

Aus der
Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen

**Retrospektive Analyse über die Zuordenbarkeit von
Adenokarzinomen des rektosigmoidalen Übergangs
zum proximalen Rektum oder Sigma**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Brenner, Nicole Yvonne

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Kirchniak

2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-G. Kopp

Tag der Disputation: 26.07.2017

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| ANOVA | einfaktorielle Varianzanalyse |
| ASA | American Society of Anesthesiologists |
| BMI | Body-Mass-Index |
| c | klinisch (bei TNM-Klassifikation) |
| CCI | Charlson-comorbidity-index |
| CEA | Carcinoembryonales Antigen |
| CI | Konfidenzintervall |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease |
| CT | Computertomografie |
| ELAPE | extralevator abdominoperineal excision (extralevatorische Rektumexstirpation) |
| FAP | Familiäre Polyposis-Syndrome |
| FOLFIRI | Folinsäure/5-FU/Irinotecan |
| FOLFOX | Folinsäure/5-FU/Oxaliplatin |
| G | Grading |
| Gy | Gray |
| Hb | Hämoglobin |
| HNPCC | Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom |
| ICD | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems |
| L | Lymphangiosis carcinomatosa |
| M | Metastasen |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| N | Lymphknoten-Stadium |
| OP | Operation |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| OR | Odds ratio |
| p | histopathologisch |
| PPV | Positiv prädiktiver Wert |

| | |
|------|---|
| PR | proximales Rektum |
| R | Resektion |
| RS | Rektosigmoidaler Übergang/ Rektosigmoid |
| SD | Standardabweichung |
| SEER | Surveillance Epidemiology and End Results |
| SI | Sigma/ Colon sigmoideum |
| T | Primärtumor |
| TAR | Tiefe anteriore Rektumresektion |
| TEM | Transanale endoskopische Mikrochirurgie |
| TIA | Transitorische ischämische Attacke |
| TME | Totale mesorektale Exzision |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| V | Venangiosis carcinomatosa |
| WHO | World Health Organisation |
| y | neoadjuvant vorbehandelt |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Epidemiologie | 1 |
| 1.1.1 Prävalenz und Inzidenz..... | 1 |
| 1.1.2 Mortalität | 1 |
| 1.1.3 Alter und Geschlechtsverteilung | 2 |
| 1.1.4 Geographie | 2 |
| 1.2 Anatomie | 2 |
| 1.2.1 Lagebeziehung | 2 |
| 1.2.2 Faszienvhältnisse | 4 |
| 1.2.3 Lymphabfluss..... | 4 |
| 1.3 Diagnostik | 5 |
| 1.3.1 Präoperative Diagnostik..... | 5 |
| 1.3.2 Staging..... | 6 |
| 1.4 Therapeutische Ansätze | 9 |
| 1.4.1 Operative Therapie | 9 |
| 1.4.1.1 Sigmakarzinom..... | 9 |
| 1.4.1.2 Rektumkarzinom..... | 9 |
| 1.4.2 Neoadjuvante Therapie..... | 11 |
| 1.4.3 Postoperative Therapie..... | 11 |
| 1.4.4 Komplikationen | 12 |
| 1.5 Prognose | 13 |
| 1.5.1 Pathologische und tumorassoziierte Faktoren | 13 |
| 1.5.2 Klinische Faktoren | 13 |
| 1.6 Problemstellung und Zielsetzung | 14 |

| | |
|---|-----------|
| 2 Patientenkollektiv und Methoden | 15 |
| 2.1 Patientenkollektiv | 15 |
| 2.2 Erhebung der klinischen Daten und Patientendaten | 17 |
| 2.2.1 Patientenmerkmale | 17 |
| 2.2.2 Begleiterkrankungen | 17 |
| 2.2.3 Tumorsymptomatik / Tumorkomplikationen | 18 |
| 2.2.4 Präoperatives Staging | 18 |
| 2.2.5 Neoadjuvante Therapie | 19 |
| 2.2.6 Operative Therapie | 20 |
| 2.2.7 Komplikationen | 20 |
| 2.2.8 Histopathologischer Befund und Staging | 21 |
| 2.2.9 Adjuvante Therapie | 22 |
| 2.2.10 Follow-up | 22 |
| 2.2.10.1 Durchführung des Follow-up | 22 |
| 2.2.10.2 Art der erhobenen Daten | 23 |
| 2.3 Statistik | 24 |
| 2.3.1 Software | 24 |
| 2.3.2 Statistische Tests | 24 |
| 3 Ergebnisse | 25 |
| 3.1 Tumorlokalisierung | 25 |
| 3.2 Patientenmerkmale | 26 |
| 3.2.1 Geschlechtsverteilung | 26 |
| 3.2.2 Altersverteilung | 27 |
| 3.2.3 Body-mass-Index (BMI) | 28 |
| 3.3 Begleiterkrankungen | 29 |
| 3.3.1 Komorbiditäten | 29 |
| 3.3.2 ASA-Score | 31 |
| 3.4 Tumorsymptomatik / Tumorkomplikationen | 33 |
| 3.5 Präoperatives Staging | 35 |

| | |
|--|-----------|
| 3.6 Neoadjuvante Therapie..... | 38 |
| 3.7 Operative Therapie..... | 39 |
| 3.7.1 Notfalloperationen und Bridge-to-surgery | 39 |
| 3.7.2 Art der Resektion | 41 |
| 3.7.3 Anlage eines protektiven Stomas..... | 44 |
| 3.7.4 Liegedauer | 47 |
| 3.8 Histopathologischer Befund und Staging..... | 51 |
| 3.8.1 pT-Stadium | 51 |
| 3.8.2 Lymphknotenstatus..... | 55 |
| 3.8.3 Synchroner Metastasierung | 56 |
| 3.8.4 UICC-Stadium..... | 62 |
| 3.8.5 Lymphangiosis carcinomatosa und Venangiosis carcinomatosa | 63 |
| 3.8.6 Grading | 65 |
| 3.8.7 Resektionsstatus..... | 66 |
| 3.8.8 Wachstumsverhalten | 68 |
| 3.8.9 Muzinöse Differenzierung | 69 |
| 3.9 Adjuvante Therapie..... | 70 |
| 3.10 Follow-up | 72 |
| 3.10.1 Tumorrezidiv | 74 |
| 3.10.2 Lokalrezidive | 76 |
| 3.10.3 Metachrone Fernmetastasen | 78 |
| 3.10.4 Rezidivtumoren abhängig vom minimalen Resektionsabstand..... | 82 |
| 3.10.5 Rezidivtumoren abhängig von der Anzahl der resezierten Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen | 84 |
| 3.10.6 Rezidivtumoren abhängig von Lymphangiosis und Venangiosis carcinomatosa..... | 86 |
| 3.10.7 Rezidivtumoren abhängig vom Wachstumsverhalten | 88 |
| 3.10.8 Rezidivtumoren abhängig von einer muzinösen Tumordifferenzierung | 90 |
| 3.10.9 Einflussfaktoren auf das Auftreten metachroner Fernmetastasen | 92 |

| | |
|---|------------|
| 3.11 Überleben..... | 93 |
| 3.11.1 Gesamtüberleben | 93 |
| 3.11.2 Tumorfrees Überleben | 96 |
| 3.12 Übersicht über die gemeinsamen Merkmale des rektosigmoidalen Übergangs mit dem Sigma bzw. proximalen Rektum | 99 |
| 4 Diskussion | 100 |
| 4.1 Tumorlokalisierung | 100 |
| 4.2 Patientenmerkmale | 101 |
| 4.3 Begleiterkrankungen | 102 |
| 4.4 Tumorsymptomatik/ Tumorkomplikationen..... | 103 |
| 4.5 Präoperatives Staging (cT)..... | 105 |
| 4.6 Neoadjuvante Therapie..... | 105 |
| 4.7 Operative Therapie..... | 106 |
| 4.7.1 Notfalloperationen und Bridge-to-surgery | 106 |
| 4.7.2 Art der Resektion | 107 |
| 4.7.3 Stomaanlage..... | 108 |
| 4.7.4 Liegedauer | 110 |
| 4.8 Histopathologischer Befund und Staging..... | 111 |
| 4.8.1 pT-Stadium | 111 |
| 4.8.2 Lymphatische Metastasierung | 112 |
| 4.8.3 Synchrone Metastasierung | 113 |
| 4.8.4 UICC-Stadium..... | 113 |
| 4.8.5 Wachstumsverhalten | 114 |
| 4.8.6 Muzinöse Differenzierung | 114 |
| 4.9 Adjuvante Therapie..... | 115 |
| 4.10 Follow-up | 116 |
| 4.10.1 Rezidivtumoren | 116 |
| 4.10.2 Überleben | 120 |
| 4.11 Zusammenfassung | 122 |

| | |
|---------------------------------------|------------|
| Anhang..... | 124 |
| Tabellenverzeichnis | 129 |
| Abbildungsverzeichnis | 133 |
| Literaturverzeichnis | 137 |
| Erklärung zum Eigenanteil..... | 154 |
| Danksagungen..... | 155 |

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

1.1.1 Prävalenz und Inzidenz

Das Robert-Koch-Institut bezifferte die Neuerkrankungsrate für kolorektale Karzinome im Jahr 2010 in Deutschland bei Männern mit 33.800 und bei Frauen mit 28.620 Neuerkrankungen [4]. Dies entspricht einer Inzidenz von 57,8/100.000 für Männer und 36,8/100.000 für Frauen, was in etwa den Inzidenzraten anderer industrialisierter Länder entspricht (USA Frauen: 39,3/100.000, Männer: 52,2/100.000 [93]). Damit war der Darmkrebs nach dem Prostata- und Bronchialkarzinom bei Männern und dem Mammakarzinom bei Frauen die dritt- bzw. zweithäufigste Krebsentität in Deutschland [4]. Für das Rektumkarzinom alleine genommen lag die Inzidenz in den USA in den Jahren 2006-2010 bei 12,8/100.000 [93].

1.1.2 Mortalität

Im Jahr 2010 wurden insgesamt 25.999 Todesfälle in Deutschland erfasst, die ursächlich auf ein kolorektales Karzinom zurückzuführen waren [4]. Weltweit wurde die Zahl derer, die an Darmkrebs verstarben für 2012 auf 694.000 geschätzt [58]. Im Verlauf von 1980-2006 zeigte sich jedoch ein deutlicher Rückgang der Sterberaten in Deutschland: Während die Inzidenz in diesem Zeitraum anstieg, sanken die Sterberaten bei Frauen um 38% auf 15,8/100.000 und bei Männer um 24% auf 25,4/100.000 [3]. Ein ähnlicher Trend ließ sich in anderen industrialisierten Ländern, wie den USA, Australien, Frankreich, beobachten [58]. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten lagen in Deutschland im Jahr 2010 unabhängig vom Geschlecht und Tumorstadium zwischen 57 und 68% [4]. Ähnlich stellte sich die Situation zuletzt in den USA dar: Hier fand sich ein Anstieg der relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 48,5% im Jahr 1975 auf 66,1% im Jahr 2005 [93].

1.1.3 Alter und Geschlechtsverteilung

Ab dem 50. Lebensjahr nimmt die Wahrscheinlichkeit an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken deutlich zu [25, 222]. Dabei befindet sich der Erkrankungsgipfel für beide Geschlechter zwischen dem 75. und 84. Lebensjahr [93]. Das mittlere Erkrankungsalter kann mit einem Lebensalter von 71 Jahren für Männer und 75 Jahren für Frauen angegeben werden [4]. Die Erkrankungsrate für ein kolorektales Karzinom ist für Männer etwa 1,2 - 1,7 mal höher als für Frauen [235, 4].

1.1.4 Geographie

Die Inzidenz für kolorektale Karzineom scheint mit dem Grad der Industrialisierung zu wachsen [58]. Während in weiten Teilen Afrikas und insgesamt der wenig industrialisierten Welt die altersstandardisierten Inzidenzen 2012 mit 6,7/100.000 bzw. 13,6/100.000 sehr niedrig waren, konnte die Inzidenz für stark industrialisierte Länder mit 36,3/100.000 angegeben werden [58].

1.2 Anatomie

1.2.1 Lagebeziehung

Das 35-45 cm lange Colon sigmoideum beginnt distal der linken Christa iliaca [129, 46]. Etwa auf Höhe des dritten Sakralwirbel bzw. des Promotoriums, geht das Sigma in das Rektum über [192, 16, 46, 129]. Anatomisch beginnt der rektosigmoidale Übergang dort, wo die Taenien und Appendices epiploicae des Kolons enden [192]. Das sich hieran anschließende Rektum weist eine Ausdehnung von ca. 16 cm bis zur Anocutanlinie auf [46, 129]. Die anatomische Ausdehnung der verschiedenen Darmabschnitte ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

Hierbei ist zu bedenken, dass die Länge des Rektums einer gewissen Variabilität unterliegt und von Faktoren wie der Körpergröße, dem Geschlecht, der Form des Beckens und dem Verlauf des Rektums abhängt [104, 160, 154, 192]. Folglich finden sich in der Literatur unterschiedliche Definitionen zur proximalen Begrenzung des Rektums: gemessen mittels starrer Rektoskopie ab

ano schwanken die Angaben zwischen 12 cm und 16 cm [213, 16, 101]. Hierbei spielt auch der distale Bezugspunkt der Messung eine wichtige Rolle: die Messung kann ab der Linea dentata oder ab ano erfolgen [192]. Im Mittel weist der Analkanal eine Länge von ca. 3 cm auf [157], die Angaben in der Literatur hierzu schwanken jedoch zwischen 2 bis 5 cm [192]. Insbesondere weist der Analkanal bei Männern im Vergleich zu Frauen eine längere Ausdehnung auf [160].

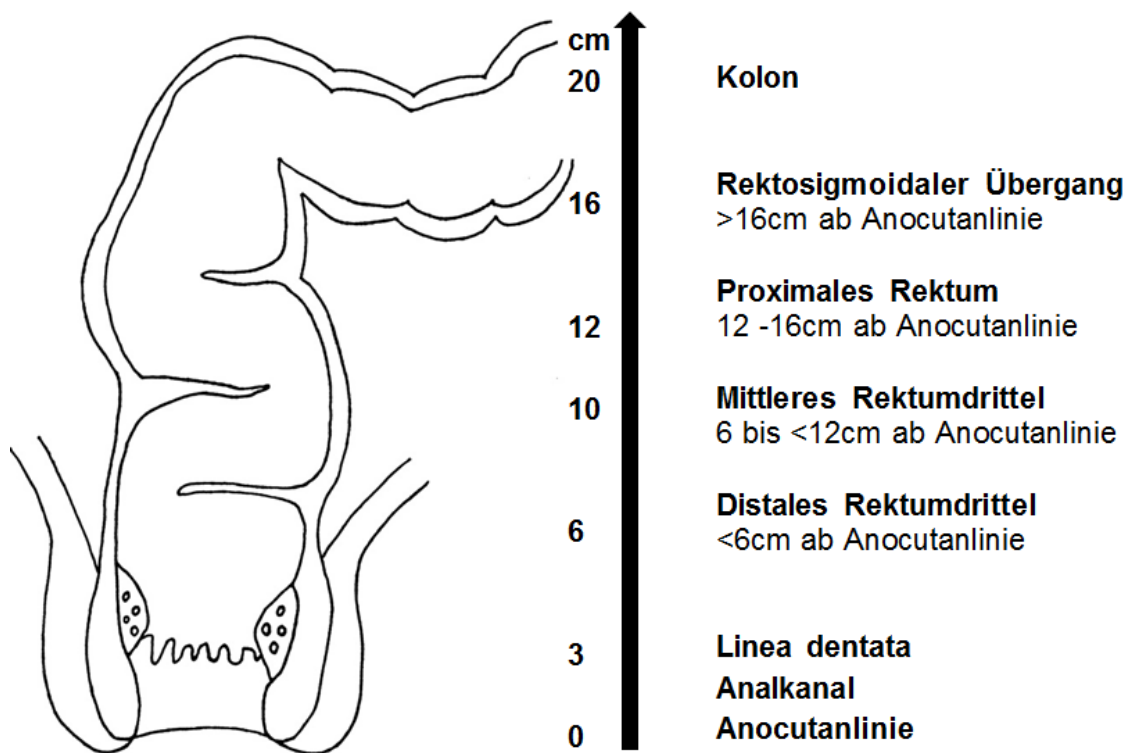


Abb. 1: Anatomische Begrenzung des Rektums, Rektosigmoids und Sigmas

1.2.2 Faszienverhältnisse

Während das Sigma vollständig intraperitoneal lokalisiert ist, weist das Rektum im proximalen Abschnitt zunächst eine retroperitoneal, weiter distal eine extraperitoneale Lage auf [46]. Das Rektum ist von einer Mischung aus Fett- und Bindegewebe, dem sogenannten Mesorektum, umgeben [46]. Dieses wird von der mesorektalen Faszie, zum Teil auch vom Peritoneum eingehüllt [46]. Das Mesorektum ist posterior kräftiger ausgebildet und verjüngt sich nach distal [192, 104, 110]. Von der Fascia pelvis parietalis wird die mesorektale Faszie durch eine weitgehend avaskuläre Bindegewebsschicht separiert [192, 110]. Nach ventral grenzt die mesorektale Faszie beim Mann an die Denonvillierssche-Faszie bzw. an das Septum rectogenitalis bei der Frau [110].

1.2.3 Lymphabfluss

Der Lymphabfluss orientiert sich entlang der versorgenden Hauptgefäßstämme [46]. Beim Sigma erfolgt dabei der Abfluss über die ca. 30-33 Nodi sigmoidei im Mesosigma und die Nodi mesenterici inferiores [46]. Zudem erfolgt bei Tumoren des Sigmas und Rektosigmoid auch ein Abstrom über die Nodi lymphatici paracolici [46]. Der lymphatische Abfluss des proximalen Rektums erfolgt den versorgenden Gefäßen folgend weitgehend über die Nodi rectales superiores und Nodi colici sinistri und schließlich in die Nodi mesenterici inferiores [46].

Da das Sigma, Rektosigmoid und das proximale Rektum einen ähnlichen Lymphabstrom haben, erfolgt die lymphogene Metastasierung nach proximal entlang des Stromgebietes der A. mesenterica inferior [110]. Im Gegensatz hierzu kann die lymphatische Metastasierung im distalen und mittleren Rektumdrittel nach lateral und distal im mesorektalen Fettkörper erfolgen [110, 204, 212].

1.3 Diagnostik

1.3.1 Präoperative Diagnostik

Endoskopische Diagnostik

Zum Ausschluss eines synchronen Zweittumors und zur bioptischen Sicherung des Karzinoms wird – sofern möglich - präoperativ eine Pancoloskopie durchgeführt [124].

Bei Karzinomen des Rektums ist die starre Proktosigmoidoskopie der flexiblen Endoskopie zur genauen Höhenlokalisierung des Tumorunterrandes überlegen [197]. Die Höhenangabe kann gemessen ab ano oder ab der Linea dentata erfolgen [197].

Die exakte Höhenbestimmung hat in der präoperativen Diagnostik des Rektumkarzinoms neben der Bestimmung der Tiefenausdehnung und des Lymphknotenstatus einen besonderen Stellenwert [124]. Von der Lokalisation ist neben der Wahl des Operationsverfahrens und des Resektionsausmaßes auch die Indikation zu einer neoadjuvanten Therapie abhängig [124].

Endosonografie

Mit Hilfe der Endosonografie ist eine gute Differenzierung der einzelnen Darmwandschichten des Rektums möglich [124]. Anhand dieser kann eine Aussage über die Infiltrationstiefe des Primärtumors getroffen werden [124]. In der Literatur finden sich in Bezug auf die Infiltrationstiefe eine Spezifität von 84% - 100% und Sensitivität von 83% - 96% [88, 108, 80, 24]. Die diagnostische Sicherheit ist jedoch bei einer nicht passierbaren Tumorstenose reduziert [158]. Die Sensitivität für die Diagnose „lymphogene Metastasierung“ liegt bei 73,2-81,3%, die Spezifität bei 75,8%-77,8% [88, 183].

Computertomografie

Die Computertomografie dient in erster Linie dem Ausschluss von Fernmetastasen [124]. In Bezug auf die Diagnostik des Primärtumors zeigt sich eine Sensitivität von 79-86% und eine Spezifität von 78% [126, 44]. Die Sensitivität für die Detektion lokaler Lymphknotenmetastasen liegt bei 70%-75%, die Spezifität bei 65-78% [126, 44].

Kernspintomografie

Mit der MRT kann bei Rektumkarzinomen eine Aussage zur Infiltrationstiefe des Primarius und zum Vorliegen lymphogener Metastasen getroffen werden [124]. Sonografisch und computertomografisch unklare Leberläsionen können hinsichtlich ihrer Dignität durch die MRT weiter abgeklärt werden [124].

1.3.2 Staging

Tumoren des Kolorektums werden, wie die meisten malignen Tumoren, nach der TNM-Klassifikation der UICC eingeteilt [224]. Die einzelnen TNM-Stadien lassen sich weiter nach der UICC-Stadieneinteilung entsprechend ihrer Prognose einteilen [224] (siehe Tabelle 2). Wie aus der TNM-Klassifikation ersichtlich erfolgt die Metastasierung beim kolorektalen Karzinom lymphogen und hämatogen (siehe Tabelle 1).

Bei Kolonkarzinomen sind die Lymphknotenmetastasen überwiegend tumornah im mesenterialen Fettgewebe lokalisiert, sodass sich 80% der Lymphknotenmetastasen nicht weiter als 3 cm vom Primärtumor entfernt finden [87]. In 2-4% der Fälle finden sich bei Sigmakarzinomen auch Lymphknotenmetastasen im Bereich des Stamms der A. mesenterica inferior [123].

Beim Rektumkarzinom finden sich metastatische Absiedlungen bis zu 75% in lokoregionären Lymphknoten des Mesorektums, weitere 19% entlang der A. rectalis superior, 0,9% stammnah an der A. mesenterica inferior und 4,4% entlang der Aa. sigmoidales [211, 68]. Lymphknotenmetastasen treten mit einer zunehmenden Infiltrationstiefe des Primärtumors häufiger auf [211, 68].

25% bzw. 18% der Patienten mit einem Karzinom des Rektums bzw. Kolons haben zum Diagnosezeitpunkt bereits nachweisbare Fernmetastasen [123].

Dabei metastasieren Karzinome des oberen und mittleren Rektumdrittel bevorzugt über die V. portae in die Leber, sodass 15% der Patienten bereits in der Primärdiagnostik Lebermetastasen aufweisen [123]. Tiefer lokalisierte Karzinome können über den venösen Abfluss der Vv. rectales mediae und inferiores direkt hämatogen in die Lunge metastasieren [46]. Eine pulmonale Metastasierung findet sich bei Diagnosestellung bei ca. 4% der Patienten [28].

Seltener treten auch peritoneale (3%) [123], ossäre oder cerebrale Metastasen auf [28]. Ähnlich häufig finden sich Lebermetastasen (19%) und Lungenmetastasen (3%) in der Primärdiagnostik des Kolonkarzinoms bei einem jedoch häufigeren Auftreten einer Peritonealkarzinose (9%) [123].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (7. Auflage, 2010) [224]

| |
|--|
| T Primärtumor |
| Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden T0 Kein Anhalt für einen Primärtumor T1 Tumor infiltriert die Submukosa T2 Tumor infiltriert die Muscularis propria T3 Tumor infiltriert die Muscularis propria hindurch in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe T4a Tumor perforiert das viszerale Peritoneum T4b Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen |
| N Regionale Lymphknoten |
| Nx Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen N1a Metastasen in einem regionären Lymphknoten N1b Metastasen in 2-3 regionären Lymphknoten N1c Satelliten in Subserosa ohne regionäre Lymphknotenmetastasen N2a Metastasen in 4-6 regionären Lymphknoten N2b Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten |
| M Fernmetastasen |
| M0 Keine Fernmetastasen M1a Fernmetastasen in einem Organ M1b Fernmetastasen in mehr als einem Organ oder Peritonealkarzinose |
| L Lymphgefäßinvasion |
| Lx Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden L0 Keine Lymphgefäßinvasion L1 Lymphgefäßinvasion |
| V Venöse Gefäßinvasion |
| Vx Venöse Gefäßinvasion kann nicht beurteilt werden V0 Keine venöse Gefäßinvasion V1 Mikroskopische venöse Gefäßinvasion V2 Makroskopische venöse Gefäßinvasion |
| Pn Perineuralscheideninvasion |
| Pnx Perineuralscheideninvasion kann nicht beurteilt werden Pn0 Keine Perineuralscheideninvasion Pn1 Mikroskopische Perineuralscheideninvasion |

Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms (7. Auflage, 2010) [224]

| | | | |
|--------------------|----------------|----------------|-----------|
| Stadium 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stadium I | T1, T2 | N0 | M0 |
| Stadium II | T3, 4 | N0 | M0 |
| Stadium IIA | T3 | N0 | M0 |
| Stadium IIB | T4a | N0 | M0 |
| Stadium IIC | T4b | N0 | M0 |
| Stadium III | Jedes T | N1-2 | M0 |
| Stadium IIIA | T1 | N2a | M0 |
| Stadium IIIB | T3, T4a | N1 | M0 |
| | T2-T3 | N2a | M0 |
| | T1-T2 | N2b | M0 |
| Stadium IIIC | T4a | N2a | M0 |
| | T3-T4a | N2b | M0 |
| | T4b | N1-2 | M0 |
| Stadium IV | Jedes T | Jedes N | M1 |
| Stadium IVA | Jedes T | Jedes N | M1a |
| Stadium IVB | Jedes T | Jedes N | M1b |

In der postoperativen histologischen Untersuchung wird neben der TNM-Klassifikation, des Gratings und den Abständen zu den Resektionsrändern auch der histologische Differenzierungstyp bestimmt [123].

1.4 Therapeutische Ansätze

1.4.1 Operative Therapie

1.4.1.1 Sigmakarzinom

Die chirurgische Therapie des Sigmakarzinoms beinhaltet neben einer Resektion des entsprechenden Darmabschnittes die komplette Exzision des Mesosigmas unter Mitnahme des Lymphabflussgebietes [123]. Das Ausmaß der zu resezierenden Darmabschnitte wird hierbei neben der Lokalisation des Primärtumors im Wesentlichen von der Gefäßversorgung und dem Lymphabflussgebiet des entsprechenden Darmabschnittes bestimmt [124, 28]. Entsprechend dem notwendigen Resektionsausmaß stehen die Sigmaresektion, Hemikolektomie links oder Rektosigmoidresektion als Standardverfahren zur Verfügung [153, 28].

1.4.1.2 Rektumkarzinom

Zur chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms stehen im Wesentlichen drei Verfahren zur Verfügung: Die abdominoperinealen Rektumexstirpation, die intersphinktäre Rektumresektion (abdominoperianale Rektumresektion) und die anteriore Rektumresektion [28].

1908 stellte Miles seine Ausführung der abdominoperinealen Rektumexstirpation vor [146], welche nahezu für die darauffolgenden 6. Jahrzehnte den Goldstandard für die Operation des Rektumkarzinoms darstellte [111]. Die intraabdominelle Präparation bis zum Beckenboden ist dabei identisch mit dem Vorgehen bei der anterioren Rektumresektion [146]. Im Anschluss wird jedoch zusätzlich von perineal der Sphinkterapparat umschnitten und von der vaginal- oder Prostatahinterwand abpräpariert [146]. Die Beckenbodenmuskulatur wird verschlossen und ein endständiges Descendostoma angelegt [146].

Die abdominoperineale Rektumexstirpation wurde zunehmend durch die tiefe anteriore Rektumresektion verdrängt, nachdem in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass bei der Resektion von gut bis mäßig differenzierten Karzinomen ein geringerer Sicherheitsabstand als bis dahin angenommen von etwa ein bis zwei Zentimetern nach distal ausreichend ist [13, 225, 113, 82]. Bei

dieser wird das Rektum einschließlich mesorektalen Fettkörpers scharf präpariert und mit ausreichend distalem Sicherheitsabstand reseziert [110, 18]. Anschließend wird die Darmkontinuität wiederhergestellt [110, 18]. In zahlreichen Arbeiten konnte belegt werden, dass beide Verfahren in Bezug auf die onkologische Radikalität gleichwertig sind [220, 140, 59, 45].

2006 publizierten Holm et al. mit der extralevatorischen Rektumexstirpation (ELAPE) eine neue Variante der konventionellen abdominoperinealen Rektumresektion [92]. Während bei der konventionellen abdominoperinealen Rektumresektion das Mesorektum nach distal von der Levatormuskulatur abpräpariert wird, erfolgt die ELAPE unter Mitresektion der Levatormuskulatur [92]. Hierdurch kann der Analkanal, die Levatormuskulatur, das distale Rektum und Mesorektum en bloc reseziert werden [92]. Laut den Autoren lässt sich durch dieses Verfahren eine geringere Lokalrezidivrate bei einer niedrigen Rate an Wundheilungsstörungen und Darmperforationen erreichen [92]. Die Überlegenheit des Verfahrens gegenüber dem konventionellen Vorgehen konnte jedoch bisher nicht hinreichend belegt werden [234].

In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass bei gut differenzierten pT1-low risk-Karzinomen eine Vollwandexzision z.B. mittels TEM eine ausreichende chirurgische Radikalität gewährleisten kann [10, 182, 228, 151, 199, 223].

Ähnlich dem Sigmakarzinom ist beim Rektumkarzinom die in einem ausreichenden Maß durchgeführte Lymphknotendissektion ein zentrales Element der chirurgischen Therapie [124]. Für Karzinome des mittleren und unteren Rektumdrittels sollte die totale mesorektale Exzision durchgeführt werden [124]. Für Karzinome des oberen Rektumdrittels ist die partielle mesorektale Exzision ausreichend [98, 231, 83, 26].

Historisch gesehen hatte die von Heald 1982 vorgeschlagene totale mesorektale Exzision (TME) zum durchschlagendsten Erfolg in der Rektumchirurgie geführt [81, 83]. Die Technik basiert auf der Annahme, dass die lokale Ausbreitung des Rektumkarzinoms innerhalb der Einheit aus Rektum und Mesorektum stattfindet [81]. Ziel muss es daher sein, das Rektum einschließlich Mesorektum im Ganzen zu entfernen [81]. Bei der TME wird daher scharf und unter Sicht in der definierten, avaskulären Schicht präpariert,

die sich zwischen der viszeralen und parietalen Beckenfaszie befindet [81, 29]. Die vormals sehr hohen Lokalrezidivraten von 15-30% [139, 9, 163, 178, 169] konnte allein durch die Einführung der TME auf 4-10% [84, 53, 79, 118] gesenkt werden.

1.4.2 Neoadjuvante Therapie

Während es für die Karzinome des Kolons aktuell keine Empfehlung zu einer neoadjuvanten Therapie gibt, ist diese bei Patienten mit einem Rektumkarzinom unter bestimmten Voraussetzungen angeraten [124]. Die neoadjuvante Therapie kann unter zwei Gesichtspunkten durchgeführt werden: Zum einen senkt sie die Lokalrezidivrate bei Tumoren des UICC-Stadiums II und III [87, 103, 175, 39, 33] zum anderen kann sie zu einer Reduktion der Tumormasse führen [124]. So können primär nicht resektable Tumoren eventuell doch noch operativ angegangen werden und sehr tief lokalisierte Karzinome unter Erhalt der Spinktermuskulatur reseziert werden [123].

Trotz der zahlreichen positiven Effekte der neoadjuvanten Therapie konnte bisher noch keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit der Patienten überzeugend nachgewiesen werden [175, 194, 39].

Die Datenlage zu Karzinomen des proximalen Rektumdrittels ist noch unzureichend und z.T. widersprüchlich [124]. Infolgedessen wird eine neoadjuvante Therapie standardmäßig nur bei Karzinomen des distalen und mittleren Rektumdrittels durchgeführt, kann aber für Tumoren des proximalen Rektumdrittels ebenfalls in Erwägung gezogen werden [103, 175, 91, 101, 124].

1.4.3 Postoperative Therapie

Die postoperative Therapie kann entweder als adjuvante bzw. additive Therapie an die Operation angeschlossen oder im Falle eines Rektumkarzinoms als Fortsetzung einer neoadjuvanten Therapie durchgeführt werden [124].

Die Indikation zur adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms kann dann bestehen, wenn sich bei der histopathologischen Aufarbeitung des Resektionspräparats ein präoperativ nicht diagnostiziertes UICC-Stadium II oder III ergibt [123]. Die adjuvante Therapie wird in der Regel als

Radiochemotherapie durchgeführt [124]. Durch die zusätzliche Chemotherapie kann im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie sowohl das Gesamtüberleben verlängert, als auch die Lokalrezidivrate gesenkt werden [64, 112].

Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie besteht beim Kolonkarzinom ebenfalls für die UICC-Stadien II und III, erfolgt jedoch als alleinige Chemotherapie [124]. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch diese das postoperative Überleben verbessert und die Rezidivrate gesenkt werden kann [63, 165, 193, 49, 6].

1.4.4 Komplikationen

Typische Komplikationen in der kolorektalen Chirurgie sind die Anastomoseninsuffizienz, Blutungen, Wundinfektionen, Blasen- und Stuhlentleerungsstörungen und die Störung der Sexualfunktion [110].

Die Rate für das Auftreten einer Anatomoseninsuffizienz wird in der Literatur für Karzinome des Rektums mit etwa 3-12% beziffert [51, 195, 217, 110]. Für Sigmakarzinome liegt die Häufigkeit bei ca. 0,5-3% [130, 221]. Wundinfektionen treten bei circa 9% der Patienten nach einer Operation des Kolorektums auf [22]. Als Operations- oder Bestrahlungsfolge kann es zu Störungen der Kontinenz und Sexualfunktion kommen [85, 170, 105]. Intraoperativ kann es zu einer Verletzung der angrenzenden Organe wie der Harnblase, der Harnleiter und der Vagina kommen [110]. Verletzungen der Harnleiter sind eher selten und treten bei einer Sigmaresektion oder anterioren Rektumresektion mit einer Häufigkeit von 0,7-5,7% auf [116]. Noch seltener kommt es zu intraoperativen Läsionen der Harnblase, wobei die Inzidenz bei radikalen Eingriffen in der kolorektalen Tumorchirurgie mit 5,3% beziffert werden kann [116].

Hinsichtlich ihres Schweregrades lassen sich die Komplikationen nach der Accordion Severity Classification of postoperative Complications in einteilen [205].

1.5 Prognose

1.5.1 Pathologische und tumorassoziierte Faktoren

Die Prognose verschlechtert sich bei fortgeschrittenem Tumorstadium [36, 72, 207, 208, 184]. Für das gesamte Kolorektum ergaben sich nach dem SEER Cancer Statistics Review des amerikanischen National Cancer Instituts für den Zeitraum von 2003 bis 2009 folgende 5-Jahres-Überlebensraten: Lokal begrenzte Tumoren 90,3%, regionale Tumorausbreitung 70,4%, Fernmetastasen 12,5% [93]. Unabhängig vom Tumorstadium betrug das 5-Jahres-Überleben 65,5% [93]. Das längere Überleben ist dabei nicht zuletzt auf die Tatsache zurückzuführen, dass bei Patienten mit einem niedrigeren T-Stadium oder einem niedrigeren N-Stadium seltener Rezidive auftreten [73, 143].

Als unabhängige Prognosefaktoren haben sich auch der histopathologische Differenzierungsgrad [36], das Vorliegen einer Venangiosis carcinomatosa [208, 207, 36] oder Lymphangiosis carcinomatosa [143, 118] sowie das Vorliegen einer Perineuralscheideninvasion [43, 201, 118] erwiesen.

Widersprüchliche Angaben finden sich hinsichtlich des Einfluss einer muzinösen Differenzierung auf die Prognose [162, 34, 69, 215, 172, 95, 214, 166, 102, 89].

Die Tumorlokalisierung scheint lediglich einen Einfluss auf die Prognose der Rektumkarzinome zu haben [87]. In einigen Arbeiten zeigten sich Karzinome im unteren Drittel, im Vergleich zu jenen in den oberen beiden Dritteln als prognostisch ungünstiger, da sie eine deutlich erhöhte Lokalrezidivrate aufwiesen [87, 56, 74, 79, 207].

1.5.2 Klinische Faktoren

Die operative Technik und der Chirurg an sich sind unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben eines Patienten [61, 86, 90, 138, 177, 180]. Weiter konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass perioperative Bluttransfusionen einen negativen Einfluss auf das Überleben und das Auftreten von Karzinomrezidiven haben [232, 12, 11, 31, 74].

In mehreren Arbeiten zeigte sich, dass präoperativ erhöhte Tumormarkerspiegel, insbesondere das Carcinoembryonale Antigen (CEA), mit einer schlechteren Prognose einhergehen [226, 207, 50, 184, 35]. Allerdings ist ein hoher Tumormarkerspiegel häufig bereits mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden assoziiert, was die Aussagekraft der Tumormarkerhöhe als unabhängigen prognostischen Faktor einschränkt [148, 35]. 17,4 - 62,5% der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom weisen keinen erhöhten CEA-Spiegel auf [20, 37, 119].

1.6 Problemstellung und Zielsetzung

Das onkologische Resektionsausmaß bei Adenokarzinomen im Kolon und Rektum ist zwischenzeitlich standardisiert [123]. Standard in der Lokalisationsdiagnostik dieser Tumoren ist die Endoskopie [17, 218, 32, 123]. Diese sollte bei Tumoren im Rektum eine exakte Höhenlokalisierung beinhalten, da diese die Therapie wesentlich beeinflusst [175, 96, 123]. Im klinischen Alltag können Tumoren oft nicht eindeutig dem Sigma oder proximalen Rektum zugeordnet werden. Diese werden dem rektosigmoidalen Übergang zugewiesen.

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage beantwortet werden, ob der rektosigmoidale Übergang sich hinsichtlich der klinischen und histopathologischen Merkmale vom Colon sigmoideum und dem proximalen Rektum unterscheidet und somit eine eigenständige Tumorlokalisierung darstellt oder ob diese Tumoren exakt dem Colon sigmoideum bzw. dem proximalen Rektum zugeteilt und analog therapiert werden müssen.

Hierzu erfolgte eine retrospektive Analyse von Patienten, deren Tumorlokalisierung endoskopisch dem Colon sigmoideum (SI-Gruppe), dem rektosigmoidalen Übergang (RS-Gruppe) oder dem proximalen Rektum (PR-Gruppe) zugewiesen wurde. Die drei Gruppen wurden hinsichtlich klinischer und histopathologischer Merkmale sowie deren jeweiliges onkologisches Outcome ausgewertet.

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

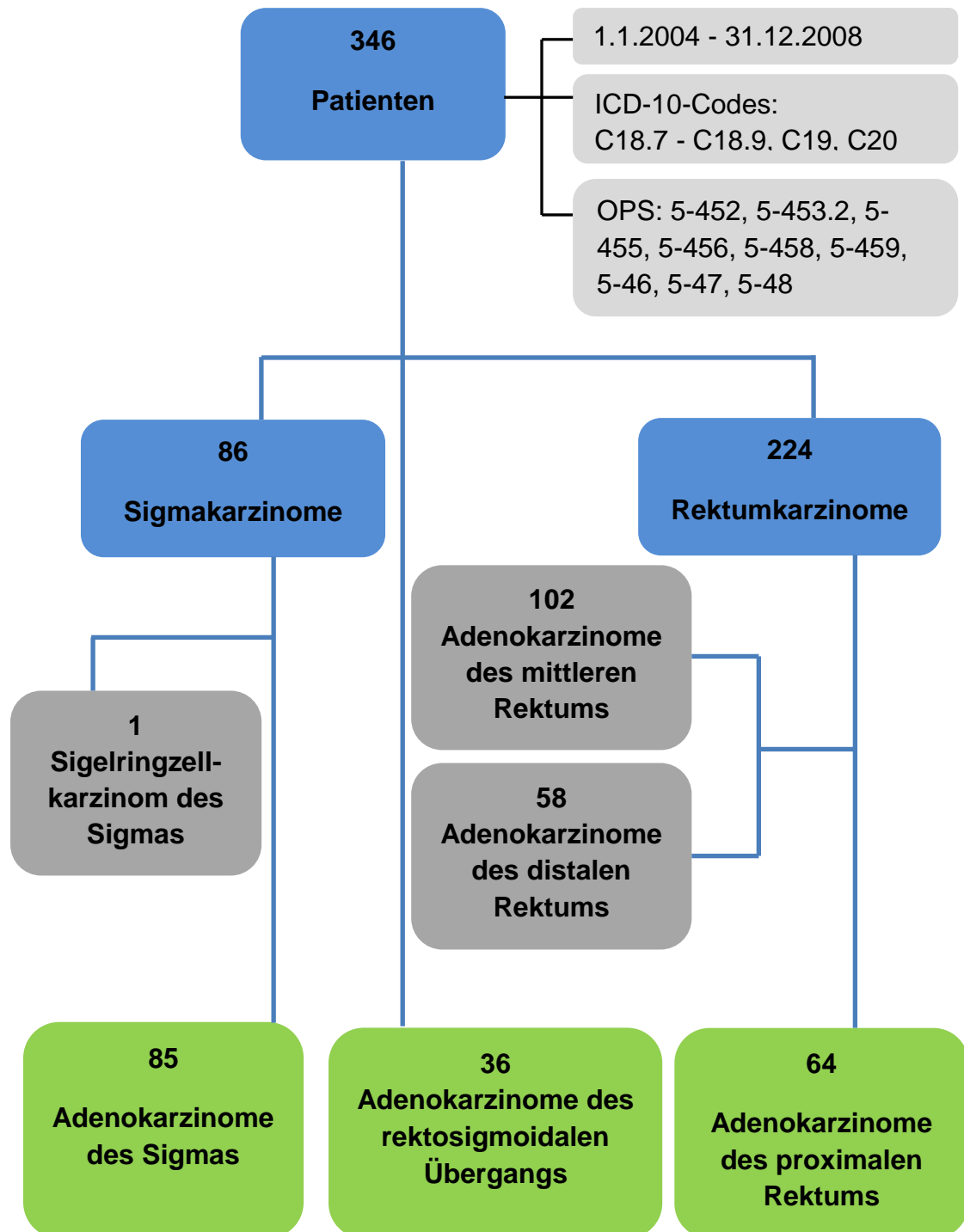


Abb. 2: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Es erfolgte eine retrospektive Erhebung aller im Zeitraum vom 1.1.2004 – 31.12.2008 aufgrund eines Karzinoms des Rektums, Sigmas oder rektosigmoidalen Übergangs in der Klinik für Allgemein-/Viszeral- und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Tübingen resezierten Patienten (n = 346). Die Erhebung wurde anhand des klinikinternen EDV-Systems (ISH) durchgeführt. Gesucht wurde nach den Diagnosen (ICD-10-Codierungen) C18.7 bis C18.9, C19 und C20 und nach den Codierungen der Prozeduren (OPS) 5-452, 5-453.2, 5-455, 5-456, 5-458, 5-459, 5-46, 5-47, 5-48.

Von den insgesamt 346 Patienten hatten 86 Patienten ein Karzinom im Sigma, 36 im Rektosigmoid und 224 im Rektum.

In die weitere Erhebung eingeschlossen und hierzu in einer Excel-Tabelle (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) archiviert, wurden alle Patienten mit einem Karzinom des Colon sigmoideums, Rektosigmoids und proximalen Rektumdrittels, welche einer der aufgeführten Prozeduren zugeführt wurden (n = 186). Die erhobenen Daten wurden retrospektiv mit Hilfe der Patientenakten, der elektronischen Akte (i.s.h.med[®] [Siemens Medical Solutions GSD GmbH], SAP for Healthcare[®] [SAP AG]) und anhand einer telefonischen oder schriftlichen Patientenbefragung ermittelt.

Um eine möglichst homogene Analyse durchführen zu können, wurde ein Patient mit einem Siegelringzell-Karzinom des Sigmas ausgeschlossen. Somit erfolgte die endgültige Analyse an insgesamt 185 Patienten.

Das Patientenkollektiv wurde in Abhängigkeit von der endoskopischen Tumorlokalisierung in drei Gruppen unterteilt:

- SI-Gruppe Zuordnung ins Colon sigmoideum
- RS-Gruppe Zuordnung in den rektosigmoidalen Übergang
- PR-Gruppe Tumorunterrand zwischen 12 und 16 cm ab ano

Die Datenerhebung erfolgte nach dem positiven Votum der Ethikkommission (Aktenzeichen: 273/2010BO2). Die Patientendaten wurden pseudonymisiert gespeichert und statistisch ausgewertet.

2.2 Erhebung der klinischen Daten und Patientendaten

2.2.1 Patientenmerkmale

Es wurden folgende Parameter erhoben:

- Geschlecht
- Alter zum Zeitpunkt der Operation
- Körpergröße und -gewicht
- Body-mass-Index (BMI)

2.2.2 Begleiterkrankungen

Neben dem präoperativen ASA-Score wurden folgende Komorbiditäten erfasst:

1. Kardiovaskuläre Erkrankungen: Arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Embolien in der Vorgeschichte, chronisch venöse Insuffizienz, vorausgegangener Myokardinfarkt, Apoplex oder Herzrhythmusstörungen.
2. Pulmonale Begleiterkrankungen: Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
3. Niereninsuffizienz
4. Hepatische Begleiterkrankungen: Leberzirrhose, Hepatitis
5. Endokrine Begleiterkrankungen: Diabetes mellitus
6. Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes: Refluxösophagitis, axiale Hiatushernie, Kardiainsuffizienz, Magen-/ Duodenalulcera in der Vorgeschichte, Divertikulose, Hämorrhoiden, Sprue oder Lactoseintoleranz.

Anhand der erhobenen Komorbiditäten wurde für die Patienten zusätzlich der Charlson-Comorbidity-Score (CCI-Score) bestimmt.

2.2.3 Tumorsymptomatik / Tumorkomplikationen

Anhand der Anamnesebögen und Arztbriefe wurde ermittelt, welche präoperativen Symptome die Patienten zur ärztlichen Erstvorstellung führten und wie lange diese andauerten. Dabei wurden folgende Symptome berücksichtigt: perianale Blutung, (Sub-)ileussyptomatik bzw. Vorliegen einer Tumorstenose, Tumorperforation, abdominale Schmerzsymptomatik, Gewichtsverlust insgesamt und vier Wochen präoperativ, Vorliegen einer Anämie.

Als Anämie wurde jeder unter der von der WHO als Normwert angegebenen Grenze liegende Hb-Wert (Hb-Wert <12 g/dl für nicht schwangere Frauen und kleiner 13 g/dl für Männer) gewertet.

2.2.4 Präoperatives Staging

Zur Bestimmung des klinischen Tumorstadiums (cTNM) mit Beurteilung des Primärtumors, tumorsuspekter Lymphknoten und einer möglichen Fernmetastasierung wurde präoperativ folgende Diagnostik durchgeführt:

1. *Pankoloskopie & Rektoskopie*: Bei allen elektiv operierten Patienten wurde zum Ausschluss eines synchronen Zweitumors und zur Histologiegewinnung präoperativ sofern stenosebedingt möglich eine Koloskopie des gesamten Dickdarms durchgeführt. Falls dies präoperativ nicht möglich war, wurde postoperativ eine Pankoloskopie ergänzt. Die genaue Höhenlokalisierung des distalen Tumorrandes der Karzinome des Rektums in Zentimetern ab ano erfolgte mittels starrer oder flexibler Endoskopie. Die Höhenangaben des distalen Tumorrandes in dieser Arbeit beziehen sich auf die Anokutanline. Für Tumoren deren Höhenlokalisierung in den Befunden ab der Linea dentata angegeben war, wurde die Höhe ab ano berechnet. Entsprechend der in der Literatur angegebenen mittleren anatomischen Länge des Analkanals von 3 cm wurden hierzu zur Lokalisationsangabe ab Linea dentata 3 cm hinzuaddiert (siehe Kapitel 1.2.1).

2. *Endosonographie*: Soweit bei entsprechender Höhenlokalisierung und Stenosegrad des Tumors möglich, wurde zur Beurteilung der Invasionstiefe des Primärtumors und zur Beurteilung des Nodalstatus eine endosonographische Untersuchung durchgeführt. Falls eine Endosonographie stenosebedingt nicht durchführbar oder nicht aussagekräftig war, wurde eine kernspintomografische Untersuchung ergänzt. Bei einigen Patienten erfolgten beide Untersuchungsmodalitäten.

3. *Computertomographie des Thorax, Abdomens und Beckens* zur Abklärung von Fernmetastasen, Lymphknotenmetastasen und Beurteilung des Primärtumors.

2.2.5 Neoadjuvante Therapie

Entsprechend dem Votum der interdisziplinären Tumorkonferenz des Universitätsklinikums Tübingen (Südwestdeutsches Tumorzentrum – Comprehensive Cancer Center (CCC) Tübingen) wurde eine neoadjuvante Therapie durchgeführt. Folgende Therapieschemata kamen zur Anwendung:

1. Radiotherapie in Form einer Kurzzeitbestrahlung (25 Gy Gesamtdosis)
2. Chemotherapie: 5-Fluoruracil (5-FU)
3. Radiochemotherapie:
 - a) Konventionell fraktionierte Radiotherapie (50,4Gy Gesamtdosis)
& 5-Fluoruracil (5-FU)
 - b) Konventionell fraktionierte Radiotherapie (45-50,4Gy Gesamtdosis)
& Capecetabine/Oxaliplatin

2.2.6 Operative Therapie

Zur chirurgischen Therapie wurden folgende Daten erhoben:

1. Dringlichkeit der Operation: Elektivoperation, Notfalloperation.
2. Art des Notfalleingriffs oder des Bridgingverfahrens: Notfallresektion, endoskopische Dekompression, Stent-Implantation, Stoma-Anlage.
3. Art der Operation: (erweiterte) Hemikolektomie links, Sigmaresektion, Rektosigmoidresektion, (tiefe) anteriore Rektumresektion, abdominoperineale Rektumexstirpation, transanale endoskopische Mikrochirurgie (TEM), subtotale Kolektomie.
4. Resektion des lokalen Lymphabstromgebietes: Durchführung einer totalen mesorektalen Exzision oder partiellen mesorektalen Exzision bzw. einer mesokolischen Exzision entsprechend einer onkologischen Sigmaresektion oder Hemikolektomie links.
5. Stomaanlage: Anlage eines protektiven Stomas vor oder im Rahmen der onkologischen Resektion, Anlage eines definitiven Kolostomas.
6. Operationsdatum, Operationswochentag, Operationszeit (Schnitt-Naht-Zeit).
7. Liegedauer: präoperativ, auf Intensivstation und Gesamthospitalisation.

2.2.7 Komplikationen

Folgende Komplikationen wurden berücksichtigt:

1. *Chirurgisch*: Anastomoseninsuffizienz (sowohl klinisch auffällige als auch lediglich radiologisch diagnostizierte), rektovaginale Fisteln, perirektaler Abszess, Peritonitis, Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen (Wund-/Fasziendehiszenz, Abszess), Blutungen, Anämie, Darmischämie, postoperative Darmatonie, Ileus, Diarrhö, Gastroenteritis, Harnverhalt.
2. *Internistisch*: Myokardinfarkt, akute kardiale Dekompensation, Thrombose, (Lungen-)Embolie, Pneumonie, akute respiratorische Insuffizienz, akutes Nierenversagen, Fieber.
3. *Neurologisch*: Apoplexie, transitorische ischämische Attacke (TIA), Nervenläsionen.

Die Graduierung des Schweregrades erfolgte nach der Accordion Severity Classification of Postoperative Complications Expanded Classification (s. Kapitel 1.4.4).

2.2.8 Histopathologischer Befund und Staging

Das Operationspräparat wurde durch das Pathologische Institut der Universität Tübingen untersucht. Mithilfe der schriftlichen histopathologischen Befunde wurden folgende Daten erhoben:

1. Stadieneinteilung nach pTNM gemäß der UICC-Klassifikation sowie das entsprechende UICC-Stadium
2. Anzahl der resezierten und befallenen Lymphknoten
3. Lymphangiosis carcinomatosa (L) und Venangiosis carcinomatosa (V)
4. Grading (G1, G2, G3, G4)
5. Resektionsstatus (R0, R1, R2) und kleinster gemessener Resektionsabstand zum Tumorrand
6. Wachstumsformen (polypös, ulzerierend)
7. Vorhandensein muzinöser Tumoranteile

2.2.9 Adjuvante Therapie

Die Indikation zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie wurde durch die interdisziplinäre Tumorkonferenz des Universitätsklinikums Tübingen (Südwestdeutsches Tumorzentrum – Comprehensive Cancer Center (CCC) Tübingen) gestellt.

Folgende Therapieschemata kamen zur Anwendung:

1. Radiochemotherapie als Kombination einer konventionell fraktionierten Radiotherapie (55,8Gy Gesamtdosis) und 5-Fluoruracil (5-FU)
2. Chemotherapie:
 - a) 5-Fluoruracil (5-FU)
 - b) 5-FU + Folinsäure (Leukovorin)
 - c) FOLFOX
 - d) FOLFOX + Bevacizumab
 - e) FOLFIRI
 - f) FOLFIRI + Bevacizumab

2.2.10 Follow-up

2.2.10.1 Durchführung des Follow-up

Daten zur Überlebenszeit wurden, falls die Patienten nach dem 30.11.2009 in der Universitätsklinik Tübingen in Behandlung waren, anhand der letzten Nachsorgedaten in der elektronischen Patientenakte ermittelt. Diese Angaben wurden mit den Daten des Süddeutschen Krebsregisters abgeglichen und ergänzt. Bei Patienten, von denen nach dem 30.11.2009 keine aktuellen Daten vorlagen, wurde eine Befragung entsprechend den Empfehlungen der Ethik-Kommission vom 12. Juli 2010 (Aktenzeichen: 273/120108) durchgeführt (siehe Anhang 1). Hierzu wurden die Patienten in einem Anschreiben über eine anschließende telefonische Befragung informiert. Dem Anschreiben lag ein Fragebogen (siehe Anhang 2) bei, durch welchen die Patienten über den Inhalt der anschließenden telefonischen Befragung unterrichtet wurden. Auf den freiwilligen Charakter wurde sowohl schriftlich, als auch mündlich hingewiesen. Der Stichtag für die Zensur der Follow-up-Daten war hierbei der 30.11.2009.

2.2.10.2 Art der erhobenen Daten

Folgende Daten wurden im Rahmen der schriftlichen bzw. telefonischen Nachuntersuchung erhoben:

- Angaben zum subjektiven Behandlungserfolg
- Zufriedenheit mit der Operation
- Eigeneinschätzung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit
- Vorhandensein eines permanenten Stomas
- Stuhlnunregelmäßigkeiten und Miktionsprobleme
- Postoperative Probleme (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Anämie, schnelle Ermüdbarkeit bzw. anhaltende Müdigkeit, Depression)
- Verbesserungen seit der Operation hinsichtlich Stuhlgang, Miktion, Hunger bzw. Appetit, Müdigkeit und Lebensqualität
- Körpergröße und -gewicht
- Veränderung des Körpergewichts seit der Operation
- Auftreten eines Rezidivs
- Lokalisation des Rezidivs
- Art der Therapie des Rezidivs
- Postoperative Nachsorge
- Auftreten einer weiteren Tumorerkrankung
- Präoperative Vorsorge und Art der Vorsorge
- Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung
- Appendektomie in der Vorgeschichte

Anhand der elektronischen Patientenakte wurde, falls hierzu Daten vorlagen, beim Vorliegen eines Rezidivs neben dem Diagnosedatum auch die Lokalisation des Rezidivs und Daten zur anschließenden Therapie erhoben. Bei Lokalrezidiven wurde bezüglich der Lokalisation zwischen Anastomosenrezidiven und einem extraluminalen Rezidiv unterschieden. Darüber hinaus wurden sämtliche Lokalisationen von metachronen Fernmetastasen erhoben.

2.3 Statistik

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen.

2.3.1 Software

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe von Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) gesammelt, strukturiert und archiviert. Die anschließende statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 19 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

2.3.2 Statistische Tests

Die Daten werden präsentiert als Absolutwerte mit Spalten-, Zeilen- und Gesamtprozentwerten sowie als Mittelwert (Standardabweichung) oder Median (Range). Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen wurden mit dem χ^2 -Test bzw. bei kleinen Fallzahlen mit dem Fisher's exact-Test verglichen. Bei zwei unabhängigen Stichproben wurden Mittelwerte und Mediane mittels T-Test (normverteilte Daten) bzw. dem Mann-Whitney-U-Test (nicht-normalverteilte Daten) verglichen. Wurden drei Gruppen miteinander verglichen, kam die (ANOVA) bzw. der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung. Zur Analyse der Einflussfaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs oder Auftreten metachroner Fernmetastasen wurde eine multinomiale logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Die Analyse der Überlebensdaten erfolgte mit dem Log-Rank-Test. Ein p-Wert <0.05 definierte eine statistische Signifikanz.

3 Ergebnisse

3.1 Tumorlokalisation

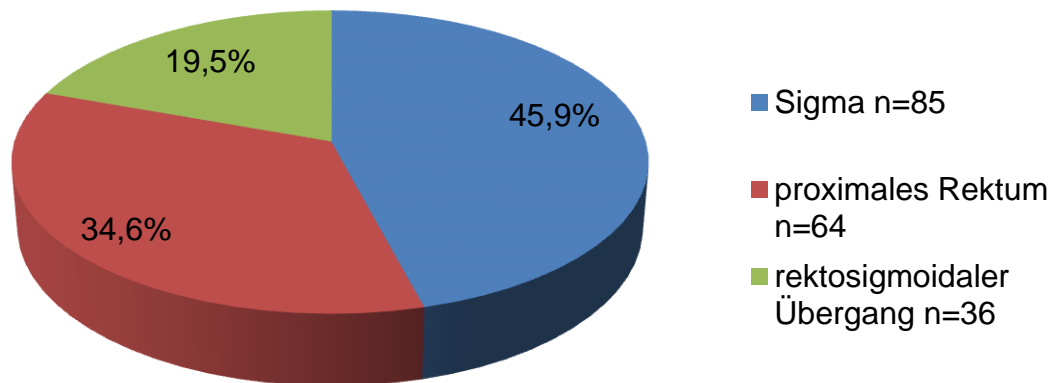


Abb. 3: Verteilung der Tumoren auf das Rektum, den rektosigmoidalen Übergang und das Sigma

Mit 45,9% (n=85) machten die Patienten mit Tumoren im Sigma vor der Patientengruppe mit Tumoren im proximalen Rektum (34,6%, n=64) den größten Anteil aus. 36 der 185 Patienten (19,5%) hatten ein Karzinom im rektosigmoidalen Übergang.

3.2 Patientenmerkmale

3.2.1 Geschlechtsverteilung

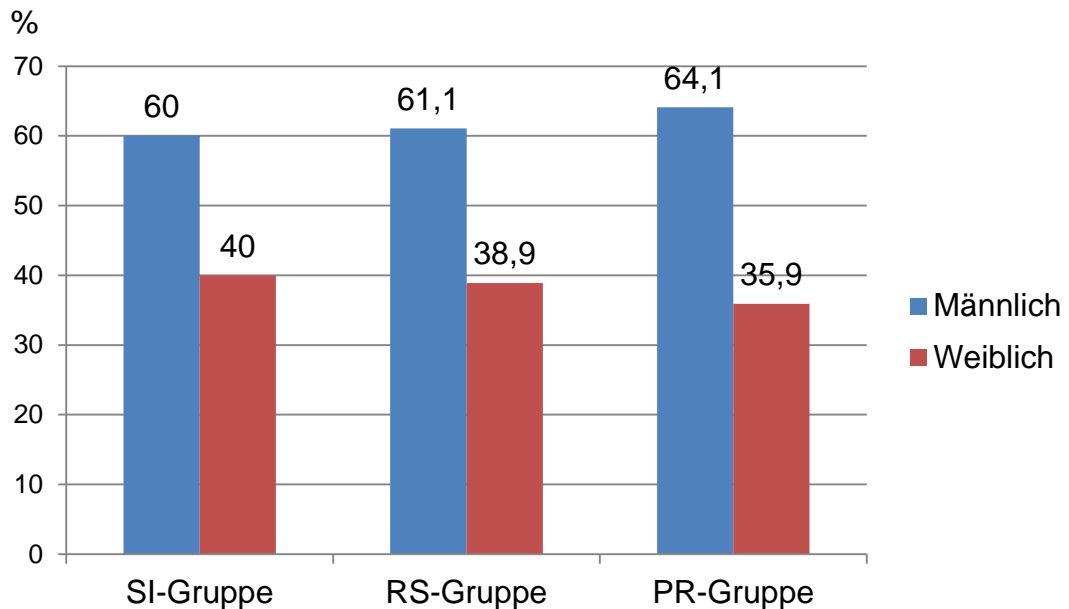


Abb. 4: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|------------|-------------------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------|------|--------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | | |
| Geschlecht | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Männlich | 51 | 60,0 | 22 | 61,1 | 41 | 64,1 | 114 | 61,6 | 0,878 |
| Weiblich | 34 | 40,0 | 14 | 38,9 | 23 | 35,9 | 71 | 38,4 | |

61,6% (n=114) der untersuchten 185 Patienten waren männlich und 38,4% (n=71) weiblich. In allen drei Patientengruppen fand sich ein ähnliches Geschlechtsverhältnis (Sigma: 60% zu 40%, Rektosigmoid: 61,1% zu 38,9%, proximales Rektum: 64,1% zu 35,9%), sodass die Gruppen hinsichtlich des Geschlechts gleich verteilt waren.

3.2.2 Altersverteilung

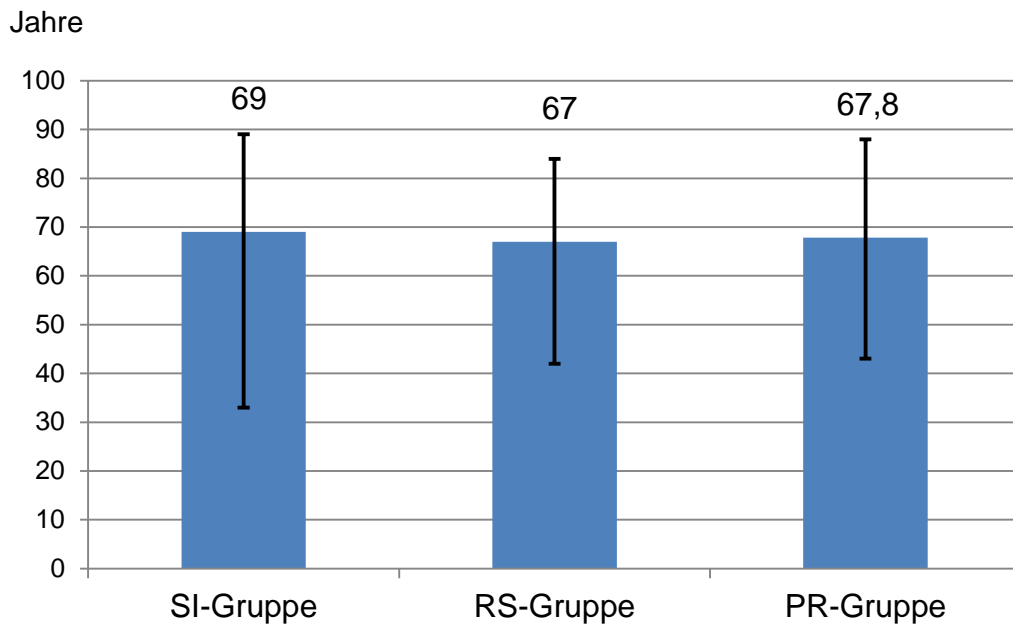


Abb. 5: Medianes Alter in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 4: Alter in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | p-Wert |
|-------------------|-------------------|----------------|-----------------|---------------------|--------|
| | SI (n = 85) | RS (n = 36) | PR (n = 64) | Gesamt (n = 185) | |
| Alter (Jahre) | | | | | |
| Median (Range) | 69 (33-89) | 67 (42-84) | 67,8 (43-88) | 67,7 (33-89) | 0,951 |

Das durchschnittliche Alter der untersuchten Patienten lag bezogen auf das Operationsdatum bei 67,7 (Range 33-89) Jahren, ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachzuweisen war ($p=0,951$).

3.2.3 Body-mass-Index (BMI)

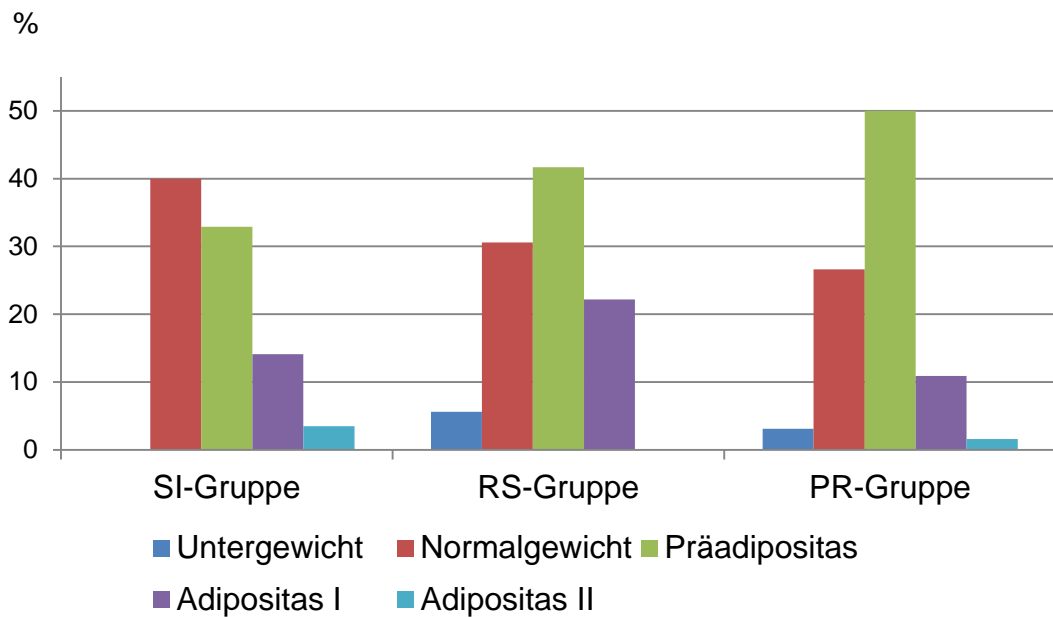


Abb. 6: BMI in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 5: BMI in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|---------------------------|-------------------|------|------------------|------|-----------------|------|------------------|------|--------|
| | SI (n=85) | | RS (n=36) | | PR (n=64) | | Gesamt (n=185) | | |
| BMI | | | | | | | | | |
| Median (Range) | 26,0 (19,2-38,1) | | 26,2 (17,6-34,5) | | 26,1 (17,3 -37) | | 26,1 (17,3-38,1) | | 0,892 |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| BMI-Gruppen | | | | | | | | | 0,121 |
| Untergewicht (BMI<18,4) | 0 | 0,00 | 2 | 5,6 | 2 | 3,1 | 4 | 2,2 | |
| Normalgewicht (18,5-24,9) | 34 | 40,0 | 11 | 30,6 | 17 | 26,6 | 62 | 33,5 | |
| Präadipositas (25-29,9) | 28 | 32,9 | 15 | 41,7 | 32 | 50,0 | 75 | 40,5 | |
| Adipositas I (30-34,9) | 12 | 14,1 | 8 | 22,2 | 7 | 10,9 | 27 | 14,6 | |
| Adipositas II (34-39,9) | 3 | 3,5 | 0 | 0,0 | 1 | 1,6 | 4 | 2,2 | |

In Bezug auf den BMI konnten keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen festgestellt werden. In allen Gruppen fand sich ein im Median erhöhter BMI von 26,1 (Range 17,3-38,1).

3.3 Begleiterkrankungen

3.3.1 Komorbiditäten

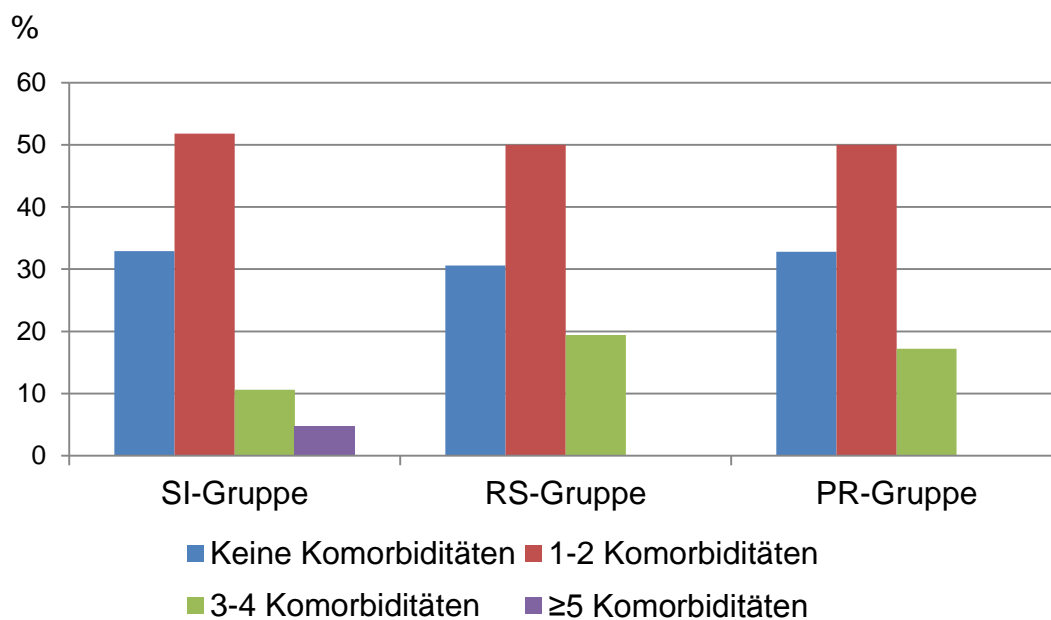


Abb. 7: Anzahl der Komorbiditäten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

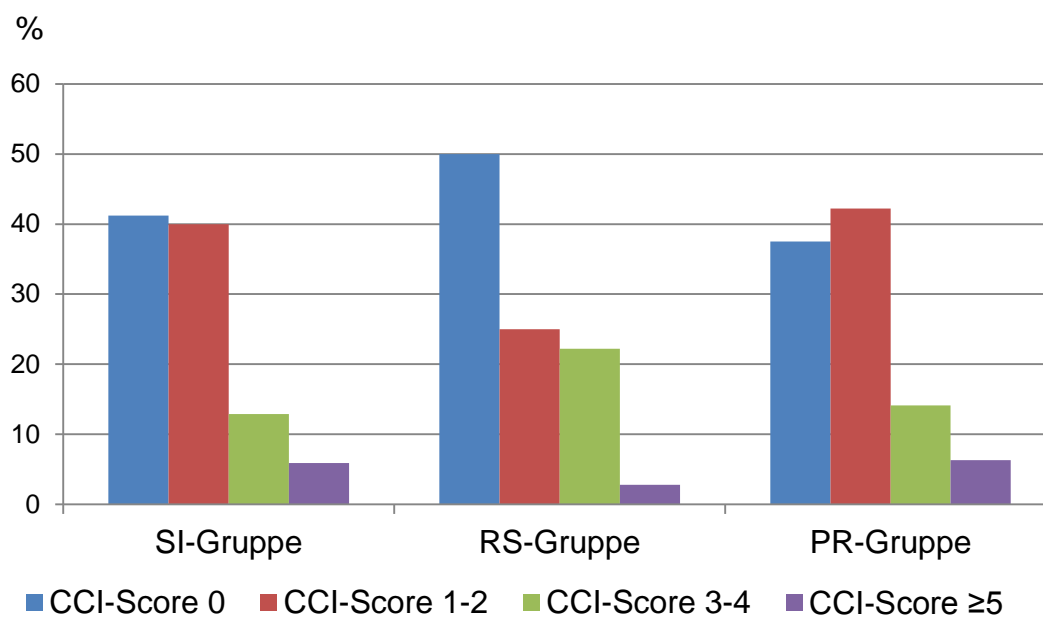


Abb. 8: CCI-Score in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 6: Anzahl der Komorbiditäten und CCI-Score in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|--------------------------|-------------------|------|-----------|------|-----------|------|----------------|------|--------|
| | SI (n=85) | | RS (n=36) | | PR (n=64) | | Gesamt (n=185) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Komorbiditäten | | | | | | | | | 0,957 |
| Keine Komorbiditäten | 28 | 32,9 | 11 | 30,6 | 21 | 32,8 | 60 | 32,4 | |
| Komorbiditäten | 57 | 67,1 | 25 | 69,4 | 43 | 67,2 | 125 | 67,6 | |
| • 1-2 Komorbiditäten | 44 | 51,8 | 18 | 50,0 | 32 | 50,0 | 94 | 50,8 | 0,981 |
| • 3-4 Komorbiditäten | 9 | 10,6 | 7 | 19,4 | 11 | 17,2 | 27 | 14,6 | 0,366 |
| • ≥5 Komorbiditäten | 4 | 4,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 4 | 2,2 | 0,139 |
| CCI-Score-Gruppen | | | | | | | | | 0,555 |
| • CCI 0 | 35 | 41,2 | 18 | 50,0 | 24 | 37,5 | 77 | 41,6 | 0,459 |
| • CCI 1-2 | 34 | 40,0 | 9 | 25,0 | 27 | 42,2 | 70 | 37,8 | 0,20 |
| • CCI 3-4 | 11 | 12,9 | 8 | 22,2 | 9 | 14,1 | 28 | 15,1 | 0,424 |
| • CCI ≥5 | 5 | 5,9 | 1 | 2,8 | 4 | 6,3 | 10 | 5,4 | 0,835 |

Bei 32,4% (n=60) der 185 Patienten lag keine Komorbidität vor. 67,6% (n=125) der Patienten hatten Begleiterkrankungen. 50,8% (n=94) der Patienten hatten ein bis zwei Komorbiditäten. 3-4 Komorbiditäten lagen bei 14,6% (n=27) vor. Dabei fanden sich bei alleiniger Betrachtung der Quantität aller Komorbiditäten als auch nach der Gewichtung der Komorbiditäten nach dem Charlson Comorbidity Index (CCI) keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.3.2 ASA-Score

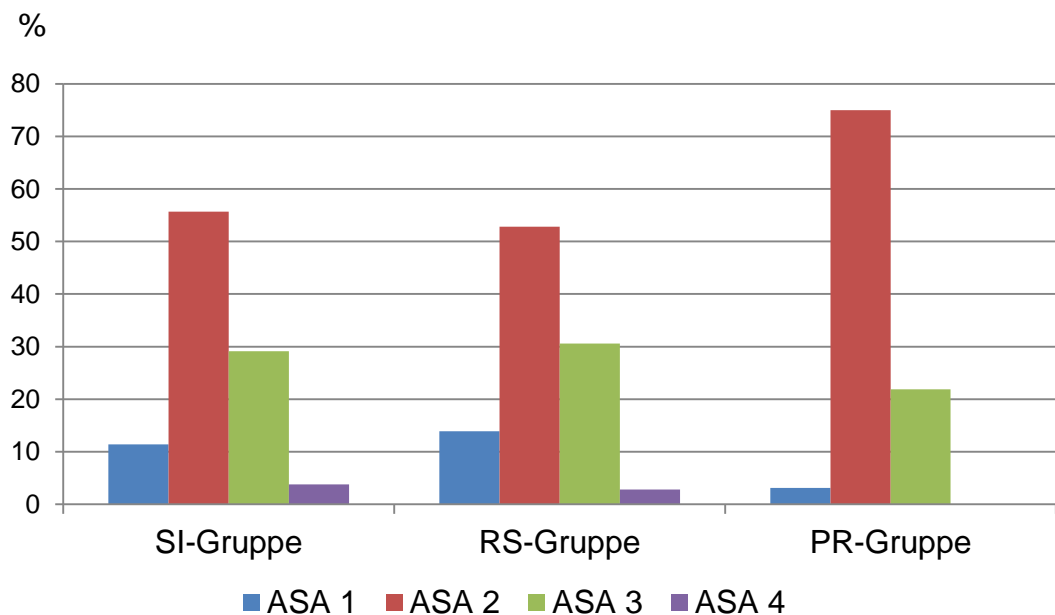


Abb. 9: ASA-Score in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 7: ASA-Score in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|------------------------------|-------------------|------|--------------|------|--------------|------|-------------------|------|--------|
| | SI (n=79) | | RS (n=36) | | PR (n=64) | | Gesamt (n=179) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| ASA-Score | | | | | | | | | 0,083 |
| ASA1 | 9 | 11,4 | 5 | 13,9 | 2 | 3,1 | 16 | 8,9 | 0,105 |
| ASA2 | 44 | 55,7 | 19 | 52,8 | 48 | 75,0 | 111 | 62,0 | 0,026 |
| ASA3 | 23 | 29,1 | 11 | 30,6 | 14 | 21,9 | 48 | 26,8 | 0,531 |
| ASA4 | 3 | 3,8 | 1 | 2,8 | 0 | 0,0 | 4 | 2,2 | 0,261 |
| ASA-Score Gruppen | | | | | | | | | 0,301 |
| ASA1-2 | 53 | 67,1 | 24 | 66,7 | 50 | 78,1 | 127 | 70,9 | |
| ASA3-4 | 26 | 32,9 | 12 | 33,3 | 14 | 21,9 | 52 | 29,1 | |

Präoperativ erfolgte die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten und die Risikoklassifizierung analog der American Society of Anesthesiology (ASA) [48].

Patienten der PR-Gruppe wiesen mit 75,0% im Vergleich zu den übrigen Untersuchungsgruppen häufiger einen ASA-Score von 2, jedoch weniger häufig einen ASA-Score von 1 (3,1%) und 3 (21,9%) auf. Bei Patienten der SI-Gruppe und der RS-Gruppe lag mit 55,7% und 52,8% im Vergleich zur PR-Gruppe signifikant seltener ein ASA-Score von 2 vor ($p=0,026$). Für den ASA-Score von 1 lag trotz dem niedrigeren Anteil von 3,1% in der PR-Gruppe bei einem Anteil von 11,4% in der SI-Gruppe und 13,9% in der RS-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p=0,105$).

Fasst man die Patienten mit einem ASA-Score von 1 oder 2, also einem gesünderen Gesundheitszustand und die Patienten mit einem schlechteren Gesundheitszustand (ASA 3 und ASA 4) zusammen, fällt auf, dass der Anteil gesünderer Patienten in der PR-Gruppe (78,1%) höher ausfällt, als in SI-Gruppe (67,1%) und RS-Gruppe (66,7%) ($p=0,301$, s. Tabelle 10).

Bei 6 der 185 Patienten (3,2%) fanden sich keine Angaben zum ASA-Score.

3.4 Tumorsymptomatik / Tumorkomplikationen

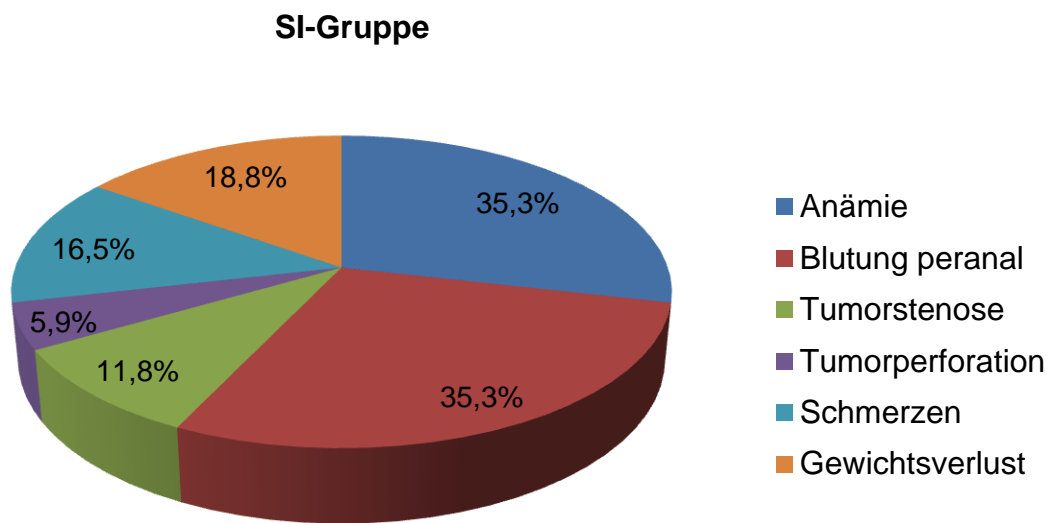


Abb. 10: Tumorsymptomatik in der SI-Gruppe

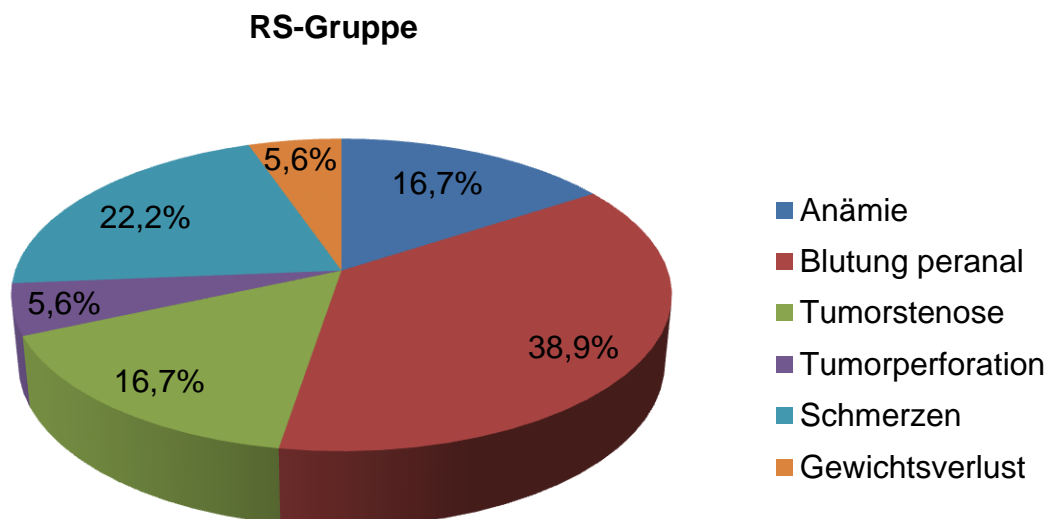


Abb. 11: Tumorsymptomatik in der RS-Gruppe

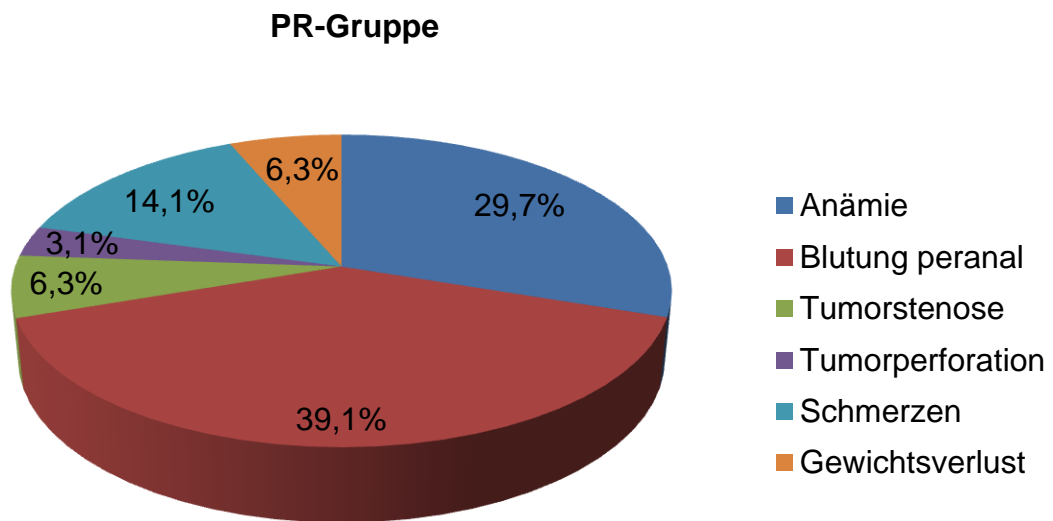


Abb. 12: Tumorsymptomatik in der PR-Gruppe

Tabelle 8: Tumorsymptomatik in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|---|--------------------|------|--------------------|------|--------------------|------|---------------------|------|--------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Anämie* | 30 | 35,3 | 6 | 16,7 | 19 | 29,7 | 55 | 29,7 | 0,094 |
| Hb bei Anämie (g/dl) | | | | | | | | | |
| Median (Range) | 10,7 (7,7-12,8) | | 10,5 (9,4-12,8) | | 11,5 (8,0-12,9) | | 11,2 (7,7-12,9) | | 0,453 |
| Blutung peranal | 30 | 35,3 | 14 | 38,9 | 25 | 39,1 | 69 | 37,3 | 0,821 |
| (Sub-)lleus / Tumorstenose | 10 | 11,8 | 6 | 16,7 | 4 | 6,3 | 20 | 10,8 | 0,256 |
| Tumorperforation | 5 | 5,9 | 2 | 5,6 | 2 | 3,1 | 9 | 4,9 | 0,741 |
| Schmerzen | 14 | 16,5 | 8 | 22,2 | 9 | 14,1 | 31 | 16,8 | 0,549 |
| Gewichtsverlust | 16 | 18,8 | 2 | 5,6 | 4 | 6,3 | 22 | 11,9 | 0,034 |
| <i>Gesamter prä- operativer Gewichts- verlust in kg</i> | | | | | | | | | |
| Mittelwert (SD) | 1,9 ± 5,5 | | 0,7 ± 3,5 | | 0,4 ± 1,9 | | 1,2 ± 4,2 | | 0,086 |
| <i>Gewichtsverlust in kg 4 Wochen präoperativ</i> | | | | | | | | | |
| Mittelwert (SD) | 0,7 ± 1,9 | | 0,2 ± 1,0 | | 0,3 ± 1,5 | | 0,4 ± 1,6 | | 0,259 |
| Symptomdauer in Wochen | | | | | | | | | |
| Median (Range) | 7 (0-150) | | 4 (1-192) | | 6 (0-72) | | 8 (0-248) | | 0,985 |

* Frauen Hb<12g/dl, Männer Hb<13g/dl [1]

Bei Patienten der RS-Gruppe lag im Vergleich zu den anderen Untersuchungsgruppen tendenziell weniger häufig eine Anämie vor ($p=0,094$). 16,7% der Patienten in der RS-Gruppe wurden präoperativ durch eine Tumorstenose klinisch auffällig. Der Anteil der Patienten mit einer Tumorstenose lag in der PR-Gruppe bei 6,3% und in der SI-Gruppe bei 11,8% ($p=0,256$).

Vor Tumorerstdiagnose trat bei Patienten der SI-Gruppe signifikant häufiger ein Gewichtsverlust auf ($p=0,034$). Bezogen auf den Gewichtsverlust innerhalb der vier Wochen vor der Diagnosestellung unterschieden sich die Gruppen nicht.

Keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen fanden sich bezüglich dem Auftreten perianaler Blutungen, einer Tumorperforation und einer abdominalen Schmerzsymptomatik. Median wiesen die symptomatischen Patienten eine Symptombdauer von 8 (Range 0-248) Wochen auf.

3.5 Präoperatives Staging

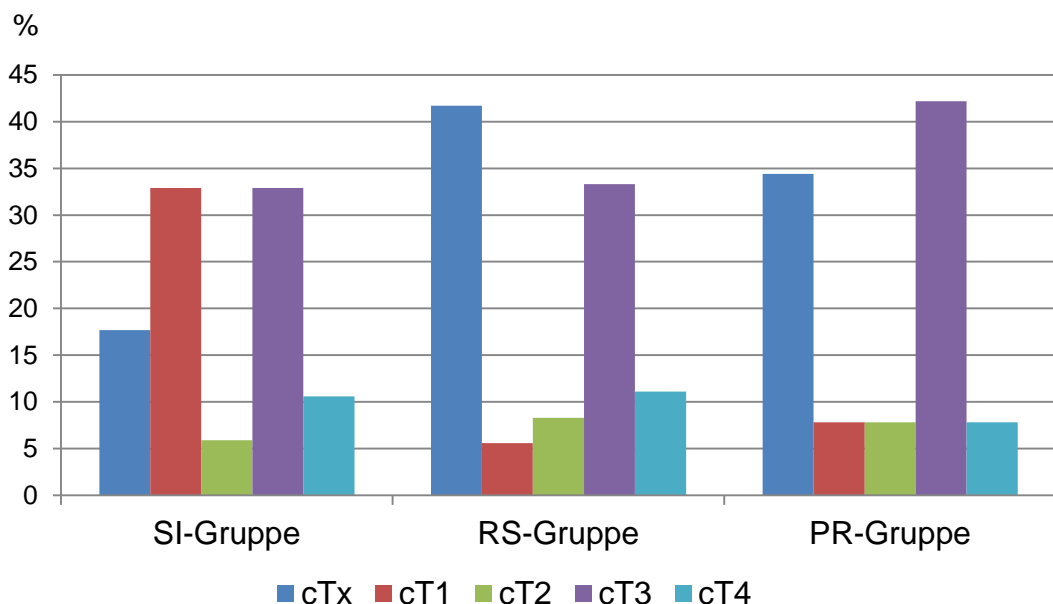


Abb. 13: cT-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

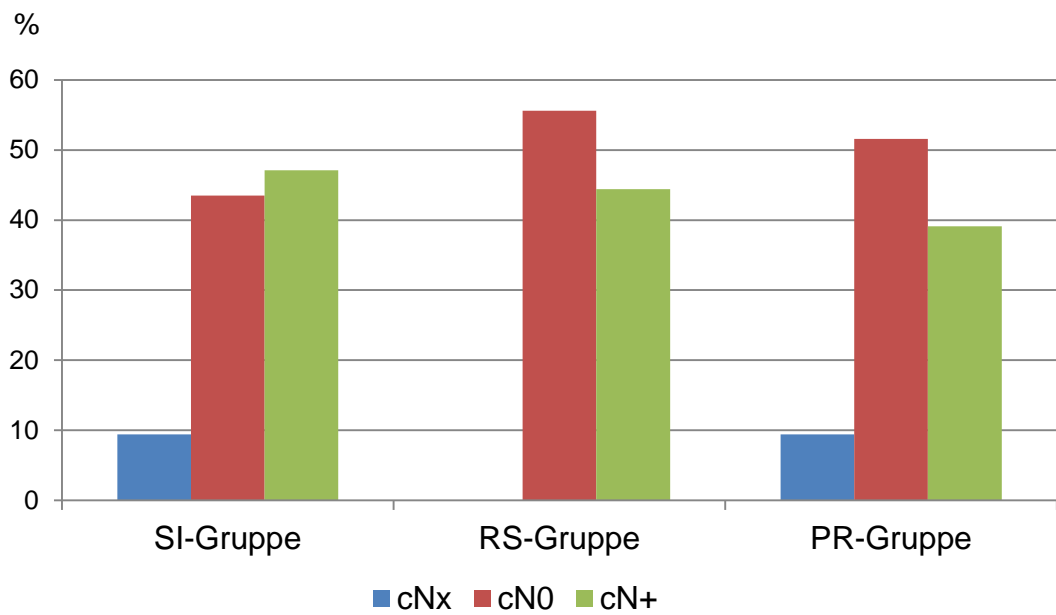


Abb. 14: cN-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

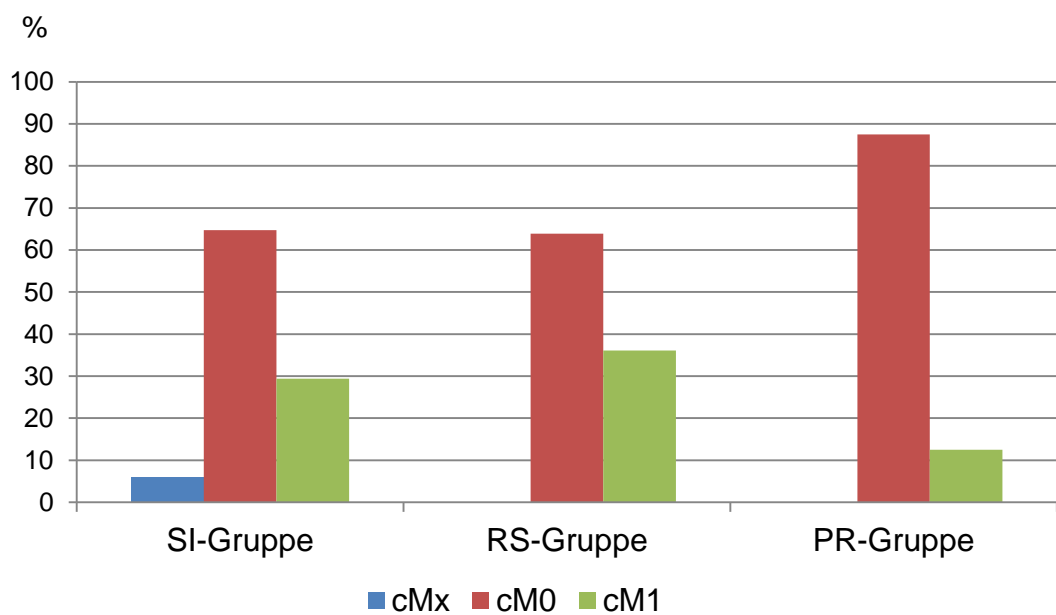


Abb. 15: cM-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 9: cTNM-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|-----------|-------------------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------|------|--------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| cT | | | | | | | | | 0,001 |
| • x | 15 | 17,7 | 15 | 41,7 | 22 | 34,4 | 52 | 28,1 | 0,009 |
| • 1 | 28 | 32,9 | 2 | 5,6 | 5 | 7,8 | 35 | 18,9 | <0,001 |
| • 2 | 5 | 5,9 | 3 | 8,3 | 5 | 7,8 | 13 | 7,0 | 0,805 |
| • 3 | 28 | 32,9 | 12 | 33,3 | 27 | 42,2 | 67 | 36,2 | 0,471 |
| • 4 | 9 | 10,6 | 4 | 11,1 | 5 | 7,8 | 18 | 9,7 | 0,849 |
| cN | | | | | | | | | 0,205 |
| • N0 | 37 | 43,5 | 20 | 55,6 | 33 | 51,6 | 90 | 48,7 | 0,620 |
| • N+ | 40 | 47,1 | 16 | 44,4 | 25 | 39,1 | 81 | 43,8 | 0,422 |
| • Nx | 8 | 9,4 | 0 | 0,0 | 6 | 9,4 | 9 | 4,9 | 0,101 |
| cM | | | | | | | | | 0,010 |
| • M0 | 55 | 64,7 | 23 | 63,9 | 56 | 87,5 | 134 | 72,4 | 0,010 |
| • M1 | 25 | 29,4 | 13 | 36,1 | 8 | 12,5 | 46 | 24,9 | 0,010 |
| • Mx | 5 | 5,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 5 | 2,7 | 0,010 |

Während sich für den präoperativen Lymphknotenstatus (cN) keine Unterschiede zeigten, konnten bezüglich des Tumorstaging (cT) und der synchronen Fernmetastasierung (cM) Unterschiede nachgewiesen werden. So wurden im präoperativen Staging Tumoren im Sigma mit 32,9% (n=28) signifikant häufiger als T1-Tumoren eingestuft als im rektosigmoidalen Übergang (5,6%, n=2) oder im proximalen Rektum (7,8%, n=5), ($p < 0,001$). Insgesamt wurde im Rahmen des Stagings bei 28,1% (52 / 185 Patienten) kein cT-Stadium dokumentiert.

Präoperativ lag bei 8 der 64 Patienten (12,5%) mit Karzinomen des proximalen Rektums eine synchrone Fernmetastasierung vor. Im Vergleich zu den Patienten der SI-Gruppe (29,4%) und der RS-Gruppe (36,1%) war dieser Anteil signifikant niedriger ($p = 0,01$).

3.6 Neoadjuvante Therapie

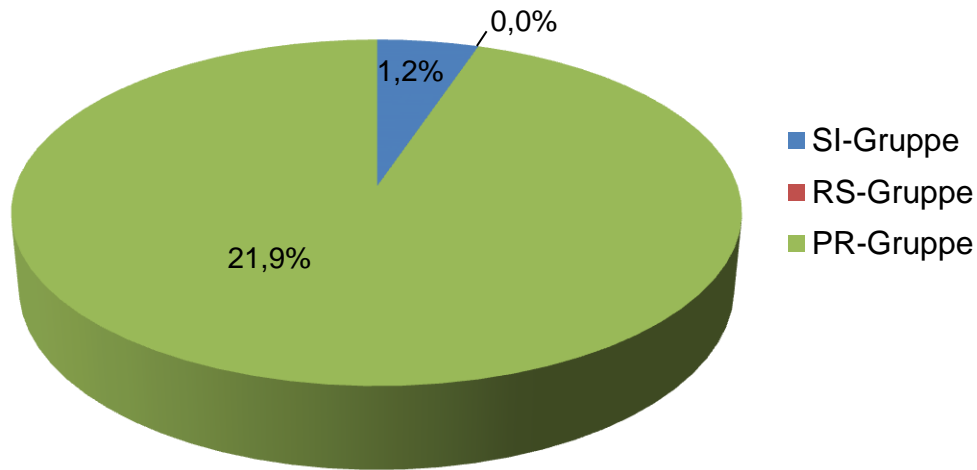


Abb. 16: Durchführung einer neoadjuvante Therapie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 10: Durchführung einer neoadjuvante Therapie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | |
|------------------------------|-------------------|-----|----------------|-----|----------------|------|---------------------|-----|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Neoadjuvante Therapie | 1 | 1,2 | 0 | 0,0 | 14 | 21,9 | 15 | 8,1 |
| Radiochemotherapie | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 13 | 20,3 | 13 | 7,0 |
| Alleinige Chemotherapie | 1 | 1,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,5 |
| Alleinige Bestrahlung | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 1,6 | 1 | 0,5 |

Ein Patient mit einem Karzinom im Sigma erhielt eine neoadjuvante Chemotherapie. Kein Patient der RS-Gruppe wurde vorbehandelt. 14 Patienten der PR-Gruppe erhielten eine neoadjuvante Vorbehandlung: 13 Patienten eine Radiochemotherapie, ein Patient eine Kurzzeitbestrahlung mit einer kumulativen Gesamtdosis von 25Gy. Die Radiochemotherapie wurde als konventionell fraktionierte Radiotherapie durchgeführt: ein Patient erhielt eine kumulative Gesamtdosis von 45Gy, 12 Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 50,4Gy.

3.7 Operative Therapie

3.7.1 Notfalloperationen und Bridge-to-surgery

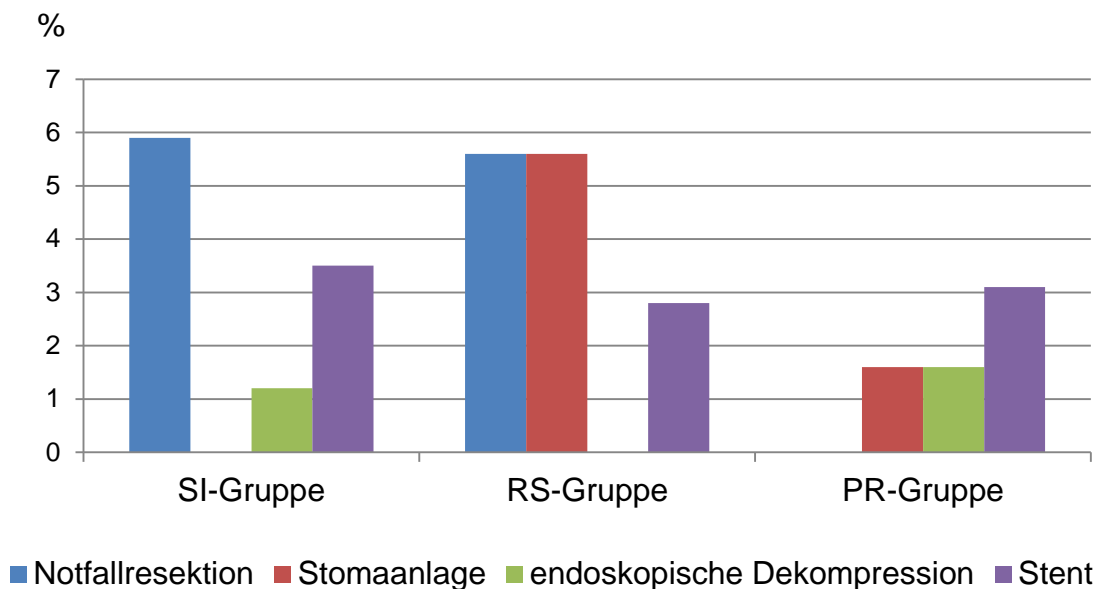


Abb. 17: Durchführung einer Notfallresektion oder eines Bridgingverfahrens in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

Tabelle 11: Durchführung einer Notfallresektion oder eines Bridgingverfahrens in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

| Parameter | Tumorlokalisierung | | | | | | | | p-Wert |
|-------------------------------|--------------------|------|-------------|------|-------------|-----|------------------|-----|--------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Gesamt | 9 | 10,6 | 5 | 13,9 | 4 | 6,3 | 18 | 9,7 | 0,199 |
| • Notfallresektion | 5 | 5,9 | 2 | 5,6 | 0 | 0,0 | 7 | 3,8 | |
| • Stoma | 0 | 0,0 | 2 | 5,6 | 1 | 1,6 | 3 | 1,6 | |
| • endoskopische Dekompression | 1 | 1,2 | 0 | 0,0 | 1 | 1,6 | 2 | 1,1 | |
| • Stent | 3 | 3,5 | 1 | 2,8 | 2 | 3,1 | 6 | 3,2 | |

Bei 18 der 185 Patienten wurde eine Notfallresektion oder ein Bridging-Verfahren durchgeführt. Mit 6,3% war dies in der PR-Gruppe seltener notwendig als in der SI-Gruppe (10,6%) oder RS-Gruppe (13,9%) ($p=0,199$). Notfallresektionen wurden nur bei Karzinomen im Sigma- und rektosigmoidalen Übergang durchgeführt. Bridging-Verfahren kamen in allen drei Gruppen, in der PR-Gruppe ausschließlich, zur Anwendung.

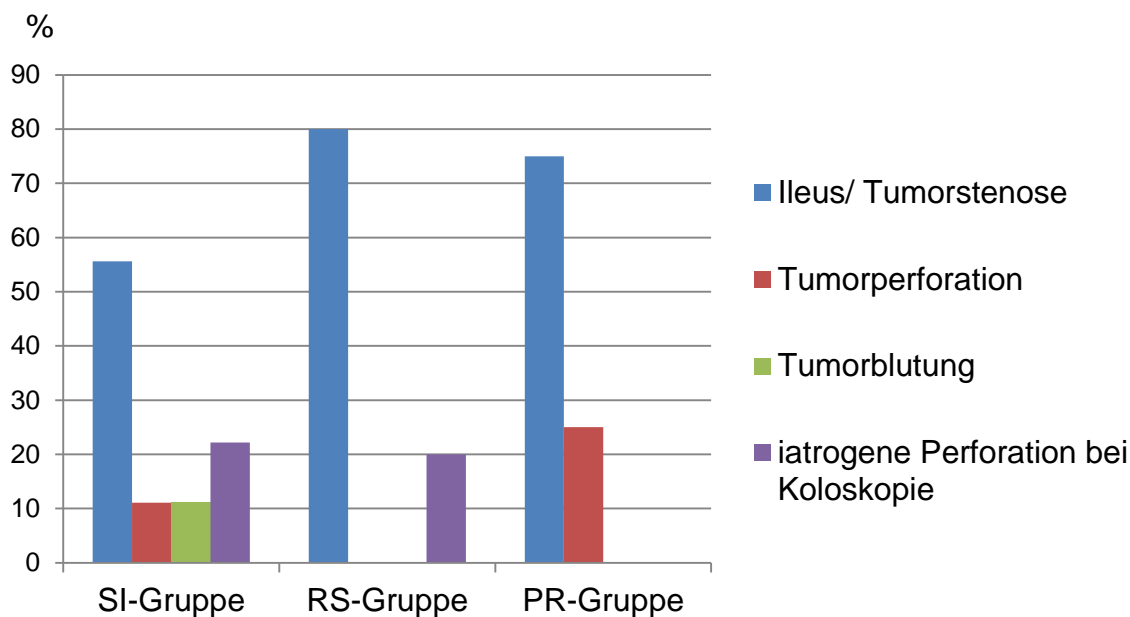


Abb. 18: Grund für die Notfallresektion bzw. das Bridgingverfahren in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 12: Grund für die Notfallresektion bzw. das Bridgingverfahren in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|--|-------------------|------|------------|----|------------|----|-----------------|------|--------|
| | SI (n = 9) | | RS (n = 5) | | PR (n = 4) | | Gesamt (n = 18) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Grund für Notfall-OP/ Bridge-to-surgery | | | | | | | | | 0,743 |
| Subileus/ Tumorstenose | 5 | 55,6 | 4 | 80 | 3 | 75 | 12 | 66,7 | 0,456 |
| Tumorperforation | 1 | 11,1 | 0 | 0 | 1 | 25 | 2 | 11,1 | 1,0 |
| Tumorblutung | 1 | 11,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5,6 | 1,0 |
| Iatrogene Perforation bei Koloskopie | 2 | 22,2 | 1 | 20 | 0 | 0 | 3 | 16,7 | 0,426 |

Bei 12 der 18 Patienten, bei welchen eine Notfallresektion oder ein Bridging-Verfahren durchgeführt wurde, erfolgte dies aufgrund einer Tumorstenose. Hinsichtlich der Ursache, welche zu einer Notfallresektion oder zu einem Bridging-Verfahren führte, fand sich jedoch zwischen den Lokalisationen kein signifikanter Unterschied. In der PR-Gruppe (n=1 von 4) und RS-Gruppe (n=1 von 5) wurde jeweils ein Patient aufgrund einer Tumorperforation oder iatrogenen Perforation im Rahmen einer Koloskopie notfallmäßig behandelt. Währenddessen war eine Perforation bei 3 der 9 notfallmäßig behandelten Patienten in der SI-Gruppe der Grund für den Eingriff.

3.7.2 Art der Resektion

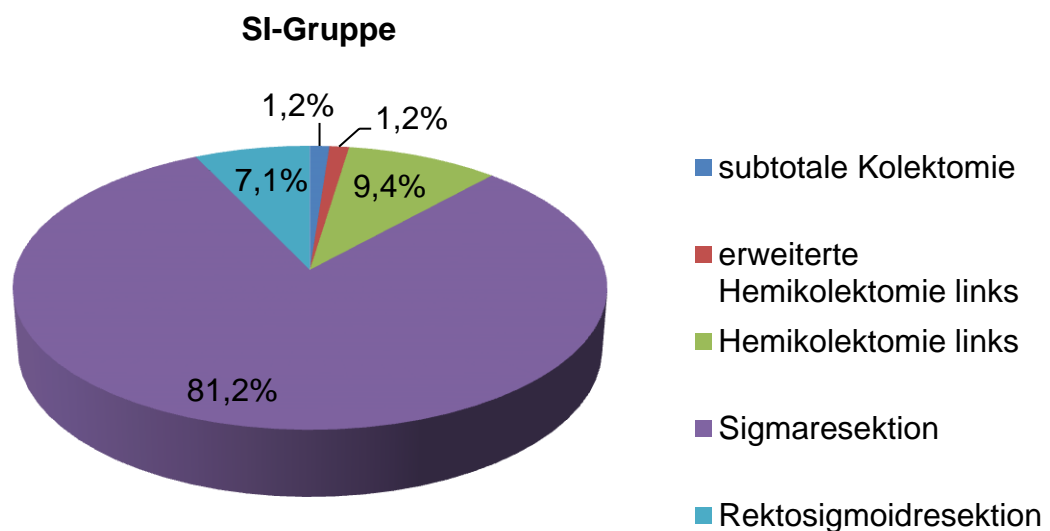


Abb.19: Art der Resektion in der SI-Gruppe

RS-Gruppe

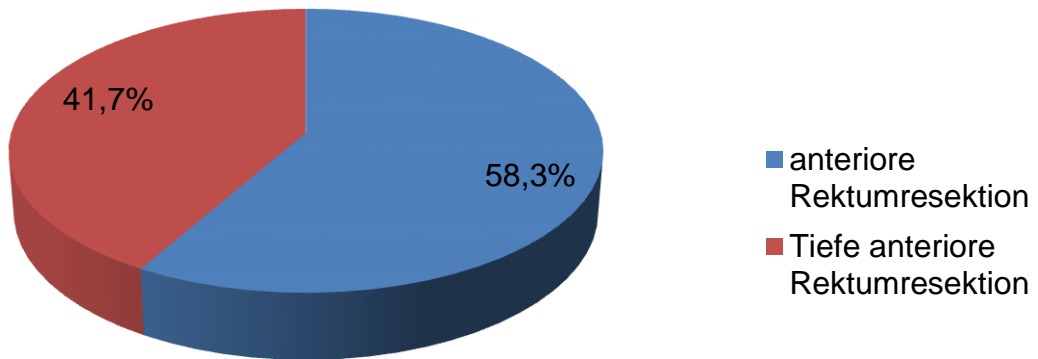


Abb. 20: Art der Resektion in der RS-Gruppe

PR-Gruppe

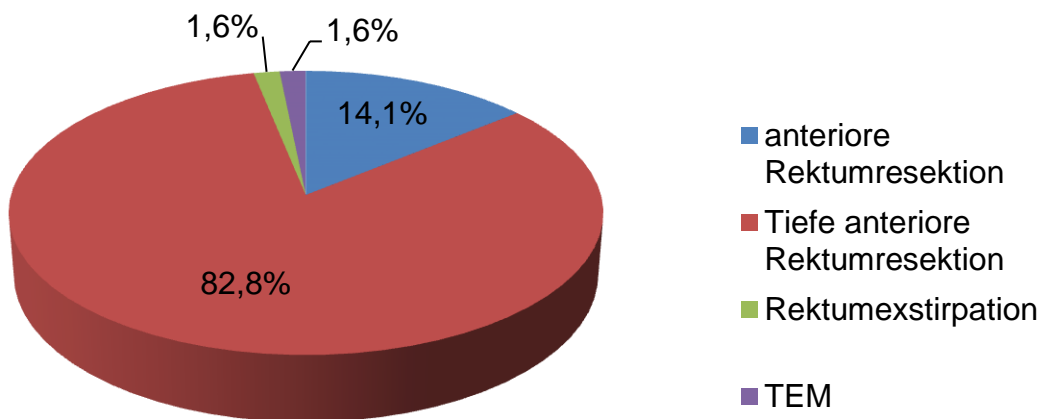


Abb. 21: Art der Resektion in der PR-Gruppe

Tabelle 13: Art der durchgeführten Resektion in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | |
|---------------------------------------|-------------------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------|------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Art der Resektion | | | | | | | | |
| subtotale Kolektomie | 1 | 1,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,5 |
| erweiterte Hemikolektomie links | 1 | 1,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,5 |
| Hemikolektomie links | 8 | 9,4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 8 | 4,3 |
| Sigmaresektion** | 69 | 81,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 69 | 37,3 |
| Rektosigmoidresektion*** | 6 | 7,1 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 6 | 3,2 |
| anteriore Rektumresektion **** | 0 | 0,0 | 21 | 58,3 | 9 | 14,1 | 30 | 16,2 |
| Tiefe anteriore Rektumresektion ***** | 0 | 0,0 | 15 | 41,7 | 53 | 82,8 | 68 | 36,8 |
| Rektumexstirpation | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 1,6 | 1 | 0,5 |
| TEM* | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 1,6 | 1 | 0,5 |

* Transanale endoskopische Mikrochirurgie

** bei 6/69 Patienten erfolgte die Resektion als Diskontinuitätsresektion

*** bei einem Patienten (n=1/6) erfolgte die Resektion als Diskontinuitätsresektion

**** bei 2/30 Patienten erfolgte die Resektion als Diskontinuitätsresektion

***** bei 3/68 Patienten erfolgte die Resektion als Diskontinuitätsresektion

Bei allen 185 Patienten mit Tumoren des Sigmas, rektosigmoidalen Übergangs und proximalen Rektumdrittels wurde eine onkologische Tumorresektion durchgeführt. In der SI-Gruppe erhielten 7,1% (n=6/85) der Patienten eine Rektosigmoidresektion, 81,2% (n=69/85) eine Sigmaresektion, 9,4% (n=8/85) eine Hemikolektomie links und 1,2% (n=1/85) eine erweiterte Hemikolektomie links. Bei einem Patienten der SI-Gruppe (1,2%; n=1/85) wurde aufgrund eines synchronen Zweitkarzinoms im Colon transversum eine subtotale Kolektomie durchgeführt.

In der RS-Gruppe wurde bei 58,3% (n=21/36) der Patienten eine anteriore Rektumresektion und bei 41,7% (n=15/36) der Patienten eine tiefe anteriore Rektumresektion durchgeführt.

9 der 64 Patienten (14,1%) mit einem Karzinom im proximalen Rektumdrittel erhielten eine anteriore Rektumresektion, 82,8% (n=53/64) der Patienten eine tiefe anteriore Rektumresektion. Bei einem Patienten wurde eine Rektumexstirpation und einem weiteren eine TEM durchgeführt.

3.7.3 Anlage eines protektiven Stomas

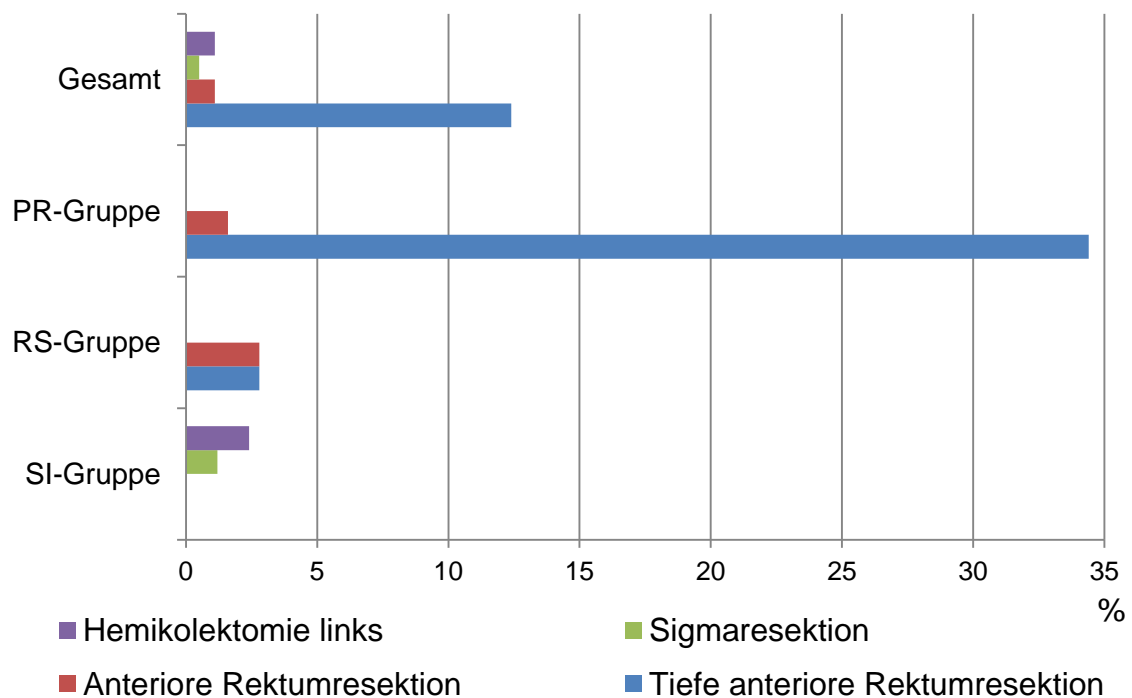


Abb. 22: Art des Eingriffes mit Anlage eines protektiven Stomas in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung und gesamt

Tabelle 14: Art des Eingriffs mit Anlage eines protektiven Stomas in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | |
|---|-------------------|-----|----------------|-----|----------------|------|---------------------|------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Protektive Stomaanlage | 3 | 3,5 | 2 | 5,6 | 23 | 35,9 | 28 | 15,1 |
| Tiefe anteriore Rektumresektion mit prot. Ileostoma | 0 | 0,0 | 1 | 2,8 | 22 | 34,4 | 23 | 12,4 |
| Anteriore Rektumresektion mit prot. Ileostoma | 0 | 0,0 | 1 | 2,8 | 1 | 1,6 | 2 | 1,1 |
| Rektosigmoidresektion mit prot. Ileostoma | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Sigmaresektion mit prot. Ileostoma | 1 | 1,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,5 |
| Hemikolektomie links mit prot. Ileostoma | 2 | 2,4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 1,1 |
| Erweiterte Hemikolektomie links mit prot. Ileostoma | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |

Bei insgesamt 15,1% der untersuchten Patienten wurde ein protektives Ileostoma angelegt. Eingriffsbedingt war die Rate eines protektiven Stomas mit 35,9% in der PR-Gruppe am höchsten. Die Häufigkeit eines protektiven Stomas lag in der RS-Gruppe bei 5,6% und in der SI-Gruppe bei 3,5%. Am häufigsten wurde die Anlage eines protektiven Stomas in Kombination mit einer tiefen anterioren Rektumresektion durchgeführt (s. Tabelle 15).

Protektives Stoma und Anastomoseninsuffizienz

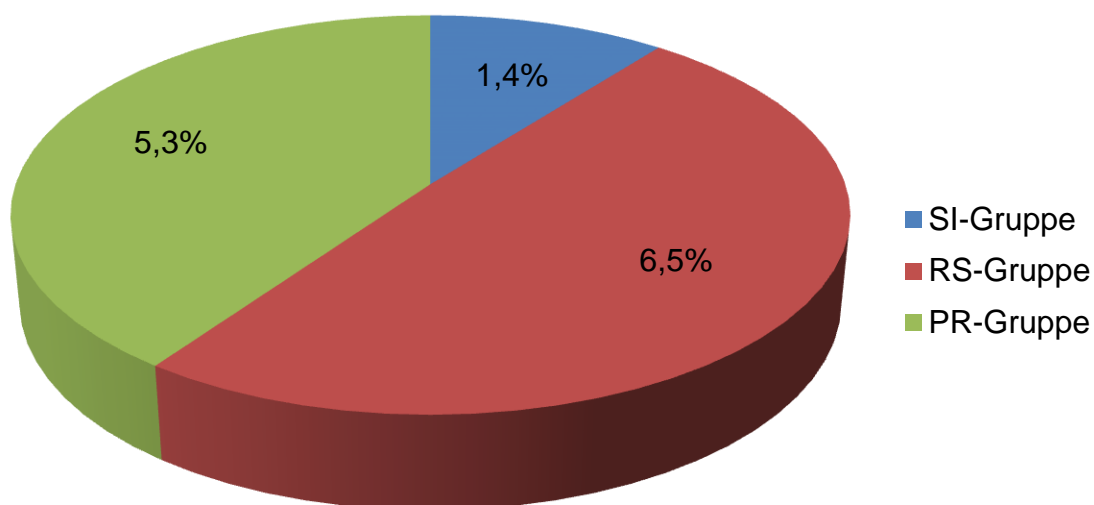


Abb. 23: Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz bei Patienten ohne Anlage eines protektiven Stomas in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 15: Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz bei Patienten mit und ohne Anlage eines protektiven Stomas

| Tumorlokalisation | mit protektivem Stoma | | ohne protektives Stoma | | Gesamt | |
|-------------------|-----------------------|-----|------------------------|-----|--------|-----|
| | n=28 | % | n=143 | % | n=171 | % |
| Sigma | 0 | 0,0 | 1 | 1,4 | 1 | 0,6 |
| Rektosigmoid | 0 | 0,0 | 2 | 6,5 | 2 | 1,2 |
| Proximales Rektum | 0 | 0,0 | 2 | 5,3 | 2 | 1,2 |
| Gesamt | 0 | 0,0 | 5 | 3,5 | 5 | 2,9 |

Während bei 3,5% der Patienten, welche kein protektives Ileostoma erhielten eine Anastomoseninsuffizienz diagnostiziert wurde, war dies unabhängig von der Lokalisation bei keinem der Patienten mit einem protektiven Stoma der Fall.

3.7.4 Liegedauer

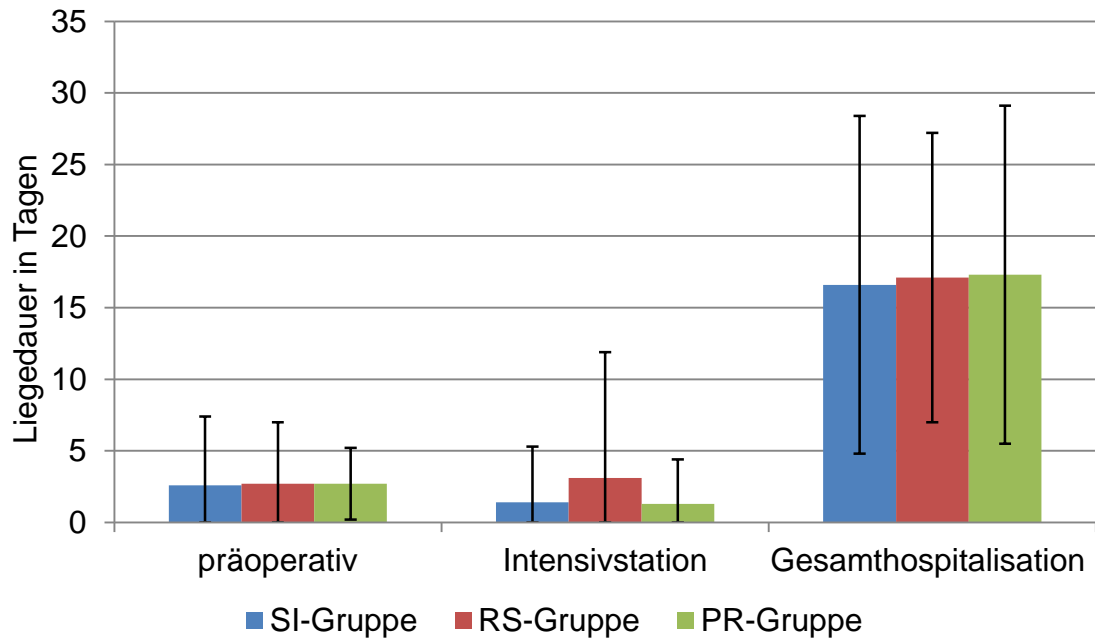


Abb. 24: Mittlere Liegedauer und Standardabweichung in Tagen präoperativ in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

Tabelle 16: Liegedauer präoperativ, auf Intensivstation und Gesamthospitalisation in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

| Parameter | Tumorlokalisierung | | | | p-Wert |
|------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|---------------------|--------|
| | SI (n = 85) | RS (n = 36) | PR (n = 64) | Gesamt (n = 185) | |
| Zeit Aufnahme - OP (Tage) | | | | | |
| Mittelwert ± Standardabweichung | 2,6 ± 4,8 | 2,7 ± 4,3 | 2,7 ± 2,5 | 2,8 ± 4,2 | 0,952 |
| Intensivstation (Tage) | | | | | |
| Mittelwert ± Standardabweichung | 1,4 ± 3,9 | 3,1 ± 8,8 | 1,3 ± 3,1 | 1,7 ± 5,1 | 0,179 |
| Gesamtaufenthalt (Tage) | | | | | |
| Mittelwert ± Standardabweichung | 16,6 ± 11,8 | 17,1 ± 10,1 | 17,3 ± 11,8 | 16,9 ± 11,4 | 0,936 |

Bezüglich der Liegedauer fanden sich keine signifikanten Unterschiede für die untersuchten Lokalisationen. Im Mittel fand sich eine präoperative Verweildauer von knapp drei Tagen für alle drei Gruppen. Im Mittel lag die Liegedauer auf der Intensivstation für Patienten der RS-Gruppe mit $3,1 \pm 8,8$ Tagen etwa doppelt so hoch als in der SI-Gruppe ($1,4 \pm 3,9$ Tage) und der PR-Gruppe ($1,3 \pm 3,1$ Tage).

Liegedauer und Art der Operation

Table 17: *Liegedauer präoperativ, auf Intensivstation und Gesamthospitalisation in Abhängigkeit von der Art der Operation*

| | n | Liegedauer | | |
|---------------------------------|----|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| | | Zeit Aufnahme-OP (Tage) | Intensivstation (Tage) | Gesamtaufenthalt (Tage) |
| Art der Operation | | Mittelwert \pm SD | Mittelwert \pm SD | Mittelwert \pm SD |
| subtotale Colektomie | 1 | 1 | 0 | 13 |
| erweiterte Hemicolektomie links | 1 | 4 | 1 | 21 |
| Hemicolektomie links | 8 | $2,1 \pm 1,6$ | $5,0 \pm 7,8$ | $29,8 \pm 25,4$ |
| Sigmaresektion | 69 | $2,7 \pm 4,8$ | $1,0 \pm 3,2$ | $14,8 \pm 8,3$ |
| Rektosigmoidresektion | 6 | $6,5 \pm 10,6$ | $2,2 \pm 2,9$ | $20,3 \pm 12,8$ |
| anteriore Rektumresektion | 30 | $1,9 \pm 1,5$ | $0,9 \pm 1,9$ | $14,7 \pm 5,2$ |
| Tiefe anteriore Rektumresektion | 68 | $3,0 \pm 3,7$ | $2,4 \pm 7,0$ | $17,4 \pm 8,4$ |
| Rektumexstirpation | 1 | 5 | 3 | 97 |
| TEM | 1 | 1 | 0 | 2 |

Die präoperative Verweildauer war bei Patienten, bei welchen eine Rektosigmoidresektion durchgeführt wurde mit $6,5 \pm 10,6$ Tagen am höchsten. Patienten, bei denen eine Hemicolektomie links durchgeführt wurde, wurden im Mittel $5 \pm 7,8$ Tagen intensivmedizinisch betreut. Sie wiesen somit eine längere Verweildauer auf der Intensivstation auf als jene Patienten, bei welchen eine andere Operation durchgeführt wurde. Zudem wiesen die Patienten mit einer Hemicolektomie links mit durchschnittlich $29,8 \pm 25,4$ Tagen eine signifikant längere Gesamthospitalisation auf.

Liegedauer und Dringlichkeit des Eingriffs

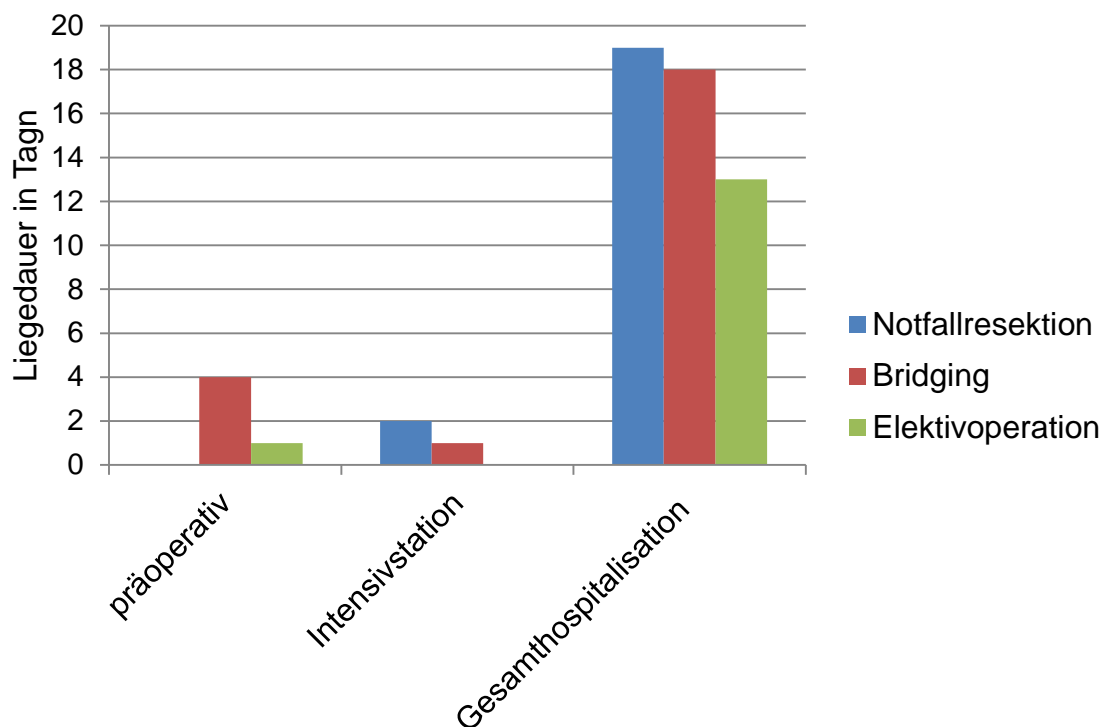


Abb. 25: Mediane Liegedauer präoperativ, auf Intensivstation und Gesamthospitalisation in Abhängigkeit von der Dringlichkeit des Eingriffs

Tabelle 18: Liegedauer präoperativ, auf Intensivstation und Gesamthospitalisation in Abhängigkeit von der Dringlichkeit des Eingriffs

| Parameter | Dringlichkeit der Operation | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|----------------------------------|---------------------|
| | Notfall- resektion (n=7) | Bridging (n=11) | Elektiv- operation (n=167) | Gesamt (n = 185) |
| Zeit Aufnahme-OP (Tage) | | | | |
| Median (Range) | 0 (0-28) | 4,0 (1-25) | 1,0 (0-32) | 1,0 (0-32) |
| Intensivstation (Tage) | | | | |
| Median (Range) | 2,0 (0-13) | 1,0 (0-40) | 0 (0-35) | 0 (0-40) |
| Gesamtaufenthalt (Tage) | | | | |
| Median (Range) | 19,0 (10-46) | 18,0 (9-28) | 13,0 (1-94) | 14,0 (1-94) |

Die präoperative stationäre Verweildauer war für Patienten mit einer Elektivoperation mit im Median einem Tag (Range 0-32) und einem Bridging-Verfahren mit 4 Tagen (1-25) im Vergleich zu Patienten, bei denen eine Notfallresektion durchgeführt wurde (0 Tage; Range 0-28) signifikant höher. Fünf der Patienten, bei welchen eine Notfallresektion durchgeführt wurde, wurden am Tag der Aufnahme operiert. Ein Patient wurde nach frustraner endoskopischer Stenteinlage am Folgetag operiert. Bei zwei Patienten wurde erst im Verlauf des stationären Aufenthaltes aufgrund einer Tumorblutung (am 21. stationären Tag) und aufgrund einer Perforation (am 28. stationären Tag) eine Notfallresektion durchgeführt.

Die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung lag bei Patienten mit einer Notfallresektion (Median 2,0 Tage; Range 0-13) und einem Bridging-Verfahren (1 Tag; Range 0-40) im Vergleich zu elektiv operierten Patienten (0 Tage; Range 0-35) signifikant höher.

Hinsichtlich der Gesamthospitalisation wiesen die Patienten mit einer Notfalloperation und einem Bridging-Verfahren ebenfalls eine längere Liegedauer auf.

3.8 Histopathologischer Befund und Staging

3.8.1 pT-Stadium

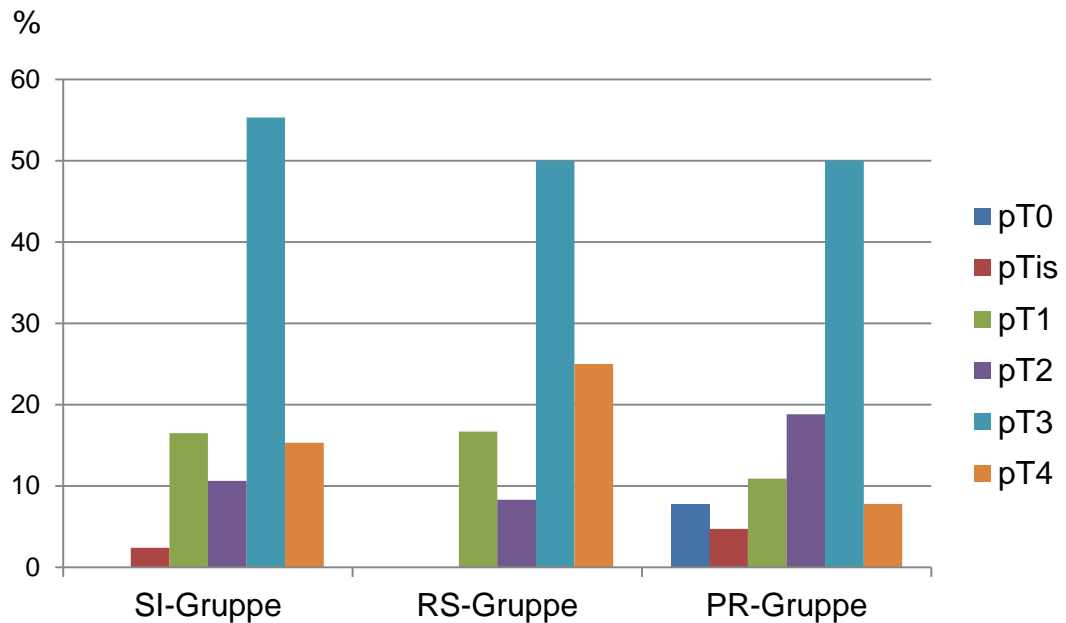


Abb. 26: pT-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 19: pT-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|------------------|-------------------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------|------|--------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| T-Stadium | | | | | | | | | 0,030 |
| • pT0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 5 | 7,8 | 5 | 2,7 | 0,010 |
| • pTis | 2 | 2,4 | 0 | 0,0 | 3 | 4,7 | 5 | 2,7 | 0,599 |
| • pT1 | 14 | 16,5 | 6 | 16,7 | 7 | 10,9 | 27 | 14,6 | 0,608 |
| • pT2 | 9 | 10,6 | 3 | 8,3 | 12 | 18,8 | 24 | 13,0 | 0,254 |
| • pT3 | 47 | 55,3 | 18 | 50,0 | 32 | 50,0 | 97 | 52,4 | 0,808 |
| • pT4 | 13 | 15,3 | 9 | 25,0 | 5 | 7,8 | 27 | 14,6 | 0,065 |
| pT4a | 7 | 53,9 | 5 | 55,6 | 4 | 80,0 | 16 | 59,3 | 0,434 |
| pT4b | 6 | 46,2 | 4 | 44,4 | 1 | 20,0 | 11 | 40,7 | 0,110 |

7,8% (n=5/64) der resezierten Tumoren in der PR-Gruppe wurden bei der histopathologischen Aufarbeitung als pT0 klassifiziert. Diese Patienten waren neoadjuvant vorbehandelt.

In der RS-Gruppe waren mit 25,0% (n= 9/36) häufiger pT4-Tumoren anzutreffen. In der SI- und PR-Gruppe lagen mit 15,3% bzw. mit 7,8% geringere Raten an pT4-Tumoren vor. Ein signifikanter Unterschied ließ sich jedoch im Vergleich der drei Gruppen nicht nachweisen (p=0,065). Hingegen zeigte sich im Direktvergleich zwischen der RS- und PR-Gruppe ein signifikanter Unterschied (p=0,031). Die Verteilung der T4a- und T4b-Stadien war bei Karzinomen im Sigma und dem rektosigmoidalen Übergang gleich. Im proximalen Rektum fand sich mit einem Anteil von 80% ein Überwiegen der T4a-Tumoren. Jedoch war die Fallzahl mit vier gering. Für die übrigen Tumorstadien fanden sich keine Auffälligkeiten in Hinblick auf die Tumorlokalisation.

Vergleich des präoperativen T-Stadiums (cT) mit dem histopathologischen T-Stadium (pT)

Tabelle 20: Vergleich des cT-Stadiums und postoperativen pT-Stadiums für alle Tumorlokalisationen

| Alle Lokalisationen | pTis | pT1 | pT2 | pT3 | pT4 | gesamt | PPV* |
|---------------------|------|-----|-----|-----|-----|--------|------|
| cTx | 1 | 13 | 8 | 25 | 5 | 52 | - |
| cT1 | 3 | 9 | 5 | 13 | 4 | 34 | 26,5 |
| cT2 | 0 | 4 | 3 | 4 | 1 | 12 | 25,0 |
| cT3 | 0 | 1 | 7 | 41 | 7 | 56 | 73,2 |
| cT4 | 0 | 0 | 1 | 7 | 8 | 16 | 50,0 |
| gesamt | 4 | 27 | 24 | 90 | 25 | 170 | 51,7 |

Die neoadjuvant vorbehandelten Patienten wurden für die Berechnung des positiv-prädiktiven Wertes (PPV) nicht berücksichtigt.

Für alle nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten, für die präoperativ ein klinisches Tumorstadium bestimmt wurde ergaben sich folgende positiv-prädiktiven Werte: alle Lokalisationen 51,7%, Sigma 39,1%, Rektosigmoid 85,7%, proximales Rektum 57,1%.

Tabelle 21: Vergleich des cT-Stadiums und postoperativen pT-Stadiums für Karzinome des Sigmas

| SI-Gruppe | pTis | pT1 | pT2 | pT3 | pT4 | Gesamt | PPV |
|-----------|------|-----|-----|-----|-----|--------|------|
| cTx | 1 | 6 | 1 | 7 | 0 | 15 | - |
| cT1 | 1 | 5 | 5 | 13 | 4 | 28 | 17,9 |
| cT2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 | 5 | 0,0 |
| cT3 | 0 | 1 | 2 | 19 | 5 | 27 | 70,4 |
| cT4 | 0 | 0 | 1 | 5 | 3 | 9 | 33,3 |
| gesamt | 2 | 14 | 9 | 46 | 13 | 84 | 39,1 |

Die im Sigma lokalisierten Tumoren wurden präoperativ häufig als cT1-Tumoren eingestuft (n=28/85). Lediglich 17,9% (n=5/28) der cT1-Tumoren im Sigma erwiesen sich postoperativ als pT1-Tumoren, sodass sich ein PPV von 17,9% fand. Fünf der Tumore des Sigmas, welche im präoperativen Staging als cT1-Tumoren eingestuft wurden, erwiesen sich postoperativ als pT2- Tumore, weitere 13 als pT3- und vier als pT4-Tumore. Bei den präoperativ als cT2 eingestuften Tumoren zeigte sich bei zwei Tumoren (40%) ein Over-, bei drei Tumoren (60%) ein Understaging. Bei den cT4-Tumoren lag bei 6 von 9 Patienten (66,7%) eine Overstaging vor.

Table 22: Vergleich des cT-Stadiums und postoperativen pT-Stadiums für Karzinome des Rektosigmoids

| RS-Gruppe | pTis | pT1 | pT2 | pT3 | pT4 | gesamt | PPV |
|-----------|------|-----|-----|-----|-----|--------|-------|
| cTx | 0 | 3 | 2 | 6 | 4 | 15 | - |
| cT1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 100,0 |
| cT2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 3 | 33,3 |
| cT3 | 0 | 0 | 0 | 11 | 1 | 12 | 91,7 |
| cT4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 | 100,0 |
| gesamt | 0 | 6 | 3 | 18 | 9 | 36 | 85,7 |

Der positiv prädiktive Wert für Karzinome des Rektosigmoids lag insgesamt bei 85,7%. Für die 21 Patienten, für die sich eine Angabe zum cT-Stadium fand, erfolgte in 4,8% der Fälle (n=1 von 21) ein Over-, bei 2 der 21 Patienten ein Understaging (9,5%).

Table 23: Vergleich des cT-Stadiums und postoperativen pT-Stadiums für alle Karzinome des proximalen Rektumdrittels

| PR-Gruppe | pTis | pT1 | pT2 | pT3 | pT4 | gesamt | PPV |
|-----------|------|-----|-----|-----|-----|--------|------|
| cTx | 0 | 4 | 5 | 12 | 1 | 22 | - |
| cT1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 50,0 |
| cT2 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 4 | 50,0 |
| cT3 | 0 | 0 | 5 | 11 | 1 | 17 | 64,7 |
| cT4 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 | 33,3 |
| gesamt | 2 | 7 | 12 | 26 | 3 | 50 | 57,1 |

In der PR-Gruppe fand sich für 28 der 50 Patienten eine Angabe zum präoperativen cT-Stadium. Für diese 28 Patienten der PR-Gruppe lag der PPV für alle Tumorstadien zusammengenommen bei 57,1%. Dabei lag bei 10 Patienten (35,7%) ein Overstaging, bei zwei Patienten (7,1%) ein Understaging vor.

3.8.2 Lymphknotenstatus

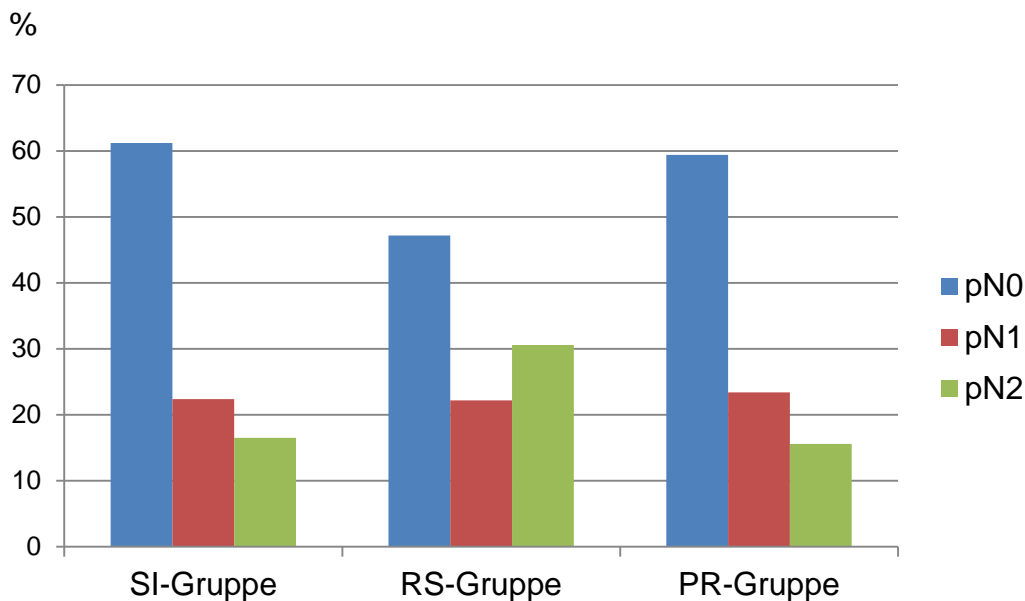


Abb. 27: pN-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 24: pN-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|------------------------------------|-------------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-------------------|------|--------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 63*) | | Gesamt (n = 184*) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| pN0 | 52 | 61,2 | 17 | 47,2 | 38 | 59,4 | 107 | 57,8 | 0,340 |
| Resezierte LK (Median u. Range) | 17 (4-40) | | 14 (7-22) | | 15 (7-30) | | 15 (4-40) | | 0,442 |
| pN1 | 19 | 22,4 | 8 | 22,2 | 15 | 23,4 | 42 | 22,7 | 0,973 |
| Resezierte LK (Median u. Range) | 17 (10-28) | | 22,5 (14-35) | | 17 (10-30) | | 17,5 (10-35) | | 0,265 |
| Befallene LK (Median u. Range) | 2 (1-3) | | 1 (1-3) | | 2 (1-3) | | 2 (1-3) | | 0,557 |
| pN2 | 14 | 16,5 | 11 | 30,6 | 10 | 15,6 | 35 | 18,9 | 0,155 |
| Resezierte LK (Median u. Range) | 17 (9-29) | | 16 (10-35) | | 16,5 (13-40) | | 17 (9-40) | | 0,947 |
| Befallene LK (Median u. Range) | 6,5 (4-20) | | 7 (4-17) | | 5,5 (4-9) | | 6 (4-20) | | 0,486 |
| Alle N | | | | | | | | | |
| Resezierte LK (Median u. Range) | 17 (4-40) | | 16 (7-35) | | 16 (7-40) | | 16 (4-40) | | 0,299 |
| Befallene LK (Median u. Range) | 0 (0-20) | | 1 (0-17) | | 0 (0-9) | | 0 (0-20) | | 0,332 |

* bei einem Patienten, wurde eine TEM durchgeführt, sodass keine Lymphknoten zur histologischen Aufarbeitung entnommen wurden

Hinsichtlich der Anzahl der resezierten Lymphknoten und der Rate an Lymphknotenmetastasen bestand kein Unterschied zwischen den drei Untersuchungsgruppen.

Aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten mit Lymphknotenmetastasen wurden die Stadien pN1 a-c zum Stadium pN1 und die Stadien pN2a und pN2b zum Stadium pN2 zusammengefasst.

3.8.3 Synchrone Metastasierung

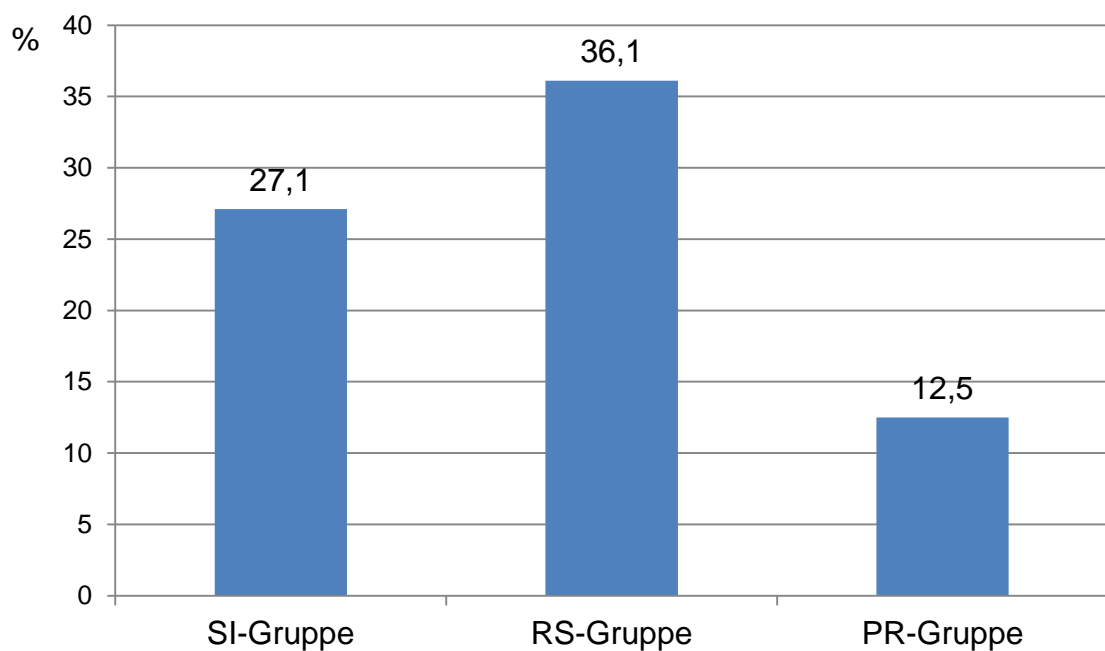


Abb. 28: Synchrone Metastasierung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

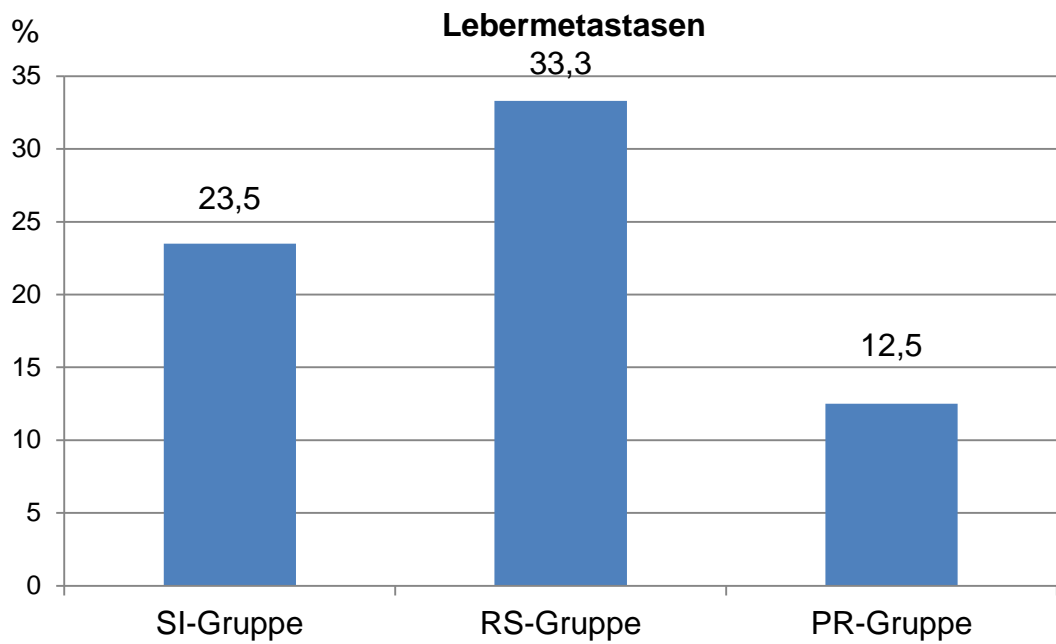


Abb. 29: Synchrone Lebermetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

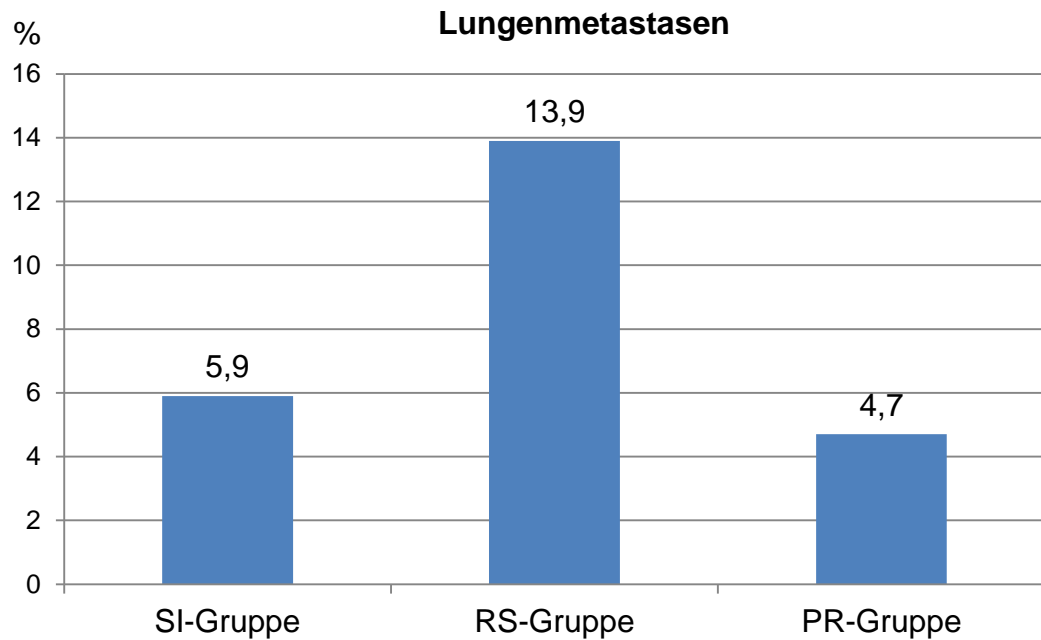


Abb. 30: Synchrone Lungenmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

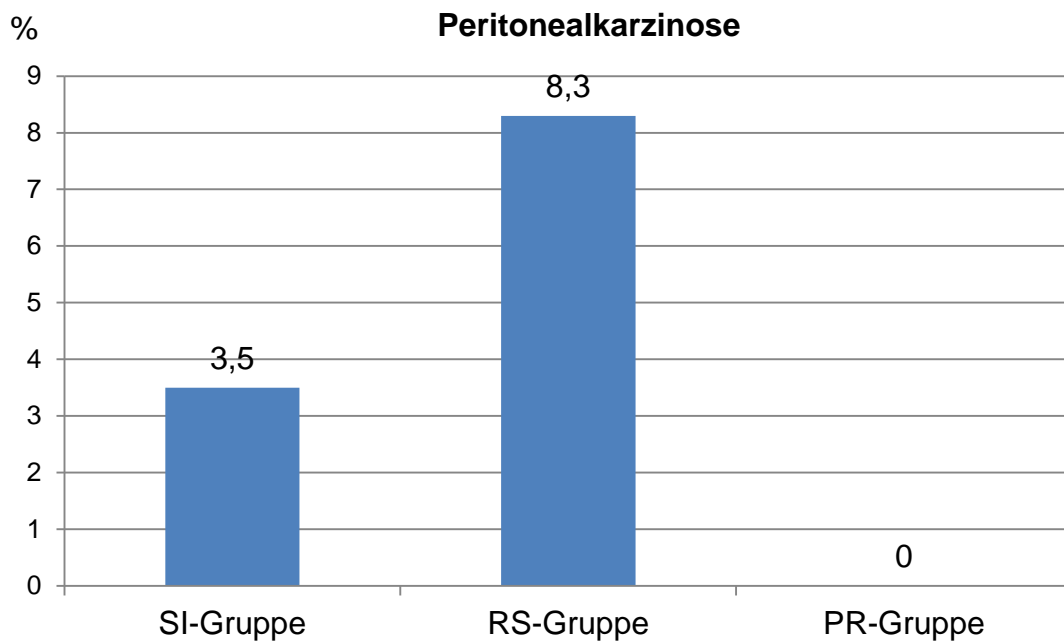


Abb. 31: Synchrone Peritonealkarzinose in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 25: Synchrone Metastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|--------------------|-------------------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------|------|--------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| M0 | 62 | 72,9 | 23 | 63,9 | 56 | 87,5 | 141 | 76,2 | 0,019 |
| M1 | 23 | 27,1 | 13 | 36,1 | 8 | 12,5 | 44 | 23,8 | 0,019 |
| • Leber | 20 | 23,5 | 12 | 33,3 | 8 | 12,5 | 40 | 21,6 | 0,043 |
| • Lunge | 5 | 5,9 | 5 | 13,9 | 3 | 4,7 | 13 | 7,0 | 0,226 |
| • Peritoneum | 3 | 3,5 | 3 | 8,3 | 0 | 0,0 | 6 | 3,2 | 0,069 |
| • Pleura | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| • Knochen | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| • Gehirn | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| • Nebenniere | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| • Lymphknoten (M1) | 2 | 2,4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 1,1 | 0,680 |
| • Andere* | 2 | 2,4 | 1 | 2,8 | 0 | 0,0 | 3 | 1,6 | 0,426 |

*Geschlechtsorgane, retroperitoneal

Bei Patienten der RS-Gruppe lag mit einem Anteil von 36,1% (n=13/36) im Vergleich zu den übrigen beiden Gruppen häufiger eine synchrone Metastasierung vor. In der SI-Gruppe lag der Anteil bei 27,1% (n=23/85) und in der PR-Gruppe bei 12,5% (n=8/64) (p=0,019). Die Unterschiede ließen sich hauptsächlich auf die hepatische Metastasierung zurückführen (p=0,043): mit 33,3% lag der Anteil an hepatischen Metastasen bei den Karzinomen im rektosigmoidalen Übergang am höchsten, gefolgt vom Sigma (23,5%) und dem proximalen Rektum (12,5%). Die Daten zur synchronen Metastasierung sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

Mit 13,9% fand sich prozentual in der RS-Gruppe auch ein höherer Anteil an pulmonalen Metastasen, während der Anteil in der SI-Gruppe mit 5,9% und der PR-Gruppe mit 4,7% geringer ausfiel (p=0,226).

Zudem fand sich in der RS-Gruppe mit 8,3% im Vergleich zu den im Sigma (3,5%) und proximalen Rektum (0%) lokalisierten Tumoren ein tendenziell höherer Anteil an primär peritoneal metastasierten Karzinomen (p=0,069).

Vergleich Rektosigmoid zu proximalem Rektumdrittel

Tabelle 26: Synchroner Metastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Rektosigmoid oder proximalen Rektumdrittel

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | p-Wert |
|-----------------------|-------------------|------|--------------|------|--------------------|------|--------|
| | RS (n=36) | | PR (n=64) | | Gesamt (n= 100) | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| M1 synchron | 13 | 36,1 | 8 | 12,5 | 21 | 21,0 | 0,009 |
| • Leber | 12 | 33,3 | 8 | 12,5 | 20 | 20,0 | 0,018 |
| • Lunge | 5 | 13,9 | 3 | 4,7 | 8 | 8,0 | 0,132 |
| • Peritoneum | 3 | 8,3 | 0 | 0,0 | 3 | 3,0 | 0,044 |
| • Pleura | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| • Knochen | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| • Gehirn | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| • Nebenniere | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| • Lymphknoten (M1) | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| • Andere* | 1 | 2,8 | 0 | 0,0 | 1 | 1,0 | 0,360 |

*Geschlechtsorgane, retroperitoneal

Im Vergleich zur PR-Gruppe fand sich in der RS-Gruppe eine höhere synchrone Metastasierungsrate. Dies betraf sowohl die Fernmetastasen insgesamt ($p=0,009$), als auch die hepatische Metastasierung ($p=0,018$). Zusätzlich fand sich ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Lokalisationen bezüglich dem Auftreten einer Peritonealkarzinose ($p=0,044$) mit einem gehäuften Auftreten in der RS-Gruppe (siehe Tabelle 26).

Vergleich Rektosigmoid zu Sigma

Tabelle 27: Synchroner Metastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im Rektosigmoid oder Sigma

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | p-Wert |
|--------------------|-------------------|------|--------------|------|-------------------|------|--------|
| | SI (n=85) | | RS (n=36) | | Gesamt (n=121) | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| M1 synchron | 23 | 27,1 | 13 | 36,1 | 36 | 29,8 | 0,385 |
| • Leber | 20 | 23,5 | 12 | 33,3 | 32 | 26,4 | 0,367 |
| • Lunge | 5 | 5,9 | 5 | 13,9 | 10 | 8,3 | 0,161 |
| • Peritoneum | 3 | 3,5 | 3 | 8,3 | 6 | 5,0 | 0,361 |
| • Pleura | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| • Knochen | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| • Gehirn | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| • Nebenniere | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| • Lymphknoten (M1) | 2 | 2,4 | 0 | 0,0 | 2 | 1,7 | 1,000 |
| • Andere* | 2 | 2,4 | 1 | 2,8 | 3 | 2,5 | 1,000 |

*Geschlechtsorgane, retroperitoneal

Im direkten Vergleich der Tumore des Sigmas und Rektosigmoids konnten hinsichtlich der synchronen Metastasierungsrate keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 27 dargestellt.

3.8.4 UICC-Stadium

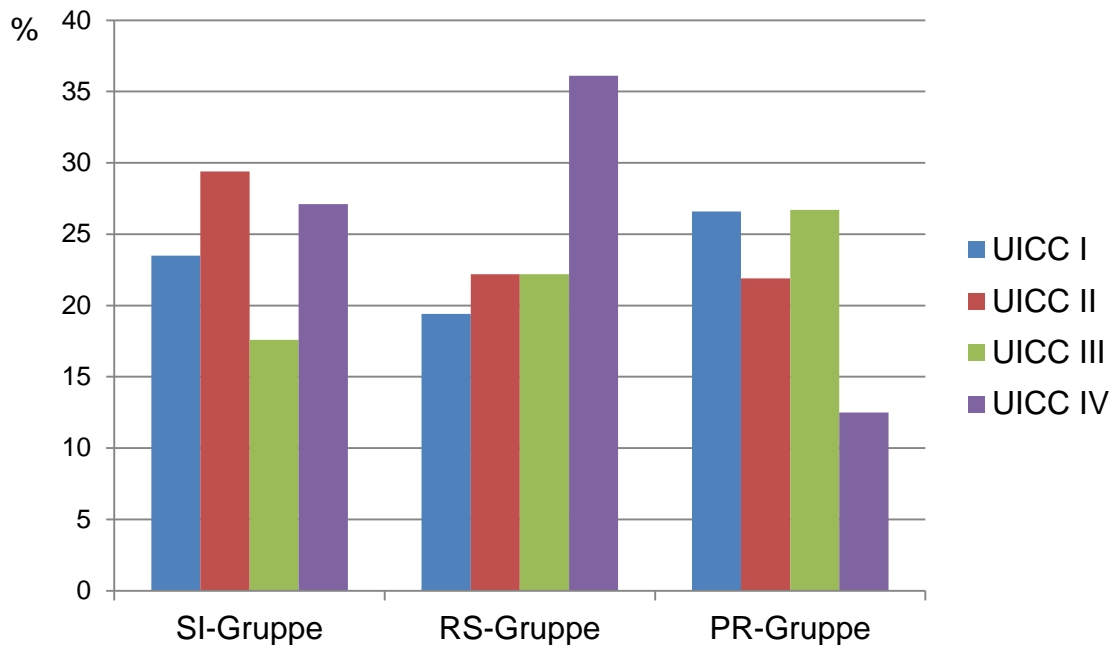


Abb. 32: UICC-Stadien in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 28: UICC-Stadien in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|---------------------|-------------------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------|------|--------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| UICC-Stadium | | | | | | | | | 0,545 |
| • UICC I | 20 | 23,5 | 7 | 19,4 | 17 | 26,6 | 44 | 23,8 | 0,570 |
| • UICC II | 25 | 29,4 | 8 | 22,2 | 14 | 21,9 | 47 | 25,4 | |
| IIa | 21 | 24,7 | 7 | 19,4 | 12 | 18,8 | 40 | 21,6 | 0,764 |
| IIb | 4 | 4,7 | 1 | 2,8 | 2 | 3,1 | 7 | 3,8 | 1,000 |
| • UICC III | 15 | 17,6 | 8 | 22,2 | 17 | 26,7 | 40 | 21,6 | |
| IIIa | 2 | 2,4 | 0 | 0,0 | 1 | 1,6 | 3 | 1,6 | 1,000 |
| IIIb | 10 | 11,8 | 5 | 13,9 | 12 | 18,8 | 27 | 14,6 | 0,334 |
| IIIc | 3 | 3,5 | 3 | 8,3 | 4 | 6,3 | 10 | 5,4 | 0,474 |
| • UICC IV | 23 | 27,1 | 13 | 36,1 | 8 | 12,5 | 44 | 23,8 | 0,019 |
| Fehlende Werte* | 2 | 2,4 | 0 | 0,0 | 8 | 12,5 | 10 | 5,4 | |

* für pT0- und pTis-Tumoren keine Stadienzuordnung möglich

Entsprechend der bereits dargestellten synchronen Fernmetastasierung zeigte sich ein signifikantes Überwiegen des UICC-IV-Stadiums in der RS-Gruppe ($p=0,019$). Für die UICC-Stadien I-III fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Hinblick auf die Tumorlokalisation.

3.8.5 Lymphangiosis carcinomatosa und Venangiosis carcinomatosa

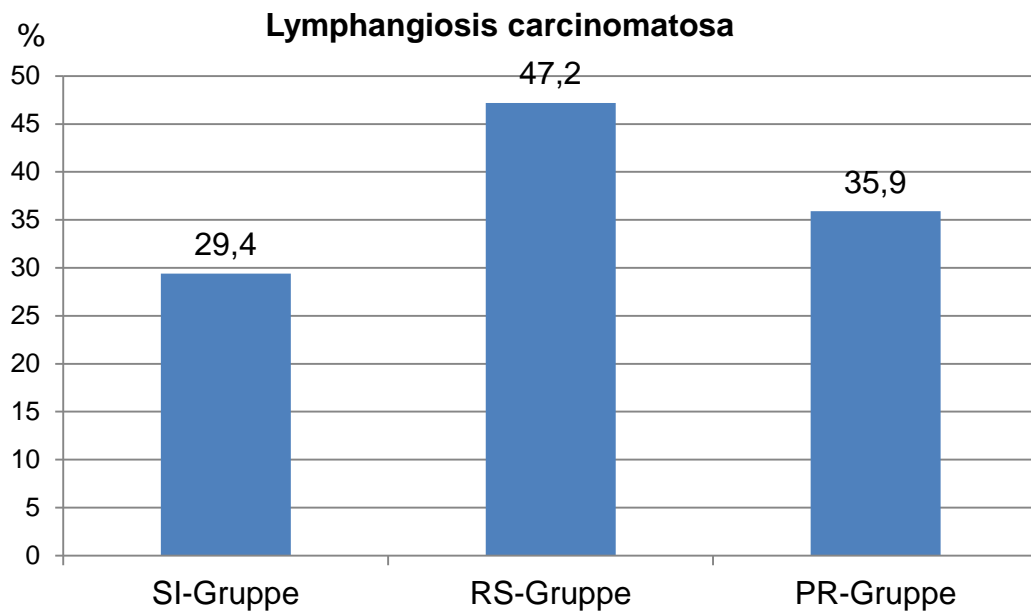


Abb. 33: *Lymphangiosis carcinomatosa in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation*

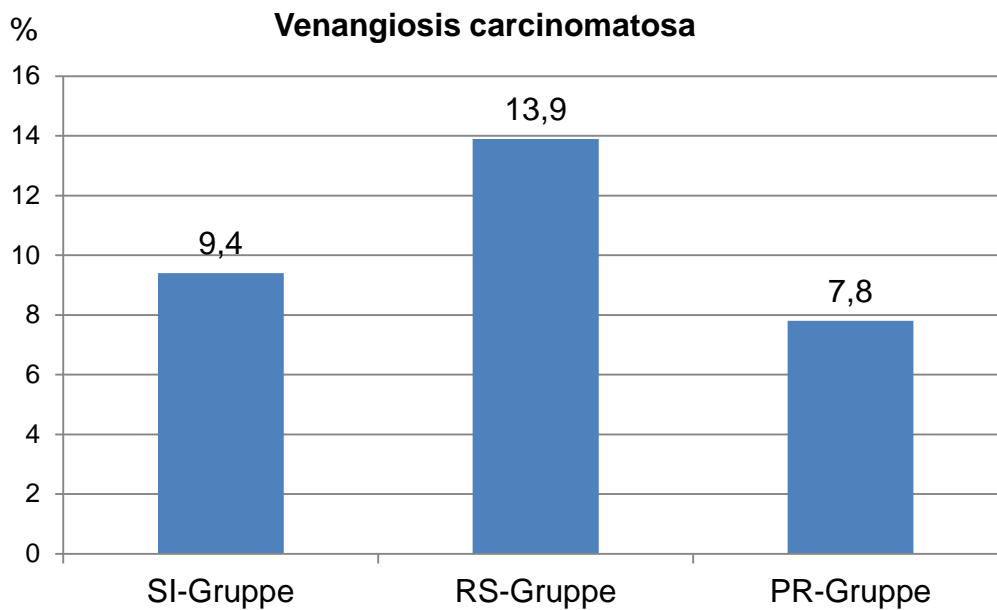


Abb. 34: Venangiosis carcinomatosa in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 29: Lymphangiosis carcinomatosa und Venangiosis carcinomatosa in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|-----------------------------|-------------------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------|------|--------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Lymphgefäßinvasion | 25 | 29,4 | 17 | 47,2 | 23 | 35,9 | 65 | 35,1 | 0,144 |
| Venöse Gefäßinvasion | 8 | 9,4 | 5 | 13,9 | 5 | 7,8 | 18 | 9,7 | 0,617 |

47,2% der Patienten in der RS-Gruppe wiesen bei der histologischen Aufarbeitung eine Lymphangiosis carcinomatosa auf. Hingegen hatten 29,4% der Patienten der SI-Gruppe und 35,9% der Patienten der PR-Gruppe eine Lymphgefäßinvasion. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch weder im Vergleich aller drei Gruppen untereinander ($p=0,144$) noch im Direktvergleich der RS-Gruppe gegen die SI-Gruppe ($p=0,06$) und der PR-Gruppe ($p=0,156$) nachgewiesen werden. Betreffend dem Auftreten einer Venangiosis fanden sich keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen ($p=0,617$).

3.8.6 Grading

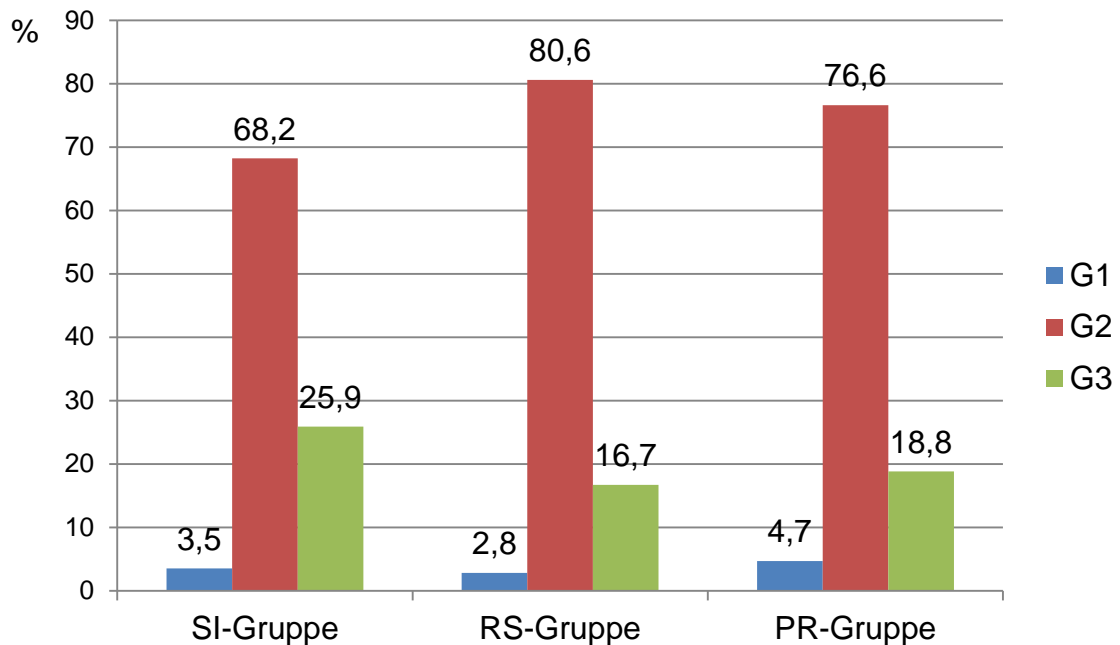


Abb. 35: Grading in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 30: Grading in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|-----------------|-------------------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------|------|--------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Grading | | | | | | | | | 0,727 |
| G1 | 3 | 3,5 | 1 | 2,8 | 3 | 4,7 | 7 | 3,8 | 1,000 |
| G2 | 58 | 68,2 | 29 | 80,6 | 49 | 76,6 | 136 | 73,5 | 0,290 |
| G3 | 22 | 25,9 | 6 | 16,7 | 12 | 18,8 | 40 | 21,6 | 0,416 |
| G4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| Fehlende Angabe | 2 | 2,4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 1,1 | |

Insgesamt zeigten 73,5% aller Karzinome eine mäßige Differenzierung (G2) und 21,6% eine schlechte Differenzierung (G3). Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Gradings ließen sich nicht abgrenzen ($p=0,727$).

Bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten wurde der präoperativ ermittelte Differenzierungsgrad für die Analyse verwendet.

3.8.7 Resektionsstatus

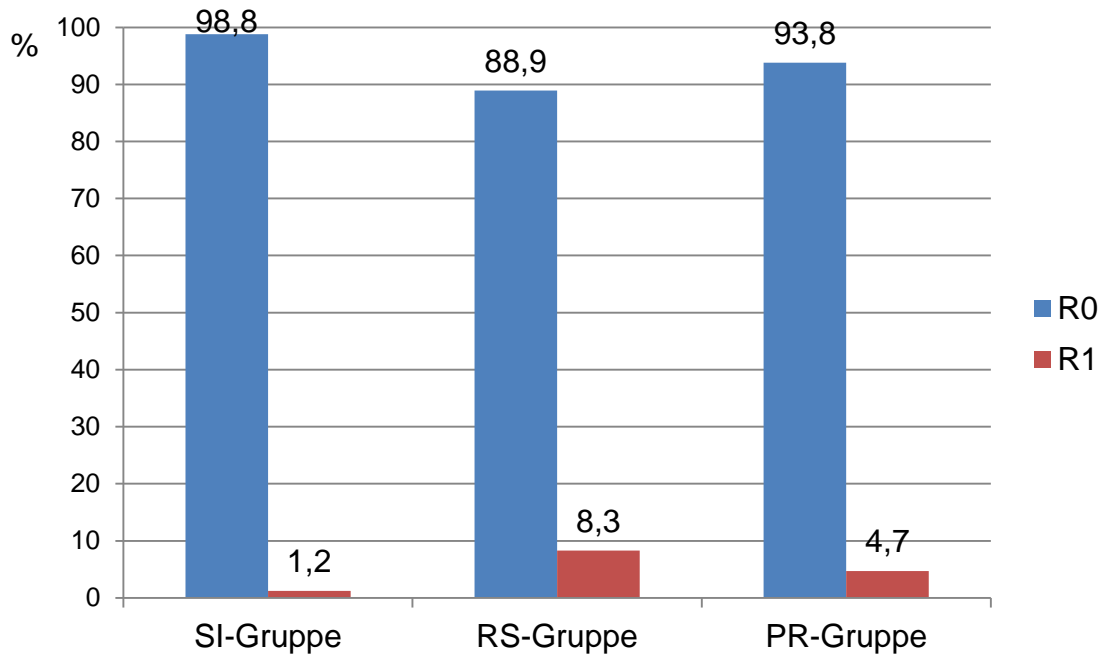


Abb. 36: R-Status in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

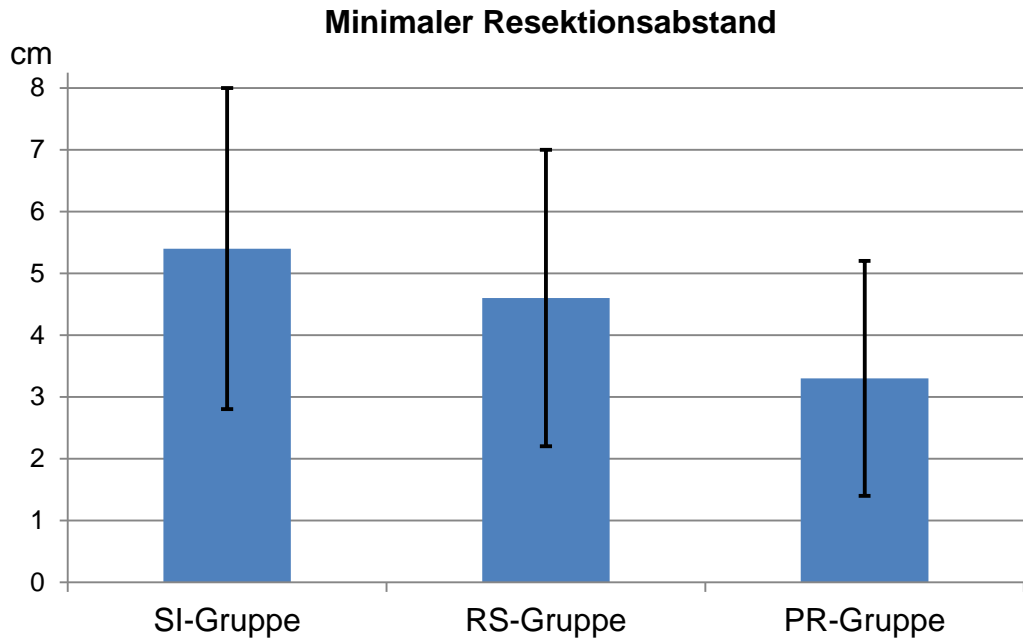


Abb. 37: Minimaler Resektionsabstand in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 31: R-Status und minimaler Resektionsabstand in cm in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|-------------------------------------|-------------------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------|------|--------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 35) | | PR (n = 63) | | Gesamt (n = 183) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Resektionsstatus | | | | | | | | | 0,119 |
| R0 | 84 | 98,8 | 32 | 88,9 | 60 | 93,8 | 176 | 95,1 | 0,054 |
| R1 | 1 | 1,2 | 3 | 8,3 | 3 | 4,7 | 7 | 3,8 | 0,119 |
| R2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | - |
| Minim. Abstand bei R0 (cm) | | | | | | | | | |
| Mittelwert (±Standardabweichung) | 5,4 ± 2,6 | | 4,6 ± 2,4 | | 3,3 ± 1,9 | | 4,6 ± 2,5 | | <0,001 |

Bei 95,1% der Patienten konnte durch die onkologische Resektion eine R0-Situation erreicht werden. Gemessen am Abstand des Tumorrandes zum Absetzungsrand wurde im Durchschnitt ein minimaler Resektionsabstand von $4,6 \pm 2,5$ cm erreicht. Der minimale Resektionsabstand zum Tumor nahm von proximal nach distal ab. Während der minimale Resektionsabstand im Sigma noch im Mittel $5,4 \pm 2,6$ cm betrug, war er nach Resektionen im rektosigmoidalen Übergang $4,6 \pm 2,4$ cm und im proximalen Rektum $3,3 \pm 1,9$ cm. Bei vier Patienten mit einem Karzinom im proximalen Rektum und einem Patienten in der SI-Gruppe betrug der Resektionsabstand weniger als einen Zentimeter.

Bei zwei Patienten konnte aufgrund eines unvollständigen Präparates der Resektionsstatus nicht ermittelt werden.

3.8.8 Wachstumsverhalten

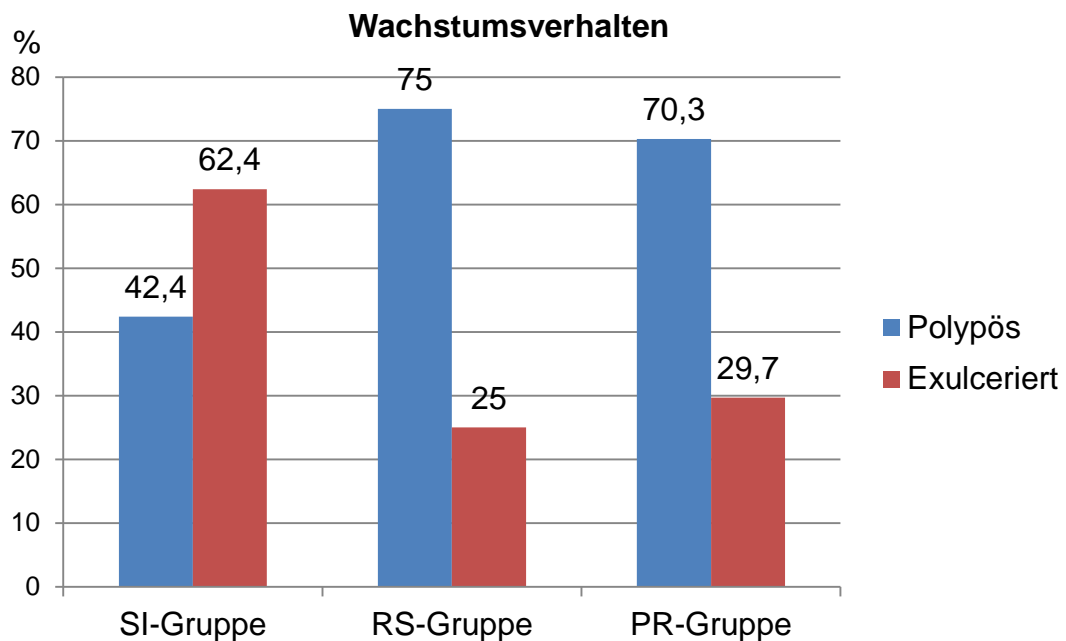


Abb. 38: Wachstumsverhalten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 32: Wachstumsverhalten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|---------------------------|-------------------|------|-------------|------|-------------|------|------------------|------|--------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Wachstumsverhalten | | | | | | | | | |
| Polypös-exophytisch | 36 | 42,4 | 27 | 75,0 | 45 | 70,3 | 108 | 58,4 | <0,001 |
| Exulceriert | 53 | 62,4 | 9 | 25,0 | 19 | 29,7 | 81 | 43,8 | <0,001 |

In Hinblick auf das Wachstumsverhalten zeigte sich eine signifikante Häufung polypös wachsender Karzinome in der RS- und PR-Gruppe mit einer Häufigkeit von 75,0% und 70,3%. In der SI-Gruppe zeigten hingegen nur 42,4% der Tumoren ein polypöses Wachstum ($p < 0,001$). Exulzerierte Karzinome fanden sich im Rektosigmoid mit 25,0% und in der PR-Gruppe mit 29,7%. Mit 62,4% lag der Anteil in der SI-Gruppe höher ($p < 0,001$).

3.8.9 Muzinöse Differenzierung

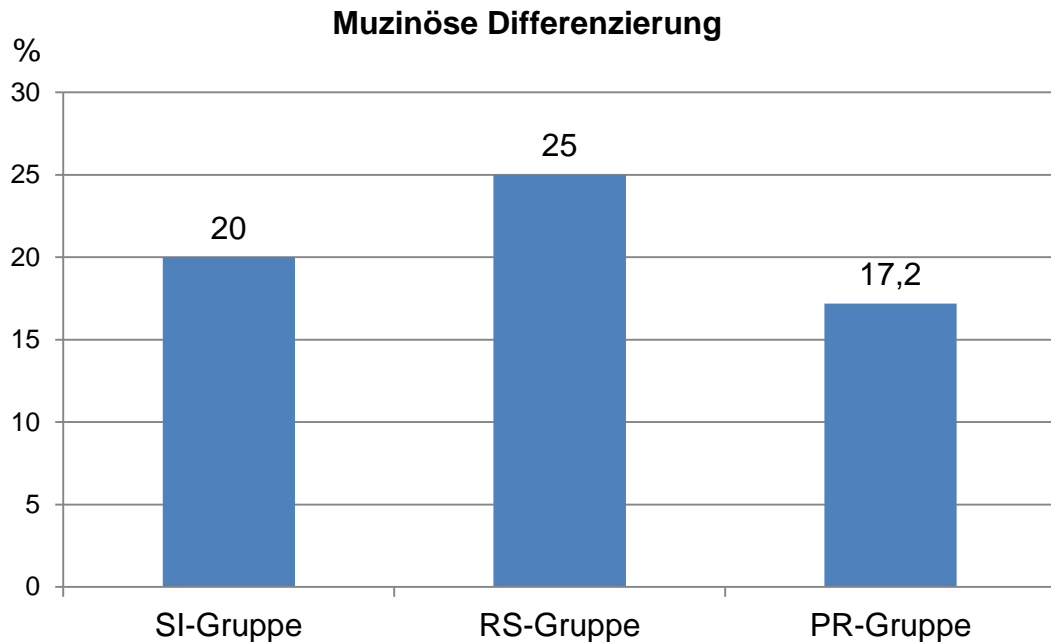


Abb. 39: Muzinöse Differenzierung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

Tabelle 33: Muzinöse Tumoranteile in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

| Parameter | Tumorlokalisierung | | | | | | | | p-Wert |
|------------------------|--------------------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------|------|--------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Muzinöser Tumor | 17 | 20,0 | 9 | 25,0 | 11 | 17,2 | 37 | 20,0 | 0,443 |

20,0% der untersuchten Tumore zeigten verschleimende Tumoranteile. In Hinblick auf das Vorliegen eines schleimbildenden Tumors ergab sich zwischen den einzelnen Lokalisationen kein Unterschied ($p=0,443$).

3.9 Adjuvante Therapie

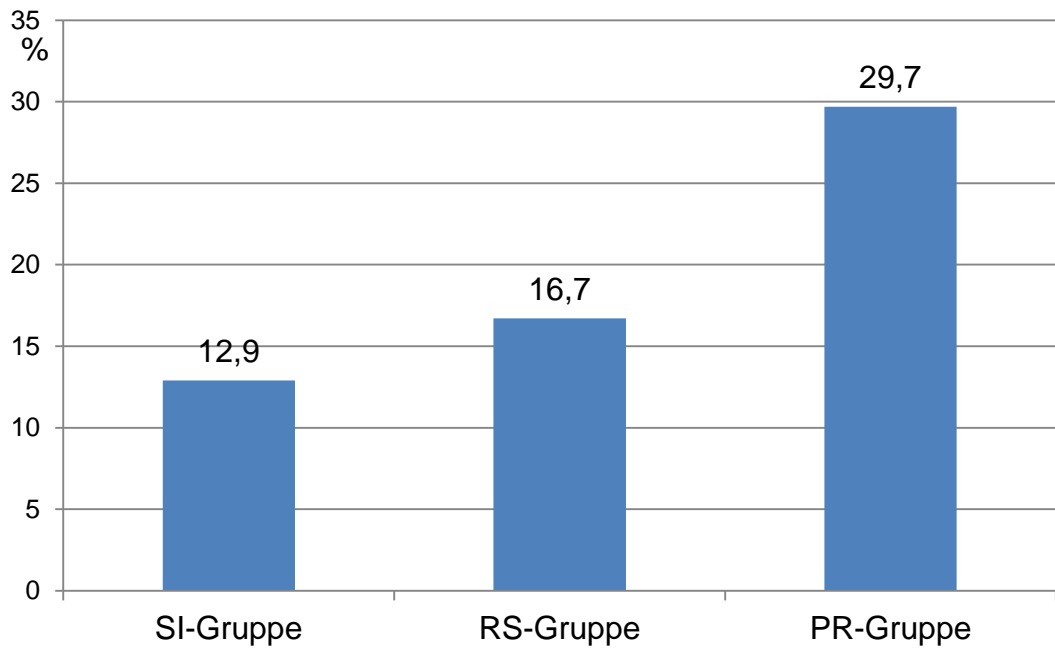


Abb. 40: Adjuvante Therapie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

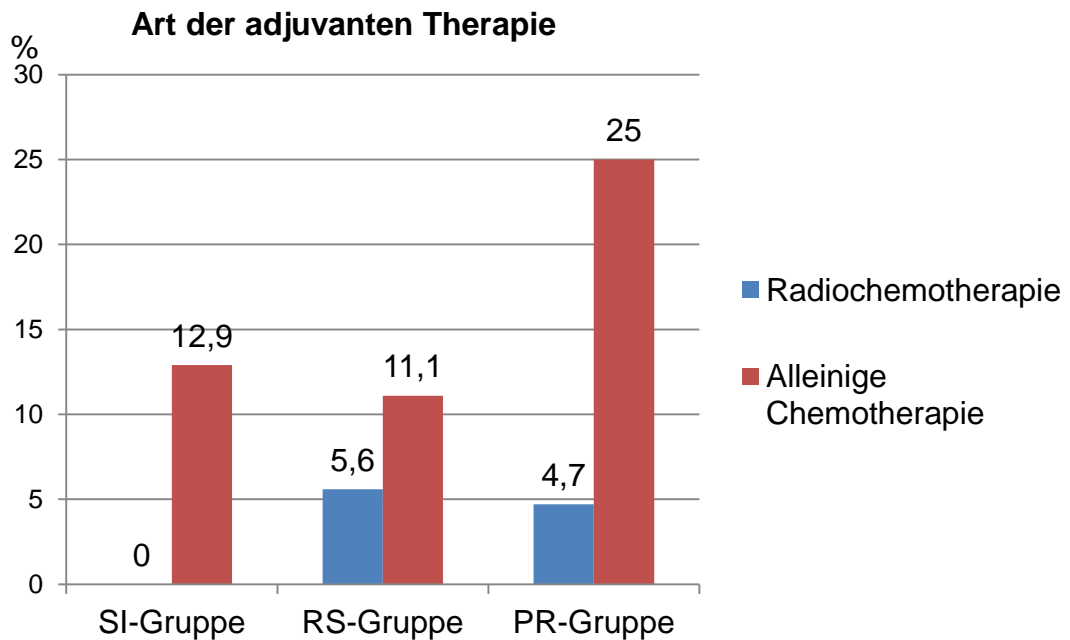


Abb. 41: Art der adjuvanten Therapie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 34: Durchführung einer adjuvanten Therapie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|---------------------------|-------------------|------|----------------|------|----------------|------|---------------------|------|--------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Adjuvante Therapie | 11 | 12,9 | 6 | 16,7 | 19 | 29,7 | 36 | 19,5 | 0,045 |
| • Radiochemotherapie | 0 | 0,0 | 2 | 5,6 | 3 | 4,7 | 5 | 2,7 | 0,062 |
| • Alleinige Chemotherapie | 11 | 12,9 | 4 | 11,1 | 16 | 25,0 | 31 | 16,8 | 0,087 |

Bei insgesamt 36 der 185 Patienten (19,5%) wurde eine postoperative Nachbehandlung im Sinne einer adjuvanten Therapie durchgeführt. Dabei wurde, verglichen mit den beiden anderen Gruppen (SI-Gruppe: 12,9%, RS-Gruppe: 16,7%), in der PR-Gruppe (29,7%) signifikant häufiger eine adjuvante Therapie durchgeführt ($p=0,045$). Bei 10 der 36 adjuvant behandelten Patienten handelte es sich um eine Komplettierung der neoadjuvanten Therapie.

Tabelle 35: Durchführung einer adjuvanten Therapie in Abhängigkeit vom pN-Status

| Parameter | Lymphknotenstatus | | | | | | p-Wert |
|---------------------------|-------------------|-----|-------------|------|------------------|------|--------|
| | pN0 n=107 | | pN+ n=77 | | Gesamt n=184* | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Adjuvante Therapie | 10 | 9,3 | 26 | 33,8 | 36 | 19,6 | <0,001 |
| • Alleinige Chemotherapie | 8 | 7,5 | 23 | 29,9 | 31 | 16,8 | <0,001 |
| • Radiochemotherapie | 2 | 1,9 | 3 | 3,9 | 5 | 2,7 | 0,651 |

* bei einem Patienten, wurde eine TEM durchgeführt, sodass keine Lymphknoten zur histologischen Aufarbeitung entnommen wurden

26 der 77 Patienten mit histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen am Resektat (33,8%) erhielten eine adjuvante Therapie. Patienten ohne Lymphknotenmetastasen wurden in 9,3% der Fälle (n=10/107) einer adjuvanten Therapie zugeführt.

3.10 Follow-up

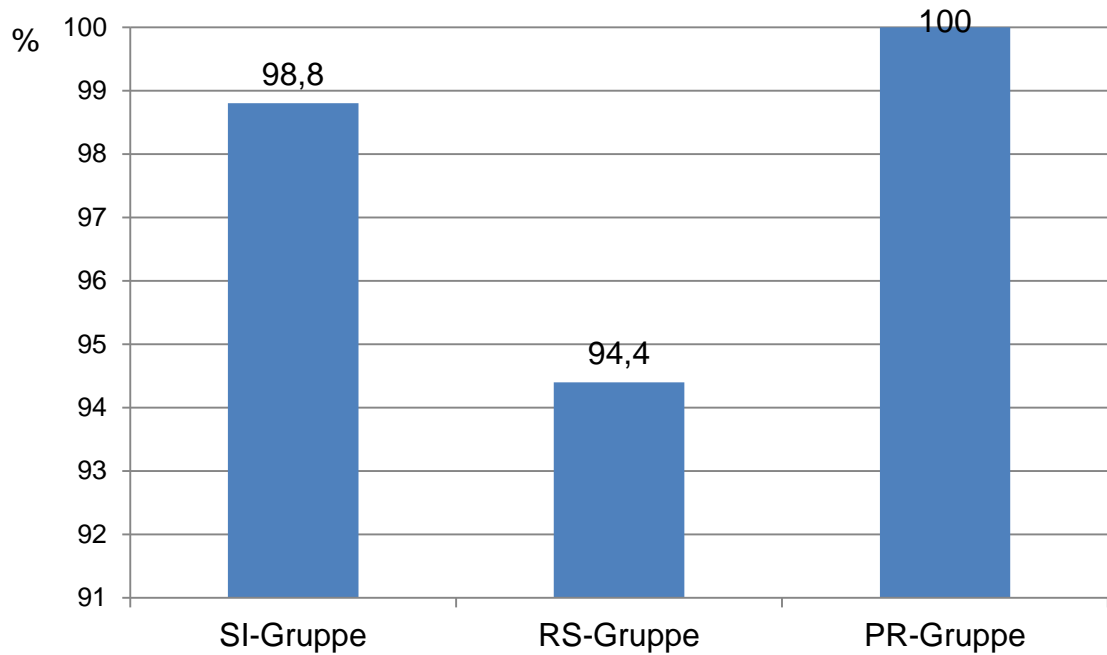


Abb. 42: Anteil der Patienten für die ein Follow-up vorliegt in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

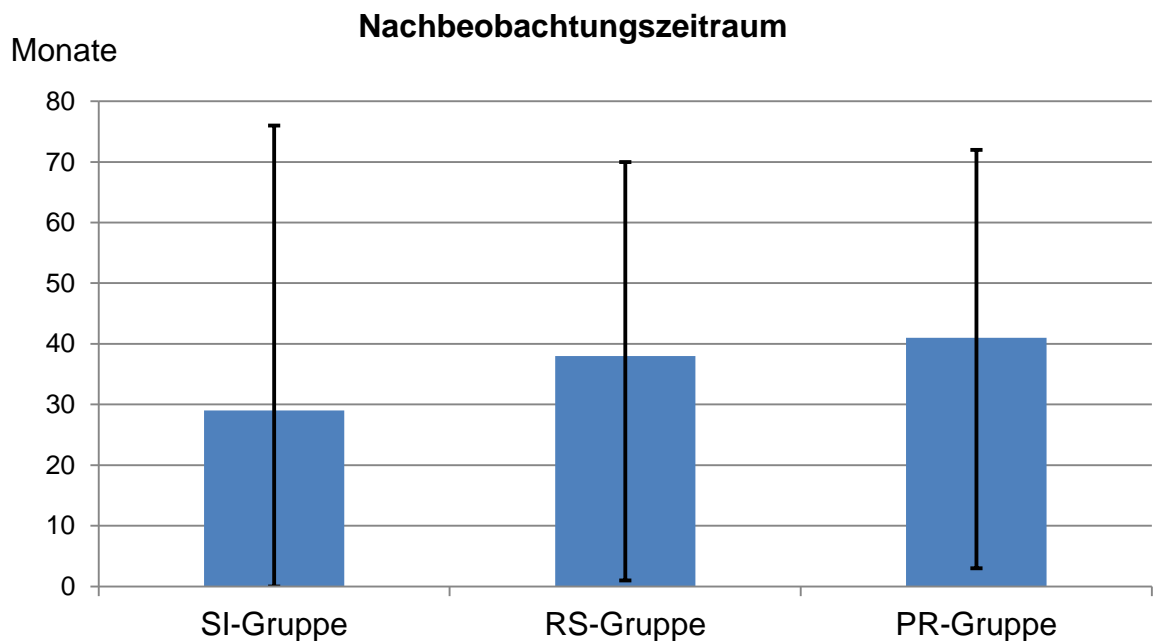


Abb. 43: Mediane Nachbeobachtungszeitraum in Monaten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 36: Follow-up: Anteil der Patienten und medianer Nachbeobachtungszeitraum in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

| Parameter | Tumorlokalisierung | | | | | | | |
|--|--------------------|------|----------------|------|----------------|-------|---------------------|------|
| | SI (n = 85) | | RS (n = 36) | | PR (n = 64) | | Gesamt (n = 185) | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Follow-up | 84 | 98,8 | 34 | 94,4 | 64 | 100,0 | 182 | 98,4 |
| Zeitspanne (OP - Follow-up in Monaten) Median und Range | 29 (0-76) | | 38 (1-70) | | 41 (3-72) | | 36 (0-76) | |

Ein Follow-up konnte für 98,4% der Patienten komplettiert werden. Im Median betrug das Follow-up 36 Monate (Range 0-76 Monate).

3.10.1 Tumorrezidiv

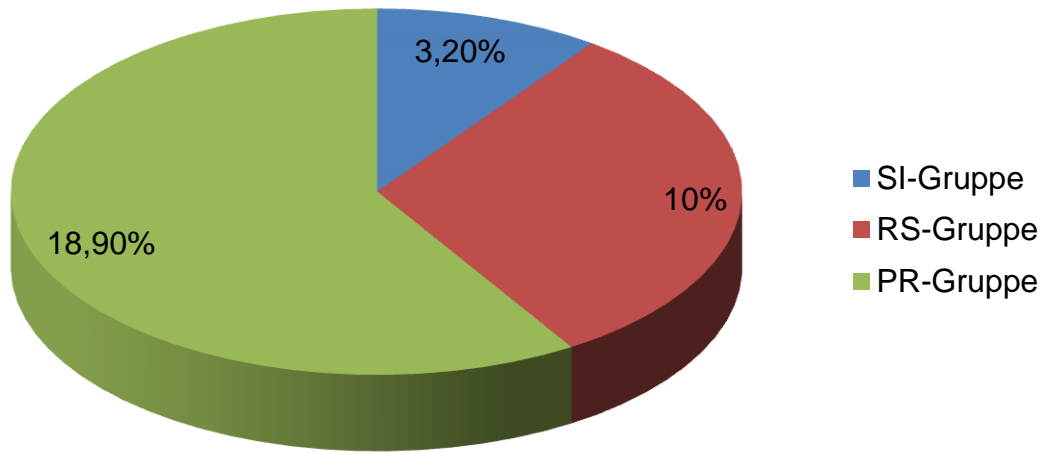


Abb. 44: Auftreten eines Tumorrezidivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

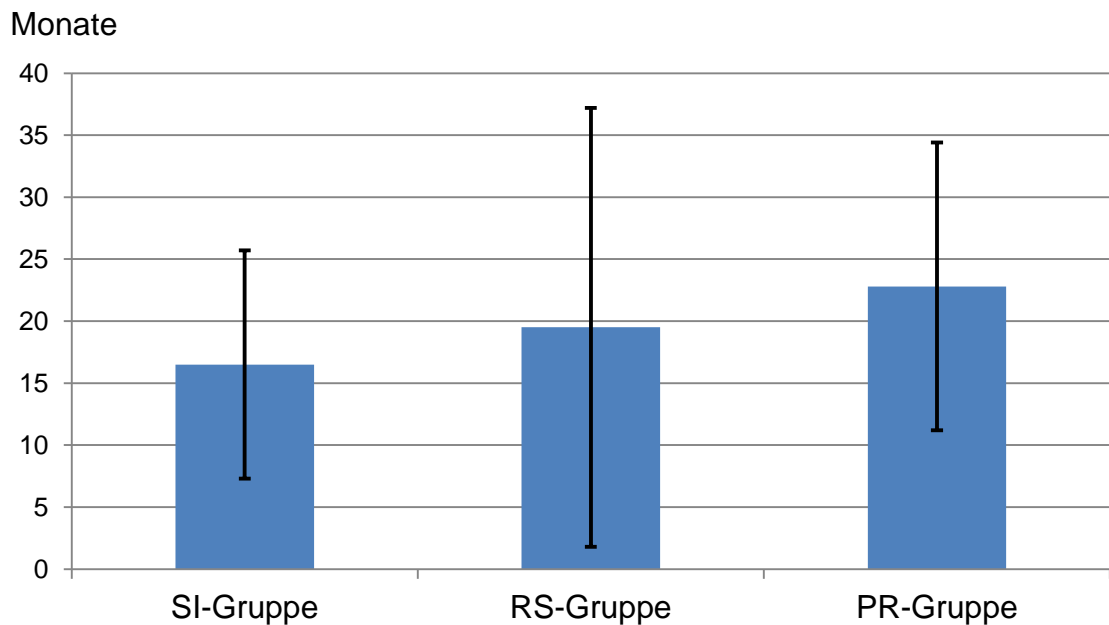


Abb. 45: Zeitspanne bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 37: Auftreten eines Tumorrezidivs (Lokalrezidiv und/oder metachrone Fernmetastasen) und Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|--|-------------------|-----|----------------|------|----------------|------|-------------------|------|--------|
| | SI (n=62) | | RS (n=20) | | PR (n=53) | | Gesamt (n=135) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Rezidivtumor (Rezidiv/Met.) | 2 | 3,2 | 2 | 10,0 | 10 | 18,9 | 14 | 10,4 | 0,02 |
| Zeitspanne OP bis Rezidiv in Monaten | | | | | | | | | |
| Mittelwert ± SD | 16,5 ± 9,2 | | 19,5 ± 17,7 | | 22,8 ± 11,6 | | 21,4 ± 11,4 | | 0,778 |

Als Tumorrezidiv wurde ein Lokalrezidiv und/oder eine metachrone Metastasierung gewertet. In die Analyse wurden ausschließlich Patienten ohne synchrone Fernmetastasen und lokaler R0-Resektion eingeschlossen (n=135/185 Patienten).

Insgesamt entwickelten 14 der 135 Patienten (10,4%) im Nachbeobachtungszeitraum ein Tumorrezidiv. Die Tumorrezidive wurden im Mittel 21,4 ± 11,4 Monate postoperativ diagnostiziert. Im Vergleich zu Sigmakarzinomen (3,2%) und Karzinomen im rektosigmoidalen Übergang (10%) fanden sich signifikant häufiger Tumorrezidive in der PR-Gruppe mit 18,9% (p=0,02).

3.10.2 Lokalrezidive

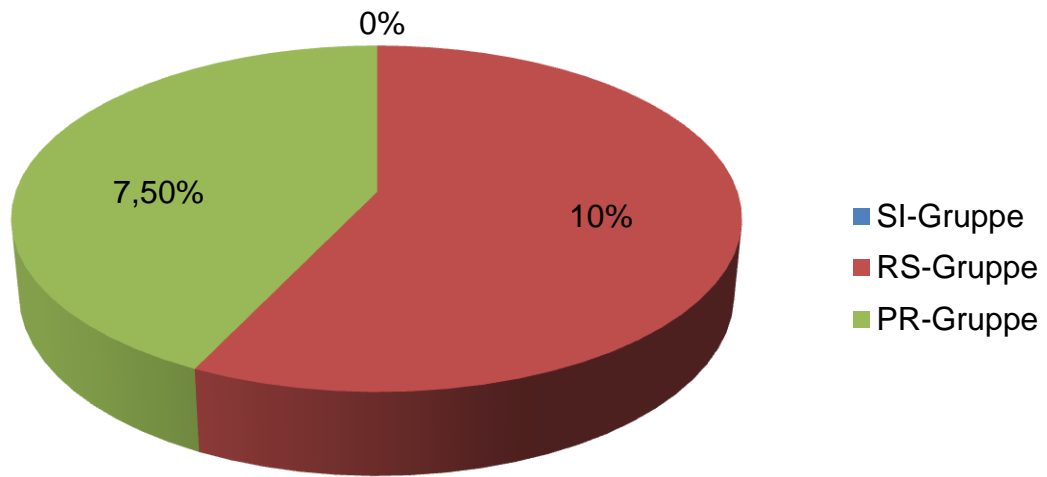


Abb. 46: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

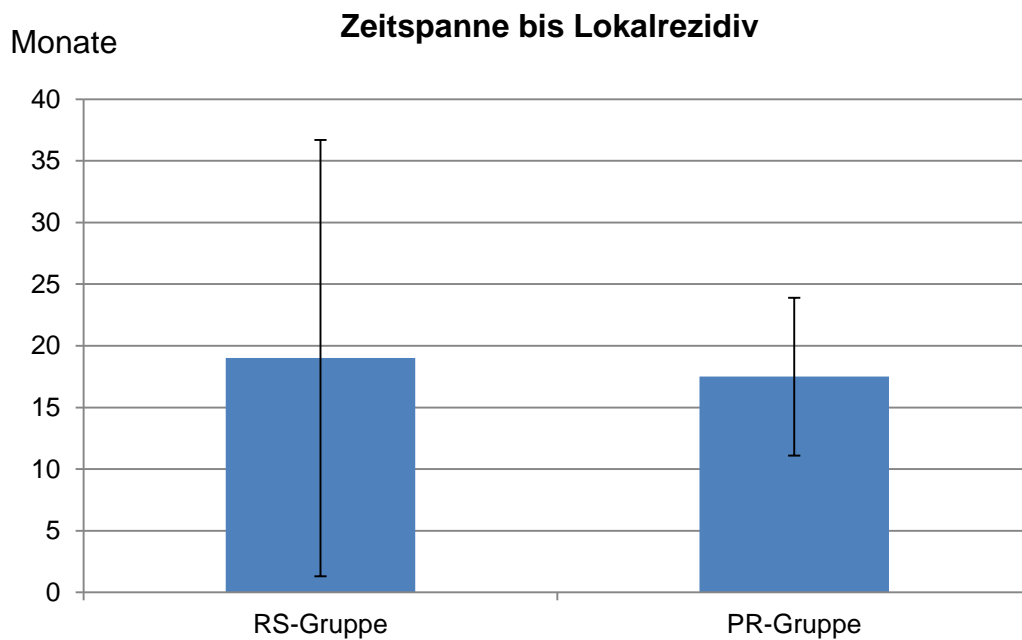


Abb. 47: Zeitspanne bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Table 38: Auftreten eines Lokalrezidivs und Zeitspanne bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|--|-------------------|-----|----------------|------|---------------|-----|-------------------|-----|--------|
| | SI (n=62) | | RS (n=20) | | PR (n=53) | | Gesamt (n=135) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Lokalrezidiv gesamt | 0 | 0,0 | 2 | 10,0 | 4 | 7,5 | 6 | 4,4 | 0,024 |
| • Lokalrezidiv extraluminal | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 2 | 3,8 | 2 | 1,5 | 0,428 |
| • Lokalrezidiv Anastomose | 0 | 0,0 | 2 | 10,0 | 2 | 3,8 | 4 | 3,0 | 0,030 |
| Zeitspanne (OP– Lokalrezidiv) | | | | | | | | | |
| Mittelwert ± SD | - | | 19,5 ± 17,7 | | 17,5 ± 6,4 | | 18,2 ± 9,4 | | 0,835 |

Insgesamt trat bei 6 der 135 Patienten (4,4%) im Nachsorgezeitraum ein Lokalrezidiv auf. Vier der 135 Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv im Bereich der Anastomose (3%), zwei Patienten ein extraluminales Lokalrezidiv (1,5%). Dabei fanden sich in der PR-Gruppe mit 7,5% und RS-Gruppe mit 10,0% signifikant häufiger Lokalrezidive ($p=0,024$). Keine Lokalrezidive waren in der SI-Gruppe zu verzeichnen.

3.10.3 Metachrone Fernmetastasen

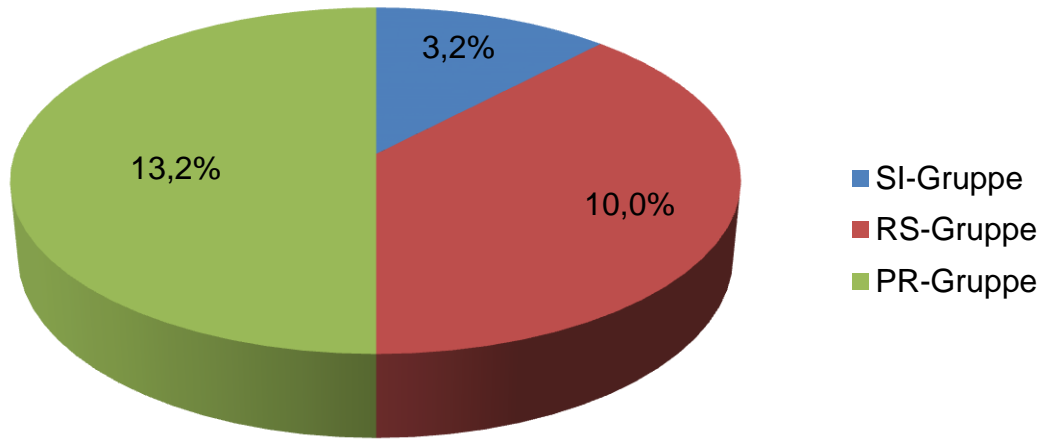


Abb. 48: Auftreten von metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

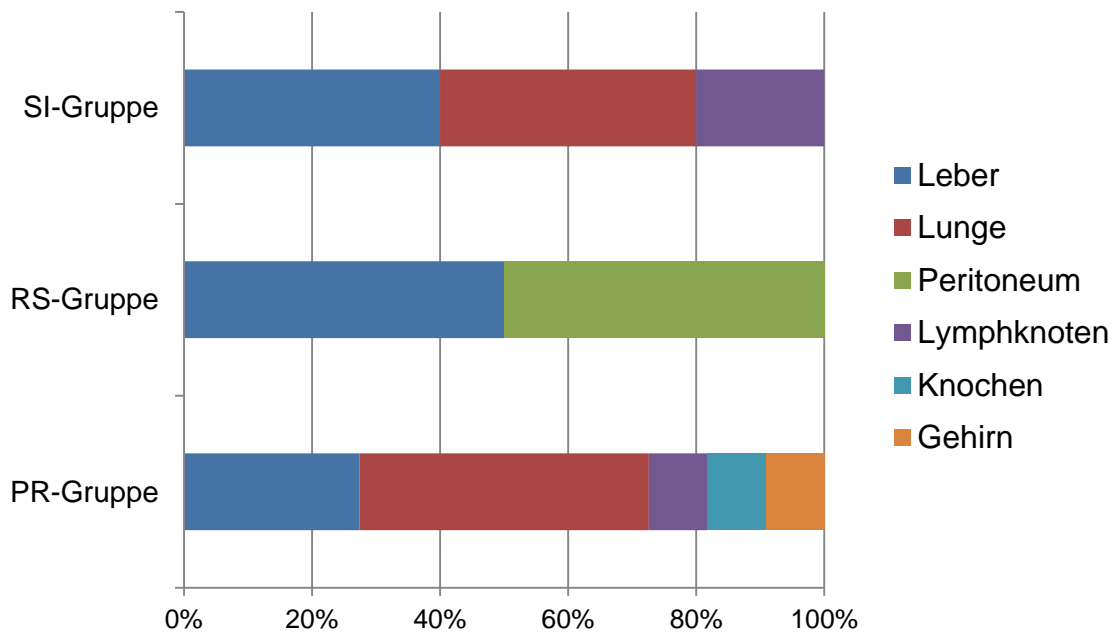


Abb. 49: Lokalisation der metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

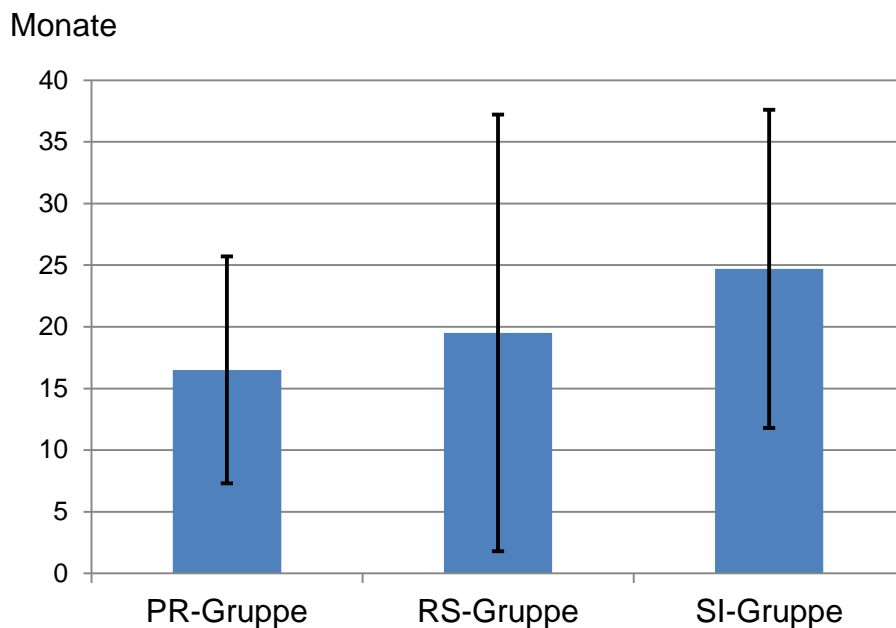


Abb. 50: Zeitspanne bis zum Auftreten der metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Tabelle 39: Auftreten von metachronen Fernmetastasen und Zeitspanne bis zur jeweiligen Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|-------------------------------------|-------------------|-----|--------------|------|--------------|------|-------------------|-----|--------|
| | SI (n=62) | | RS (n=20) | | PR (n=53) | | Gesamt (n=135) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Metachrone Fernmetastasen | 2 | 3,2 | 2 | 10,0 | 7 | 13,2 | 11 | 8,2 | 0,12 |
| • Lebermetastasen | 2 | 3,2 | 1 | 5,0 | 3 | 5,7 | 6 | 4,4 | 0,861 |
| • Lungenmetastasen | 2 | 3,2 | 0 | 0,0 | 5 | 9,4 | 7 | 5,2 | 0,22 |
| • Peritonealkarzinose | 0 | 0,0 | 1 | 5,0 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 0,148 |
| • Lymphknoten | 1 | 1,6 | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 | 2 | 1,5 | 1,000 |
| • Knochen | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 | 1 | 0,7 | 0,541 |
| • Gehirn | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 1,9 | 1 | 0,7 | 0,541 |
| Zeitspanne (OP – Metastasen) | | | | | | | | | |
| Mittelwert | 16,5 | | 19,5 | | 24,7 | | 22,3 | | 0,713 |
| ± SD | ± 9,2 | | ± 17,7 | | ± 12,9 | | ± 12,4 | | |

In Hinblick auf das Auftreten metachroner Fernmetastasen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden (SI-Gruppe: 3,2%, RS-Gruppe: 10%, PR-Gruppe: 13,2%; p=0,12). Lebermetastasen traten in allen drei Gruppen mit einer ähnlichen Häufigkeit auf. Metachrone Lungenmetastasen waren mit 9,4% in der PR-Gruppe im Vergleich zur SI-Gruppe (3,2%) und RS-Gruppe (0%) häufiger, jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,22). Die durchschnittliche Erstdiagnose von metachronen Fernmetastasen erfolgte nach 22,3 ± 12,4 Monaten.

Jeweils drei Patienten hatten solitäre Leber- bzw. Lungenmetastasen. Bei einem Patienten traten kombiniert pulmonale und cerebrale Filiae auf. Ein Patient entwickelte kombiniert hepatische, pulmonale, ossäre und lymphogene Filiae, ein weiterer Patient hepatische, pulmonale und lymphogene Filiae. Kombiniert hepatische und pulmonale Filiae fanden sich bei einem Patienten.

Vergleich Rektosigmoid mit proximalem Rektumdrittel

Table 40: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im proximalen Rektum oder Rektosigmoid

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | p-Wert |
|--------------------------|-------------------|-----|--------------|------|------------------|-----|--------|
| | PR (n=53) | | RS (n=20) | | Gesamt (n=73) | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Lokalrezidiv gesamt | 4 | 7,6 | 2 | 10,0 | 6 | 8,2 | 0,663 |
| • Lokalrez. Extraluminal | 2 | 3,8 | 0 | 0,0 | 2 | 2,7 | 1,0 |
| • Lokalrez. Anastomose | 2 | 3,8 | 2 | 10,0 | 4 | 5,5 | 0,301 |

Table 41: Auftreten von metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im proximalen Rektum oder Rektosigmoid

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | p-Wert |
|----------------------------|-------------------|------|--------------|------|------------------|------|--------|
| | PR (n=53) | | RS (n=20) | | Gesamt (n=73) | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Metachrone Fernmetastasen* | 7 | 13,2 | 2 | 10,0 | 9 | 12,3 | 1,0 |
| • Lebermetastasen | 3 | 5,7 | 1 | 5,0 | 4 | 5,5 | 1,0 |
| • Lungenmetastasen | 5 | 9,4 | 0 | 0,0 | 5 | 6,9 | 0,314 |
| • Peritonealkarzinose | 0 | 0,0 | 1 | 5,0 | 1 | 1,4 | 0,274 |
| • Lymphknoten | 1 | 1,9 | 0 | 0,0 | 1 | 1,4 | 1,0 |
| • Knochen | 1 | 1,9 | 0 | 0,0 | 1 | 1,4 | 1,0 |
| • Gehirn | 1 | 1,9 | 0 | 0,0 | 1 | 1,4 | 1,0 |

Weder in Bezug auf die Lokalrezidivrate, noch auf die aufgetretenen Fernmetastasen konnten signifikante Unterschiede zwischen der RS- und PR-Gruppe gefunden werden. Pulmonale Filiae fanden sich jedoch nur in der PR-Gruppe.

3.10.4 Rezidivtumoren abhängig vom minimalen Resektionsabstand

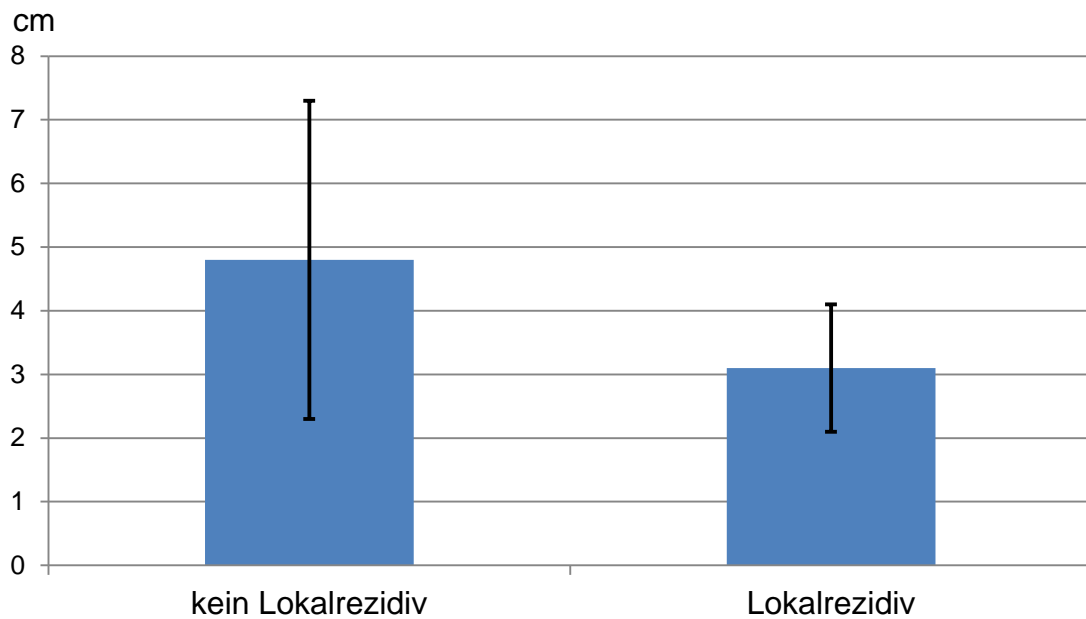


Abb. 51: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom minimalen Resektionsabstand

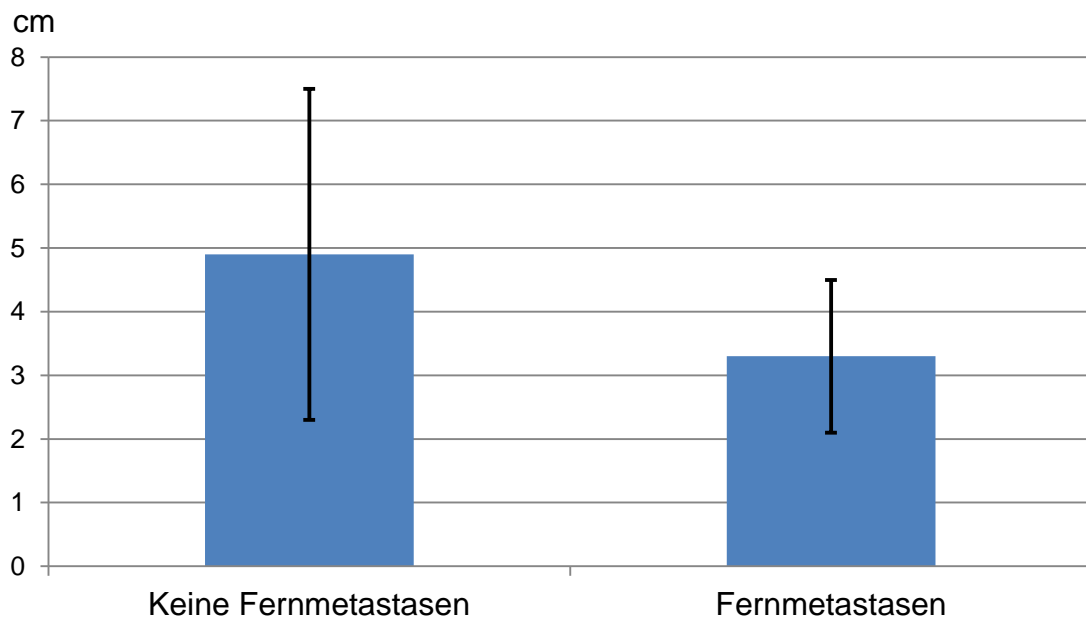


Abb. 52: Auftreten von metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit vom minimalen Resektionsabstand

Tabelle 42: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom minimalen Resektionsabstand (cm)

| Parameter | Kein Lokalrezidiv (n=129) | Lokalrezidiv (n=6) | Gesamt (n=135) | p-Wert |
|---|---------------------------|--------------------|----------------|--------|
| Minimaler Resektionsabstand (cm) | | | | |
| Mittelwert ± Standardabweichung | 4,8 ± 2,5 | 3,1 ± 1,0 | 4,7 ± 2,5 | 0,103 |

Tabelle 43: Auftreten metachroner Fernmetastasen in Abhängigkeit vom minimalen Resektionsabstand (cm)

| | Keine Fernmetastasen (n=124) | Fernmetastasen (n=11) | Gesamt (n=135) | p-Wert |
|---|------------------------------|-----------------------|----------------|--------|
| Minimaler Resektionsabstand (cm) | | | | |
| Mittelwert ± Standardabweichung | 4,9 ± 2,6 | 3,3 ± 1,2 | 4,7 ± 2,5 | 0,053 |

Tendenziell wiesen Patienten mit metachronen Fernmetastasen einen im Mittel geringeren minimalen Resektionsabstand auf. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem mittleren Resektionsabstand und dem Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen fand sich im untersuchten Kollektiv jedoch nicht.

3.10.5 Rezidivtumoren abhängig von der Anzahl der resezierten Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen

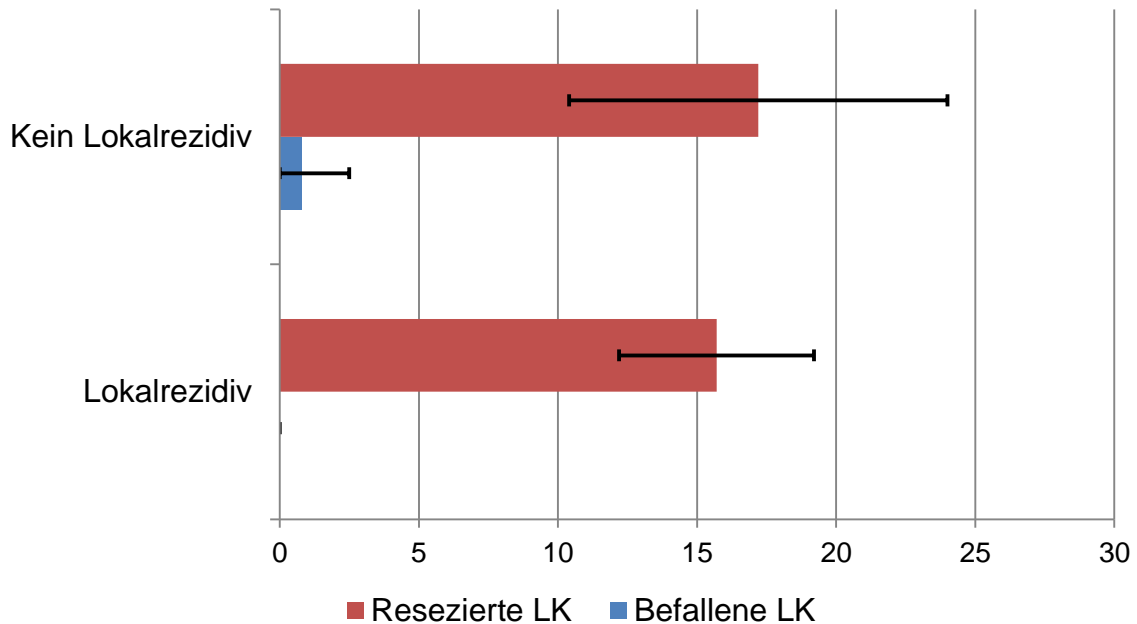


Abb. 53: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Anzahl resezierter und befallener Lymphknoten

Tabelle 44: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Anzahl resezierter und befallener Lymphknoten

| Parameter | Kein Lokalrezidiv (n=129) | Lokalrezidiv (n=6) | Gesamt (n=135) | p-Wert |
|----------------------|---------------------------|--------------------|----------------|--------|
| Resezierte LK | | | | |
| Mittelwert | 17,2 | 15,7 | 17,1 | 0,591 |
| ± Standardabweichung | ± 6,8 | ± 3,5 | ± 6,7 | |
| Befallene LK | | | | |
| Mittelwert | 0,8 | 0,0 | 0,8 | 0,270 |
| ± Standardabweichung | ± 1,7 | | ± 1,7 | |

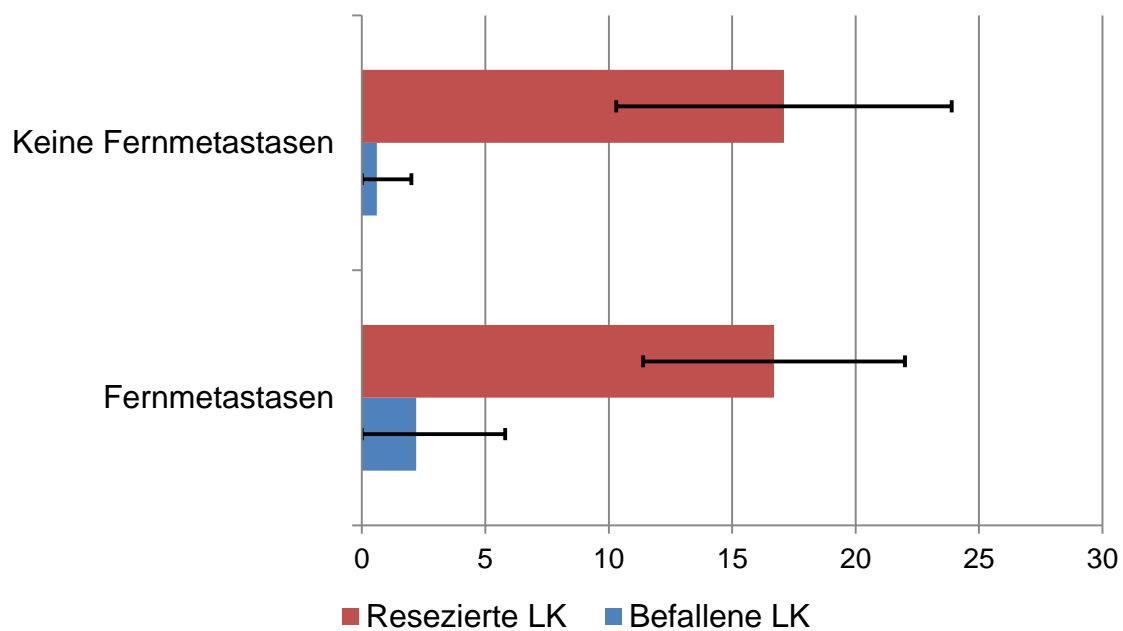


Abb. 54: Auftreten metachrone Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Anzahl resezierter und befallener Lymphknoten

Tabelle 45: Auftreten metachroner Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Anzahl resezierter und befallener Lymphknoten

| | Keine Fernmetastasen (n=124) | | Fernmetastasen (n=11) | | Gesamt (n=135) | | p-Wert |
|----------------------|------------------------------|---|-----------------------|---|----------------|---|--------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Resezierte LK | | | | | | | |
| Mittelwert | 17,1 | | 16,7 | | 17,1 | | 0,84 |
| ± Standardabweichung | ± 6,8 | | ± 5,3 | | ± 6,7 | | 6 |
| Befallene LK | | | | | | | |
| Mittelwert | 0,6 | | 2,2 | | 0,8 | | 0,00 |
| ± Standardabweichung | ± 1,4 | | ± 3,6 | | ± 1,7 | | 3 |

Zwischen der Patientengruppe mit einem Lokalrezidiv und jenen Patienten ohne Lokalrezidiv fand sich kein Unterschied sowohl in der Anzahl der insgesamt resezierten als auch der befallenen Lymphknoten.

Bezüglich der Anzahl der resezierten Lymphknoten fand sich zwischen den Patienten mit und ohne metachronen Fernmetastasen kein Unterschied.

Beim Auftreten von metachronen Fernmetastasen waren durchschnittlich $2,2 \pm 3,6$ befallene Lymphknoten nachweisbar. In der Patientengruppe ohne metachrone Fernmetastasen lag die Anzahl der befallenen Lymphknoten mit durchschnittlich $0,6 \pm 1,4$ Lymphknoten signifikant niedriger ($p=0,003$).

3.10.6 Rezidivtumoren abhängig von Lymphangiosis und Venangiosis carcinomatosa

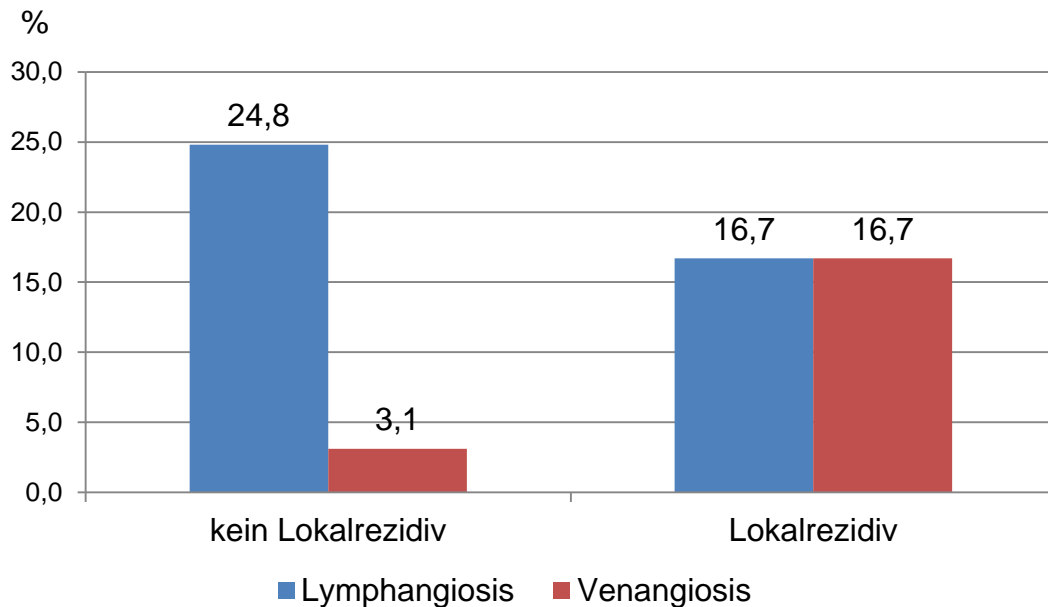


Abb. 55: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von einer Lymphangiosis oder Venangiosis carcinomatosa

Tabelle 46: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von einer Lymphangiosis oder Venangiosis carcinomatosa

| Parameter | Kein Lokalrezidiv (n=129) | | Lokalrezidiv (n=6) | | Gesamt (n=135) | | p-Wert |
|----------------------|---------------------------|------|--------------------|------|----------------|------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Lymphangiosis | 32 | 24,8 | 1 | 16,7 | 33 | 24,4 | 0,643 |
| Venangiosis | 4 | 3,1 | 1 | 16,7 | 5 | 3,7 | 0,052 |

In Hinblick auf die Lokalrezidivrate fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezogen auf das Vorliegen einer Venangiosis carcinomatosa oder Lymphangiosis carcinomatosa.

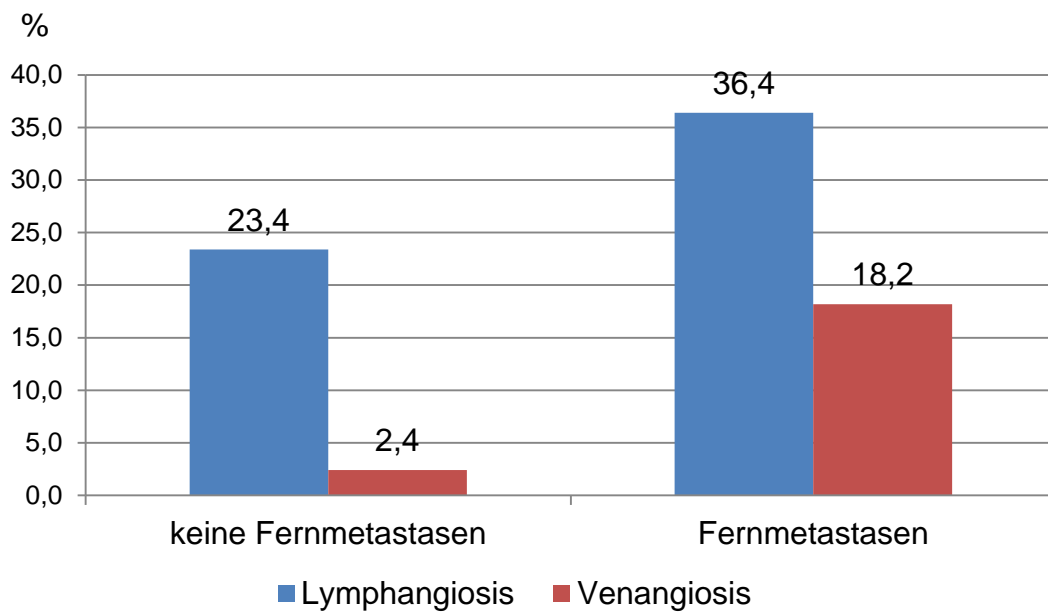


Abb. 56: Auftreten von metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit von einer Lymphangiosis oder Venangiosis carcinomatosa

Tabelle 47: Auftreten metachroner Fernmetastasen in Abhängigkeit von einer Lymphangiosis oder Venangiosis carcinomatosa

| | Keine Fernmetastasen (n=124) | | Fernmetastasen (n=11) | | Gesamt (n=135) | | p-Wert |
|----------------------|------------------------------|------|-----------------------|------|----------------|------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Lymphangiosis | 29 | 23,4 | 4 | 36,4 | 33 | 24,4 | 0,271 |
| Venangiosis | 3 | 2,4 | 2 | 18,2 | 5 | 3,7 | 0,054 |

Tendenziell häufiger lag jedoch bei Patienten mit metachronen Fernmetastasen eine Venangiosis carcinomatosa vor, der Unterschied zeigte jedoch keine statistische Signifikanz (p=0,054).

3.10.7 Rezidivtumoren abhängig vom Wachstumsverhalten

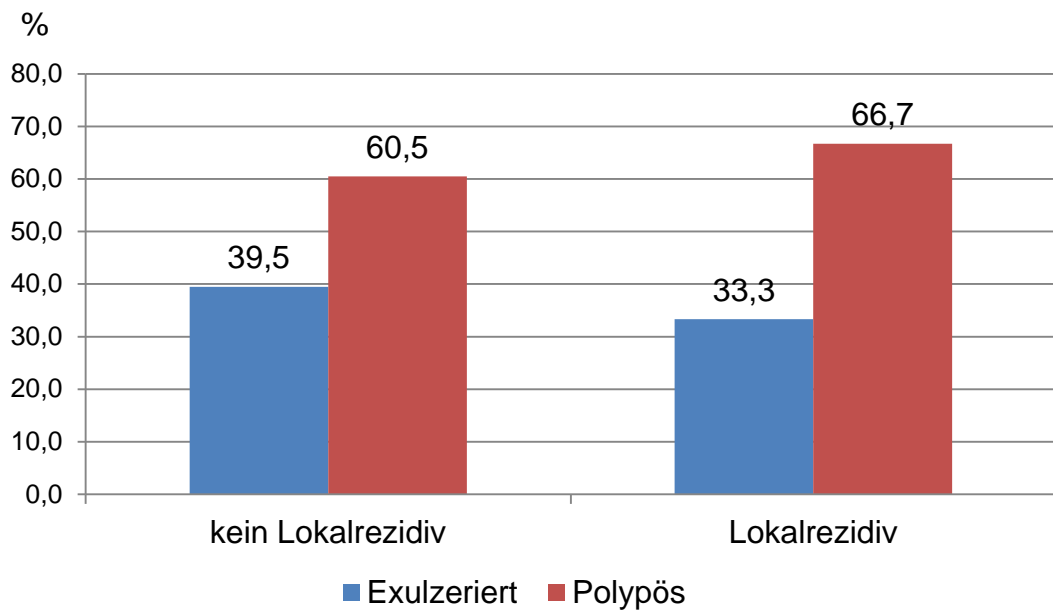


Abb. 57: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Wachstumsverhalten

Tabelle 48: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Wachstumsverhalten

| Parameter | Kein Lokalrezidiv (n=129) | | Lokalrezidiv (n=6) | | Gesamt (n=135) | | p-Wert |
|----------------------|---------------------------|------|--------------------|------|----------------|------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Tumorwachstum | | | | | | | 0,560 |
| • Exulzerierend | 51 | 39,5 | 2 | 33,3 | 53 | 39,3 | |
| • Polypös | 78 | 60,5 | 4 | 66,7 | 82 | 60,7 | |

Es fand sich in Bezug auf die Lokalrezidivrate kein Unterschied im Wachstumsverhalten der Karzinome.

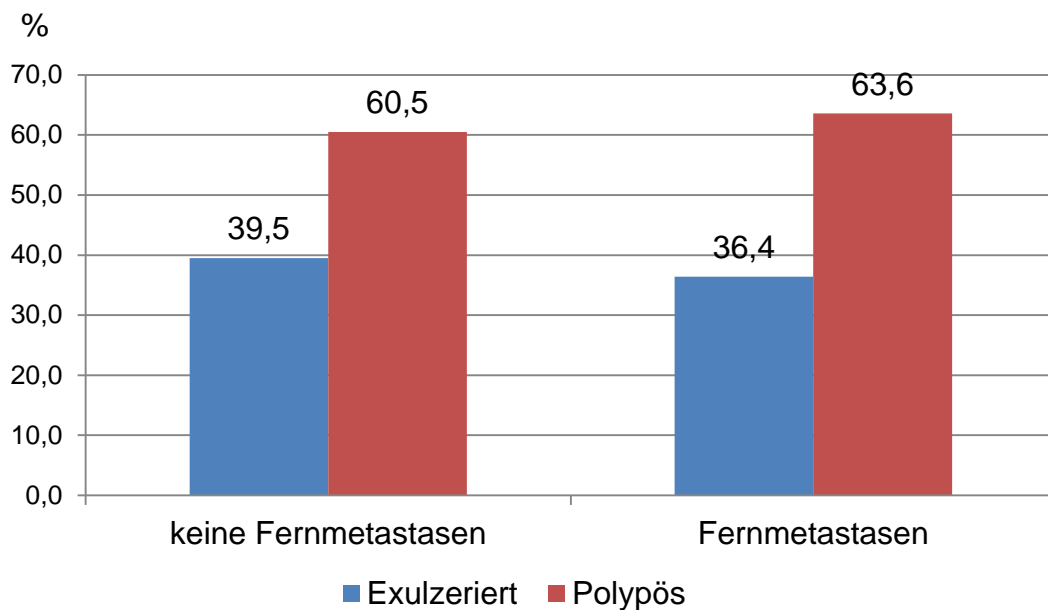


Abb. 58: Auftreten von metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Wachstumsverhalten

Tabelle 49: Auftreten metachroner Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Wachstumsverhalten

| | Keine Metastasen (n=124) | | Metastasen (n=11) | | Gesamt (n=135) | | p-Wert |
|----------------------|-----------------------------|------|----------------------|------|-------------------|------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Tumorwachstum | | | | | | | 1,0 |
| • Exulzerierend | 49 | 39,5 | 4 | 36,4 | 53 | 39,3 | |
| • Polypös | 75 | 60,5 | 7 | 63,6 | 82 | 60,7 | |

Für die Patientengruppe mit und ohne metachrone Fernmetastasen ließ sich ebenfalls kein Unterschied im Wachstumsverhalten der Tumoren nachweisen.

3.10.8 Rezidivtumoren abhängig von einer muzinösen Tumordifferenzierung

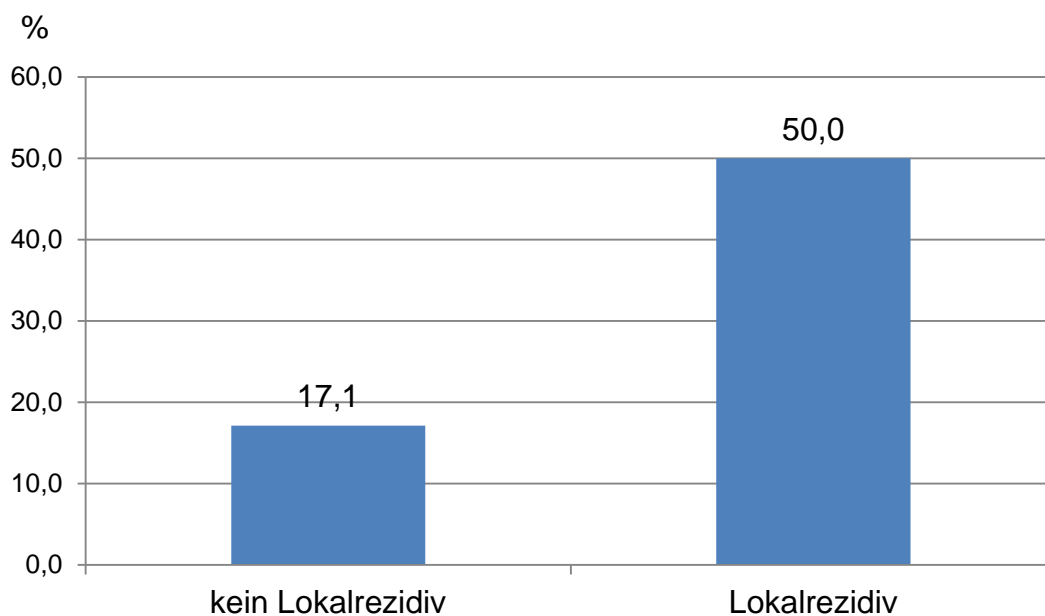


Abb. 59: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von muzinösen Tumoranteilen

Tabelle 50: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von muzinösen Tumoranteilen

| Parameter | Kein Lokalrezidiv (n=129) | | Lokalrezidiv (n=6) | | Gesamt (n=135) | | p-Wert |
|-------------------------|------------------------------|------|-----------------------|------|-------------------|------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Muzinöse Tumoren | 22 | 17,1 | 3 | 50,0 | 25 | 18,5 | 0,082 |

Muzinöse Tumoren waren nicht signifikant häufiger mit einem Lokalrezidiv assoziiert ($p=0,082$).

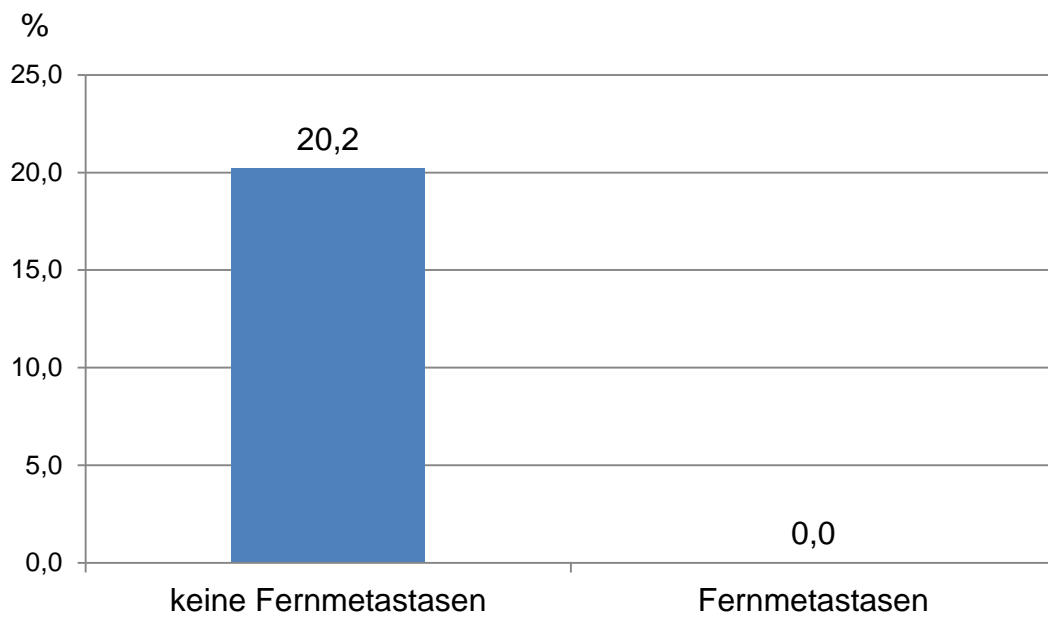


Abb. 60: Auftreten von metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit von muzinösen Tumoranteilen

Tabelle 51: Auftreten metachroner Fernmetastasen in Abhängigkeit von muzinösen Tumoranteilen

| | Keine Fernmetastasen (n=124) | | Fernmetastasen (n=11) | | Gesamt (n=135) | |
|-------------------------|------------------------------|------|-----------------------|-----|----------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Muzinöse Tumoren | 25 | 20,2 | 0 | 0,0 | 25 | 18,5 |

Keiner der Patienten mit einem muzinösen Tumor entwickelte metachrone Fernmetastasen.

3.10.9 Einflussfaktoren auf das Auftreten metachroner Fernmetastasen

Tabelle 52: Multinomiale logistische Regressionsanalyse klinischer Einflussfaktoren auf das Auftreten metachroner Fernmetastasen

| Einflussfaktoren auf das Auftreten metachroner Fernmetastasen | Odds ratio | 95% Konfidenzintervall | p-Wert |
|--|-------------------|-------------------------------|---------------|
| Tumorlokalisation | | | |
| - Sigma | 0,17 | 0,03 – 1,00 | 0,05 |
| - Rektosigmoid | 0,90 | 0,16 – 4,89 | 0,90 |
| - Proximale Rektum | - | - | - |
| Lymphangiosis carcinomatosa | 0,94 | 0,20 – 4,36 | 0,93 |
| Venangiosis carcinomatosa | 14,35 | 1,29 – 159,10 | 0,03 |
| Wachstumsverhalten | | | |
| - Polypöses | 0,97 | 0,24 – 3,99 | 0,97 |
| - Exulzerierend | - | - | - |

Eine Venangiosis carcinomatosa war am analysierten Kollektiv mit einem erhöhten Risiko für metachrone Fernmetastasen assoziiert (OR 14,35, 95%-CI 1,29 – 159,10, $p=0,03$). Für Karzinome des Sigmas zeigte sich ein geringeres Risiko für das Auftreten metachroner Fernmetastasen (OR 0,17, 95%-CI 0,03 – 1,00, $p=0,05$).

3.11 Überleben

3.11.1 Gesamtüberleben

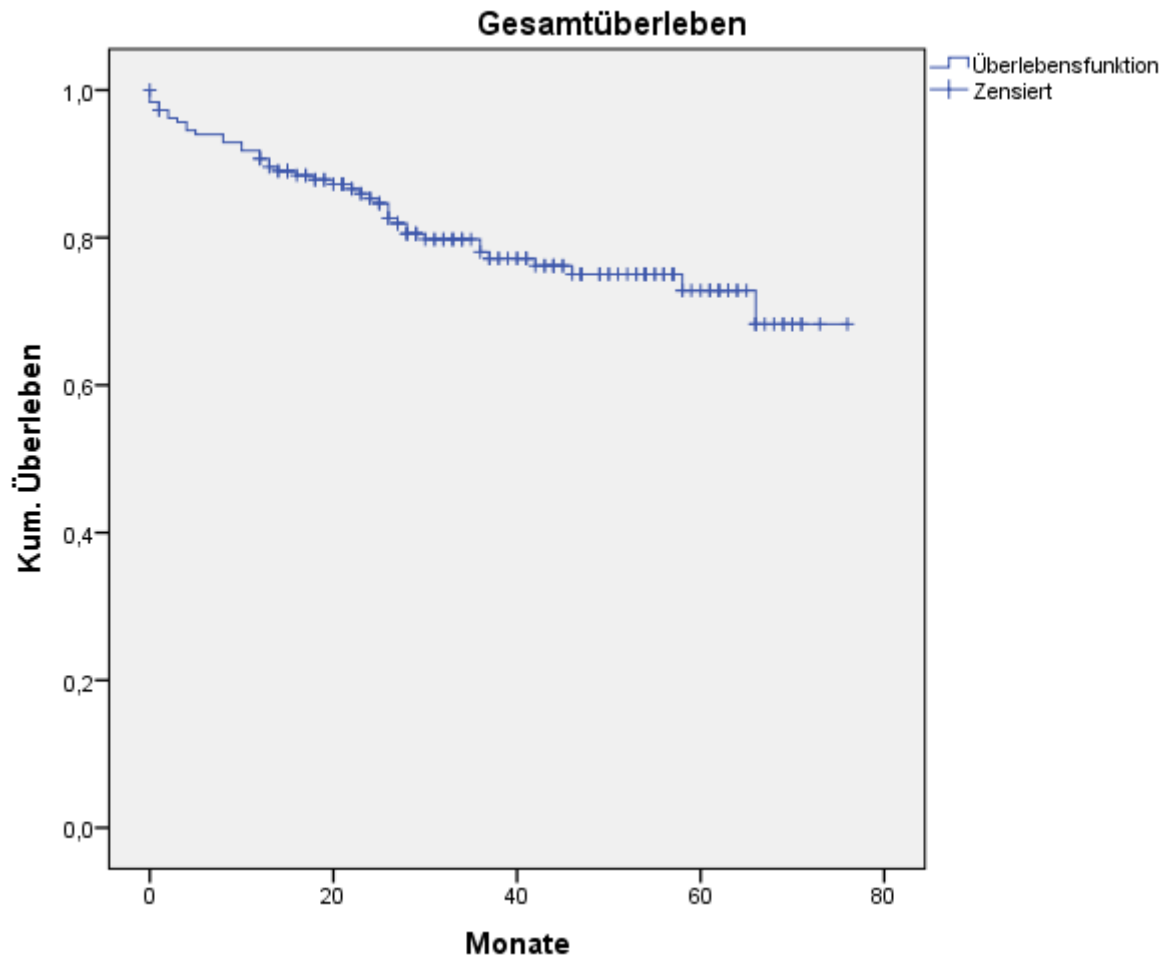


Abb. 61: Gesamtüberleben für alle Tumorlokalisationen

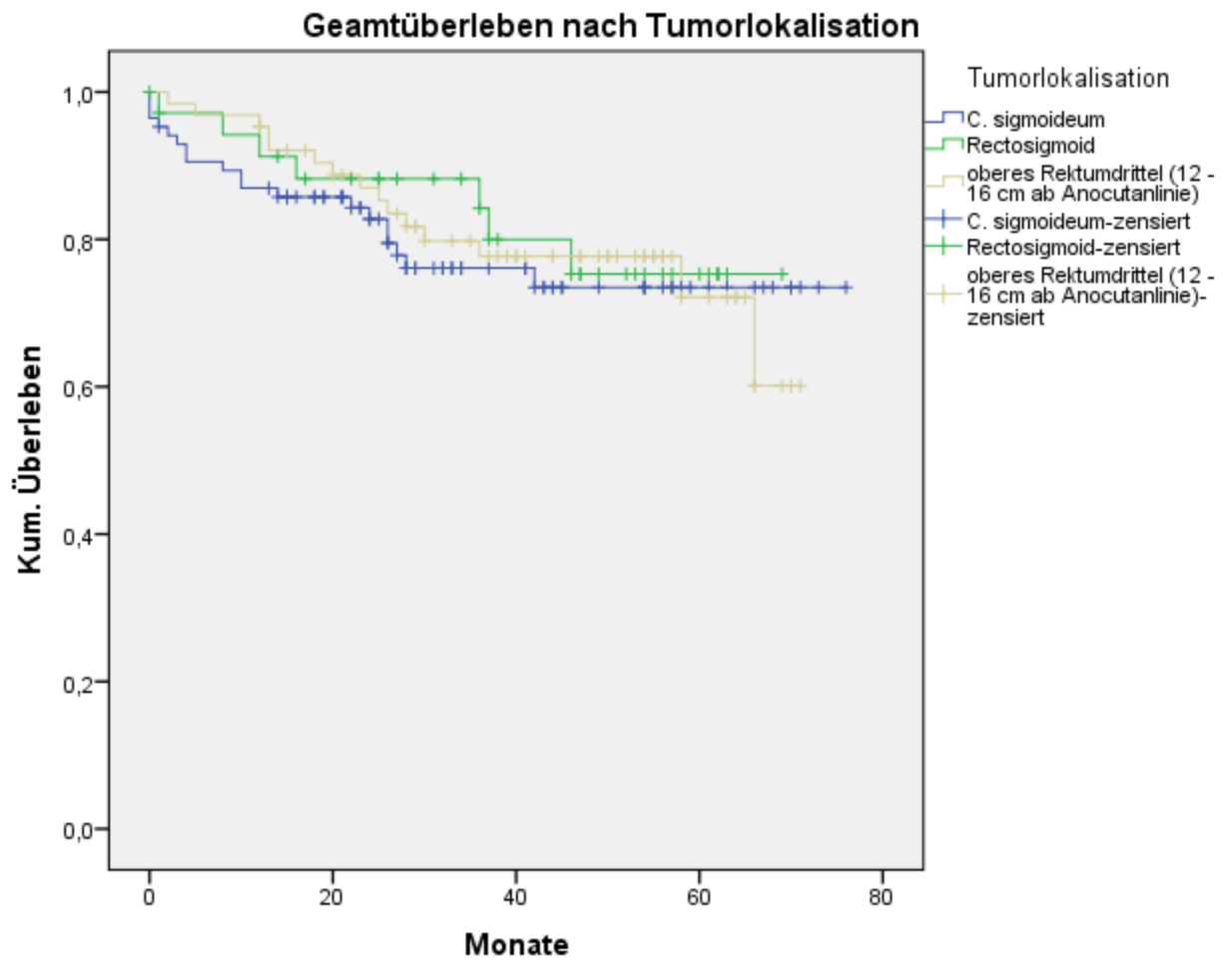


Abb. 62: Gesamtüberleben abhängig von der Tumorlokalisation (LogRank-Test: $p=0,857$)

Tabelle 53: Sterberate und mittleres Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|--|---------------------|------|---------------------|------|-------------------------|------|-------------------------|------|--------|
| | SI (n=85) | | RS (n=36) | | PR (n=64) | | Gesamt (n=185) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Verstorben | 19 | 22,4 | 7 | 19,4 | 14 | 21,9 | 40 | 21,6 | 0,745 |
| • Postoperative Komplikatione n | 2 | 2,4 | 1 | 2,8 | 0 | 0,0 | 3 | 1,6 | |
| • Tumorbedingt | 13 | 15,3 | 5 | 13,9 | 10 | 15,6 | 28 | 15,1 | |
| • Andere Ursache / unbekannt | 4 | 4,7 | 1 | 2,8 | 4 | 6,3 | 9 | 4,9 | |
| Mittleres Gesamtüberleben (95%-CI) | 60,1 (53,8-66,3) | | 58,2 (51,0-65,4) | | 58,3 (52,7- 63,9) | | 61,0 (57,0- 65,0) | | 0,857 |

40 der insgesamt 185 Patienten (21,6%) verstarben im Nachuntersuchungszeitraum. Hinsichtlich der Überlebensrate fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tumorlokalisationen (LogRank-Test $p=0,857$). Das mittlere Gesamtüberleben des Patientenkollektivs lag bei 61 Monaten (95%-CI 57,0-65,0).

3.11.2 Tumorfreies Überleben

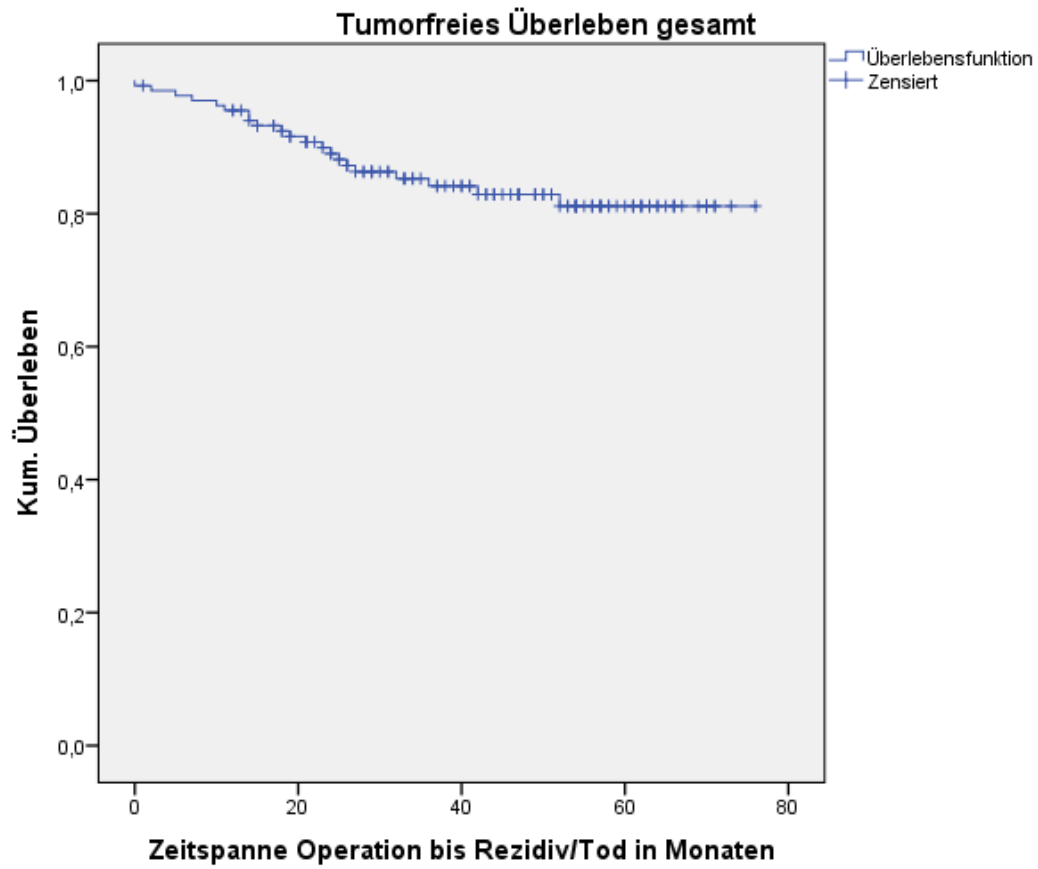


Abb. 63: Tumorfreies Überleben für alle Tumorlokalisationen

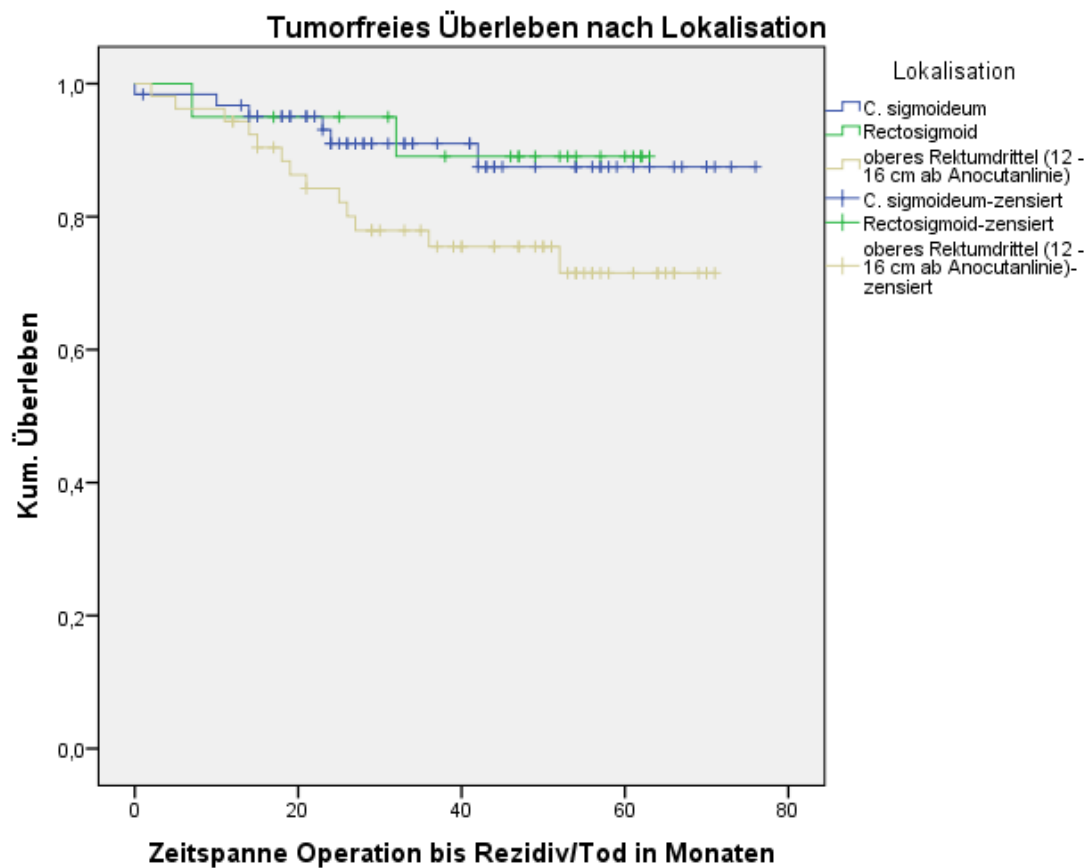


Abb. 64: Tumorfrees Überleben abhängig von der Tumorlokalisation (LogRank-Test: $p=0,106$)

Tabelle 54: Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Parameter | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|--|-------------------|-----|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|--------|
| | SI (n=62) | | RS (n=20) | | PR (n=53) | | Gesamt (n=135) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Endpunkt | 6 | 9,7 | 2 | 10,0 | 13 | 24,5 | 21 | 15,6 | 0,093 |
| Zeitspanne bis zum Erreichen des Endpunktes Mittelwert \pm SD | 18,8 \pm 14,4 | | 19,5 \pm 17,7 | | 20,9 \pm 13,2 | | 20,1 \pm 13,1 | | 0,955 |

Als Ereignis für das tumorfreie Überleben wurde ein Rezidiv oder der Tod eines Patienten gewertet. In die Analyse eingeschlossen wurden Patienten, welche einen postoperativen R0- und M0-Status aufwiesen.

Im gesamten Nachbeobachtungszeitraum trat bei 15,6% (n=21/135 Patienten) ein Ereignis auf (siehe Tabelle 54). Mit einem Anteil von 24,5% trat bei Patienten der PR-Gruppe prozentual häufiger ein Endpunkt auf, als in der SI-Gruppe (9,7%) und RS-Gruppe (10%). Ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Lokalisationen fand sich hierbei nicht (p=0,093) (siehe Tabelle 54 und Abb. 64).

Im Mittel betrug die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Ereignisses 20,1 ± 13,1 Monate, ohne Hinweise auf einen Unterschied zwischen den untersuchten Lokalisationen (p=0,955).

Table 55: Tumorfreie 1- und 2-Jahresüberlebensrate und mittleres tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Tumorfreies Überleben | Tumorlokalisation | | | | | | | | p-Wert |
|--|-------------------|------|-------------------|------|------------------|------|------------------|------|--------|
| | SI (n=62) | | RS (n=20) | | PR (n=53) | | Gesamt (n=135) | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| 1-JÜ-Rate | 59 | 96,7 | 19 | 95,0 | 50 | 94,3 | 128 | 95,5 | 0,862 |
| 2-JÜ-Rate | 46 | 92,0 | 18 | 94,7 | 40 | 83,3 | 104 | 88,9 | 0,384 |
| Mittleres tumorfreies Überleben (95%-CI) | 69,3 (64,3-74,4) | | 58,36 (52,1-64,6) | | 57,5 (51,0-63,9) | | 66,0 (62,1-69,9) | | 0,106 |

Bezüglich des tumorfreien 1-Jahresüberlebens fand sich zwischen den untersuchten Gruppen kein signifikanter Unterschied. Die tumorfreie 1-Jahresüberlebensrate lag für alle Gruppen zusammengenommen bei 95,5%. Zu einem Patienten lagen für den Beobachtungszeitraum keine Daten vor.

Für die PR-Gruppe zeigte sich mit 83,3% ein niedrigeres tumorfreies 2-Jahresüberleben, im Vergleich zu den Patienten der SI-Gruppe (92,0%) und RS-Gruppe (94,7%). Ein signifikanter Unterschied konnte hier ebenfalls nicht nachgewiesen werden (p=0,384). Für den 24-monatigen Nachbeobachtungszeitraum lagen zu 18 der 135 Patienten keine Angaben vor.

3.12 Übersicht über die gemeinsamen Merkmale des rektosigmoidalen Übergangs mit dem Sigma bzw. proximalen Rektum

Tabelle 56: Übersichtsdarstellung von Gemeinsamkeiten des Rektosigmoids mit dem Sigma bzw. dem proximalen Rektumdrittel: Rote Markierungen stellen gemeinsame Merkmale des Rektosigmoids mit dem Colon sigmoideum und blaue Markierungen gemeinsame Merkmale des Rektosigmoids mit dem proximalen Rektumdrittel dar. Merkmale, durch welche sich das Rektosigmoid von beiden anderen Lokalisationen unterschied sind grün markiert. Liegen keine relevanten Unterschiede in den Gruppen vor, sind die Felder nicht markiert. Statistisch auffällige, jedoch nicht signifikante Unterschiede sind mit „n.s.“ markiert.

| Parameter | SI | RS | PR |
|--|----|----|----|
| Geschlecht | | | |
| Altersverteilung | | | |
| Körpergröße/-gewicht, BMI | | | |
| Komorbiditäten, CCI-Score | | | |
| ASA-Score (n.s.) | | | |
| Tumorsymptomatik/ Tumorkomplikation | | | |
| - Anämie (n.s) | | | |
| - Blutung peranal | | | |
| - Tumorstenose (n.s) | | | |
| - Schmerzen | | | |
| - präoperativer Gewichtsverlust | | | |
| - Symptombdauer | | | |
| Neoadjuvante Therapie | | | |
| Notfalloperation/ Bridge-to-surgery (n.s.) | | | |
| Art der Resektion | | | |
| Liegedauer (n.s.) | | | |
| pT-Stadium | | | |
| pN-Stadium (n.s.) | | | |
| M-Stadium | | | |
| Lymphangiosis carcinomatosa (n.s.) | | | |
| Venangiosis carcinomatosa | | | |
| Grading | | | |
| R-Status | | | |
| Resektionsabstand | | | |
| Wachstumsverhalten | | | |
| Muzinöse Differenzierung | | | |
| Adjuvante Therapie | | | |
| Lokalrezidive | | | |
| Metachrone Fernmetastasen (n.s.) | | | |
| Gesamtüberleben | | | |
| Tumorfrees Überleben | | | |

4 Diskussion

4.1 Tumorlokalisation

Nach dem internationalen Dokumentationssystem der UICC sind Rektumkarzinome als Tumoren definiert, die bis zu 16 cm ab ano lokalisiert sind. Weiter proximal lokalisierte Karzinome werden dem Sigma zugeordnet. Tumoren, welche präoperativ nicht eindeutig dem Sigma oder Rektum zugeordnet werden können, werden als Rektosigmoidkarzinome bezeichnet [60, 213].

Anatomisch findet sich der rektosigmoidale Übergang dort, wo die Taenien und Appendices epiploicae des Kolons enden. Da diese Landmarken präoperativ nicht zu erfassen sind, wurden unterschiedliche Klassifikationssysteme etabliert, in welchen die Entfernung des Tumorunterrandes ab ano gemessen mittels starrer Rektosigmoidoskopie maßgebend ist. Die Abstandangaben schwanken hierbei zwischen 12 und 16 cm ab ano [5, 156, 60, 213, 100]. Die in Japan gebräuliche Definition orientiert sich hingegen am Bezug des Tumors zum Promotorium: Karzinome auf Höhe des Promotoriums bis auf Höhe des Unterrandes des zweiten Sakralwirbels werden dem Rektosidmoid zugeordnet [2].

4.2 Patientenmerkmale

Hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Alter und BMI konnte zwischen den verschiedenen Lokalisationen kein Unterschied festgestellt werden. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in weiteren Arbeiten, die die Unterschiede dieser Lokalisationen untersucht haben [188, 173, 187, 97].

Im Studienkollektiv waren Männer ca. 1,6mal häufiger betroffen als Frauen. Das Geschlechterverhältnis des untersuchten Kollektivs deckt sich somit im Wesentlichen mit den Daten aus der Literatur, in welcher ein 1,2-1,7fach höheres Erkrankungsrisiko für Männer im Vergleich zu Frauen angegeben wird [235, 4].

Am vorliegenden Patientengut zeigte sich bezogen auf das Operationsdatum ein medianes Alter von 67,7 (Range 33-89) Jahren. Die Patienten in der SI-Gruppe waren im Median geringfügig älter als die Patienten der RS- und PR-Gruppe.

Ähnliche Angaben zum Erkrankungsalter finden sich in der US-Amerikanischen SEER - Datenbank, in welcher seit 1973 in großem Umfang Daten zur Inzidenz und zum Überleben von Krebspatienten analysiert werden [93]. In den SEER Cancer Reports zeigte sich ebenfalls ein geringfügig höheres Erkrankungsalter von im Median 72 Jahren für Patienten mit Kolonkarzinomen, bei einem medianen Erkrankungsalter von 67 für Rektumkarzinome, wobei alle Karzinome des Kolorektums miteinbezogen wurden [93].

In Hinblick auf das Erkrankungsalter finden sich in der Arbeit von Rosenberg et al., in der zwischen dem Sigmoid und dem proximalen Rektumdrittel differenziert wurde, ebenfalls ein etwas höher liegendes mittleres Erkrankungsalter für Patienten mit einem Sigmakarzinom, jedoch ohne signifikanten Unterschied (Sigma $65,1 \pm 11,2$ Jahre, oberes Rektumdrittel $61,8 \pm 10,8$ Jahre; $p=0,057$) [188].

Seit längerem ist bekannt, dass ein erhöhter BMI mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für kolorektale Karzinome assoziiert ist [159, 134, 161, 219, 67, 14, 21, 176, 66, 190]. Für alle drei Gruppen fand sich ein erhöhter BMI, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen ließ.

4.3 Begleiterkrankungen

Erichsen et al. untersuchten in einer Kohortenstudie die Interaktion zwischen der Mortalität bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom und dem Vorhandensein von Komorbiditäten [54]. Hierzu wurde für die Patienten entsprechend der vorliegenden Komorbiditäten der CCI-Score ermittelt. Es fand sich folgende Verteilung der CCI-Scores: CCI-Score von 0 61%, 1 17%, 2-3 17%, 4 und höher 4,9%. Hinsichtlich der genauen Tumorlokalisation wurde jedoch nicht differenziert [54].

Wenige Arbeiten, die sich mit dieser Thematik befassten, differenzierten in ihrer Analyse bezüglich der Lokalisation zumindest zwischen dem Kolon und Rektum. Ostenfeld et al., fanden eine ähnliche Verteilung für das Kolon und Rektum wie sie sich in der Arbeit von Erichsen findet (CCI-Score von 0 62%, 1-2 29%, 3 und höher 9% für die Kolonkarzinome, CCI-Score von 0 68%, 1-2 25%, 3 und höher 7% für die Rektumkarzinome) [167]. De Marco et al. konnte eine Abnahme der Anzahl der Komorbiditäten für weiter distal lokalisierte Tumoren aufzeigen (44% Prävalenz im Rektum, 52% im Colon ascendens; $p=0,006$) [42]. Zwischen den untersuchten Subgruppen Rektum/Rektosigmoid und Colon descendens/Sigma ließ sich hier jedoch kein signifikanter Unterschied abgrenzen [42].

Verglichen mit der Literatur findet sich im untersuchten Patientenkollektiv mit 41,6% versus 61-68% ein geringerer Anteil an Patienten mit einem CCI-Score von 0 [54, 167]. Der Anteil mit einem CCI Score von 3 oder höher lag hingegen mehr als doppelt so hoch (20,5% vs. 7-9% [167]). Zudem fand sich ein höherer Anteil mit einem CCI-Score von 1-2 (37,8% vs. 25-29% [167]). Wie in der Literatur fand sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Tumorlokalisationen.

Auffällig war, dass Patienten mit einem Karzinom des proximalen Rektumdrittels im Vergleich zu Karzinomen des Sigmas und Rektosigmoids einen niedrigeren ASA-Score aufwiesen. In der Literatur finden sich keine Arbeiten, die bezüglich des ASA-Scores zwischen verschiedenen Tumorlokalisationen differenzieren. Die Gesamtverteilung der ASA-Stadien am vorliegenden Patientenkollektiv ohne Berücksichtigung der Lokalisation deckt sich jedoch im Wesentlichen mit den Angaben aus der Literatur zum kolorektalen Karzinom (Tabelle 57).

Tabelle 57: Verteilung der ASA-Scores im Vergleich mit der Literatur

| ASA-Score | ASA I | ASA II | ASA III | ASA IV |
|------------------------|--------------|---------------|----------------|---------------|
| Eigenes Kollektiv | 8,9% | 62,0% | 26,8% | 2,2% |
| Tan et. al [209] | 52,5% | | 45% | 2,6% |
| Fazio et. al [57] | 21,7% | 38,6% | 31,7% | 6,7% |
| Hainsworth et. al [75] | 55% | | 41% | |
| Thomschke et. al [210] | 18,2% | 51,4% | 29,6% | 0,8% |

4.4 Tumorsymptomatik/ Tumorkomplikationen

Symptomatische Tumoren fielen durch Schmerzen, perianale Blutungen, Tumorperforationen oder stenosebedingte Passagestörungen auf und führten so zur Erstdiagnose.

Hinsichtlich der Tumorsymptomatik und der Symptombdauer vor Erstdiagnose des Tumors fand sich einzig für das Auftreten eines Gewichtsverlusts ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Tumorlokalisationen. Vor Diagnosestellung litten Patienten der SI-Gruppe mit einem Anteil von 18,8% der Patienten im Vergleich zur RS- und PR-Gruppe (5,6% und 6,3%) signifikant häufiger an einem Gewichtsverlust. Angaben aus der Literatur, welche diese Problematik differenziert nach diesen Lokalisationen untersuchten liegen nicht vor. In Arbeiten, welche alle kolorektalen Karzinome miteinbezogen haben, wurde die Häufigkeit eines Gewichtsverlusts vor Diagnosestellung mit 15 – 39% beziffert [76, 171, 133]. Majumdar et al. konnten einen Trend zu höheren Inzidenzen bezogen auf den Gewichtsverlust für weiter proximal lokalisierte Karzinome (46%) im Vergleich mit distal lokalisierten Tumoren (34%) aufzeigen

[133]. Ähnliche Angaben finden sich in einer Arbeit von Kent et al. [106]. Die Unterschiede zwischen den proximal und distal lokalisierten Tumoren waren jedoch in beiden Arbeiten nicht signifikant [106, 133].

Auch wenn nicht statistisch signifikant, war auffällig, dass Tumoren der RS-Gruppe im Vergleich zur PR-Gruppe ca. 10% häufiger Tumorstenosen aufwiesen (16,7% vs. 6,3%, $p=0,256$). Im Vergleich zur SI-Gruppe fand sich kein wesentlicher Unterschied (16,7% vs. 11,8% im Sigma, $p=0,256$). Auch in der Literatur fand sich für Sigmakarzinome im Vergleich zu Rektumkarzinomen ein höherer Anteil an Patienten, die durch eine Tumorstenose bzw. einen Sub-/Ileus klinisch auffällig wurden (9,4-60,7% vs. 5,3-40%) [188, 227, 152].

Während die Angaben zur Häufigkeit einer Anämie in der Literatur sehr heterogen sind und zwischen 30-75% schwanken, fand sich am hier untersuchten Kollektiv mit einem Anteil von 29,7% eine vergleichsweise niedrige Anämierate [133]. In der RS-Gruppe lag am untersuchten Patientengut im Vergleich zur SI- und PR-Gruppe tendenziell weniger häufig eine Anämie vor. Mit einem Anteil von 35,3% fand sich präoperativ in der SI-Gruppe am häufigsten eine Anämie. In der Literatur fand sich keine Arbeit, welche die hier untersuchten Lokalisationen bezüglich der Anämiehäufigkeit getrennt untersuchte. In einer Arbeit von Edna et al. lag der Anteil der Patienten mit einer Anämie bei Sigmakarzinomen bei 40%, bei Rektumkarzinomen bei 30,5%, ähnlich den an unserem Patientenkollektiv ermittelten Daten [52]. In dieser Arbeit, wurde ebenfalls wie bei der von uns durchgeführten Analyse auf die WHO-Definition der Anämie zurückgegriffen [1]. Bestätigt werden diese Daten durch eine Arbeit von Powell et al., in der das linke Hemikolon und das Rektum separat analysiert wurde [181]. Hier fand sich eine Anämiehäufigkeit von 46% für das linke Hemikolon und 34% für das Rektum [181]. In der Arbeit von Powell et al. wurden alle unterhalb dem Normbereich des lokalen Labors liegenden Hb-Werte ($Hb < 11,5$ g/dl für Frauen, $Hb < 13$ g/dl für Männer) als Anämie gewertet [181].

4.5 Präoperatives Staging (cT)

Vergleicht man das prä- und postoperative T-Stadium für alle Lokalisationen zusammengenommen ergibt sich ein positiv prädiktiver Wert von 51,7%. In der Literatur finden sich vergleichsweise höhere Angaben zwischen 60,3 und 87% [233, 71, 126, 131, 202]. Dabei fand sich kein auffälliger Unterschied zwischen den Angaben zur computertomografischen Diagnostik des Kolonkarzinoms (60,3 - 87%) [126, 202, 233] oder den Arbeiten zur endosonografischen oder MR-tomografischen Diagnostik des Rektumkarzinoms (76,9-84,6%) [71, 131].

Der höchste positiv-prädiktive Wert fand sich in der RS-Gruppe mit insgesamt 85,7%, bei einem positiv-prädiktiven Wert von 57,1% für die PR-Gruppe und 39,1% für die SI-Gruppe. Signifikant häufiger wurden Karzinome des Sigmas am vorliegenden Patientengut präoperativ als cT1-Tumore eingestuft. Eine denkbare Erklärung hierfür ist, dass es sich bei diesen Tumoren um endoskopisch abgetragene Polypen handelte, welche sich in der histologischen Aufarbeitung als invasive Karzinome erwiesen und die daraufhin präoperativ als cT1-Tumore eingestuft wurden.

4.6 Neoadjuvante Therapie

Eine neoadjuvante Therapie wurde entsprechend dem Votum der interdisziplinären Tumorkonferenz des Universitätsklinikums Tübingen (Südwestdeutsches Tumorzentrum – Comprehensive Cancer Center (CCC) Tübingen) durchgeführt. 13 von 64 Patienten der PR-Gruppe erhielten dementsprechend eine Radiochemotherapie, ein Patient eine Kurzzeitbestrahlung. In der „S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom“ gibt es keine eindeutige Empfehlung hinsichtlich einer neoadjuvanten Therapie von Karzinomen des proximalen Rektumdrittels, da ihr Nutzen aufgrund der noch unzureichenden und zum Teil widersprüchlichen Datenlage kontrovers diskutiert wird [124, 198, 62, 175].

4.7 Operative Therapie

4.7.1 Notfalloperationen und Bridge-to-surgery

Bezüglich der Notwendigkeit einer Notfall-Operation oder eines Bridge-to-surgery-Verfahrens fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Lokalisationen. Bei einem Anteil von 9,7% an Notfalloperationen am untersuchten Patientenkollektiv finden sich in der Literatur für das gesamte Kolorektum vergleichbare Angaben. Diese schwanken zwischen 8 und 33% [206, 141, 135, 99, 142, 189]. In Arbeiten, in denen ausschließlich Kolonkarzinome berücksichtigt wurden, bewegen sich die Angaben zur Häufigkeit einer Notfalloperation zwischen 15 und 33% [109, 99, 114, 203].

Bezüglich der Lokalisation findet sich, wie am vorliegenden Kollektiv (6,3% in PR-Gruppe) für Karzinome des proximalen Rektums und für Rektumkarzinome insgesamt ein niedrigerer Anteil an Notfalloperationen [206, 181]. In einer Arbeit von Suttie et al. fand sich für das rechte und linke Hemikolon mit 14,1% und 15,6% ein signifikant höherer Anteil an Notfalloperationen als im Rektum mit 4,0% ($p=0,003$) [206]. In einer Arbeit von Powell et al. betrug der Anteil für das Rektum lediglich 1%, bei einem Anteil von 9% und 13% für das linke und rechte Hemikolon ($p<0,001$) [181]. Eine Erklärung, worin dieser Unterschied begründet war, fand sich in beiden Arbeiten nicht. An unserem Patientenkollektiv war die notfallmäßige Behandlung in allen Lokalisationen am häufigsten durch eine Tumorstenose bedingt (66,7%, $n=12/18$). Weniger häufig war eine Notfalloperation oder ein Bridging-Verfahren aufgrund einer Tumorperforation oder iatrogenen Perforation notwendig (27,8%, $n=5/18$). Dies war tendenziell jedoch häufiger im Sigma der Fall (33,3%, $n=3/9$).

Die Unterschiede zwischen dem proximalen Rektum einerseits und dem Rektosigmoid und Sigma andererseits sind durch die unterschiedlichen anatomischen Lageverhältnisse erklärbar. Durch die intraperitoneale Lage des Sigmas und Rektosigmoids zieht hier eine Tumorperforation häufiger eine Notfallresektion nach sich, da es sich häufiger um eine freie Perforation handelt. In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass diese mit einer erhöhten Lokalrezidivrate verbunden ist [19, 38]. Währenddessen liegt bei Karzinomen

des Rektums im mittleren und distalen Drittel in der Regel aufgrund der extraperitonealen Lage eine gedeckte Perforation vor.

4.7.2 Art der Resektion

Entsprechend der Tumorlokalisation und der Gefäßversorgung wurde bei Patienten in der SI-Gruppe zu 81,2% eine onkologische Sigmaresektion und in 7,1% der Fälle eine onkologische Rektosigmoidresektion durchgeführt. Patienten mit einem Rektosigmoidkarzinom erhielten zu 41,7% eine tiefe anteriore Rektumresektion, zu 58,3% eine anteriore Rektumresektion. Für die PR-Gruppe fand sich folgende Verteilung: TEM 1,6%, Rektumexstirpation mit TME 1,6%, tiefe anteriore Rektumresektion mit TME 82,8%, anteriore Rektumresektion mit partieller mesorektaler Exzision 14,1%.

Ähnliche Verteilungen bei jedoch einem höheren Anteil an anterioren Rektumresektion bei Sigmakarzinomen finden sich für Karzinome des Sigmas und Rektums in einer Arbeit von Rosenberg et al. (Sigma: 5% Hemikolektomie links, 77,9% Sigmaresektion, 15,1% anteriore Rektumresektion, 2% totale Kolektomie; Rektum: 97,9% anteriore Rektumresektion, 2,1% totale Kolektomie) [188].

In einer Arbeit von Hainsworth et al. wurden das proximale Rektumdrittel und Rektosigmoid gemeinsam untersucht [75]. Ähnlich dem niedrigen Anteil an Rektumexstirpationen am vorliegenden Patientengut erhielt in dieser Arbeit keiner der Patienten eine Rektumexstirpation [75]. Mit einem Anteil von 58,6% für die tiefe anteriore Rektumresektion und 17,2% für die hohe anteriore Rektumresektion fand sich für diese ein vergleichbarer Anteil [75]. Auffällig hoch war in dieser Arbeit der Anteil an Hartmann-Operationen mit 24,1% [75], bei einem Anteil von 6,5% (n=12/185) am hier untersuchten Patientengut.

Auch in einer Arbeit von Hasegawa et al. war die anteriore Rektumresektion mit 98,3% bei Rektosigmoidkarzinomen und 81,7% bei den Rektumkarzinomen die am häufigsten durchgeführte operative Prozedur [78].

4.7.3 Stomaanlage

Bei der Verteilung der Patienten, die ein protektives Ileostoma erhielten ergaben sich eingriffsbedingt signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Lokalisationen. Diese waren bedingt durch die häufigere Anlage eines Stomas bei Patienten in der PR-Gruppe (n=23/64, 35,9%).

Dies deckt sich mit der Arbeit von Rosenberg et. al in deren Patientenkollektiv bei 4% der Patienten mit einem Sigmakarzinom, jedoch bei 10,5% der Patienten mit einem Tumor des oberen Rektumdrittels ein protektives Stoma angelegt wurde ($p < 0,001$) [188]. Ähnliche Angaben finden sich in einer Arbeit von Kostner-Lopez et al. (Sigma 1,4%, proximales Rektum 22,4%, distales Rektum 59,3% $p < 0,001$) [130]. Die häufigere Anlage eines protektiven Stomas lässt sich dadurch erklären, dass davon ausgegangen wird, dass durch die Anlage eines Ileostomas die Rate an Anastomoseninsuffizienzen bei Rektumkarzinomen gesenkt werden kann [149, 94, 130, 136, 174, 123]. Am untersuchten Kollektiv trat bei keinem der Patienten, bei welchem ein protektives Stoma angelegt wurde eine Anastomoseninsuffizienz auf, wohingegen bei 3,5% der Patienten ohne Stoma eine Anastomoseninsuffizienz auftrat. Ein statistisch signifikanter Unterschied war jedoch nicht nachzuweisen ($p = 0,593$). Zu berücksichtigen ist hier jedoch die geringe Anzahl der Patienten, bei welchen eine Anastomoseninsuffizienz auftrat (n=5).

Hainsworth et al. fanden wiederum keine Reduktion der Anastomoseninsuffizienzraten bei Patienten mit einer hohen oder tiefen anterioren Rektumresektion [75]. In einer Arbeit von Matthiessen et al. zeigte sich für Patienten mit einer anterioren Rektumresektion mit temporärem Stoma ein geringfügig erhöhtes, jedoch statistisch nicht signifikantes Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz (OR 1,3; 95%CI 0,6-2,7; $p = 0,44$) [137].

Zu bedenken ist hierbei auch, dass in den meisten Arbeiten nur symptomatische Anastomoseninsuffizienzen berücksichtigt wurden und nicht standardisiert jeder Patient nachuntersucht wurde [174, 136, 55, 94, 122, 137]. Letztlich bleibt somit unklar, ob durch die Anlage eines protektiven Stomas die Inzidenz einer Anastomoseninsuffizienz reduziert wird oder die entsprechenden Patienten entsprechend dem geringer ausgeprägten Ausmaß der Anastomoseninsuffizienz lediglich seltener klinisch auffällig werden.

4.7.4 Liegedauer

Am hier untersuchten Patientengut lag die Gesamthospitalisation im Mittel bei $16,9 \pm 11,4$ Tagen ohne signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Lokalisationen). In einer Arbeit von Käser et al. finden sich für Kolonkarzinome (median 14 Tage, Range 2-124) und Karzinome des Rektosigmoids/proximalen Rektums (median 15 Tage, Range 6-62) ähnliche Angaben [104].

Die Unterschiede zwischen den Gruppen, bezogen auf die postoperative Liegedauer insgesamt und auf der Intensivstation, waren statistisch nicht signifikant. Für die Dauer des präoperativen stationären Aufenthaltes fand sich im Mittel eine Verweildauer von $2,8 \pm 4,2$ Tagen. Eine signifikant längere präoperative Liegedauer von im Median 4 Tagen (Range 1-25 Tage) fand sich für Patienten mit einem präoperativen notfallmäßigen Bridging. Elektiv operierte Patienten wiesen eine präoperative Verweildauer von im Median einem Tag (Range 0-32 Tage) auf. Patienten mit einer Notfallresektion wurden in der Regel am Aufnahmetag operiert.

Zwar findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Lokalisationen in Bezug auf die Verweildauer auf der Intensivstation, bemerkenswert ist jedoch, dass die Patienten in der RS-Gruppe mit $3,1 \pm 8,8$ Tagen annähernd doppelt solange intensivmedizinisch behandelt wurden als die übrigen Patienten. Bei den fünf Patienten mit einer Verweildauer von über drei Tagen auf der Intensivstation, welche im Wesentlichen für die Unterschiede verantwortlich waren, war die längere intensivmedizinische Betreuung auf postoperative Komplikationen zurückzuführen. Zwei Patienten mussten wegen einer kardiopulmonalen Dekompensation intensivmedizinisch behandelt werden, bei einem Patienten trat postoperativ eine Fasziendehiscenz auf, welche eine Reoperation notwendig machte. Ein Patient verstarb im Rahmen eines postoperativen akuten Nierenversagens.

Dies könnte dadurch bedingt sein, dass bei Patienten mit einem Rektosigmoidkarzinom im Vergleich zu den Patienten mit Sigmakarzinomen die Operation aufgrund der tieferen Lokalisation technisch aufwendiger war.

4.8 Histopathologischer Befund und Staging

Signifikante Unterschiede zwischen den Tumorlokalisationen bezüglich des Auftretens einer Venangiosis carcinomatosa [127, 173], des Resektionsstatus [188] oder dem histopathologischen Differenzierungsgrad [127, 130, 152, 188, 173] zeigten sich weder am hier untersuchten Patientenkollektiv noch in der Literatur.

4.8.1 pT-Stadium

Bezüglich des histopathologischen T-Stadiums am Resektat fand sich lediglich in Hinblick auf das pT0-Stadium ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Lokalisationen ($p=0,01$). Dieser war auf die in der PR-Gruppe häufiger durchgeführte neoadjuvante Therapie zurückzuführen. Für die übrigen Stadien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, was sich mit Daten aus der Literatur deckt [130, 173, 15]. Lediglich in der Arbeit von Rosenberg et al. fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Lokalisationen (Sigma, proximales und mittleres Rektumdrittel) [188]. Auffällig war in dieser Arbeit (Sigma 19,7%, proximales Rektumdrittel 12,6%; $p<0,001$) wie auch an den vorliegenden Daten (Sigma 15,3%, proximales Rektumdrittel 7,8%; $p=0,065$) ein deutlich höherer Anteil an pT4-Tumoren im Sigma im Vergleich zum proximalen Rektum [188]. Auch in einer Arbeit von Bae et al. fand sich eine von proximal nach distal abnehmende Rate an T4-Karzinomen (Sigma 8,4%, Rektosigmoid 5,4%, Rektum 3,6%) [15]. Erklären könnte man dies durch die unterschiedlichen peritonealen Lagebeziehungen des mittleren und distalen Rektumdrittels einerseits und des Kolons, Rektosigmoids und proximalen Rektums andererseits.

4.8.2 Lymphatische Metastasierung

In allen Gruppen wurden mit im Median 16 Lymphknoten mehr als die geforderten 12 Lymphknoten reseziert und histopathologisch aufgearbeitet. Die Angaben in der Literatur zur mittleren Anzahl resezierter Lymphknoten schwanken zwischen 12-20 Lymphknoten [30, 188, 130, 107].

Hinsichtlich des pN0- und pN1-Stadiums fand sich zwischen den untersuchten Lokalisationen kein statistisch signifikanter Unterschied (pN0 $p=0,34$; pN1 $p=0,973$). Auffällig war ein erhöhter Anteil des pN2-Stadiums in der RS-Gruppe mit einem Anteil von 30,6% (SI-Gruppe 16,5%, PR-Gruppe 15,6%; $p=0,155$). Zudem wies die RS-Gruppe mit 47,2% im Vergleich mit der PR- und SI-Gruppe einen höheren Anteil einer Lymphangiosis carcinomatosa auf (SI-Gruppe 29,4%, PR-Gruppe 35,9%; $p=0,144$).

In der Literatur fanden sich weder bezüglich der Verteilung des pN2-Status (Sigma 10,3% vs. Rektosigmoid 11,4% vs. oberes Rektumdrittel 14,4% [173]; Sigma 14,0% vs. oberes Rektumdrittel 17,9%, $p=0,117$ [188]) noch bezüglich des Auftretens einer Lymphangiosis carcinomatosa (Sigma 48,4% vs. Rektosigmoid 47,4% vs. oberes Rektumdrittel 51,7%, $p=0,51$ [173]; Sigma 27,1% vs. oberes Rektumdrittel 27,4%, $p=0,786$ [188]) signifikante lokalisationsabhängige Unterschiede.

4.8.3 Synchrone Metastasierung

In unseren Daten fand sich ein deutlich höherer Anteil an synchronen Fernmetastasen in der RS-Gruppe (36,1%) bei einem etwas niedrigeren Anteil in der SI-Gruppe (27,1%) und lediglich noch einem Anteil von 12,5% in der PR-Gruppe ($p=0,019$).

Die aus der Literatur vorliegenden Daten zeigen ebenfalls eine abnehmende Häufigkeit an synchronen Fernmetastasen für weiter distal lokalisierte Tumoren [196, 206, 120, 229, 179]. Die Angaben für das Kolon schwanken zwischen 11,2-25%, bei vergleichsweise niedrigeren Angaben für das Rektum zwischen 5,8-18,8% [196, 206, 120, 229, 179].

In einer Arbeit von Bae et al. war zwar die Fernmetastasierungsrate im Rektosigmoid niedriger als am hier untersuchten Kollektiv, jedoch fanden sich für Karzinome des Sigmas und Rektosigmoids häufiger Fernmetastasen im Vergleich zu Karzinomen des Rektums (Sigma 20,5%, Rektosigmoid 17,6%, Rektum 12,5%; $p=0,77$) [15].

Kein gehäuftes Auftreten von Fernmetastasen bei Tumoren des Rektosigmoids fand sich in einer Arbeit von Majek et al. (Sigma 28,7%, Rektosigmoid 27,7%, Rektum 24,7%) [132]. In Zusammenschau mit den Daten aus der Literatur scheinen Karzinome des rektosigmoidalen Übergangs eher dem Metastasierungsverhalten von Sigmakarzinomen zu ähneln.

4.8.4 UICC-Stadium

Entsprechend der Rate an synchronen Fernmetastasen lag bei Patienten mit einem Tumor im rektosigmoidalen Übergang häufiger ein UICC-Stadium IV vor. (Sigma 27,1% vs. Rektosigmoid 36,1% vs. proximales Rektum 12,5%, $p=0,019$). Analog hierzu zeigte die Arbeit von Bae et al. im Vergleich zum Rektum (11,9%) ebenfalls einen höheren Anteil an Karzinomen im UICC IV Stadium im Sigma (20,5%) und Rektosigmoid (17,6%) ($p=0,058$) [15]. Kein signifikanter Unterschied fand sich in unseren Daten im Hinblick auf die UICC-Stadien I bis III. Publierte Daten von Rosenberg et al. zeigten ein ähnliches Verteilungsmuster [188].

4.8.5 Wachstumsverhalten

Karzinome des rektosigmoidalen Übergangs zeigten bezogen auf das Wachstumsverhalten, ähnlich den Karzinomen in der PR-Gruppe signifikant häufiger ein polypöses Tumorwachstum ($p < 0,001$). Währenddessen lagen in der SI-Gruppe signifikant häufiger exulzierende Karzinome vor ($p < 0,001$).

Während sich die vorliegenden Daten zum proximalen Rektum weitgehend mit einer Arbeit von Moutinho-Ribeiro et al. decken (polypös/gemischt polypös-ulzeriert 69,5%; ulzeriert/gemischt ulzeriert-infiltrativ 21,7%), fand sich für das Sigma und Rektosigmoid eine andere Verteilung (Sigma: polypös/gemischt polypös-ulzeriert 58,7%; ulzeriert/gemischt ulzeriert-infiltrativ 24%; Rektosigmoid polypös/gemischt polypös-ulzeriert 47,2%; ulzeriert/gemischt ulzeriert-infiltrativ 47,2%; $p = 0,06$) [152].

Bae et al. hingegen fanden keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Wachstumsverhaltens der Tumoren entlang des Kolons und Rektums ($p = 0,227$). Insgesamt fand sich jedoch ebenfalls häufiger ein polypöses Tumorwachstum (Sigma 65,5%, Rektosigmoid 64,9%, Rektum 70,8%), weniger häufig ein infiltratives Wachstum (Sigma 34,5%, Rektosigmoid 35,1%, Rektum 29,2%) [15].

4.8.6 Muzinöse Differenzierung

An den vorliegenden Daten fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tumorlokalisationen hinsichtlich des Anteils verschleimender Karzinome. In der Literatur findet sich ein signifikant höherer Anteil muzinbildender Karzinome im rechten Hemikolon [172, 40, 95, 125, 215, 214].

Während in den meisten Arbeiten lediglich zwischen dem linken und rechten Hemikolon und dem Rektum differenziert wurde, führten Hogan et al. eine präzisere Einteilung durch und unterschieden zwischen dem Sigma und dem Rektosigmoid [89]. In dieser Arbeit wurde ein vergleichbarer Anteil an muzinösen Karzinomen im Sigma (27,3%), jedoch ein erheblich geringerer Anteil im Rektosigmoid (11,7%), gezeigt [89].

4.9 Adjuvante Therapie

Am untersuchten Patientenkollektiv wurde eine adjuvante Therapie entsprechend des Votums der interdisziplinären Tumorkonferenz des Universitätsklinikums Tübingen (Südwestdeutsches Tumorzentrum – Comprehensive Cancer Center (CCC) Tübingen) durchgeführt.

Patienten mit histopathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen am Resektat erhielten dementsprechend signifikant häufiger eine adjuvante Therapie (33,8% mit Lymphknotenmetastasen und mit adjuvanter Therapie vs. 9,3% ohne Lymphknotenmetastasen und mit adjuvanter Therapie, $p < 0,001$).

In den aktuellen Therapierichtlinien stellt das Rektosigmoid keine eigenständige Tumorlokalisation dar, sodass sich für dieses keine explizite Therapieempfehlung findet [124]. Sowohl für Karzinome des Kolons als auch Rektums findet sich in der Therapierichtlinie eine Empfehlung zur adjuvanten Therapie im Stadium UICC II und III oder beim Vorliegen einer Risikokonstellation (Tumorperforation, T4-Tumoren, Operation unter Notfallbedingungen, zu geringe Anzahl an resezierten Lymphknoten beim Kolonkarzinom; R1-Resektion oder Tumoreinriss beim Rektumkarzinom) [124]. Diese unterscheidet sich jedoch in ihrer Art: Beim Kolonkarzinom wird eine alleinige Chemotherapie empfohlen wird [124]. Währenddessen sollte beim Rektumkarzinom eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits präoperativ im Rahmen einer neoadjuvanten Therapie erfolgt ist bzw. die neoadjuvante Therapie durch eine postoperative Chemotherapie komplettiert werden [124].

Die adjuvante Therapie der Karzinome des rektosigmoidalen Übergangs erfolgte jedoch eher analog zu den Sigmakarzinomen, sodass bei Karzinomen des rektosigmoidalen Übergangs bei 11,1% eine adjuvante Chemotherapie Therapie, bei 5,6% eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt wurde.

Dabei wurde eine adjuvante Therapie bei Karzinomen des rektosigmoidalen Überganges (16,7%) ähnlich häufig wie bei Sigmakarzinomen (12,9%) durchgeführt. Währenddessen lag der Anteil an adjuvant therapierten Patienten in der PR-Gruppe bei 29,7%. Etwa dreimal so häufig (37,5%) wurde eine adjuvante Therapie bei Patienten mit Sigmakarzinomen in einer Arbeit von

Rosenberg et al. durchgeführt [188]. Auch Patienten mit einem Karzinom des proximalen Rektums wurden häufiger adjuvant behandelt (44,2%) [188]. Ähnliche Angaben zur Häufigkeit einer adjuvanten Therapie finden sich in anderen Arbeiten (20,5% - 33,8% [23, 164]). Für das proximale Rektum fand sich in der Arbeit von Rosenberg et al. jedoch ein ähnlich hoher Anteil an Patienten mit einer postoperativen Radiochemotherapie wie am hier untersuchten Patientenkollektiv (27,4%) [188]. Hinsichtlich des Rektosigmoids fanden sich zum Vergleich keine Veröffentlichungen zur Häufigkeit einer adjuvanten Therapie.

4.10 Follow-up

4.10.1 Rezidivtumoren

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 36 Monate (Range 0-76 Monate). Insgesamt entwickelten 14 der insgesamt 135 Patienten (10,4%) mit einem postoperativen R0-Status und einer M0-Situation im Nachbeobachtungszeitraum ein Tumorrezidiv (Lokalrezidiv und/oder metachrone Fernmetastasierung). Die Rate an Rezidivtumoren stieg je weiter distal der Primärtumor lokalisiert war. So konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Lokalisationen (Sigma 3,2%, Rektosigmoid 10% und proximalem Rektumdrittel 18,9%; $p=0,02$) aufgezeigt werden.

Lokalrezidive

In der RS-Gruppe und PR-Gruppe traten mit einem Anteil von 10% und 7,5% Lokalrezidive auf, wobei in der SI-Gruppe bei keinem der Patienten im Nachbeobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv diagnostiziert wurde ($p=0,024$).

In einer Arbeit von Park et al. fand sich ebenfalls eine signifikant höhere Rate an Lokalrezidiven bei Tumoren des proximalen Rektums (3,2%) verglichen mit Karzinomen im Sigma (0,8%) und dem rektosigmoidalen Übergang (0%) ($p=0,02$) [173].

Bezogen auf das Sigma und obere Rektumdrittel konnten Lopez-Kostner et al. hinsichtlich des Auftretens eines Lokalrezidivs keinen Unterschied finden (Sigma 2,0% vs. proximales Rektum 2,8%; $p=0,61$) [130].

In einer Arbeit von Harris et al. finden sich für Karzinome des Sigmas bezüglich der Häufigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs mit 3,5% ähnliche Angaben [77].

Mit 18,8% lag in einer Arbeit von Hainsworth et al. die Lokalrezidivrate für Tumoren im proximalen Rektum annähernd so hoch wie am hier untersuchten Patientenkollektiv [75], wobei Bonadeo et al. lediglich 5,1% nachwies [27].

Patienten mit einem Lokalrezidiv wiesen einen um 1,7 cm geringeren medianen Resektionsabstand auf. Ein signifikanter Zusammenhang ließ sich jedoch nicht nachweisen, was sich möglicherweise auf die geringe Fallzahl an Lokalrezidiven ($n=6$) zurückführen lässt. In einigen Arbeiten fand sich ebenfalls kein signifikant erhöhtes Lokalrezidivrisiko in Abhängigkeit vom Resektionsabstand [230, 150, 191].

Andere Arbeiten zeigten ein gehäuftes Auftreten von Lokalrezidiven Resektionsabstand von weniger als 0,8 cm [155, 216] bzw. 1 cm oder geringer [117]. Am hier untersuchten Patientenkollektiv lag jedoch unter den Patienten mit einer R0-Resektion ein sehr geringer Anteil ($n=4/185$, 3%) mit einem Resektionsabstand von 1 cm oder geringer vor, sodass hier ein Vergleich mit der Literatur nur eingeschränkt möglich ist.

Die Anzahl der befallenen und resezierten Lymphknoten hatte am untersuchten Patientenkollektiv keinen Einfluss auf die Lokalrezidivrate. Rich et al. fanden hinsichtlich der Anzahl der resezierten Lymphknoten ebenfalls kein erhöhtes

Risiko [186]. In zahlreichen Arbeiten konnte jedoch ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko bei einem fortgeschrittenen N-Stadium aufgezeigt werden [186, 230, 41, 128, 185].

Im Gegensatz zu Angaben in der Literatur [144, 145, 147, 230, 121, 118] fand sich am hier untersuchten Kollektiv keine erhöhte Rate an Lokalrezidiven beim Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa am Resektat. In einer Arbeit von Law et al. wiesen Patienten mit einer Lymphangiosis carcinomatosa eine Lokalrezidivrate von 14,8% auf [118]. In der Patientengruppe ohne Nachweis einer Lymphgefäßinvasion betrug der Anteil 8,7% ($p=0,03$) [118]. Denkbar wäre, dass ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko am untersuchten Kollektiv aufgrund der geringen Anzahl an Lokalrezidiven nicht nachzuweisen war.

Eine Venangiosis carcinomatosa war am vorliegenden Kollektiv tendenziell häufiger mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs vergesellschaftet. In der Literatur findet sich ebenfalls ein gehäuftes Auftreten von Lokalrezidiven bei einer Venangiosis carcinomatosa für kolorektale Karzinome [121, 27, 7, 200, 47, 144, 145, 186].

Ein Zusammenhang zwischen dem Wachstumsverhalten und dem Auftreten eines Lokalrezidivs ließ sich an unserem Patientenkollektiv nicht nachweisen. Obrand et. al fanden für ulzerierte Karzinome im Vergleich zu polypösen Karzinomen ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko (36% vs. 18%, $p=0,01$) [164]. Yun et. al konnten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive bei ulzerierten Karzinomen des Kolons (HR 4,13; 95%CI 1,29-13,2; $p=0,016$) nachweisen [230].

Am hier untersuchten Kollektiv fand sich bei Patienten mit muzinösen Tumoranteilen kein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv. In mehreren Arbeiten ließ sich jedoch eine höhere Lokalrezidivrate nachweisen [121, 162, 144, 115], während Obrand et. al keinen negativen Einfluss aufzeigen konnten [164].

Metachrone Fernmetastasen

In Hinblick auf das Auftreten metachroner Fernmetastasen fand sich am untersuchten Patientenkollektiv in der multinomialen Analyse ein geringeres Risiko für im Sigma lokalisierte Tumoren (OR 0,17, 95% 0,03 – 1,00, $p=0,05$). In einer Arbeit von Lopez-Kostner et al. fand sich hingegen kein Unterschied zwischen dem Sigma und proximalen Rektumdrittel hinsichtlich des Auftretens metachroner Fernmetastasen ($p=0,71$) [130].

Keine erhöhte Rate an metachronen Fernmetastasen fand sich in Abhängigkeit vom Resektionsabstand. Der Resektionsabstand war jedoch bei Patienten mit metachronen Fernmetastasen im Median 1,6 cm geringer als bei jenen ohne Fernmetastasen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Vernava et. al [216].

Passend zu dem hier erhöhten Risiko einer metachronen Fernmetastasierung bei einer erhöhten Anzahl tumorbefallener Lymphknoten, konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass eine lymphogene Metastasierung mit einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Rezidivrate einhergeht [73, 8, 70].

In mehreren Arbeiten ließ sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten metachroner Fernmetastasen bei histopathologischem Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa aufzeigen [147, 41]. Am vorliegenden Kollektiv fand sich, wie in einer Arbeit von Lan et. al kein erhöhtes Risiko [115].

Am untersuchten Patientenkollektiv fand sich ein gehäuftes Auftreten von Fernmetastasen bei histopathologisch nachgewiesener Venangiosis carcinomatosa. Shirouzou et al. und Ouchi et al. konnten ebenfalls eine erhöhte Rate an metachronen Lebermetastasen bei Vorliegen einer Venangiosis carcinomatosa beobachten [200, 168].

Ähnlich zu einer Arbeit von Lan et. al [115] fand sich auch am hier untersuchten Patientengut keine Abhängigkeit zwischen dem Wachstumsverhalten und dem Auftreten von metachronen Fernmetastasen.

Für Karzinome mit einem muzinösen Tumoranteil findet sich weder in der Literatur noch am hier untersuchten Kollektiv eine höhere Rate an metachronen Fernmetastasen [115, 164].

4.10.2 Überleben

Gesamtüberleben

Nach 36 (Range 0-76) Monaten waren 40 der insgesamt 185 Patienten (21,6%) verstorben. Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen den unterschiedlichen Gruppen nicht festgestellt werden (LogRank-Test: $p=0,857$). Tumorbedingt verstarben im Nachbeobachtungszeitraum 15,3% der SI-Gruppe, 13,9% der RS-Gruppe und 15,6% der PR-Gruppe. Das mittlere Gesamtüberleben aller Patienten betrug 61 (Range 57-65) Monate.

Ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im tumorspezifischen 5-Jahresüberleben konnten Rosenberg et al. feststellen (Sigma $83,6\pm 4,7\%$, proximales Rektum $73,4\pm 9,2\%$, $p=0,063$) [188].

Lopez-Kostner et al. fanden hinsichtlich der Tumorlokalisierung keinen Unterschied im tumorspezifischen 5-Jahresüberleben (Sigma $13,5\pm 2,4\%$, proximales Rektum $12,7\pm 2,4\%$, $p=0,81$) [130].

Keinen lokalisationsabhängigen Unterschied im relativen 5-Jahresüberleben konnten Majek et al. in ihrer 2012 publizierte Arbeit finden [132]. Weder für lokal begrenzte Tumoren (Sigma 90,7%, Rektosigmoid 91,6%, Rektum 85,1%), regional fortgeschrittene Karzinome (Sigma 69,7%, Rektosigmoid 65%, Rektum 61,5%) noch für metastasierte Tumoren (Sigma 16%, Rektosigmoid 15,4%, Rektum 14,1%) fand sich ein Unterschied zwischen den Lokalisationen [132].

Lediglich in einer Arbeit von Gatta et al., in welcher Daten aus der SEER-Cancer-Database und der EUROCORE-Studie von insgesamt 205.128 Patienten mit kolorektalen Karzinomen aufgearbeitet wurden, fand sich für Rektosigmoid- und Rektumkarzinome im Vergleich zu Sigmakarzinomen ein geringfügig reduziertes relatives 5-Jahresüberleben [65]. Mit 40-62% für Karzinome des Rektosigmoids und 42-59% für Rektumkarzinome wiesen diese im Vergleich zu den Sigmakarzinomen (48-67%) ein schlechteres relatives 5-Jahresüberleben auf [65].

Tumorfrees Überleben

Hinsichtlich des mittleren tumorfreien Gesamtüberleben, der tumorfreien 1- und 2-Jahresüberlebensrate fand sich im untersuchten Patientengut zwischen den drei Tumorlokalisationen kein Unterschied.

In einer Arbeit von Park et al. fand sich hinsichtlich des tumorfreien 5-Jahresüberleben (Sigma 85,6%, Rektosigmoid 81,9%, proximales Rektum 82%; $p=0,41$) ebenfalls kein Unterschied zwischen den untersuchten Lokalisationen [173].

In einer 2014 publizierten Arbeit von Käser et al. fand sich für Patienten mit Karzinomen des Rektosigmoids und proximalen Rektumdrittels (0,68, 95%CI 0,6-0,75) eine ähnliches tumorfreie 5-Jahresüberlebensrate wie für Kolonkarzinome (0,69, 95%CI 0,64-0,74) [104]. Somit ließen sich diese eher dem Kolon als den distalen zwei Rektumdritteln zuordnen, wo sich eine schlechtere tumorfreie 5-Jahresüberlebensrate zeigte (0,54, 95%CI 0,47-0,6) [104].

4.11 Zusammenfassung

Adenokarzinome im distalen Colon sigmoideum oder proximalen Rektum werden im klinischen Alltag häufig als Karzinome des rektosigmoidalen Übergangs beschrieben. Geklärt werden sollte die Frage, ob diese Tumore dem Sigma bzw. dem proximalen Rektum zugeordnet werden sollten oder sie eine eigenständige Tumorlokalisation darstellen.

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von insgesamt 185 Patienten, welche konsekutiv von 2004 bis 2008 aufgrund eines Adenokarzinoms im Sigma (SI 85 Patienten), rektosigmoidalen Übergang (RS 36 Patienten) oder des proximalen Rektumdrittels (PR 64 Patienten) reseziert wurden. Erhoben und analysiert wurden alle klinischen und histopathologischen Parameter. Tumorrezidive und Überleben wurden mittels standardisierter Patientenbefragung evaluiert.

Patienten der SI-Gruppe zeigten einen höheren präoperativen Gewichtsverlust als Patienten der RS- und PR-Gruppe (SI 16/85 Patienten (18,8%) vs. RS 2/36 Patienten (5,6%) vs. PR 4/64 Patienten (6,3%), $p=0,03$). Verglichen zu Tumoren im SI und RS erfolgte in der PR-Gruppe häufiger eine neoadjuvante und adjuvante Therapie. Im RS lag häufiger eine T4-Situation vor als in beiden anderen Gruppen (SI 13/85 Patienten (15,3%), RS 9/36 Patienten (25,0%), PR 5/64 Patienten (7,8%); $p = 0,07$). Im RS war eine lymphogene Metastasierung häufiger, dies jedoch nicht statistisch signifikant zu den anderen Lokalisationen. Patienten mit Tumoren im RS wiesen signifikant häufiger eine synchrone Fernmetastasierung auf (SI 23/85 Patienten (27,1%), RS 13/36 Patienten (36,1%), PR 8/64 Patienten (12,5%), $p=0,02$), was an der signifikant höheren Rate an Leberfiliae lag. Auch Lungenfiliae und Peritonealcarcinosen traten in der RS-Gruppe vermehrt auf, dies jedoch nicht statistisch signifikant. In der Histopathologie zeigten Karzinome im SI öfter ein exulzierendes, im RS und PR häufiger ein polypös-exophytisches Wachstumsmuster. Keine Unterschiede zwischen den Gruppen gab es hingegen in der Lymph- und Blutgefäßinvasion sowie im Differenzierungsgrad und der Tumorverschleimung. Das Follow-up lag im Median bei 36 (0 - 76) Monaten. Sowohl Lokalrezidive (SI 0%, RS 10%, PR

7,5%) als auch metachrone Fernmetastasen (SI 3,2%, RS 10%, PR 13,2%) waren im RS und dem PR häufiger.

Fazit: Karzinome des rektosigmoidalen Übergangs weisen sowohl Charakteristika des Sigmas als auch des proximalen Rektums auf. Sie ließen sich in unserer Analyse keiner der beiden Lokalisationen eindeutig zuordnen. Dies könnte mit der inhomogenen präoperativen Tumorlokalisierung assoziiert sein. Präoperativ sollte eine exakte endoskopische Höhenlokalisierung des Tumorunterrands mit Zuordnung des Tumors zum Sigma oder proximalen Rektum erfolgen und dementsprechend die Therapie durchgeführt werden.

Anhang

Anhang 1: Empfehlungen der Ethik-Kommission



Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
und am Universitätsklinikum Tübingen, Gärtnerstraße 47, D-72074 Tübingen

Herrn
Dr. med. C. Falch
Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum
Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Ethik-Kommission

Vorsitzender: Prof. Dr. med. D. Luft

☎ 07071-29 77661
Fax: 07071-295965
ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. med. Alfred Königsrainer

273/2010BO2

unsere Projekt Nummer

7. Juni 2010

eingegangen am

12. Juli 2010

Datum

Telefonische/schriftliche Patientenbefragung zur Ergänzung einer retrospektiven Datenauswertung. Schreiben vom 26.05.2010 mit der Beschreibung der geplanten Umfrage, ein Brief an den Patienten, Fragebogen

Sehr geehrter Herr Kollege,

die Unterlagen zu der von Ihnen geplanten Datenerfassung haben der Ethik-Kommission zur Beratung vorgelegen.

Danach bestehen seitens der Kommission gegen die Durchführung der geplanten Datenerfassung keine grundsätzlichen Bedenken.

Die Ethik-Kommission möchte einige Änderungen im Ablauf der Umfrage bzw. Ergänzungen oder Änderungen im Schreiben an die Patienten empfehlen:

Die Kommission empfiehlt zu prüfen, ob es möglich und sinnvoll wäre, den Fragebogen gleich mit dem Schreiben an die Patienten zu verschicken und im Brief anzukündigen, dass diese Fragen beim Telefongespräch erörtert werden. Der Patient müsste zum Beginn des Telefongesprächs um seine Zustimmung gebeten und während des Gesprächs immer wieder darauf hingewiesen werden, dass er die Umfrage jederzeit ohne Nachteile für die weitere Behandlung beenden darf. Eine schriftliche Einverständniserklärung würde in diesem Falle entfallen, da der Patient durch die Fortsetzung des Telefongesprächs seine Zustimmung zur Umfrage bekundet. Möglicherweise könnten auf diese Weise mehr Informationen gesammelt werden.

Der Brief an den Patienten sollte ergänzt werden:

1. Es sollte klargestellt werden, dass es sich bei der geplanten Datenerhebung um eine wissenschaftliche Studie handelt. Die Hintergründe und Ziele der geplanten Datenerfassung und -auswertung sollten in der Einleitung des Patientenschreibens erläutert werden.
2. Für den Fall, dass die Absender des Briefes nicht mit dem Anrufer identisch sein sollte, müsste angegeben werden, wer anrufen wird und welche Funktion diese Person ausfüllt.
3. Der Ablauf der Datenerfassung sowie der Inhalt des geplanten Telefongesprächs sollten im Anschreiben kurz erörtert werden. Die Patienten sollten erfahren, dass Daten aus ihrer Krankenakte zusammen mit den Fragebögen erfasst werden, dass diese Daten spä-

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Geisweg 3 - 72076 Tübingen
Telefon (07071) 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Stadtbuss - Linie 5

Aufsichtsrat:
Klaus Tappesser
(Vorsitzender)

Vorstand:
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Scheidt
Prof. Dr. Ingo B. Autermann
Jens Lutz

Banken:
Baden-Württembergische Bank Stuttgart
(BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93
SWIFT-Nr.: SOLADEST

Medizinische Fakultät Tübingen
Geisweg 5, 72076 Tübingen
Telefon (07071) 29 - 7 79 73

Fakultätsvorstand:
Prof. Dr. Ingo B. Autermann (Dekan) - Vorsitzender
Prof. Dr. Klaus Uhert (Prodekan) - Stellv. Vorsitzender
Prof. Dr. Stephan Zipfel (Prodekan Lehre)
Prof. Dr. Olaf Roß (Prodekan Forschung)
Prof. Dr. H. Peter Rodemann (Prodekan Biomedizin)
Prof. Dr. Michael Bamberg (Stv. Arzt, Direktor)
Dipl.-Volksw. Gabriele Sonntag (Kaufm. Direktorin)

Kreisparkasse Tübingen
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE79 6415 0020 0000 0145 44
SWIFT-Nr.: SOLADEST1UB

Anhang 2: Fragebogen zur Ergänzung der retrospektiven Analyse

Fragebogen

Bitte beantworten Sie – soweit es Ihnen möglich ist – die folgenden Fragen. Sie können bei jeder Frage selbstverständlich auch mehrere Antworten ankreuzen. Wenn Sie möchten, dürfen Sie auch gerne etwas Handschriftliches hinzufügen.

Schicken Sie bitte anschließend den ausgefüllten Fragebogen wieder an uns zurück. Ein frankierter Briefumschlag liegt diesem Schreiben bei.

Vielen Dank!

Name, Vorname: Geburtsdatum:

.....

Straße: Telefonnummer:

Wohnort: Hausarzt:

1. Glauben Sie, dass die Operation/Behandlung erfolgreich war?
 - ja
 - nein
 - teilweise

2. Wie zufrieden sind Sie mit dem Ergebnis der Operation?
 - sehr zufrieden
 - zufrieden
 - mittelmäßig
 - unzufrieden
 - sehr unzufrieden

3. Wie schätzen Sie derzeit Ihre Lebensqualität ein?
 - besser als vor der Operation/Behandlung
 - wie zum Zeitpunkt der Operation
 - schlechter als vor der Operation
 - sehr gut
 - gut

- mittelmäßig*
 - schlecht*
 - sehr schlecht*
4. *Wie schätzen Sie Ihre aktuelle Leistungsfähigkeit ein?*
- Ich bin uneingeschränkt leistungsfähig.*
 - Meine Leistungsfähigkeit ist eingeschränkt, brauche aber keine Hilfe*
 - Ich brauche gelegentlich fremde Hilfe (z.B. im Haushalt, Einkaufen)*
 - Ich brauche häufig fremde Hilfe (z.B. Angehörige, Sozialstation)*
 - Ich brauche täglich medizinische/ärztliche Hilfe.*
5. *Haben Sie seit der Operation einen künstlichen Darmausgang?*
- ja*
 - nein*
6. *Haben Sie seit der Operation Probleme mit dem Stuhlgang?*
- keine Probleme*
 - zu fester Stuhlgang, häufig Verstopfung*
 - zu flüssiger Stuhlgang, Durchfall*
 - sehr häufiger Stuhlgang*
 - Schmerzen beim Stuhlgang*
 - ich kann den Stuhl nicht mehr halten*
7. *Haben Sie seit der Operation Probleme beim Wasserlassen?*
- ja*
 - nein*
8. *Sind seit der Operation andere Probleme aufgetreten?*
- Appetitlosigkeit*
 - ständige Übelkeit*
 - Blutarmut (niedriges Hämoglobin (Hb-Wert) im Blut)*
 - schnelle Ermüdung oder dauerhafte Müdigkeit*
 - Depressionen*
9. *Was hat sich seit der Operation verbessert?*
- Stuhlgang*
 - Wasserlassen*
 - Hunger, Appetit*
 - Müdigkeit*
 - Lebensqualität*
 -
-
10. *Bitte tragen Sie hier Ihre aktuelles Gewicht und Ihre Körpergröße ein:*
- Gewicht:kg
- Größe:m

11. Wie ist Ihr Körpergewicht seit der Operation?
- gleich
 - mehr (wie viel?kg)
 - weniger (wie viel?kg)
12. Ist bei Ihnen die Tumorerkrankung **nach** der Operation wieder aufgetreten?
- ja
 - nein
13. Wo ist bei Ihnen die Tumorerkrankung wieder aufgetreten?
- am Darm
 - in der Leber
 - in der Lunge
 - andere Lokalisation:
.....
14. Welche Behandlung ist dann bei Ihnen durchgeführt worden?
- keine Behandlung
 - Operation
 - nur Chemotherapie
 - Operation und Chemotherapie
 - Bestrahlung
15. Waren Sie **nach** der Operation regelmäßig bei der Nachsorgeuntersuchung?
- ja
 - nein
16. Ist bei Ihnen nach der Operation eine andere Tumorerkrankung aufgetreten?
- ja
 - nein
- Wenn ja, wo?
.....
17. Waren Sie **vor** der Operation regelmäßig bei der Vorsorgeuntersuchung?
- ja
 - nein
18. Wurde der Tumor bei Ihnen durch die Vorsorgeuntersuchung gefunden?
- ja
 - nein
19. Welche Vorsorgeuntersuchungen wurden bei Ihnen durchgeführt?

- Hämoccult-Test (Blutuntersuchung im Stuhlgang)
- Darmspiegelung
- andere Untersuchungen:

.....

20. *Leiden Sie an einer chronischen Darmentzündung?*

- ja welche?:

.....

- nein

21. *Wurde Ihnen **vor** der Operation der Blinddarm entfernt?*

- ja
- nein

22. *Sind Sie damit einverstanden, dass wir Sie bei Rückfragen anrufen?*

- ja
- nein

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung. Sie haben uns jetzt schon geholfen!

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (7. Auflage, 2010) [224]..... | 7 |
| Tabelle 2: UICC-Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms (7. Auflage, 2010) [224]..... | 8 |
| Tabelle 3: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation. | 26 |
| Tabelle 4: Alter in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 27 |
| Tabelle 5: BMI in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 28 |
| Tabelle 6: Anzahl der Komorbiditäten und CCI-Score in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 30 |
| Tabelle 7: ASA-Score in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 32 |
| Tabelle 8: Tumorsymptomatik in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation | 34 |
| Tabelle 9: cTNM-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 37 |
| Tabelle 10: Durchführung einer neoadjuvante Therapie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 38 |
| Tabelle 11: Durchführung einer Notfallresektion oder eines Bridging- verfahrens in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 39 |
| Tabelle 12: Grund für die Notfallresektion bzw. das Bridgingverfahren in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 40 |
| Tabelle 13: Art der durchgeführten Resektion in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 43 |
| Tabelle 14: Art des Eingriffs mit Anlage eines protektiven Stomas in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 45 |
| Tabelle 15: Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz bei Patienten mit und ohne Anlage eines protektiven Stomas..... | 46 |
| Tabelle 16: Liegedauer präoperativ, auf Intensivstation und Gesamt- hospitalisation in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 47 |
| Tabelle 17: Liegedauer präoperativ, auf Intensivstation und Gesamt- hospitalisation in Abhängigkeit von der Art der Operation..... | 48 |
| Tabelle 18: Liegedauer präoperativ, auf Intensivstation und Gesamt- hospitalisation in Abhängigkeit von der Dringlichkeit des Eingriffs..... | 49 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 19: <i>pT-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.....</i> | 51 |
| Tabelle 20: <i>Vergleich des cT-Stadiums und postoperativen pT-Stadiums für alle Tumorlokalisierungen.....</i> | 53 |
| Tabelle 21: <i>Vergleich des cT-Stadiums und postoperativen pT-Stadiums für Karzinome des Sigmas.....</i> | 53 |
| Tabelle 22: <i>Vergleich des cT-Stadiums und postoperativen pT-Stadiums für Karzinome des Rektosigmoids.....</i> | 54 |
| Tabelle 23: <i>Vergleich des cT-Stadiums und postoperativen pT-Stadiums für alle Karzinome des proximalen Rektumdrittels.....</i> | 54 |
| Tabelle 24: <i>pN-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.....</i> | 55 |
| Tabelle 25: <i>Synchrone Metastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.....</i> | 58 |
| Tabelle 26: <i>Synchrone Metastasen in Abhängigkeit von der Tumor- lokalisierung im Rektosigmoid oder proximalen Rektumdrittel.....</i> | 60 |
| Tabelle 27: <i>Synchrone Metastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung im Rektosigmoid oder Sigma.....</i> | 61 |
| Tabelle 28: <i>UICC-Stadien in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.....</i> | 62 |
| Tabelle 29: <i>Lymphangiosis carcinomatosa und Venangiosis carcinomatosa in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.....</i> | 64 |
| Tabelle 30: <i>Grading in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.....</i> | 65 |
| Tabelle 31: <i>R-Status und minimaler Resektionsabstand in cm in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.....</i> | 67 |
| Tabelle 32: <i>Wachstumsverhalten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung</i> | 68 |
| Tabelle 33: <i>Muzinöse Tumoranteile in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.....</i> | 69 |
| Tabelle 34: <i>Durchführung einer adjuvanten Therapie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.....</i> | 71 |
| Tabelle 35: <i>Durchführung einer adjuvanten Therapie in Abhängigkeit vom pN-Status</i> | 71 |
| Tabelle 36: <i>Follow-up: Anteil der Patienten und medianer Nachbeobachtungs- zeitraum in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.....</i> | 73 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 37: Auftreten eines Tumorrezidivs (Lokalrezidiv und/oder metachrone Fernmetastasen) und Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 75 |
| Tabelle 38: Auftreten eines Lokalrezidivs und Zeitspanne bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation.... | 77 |
| Tabelle 39: Auftreten von metachronen Fernmetastasen und Zeitspanne bis zur jeweiligen Erstdiagnose in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 79 |
| Tabelle 40: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im proximalen Rektum oder Rektosigmoid..... | 80 |
| Tabelle 41: Auftreten von metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation im proximalen Rektum oder Rektosigmoid..... | 81 |
| Tabelle 42: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom minimalen Resektionsabstand (cm)..... | 83 |
| Tabelle 43: Auftreten metachroner Fernmetastasen in Abhängigkeit vom minimalen Resektionsabstand (cm)..... | 83 |
| Tabelle 44: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Anzahl resezierter und befallener Lymphknoten..... | 84 |
| Tabelle 45: Auftreten metachroner Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Anzahl resezierter und befallener Lymphknoten..... | 85 |
| Tabelle 46: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von einer Lymphangiosis oder Venangiosis carcinomatosa..... | 86 |
| Tabelle 47: Auftreten metachroner Fernmetastasen in Abhängigkeit von einer Lymphangiosis oder Venangiosis carcinomatosa..... | 87 |
| Tabelle 48: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Wachstumsverhalten..... | 88 |
| Tabelle 49: Auftreten metachroner Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Wachstumsverhalten..... | 89 |
| Tabelle 50: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von muzinösen Tumoranteilen..... | 90 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 51: Auftreten metachroner Fernmetastasen in Abhängigkeit von muzinösen Tumoranteilen..... | 91 |
| Tabelle 52: Multinomiale logistische Regressionsanalyse klinischer Einflussfaktoren auf das Auftreten metachroner Fernmetastasen..... | 92 |
| Tabelle 53: Sterberate und mittleres Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 95 |
| Tabelle 54: Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 97 |
| Tabelle 55: Tumorfreie 1- und 2-Jahresüberlebensrate und mittleres tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 98 |
| Tabelle 56: Übersichtsdarstellung von Gemeinsamkeiten des Rektosigmoids mit dem Sigma bzw. dem proximalen Rektumdrittel: Rote Markierungen stellen gemeinsame Merkmale des Rektosigmoids mit dem Colon sigmoideum und blaue Markierungen gemeinsame Merkmale des Rektosigmoids mit dem proximalen Rektumdrittel dar. Merkmale, durch welche sich das Rektosigmoid von beiden anderen Lokalisationen unterschied sind grün markiert. Liegen keine relevanten Unterschiede in den Gruppen vor, sind die Felder nicht markiert. Statistisch auffällige, jedoch nicht signifikante Unterschiede sind mit „n.s.“ markiert..... | 99 |
| Tabelle 57: Verteilung der ASA-Scores im Vergleich mit der Literatur..... | 103 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abb. 1: Anatomische Begrenzung des Rektums, Rektosigmoids und Sigmas..... | 3 |
| Abb. 2: Zusammensetzung des Patientenkollektivs..... | 15 |
| Abb. 3: Verteilung der Tumoren auf das Rektum, den rektosigmoidalen Übergang und das Sigma..... | 25 |
| Abb. 4: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.... | 26 |
| Abb. 5: Medianes Alter in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 27 |
| Abb. 6: BMI in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 28 |
| Abb. 7: Anzahl der Komorbiditäten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 29 |
| Abb. 8: CCI-Score in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 30 |
| Abb. 9: ASA-Score in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 31 |
| Abb. 10: Tumorsymptomatik in der SI-Gruppe..... | 33 |
| Abb. 11: Tumorsymptomatik in der RS-Gruppe..... | 33 |
| Abb. 12: Tumorsymptomatik in der PR-Gruppe..... | 34 |
| Abb. 13: cT-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 35 |
| Abb. 14: cN-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 36 |
| Abb. 15: cM-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 36 |
| Abb. 16: Durchführung einer neoadjuvante Therapie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 38 |
| Abb. 17: Durchführung einer Notfallresektion oder eines Bridging -verfahrens in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 39 |
| Abb. 18: Grund für die Notfallresektion bzw. das Bridgingverfahren in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 40 |
| Abb. 19: Art der Resektion in der SI-Gruppe..... | 41 |
| Abb. 20: Art der Resektion in der RS-Gruppe..... | 42 |
| Abb. 21: Art der Resektion in der PR-Gruppe..... | 42 |
| Abb. 22: Art des Eingriffes mit Anlage eines protektiven Stomas in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung und gesamt..... | 44 |
| Abb. 23: Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz bei Patienten ohne Anlage eines protektiven Stomas in Abhängigkeit von der | |

| | |
|--|----|
| Tumorlokalisation..... | 46 |
| Abb. 24: Mittlere Liegedauer und Standardabweichung in Tagen präoperativ in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 47 |
| Abb. 25: Mediane Liegedauer präoperativ, auf Intensivstation und Gesamthospitalisation in Abhängigkeit von der Dringlichkeit des Eingriffs..... | 49 |
| Abb. 26: pT-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 51 |
| Abb. 27: pN-Stadium in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 55 |
| Abb. 28: Synchrone Metastasierung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 56 |
| Abb. 29: Synchrone Lebermetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 57 |
| Abb. 30: Synchrone Lungenmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 57 |
| Abb. 31: Synchrone Peritonealkarzinose in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 58 |
| Abb. 32: UICC-Stadien in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 62 |
| Abb. 33: Lymphangiosis carcinomatosa in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 63 |
| Abb. 34: Venangiosis carcinomatosa in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 64 |
| Abb. 35: Grading in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 65 |
| Abb. 36: R-Status in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 66 |
| Abb. 37: Minimaler Resektionsabstand in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 66 |
| Abb. 38: Wachstumsverhalten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation | 68 |
| Abb. 39: Muzinöse Differenzierung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 69 |
| Abb. 40: Adjuvante Therapie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 70 |
| Abb. 41: Art der adjuvanten Therapie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..... | 70 |

| | |
|--|----|
| Abb. 42: Anteil der Patienten für die ein Follow-up vorliegt in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 72 |
| Abb. 43: Mediane Nachbeobachtungszeitraum in Monaten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 72 |
| Abb. 44: Auftreten eines Tumorrezidivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 74 |
| Abb. 45: Zeitspanne bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 74 |
| Abb. 46: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 76 |
| Abb. 47: Zeitspanne bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 76 |
| Abb. 48: Auftreten von metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 78 |
| Abb. 49: Lokalisation der metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 78 |
| Abb. 50: Zeitspanne bis zum Auftreten der metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung..... | 79 |
| Abb. 51: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom minimalen Resektionsabstand..... | 82 |
| Abb. 52: Auftreten von metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit vom minimalen Resektionsabstand..... | 82 |
| Abb. 53: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von der Anzahl resezierter und befallener Lymphknoten..... | 84 |
| Abb. 54: Auftreten metachrone Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Anzahl resezierter und befallener Lymphknoten..... | 85 |
| Abb. 55: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von einer Lymphangiosis oder Venangiosis carcinomatosa..... | 86 |
| Abb. 56: Auftreten von metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit von einer Lymphangiosis oder Venangiosis carcinomatosa..... | 87 |
| Abb. 57: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit vom Wachstumsverhalten..... | 88 |

| | |
|---|----|
| Abb. 58: Auftreten von metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Wachstumsverhalten..... | 89 |
| Abb. 59: Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit von muzinösen Tumoranteilen..... | 90 |
| Abb. 60: Auftreten von metachronen Fernmetastasen in Abhängigkeit von muzinösen Tumoranteilen..... | 91 |
| Abb. 61: Gesamtüberleben für alle Tumorlokalisationen..... | 93 |
| Abb. 62: Gesamtüberleben abhängig von der Tumorlokalisation (LogRank-Test: $p=0,857$)..... | 94 |
| Abb. 63: Tumorfrees Überleben für alle Tumorlokalisationen..... | 96 |
| Abb. 64: Tumorfrees Überleben abhängig von der Tumorlokalisation..... | 97 |

Literaturverzeichnis

1. **World Health Organization** (2001) Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva, (WHO/NHD/01.3).
2. **Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum** (1997) Japanese classification of colorectal carcinoma. First English edition. Kanehara & Co, Tokyo
3. **Krebs in Deutschland 2005/2006**. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2010
4. **Krebs in Deutschland 2009/2010**. 9. Ausgabe. Robert-Koch-Institut(Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2003
5. **NIH consensus conference** (1990) Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 264(11): 1444–1450
6. (1995) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet 345(8955): 939–944
7. **Akagi Y, Hisaka T, Mizobe T et al** (2014) Histopathological predictors for local recurrence in patients with T3 and T4 rectal cancers without preoperative chemoradiotherapy. Journal of surgical oncology 110(6): 739–744. doi: 10.1002/jso.23678
8. **Akasu T, Takawa M, Yamamoto S et al** (2008) Intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma: univariate and multivariate analyses of risk factors for recurrence. Annals of surgical oncology 15(10): 2668–2676. doi: 10.1245/s10434-008-0047-3
9. **Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ et al** (1991) Recurrence of colorectal cancer after sutured and stapled large bowel anastomoses. Br J Surg 78(11): 1297–1300
10. **Amann M, Modabber A, Burghardt J et al** (2012) Transanal endoscopic microsurgery in treatment of rectal adenomas and T1 low-risk carcinomas. World J Surg Oncol 10: 255. doi: 10.1186/1477-7819-10-255
11. **Amato A, Pescatori M** (2006) Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev(1): CD005033. doi: 10.1002/14651858.CD005033.pub2
12. **Amato AC, Pescatori M** (1998) Effect of perioperative blood transfusions on recurrence of colorectal cancer: meta-analysis stratified on risk factors. Dis. Colon Rectum 41(5): 570–585
13. **Andreola S, Leo E, Belli F et al** (1997) Distal intramural spread in adenocarcinoma of the lower third of the rectum treated with total rectal resection and coloanal anastomosis. Diseases of the Colon & Rectum 40(1): 25–29
14. **Aune D, Chan DSM, Lau R et al** (2011) Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ 343: d6617

15. **Bae JM, Kim JH, Cho N et al** (2013) Prognostic implication of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancers depends on tumour location. *Br. J. Cancer* 109(4): 1004–1012. doi: 10.1038/bjc.2013.430
16. **Bagla N, Schofield JB** (2007) Rectosigmoid tumours: should we continue sitting on the fence? *Colorectal Dis* 9(7): 606–608. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01329.x
17. **Barillari P, Ramacciato G, Angelis R de et al** (1990) Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand* 156(2): 163–166
18. **Becker HD, Hohenberger W, Junginger T et al** (eds) (2002) *Chirurgische Onkologie*. Thieme
19. **Belt, E J T, Stockmann, HB, Abis, GS et al** (2012) Peri-operative bowel perforation in early stage colon cancer is associated with an adverse oncological outcome. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 16(12): 2260–2266. doi: 10.1007/s11605-012-2053-9
20. **Bhatti I, Patel M, Dennison AR et al** (2015) Utility of postoperative CEA for surveillance of recurrence after resection of primary colorectal cancer. *International journal of surgery (London, England)* 16(Pt A): 123–128. doi: 10.1016/j.ijso.2015.03.002
21. **Bingham SA et al.** (2003) Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 361(9368): 1496–1501
22. **Biondo S, Kreisler E, Fraccalvieri D et al** (2012) Risk factors for surgical site infection after elective resection for rectal cancer. A multivariate analysis on 2131 patients. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 14(3): e95-e102. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02798.x
23. **Biondo S, Martí-Ragué J, Kreisler E et al** (2005) A prospective study of outcomes of emergency and elective surgeries for complicated colonic cancer. *Am. J. Surg.* 189(4): 377–383. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.01.009
24. **Bipat S, Glas AS, Slors, Frederik J M et al** (2004) Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 232(3): 773–783. doi: 10.1148/radiol.2323031368
25. **Birkner BR** (2003) Evidence-based prevention of colorectal carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 128(49): 2598–2603. doi: 10.1055/s-2003-45207
26. **Bokey EL, Öjerskog B, Chapuis PH et al** (1999) Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 86(9): 1164–1170
27. **Bonadeo FA, Vaccaro CA, Benati ML et al** (2001) Rectal cancer: local recurrence after surgery without radiotherapy. *Dis. Colon Rectum* 44(3): 374–379
28. **Bruch HP, Trentz O** (eds) (2005) *Berchtold Chirurgie*. Urban & Fischer in Elsevier
29. **Büchler MW, Heald RJ, Maurer CA et al** (eds) (1998) *Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision*. Karger, S

30. **Burton S, Brown G, Daniels I et al** (2006) MRI identified prognostic features of tumors in distal sigmoid, rectosigmoid, and upper rectum: treatment with radiotherapy and chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65(2): 445–451. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.027
31. **Busch OR, Hop WC, Marquet RL et al** (1995) The effect of blood transfusions on survival after surgery for colorectal cancer. *Eur. J. Cancer* 31A(7-8): 1226–1228
32. **Byrd RL, Boggs HW, Slagle GW et al** (1989) Reliability of colonoscopy. *Dis. Colon Rectum* 32(12): 1023–1025
33. **Cammà C, Giunta M, Fiorica F et al** (2000) Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 284(8): 1008–1015
34. **Catalano V, Loupakis F, Graziano F et al** (2009) Mucinous histology predicts for poor response rate and overall survival of patients with colorectal cancer and treated with first-line oxaliplatin- and/or irinotecan-based chemotherapy. *Br. J. Cancer* 100(6): 881–887. doi: 10.1038/sj.bjc.6604955
35. **Chapman MA, Buckley D, Henson DB et al** (1998) Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 78(10): 1346–1349
36. **Chapuis PH, Dent OF, Fisher R et al** (1985) A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 72(9): 698–702
37. **Chen C, Yang S, Lin J et al** (2005) Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer? *The Journal of surgical research* 124(2): 169–174. doi: 10.1016/j.jss.2004.08.013
38. **Chen HS, Sheen-Chen SM** (2000) Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 127(4): 370–376
39. **Colorectal Cancer Collaborative Group.** (2001) Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *The Lancet* 358(9290): 1291–1304
40. **Dakubo, Jonathan C B, Naaeder, Simon S B, Gyasi RK** (2014) Clinicopathological aspects of adenocarcinoma of the large bowel in a low incidence population. *J Surg Oncol* 109(3): 245–249. doi: 10.1002/jso.23489
41. **Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA et al** (2006) Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 29(3): 219–224. doi: 10.1097/01.coc.0000214930.78200.4a
42. **De Marco, M F, Janssen-Heijnen ML, van der Heijden, L H et al** (2000) Comorbidity and colorectal cancer according to subsite and stage: a population-based study. *Eur. J. Cancer* 36(1): 95–99
43. **Di Fabio F, Nascimbeni R, Villanacci V et al** (2004) Prognostic Variables for Cancer-Related Survival in Node-Negative Colorectal Carcinomas. *Dig Surg* 21(2): 128–133

44. **Dighe S, Purkayastha S, Swift I et al** (2010) Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis. *Clinical radiology* 65(9): 708–719. doi: 10.1016/j.crad.2010.01.024
45. **Dixon AR, Maxwell WA, Holmes JT** (1991) Carcinoma of the rectum: a 10-year experience. *Br J Surg* 78(3): 308–311
46. **Drenckhahn D** (ed) (2008) Benninghoff, Drenckhahn, Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. Band 1: Zelle, Gewebe, Entwicklung, Skelett- und ... Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem, 17th edn. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH
47. **Dresen RC, Peters, E E M, Rutten, H J T et al** (2009) Local recurrence in rectal cancer can be predicted by histopathological factors. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 35(10): 1071–1077. doi: 10.1016/j.ejso.2009.03.007
48. **Dripps RD** (1963) New classification of physical status. *Anesthesiol.* 1963;24:111.
49. **Dubé S, Heyen F, Jenicek M** (1997) Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis. Colon Rectum* 40(1): 35–41
50. **Duffy MJ** (2001) Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin. Chem.* 47(4): 624–630
51. **Eckmann C, Kujath P, Schiedeck THK et al** (2004) Anastomotic leakage following low anterior resection: results of a standardized diagnostic and therapeutic approach. *International Journal of Colorectal Disease* 19(2): 128–133. doi: 10.1007/s00384-003-0498-8
52. **Edna T, Karlsen V, Jullumstrø E et al** (2012) Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. *Hepatogastroenterology* 59(115): 713–716. doi: 10.5754/hge11479
53. **Enker WE, Thaler HT, Cranor ML et al** (1995) Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J. Am. Coll. Surg.* 181(4): 335–346
54. **Erichsen R, Horváth-Puhó E, Iversen LH et al** (2013) Does comorbidity interact with colorectal cancer to increase mortality? A nationwide population-based cohort study. *Br. J. Cancer* 109(7): 2005–2013. doi: 10.1038/bjc.2013.541
55. **Eriksen MT, Wibe A, Norstein J et al** (2005) Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 7(1): 51–57. doi: 10.1111/j.1463-1318.2004.00700.x
56. **Faerden AE, Naimy N, Wiik P et al** (2005) Total mesorectal excision for rectal cancer: difference in outcome for low and high rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 48(12): 2224–2231. doi: 10.1007/s10350-005-0191-9
57. **Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH et al** (2007) A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg* 246(3): 481–8; discussion 488–90. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181485617
58. **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al** GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.

59. **Fick TE, Baeten CG, Meyenfeldt MF von et al** (1990) Recurrence and survival after abdominoperineal and low anterior resection for rectal cancer, without adjunctive therapy. *Eur J Surg Oncol* 16(2): 105–108
60. **Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH et al** (1991) Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *Journal of gastroenterology and hepatology* 6(4): 325–344
61. **Fielding LP, Stewart-Brown S, Dudley HA** (1978) Surgeon-related variables and the clinical trial. *Lancet* 2(8093): 778–779
62. **Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al** (2005) Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J. Clin. Oncol.* 23(24): 5644–5650. doi: 10.1200/JCO.2005.08.144
63. **Francini G, Petrioli R, Lorenzini L et al** (1994) Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 106(4): 899–906
64. **Gastrointestinal Tumor Study Group** (1985) Prolongation of the Disease-Free Interval in Surgically Treated Rectal Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 312(23): 1465–1472. doi: 10.1056/NEJM198506063122301
65. **Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R et al** (2003) Differences in colorectal cancer survival between European and US populations: the importance of sub-site and morphology. *Eur. J. Cancer* 39(15): 2214–2222
66. **Giacosa A, Franceschi S, La Vecchia C et al** (1999) Energy intake, overweight, physical exercise and colorectal cancer risk. *Eur. J. Cancer Prev.* 8 Suppl 1: S53-60
67. **Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB et al** (1995) Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann. Intern. Med.* 122(5): 327–334
68. **Glasgow SC, Bleier, Joshua I S, Burgart LJ et al** (2012) Meta-analysis of histopathological features of primary colorectal cancers that predict lymph node metastases. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 16(5): 1019–1028. doi: 10.1007/s11605-012-1827-4
69. **Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT et al** (1993) Mucinous carcinoma--just another colon cancer? *Dis. Colon Rectum* 36(1): 49–54
70. **Greene FL, Stewart AK, Norton HJ** (2002) A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Annals of surgery* 236(4): 416-21; discussion 421. doi: 10.1097/01.SLA.0000029243.59219.7E
71. **Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A et al** (2000) Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis. Colon Rectum* 43(3): 338–345
72. **Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ et al** (2010) Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J. Clin. Oncol.* 28(2): 256–263. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9194

73. **Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE et al** (2004) Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J. Clin. Oncol.* 22(10): 1785–1796. doi: 10.1200/JCO.2004.08.173
74. **Gunka I, Dostalík J, Martinek L et al** (2013) Impact of blood transfusions on survival and recurrence in colorectal cancer surgery. *Indian J Surg* 75(2): 94–101. doi: 10.1007/s12262-012-0427-6
75. **Hainsworth PJ, Egan MJ, Cunliffe WJ** (1997) Evaluation of a policy of total mesorectal excision for rectal and rectosigmoid cancers. *Br J Surg* 84(5): 652–656
76. **Hamilton W, Round A, Sharp D et al** (2005) Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br. J. Cancer* 93(4): 399–405. doi: 10.1038/sj.bjc.6602714
77. **Harris, G. J. C., Senagore AJ, Lavery IC et al** (2002) Factors affecting survival after palliative resection of colorectal carcinoma. *Colorectal Dis* 4(1): 31–35
78. **Hasegawa H, Ishii Y, Nishibori H et al** (2007) Short- and midterm outcomes of laparoscopic surgery compared for 131 patients with rectal and rectosigmoid cancer. *Surg Endosc* 21(6): 920–924. doi: 10.1007/s00464-006-9132-5
79. **Havenga K, Enker WE, Norstein J et al** (1999) Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *European Journal of Surgical Oncology* 25(4): 368–374
80. **Hawes RH, Wiersema MJ** (1993) Role of endoscopy in the staging of colorectal carcinoma. *Endoscopy* 25(1): 101–107. doi: 10.1055/s-2007-1009132
81. **Heald RJ, Husband EM, Ryall RD** (1982) The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69(10): 613–616
82. **Heald RJ, Karanjia ND** (1992) Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 16(5): 848–857
83. **Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD et al** (1998) Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 133(8): 894–899
84. **Heald RJ, Ryall RDH** (1986) Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *The Lancet* 327(8496): 1479–1482
85. **Hendren SK, O'Connor BI, Liu M et al** (2005) Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. *Annals of surgery* 242(2): 212–223
86. **Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D et al** (1995) Prognostic factors of rectum carcinoma--experience of the German Multicentre Study SGCRC. German Study Group Colo-Rectal Carcinoma. *Tumori* 81(3 Suppl): 60–64
87. **Hiddemann W, Bartram CR (eds)** (2009) *Die Onkologie. Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie; Teil 2: Solide Tumoren - Lymphome - Leukämien.* Springer Berlin
88. **Hildebrandt U, Feifel G** (1994) Endosonographic possibilities in the lower alimentary tract. *Baillière's clinical gastroenterology* 8(4): 635–650

89. **Hogan J, Burke JP, Samaha G et al** (2014) Overall survival is improved in mucinous adenocarcinoma of the colon. *Int J Colorectal Dis.* doi: 10.1007/s00384-013-1826-2
90. **Holm T, Johansson H, Cedermark B et al** (1997) Influence of hospital- and surgeon-related factors on outcome after treatment of rectal cancer with or without preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 84(5): 657–663
91. **Holm T, Johansson H, Rutqvist LE et al** (2001) Tumour location and the effects of preoperative radiotherapy in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 88(6): 839–843
92. **Holm T, Ljung A, Haggmark T et al** (2007) Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 94(2): 232–238. doi: 10.1002/bjs.5489
93. **Howlander N, Am Noone, Krapcho M et al** (2012) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/ (<http://seer.cancer.gov/csr/>), based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.
94. **Hüser N, Michalski CW, Erkan M et al** (2008) Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann. Surg.* 248(1): 52–60. doi: 10.1097/SLA.0b013e318176bf65
95. **Hyngstrom JR, Hu C, Xing Y et al** (2012) Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann. Surg. Oncol.* 19(9): 2814–2821. doi: 10.1245/s10434-012-2321-7
96. **Isbert C, Germer C** (2012) Bedeutung der Endoskopie und Endosonographie für das lokale Staging beim Rektumkarzinom (Impact of endoscopy and endosonography on local staging of rectal carcinoma). *Chirurg* 83(5): 430–438. doi: 10.1007/s00104-011-2203-8
97. **Jafarabadi MA, Mohammadi SM, Hajizadeh E et al** (2011) Does the prognosis of colorectal cancer vary with tumor site? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 4(4): 199–209
98. **Jatzko GR, Jagoditsch M, Lisborg PH et al** (1999) Long-term results of radical surgery for rectal cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival and local recurrence. *Eur J Surg Oncol* 25(3): 284–291. doi: 10.1053/ejso.1998.0643
99. **Jestin P, Nilsson J, Heurgren M et al** (2005) Emergency surgery for colonic cancer in a defined population. *Br J Surg* 92(1): 94–100. doi: 10.1002/bjs.4780
100. **Junginger T, Hermanek P** (2008) Probleme bei der Therapie des oberen Rektumkarzinoms (Problems in the treatment of upper rectal carcinoma). *Chirurg* 79(4): 327–339. doi: 10.1007/s00104-008-1467-0
101. **Junginger T, Hermanek P** (2008) Problems in the treatment of upper rectal carcinoma. *Der Chirurg* 79(4): 327–339
102. **Kang H, O'Connell JB, Maggard MA et al** (2005) A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis. Colon Rectum* 48(6): 1161–1168. doi: 10.1007/s10350-004-0932-1

103. **Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al** (2001) Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine* 345(9): 638–646. doi: 10.1056/NEJMoa010580
104. **Käser SA, Froelicher J, Li Q et al** (2014) Adenocarcinomas of the upper third of the rectum and the rectosigmoid junction seem to have similar prognosis as colon cancers even without radiotherapy, SAKK 40/87. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. doi: 10.1007/s00423-014-1243-1
105. **Kasperek MS, Hassan I, Cima RR et al** (2012) Long-term quality of life and sexual and urinary function after abdominoperineal resection for distal rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum* 55(2): 147–154. doi: 10.1097/DCR.0b013e31823d2606
106. **Kent AJ, Woolf D, McCue J et al** (2010) The use of symptoms to predict colorectal cancer site. Can we reduce the pressure on our endoscopy services? *Colorectal Dis* 12(2): 114–118. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01770.x
107. **Kim YS, Kim JH, Yoon SM et al** (2009) lymph node ratio as a prognostic factor in patients with stage III rectal cancer treated with total mesorectal excision followed by chemoradiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 74(3): 796–802. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.065
108. **Kipfmüller K, Guhl L, Kiehling C et al** (1993) Die präoperative Beurteilung der Infiltrationstiefe von Rectumtumoren durch Staging, Endosonographie und Magnetresonanztomographie. Eine prospektive Untersuchung (Preoperative assessment of depth of infiltration of rectal tumors by staging, endosonography and magnetic resonance tomography. A prospective study). *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 64(1): 43–47
109. **Ko CY, Chang JT, Chaudhry S et al** (2002) Are high-volume surgeons and hospitals the most important predictors of in-hospital outcome for colon cancer resection? *Surgery* 132(2): 268–273
110. **Kreis M (ed)** (2015) *Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms*, 2015th edn. Springer
111. **Kronberger L** (1994) Die geschichtliche Entwicklung der Sphinktererhaltung beim Rektumkarzinom. *European Surgery* 26(3): 124–126. doi: 10.1007/BF02620010
112. **Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al** (1991) Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 324(11): 709–715. doi: 10.1056/NEJM199103143241101
113. **Kwok SPY, Lau WY, Leung KL et al** (1996) Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 83(7): 969–972
114. **Kyllönen LE** (1987) Carcinoma of the colon in Finland. A nation-wide clinical study of cases from 1975. *Acta Chir Scand* 153(2): 123–131
115. **Lan Y, Chang S, Yang S et al** (2014) Comparison of clinicopathological characteristics and prognosis between early and late recurrence after curative surgery for colorectal cancer. *American journal of surgery* 207(6): 922–930. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.08.035

116. **Lange J, Mölle B, Girona J** (2006) *Chirurgische Proktologie*, 1st edn. Springer Berlin Heidelberg
117. **Law WL, Chu KW** (2002) Local recurrence following total mesorectal excision with double-stapling anastomosis for rectal cancers: analysis of risk factors. *World journal of surgery* 26(10): 1272–1276. doi: 10.1007/s00268-002-6560-9
118. **Law WL, Chu KW** (2004) Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 240(2): 260–268
119. **Lee JH, Kim SH, Jang HS et al** (2013) Preoperative elevation of carcinoembryonic antigen predicts poor tumor response and frequent distant recurrence for patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision: a multi-institutional analysis in an Asian population. *International Journal of Colorectal Disease* 28(4): 511–517. doi: 10.1007/s00384-012-1584-6
120. **Lee Y, Lee Y, Chuang J et al** (2013) Differences in Survival between Colon and Rectal Cancer from SEER Data. *PLoS ONE* 8(11): e78709. doi: 10.1371/journal.pone.0078709
121. **Lee YT** (1995) Local and regional recurrence of carcinoma of the colon and rectum: I. Tumour-host factors and adjuvant therapy. *Surgical oncology* 4(6): 283–293
122. **Lefebure B, Tuech JJ, Bridoux V et al** (2008) Evaluation of selective defunctioning stoma after low anterior resection for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 23(3): 283–288. doi: 10.1007/s00384-007-0380-1
123. **Leitlinienprogramm Onkologie** (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
124. **Leitlinienprogramm Onkologie** (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [Stand: 08.2014]
125. **Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A et al** (2008) Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. *Ann. Surg. Oncol.* 15(5): 1429–1439. doi: 10.1245/s10434-007-9757-1
126. **Leufkens AM, van den Bosch, Maurice A A J, van Leeuwen, Maarten S et al** (2011) Diagnostic accuracy of computed tomography for colon cancer staging: a systematic review. *Scand. J. Gastroenterol.* 46(7-8): 887–894. doi: 10.3109/00365521.2011.574732
127. **Li M, Li JY, Zhao AL et al** (2007) Colorectal cancer or colon and rectal cancer? Clinicopathological comparison between colonic and rectal carcinomas. *Oncology* 73(1-2): 52–57. doi: 10.1159/000120628
128. **Liang J, Wan D, Pan Z et al** (2004) [Multivariate regression analysis of recurrence following curative surgery for colorectal cancer]. *Ai zheng = Chinese journal of cancer* 23(5): 564–567
129. **Loeweneck H, Lanz Tv, Wachsmuth W et al** (2014) *Bauch (Praktische Anatomie)*, 2004th edn. Springer

130. **Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR et al** (1998) Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 124(4): 612-7; discussion 617-8. doi: 10.1067/msy.1998.91361
131. **Mackay SG, Pager CK, Joseph D et al** (2003) Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *Br J Surg* 90(3): 346-350. doi: 10.1002/bjs.4042
132. **Majek O, Gondos A, Jansen L et al** (2012) Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *Br. J. Cancer* 106(11): 1875-1880. doi: 10.1038/bjc.2012.189
133. **Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT** (1999) How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am. J. Gastroenterol.* 94(10): 3039-3045. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01454.x
134. **Martínez ME, Heddens D, Earnest DL et al** (1999) Physical activity, body mass index, and prostaglandin E2 levels in rectal mucosa. *J. Natl. Cancer Inst.* 91(11): 950-953
135. **Massa M, Corradini G, Bucchianeri R et al** (1995) Il trattamento chirurgico d'urgenza del cancro del colon (Emergency surgical treatment in cancer of the colon). *Ann Ital Chir* 66(4): 467-471
136. **Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J et al** (2007) Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 246(2): 207-214. doi: 10.1097/SLA.0b013e3180603024
137. **Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M et al** (2004) Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 6(6): 462-469. doi: 10.1111/j.1463-1318.2004.00657.x
138. **McArdle CS, Hole D** (1991) Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 302(6791): 1501-1505
139. **McCall JL, Cox MR, Wattchow DA** (1995) Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease* 10(3): 126-132
140. **McDermott FT, Hughes ES, Pihl E et al** (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(12): 850-855
141. **Mella J, Biffin A, Radcliffe AG et al** (1997) Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit. *Br J Surg* 84(12): 1731-1736
142. **Merkel S, Wein A, Günther K et al** (2001) High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer* 92(6): 1435-1443
143. **Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T et al** (1991) Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. *Ann. Surg.* 214(1): 11-18
144. **Michelassi F, Block GE, Vannucci L et al** (1988) A 5- to 21-year follow-up and analysis of 250 patients with rectal adenocarcinoma. *Annals of surgery* 208(3): 379-389

145. **Michelassi F, Vannucci L, Ayala JJ et al** (1990) Local recurrence after curative resection of colorectal adenocarcinoma. *Surgery* 108(4): 787-92; discussion 792-3
146. **Miles WE** (1971) A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908). *CA Cancer J Clin* 21(6): 361–364
147. **Minsky BD, Mies C, Rich TA et al** (1989) Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 17(2): 311–318
148. **Moertel CG, O'Fallon JR, Go VLW et al** (1986) The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging, and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 58(3): 603–610
149. **Montedori A, Cirocchi R, Farinella E et al** (2010) Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*(5): CD006878. doi: 10.1002/14651858.CD006878.pub2
150. **Moore HG, Riedel E, Minsky BD et al** (2003) Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Annals of surgical oncology* 10(1): 80–85
151. **Moore JS, Cataldo PA, Osler T et al** (2008) Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal masses. *Dis. Colon Rectum* 51(7): 1026-30; discussion 1030-1. doi: 10.1007/s10350-008-9337-x
152. **Moutinho-Ribeiro M, de Sousa, J P** (1993) 81 cancros da junção recto-sigmoideia. Neoplasias cólicas ou rectais? (81 cancers of the rectosigmoid junction. Colonic or rectal neoplasms?). *Acta Med Port* 6(10): 443–447
153. **Müller M** (2007) *Chirurgie für Studium und Praxis - 2008/09, 9., Aufl. Medizinische Vlg- u. Inform.-Dienste*
154. **Najararian MM, Belzer GE, Cogbill TH et al** (2004) Determination of the peritoneal reflection using intraoperative proctoscopy. *Diseases of the colon and rectum* 47(12): 2080–2085. doi: 10.1007/s10350-004-0740-7
155. **Nash GM, Weiss A, Dasgupta R et al** (2010) Close distal margin and rectal cancer recurrence after sphincter-preserving rectal resection. *Diseases of the colon and rectum* 53(10): 1365–1373. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181f052d4
156. **Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al** (2001) Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *Journal of the National Cancer Institute* 93(8): 583–596
157. **Netter FH** (2006) *Atlas der Anatomie des Menschen, 3., überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart*
158. **Nielsen MB, Pedersen JF, Christiansen J** (1993) Rectal endosonography in the evaluation of stenotic rectal tumors. *Diseases of the colon and rectum* 36(3): 275–279
159. **Ning Y, Wang L, Giovannucci EL** (2010) A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev* 11(1): 19–30. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00613.x
160. **Nivatvongs S, Stern HS, Fryd DS** (1981) The length of the anal canal. *Diseases of the colon and rectum* 24(8): 600–601

161. **Nomura A, Hankin J, Henderson B et al** (2007) Dietary fiber and colorectal cancer risk: the multiethnic cohort study. *Cancer Causes and Control* 18(7): 753–764
162. **Numata M, Shiozawa M, Watanabe T et al** (2012) The clinicopathological features of colorectal mucinous adenocarcinoma and a therapeutic strategy for the disease. *World J Surg Oncol* 10: 109. doi: 10.1186/1477-7819-10-109
163. **Nymann T, Jess P, Christiansen J** (1995) Rate and treatment of pelvic recurrence after abdominoperineal resection and low anterior resection for rectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 38(8): 799–802
164. **Obrand DI, Gordon PH** (1997) Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. *Dis. Colon Rectum* 40(1): 15–24
165. **O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ et al** (1997) Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 15(1): 246–250
166. **Odone V, Chang L, Caces J et al** (1982) The natural history of colorectal carcinoma in adolescents. *Cancer* 49(8): 1716–1720
167. **Ostenfeld EB, Nørgaard M, Thomsen RW et al** (2013) Comorbidity and survival of Danish patients with colon and rectal cancer from 2000-2011: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol* 5(Suppl 1): 65–74. doi: 10.2147/CLEP.S47154
168. **Ouchi K, Sugawara T, Ono H et al** (1996) Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer* 78(11): 2313–2317
169. **Påhlman L, Glimelius B** (1984) Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. *Acta Chir Scand* 150(4): 331–335
170. **Panjari M, Bell RJ, Burney S et al** (2012) Sexual function, incontinence, and wellbeing in women after rectal cancer--a review of the evidence. *The journal of sexual medicine* 9(11): 2749–2758. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02894.x
171. **Panzuto F, Chiriatti A, Bevilacqua S et al** (2003) Symptom-based approach to colorectal cancer: survey of primary care physicians in Italy. *Dig Liver Dis* 35(12): 869–875
172. **Papadopoulos VN, Michalopoulos A, Netta S et al** (2004) Prognostic significance of mucinous component in colorectal carcinoma. *Tech Coloproctol* 8 Suppl 1: s123-5. doi: 10.1007/s10151-004-0131-z
173. **Park IJ, Choi G, Lim KH et al** (2008) Different patterns of lymphatic spread of sigmoid, rectosigmoid, and rectal cancers. *Ann. Surg. Oncol.* 15(12): 3478–3483. doi: 10.1245/s10434-008-0158-x
174. **Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA et al** (2005) Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 92(2): 211–216. doi: 10.1002/bjs.4806
175. **Peeters, Koen C M J, Marijnen, Corrie A M, Nagtegaal ID et al** (2007) The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann. Surg.* 246(5): 693–701. doi: 10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce

176. **Peters U, Sinha R, Chatterjee N et al** (2003) Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 361(9368): 1491–1495. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13173-X
177. **Phillips RK, Hittinger R, Blesovsky L et al** (1984) Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer: I. The overall picture. *Br J Surg* 71(1): 12–16
178. **Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH et al** (1984) Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 53(6): 1354–1362
179. **Ponz Leon M de, Marino M, Benatti P et al** (2004) Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry. *Ann. Oncol.* 15(6): 940–946
180. **Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW et al** (1998) Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann. Surg.* 227(2): 157–167
181. **Powell, A G M T, Wallace R, McKee RF et al** (2012) The relationship between tumour site, clinicopathological characteristics and cancer-specific survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 14(12): 1493–1499. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03048.x
182. **Ptok H, Marusch F, Meyer F et al** (2007) Oncological outcome of local vs radical resection of low-risk pT1 rectal cancer. *Arch Surg* 142(7): 649-55; discussion 656. doi: 10.1001/archsurg.142.7.649
183. **Puli SR, Reddy, Jyotsna B K, Bechtold ML et al** (2009) Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Annals of surgical oncology* 16(5): 1255–1265. doi: 10.1245/s10434-009-0337-4
184. **Reiter W, Stieber P, Reuter C et al** (2000) Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 20(6D): 5195–5198
185. **Ren J, Zhou Z, Wan D et al** (2006) [Univariate and multivariate regression analyses of recurrence and metastasis of colon cancer after radical resection]. *Aizheng = Chinese journal of cancer* 25(5): 591–595
186. **Rich T, Gunderson LL, Lew R et al** (1983) Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 52(7): 1317–1329
187. **Robsahm TE, Aagnes B, Hjartåker A et al** (2013) Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur. J. Cancer Prev.* 22(6): 492–505. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328360f434
188. **Rosenberg R, Maak M, Schuster T et al** (2010) Does a rectal cancer of the upper third behave more like a colon or a rectal cancer? *Dis. Colon Rectum* 53(5): 761–770. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181cdb25a
189. **Runkel NS, Hinz U, Lehnert T et al** (1998) Improved outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg* 85(9): 1260–1265
190. **Russo A, Franceschi S, La Vecchia C et al** (1998) Body size and colorectal-cancer risk. *Int. J. Cancer* 78(2): 161–165
191. **Rutkowski A, Bujko K, Nowacki MP et al** (2008) Distal bowel surgical margin shorter than 1 cm after preoperative radiation for rectal cancer: is it

- safe? *Annals of surgical oncology* 15(11): 3124–3131. doi: 10.1245/s10434-008-0125-6
192. **Salerno G, Sinnatamby C, Branagan G et al** (2006) Defining the rectum: surgically, radiologically and anatomically. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 8 Suppl 3: 5–9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2006.01062.x
 193. **Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD et al** (2001) A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N. Engl. J. Med.* 345(15): 1091–1097. doi: 10.1056/NEJMoa010957
 194. **Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al** (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 351(17): 1731–1740. doi: 10.1056/NEJMoa040694
 195. **Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W** (2003) Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 29(3): 239–243. doi: 10.1053/ejso.2002.1416
 196. **Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D et al** (2008) [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]. *Z Gastroenterol* 46(8): 799–840. doi: 10.1055/s-2008-1027726
 197. **Schoellhammer HF, Gregorian AC, Sarkisyan GG et al** (2008) How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer? *American journal of surgery* 196(6): 904-8; discussion 908. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.08.005
 198. **Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al** (2009) Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 373(9666): 811–820. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0
 199. **Sengupta S, Tjandra JJ** (2001) Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis. Colon Rectum* 44(9): 1345–1361
 200. **Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T et al** (1991) A prospective clinicopathologic study of venous invasion in colorectal cancer. *American journal of surgery* 162(3): 216–222
 201. **Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T** (1993) Prognostic evaluation of perineural invasion in rectal cancer. *The American Journal of Surgery* 165(2): 233–237
 202. **Smith NJ, Bees N, Barbachano Y et al** (2007) Preoperative computed tomography staging of nonmetastatic colon cancer predicts outcome: implications for clinical trials. *Br. J. Cancer* 96(7): 1030–1036. doi: 10.1038/sj.bjc.6603646
 203. **Smothers L, Hynan L, Fleming J et al** (2003) Emergency surgery for colon carcinoma. *Dis. Colon Rectum* 46(1): 24–30. doi: 10.1097/01.DCR.0000044719.17980.4C
 204. **Steup WH, Moriya Y, van de Velde, C J H** (2002) Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 38(7): 911–918

205. **Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG** (2009) The accordion severity grading system of surgical complications. *Ann. Surg.* 250(2): 177–186. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181afde41
206. **Suttie SA, Shaikh I, Mullen R et al** (2011) Outcome of right- and left-sided colonic and rectal cancer following surgical resection. *Colorectal Dis* 13(8): 884–889. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02356.x
207. **Takahashi TMD, Kato TMD, Kodaira SMD et al** (1996) Prognostic Factors of Colorectal Cancer: Results of Multivariate Analysis of Curative Resection Cases With or Without Adjuvant Chemotherapy. [Article]. *American Journal of Clinical Oncology* 19(4): 408–415
208. **Takeshi Tominaga, Takashi Sakabe, Yasuo Koyama et al** (1996) Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only: Five-year follow-up report. *Cancer* 78(3): 403–408. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960801)78:3<403:AID-CNCR4>3.0.CO;2-K
209. **Tan WP, Talbott VA, Leong QQ et al** (2013) American Society of Anesthesiologists class and Charlson's comorbidity index as predictors of postoperative colorectal anastomotic leak: a single-institution experience. *J. Surg. Res.* 184(1): 115–119. doi: 10.1016/j.jss.2013.05.039
210. **Thomschke D, Kyau-Ummen B, Halbfuß HJ** (2002) Lokalrezidiv- und Überlebensraten nach Rektumkarzinomoperationen und multimodaler Therapie. *Der Chirurg* 73(3): 245–254
211. **Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y et al** (2004) Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 127(2): 385–394
212. **Ueno M, Oya M, Azekura K et al** (2005) Incidence and prognostic significance of lateral lymph node metastasis in patients with advanced low rectal cancer. *The British journal of surgery* 92(6): 756–763. doi: 10.1002/bjs.4975
213. **UICC, TNM Classification of Malignant Tumours.** 6th Edition ed, ed. L.H. Sobin and C. Wittekind. 2002, New York: John Wiley & Sons.
214. **Umpleby HC, Ranson DL, Williamson RCN** (1985) Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 72(9): 715–718
215. **Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P et al** (2012) Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Pathol.* 65(5): 381–388. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200340
216. **Vernava AM, Moran M, Rothenberger DA et al** (1992) A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surgery, gynecology & obstetrics* 175(4): 333–336
217. **Vignali A, Fazio VW, Lavery IC et al** (1997) Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *Journal of the American College of Surgeons* 185(2): 105–113
218. **Vignati P, Welch JP, Cohen JL** (1994) Endoscopic localization of colon cancers. *Surg Endosc* 8(9): 1085–1087
219. **Wakai K, Date C, Fukui M et al** (2007) Dietary Fiber and Risk of Colorectal Cancer in the Japan Collaborative Cohort Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 16(4): 668–675. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0664

220. **Williams NS** (1984) The rationale for preservation of the anal sphincter in patients with low rectal cancer. *Br J Surg* 71(8): 575–581
221. **Willis S, Stumpf M** (2004) Leakages after surgery of the lower gastrointestinal tract. *Der Chirurg* 75(11): 1071–1078. doi: 10.1007/s00104-004-0895-8
222. **Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al** (1997) Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 112(2): 594–642
223. **Winde G, Nottberg H, Keller R et al** (1996) Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis. Colon Rectum* 39(9): 969–976
224. **Wittekind C, Meyer H (eds)** (2010) TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH
225. **Wolmark N, Fisher B** (1986) An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphincter-saving resection in Dukes' B and C rectal carcinoma. A report of the NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Ann. Surg.* 204(4): 480–489
226. **Wolmark N, Fisher B, Wieand HS et al** (1984) The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann. Surg.* 199(4): 375–382
227. **Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE et al** (1983) The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann. Surg.* 198(6): 743–752
228. **You YN, Baxter NN, Stewart A et al** (2007) Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann. Surg.* 245(5): 726–733. doi: 10.1097/01.sla.0000252590.95116.4f
229. **Yuan Y, Li M, Hu H et al** (2013) Prognostic and survival analysis of 837 Chinese colorectal cancer patients. *World J. Gastroenterol.* 19(17): 2650–2659. doi: 10.3748/wjg.v19.i17.2650
230. **Yun HR, Lee LJ, Park JH et al** (2008) Local recurrence after curative resection in patients with colon and rectal cancers. *International Journal of Colorectal Disease* 23(11): 1081–1087. doi: 10.1007/s00384-008-0530-0
231. **Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R et al** (1998) Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann. Surg.* 227(6): 800–811
232. **Zdravkovic D, Bilanovic D, Randjelovic T et al** (2011) Allogeneic blood transfusion in patients in Dukes B stage of colorectal cancer. *Med Oncol.* 2010 Feb 12.
233. **Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR et al** (1996) CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. *Radiology* 200(2): 443–451. doi: 10.1148/radiology.200.2.8685340

234. **Zhou X, Sun T, Xie H et al** (2015) Extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of the short-term outcome. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 17(6): 474–481. doi: 10.1111/codi.12921
235. **Ziegler H, Stabenow R, Hollecsek B et al** Krebs im Saarland: Atlas der Inzidenz und Mortalität 1997 – 2006 Bericht für die Jahre 2004 - 2006. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de>

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie unter Betreuung von Herrn PD Dr. med. Andreas Kirschniak (Oberarzt, Leiter AG Chirurgische Technologie & Training, Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. Andreas Kirschniak, Herrn Dr. med. Claudius Falch (Facharzt, Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie) und Herrn Prof. Dr. Björn Brücher (ehem. Oberarzt, Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie).

Die Erhebung und Archivierung der Daten wurde von mir nach Einweisung durch Herrn Dr. med. Claudius Falch eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie in Kooperation mit Herrn Dr. med. Claudius Falch. Die im Manuskript enthaltenen Grafiken wurden von mir erstellt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Dabei wurden Anregungen und Änderungswünsche von Herrn PD Dr. med. Andreas Kirschniak und Herrn Dr. med. Claudius Falch umgesetzt.

Leinfelden, den 16.01.2017

Danksagungen

Vielen Dank an Herrn PD Dr. med. Andreas Kirschniak für die freundliche Übernahme meiner Promotionsarbeit, die unkomplizierte, kompetente und nette Betreuung.

Vielen Dank an Herrn Dr. med. Claudius Falch für die unschätzbare Betreuung und zahllosen Stunden, die er in meine Arbeit gesteckt hat. Danke für die aufbauenden Worte, unermüdlichen Korrekturen und Anregungen, für die guten Ideen und die stets kompetente fachlich Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium und diese Arbeit erst ermöglicht haben und mich stets in allem unterstützt haben. Vielen Dank meiner Schwester Sonja, die mir immer mit ihrem Rat zur Seite gestanden hat und mich immer wieder aufbaut, wenn die Dinge mal wieder nicht so laufen, wie man sich das wünscht.

Vielen Dank an Hendrik Niederbracht für die moralische Unterstützung und die vielen netten Worte in den letzten Jahren.