienten wurde der Tumor reseziert, die restlichen bekamen ein Stoma oder wurden nicht chirurgisch behandelt. Die resezierten Patienten lebten median noch 16 Monate, während die anderen nur 5 Monate überlebten. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass diese Studie retrospektiv und nicht randomisiert war. So lag der Anteil der Patienten mit Fernmetastasen in der Gruppe der nicht resezierten Patienten bei 68%, während von den resezierten Patienten lediglich 46% eine Fernmetastasierung vorwiesen.

Tabelle 82 zeigt ferner das Überleben von Patienten mit kolorektalem Karzinom nach palliativer Resektion oder ohne Resektion. Auch hier führten die bisher vorliegenden Studien zu keiner eindeutigen Aussage.

Tabelle 82: Literaturzusammenstellung: Medianes Überleben (Monate) von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem (CR) oder rektalem (R) Karzinom nach palliativer Resektion des Primärtumors und ohne palliative Resektion des Primärtumors; x-JÜ (x-Jahresüberlebensrate), M (Metastasen), LM (Lebermetastasen), LR (Lokalrezidiv), n (Anzahl Patienten)

Literatur	Jahr	n	Überleben mit Resektion (Monate)	Überleben ohne Resektion (Monate)	Signifikanz	Tumor	Operative Mortalität (Prozent)
³³	1969	666	15	6		R	-
²⁹	1974	34	1-JÜ 58%	1-JÜ 26%	S	R	2,9
¹⁰⁷	1981	338	13	10	S/NS	R	11,7
¹⁴⁴	1986	1306	10-13	-		R (LR)	7
¹⁵¹	1987	95	14,8	6,4	S	R	<2
¹³⁴	1988	103	16	5	S	R	4,3
¹⁰	2004	22	10,5	-	NS	R & M	4,5
¹⁴⁹	1949	35	20*	16-18*	NS	CR	8,5
¹⁶³	1952	87	1-JÜ 39%	-		CR	-
¹⁹¹	1954	57	16	8,4		CR & LM	4
¹⁹	1964	50	15	7		CR & M	4
²⁰	1969	38	5,7	5,7	NS	CR	26
¹⁵⁵	1969	86	1-JÜ 40%	3		CR & LM	5
³⁴	1970	269	13	5		CR & LM	-
¹⁸⁸	1977	9745	10,7	5		CR	-
²⁰⁹	1978	217	7	"schlecht"		CR & LM	10
⁵⁰	1986	301	-	-	NS	CR & LM	20
¹⁰⁶	1981	81	9	-	S	CR	10
¹³⁸	1990	96	15	7		CR	8
¹³²	1997	68	10,6	2-3,4		CR	8,8
¹⁸³	1999	88	14,5	16,6	NS	CR & M	4,6
⁴⁵	2004	80	11,5	4,0	S	CR & M	2,8
¹²⁶	2004	180	7	4	S	CR	11,3

* Überleben nach Beginn der Symptome

Johnson et al. ¹⁰⁷ stellten fest, dass bei lokaler Tumorerkrankung das Überleben durch Resektion verlängert wird. Liegen jedoch Lebermetastasen oder eine Peritonealkarzinose vor, so verbessert sich die Prognose nicht. Dies wurde auch von Bengmark et al. ²⁰ (Patienten mit kolorektalem Karzinom) bestätigt, wohingegen Cummins et al. ⁴⁵ zu dem Schluss kamen, dass auch Patienten mit Fernmetastasen von einer Tumorsektion profitierten. In unserem Fall hatte die Entfernung des Lokaltumors keinen Einfluss auf die Prognose.

Auch bei der Behandlung von asymptomatischen Patienten wird diskutiert, ob eine palliative Operation das Überleben verlängert. Scoggins et al.

¹⁸³ kamen zu dem Ergebnis, dass sich für asymptomatische Patienten im Stadium IV durch eine Operation kein Überlebenszeitgewinn ergibt. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Obstruktion der Stuhlpassage bei Patienten mit unbehandeltem Primärtumor liegt laut Scoggins et al. ¹⁸³ bei lediglich 10%. Lässt die Lage und Größe des Lokaltumors darauf schließen, dass in absehbarer Zeit Komplikationen wie Obstruktion, Blutung oder Schädigung von Nachbarorganen durch Infiltration auftreten werden, so ist eine palliative, vorbeugende Operation sinnvoll, da Eingriffe in Notfallsituationen, z.B. im Ileus, eine wesentlich höhere Morbidität und Mortalität aufweisen ¹⁷¹. Dixon et al. ⁵⁵ berichteten nach Operationen beim Rektumkarzinom von einer Gesamtmortalität von unter 5% (kurative und palliative Operationen). In den in Tabelle 82 aufgeführten Studien sind für palliative Operationen aber Mortalitätsraten zwischen 2,9% und 20% angegeben, in unserer Studie lag die perioperative Mortalität bei 5,4%. Insgesamt haben palliative Operationen eine höhere perioperative Mortalitätsrate als kurative.

Die Morbidität nach palliativer Operation betrug in dieser Studie 37,8%. Nach Rektumexstirpation lag sie bei 50%, bei Patienten nach tiefer anteriorer Rektumresektion oder alleiniger Stomaanlage traten seltener Komplikationen auf (postoperative Morbidität 32% bzw. 37%). Auch bei anderen Autoren lag die Morbidität nach palliativen Eingriffen zwischen 18% und 50% ^{10,71,106,123,138,151,183}.

Operierte Patienten hatten im Rahmen der palliativen Operation eine durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer von 22 Tagen. In der Studie von Al Sanea et al. ¹⁰ waren die Patienten im Mittel 18,6 Tage im Krankenhaus, eine Größenordnung entsprechend der unseren.

Zusätzlich zur Frage der palliativen Operation stellt sich nun die Frage, von welchem Eingriff der Patient am meisten profitiert. Heah et al. ⁸⁹ untersuchten 54 symptomatische Patienten mit tiefsitzendem Rektumkarzinom. Bei 26 Patienten wurde eine palliative Rektumexstirpation durchgeführt, die Restlichen erhielten eine Hartmann-Operation. Aufgrund der nach Rektumexstirpation wesentlich häufiger aufgetretenen Wundkomplikationen und Schmerzen favorisierten sie letztere Methode. Das Auftreten von

Spätkomplikationen und die jeweilige Überlebenszeit wurden in dieser Studie jedoch nicht berücksichtigt. Wird der Tumor nicht reseziert, so treten auf lange Sicht nämlich häufiger Komplikationen auf¹³⁴. Das lokal fortschreitende Tumorstadium kann durch Einbruch in den Plexus sacralis, die Harnblase, Vagina und Os sacrum und durch Fistelbildungen, Inkontinenz, Obstruktion, Blutung und Schmerzen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Diese Komplikationen können durch eine Resektion beseitigt oder gemindert werden²⁹. Eine alleinige Stomaanlage eignet sich lediglich zur Verhinderung oder Beseitigung einer Obstruktion. Soll jedoch eine langfristige Symptomkontrolle erreicht werden, so muss trotz der Palliativsituation eine Tumorsektion in Erwägung gezogen werden.

Eine Alternative zur Tumorsektion bildet die palliative lokale Bestrahlung. In mehreren Studien wurde bei 60-70% der Patienten durch eine Bestrahlung mit 50-60 Gray eine komplette oder partielle Remission der Symptomatik erreicht^{154,200,210}. Der palliative Effekt hielt durchschnittlich 6-9 Monate an²¹⁶. Bei etwa 20% der Patienten gelang eine dauerhafte Symptomkontrolle. Vor allem Symptome wie Schmerzen, Blutungen, Tenesmen und Schleimabgang wurden durch die palliative Bestrahlung gemindert¹⁹⁰.

Da eine palliative Operation das Überleben nach aktueller Studienlage wahrscheinlich nicht verlängert, muss über deren Durchführung abhängig von den Symptomen, der lokalen Tumorausdehnung, einer eventuellen Fernmetastasierung, dem aktuellen Allgemeinzustand und der Lebenserwartung des jeweiligen Patienten entschieden werden. Scoggins et al.¹⁸³ waren der Meinung, dass eine palliative Resektion nur bei symptomatischen Patienten durchgeführt werden sollte. Außerdem kamen mehrere Autoren zu dem Ergebnis, dass ältere Patienten über 65 Jahre und Patienten mit ausgedehnter Lebermetastasierung oder kardiovaskulären Vorerkrankungen nicht von einer palliativen Operation profitieren^{106,132,171}.

Der Vergleich der in Tabelle 82 aufgeführten Literaturdaten erweist sich als schwierig, da für die einzelnen Studien unterschiedliche Einschlusskriterien vorliegen (z.B. Lokalrezidiv oder Fernmetastasen, zum Teil gleichzeitiger Einschluss von Kolon- und Rektumkarzinompatienten).

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

In dieser Studie wurden die Überlebenszeiten von über 100 Patienten untersucht, die aufgrund eines Rektumkarzinoms palliativ behandelt wurden. Durch eine gründliche Recherche wurde eine Nachbeobachtungsrate von 99,1% (107/108) erzielt. Um möglichst spezifische Ergebnisse zu erzielen, wurden lediglich palliativ behandelte Patienten, die an einem Rektumkarzinom erkrankt waren aufgenommen. Patienten mit Kolonkarzinom wurden nicht berücksichtigt.

Die Univarianzanalyse ergab, dass die palliative Chemotherapie, das Tumorgrading, der Body Mass Index, das Alter, die palliative Bestrahlung und das Geschlecht einen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten hatten. Die Durchführung einer palliativen Chemotherapie steigerte die mediane Überlebenszeit um 470 Tage (761 Tage mit Chemotherapie versus 291 Tage ohne Chemotherapie). Patienten mit gut differenziertem Tumor (G2) lebten median 358 Tage länger als Patienten mit gering differenziertem Tumor (G3). Beim Body Mass Index ergab sich für Patienten mit einem BMI ≥ 25 kg/m² ein Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit einem BMI < 25 kg/m² (mediane Überlebenszeit: 856 Tage versus 468 Tage). Patienten, die jünger als 65 Jahre waren, lebten median 102 Tage länger als ältere Patienten (mediane Überlebenszeit 570 Tage versus 672 Tage). Auch in Bezug auf eine palliative Radiatio ergab sich in der Univarianzanalyse ein Vorteil für bestrahlte Patienten (mediane Überlebenszeit 761 Tage versus 570 Tage). Männer hatten eine bessere Prognose als Frauen, sie lebten median 123 Tage länger als die weiblichen Patienten. Die Ergebnisse der Univarianzanalyse sind mit Vorsicht zu interpretieren. Durch die fehlende Randomisierung ergaben sich inhomogene Gruppen, die das Ergebnis vermutlich beeinflussten. In unserem Fall könnte zum Beispiel die bessere Prognose der palliativ bestrahlten Patienten dadurch entstanden sein, dass bei nahezu allen dieser Patienten (22/23; 95,7%) zusätzlich zur Radiatio auch eine Chemotherapie, deren positive Auswirkung auf die Überlebenszeit nachgewiesen ist, durchgeführt wurde. Um solche Abhängigkeiten zwischen den unterschiedlichen Faktoren zu ermitteln,

wurde eine Multivarianzanalyse durchgeführt. Die palliative Chemotherapie, der Body Mass Index und das Tumorigradung konnten in dieser Analyse als prognostisch unabhängige Faktoren ermittelt werden. Insbesondere die Durchführung einer palliativen Chemotherapie hatte einen wesentlichen Einfluss auf das Überleben. Für nicht chemotherapierte Patienten war das Risiko, zu versterben, um das 2,4fache gegenüber chemotherapierten Patienten erhöht. Verglichen mit einem gut differenzierten Tumor (G2) erhöhte ein entdifferenzierter Tumor (G3) das Risiko, zu versterben, um das 1,6fache. Das Todesrisiko von normal- und untergewichtigen Patienten ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) nahm gegenüber Patienten mit einem $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ um das 1,4fache zu. Im Gegensatz zur Chemotherapie konnte für andere Behandlungsmethoden, wie z.B. palliative Operationen, eine palliative Bestrahlung oder eine palliative endoskopische Therapie kein Einfluss auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden. Auch das Tumorstadium bei Erstdiagnose oder das Vorliegen von Fernmetastasen zu Beginn der palliativen Behandlung hatte keinen Einfluss auf die Prognose. Auch für primär palliativ behandelte Patienten konnte im Vergleich zu primär mit kurativem Ansatz behandelten Patienten kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit festgestellt werden.

Alle im genannten Zeitraum in unserer Klinik aufgrund eines Rektumkarzinoms palliativ behandelten Patienten wurden erfasst. Entsprechend ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der derzeitigen Therapierealität entsprechen. Die Studie beschreibt den Status quo, weist aber die einer retrospektiven Studie inhärenten Probleme auf: Inhomogene Behandlungsstrategien, inhomogene Patientengruppen und teilweise fehlende Daten. Diese belasten die erhobenen Ergebnisse mit einer Unsicherheit. Nichts desto trotz erlaubt die hier durchgeführte sorgfältige und fast vollständige Analyse von über 100 palliativ therapierten Rektumkarzinompatienten Rückschlüsse, die zukünftige Therapieentscheidungen beeinflussen sollten. So werden vermutlich zu wenig ältere Patienten palliativ chemotherapiert, umgekehrt aber möglicherweise zu viele Patienten palliativ operiert. Derartige Untersuchungen sind wichtig, um zukünftige, für den Patienten

maßgeschneiderte Therapieentscheidungen beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom treffen zu können.

6. Literatur

1. Anon. (1990). NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*; 264: 1444-1450.
2. Anon. (1992). Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *J.Clin.Oncol.*; 10: 904-911.
3. Anon. (1992). Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J.Clin.Oncol.*; 10: 896-903.
4. Anon. (1996). Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. Swedish Rectal Cancer Trial. *Eur.J.Surg.*; 162: 397-402.
5. Anon. (1998). Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. *J.Clin.Oncol.*; 16: 301-308.
6. Anon. (2001). Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*; 358: 1291-1304.
7. Anon. (2001). US Department of Health and Human Services. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology and End Results Programm. SEER Cancer Statistics Review, 1973-2001. Bethesda MD. US Department of Health and Human Services. <http://www.seer.cancer.gov>
8. Abulafi AM, Williams NS (1994). Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br.J.Surg.*; 81: 7-19.
9. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, Kunstlinger F, Levi F, Bismuth F (2001). Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann.Surg.Oncol*; 8: 347-353.
10. Al Sanea N, Isbister WH (2004). Is palliative resection of the primary tumour, in the presence of advanced rectal cancer, a safe and useful technique for symptom control? *ANZ.J.Surg.*; 74: 229-232.
11. Albe X, Vassilakos P, Helfer-Guarnori K, Givel JC, de Quay N, Suardet L, Eliason JF, Odartchenko N (1990). Independent prognostic value of ploidy in colorectal cancer. A prospective study using image cytometry. *Cancer*; 66: 1168-1175.
12. Amichetti M, Lay G, Dessi M, Orru S, Farigu R, Orru P, Farci D, Melis S (2005). Results of whole brain radiation therapy in patients with brain metastases from colorectal carcinoma. *Tumori*; 91: 163-167.

13. Andreola S, Leo E, Belli F, Lavarino C, Bufalino R, Tomasic G, Baldini MT, Valvo F, Navarra P, Lombardi F (1997). Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis. *Dis.Colon Rectum*; 40: 25-29.
14. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D (1998). Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur.J.Cancer*; 34: 503-509.
15. Araki Y, Isomoto H, Matsumoto A, Kaibara A, Yasunaga M, Hayashi K, Yatsugi H, Yamauchi K (2000). Endoscopic decompression procedure in acute obstructing colorectal cancer. *Endoscopy*; 32: 641-643.
16. Arbman G, Nilsson E, Hallbook O, Sjodahl R (1996). Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br.J.Surg.*; 83: 375-379.
17. Arcangeli G, Micheli A, Arcangeli G, Giannarelli D, La Pasta O, Tollis A, Vitullo A, Ghera S, Benassi M (1989). The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: the effect of site, histology and radiation dose on pain relief. *Radiother.Oncol*; 14: 95-101.
18. ASTLER VB, COLLER FA (1954). The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann.Surg.*; 139: 846-852.
19. Bacon H.E., Martin P.V. (1964). The rationale of palliative resection for primary cancer of the colon and rectum complicated by liver and lung metastasis. *Dis.Colon Rectum*; 36: 211-217.
20. Bengmark S, Hafstrom L (1969). The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer*; 23: 198-202.
21. Berdov BA, Menteshashvili GZ (1990). Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int.J.Hyperthermia*; 6: 881-890.
22. Beretta G, Bollina R, Cozzi C, Beretta A (1997). Should we consider the weekly chemotherapy with fluorouracil plus racemic folinic acid a standard treatment for advanced/ metastatic carcinoma of the digestive tract in elderly patients? *Proc Am Soc Clin Oncol*; 16: 920-920.
23. Binkert CA, Ledermann H, Jost R, Saurenmann P, Decurtins M, Zollikofer CL (1998). Acute colonic obstruction: clinical aspects and cost-effectiveness of preoperative and palliative treatment with self-expanding metallic stents--a preliminary report. *Radiology*; 206: 199-204.
24. Binkert CA, Ledermann HP, Jost R, Zollikofer CL (1998). Metallic stenting of gastroduodenal and colonic stenoses. *Abdom.Imaging*; 23: 580-586.
25. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L (1996). Resection of nonresectable liver metastases from

- colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann.Surg.*; 224: 509-520.
26. Bokey EL, Chapuis PH, Fung C, Hughes WJ, Koorey SG, Brewer D, Newland RC (1995). Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer. *Dis.Colon Rectum*; 38: 480-486.
 27. Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Sinclair G (1999). Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br.J.Surg.*; 86: 1164-1170.
 28. Bonadeo FA, Vaccaro CA, Benati ML, Quintana GM, Garione XE, Telenta MT (2001). Rectal cancer: local recurrence after surgery without radiotherapy. *Dis.Colon Rectum*; 44: 374-379.
 29. Bordos DC, Baker RR, Cameron JL (1974). An evaluation of palliative abdominoperineal resection for carcinoma of the rectum. *Surg.Gynecol.Obstet.*; 139: 731-733.
 30. Brown PW, Terz JJ, Lawrence W, Jr., Blievernicht SW (1977). Survival after palliative surgery for advanced intraabdominal cancer. *Am J.Surg.*; 134: 575-578.
 31. Buess G, Hutterer F, Theiss J, Bobel M, Isselhard W, Pichlmaier H (1984). [A system for a transanal endoscopic rectum operation]. *Chirurg*; 55: 677-680.
 32. Bulow S, Christensen IJ, Harling H, Kronborg O, Fenger C, Nielsen HJ (2003). Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br.J.Surg.*; 90: 974-980.
 33. Bussey HJ (1969). The survival rate of patients with advanced rectal cancer. *Proc.R.Soc.Med.*; 62: 1221-1223.
 34. Cady B, Monson DO, Swinton NW (1970). Survival of patients after colonic resection for carcinoma with simultaneous liver metastases. *Surg.Gynecol.Obstet.*; 131: 697-700.
 35. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M (2000). Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA*; 284: 1008-1015.
 36. Camunez F, Echenagusia A, Simo G, Turegano F, Vazquez J, Barreiro-Meiro I (2000). Malignant colorectal obstruction treated by means of self-expanding metallic stents: effectiveness before surgery and in palliation. *Radiology*; 216: 492-497.
 37. Carne PW, Frye JN, Robertson GM, Frizelle FA (2004). Stents or Open Operation for Palliation of Colorectal Cancer: A Retrospective, Cohort Study of Perioperative Outcome and Long-term Survival. *Dis.Colon Rectum*; 47: 1455-1461.

38. Cecil TD, Sexton R, Moran BJ, Heald RJ (2004). Total mesorectal excision results in low local recurrence rates in lymph node-positive rectal cancer. *Dis.Colon Rectum*; 47: 1145-1149.
39. Cerottini JP, Caplin S, Pampallona S, Givel JC (1999). Prognostic factors in colorectal cancer. *Oncol Rep.*; 6: 409-414.
40. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, Colquhoun K (1985). A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br.J.Surg.*; 72: 698-702.
41. Chapuis PH, Yuile P, Dent OF, Sinclair G, Low L, Aggarwal G (2002). Combined endoscopic laser and radiotherapy palliation of advanced rectal cancer. *ANZ.J.Surg.*; 72: 95-99.
42. Cohen AM, Minsky BD (1990). Aggressive surgical management of locally advanced primary and recurrent rectal cancer. Current status and future directions. *Dis.Colon Rectum*; 33: 432-438.
43. Crinnell RS (1954). Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Surg.Gynecol.Obstet.*; 99: 421-430.
44. Crucitti F, Sofo L, Doglietto GB, Bellantone R, Ratto C, Bossola M, Crucitti A (1991). Prognostic factors in colorectal cancer: current status and new trends. *J.Surg.Oncol Suppl*; 2: 76-82.
45. Cummins ER, Vick KD, Poole GV (2004). Incurable colorectal carcinoma: the role of surgical palliation. *Am Surg.*; 70: 433-437.
46. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, Johannesen TB, Starkhammar H, Topham CA, Awad L, Jacques C, Herait P (1998). Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*; 352: 1413-1418.
47. D'Eredita G, Serio G, Neri V, Polizzi RA, Barberio G, Losacco T (1996). A survival regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer. *Aust.N.Z.J.Surg.*; 66: 445-451.
48. Daneker GW, Jr., Carlson GW, Hohn DC, Lynch P, Rouben L, Levin B (1991). Endoscopic laser recanalization is effective for prevention and treatment of obstruction in sigmoid and rectal cancer. *Arch.Surg.*; 126: 1348-1352.
49. Danjoux CE, Gelber RD, Catton GE, Klaassen DJ (1985). Combination chemo-radiotherapy for residual, recurrent or inoperable carcinoma of the rectum: E.C.O.G. study (EST 3276). *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.*; 11: 765-771.
50. Dawson PM, Habib NA, Peck M, Blaxland JW, Luck RJ (1986). Patient survival with liver metastases from colorectal cancer--a district hospital experience. *Eur.J.Surg.Oncol*; 12: 131-133.

51. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, Francois E, Bedenne L (1997). Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J.Clin.Oncol.*; 15: 808-815.
52. de Gramont A, Figer 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.
53. de Gregorio MA, Mainar A, Tejero E, Tobio R, Alfonso E, Pinto I, Fernandez R, Herrera M, Fernandez JA (1998). Acute colorectal obstruction: stent placement for palliative treatment--results of a multicenter study. *Radiology*; 209: 117-120.
54. Deans GT, Patterson CC, Parks TG, Spence RA, Heatley M, Moorehead RJ, Rowlands BJ (1994). Colorectal carcinoma: importance of clinical and pathological factors in survival. *Ann.R.Coll.Surg.Engl.*; 76: 59-64.
55. Dixon AR, Maxwell WA, Holmes JT (1991). Carcinoma of the rectum: a 10-year experience. *Br.J.Surg.*; 78: 308-311.
56. Dobrowsky W (1992). Mitomycin C, 5-fluorouracil and radiation in advanced, locally recurrent rectal cancer. *Br.J.Radiol.*; 65: 143-147.
57. Dobrowsky W, Schmid AP (1985). Radiotherapy of presacral recurrence following radical surgery for rectal carcinoma. *Dis.Colon Rectum*; 28: 917-919.
58. Dohmoto M (1991). New method-endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endosc.Digest.*; 3: 1507-1507.
59. 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.
60. Dukes CE (1932). The spread of cancer of the rectum. *Br.J.Surg.*; 17: 643-648.
61. Edler D, Hallstrom M, Johnston PG, Magnusson I, Ragnhammar P, Blomgren H (2000). Thymidylate synthase expression: an independent prognostic factor for local recurrence, distant metastasis, disease-free and overall survival in rectal cancer. *Clin Cancer Res.*; 6: 1378-1384.
62. Eisenberg SB, Kraybill WG, Lopez MJ (1990). Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery*; 108: 779-785.
63. Elorza Orue JL, Palomar dL, Tubia LJ (1989). [Prognostic factors in colorectal cancer]. *Rev.Esp.Enferm.Apar.Dig.*; 76: 654-659.

64. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J (2002). Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut*; 51: 60-64.
65. Farouk R, Nelson H, Gunderson LL (1997). Aggressive multimodality treatment for locally advanced irresectable rectal cancer. *Br.J.Surg.*; 84: 741-749.
66. Fernandez LR, Pinto I, Paul L, Tejero E, Montes C, Fernandez L, Moreno AM, Lozano R (1999). Self-expanding prostheses as a palliative method in treating advanced colorectal cancer. *Int.Surg.*; 84: 159-162.
67. Fielding LP, Phillips RK, Fry JS, Hittinger R (1986). Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer. *Lancet*; 2: 904-907.
68. Freedman LS, Macaskill P, Smith AN (1984). Multivariate analysis of prognostic factors for operable rectal cancer. *Lancet*; 2: 733-736.
69. Frena A, Martin F, La Guardia G, Vezzali N, Bonatti G, Stocker J, Graiff C (2004). [Liver resection after downstaging with neoadjuvant chemotherapy for "unresectable" colorectal metastases]. *Chir Ital.*; 56: 351-357.
70. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L (1993). Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis.Colon Rectum*; 36: 564-572.
71. Gagliardi G, Hawley PR, Hershman MJ, Arnott SJ (1995). Prognostic factors in surgery for local recurrence of rectal cancer. *Br.J.Surg.*; 82: 1401-1405.
72. Gall FP, Tonak J, Altendorf A (1987). Multivisceral resections in colorectal cancer. *Dis.Colon Rectum*; 30: 337-341.
73. Garcia-Peche P, Vazquez-Prado A, Fabra-Ramis R, Trullenque-Peris R (1991). Factors of prognostic value in long-term survival of colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology*; 38: 438-443.
74. Gevers AM, Macken E, Hiele M, Rutgeerts P (2000). Endoscopic laser therapy for palliation of patients with distal colorectal carcinoma: analysis of factors influencing long-term outcome. *Gastrointest.Endosc.*; 51: 580-585.
75. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Levi F (2000). Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.*; 18: 136-147.
76. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, Haglund U, Nyren O, Pahlman L, Sjoden PO (1995). Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann.Oncol.*; 6: 267-274.

77. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, Pahlman L, Sjoden PO (1994). Quality of life during chemotherapy in patients with symptomatic advanced colorectal cancer. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *Cancer*; 73: 556-562.
78. Goldberg PA, Nicholls RJ (1995). Prediction of local recurrence and survival of carcinoma of the rectum by surgical and histopathological assessment of local clearance. *Br.J.Surg.*; 82: 1054-1056.
79. Goldstein NS, Soman A, Sacksner J (1999). Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between in vivo and in vitro measurements. The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage. *Am J.Clin Pathol.*; 111: 349-351.
80. Gonzalez GD, van Dijk JD, Blank LE (1995). Radiotherapy and hyperthermia. *Eur.J.Cancer*; 31A: 1351-1355.
81. Goslin R, Steele G, Jr., Zamcheck N, Mayer R, MacIntyre J (1982). Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum. *Dis.Colon Rectum*; 25: 749-754.
82. Griffin MR, Bergstralh EJ, Coffey RJ, Beart RW, Jr., Melton LJ, III (1987). Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*; 60: 2318-2324.
83. Grund KE, Storek D, Farin G (1994). Endoscopic Argon Plasma Coagulation (APC) First Clinical Experiences in Flexible Endoscopy. *End.Surg.*; 2: 42-46.
84. Guiney MJ, Smith JG, Worotniuk V, Ngan S, Blakey D (1997). Radiotherapy treatment for isolated loco-regional recurrence of rectosigmoid cancer following definitive surgery: Peter MacCallum Cancer Institute experience, 1981-1990. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.*; 38: 1019-1025.
85. Gunderson LL, Martin JK, Beart RW, Nagorney DM, Fieck JM, Wieand HS, Martinez A, O'Connell MJ, Martenson JA, McIlrath DC (1988). Intraoperative and external beam irradiation for locally advanced colorectal cancer. *Ann.Surg.*; 207: 52-60.
86. 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.
87. Hartmann H (1921). Nouveau procede d'ablation des cancers de la partie terminale du colon pelvien. *Cong.Franc.Chir.*; 30: 411-411.
88. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, III, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M (2005). Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J.Natl.Cancer Inst.*; 97: 798-804.

89. Heah SM, Eu KW, Ho YH, Leong AF, Seow-Choen F (1997). Hartmann's procedure vs. abdominoperineal resection for palliation of advanced low rectal cancer. *Dis.Colon Rectum*; 40: 1313-1317.
90. Hermanek P (1999). Impact of surgeon's technique on outcome after treatment of rectal carcinoma. *Dis.Colon Rectum*; 42: 559-562.
91. Hermanek P, Guggenmoos-Holzmann I, Gall FP (1989). Prognostic factors in rectal carcinoma. A contribution to the further development of tumor classification. *Dis.Colon Rectum*; 32: 593-599.
92. 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.
93. Herzog J, Schmidt B, Fassbender T, Hubener KH (1988). [The place of radiotherapy in the treatment of local recurrences of rectal cancer]. *Strahlenther.Onkol.*; 164: 121-128.
94. Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Fujimoto K, Uchida T, Okuno K (1997). Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J.Am.Coll.Surg.*; 184: 584-588.
95. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, Maroun J, Walde D, Weaver C, Harrison E, Burger HU, Osterwalder B, Wong AO, Wong R (2001). Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J.Clin.Oncol.*; 19: 2282-2292.
96. Honecker F, Kohne CH, Bokemeyer C (2003). Colorectal cancer in the elderly: is palliative chemotherapy of value? *Drugs Aging*; 20: 1-11.
97. Horiuchi A, Maeyama H, Ochi Y, Morikawa A, Miyazawa K (2001). Usefulness of Dennis Colorectal Tube in endoscopic decompression of acute, malignant colonic obstruction. *Gastrointest.Endosc.*; 54: 229-232.
98. Horwitz H., Williams I.G. (1956). The primary treatment of adenocarcinoma of the rectum by high voltage roentgen rays (1,000 kv). *Am.J.Roentgenol.Radium.Ther.Nucl.Med.*; 76: 919-928.
99. Hunter JA, Ryan JA, Schultz P (1987). En-bloc-resection of colon cancer adherent to other organs. *Am.J.Surg.*; 154: 67-71.
100. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F (2004). Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N.Engl.J.Med.*; 350: 2335-2342.
101. Ikeda Y, Mori M, Adachi Y, Matsushima T, Sugimachi K (1994). Prognostic value of the histochemical expression of helix pomatia agglutinin in advanced colorectal cancer. A univariate and multivariate analysis. *Dis.Colon Rectum*; 37: 181-184.

102. Izbicki JR, Hosch SB, Knoefel WT, Passlick B, Bloechle C, Broelsch CE (1995). Extended resections are beneficial for patients with locally advanced colorectal cancer. *Dis.Colon Rectum*; 38: 1251-1256.
103. Jakobs R, Miola J, Eickhoff A, Adamek HE, Riemann JF (2002). Endoscopic laser palliation for rectal cancer-- therapeutic outcome and complications in eighty-three consecutive patients. *Z.Gastroenterol.*; 40: 551-556.
104. Janjan NA, Breslin T, Lenzi R, Rich TA, Skibber J (2000). Avoidance of colostomy placement in advanced colorectal cancer with twice weekly hypofractionated radiation plus continuous infusion 5-fluorouracil. *J.Pain Symptom.Manage.*; 20: 266-272.
105. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ (2003). Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J.Clin*; 53: 5-26.
106. Joffe J, Gordon PH (1981). Palliative resection for colorectal carcinoma. *Dis.Colon Rectum*; 24: 355-360.
107. Johnson WR, McDermott FT, Pihl E, Milne BJ, Price AB, Hughes ES (1981). Palliative operative management in rectal carcinoma. *Dis.Colon Rectum*; 24: 606-609.
108. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E (2003). Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J.Clin Oncol*; 21: 60-65.
109. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S (2005). Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J.Clin Oncol*; 23: 3706-3712.
110. Kakehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, Nakatsugawa S (1990). Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int.J.Hyperthermia*; 6: 719-740.
111. Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Steup WH, Taat CW, Rutten HJ, Wiggers T, van Krieken JH, Hermans J, Leer JW, van de Velde CJ (1999). Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques. Dutch ColoRectal Cancer Group. *Eur.J.Surg.*; 165: 410-420.
112. Kapiteijn E, Marijnen CA, Colenbrander AC, Klein KE, Steup WH, van Krieken JH, van Houwelingen JC, Leer JW, van de Velde CJ (1998). Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992: a population-based study in the west Netherlands. *Eur.J.Surg.Oncol*; 24: 528-535.
113. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ (2002). Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br.J.Surg.*; 89: 1142-1149.

114. Kaplan EL, Meier P (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *J.Am.Stat.Assoc.*; 53: 457-481.
115. Kasperk R, Willis S, Riesener KP, Schumpelick V (2001). [Evidence-based surgery of rectal carcinoma]. *Zentralbl.Chir*; 126: 295-301.
116. Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K, Mochizuki H, Yamamoto J (2003). Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis.Colon Rectum*; 46: S22-S31.
117. Keymling M (2003). Colorectal stenting. *Endoscopy*; 35: 234-238.
118. Korenaga D, Ueo H, Mochida K, Kusumoto T, Baba H, Tamura S, Moriguchi S, Sugimachi K (1991). Prognostic factors in Japanese patients with colorectal cancer: the significance of large bowel obstruction--univariate and multivariate analyses. *J.Surg.Oncol*; 47: 188-192.
119. Kuntz CH, Lehnert T, Herfarth CH (1995). Lokale Spätrezidive nach Rektumkarzinom. *akt.Chir.*; 30: 261-261.
120. Lagautriere F, Valvano L, Chaazi M, Benchimol D, Bernard JL, Bourgeon A, Richelme H (1998). [Prognostic factors in colorectal adenocarcinoma]. *Ann.Ital.Chir*; 69: 491-496.
121. Lamberti C, Di Blasi K, Archut D, Fimmers R, Mathiak M, Bollmann M, Vogel J, Kindermann D, Mezger J, Schmidt-Wolf IG, Sauerbruch T (2005). Population-based registration of unselected colorectal cancer patients: five-year survival in the region of Bonn/Rhine-Sieg, Germany. *Z.Gastroenterol.*; 43: 149-154.
122. Lasser P, Mankarios H, Elias D, Bognel C, Eschwege F, Wibault P, Kac J, Crespon B, Rougier P (1993). [Single and multifactorial prognostic study of 400 operated rectal adenocarcinomas]. *J.Chir (Paris)*; 130: 57-65.
123. Lau PW, Lorentz TG (1993). Results of surgery for malignant bowel obstruction in advanced, unresectable, recurrent colorectal cancer. *Dis.Colon Rectum*; 36: 61-64.
124. Laurent-Puig P, Olschwang S, Delattre O, Remvikos Y, Asselain B, Melot T, Validire P, Muleris M, Girodet J, Salmon RJ (1992). Survival and acquired genetic alterations in colorectal cancer. *Gastroenterology*; 102: 1136-1141.
125. Lavin P, Mittelman A, Douglass H, Jr., Engstrom P, Klaassen D (1980). Survival and response to chemotherapy for advanced colorectal adenocarcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group report. *Cancer*; 46: 1536-1543.
126. Law WL, Chan WF, Lee YM, Chu KW (2004). Non-curative surgery for colorectal cancer: critical appraisal of outcomes. *Int.J.Colorectal Dis.*; 19: 197-202.

127. Law WL, Choi HK, Chu KW (2003). Comparison of stenting with emergency surgery as palliative treatment for obstructing primary left-sided colorectal cancer. *Br.J.Surg.*; 90: 1429-1433.
128. Law WL, Choi HK, Lee YM, Chu KW (2004). Palliation for advanced malignant colorectal obstruction by self-expanding metallic stents: prospective evaluation of outcomes. *Dis.Colon Rectum*; 47: 39-43.
129. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE (2005). Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J.Clin Oncol*; 23: 2038-2048.
130. Leong AF (2000). Selective total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis.Colon Rectum*; 43: 1237-1240.
131. Liang H, Hao XS, Wang XN, Li JW, Wang JC, Wang DC (2004). [Analysis of prognostic factors of rectal cancer in the elderly]. *Ai.Zheng.*; 23: 299-302.
132. Liu SK, Church JM, Lavery IC, Fazio VW (1997). Operation in patients with incurable colon cancer--is it worthwhile? *Dis.Colon Rectum*; 40: 11-14.
133. Loizou LA, Grigg D, Boulos PB, Bown SG (1990). Endoscopic Nd:YAG laser treatment of rectosigmoid cancer. *Gut*; 31: 812-816.
134. Longo WE, Ballantyne GH, Bilchik AJ, Modlin IM (1988). Advanced rectal cancer. What is the best palliation? *Dis.Colon Rectum*; 31: 842-847.
135. Luna-Perez P, Rodriguez-Ramirez SE, Gutierrez dIB, Labastida S (2002). [Multivariate analysis of risk factors associated with dehiscence of colorectal anastomosis after anterior or lower anterior resection for sigmoid or rectal cancer]. *Rev.Invest Clin*; 54: 501-508.
136. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ (1993). Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*; 341: 457-460.
137. Mainar A, Gregorio Ariza MA, Tejero E, Tobio R, Alfonso E, Pinto I, Herrera M, Fernandez JA (1999). Acute colorectal obstruction: treatment with self-expandable metallic stents before scheduled surgery--results of a multicenter study. *Radiology*; 210: 65-69.
138. Makela J, Haukipuro K, Laitinen S, Kairaluoma MI (1990). Palliative operations for colorectal cancer. *Dis.Colon Rectum*; 33: 846-850.
139. Makela J, Kiviniemi H, Laitinen S (2002). Prognostic factors after surgery in patients younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*; 49: 971-975.
140. Makino H, Miyazaki S, Okazumi S, Matsushita K, Miura F, Cho A, Yoshinaga Y, Ohira G, Kudo H, Tohma T, Matsubara K, Gunji Y, Hayashi H, Akutsu N, Ochiai T (2002). [Treatment of colorectal cancer--hepatic metastases]. *Gan To Kagaku Ryoho*; 29: 2447-2449.
141. Mandava N, Petrelli N, Herrera L, Nava H (1991). Laser palliation for colorectal carcinoma. *Am.J.Surg.*; 162: 212-214.

142. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN (1986). Laser photocoagulation in the palliation of colorectal malignancies. *Cancer*; 57: 2212-2216.
143. McDermott FT, Hughes ES, Pihl E, Milne BJ, Price AB (1981). Comparative results of surgical management of single carcinomas of the colon and rectum: a series of 1939 patients managed by one surgeon. *Br.J.Surg.*; 68: 850-855.
144. McDermott FT, Hughes ES, Pihl EA, Johnson WR, Polglase AL, Milne BA, Katrivessis H (1986). Changing survival prospects in rectal carcinoma. A series of 1,306 patients managed by one surgeon. *Dis.Colon Rectum*; 29: 798-803.
145. Mellow MH (1989). Endoscopic laser therapy as an alternative to palliative surgery for adenocarcinoma of the rectum--comparison of costs and complications. *Gastrointest.Endosc.*; 35: 283-287.
146. Mentges B, Buess G, Effinger G, Manncke K, Becker HD (1997). Indications and results of local treatment of rectal cancer. *Br.J.Surg.*; 84: 348-351.
147. Merkel S, Meyer T, Gohl J, Hohenberger W (2002). Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. *Eur.J.Surg.Oncol*; 28: 716-722.
148. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, Saltz L, Sigurdson ER, Frankel J (1992). Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J.Clin.Oncol.*; 10: 79-84.
149. Modlin J, Walker H.S. (1949). Palliative resections in cancer of the colon. *Cancer*; 10: 767-776.
150. Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, Colby MY, Holbrook MA (1969). Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*; ii: 865-867.
151. Moran MR, Rothenberger DA, Lahr CJ, Buls JG, Goldberg SM (1987). Palliation for rectal cancer. Resection? Anastomosis? *Arch.Surg.*; 122: 640-643.
152. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL (1994). Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer*; 73: 2076-2082.
153. Orkin BA, Dozois RR, Beart RW, Jr., Patterson DE, Gunderson LL, Ilstrup DM (1989). Extended resection for locally advanced primary adenocarcinoma of the rectum. *Dis.Colon Rectum*; 32: 286-292.
154. Overgaard M, Overgaard J, Sell A (1984). Dose-response relationship for radiation therapy of recurrent, residual, and primarily inoperable colorectal cancer. *Radiother.Oncol.*; 1: 217-225.
155. Oxley EM, Ellis H (1969). Prognosis of carcinoma of the large bowel in the presence of liver metastases. *Br.J.Surg.*; 56: 149-152.

156. Pacini P, Cionini L, Pirtoli L, Ciatto S, Tucci E, Sebaste L (1986). Symptomatic recurrences of carcinoma of the rectum and sigmoid. The influence of radiotherapy on the quality of life. *Dis.Colon Rectum*; 29: 865-868.
157. Penna C (2003). [Hepatic metastases from colorectal cancer]. *Bull.Cancer*; 90: 79-83.
158. Ponz dL, Marino M, Benatti P, Rossi G, Menigatti M, Pedroni M, Di Gregorio C, Losi L, Borghi F, Scarselli A, Ponti G, Roncari B, Zangardi G, Abbati G, Ascari E, Roncucci L (2004). Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry. *Ann.Oncol*; 15: 940-946.
159. Ponz dL, Sant M, Micheli A, Sacchetti C, Di Gregorio C, Fante R, Zanghieri G, Melotti G, Gatta G (1992). Clinical and pathologic prognostic indicators in colorectal cancer. A population-based study. *Cancer*; 69: 626-635.
160. Popescu RA, Norman A, Ross PJ, Parikh B, Cunningham D (1999). Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J.Clin.Oncol.*; 17: 2412-2418.
161. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC (1998). Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann.Surg.*; 227: 157-167.
162. Puthawala AA, Syed AM, Gates TC, McNamara C (1982). Definitive treatment of extensive anorectal carcinoma by external and interstitial irradiation. *Cancer*; 50: 1746-1750.
163. Ransom H.K. (1952). Carcinoma of the colon; a study of end-results of surgical treatment. *AMA.Arch.Surg.*; 64: 707-725.
164. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F (1998). Prognostic factors in colorectal cancer. Literature review for clinical application. *Dis.Colon Rectum*; 41: 1033-1049.
165. Rau B, Wust P, Tilly W, Gellermann J, Harder C, Riess H, Budach V, Felix R, Schlag PM (2000). Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*; 48: 381-391.
166. Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J, Sheahan K, Hyland JM (1996). Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br.J.Surg.*; 83: 1112-1115.
167. Riemann JF, de Mas R, Ginsbach C, Harloff M, Kohler B (1988). [Palliative laser therapy of advanced rectal carcinoma]. *Dtsch.Med.Wochenschr.*; 113: 1057-1060.
168. Rinnert-Gongora S, Tartter PI (1989). Multivariate analysis of recurrence after anterior resection for colorectal carcinoma. *Am.J.Surg.*; 157: 573-576.
169. Robinson BJ, Rice TW, Strong SA, Rybicki LA, Blackstone EH (1999). Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*; 117: 66-75.

170. Rominger CJ, Gunderson LL, Gelber RD, Conner N (1985). Radiation therapy alone or in combination with chemotherapy in the treatment of residual or inoperable carcinoma of the rectum and rectosigmoid or pelvic recurrence following colorectal surgery. Radiation Therapy Oncology Group study (76-16). *Am J.Clin Oncol*; 8: 118-127.
171. Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, Kazsuba S, Hurst R, Michelassi F, Millis JM, Posner MC (2000). Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Arch.Surg.*; 135: 530-534.
172. Rougier P, Laplanche A, Huguier M, Hay JM, Ollivier JM, Escat J, Salmon R, Julien M, Roullet Audy JC, Gallot D (1992). Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *J.Clin.Oncol.*; 10: 1112-1118.
173. Rougier P, Milan C, Lazorthes F, Fourtanier G, Partensky C, Baumel H, Faivre J (1995). Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Fondation Francaise de Cancerologie Digestive. Br.J.Surg.*; 82: 1397-1400.
174. Rupp KD, Dohmoto M, Meffert R, Holzgreve A, Hohlbach G (1995). Cancer of the rectum--palliative endoscopic treatment. *Eur.J.Surg.Oncol.*; 21: 644-647.
175. Sagar PM, Pemberton JH (1996). Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br.J.Surg.*; 83: 293-304.
176. Salm R, Lampe H, Bustos A, Matern U (1994). Experience with TEM in Germany. *Endosc.Surg.Allied Technol.*; 2: 251-254.
177. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirootta N, Elfring GL, Miller LL (2000). Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N.Engl.J.Med.*; 343: 905-914.
178. Sarli L, Michiara M, Sgargi P, Iusco D, De L, V, Leonardi F, Bella MA, Sgobba G, Roncoroni L (2005). The changing distribution and survival of colorectal carcinoma: an epidemiological study in an area of northern Italy. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.*; 17: 567-572.
179. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rodel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R (2003). Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis.*; 5: 406-415.
180. Schaffer M, Krych M, Pachmann S, Abdel-Rahman S, Schaffer PM, Ertl-Wagner B, hmke D, Issels RD (2003). Feasibility and morbidity of combined hyperthermia and radiochemotherapy in recurrent rectal cancer--preliminary results. *Onkologie.*; 26: 120-124.
181. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D (1993). Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive

- care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*; 306: 752-755.
182. Schmitz-Moormann P, Himmelmann GW, Baum U, Nilles M (1987). Morphological predictors of survival in colorectal carcinoma: univariate and multivariate analysis. *J.Cancer Res.Clin Oncol*; 113: 586-592.
 183. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD (1999). Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann.Surg.Oncol*; 6: 651-657.
 184. Scott NA, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Beart RW, Lieber MM (1987). Colorectal cancer. Dukes' stage, tumor site, preoperative plasma CEA level, and patient prognosis related to tumor DNA ploidy pattern. *Arch.Surg.*; 122: 1375-1379.
 185. Serpell JW, McDermott FT, Katrivessis H, Hughes ES (1989). Obstructing carcinomas of the colon. *Br.J.Surg.*; 76: 965-969.
 186. Sessler MJ, Becker HD, Flesch I, Grund KE (1995). Therapeutic effect of argon plasma coagulation on small malignant gastrointestinal tumors. *J.Cancer Res.Clin.Oncol.*; 121: 235-238.
 187. Shepherd NA, Saraga EP, Love SB, Jass JR (1989). Prognostic factors in colonic cancer. *Histopathology*; 14: 613-620.
 188. Silverman DT, Murray JL, Smart CR, Brown CC, Myers MH (1977). Estimated median survival times of patients with colorectal cancer based on experience with 9,745 patients. *Am.J.Surg.*; 133: 289-297.
 189. Simmonds PC (2000). Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ*; 321: 531-535.
 190. Sischy B (1982). The place of radiotherapy in the management of rectal adenocarcinoma. *Cancer*; 50: 2631-2637.
 191. Stearns M.W.Jr., Binkley G.E. (1954). Palliative surgery for cancer of the rectum and colon. *Cancer*; 7: 1016-1019.
 192. Steele G, Jr., Bleday R, Mayer RJ, Lindblad A, Petrelli N, Weaver D (1991). A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J.Clin Oncol*; 9: 1105-1112.
 193. Stelzner M (2004). 2003 SSAT-AGA-ASGE Workshop on "Palliative Therapy of Rectal Cancer". Summary statement. *J.Gastrointest.Surg.*; 8: 253-258.
 194. Sterk P, Nagel T, Gunter S, Schubert F, Klein P (2000). [Methods for postoperative evaluation of complete excision of the mesorectum]. *Zentralbl.Chir*; 125: 370-374.

195. Stipa F, Lucandri G, Ferri M, Casula G, Ziparo V (2004). Local excision of rectal cancer with transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Anticancer Res.*; 24: 1167-1172.
196. Suzuki K, Gunderson LL, Devine RM, Weaver AL, Dozois RR, Ilstrup DM, Martenson JA, O'Connell MJ (1995). Intraoperative irradiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer. *Cancer*; 75: 939-952.
197. Tack J, Gevers AM, Rutgeerts P (1998). Self-expandable metallic stents in the palliation of rectosigmoidal carcinoma: a follow-up study. *Gastrointest.Endosc.*; 48: 267-271.
198. Tacke W, Paech S, Kruis W, Stuetzer H, Mueller JM, Ziegenhagen DJ, Zehnter E (1993). Comparison between endoscopic laser and different surgical treatments for palliation of advanced rectal cancer. *Dis.Colon Rectum*; 36: 377-382.
199. Tanaka T, Furukawa A, Murata K, Sakamoto T (2001). Endoscopic transanal decompression with a drainage tube for acute colonic obstruction: clinical aspects of preoperative treatment. *Dis.Colon Rectum*; 44: 418-422.
200. Taylor RE, Kerr GR, Arnott SJ (1987). External beam radiotherapy for rectal adenocarcinoma. *Br.J.Surg.*; 74: 455-459.
201. Thomschke D, Kyau-Ummen B, Halbfass HJ (2002). [Local recurrence and survival rate after rectal cancer operations and multimodal therapy]. *Chirurg*; 73: 245-254.
202. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A (2004). FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J.Clin.Oncol.*; 22: 229-237.
203. Tschmelitsch J, Kronberger P, Glaser K, Klingler A, Bodner E (1994). Survival after surgical treatment of recurrent carcinoma of the rectum. *J.Am.Coll.Surg.*; 179: 54-58.
204. Vogt T, Mack MG, Straub R, Roggan A, Felix R (1997). Percutaneous MRI-guided laser-induced thermotherapy for hepatic metastases for colorectal cancer. *Lancet*; 350: 29-
205. von Ditfurth B, Buhl K, Friedl P (1990). Palliative endoscopic therapy for rectal cancer with neodymium:YAG laser. *Eur.J.Surg.Oncol*; 16: 376-379.
206. Wahab PJ, Mulder CJ, den Hartog G, Thies JE (1997). Argon plasma coagulation in flexible gastrointestinal endoscopy: pilot experiences. *Endoscopy*; 29: 176-181.
207. Wanebo HJ, Belliveau J, Begossi G, Levy A (2003). Isolated chemotherapeutic perfusion of the pelvis for advanced rectal cancer. *Colorectal Dis.*; 5: 508-514.

208. Wanebo HJ, Koness RJ, Vezeridis MP, Cohen SI, Wroblewski DE (1994). Pelvic resection of recurrent rectal cancer. *Ann.Surg.*; 220: 586-595.
209. Wanebo HJ, Semoglou C, Attiyeh F, Stearns MJ, Jr. (1978). Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Am J.Surg.*; 135: 81-85.
210. WANG CC, SCHULZ MD (1962). The role of radiation therapy in the management of carcinoma of the sigmoid, rectosigmoid, and rectum. *Radiology*; 79: 1-5.
211. Weaver ML, Ashton JG, Zemel R (1998). Treatment of colorectal liver metastases by cryotherapy. *Semin.Surg.Oncol.*; 14: 163-170.
212. Welch JP, Donaldson GA (1979). The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann.Surg.*; 189: 496-502.
213. Wholey MH, Levine EA, Ferral H, Castaneda-Zuniga W (1998). Initial clinical experience with colonic stent placement. *Am.J.Surg.*; 175: 194-197.
214. Wied U, Nilsson T, Knudsen JB, Sprechler M, Johansen A (1985). Postoperative survival of patients with potentially curable cancer of the colon. *Dis.Colon Rectum*; 28: 333-335.
215. Wiggers T, Arends JW, Schutte B, Volovics L, Bosman FT (1988). A multivariate analysis of pathologic prognostic indicators in large bowel cancer. *Cancer*; 61: 386-395.
216. Willett CG, Gunderson LL (2004). Palliative treatment of rectal cancer: is radiotherapy alone a good option? *J.Gastrointest.Surg.*; 8: 277-279.
217. Willett CG, Shellito PC, Tepper JE, Eliseo R, Convery K, Wood WC (1991). Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma. *J.Clin.Oncol.*; 9: 843-849.
218. Williams NS (1984). The rationale for preservation of the anal sphincter in patients with low rectal cancer. *Br.J.Surg.*; 71: 575-581.
219. Williams NS, Dixon MF, Johnston D (1983). Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br.J.Surg.*; 70: 150-154.
220. Winkler R, Eichfuß HP (1977). Geschichte der Medizin. Geschichte der Darmchirurgie. *Med.Welt*; 28: 594-601.
221. Wolters U, Stutzer H, Keller HW, Schroder U, Pichlmaier H (1996). Colorectal cancer--a multivariate analysis of prognostic factors. *Eur.J.Surg.Oncol*; 22: 592-597.
222. Wong CS, Cummings BJ, Brierley JD, Catton CN, McLean M, Catton P, Hao Y (1998). Treatment of locally recurrent rectal carcinoma--results and prognostic factors. *Int.J.Radiat.Oncol Biol.Phys.*; 40: 427-435.

223. Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH (1976). A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol*; 2: 285-288.
224. Wu JS, Fazio VW (2004). Management of rectal cancer. *J.Gastrointest.Surg.*; 8: 139-149.
225. Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Theodosopoulos T, Tsamakidis K, Bitsakou G, Plataniotis G, Gontikakis M, Kontis M, Paraskevas I, Vassilopoulos P, Paraskevas E (2004). Stenting or stoma creation for patients with inoperable malignant colonic obstructions? Results of a study and cost-effectiveness analysis. *Surg.Endosc.*; 18: 421-426.
226. Yuste AL, Aparicio J, Segura A, Lopez-Tendero P, Girones R, Perez-Fidalgo JA, Diaz R, Calderero V (2003). Analysis of clinical prognostic factors for survival and time to progression in patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer*; 2: 231-234.
227. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup D (1998). Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann.Surg.*; 227: 800-811.

7. Anhang

7.1. Erhebungsbogen

Palliative Therapie des Rektum-Karzinoms

Name: _____ Geburtsdatum: ____ . ____ . ____

♂ [1] ♀ [2] Alter: _____ Jahre Gewicht: _____ kg Größe: _____ cm

Versicherung: Kasse [1] privat [2]

Erste Überweisung:

Hausarzt [1] externes Krankenhaus [2] andere Abteilung UKT [3]
nicht bekannt [4] sonstiges [5] _____

Hausarzt: _____ Ort: _____ Tel. Nr.: _____ / _____

Tumorstadium bei Erstdiagnose: pT__N__M__G__R__ ED _____

Behandlung von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Monate ____

Palliative Behandlung von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Monate ____

Lokalbefund:

Ausdehnung: _____ - _____ cm ab ano nicht bekannt

Befall Circumferenz: _____ % nicht bekannt

Steinschnittlage: _____ - _____ Uhr nicht bekannt

Primäre Passage: Nein [0] Ja [1] nicht bekannt

Tumormarker Beginn palliative Behandlung: CEA _____ CA 19-9 _____

Tumormarker zuletzt (____ . ____ . ____): CEA _____ CA 19-9 _____

Klinik präoperativ perianale Blutung Nein[0] Ja [1]
 Stenosesymptomatik / Ileus [1]
 Obstipation / Diarrhoe [2]
 Tenesmen / Bauchschmerzen [3]
 Anämie [4]
 anale Inkontinenz [5]
 erhöhte Stuhlfrequenz [6]
 B-Symptomatik [7]
 Sonstiges[8]_____

Keine Beschwerden [9]
 nicht bekannt [10]

neoadjuvante Therapie: keine [0]
 Bestrahlung [1] _____ Gray
 Chemotherapie [2]
 Radiochemotherapie [3] _____ Gray

kurative Operation: Nein[0] Ja [1]
 Tübingen [1] Extern [2] _____

primäres OP-Verfahren: tiefe anteriore Rektumresektion [1]
 Rektumexstirpation [2]
 TEM [3]
 Sonstiges [4]: _____

OP- Datum: ____ . ____ . ____

Stoma: Nein [0] Ja [1]

Wenn ja: Loop-Ileostoma [1] Loop-Kolostoma [3]
 Ileostoma endständig [2] Kolostoma endständig [4]

 Temporär [1] Dauerhaft [2]

Weitere kurative OP's: Nein [0]
 1 [1] _____
 2 [2] _____

Operativ-technische Besonderheiten:

Nein [0] Ja [1]

Wenn ja, welche: _____

Operationsdauer: _____ min

Intraoperative Gabe von EKs? Nein [0] Ja [1] Anzahl _____

Intraoperative Gabe von FFPs? Nein [0] Ja [1] Anzahl _____

Postoperativ Verlegung auf:

Normalstation [1] Intensivstation [2] von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage: ____

präop. Liegedauer: ____ Tage

Liegedauer insgesamt: ____ Tage

Histologie:

Malignität nachgewiesen? Nein [0] Ja [1]

Wenn ja, Tumorstadium: pT__N__M__G__R__

Intraepitheliale Dysplasien? Nein [0] Ja [1]

Wenn ja: Low-grade [1] High-grade [2]

adjuvante Therapie:

keine [0]

Bestrahlung [1] ____ Gray

Chemotherapie [2]

Radiochemotherapie [3] ____ Gray

Tumorrezidiv:

Nein [0]

Ja [1]

ED _____

Wenn ja, Lokalisation:

Lokalrezidiv [1] Leber [2] Lunge [3] Peritoneum [4]

Knochen [5] Sonstiges [6] _____

Disseminiert [7] _____

Palliativ-OP:

Nein [0]

Ja [1]

OP-Verfahren palliativ OP:

tiefe anteriore Rektumresektion [1]

Rektumexstirpation [2]

TEM [3]

Sonstiges [4]: _____

OP- Datum: ____ . ____ . ____

Risikofaktoren:

kardial: nein [0] ja [1] ⇒ _____
 pulmonal: nein [0] ja [1] ⇒ _____
 renal: nein [0] ja [1] ⇒ _____
 hepatisch: nein [0] ja [1] ⇒ _____
 Alkoholabusus: nein [0] ja [1] ⇒ _____
 Nikotinabusus: nein [0] ja [1] ⇒ _____ Zigaretten pro Tag
 Sonstiges (Erkrankungen, ...): _____

Palliative Endoskopie:

Nein [0] Ja [1] Dauer: von _____._____._____ bis _____._____._____ Monate _____
 Anzahl der endoskopischen Untersuchungen (Diagnostik + Therapie): _____
 Anzahl der endoskopischen Behandlungen (Therapie): _____

Art der Interventionen: Dilatation [1]
 APC-Therapie [2]
 Entlastungssonde [3]
 Stent [4]
 Sonstiges [5]: _____

Palliative Chemotherapie:

Nein [0] Ja [1] Dauer: von _____._____._____ bis _____._____._____ Monate _____
 Schema: _____ Zahl der Zyklen _____
 Von _____._____._____ bis _____._____._____ Monate _____
 Komplikationen:

Schemawechsel: _____ Zahl der Zyklen _____
 Von _____._____._____ bis _____._____._____ Monate _____
 Komplikationen:

Schemawechsel: _____ Zahl der Zyklen _____

Von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Monate _____

Komplikationen:

Palliative Bestrahlung:

Nein [0] Ja [1] Dauer: von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Monate _____

Komplikationen: Nein [0] Ja [1]: _____

Applizierte Dosis: _____ Gy Bestrahlungsfeld _____

Stationäre Aufenthalte:

1. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

2. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

3. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

4. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

5. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

6. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

7. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

8. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

9. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

10. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

11. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

12. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

13. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

14. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

15. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

16. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

17. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

18. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

19. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

20. Klinik: _____ von ____ . ____ . ____ bis ____ . ____ . ____ Tage _____

Tumorprogress: lokal [1]
Leber [2]
Lunge [3]
Knochen [4]
Lymphknoten [5]
Peritoneum [6]
Sonstiges [7] _____
Disseminiert [8] _____

Beschwerden durch Tumorprogress:

1. _____ 5. _____
2. _____ 6. _____
3. _____ 7. _____
4. _____ 8. _____

Komplikationen durch Tumorprogress:

1. _____ 5. _____
2. _____ 6. _____
3. _____ 7. _____
4. _____ 8. _____

Infiltrationen:

1. _____ 5. _____
2. _____ 6. _____
3. _____ 7. _____
4. _____ 8. _____

Überlebenszeit seit Erstdiagnose [Monate] : _____

Überlebenszeit seit Rezidivdiagnose [Monate] : _____

Überlebenszeit seit Beginn der palliativen Therapie [Monate] : _____

Verstorben am: _____

Bei Hausarzt erfragen:

Lokalrezidiv:	Nein [0]	Ja [1]	Unbekannt [2]
Lebermetastasen:	Nein [0]	Ja [1]	Unbekannt [2]
Lungenmetastasen:	Nein [0]	Ja [1]	Unbekannt [2]
Peritonealkarzinose:	Nein [0]	Ja [1]	Unbekannt [2]

Aufenthalt in anderem Krankenhaus: Nein [0] Ja [1] _____

Hausarzt anrufen: Nein Ja

Akte Medizinische Klinik: Nein Ja

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. med. T. Zittel für die freundliche Überlassung des Themas, die fachliche Betreuung und die gute Zusammenarbeit.

Herrn Dr. G. Blumenstock danke ich für die geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Lebenslauf

Daniela Regina Ehmann, geb. Wurster

18.03.1981 geboren in Reutlingen

Eltern: Klaudia Kalmbach

Dipl. Ing. Karl Wurster

1987-1991 Grundschule Weil im Schönbuch

1991-2000 Schönbuchgymnasium Holzgerlingen

Okt. 2000 Aufnahme des Studiums der Medizin
an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

06.09.2002 Physikum

28.08.2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

06.09.2003 Heirat mit Dipl. Ing. Tobias Ehmann

07.09.2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Okt. 2005- Nov. 2006 Praktisches Jahr

10.11.2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung