

Aus der
Chirurgischen Klinik und Hochschulambulanz I
Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Chirurgische Therapie des kolorektalen Karzinomrezidivs
-
Postoperative Komplikationen, onkologische Ergebnisse und Lebensqualität

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Monika Ciurea

aus Bukarest

Gutachter/in: 1. Priv.- Doz. Dr. med. M. Kruschewski
 2. Priv.- Doz. Dr. med. A. Schmittel
 3. Priv.- Doz. Dr. med. P. Schneider

Datum der Promotion: 18.11.2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1.	Das kolorektale Karzinom	4
1.1.1.	Epidemiologie	4
1.1.2.	Ätiologie und Risikofaktoren	5
1.1.3.	Karzinogenese	7
1.1.4.	Klinik des kolorektalen Karzinoms	11
1.1.5.	Chirurgische Therapie	12
1.1.6.	Adjuvante Therapie	14
1.1.7.	Neoadjuvante Therapie	16
1.1.8.	Prognose des CRC	20
1.2.	Das kolorektale Karzinomrezidiv	22
1.2.1.	Häufigkeit und Diagnostik des Lokalrezidives	22
1.2.2.	Therapie des Lokalrezidives	23
1.2.3.	Komplikationen, Prognose des Lokalrezidives und Lebensqualität	25
1.3.	Fragestellung	26
2.	Krankengut und Methoden	27
2.1.	Erhebung der Patientendaten	27
2.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	30
2.3.	Diagnostik und Operationsmethoden der Rezidive	30
2.4.	Auswertung der Tumordaten des Primärtumors und der Rezidive	33
3.	Ergebnisse	34
3.1.	Patientenkollektiv	34
3.2.	Charakterisierung der Primärtumoren	34
3.3.	Rezidive und präoperative Diagnostik	38
3.4.	Charakterisierung der Rezidive	40
3.4.1.	Lokalisation der Rezidive	40
3.4.2.	Operative Verfahren der Rezidive	41
3.5.	Postoperative Komplikationen	46
3.6.	Langzeitergebnisse	48
3.6.1.	Re-Rezidivfreies Überleben	48
3.6.2.	Gesamtüberleben	49
3.6.3.	Todesursachen	54
3.7.	Lebensqualität	56
3.7.1.	Patienten ohne Stoma (n=5)	62
3.7.2.	Patienten mit Stoma (n=3)	63
4.	Diskussion	65
4.1.	Diskussion der eigenen Ergebnisse	66
4.1.1.	Patientengut und Operationen	66
4.1.2.	Komplikationen	72
4.1.3.	Onkologische Langzeitergebnisse	72
4.1.4.	Lebensqualität	73
5.	Zusammenfassung	78
6.	Literaturverzeichnis	80
7.	Abkürzungsverzeichnis	93
8.	Anhang	95
9.	Danksagungen	98
10.	Lebenslauf	99

1. EINLEITUNG

1.1. Das kolorektale Karzinom

1.1.1. Epidemiologie

In den westlichen Industrienationen stellt das kolorektale Karzinom (CRC) bezogen auf beide Geschlechter die häufigste maligne Erkrankung dar. In Deutschland ist das CRC die zweithäufigste Krebserkrankung nach dem Prostatakarzinom beim Mann bzw. Mammakarzinom der Frau. Die Prävalenz in Deutschland beträgt circa eine halbe Million. Die Inzidenz umfasst hierzulande etwa 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr und wird weltweit auf eine Million pro Jahr geschätzt. Die Inzidenzen sind in den verschiedenen Ländern sehr unterschiedlich. In der japanischen Bevölkerung, Australien und Nordamerika sind die Inzidenzraten sehr hoch, wohingegen sie in Teilen von Afrika, Indien, Israel und Südamerika bis zu 60fach geringer sind. Die Inzidenz steigt in Europa an und hat sich innerhalb von 20 Jahren verdoppelt [1]. Ursächlich hierfür sind Lebens- und Ernährungsgewohnheiten. In Deutschland beträgt die Inzidenzrate bei beiden Geschlechtern insgesamt je etwa 81/100 000 pro Jahr, die Letalität nimmt allerdings reziprok stetig ab und liegt derzeit bei 34,0 für die Männer und 36,4 für Frauen (Krebsregister in Deutschland, Saarbrücken 2004, <http://www.krebsregister.saarland.de/>).

Das Lebenszeitrisiko für die Bewohner der westlichen Industrienationen, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, beträgt ca. 6%, bzw. das Risiko, daran zu versterben, 2,5-3%. Ein Drittel der Patienten verstirbt innerhalb von fünf Jahren an den Folgen des Tumorleidens.

Das kolorektale Karzinom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, nur 5% treten vor dem 40. Lebensjahr auf. Vereinzelt finden sich aber auch Fälle, die bereits vor dem 30. Lebensjahr erkranken. Der Erkrankungsgipfel liegt um das 65. Lebensjahr, wobei sich das Karzinomrisiko ab dem 45. Lebensjahr etwa alle 10 Jahre verdoppelt [2].

Männer haben insgesamt ein höheres Risiko als Frauen an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken; dies betrifft vor allem das Rektumkarzinom mit einem Verhältnis von 60:40 (m:w) [3].

1.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Bezüglich der Ätiologie des kolorektalen Karzinoms lassen sich drei verschiedene Gruppen unterscheiden. Etwa 10% der kolorektalen Karzinome entstehen im Rahmen definierter hereditärer Krebs syndrome (hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom, HNPCC; Polyposissyndrome), 5% entstehen auf dem Boden von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) [1, 4, 5]. Der größte Teil der Fälle (85%) aber zählt zu den sporadischen kolorektalen Karzinomen, bei denen keine Keimbahnmutation, sondern eine Mutation von verschiedenen Genen im Tumorgewebe vorliegt. Bei diesen Patienten sind umweltbedingte Faktoren wie die Ernährung mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Entstehung beteiligt. Für diese Annahme spricht u.a. die Tatsache, dass sich das Erkrankungsrisiko von Immigranten dem Risiko des Einwanderungslandes angleicht [2, 6-8]. Durch die erhebliche Latenz zwischen dem Wirksamwerden von Risikofaktoren und der klinisch manifesten Erkrankung erklärt sich der späte Altersgipfel des kolorektalen Karzinoms [2]. Bei diesem sog. sporadischen kolorektalen Karzinom spielen auch genetische Faktoren eine Rolle. Dies zeigt sich an einem 2- bis 3fach erhöhtem Risiko für Verwandte ersten Grades. Das Risiko steigt auf das 3- bis 4fache, wenn bei dem Verwandten das kolorektale Karzinom vor dem 45. Lebensjahr aufgetreten und/oder mehr als ein Verwandter ersten Grades von einem kolorektalen Karzinom betroffen ist (Tabelle 1).

Zu den häufigsten Formen des hereditären kolorektalen Karzinoms gehören das HNPCC (ca. 8-9% aller kolorektalen Karzinome) und die familiäre adenomatöse Polypose (FAP, ca. 1% aller kolorektalen Karzinome). Wesentlich seltener sind die hamatösen Polyposissyndrome, wie das Peutz-Jeghers-Syndrom, die familiäre juvenile Polyposis und das Cowden-Syndrom, die ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms aufweisen (Tabelle 2) [9]. Im Gegensatz zu den sporadischen kolorektalen Karzinomen ist die molekularbiologische Diagnostik bei den genannten hereditären kolorektalen Karzinomsyndromen klinisch relevant.

Aufgrund fehlender phänotypischer Stigmata, wie etwa der Polypenmassen bei der FAP, ist die Differenzierung des HNPCC von anderen sporadischen kolorektalen Karzinomen oft schwierig. Dies führte zur Formulierung der sog. Amsterdam-Kriterien durch die ICG-HNPCC (International Collaborative Group on HNPCC), die durch die aktuell gültigen Amsterdam-II-Kriterien erweitert wurden. Um eine möglichst komplette Erfassung von Risikopatienten zu gewährleisten, wurden die Bethesda-Kriterien definiert, die neben familiärenanamnestischen Befunden auch individuelle Merkmale wie Patientenalter und

Tumorhistologie beinhaltet. Das Vorliegen von Bethesda-Kriterien erlaubt allerdings nicht - wie die Amsterdam-Kriterien - die klinische Diagnose eines HNPCC.

Sporadisches kolorektales Karzinom (85%)

- Nichtgenetische Faktoren
 - Diät: fettfreie, proteinreiche, fleischfreie, ballaststoffarme Ernährung, kalziumarme Ernährung, andere Nahrungsbestandteile
 - Alkoholkonsum
 - Mangelnde körperliche Aktivität
 - Übergewicht
 - Rauchen
 - Z. n. Bestrahlung
 - Berufliche Exposition (z.B. Asbestexposition)
 - Cholezystolithiasis, Z.n. Cholezystektomie
 - Z. n. Magenresektion
 - Z. n. Ureterostomie
 - Hormonelle Faktoren: Kinderlosigkeit, späte erste Geburt, frühe Menopause
- Genetische Faktoren
 - Verwandte ersten Grades mit kolorektalem Karzinom/Adenom (etwa 15%)
- Frühere Krebserkrankungen
 - Z. n. kolorektalem Karzinom
 - Z. n. Dünndarm-, Endometrium-, Mamma-, Ovarialkarzinom

Kolorektales Karzinom bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (1-5%)

- Colitis ulcerosa
- M. Crohn

Kolorektales Karzinom bei hereditären Krebsyndromen (10%) (siehe Tabelle 2)

- Polyposissyndrome (1%)
- HNPCC
- Andere familiär gehäufte kolorektale Karzinome (Gardner-, Turcot-Syndrom)

Tabelle 1: Ätiologie und Risikofaktoren des kolorektalen Karzinoms [2, 10].

	<i>Kolon- polypen</i>	<i>Extrakolische Manifestationen</i>	<i>Kolorektale Karzinome</i>	<i>Anteil an allen kolorektalen Karzinomen</i>
Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	>100	Dünndarmadenome und -karzinome, Magenadenome/-karzinome Schilddrüsenkarzinome	>70%	0,50%
Gardner-Syndrom	>100	Epidermoidzysten, Desmoidtumoren, Osteome, Fibrome	?	< 0,5%
Turcot-Syndrom	>100	Hirntumoren	ca. 40%	< 0,5%
Peutz-Jeghers-Syndrom	1 bis > 100	(Medulloblastom, Glioblastom)	?	< 0,5%
Familiäre juvenile Polyposis	50-200	Angeborene Herzfehler, Hydrozephalus, Malrotation der Eingeweide	?	< 0,5%
Familiäres (hereditäres) nichtpolypöses kolorektales Krebsyndrom (HNPCC) (Lynch-Syndrom I+II)	1-10	Endometrium-, Magen-, Gallengang-, Dünndarm-, und Transitionalzellkarzinome (gilt für Lynch-II-, nicht für Lynch-I-Syndrom)	?	< 0,5%

Tabelle 2: Anteil hereditärer kolorektaler Karzinome (modifiziert nach Mendelsohn et al. 2001) [11].

1.1.3. Karzinogenese

Die Vorstufe des kolorektalen Karzinoms ist das Adenom der Dickdarmschleimhaut. Das Adenom ist eine Proliferation des Mukosaepithels mit geringerer Differenzierung gegenüber normalen Mukosazellen, Strukturveränderung der Drüsen und in der Regel exophytischem Wachstum [1]. Unter dieser so genannten „Adenom-/Dysplasie-Karzinom-Sequenz“ versteht man eine regelhafte Abfolge der Veränderungen von normaler Schleimhaut über eine niedriggradige Dysplasie und hochgradige Dysplasie bis hin zum invasiven Karzinom [2, 12]. Histologische Kennzeichen der Dysplasie sind die zelluläre Atypie, Ausreifungsstörung des Epithels und Veränderungen der Epithelarchitektur [13].

Nach der derzeitigen WHO-Klassifikation werden low-grade intraepitheliale Neoplasien (früher geringgradige Dysplasie), high-grade intraepitheliale oder intramuköse Neoplasien (früher hochgradige Dysplasie oder Carcinoma in situ) und das Karzinom (epitheliale

Neoplasie) voneinander unterschieden [14]. Karzinome werden je nach histologischen Typ in Adenokarzinome (85-90%), muzinöse Adenokarzinome (5-10%) und seltene Karzinome wie Siegelringzellkarzinome, kleinzelliges Karzinom, Plattenepithelkarzinom, adenosquamöses, medulläres oder undifferenziertes Karzinom klassifiziert [14, 15]. Nach histologischem Aufbau des Wachstum unterscheidet man tubuläre (50-72%), tubulovillöse (22-30%) und villöse Adenome (5,5-15%) [2]. Allerdings wird nur ein geringer Anteil der Adenome zu einem kolorektalen Karzinom. Die Zeit von der Entdeckung eines Adenoms bis zum Auftreten eines Karzinoms im Adenom kann bis zu 15-20 Jahre betragen. Es wird geschätzt, dass ein Adenom mit einem Durchmesser > 1 cm mit einer Wahrscheinlichkeit von 15% innerhalb von 10 Jahren sich zu einem Karzinom entwickelt [1].

Die molekulare Entwicklung der Adenom-Karzinom-Sequenz ist - zumindest im Prinzip - definiert. Nach aktuellem Wissensstand geht man von zwei verschiedenen Grundmechanismen aus, wobei es bei beiden Typen hereditäre und sporadische Formen gibt [16-18].

Der erste Mechanismus wird als „gatekeeper pathway“ bezeichnet und beschreibt die Akkumulation von Mutationen von Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen, sowie einer Veränderung epigenetischer Regulationsmechanismen der Genexpression (z.B. DNA-Methylierung) [19, 20]. Tumorsuppressorgene kodieren Proteine, die den Zellzyklus kontrollieren und Apoptose induzieren können und somit das Mutationsrisiko verringern.

Der wichtigste Schritt in der Pathogenese dieses Mechanismus ist eine somatische Mutation und/oder der Verlust der Heterozygotie (loss of heterozygosity, LOH) auf Chromosom 5 im Bereich des APC-Gens, das hierdurch inaktiviert wird (Nonsense-Mutationen und kleine Deletionen) [1]. Als Ursachen für die Mutationen können epigenetische Ereignisse der Genexpression infolge von Karzinogenen sein, wie Rauchen, heterozyklische Amine sowie Folsäuremangel oder verminderte Methioninzufuhr, ebenso wie hoher Alkoholkonsum mit veränderter Methylierung (DNA-Methylierung) [2, 21].

Im weiteren Verlauf kann es zu einer Mutation von k-ras auf Chromosom 12q kommen, gefolgt von weiteren genetischen Veränderungen wie einer Mutation im TGF- β -II-Rezeptor und Loss of heterozygosity (LOH) von Chromosom 18q mit Inaktivierung der Tumorsuppressorgene DCC, DPC4, SMAD2 [22-25]. Außerdem findet sich eine Überexpression oder Amplifikation von multiplen anderen Protoonkogenen (z.B. c-myc, c-neu, c-erb, c-src, c-yes, fyn, lck, c-myb) [26].

Der Übergang vom späten Adenom in das manifeste Karzinom wird wahrscheinlich erst ermöglicht durch die LOH von Chromosom 17q und eine Mutation von p53 [1, 22]. Etwa

85% der sporadischen kolorektalen Karzinome entstehen über den „gatekeeper pathway“. Prototyp der erblichen Variante dieses Modells ist die familiäre adenomatöse Polypose (FAP), der eine Keimbahnmutation des APC-Gens zugrunde liegt.

Abbildung 1 gibt eine Übersicht über die somatischen Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen beim sporadischen kolorektalen Karzinom [1, 22-24, 27-29].

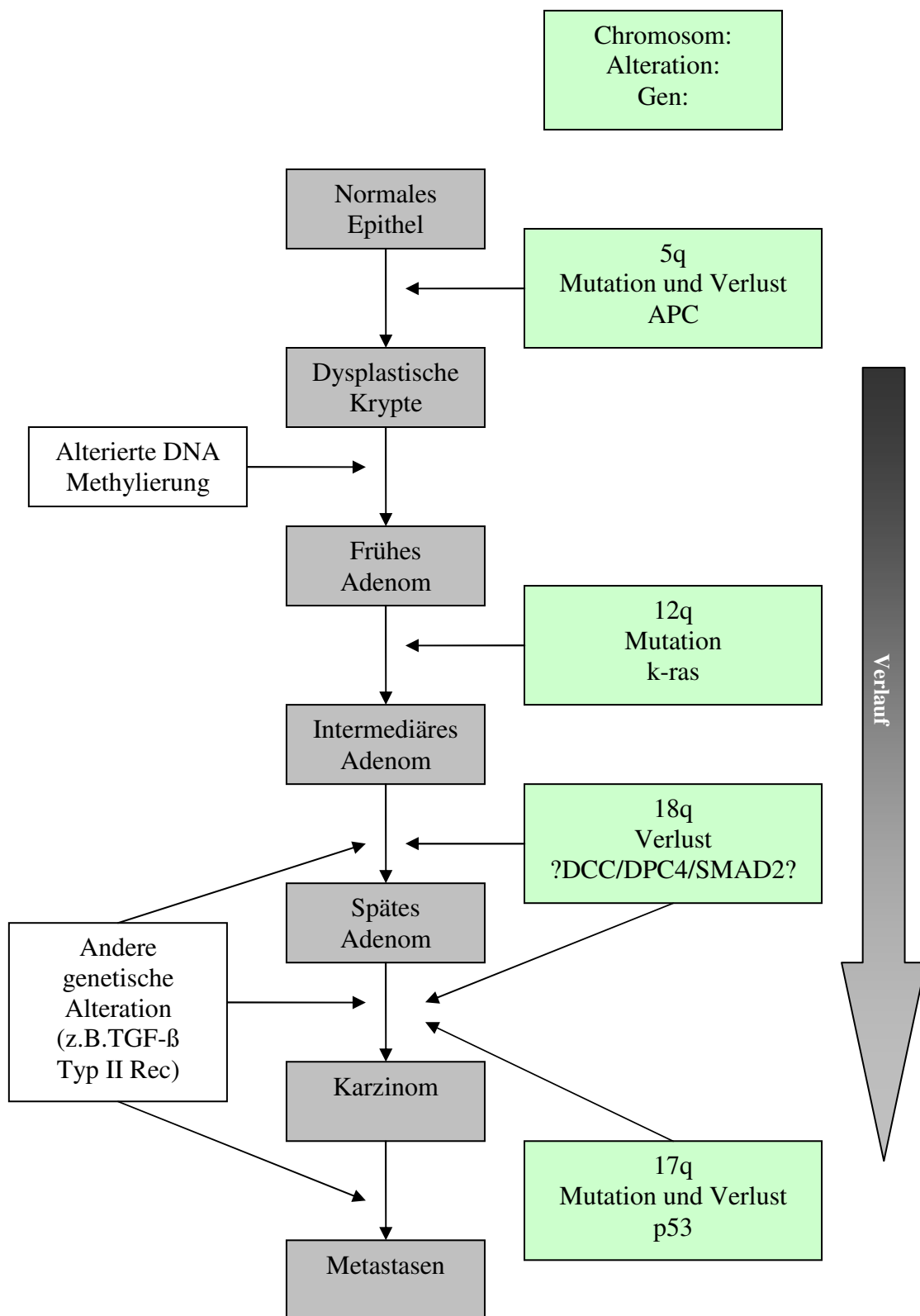


Abbildung 1: Abfolge molekularbiologischer Veränderungen bei der Adenom-Karzinom-Sequenz [1, 24, 27, 29].

Der zweite Mechanismus der Entstehung des kolorektalen Karzinoms, der auch als „caretaker pathway“ bezeichnet wird, basiert auf einer irreversiblen Mutation der sogenannten „Mismatch-repair“-Gene (mlh1, msh2, msh6, msh3, pms2, pms1), die während der Replikation entstandene Basenfehlpaarungen beheben [20, 30-34]. Dieser Zustand wird als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) oder „replication error positive“ (RER+) bezeichnet. Bei einer Inaktivierung der Mismatch-repair-Gene (MMRG) akkumulieren Mutationen in der Zelle, wodurch die betroffene Zelle einen malignen Phänotyp entwickelt [2, 35, 36]. Mutationen in Mismatch-repair-Genen gelten als Ursache der HNPCC. Auch in sporadischen kolorektalen Karzinomen ist bei etwa 15% das Auftreten von Mutationen dieser Gene mit nachfolgendem RER+ - Phänotyp bzw. einer Mikrosatelliteninstabilität beschrieben [10, 34, 37-40]. Die Latenzzeit zwischen der Adenom- und Karzinomentstehung ist bei einer Mutation der MMR-Gene vermutlich wesentlich verkürzt; dies erklärt die aggressive Natur der Adenome bei Patienten mit dieser Mutation.

1.1.4. Klinik des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom ist ein langsam wachsender Tumor und bleibt bei etwa 77-92% der Fälle klinisch lange unbemerkt, weil die Symptome uncharakteristisch sind und es keine zuverlässigen Frühsymptome gibt. Die häufigsten klinischen Leitsymptome sind Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, Bauchschmerzen, rektaler Blutabgang oder okkultes Blut im Stuhl bei Krebsvorsorgeuntersuchungen (jeweils 35% der Patienten). Bei 15% der Patienten ist Schwäche, Gewichtsverlust und Kräfteverfall (B-Symptomatik) das führende Symptom. Je nach Tumorlokalisierung können unterschiedliche Symptome führend sein: Proximal gelegene Karzinome verursachen wegen der weichen Stuhlbeschaffenheit erst spät eine Stenosesymptomatik. Karzinome des aboralen Kolons und des Rektums verursachen dagegen früher eine Obstipation bzw. eine paradoxe Diarrhoe. Die Lokalisationsverteilung kolorektaler Karzinome ist in Abbildung 2 dargestellt. Über die Hälfte aller kolorektalen Karzinome sind im Sigma oder Rektum lokalisiert, danach folgen in der Häufigkeit Coecum, Colon ascendens und Colon transversum. Zu den wichtigsten Komplikationen des CRC zählt die Stenose oder Obstruktion des Darmlumens mit Ausbildung eines Ileus, der bei 6-16% der Fälle Erstmanifestation des Karzinoms ist [41]. Beim alten Menschen ist das kolorektale Karzinom mit 60% die häufigste Ursache des Dickdarmileus und bei ca. 7% ist ein Notfalleingriff wegen eines akuten Ileuszustandes erforderlich [42, 43].

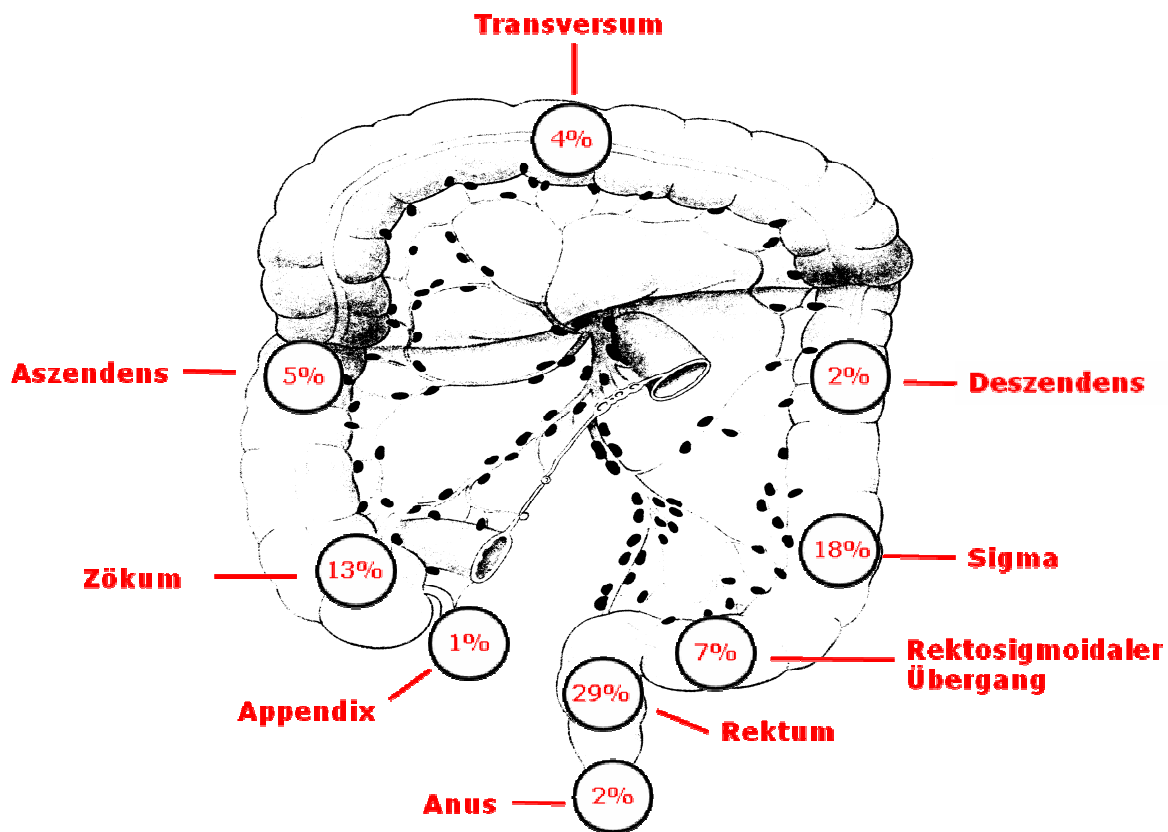


Abbildung 2: Anatomische Verteilung der Lokalisation kolorektaler Karzinome nach Schmoll [1].

1.1.5. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Resektion ist der entscheidende Part in der Therapie des Kolon- und Rektumkarzinoms. Die Qualität der chirurgischen Resektion, die Radikalität, der Lymphknotenstatus mit ausreichender Resektion der Lymphknotenregionen und Lymphknotenanzahl, ebenso wie die histopathologische Diagnostik sind von essentieller Bedeutung. Eine kurative Resektion kann nur durch eine radikale Resektion des gesamten Tumors inklusive des regionalen Lymphabstromgebietes und durch eine intraoperative Vermeidung der Tumorzellaussaat erreicht werden [2]. Das Resektionsausmaß richtet sich nach der Tumorlokalisierung und dem jeweiligen Lymphabstrom. Zusätzlich dient die Lymphadenektomie auch der Prognosefestlegung und der Indikationsstellung adjuvanter Therapiemaßnahmen [44].

Die kurative Therapie des Rektumkarzinoms erfordert zusätzlich die partielle oder totale Entfernung des Mesorektums je nach Tumorlokalisation, wodurch die Lokalrezidivrate erheblich gesenkt werden konnte [45]. Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels wird die partielle mesorektale Exzision (PME) und bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels die totale mesorektale Exzision (TME) bis zum Beckenboden unter Schonung der Nerven (Plexus hypogastricus, Nn. hypogastrici, Plexus inferiores) durchgeführt [46-52]. Verschiedene Arbeiten belegen, dass sowohl die Klinik als auch der einzelne Chirurg die Prognose der CRC als unabhängiger Faktor beeinflussen, entsprechend der individuellen Erfahrung, des Trainings und Wissensstands [2, 53-55].

Nach chirurgischer Resektion und histopathologischer Untersuchung erfolgt die Einteilung anhand verschiedener Klassifikationen (Tabelle 3). Für eine sichere pathologische Stadieneinteilung müssen mindestens 12 Lymphknoten entnommen und histologisch untersucht werden. Die UICC-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer) mit der TNM-Einteilung und Stadiengruppierung wird am häufigsten genutzt. In den USA wird nach wie vor die Einteilung nach Dukes gebraucht. In Tabelle 3 sind die von der UICC 2002 [56] publizierte Stadienklassifikation kolorektaler Karzinome dargestellt, die hier der Einteilung zu Grunde lag (siehe Krankengut und Methoden). Die korrespondierenden Einteilungen nach Dukes sind ebenfalls mit aufgeführt.

<i>UICC-Stadium</i>	<i>Dukes</i>	<i>TNM-System</i>	<i>Definition</i>
0		Tis N0 M0	Carcinoma in situ
I	A	T1 N0 M0 T2 N0 M0	Beschränkung auf Mukosa und Submukosa Infiltration Muscularis propria
II	B	T3 N0 M0 T4 N0 M0	Infiltration aller Wandschichten Überschreitung der Darmwand
III	C	Tx N1-3 M0	Regionale Lymphknoten oder Infiltration der Umgebung
IV	D	Tx Nx M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms nach UICC und Dukes.

Das klinisch erhobene UICC-Stadium dient einer stadiengerechten Therapieplanung. Anhand der pathologisch erhobenen TNM-Kategorie wird die Prognose des Patienten eingeschätzt und ggf. eine weitere postoperative Therapieplanung vorgenommen (Abbildung 3).

1.1.6. Adjuvante Therapie

Voraussetzung für eine adjuvante Therapie ist die R0-Resektion des Primärtumors. Grundlage für die Indikation zur adjuvanten Therapie nach Tumorresektion ist die histopathologische Aufarbeitung.

1.1.6.1 Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

Für Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium I ist eine adjuvante Chemotherapie nach den S3-Leitlinien nicht indiziert [57], weil kein signifikanter Überlebensvorteil in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte [58-60]. Im Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Allerdings lässt sich aus den bisher vorliegenden randomisierten Studien ein obligater Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie nicht ableiten, da sich kein signifikanter Überlebensvorteil durch eine postoperative Chemotherapie fand [60, 61]. Im Stadium III des Kolonkarzinoms wurde bis 2004 eine adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluoruracil und Folinsäure empfohlen, da in zahlreichen randomisierten Studien eine signifikante Senkung der Lokalrezidivrate sowie des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden konnte [1, 57, 62-65]. In neueren Studien (MOSAIC- Studie) konnte durch den Einsatz einer Chemotherapie mit Folinsäure und 5-FU in Kombination mit Oxaliplatin (FOLFOX4 Chemotherapie) das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant um 7,5 % bzw. 4,4 % verbessert werden [66-68].

1.1.6.2 Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms

Neben der primär chirurgischen Therapie mit kurativer Zielsetzung wurde im Stadium II und III des Rektumkarzinoms eine adjuvante Radio-Chemotherapie zur Verbesserung der Prognose empfohlen. Ziel der adjuvanten Therapie beim Rektumkarzinom ist die Senkung der Häufigkeit lokoregionärer Rezidive und die Vermeidung später auftretender Fernmetastasen. Nach der Konsensus-Vorgabe des National Cancer Institutes (NCI) und der darauf folgenden Konsensuskonferenz in Deutschland 1994 galt die postoperative Radio-Chemotherapie mit 50

Gy und intravenöser Bolusgabe von 5-Fluoruracil (5-FU) länger als 10 Jahre als Standard. Durch diese Kombination konnte eine Senkung der Lokalrezidivrate um 9-11% [69, 70] erreicht und ein signifikanter Überlebensvorteil um 50% (6-13%) gegenüber der alleinigen postoperativen Strahlentherapie nachgewiesen werden [1]. Die Modifikation des Bolusschemas durch eine Dauerinfusion von 5-Fluoruracil während der Strahlentherapie führte zu einem weiteren Überlebensvorteil. Die 3-Jahresüberlebensrate konnte somit von 68% auf 76% ($p < 0,02$) verbessert werden, bei allerdings statistisch nicht signifikant unterschiedlicher Lokalrezidivrate [71]. Als internationaler Standard galt daher die Therapiesequenz „Bolus 5-FU als Systemtherapie → Strahlentherapie + Infusion 5-FU → Bolus 5-FU als Systemtherapie“ für die Stadien II und III des Rektumkarzinoms (Abbildung 3).

Operation	Pause 4 bis 8 Wochen	5-FU 500 mg/m ² /d	Pause	5-FU 500 mg/m ² /d	Pause	5-FU kontinuierlich 225 mg/m ² /d (an allen Tagen)	Pause	5-FU 450 mg/m ² /d	Pause	5-FU 450 mg/m ² /d
						Radiotherapie 45 Gy (beginnend mit Tag 64) Boost 5,4-9 Gy				
		1. Woche (Tag 1-5)	2.-5. Woche	6. Woche (Tag 36-40)	7.-9. Woche	10.-15. Woche	16.-19. Woche	20. Woche (Tag 134-138)	21.-24. Woche	25. Woche (Tag 169-173)

Abbildung 3: Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms UICC Stadium II und III nach dem sog. O'Connell Schema [15, 71].

Es ist nicht geprüft, ob diese postoperative adjuvante Radio-Chemotherapie auch eine sinnvolle Maßnahme bei der totalen mesorektalen Exzision (TME) ist. Allerdings ist davon auszugehen, dass jede lokoregionäre Therapiemaßnahme in Kombination mit einer effektiven Systemtherapie das lokoregionäre Rezidivrisiko verringert und dass somit auch für die TME solch eine postoperative Radio-Chemotherapie sinnvoll ist [72].

Von wenigen Ausnahmen abgesehen, hat die adjuvante Strahlentherapie in der Therapie des Kolonkarzinoms keine Bedeutung [73].

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Folinsäure (FA, „folinic acid“: Leucovorin) zu 5-FU zu einer signifikanten Senkung der Lokalrezidivraten auf Werte von über 20% führt (Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project 1992). Auch wenn diese höhere Effektivität nur in wenigen Studien auch zu einer Überlebensverlängerung führte [74, 75] und die Metaanalysen keinen Lebensgewinn zeigen konnte, gilt 5-FU/Folinsäure in den verschiedenen Modifikationen als der therapeutische Standard [2, 15]. Eine Kombination von 5-FU/Folinsäure über 6 Monate ist genauso effektiv wie 12 Monate der gleichen Behandlung [76]. Eine aktuelle randomisierte Studie zeigt eine Tendenz zur Überlegenheit bezüglich der Ansprechrate und des günstigeren Nebenwirkungsprofils von Capecitabin für 6 Monate gegenüber des 5-FU/FA-Schemas, so dass Capecitabin vorzugsweise eingesetzt werden sollte [77, 78].

In einer großen Phase-III-Studie (MOSAIC-Studie) konnte die Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/Folinsäure gegenüber 5-FU/FA alleine das krankheitsfreie Überleben für 3 Jahre für Patienten in den Stadien II und III des Kolonkarzinoms um mehr als 5% absolut signifikant reduzieren [67, 68, 79-81]. Für Stadium-III-Patienten war dieser zusätzliche Nutzen noch höher mit einer relativen Risikoreduktion von 25%, entsprechend einem um 7,2% nach 3 Jahren bzw. 8,6% nach 4 Jahren höheren Anteil rezidivfreier Patienten [1, 68].

1.1.7. Neoadjuvante Therapie

Um die Lokalrezidivrate zu senken, brachte die neoadjuvante Strahlentherapie beim Rektumkarzinom Vorteile gegenüber der postoperativen adjuvanten Anwendung [82-84]. Für das Kolonkarzinom liegen noch keine beweisenden Untersuchungen für die Wirksamkeit neoadjuvanter Maßnahmen vor.

Die Häufigkeit lokoregionärer Rektumkarzinomrezidive ist mit chirurgischer Therapie mit TME bei präoperativer Radio-Chemotherapie geringer als bei postoperativer Anwendung (7% vs.11%) [85].

Bis Ende 2004 wurde in Deutschland nur bei T4 Tumoren, also bei fixierten, fraglich resektablen Rektumkarzinomen eine neoadjuvante Langzeit-Radio- oder (vorzugsweise) Radiochemotherapie empfohlen. Dies traf für etwa 5-10% aller Rektumkarzinome zu, für die eine radikale operative Therapie vorgesehen war [86]. Heute erhalten in etlichen europäischen Ländern und in den USA etwa 70 bis 75% aller Patienten eine neoadjuvante Langzeit-Radiochemotherapie, deren Tumor aufgrund des Stagings (Endosonographie, CT, MRT) als T3/T4 und/oder N+ klassifiziert wird. [87].

Durch die optimierte Chirurgie unter Anwendung der totalen mesorektalen Exzision (TME) bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels und der partiellen Mesorektumexzision (PME) bei Tumoren des oberen Rektumdrittels, durch neue bildgebende Verfahren und Änderungen in der multimodalen Therapie sind bedeutende Verbesserungen eingetreten. Deshalb ist, nach Entschluss zur radikalen Tumorentfernung, zunächst die Indikation zur neoadjuvanten Therapie zu prüfen [87]. Das Problem der Indikation zur neoadjuvanten Therapie ist die Selektion der geeigneten Patienten, d.h. die Selektion der Patienten mit hohem Lokalrezidivrisiko und die Vermeidung einer Übertherapie der Patienten mit niedrigem Lokalrezidivrisiko [15, 82]. Die Indikation ergibt sich dann, wenn der Tumor fraglich R0-resektabel ist oder wenn das Risiko eines lokoregionären Rezidives hoch ist. Dies hängt von der Beziehung des Tumors zur mesorektalen Faszie (Fascia pelvis visceralis), d.h. der Entfernung des Tumors vom zirkumferentiellen Resektionsrand ab [88]. Auch Karzinome des unteren Rektumdrittels weisen ein hohes lokoregionäres Rezidivrisiko auf [52].

Durch die hochauflösende Dünnschicht-MRT mit phased-array Oberflächenspule ergeben sich neue Gesichtspunkte für die Indikation der neoadjuvanten Therapie. Durch diese ist die Distanz des Tumors zur mesorektalen Faszie und damit zum zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM „circumferential resection margin“) präoperativ mit großer Verlässlichkeit bestimmbar und somit jene Patienten identifizierbar, bei denen trotz TME-Chirurgie und kompletter Tumorentfernung ein hohes Risiko für lokoregionäre und/oder systemische Rezidive besteht [89]. Dabei werden nicht nur kontinuierliche und diskontinuierliche Tumorausläufer, sondern auch der Abstand etwaiger Lymphknotenmetastasen vom zirkumferentiellen Resektionsrand berücksichtigt. Heute werden die Kategorien CRM-positiv (CRM+) (Resektionsrand von Tumor befallen/durchbrochen oder minimaler Abstand des Tumors vom Resektionrand 1mm oder weniger) und CRM-negativ (CRM-) (CRM mehr als 1mm vom Resektionsrand entfernt) gegenüber gestellt [86, 90-92]. Ein minimaler Abstand im MRT von 1 bis 2 mm entspricht histopathologisch einem Mindestabstand von 1 mm [93] bzw. 2 mm [87, 94]. Daraus ergeben sich als Indikation zur neoadjuvanten Therapie:

- 1) Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels, die nach dem MRT-Befund 1 mm oder weniger von der mesorektalen Faszie entfernt sind

(kontinuierlich, diskontinuierliche Primärtumorausläufer, Lymphknoten) oder diese durchbrochen haben.

- 2) Vor geplanter Rektumexstirpation von unter den Levatoransatz reichenden Tumoren, sofern sie sich jenseits der Muscularis propria ausgebreitet haben (T3, T4) [15].
- 3) Fixierte bzw. adhärenente fraglich R0-resektable Tumoren (T4 mit Infiltration von Nachbarstrukturen) [86].

Die neoadjuvante Therapie bei Rektumkarzinom kann als alleinige Kurzzeit- oder Langzeitstrahlentherapie oder als kombinierte Radiochemotherapie erfolgen [86]. Bei der Kurzzeitradiotherapie (5 mal 5 Gy an 5 aufeinander folgenden Tagen) erfolgt die Operation unmittelbar nach der letzten Bestrahlung, jedoch spätestens innerhalb einer Woche. Bei der Langzeitradiotherapie (meist 40 bis 50 Gy, Einzeldosis 1,8 bis 2 Gy, 5 Bestrahlungen wöchentlich) erfolgt die Operation 4 bis 6 Wochen nach dem Abschluss der Bestrahlung. Die Langzeit-Radiochemotherapie (RCT) ist eine Kombination der Strahlentherapie mit gleichzeitiger 5-FU-basierter Chemotherapie, wodurch die Strahlenwirkung erhöht wird [15, 83]. Die Anwendung der Langzeitradiochemotherapie führt häufiger als die alleinige Langzeitradiotherapie und die Kurzzeitradiotherapie zu einer Tumorregression (sog. Downsizing und Downstaging), wodurch die Rate an lokal kompletter Tumorresektionen bzw. sphinktererhaltenden Resektionen erhöht wird [93, 95-106]. Die neoadjuvante Langzeitradiochemotherapie senkt sowohl die Lokalrezidivrate als auch die metachrone Fernmetastasierung und verbessert damit die Prognose nach radikaler chirurgischer Tumorentfernung [87, 107] (Abbildung 4).

cT	Lokalisation	Nähere klinische Beurteilung der Tumorausbreitung	Therapieoption	
cT4	jede	→	RCT	
cT1-3	oberes Drittel	→	Primäre Chirurgie	
		MRT-CRM-negativ	cT1,2 N0 →	Primäre Chirurgie
			cT1,2 N+ →	Datenlage unklar, klinische Studien
	Mittleres Drittel	cT3:	Infiltration < 5mm →	Primäre Chirurgie
			> 5mm →	kein Konsens: Primäre Chirurgie oder RCT
	Mittleres Drittel	MRT-CRM-positiv	→	RCT
		Kein MRT verfügbar	cT1,2 N0 →	Primäre Chirurgie
			cT1,2 N+ →	RCT
			cT3 →	RCT
	unteres Drittel	MRT-CRM-negativ	cT1,2 →	Primäre Chirurgie
			cT3 →	RCT
		MRT-CRM-positiv	→	RCT
kein MRT verfügbar		cT1,2 N0 →	Primäre Chirurgie	
		cT1,2 N+ →	RCT	
cT3 →	RCT			

Abbildung 4: Vorgehen nach Entschluss zur radikalen Tumorentfernung: Indikation zur neoadjuvanten Therapie [87].

MRT-CRM-negativ: Tumor im MRT mehr als 1mm von der Fascia pelvis visceralis entfernt;

MRT-CRM-positiv: Im MRT Tumorbefall der Fascia pelvis visceralis oder Tumor nur 1 mm oder weniger von pelvis visceralis entfernt;

RCT: Langzeit-Radiochemotherapie

1.1.8. Prognose des CRC

Das TNM-System ist das wichtigste und am besten evaluierte Instrument zur Prognoseabschätzung. Insbesondere die Anzahl der befallenen Lymphknoten ist ein wichtiger Prognoseparameter [44, 108-113]. Wie schon oben erwähnt, kann dies nur durch eine ausreichende Anzahl untersuchter Lymphknoten gewährleistet werden. Um die Aussage einer „nodal-negativ“ zuverlässig treffen zu können, sind mindestens 12 tumorfreie Lymphknoten gefordert [66, 110]. Analysen haben ergeben, dass die Anzahl der untersuchten Lymphknoten ein entscheidender Parameter für die Abschätzung des Überlebens ist. Die Prognose der Patienten mit vielen (20 oder mehr) untersuchten Lymphknoten ist besser, unabhängig davon, ob es nodal-positive oder nodal-negative Stadien sind [114, 115]. Mit zunehmendem Tumorstadium verschlechtert sich die Prognose. Die 5-Jahresüberlebensrate aller Patienten mit kolorektalen Karzinomen liegt bei etwa 60%, wobei die Überlebenszeiten bei Kolon- und Rektumkarzinomen in etwa gleich sind. Allerdings muss das Rektum- vom Kolonkarzinom bezüglich der Prognose getrennt voneinander betrachtet werden, da die Prognose des Rektumkarzinoms per se schlechter ist [2, 116]. Einen Überblick über das stadienabhängige Überleben liefert Tabelle 4.

UICC-Stadium	Kolonkarzinom in %		Rektumkarzinom in %	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Stadium I/II	92,4	90,2	86	87,6
Stadium III	67,5	66,7	57,2	57,6
Stadium IV	8,2	8,9	7,8	7,6
gesamt	61,9	60,5	60,2	61,5

Tabelle 4: 5-Jahresüberlebensraten des CRC für den Zeitraum von 1992 bis 1997 nach dem SEER Cancer Statistics Review des amerikanischen National Cancer Institute (in %).

Erwartungsgemäß ist die Prognose von R1- bzw. R2-resezierten Patienten gegenüber R0-Resektionen signifikant schlechter. Die medianen Überlebenszeiten betragen nach unvollständiger Tumorresektion, abhängig vom Vorhandensein von Fernmetastasen 10-20 Monate [2, 54, 55, 117, 118].

Weitere relevante klinisch-pathologische Prognosefaktoren für Stadium II und III sind Tumorperforation und Obstruktion [117, 119-122], Infiltration benachbarter Organe (T4-Kategorien), lymphovaskuläre und perineurale Infiltration [123, 124], schlechter (G3) Differenzierungsgrad [1, 116] (Tabelle 5), Operationstechnik bzw. Operateur [47, 53, 54, 125], Tumor- und Höhenlokalisation beim Rektumkarzinom [2] und Patientenalter [126]. Des Weiteren beeinflussen biochemische und zellbiologische Faktoren (Molekularbiologische Marker, CEA-Wert, Proliferationsmarker) und Fernmetastasen die Prognose des kolorektalen Karzinoms [127-138].

Grad	Beschreibung
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
GI	Gute Differenzierung: Ein Karzinom mit histologisch und zellulären Merkmalen, die normalem Epithel sehr ähnlich sind
GII	Mäßige Differenzierung: Ein Karzinom, das im Differenzierungsmuster zwischen GI und GIII einzuordnen ist
GIII	Schlechte Differenzierung: Ein Karzinom mit histologisch und zellulären Merkmalen, die normalem Epithel kaum ähneln. (min. eine Drüsenform oder Schleimproduktion muss erkennbar sein)
GIV	Undifferenziert: Es lassen sich keine glanduläre oder plattenepitheltypische Differenzierungsmuster erkennen (beim kolorektalen Karzinom nur für undifferenzierte und kleinzellige Karzinome anwendbar)

Tabelle 5: Histopathologisches Grading des kolorektalen Karzinoms [2].
GI und GII entspricht „low grade“, GIII und GIV entspricht „high grade“.

1.2. Das kolorektale Karzinomrezidiv

Das lokoregionäre Tumorrezidiv nach R0-Resektion konnte durch die Etablierung operativer Techniken (Einführung der TME) und der Einführung multimodaler Therapiekonzepte mit einer Inzidenz von 0-8% beim Kolonkarzinom und mit 3-20% beim Rektumkarzinom erheblich gesenkt werden [139-146].

1.2.1. Häufigkeit und Diagnostik des Lokalrezidives

Die Rezidivhäufigkeit wird von der Radikalität der Primäroperation und gegebenenfalls von zusätzlichen Maßnahmen wie Chemotherapie oder Radiotherapie beeinflusst. Es ist davon auszugehen, dass das lokoregionäre Rezidiv zum großen Teil auf bei der Resektion des Primärtumors verbliebene mikroskopische Tumorreste zurückzuführen ist [142]. Die Anzahl entdeckter Rezidive kann aber auch von der Intensität der Nachuntersuchungen abhängen. Je häufiger und sorgfältiger nach einem Rezidiv gesucht wird, umso höher kann letztendlich die Rezidivrate sein. Umgekehrt dazu können niedrige Rezidivraten einerseits ein Beleg guter chirurgischer Arbeit sein, andererseits aber auch schlicht Ausdruck unzureichender Nachsorgeuntersuchungen [53].

In der Nachsorge kann die endoskopische Diagnostik das Anastomosenrezidiv direkt erkennen und durch Biopsie sichern. Echte Anastomosenrezidive finden sich beim Rektumkarzinom bei bis zu 15% der Patienten, beim Kolonkarzinom liegt diese Rate unter 1% [2]. Einen erheblich größeren diagnostischen Aufwand erfordert der Nachweis eines extraluminalen Rezidivs. Dabei hat sich die diagnostische Sicherheit der Schnittbildverfahren in den letzten Jahren weiter verbessert. Für die CT wird jetzt eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 91% angegeben. Der positive Vorhersagewert (PPV) beträgt 78%. Entsprechend ergeben sich für das MRT eine Sensitivität und Spezifität von 94 bzw. 92% [147]. Allerdings werden für diese hohe Sensitivität und Spezifität mindestens drei Verlaufskontrollen mittels CT gefordert. Um zwischen Tumorrezidiv und Narbengewebe differenzieren zu können, kann die funktionelle Bildgebung durch 18-Fluorodesoxyglucose (FDG)-PET (Positronen-Emissions-Tomographie) hilfreich sein [148]. Sie erreicht eine Sensitivität und Spezifität von 98 bzw. 90% und einen PPV von 93% und ist auch noch nach vorausgegangener Radiotherapie mit einer Sensitivität von 84% und einer Spezifität von 88% aussagekräftig [149-151].

1.2.2. Therapie des Lokalrezidives

Die einzige Chance auf ein Langzeitüberleben bietet die radikale Tumorresektion des Rezidivs. Das Management dieser Patienten ist aber äußerst schwierig. Patienten mit einem Lokalrezidiv ohne chirurgische Behandlung haben eine 5-Jahresüberlebensrate von unter 5% und eine mediane Überlebenschance von circa acht Monaten [144, 146, 152]. In der Vergangenheit wurden zunehmend multimodale Therapiekonzepte entwickelt, um die Ergebnisse der Rezidivbehandlung zu verbessern [153]. Die Lokalisation des Rezidives, das Alter, Begleiterkrankungen und Motivation des Patienten und der Ausschluss von Fernmetastasen schränken die Indikation zur radikalen Rezidivresektion erheblich ein [53, 152, 154]. Vor allem sind lokoregionäre Rezidive beim Rektumkarzinom häufig sehr ausgedehnt mit Infiltration von Beckenwandstrukturen, regionalem Peritoneum oder Organen wie Blase, innerem Genitale etc. Weniger als 10% dieser Patienten sind durch eine erneute Radikaloperation kurativ behandelbar [155]. Dies macht häufig eine en bloc-Resektion der befallenen Organe (multiviszerales Resektion) erforderlich, die je nach Lokalisation des Tumorrezidivs eine vordere, hintere oder totale Beckenexenteration erforderlich macht. Die dabei zu resezierenden Organe sind der Tabelle 6 zu entnehmen [53, 156-159].

Selbst bei der vollständigen Beckenexenteration kann unter Umständen abhängig von der Tumorausdehnung eine Resektion weiterer Strukturen erforderlich sein (erweiterte totale Beckenexenteration) [160, 161]. Diese kann Anteile des knöchernen Beckens (Os sacrum, Os coccygeum, Symphyse, etc.), Blutgefäße (Iliacalgefäße), sowie nervale Strukturen der Beckenregion beinhalten [162].

Häufig sind nach derartigen Resektionsverfahren plastische Deckungsoperationen zur Behebung von Gewebedefekten notwendig. Hierfür kommen mehrere etablierte Verfahren wie z. B. der vertikale M.-rectus-abdominis-Lappen, eine Gluteusverschiebeplastik oder ein freier M.-latisimus-dorsi-Lappen zur Anwendung [140, 163].

Die Indikationsstellung für eine multiviszerales Operation im kleinen Becken erfolgt nach Feststellung der präoperativen Resektabilität sowie nach aktiver Zusage des Patienten nach erfolgter ausführlicher Aufklärung über den Eingriff, die Erfolgsaussichten sowie die möglichen Komplikationen.

	Vordere Beckenexenteration	Hintere Beckenexenteration	Totale Beckenexenteration	Erweiterte totale Beckenexenteration
Peritoneum	+		+	+
Harnblase	+		+	+
Harnleiter	+		+	+
Uterus	+	+	+	+
Adnexe	+	+	+	+
Vagina	+		+	+
Hintere Vaginalwand	+	+	+	+
Prostata	+		+	+
Rektum		+	+	+
Distales Kolon			+	+
Anus		+	+	+
Lymphknoten	+	+	+	+
Knochen				(+)
Nerven				(+)
Gefäße				(+)

Tabelle 6: Resektionsausmaß der jeweiligen Operationsverfahren.

Zusätzlich ist in solchen Fällen eine präoperative Radio-Chemotherapie zur Verringerung der Ausdehnung des lokoregionären Rezidives indiziert, die aber häufig aufgrund der Vorbestrahlung mit Höchstdosis („ausbestrahlt“) nicht mehr möglich ist [164, 165]. Der Einsatz eines multimodalen Therapiekonzeptes aus präoperativer Chemotherapie sowie einer externen oder intraoperativen Radiotherapie erhöht die R0-Resektabilität auf 50% der operativ behandelten Lokalrezidive [53, 164, 166, 167]. Die Patienten leiden je nach Ausdehnung bzw. Infiltration des Rezidives an verschiedenen Symptomen, bei denen vor allem die Schmerzen durch Infiltration des Rezidives in danebenliegende Nervengeflechte im Vordergrund stehen, wodurch auch die Lebensqualität dieser Patienten extrem eingeschränkt ist [141, 152]. In diesen Fällen dient eine Behandlung im Sinne einer Radiotherapie und/oder einer Chemotherapie auch der Palliation von Symptomen, die jedoch nur in 20% der Fälle erreicht werden kann und nicht von langer Dauer ist [53, 144, 154, 168]. Die so behandelten Patienten haben eine verlängerte Überlebenschance zwischen 10 und 17 Monaten im Vergleich zu den Nicht-Behandelten [152]. Eine radikale chirurgische und multimodale Therapie gibt Patienten mit einem Lokalrezidiv die Aussicht auf Heilung, Schmerzfreiheit, längeres Überleben und bessere Lebensqualität [156]. Die 5-Jahresüberlebensrate kann somit auf 20-30% gesteigert werden [167-170]. Auch Patienten, bei denen eine kurative Resektion nicht mehr durchgeführt werden kann, können von einer palliativen Resektion oder sogar Exenteration durch Symptom- und Schmerzlinderung profitieren [152, 168].

Eine Therapieoption für palliativ zu behandelnde Patienten ist die Radiotherapie, sofern die Patienten noch nicht „ausbestrahlt“ sind, häufig auch kombiniert mit einer Chemotherapie. Durch diese Therapie werden eine Reduktion der Schmerzen, Blutungen und Obstruktionen, sowie eine Verbesserung der Lebensqualität beschrieben [152, 171-173].

1.2.3. Komplikationen, Prognose des Lokalrezidives und Lebensqualität

Ausgedehnte radikal chirurgische Eingriffe sind ohne Zweifel mit einer hohen Morbidität verbunden. Besonders nach Beckenexenterationen mit Sakrumresektion sind Komplikationen häufig und liegen auch in der neueren Literatur bei bis zu 82% [140, 146, 162, 174, 175]. Trotz der hohen Morbidität ist die Letalität der Eingriffe nur gering. Sie liegt in erfahrenen Händen bei 3% [53].

Der wichtigste prognostische Faktor für ein Langzeitüberleben ist eindeutig die R0-Resektion des Lokalrezidives [1, 168, 170, 176]. Andere Faktoren werden kontrovers diskutiert [176]. Prognostisch ungünstig scheinen symptomatische Verläufe (sakrale Schmerzen etc.),

ausgedehnte Resektionen des Primärtumors (z.B. abdominoperineale Resektionen) und die Fixation des Lokalrezidives an andere Strukturen im Becken zu sein [169]. Durch die präoperative Radiotherapie ist die Rate an möglichen R0-Resektionen gestiegen, wodurch die 5-Jahresüberlebensrate positiv beeinflusst wird (Radiotherapie plus chirurgische Resektion 61,2 % vs. alleinige Radiotherapie 29,6%) [154].

Multiviszzerale Resektionen bzw. ausgedehnte Resektionen des Lokalrezidives/Neo-Rektums machen oft die Entfernung von Harnblase, Vagina, Uterus, Uretern, Prostata und Os sacrum erforderlich (siehe Tabelle 6, S. 24). Die Kontinenz kann nur in Ausnahmefällen erhalten werden. Daraus ergeben sich für Patienten, die sich so einer Operation unterziehen müssen, erhebliche postoperative Einschränkungen der Lebensqualität [177]. Dies kann eine Einschränkung der Ausscheidungsfunktionen, der Mobilität und der Sexualfunktion, sowie die Quantität und Qualität von Schmerzen beinhalten [178]. Dennoch verbessert eine radikal chirurgische Behandlung das Langzeitüberleben mit Aussicht auf Heilung und somit unter Umständen auch die Lebensqualität [179].

1.3. Fragestellung

In dieser Arbeit wurde untersucht, in welchem Zeitraum Patienten, die primär kurativ reseziert wurden, ein Rezidiv entwickelten. Anschließend stellte sich die Frage, wie viele Patienten einer erneuten R0-Resektion des kolorektalen Rezidivs zugänglich waren bzw. welche Resektionsverfahren nötig waren, um eine erneute R0-Resektion erreichen zu können. Wie war das Gesamtüberleben dieser Patienten und mit welchen Komplikationen waren diese Operationen verbunden?

Wie hoch waren die Re-Rezidivrate und das re-rezidivfreie Überleben?

Des Weiteren wurde ein Versuch unternommen, die Lebensqualität der Patienten anhand von standardisierten Fragebögen zu erfassen, die bei ihrem Rezidiv erneut R0-reseziert wurden.

2. KRANKENGUT UND METHODEN

In einer Online-Datenbank werden alle Patienten dokumentiert, die in der Chirurgischen Klinik I des Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin Berlin wegen eines kolorektalen Karzinoms operativ behandelt werden. Sie erfasst für den Zeitraum Januar 1995 bis Dezember 2007 1367 Patienten, von denen 89 Patienten (6,5%) wegen eines Rezidivs des kolorektalen Karzinoms operiert wurden. Zur Erhebung der klinischen Nachsorgedaten und der Lebensqualität der Patienten wurden Fragebögen an die betreuenden Ärzte bzw. an die Patienten versandt (siehe Anhang, S. 94-96).

2.1. Erhebung der Patientendaten

Die Dokumentation umfasste neben den Stammdaten, detaillierte Angaben zu Anamnese, Risikofaktoren, präoperativer Diagnostik, operativem Vorgehen, intraoperativen Befunden, histopathologischer Aufarbeitung sowie postoperativem Verlauf. Aus der Anamnese wurden zusätzlich die Tumordaten (Tumorlokalisation, TNM-Klassifikation, Grading, UICC-Stadium), Patientenalter und die Operationsmethoden des Primärtumors erfasst und ausgewertet. Dadurch konnten die kolorektalen Karzinomrezidive je nach Lokalisation des Primärtumors in drei Gruppen unterteilt werden (rechtes Hemikolon, linkes Hemikolon und Rektum).

Die allgemeinen Patientendaten, die Angaben zur Operation bzw. Therapie und die nachsorgenden Ärzte wurden dieser Datenbank entnommen (Tabelle 7).

<p>Patientendaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Name • Geburtsdatum • Geschlecht • Identifikationsnummer 	<p>Tumordaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorlokalisierung des Rezidives • TNM-Klassifikation des Primärtumors • Vorausgegangene Operation des Primärtumors
<p>Therapiedaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Operationsdatum • Operationsmethode • Adjuvante Chemotherapie/ kombinierte Radio- Chemotherapie/IORT 	<p>Nachsorgedaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Re-Rezidiv • Fernmetastasen • Lebensqualität • Letzter Behandlungstermin • Todesdatum/ Todesursache • Zeitspanne zwischen Primäroperation und Rezidiv

Tabelle 7: Übersicht über die erfassten Patienten- und Tumorcharakteristika.

Die nicht etablierte Tumornachsorge nach Rezidivoperation beinhaltet neben der körperlichen Untersuchung, die Bestimmung der Tumormarker, bildgebende Diagnostik (Sonographie, CT, MRT) sowie die Endoskopie.

Nach Ermittlung der betreuenden Hausärzte wurde ein telefonischer Kontakt hergestellt. Auf dem Postweg wurde ihnen ein Fragebogen zugesandt mit Hilfe dessen die klinischen Daten der Patienten erfasst wurden (siehe Anhang Fragebogen 1, S. 94).

Die Nachsorgedaten der Patienten, die in der chirurgischen Poliklinik weiterbehandelt wurden, sind aus den dortigen Krankenakten entnommen worden. Zusätzlich dienten Arztbriefe und Operationsberichte als Informationsquelle.

Die Lebensqualität der Patienten wurde mittels validierten und standardisierten Fragebögen wie dem QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30 Items Version 3.0) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und dem krankheitsspezifischen Modul CR38 des QLQ-C30 für das kolorektale Karzinom evaluiert. Beim QLQ-C30-Fragebogen handelt es sich um einen allgemeinen Fragebogen, der fünf Funktionalitätsskalen beinhaltet, die die körperlichen Probleme, die Rollenprobleme, die Emotionalität, die Kognitivität und die sozialen Probleme behandelt. Eine zusätzliche Skala beurteilt den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Mit Hilfe von Symptomskalen können die auftretende Übelkeit, Schmerzen und Müdigkeit beurteilt werden. Zusätzliche Einzelthemen (Einzelitems) im Fragebogen befassen sich mit finanziellen Problemen, Symptomen wie Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Diarrhöen und Obstipation. Ein hoher Skalenwert repräsentiert einen hohen Ausprägungsgrad des jeweiligen Symptoms. Die Antworten zu den einzelnen Items fließen in eine Formel ein, mit deren Hilfe sich der Score einer Subskala des Instrumentes berechnen lässt (vgl. Kap. 2.4, S. 33) [180].

Der QLQ-CR38-Fragebogen befasst sich mit spezifischen Problemen, die mit kolorektalen Karzinomen und deren Therapie verbunden sind [181]. Er beinhaltet 38 Fragen, von denen 19 von allen Patienten beantwortet werden müssen. Die restlichen 19 werden zum einen in Fragen, die geschlechtsspezifisch sind unterteilt, und zum anderen in Fragen, die nur Patienten mit Stoma oder ohne Stoma betreffen. Außerdem beinhaltet der QLQ-CR38 Funktionsskalen über Miktionsstörungen, gastrointestinale Beschwerden, Chemotherapie bedingte Probleme, Defäkationsstörungen, Stoma bedingte Probleme, Gewichtsverlust sowie Körpergefühl, Zukunftsperspektive und Sexualität. Zusätzlich wurde den Patienten mit sphinktererhaltender Operation noch ein Fragebogen (Kontinenz Fragebogen nach Kelly Holschneider) bezüglich der Darmkontinenz bzw. -inkontinenz und der Stuhlbeschaffenheit zugesandt (siehe Anhang Fragebogen 2, S. 95, 96) [182]. In diesen ging außerdem mit ein, wie häufig Einlagen aufgrund von Stuhlinkontinenz getragen werden mussten und inwiefern die gestörte Stuhltätigkeit die tägliche Lebensqualität der Patienten beeinflusste.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Zu Beginn der Studie wurden bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, anhand derer die Auswahl des Patientenkollektivs erfolgte.

In der Online-Datenbank fanden sich insgesamt 89 Patienten mit einem Rezidiv, die operiert wurden. Für die weitere Evaluation der Rezidive wurden ausschließlich die Patienten eingeschlossen, bei denen eine kurative Resektion des Primärtumors (n=82) erreicht wurde. Somit wurden 7 Patienten ausgeschlossen, bei denen bereits beim Primäreingriff eine R1- oder R2-Resektion vorlag.

2.3. Diagnostik und Operationsmethoden der Rezidive

Die Diagnose der kolorektalen Rezidive erfolgte anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung und bildgebenden Verfahren. Dazu zählten Symptome der Patienten wie z.B. Stuhlunregelmäßigkeiten, Schmerzen, Gewichtsverlust oder Ileus- bzw. Subileussyndromatik. Die Diagnose wurde mit Hilfe von Schichtbildverfahren (CT, MRT, PET), CT gesteuerter Punktion und letztlich durch die Histologie gestellt, um zwischen Narbengewebe und Tumorrezidiv unterscheiden zu können (Abbildung 5 a-d).

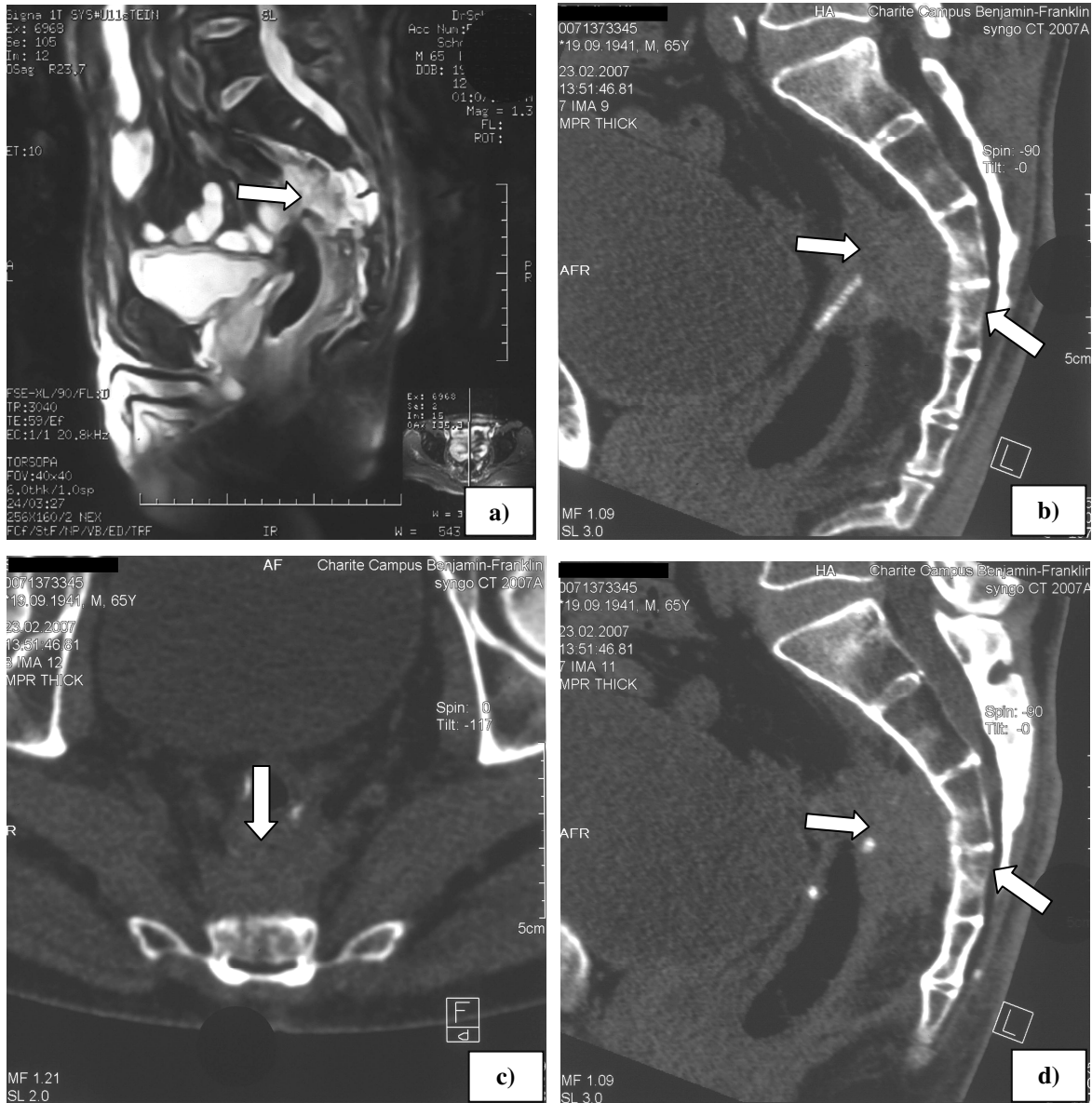


Abbildung 5: Schnittbildverfahren (a-d) eines präsakralen Tumorrezidivs mit Infiltration ins Os sacrum eines 65-jährigen Patienten mit Z. n. tiefer anteriorer Rektumresektion.

- a) T2-gewichtete MRT-Darstellung sagittal (Pfeil markiert infiltratives Rezidiv)
- b) CT-Darstellung sagittal (Pfeile markieren Infiltration ins Os sacrum)
- c) CT-Darstellung axial (Pfeil markiert Rezidiv)
- d) CT-Darstellung sagittal (Pfeile markieren Infiltration ins Os sacrum)

Die Operationsverfahren unterschieden sich in ihrer Art und Ausmaß. Abhängig von der Lokalisation des Rezidivs wurden Operationsmethoden wie „Neo“-Rektumresektionen, abdomino-perineale „Neo“-Rektumexstirpationen, multiviszzerale en bloc-Resektionen oder Beckenexenterationen angewandt (Abbildung 6).

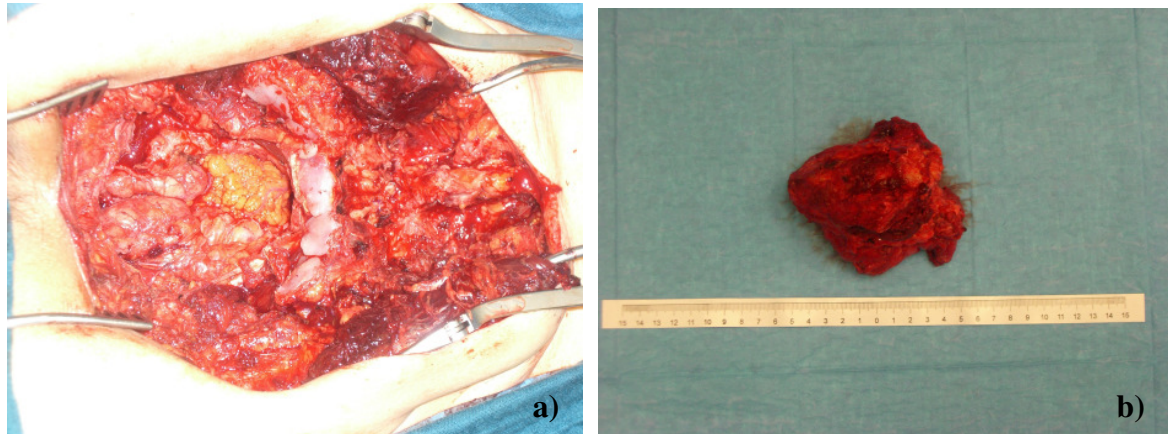


Abbildung 6: Intraoperativer Rezidiv- und Resektionsbefund bei hinterer Beckenexenteration:
a) Patient in Bauchlage, Aufsicht von dorsal, rechte Bildseite kranial, linke Bildseite kaudal
b) Reseziertes Operationspräparat des Sakralrezidives

War eine Resektion wegen des ausgedehnten Befundes oder Fernmetastasen nicht mehr möglich, wurde die Operation als explorative Laparotomie abgebrochen.

Aus der Online-Datenbank wurde der postoperative Verlauf der Patienten erfasst. Für die Auswertung erfolgte eine Unterteilung in nicht-chirurgische und chirurgische Komplikationen. Zusätzlich wurde die postoperative Letalität miterfasst.

Das Überleben, Re-Rezidive und die späteren Todesursachen wurden über den Kontakt mit den behandelnden Hausärzten mittels des Fragebogens (siehe Anhang Fragebogen 1, S. 94) eruiert.

2.4. Auswertung der Tumordaten des Primärtumors und der Rezidive

Aus der Online-Datenbank und den Gesprächen mit den Hausärzten wurden die onkologischen Daten des Primärtumors wie TNM-Klassifikation, UICC-Einteilung, sowie Operationsmethoden zusammengefasst und ausgewertet. Zusätzlich wurden die Krankenakten von den im eigenen Haus operierten Patienten n=34 (38%) zur Auswertung herangezogen.

Die Rezidivpatienten wurden je nach Lokalisation des Primärtumors in zwei Hauptgruppen (Kolon und Rektum) unterteilt. Zur weiteren Analyse wurden beim Kolon zwei Subgruppen gebildet: rechtes Hemikolon und linkes Hemikolon.

Die statistische Ermittlung und Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Programms SPSS 13.0.1 (Statistical Package for Social Sciences). Die rezidivfreien bzw. krankheitsfreien Überlebensanalysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und errechnet. Dadurch wurden die Rezidivfreiheit nach chirurgischer Primäroperation und die Re-Rezidivfreiheit nach chirurgischer R0-Resektion des Rezidivs ermittelt. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf 0,05 festgelegt.

Zur Datenauswertung des EORTC QLQ-C30 und -CR38 wurden die einzelnen Werte der Items addiert und anschließend transformiert. Die Einzelitems jeder Subskala wurden aufsummiert und durch die Anzahl der Items der jeweiligen Skala (n) dividiert:

$$\text{Raw Score} = RS = (I^1 + I^2 + \dots + I^n) / n$$

Anschließend wurde dieser Wert auf einer Skala von 0 – 100 mittels linearer Transformation umgerechnet.

Für die Funktionsskalen galt:

$$\text{Score} = S = [1 - (RS - 1) / \text{range}] \times 100$$

Für die Symptomskalen und die globale Lebensqualität galt:

$$\text{Score} = S = [(RS - 1) / \text{range}] \times 100$$

Die "range" beträgt für alle Items 3 und für den globalen Gesundheitsstatus (Gesundheitszustand und Lebensqualität) 6.

3. ERGEBNISSE

3.1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum 1/95 bis 12/07 wurden insgesamt 89 Patienten mit einem Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms operativ behandelt. Das Patientengut bestand aus 36 weiblichen und 53 männlichen Patienten (Abbildung 7), von denen primär 28 Patienten (31%; m:15, w:13) an einem Kolonkarzinom und 61 Patienten (69%; m:38, w:23) an einem Rektumkarzinom erkrankt waren.

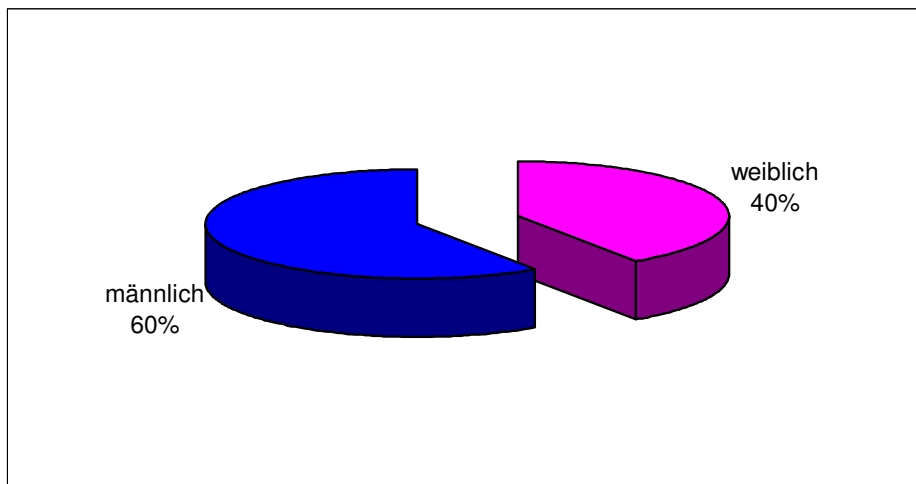


Abbildung 7: Verteilung der kolorektalen Karzinomrezidive bezogen auf die Geschlechter.

3.2. Charakterisierung der Primärtumoren

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Primärtumors lag der Altersmedian bei 62 Jahren (Altersspanne: 27-89 Jahre). Der Altersgipfel der männlichen Patienten lag bei 66 Jahren, im Gegensatz dazu zeigte sich bei den weiblichen Patienten eine fast gleich bleibende Verteilung ab dem 50. Lebensjahr mit einem leichten Gipfelanstieg zwischen dem 7. und 8. Lebensjahrzent (Abbildung 8).

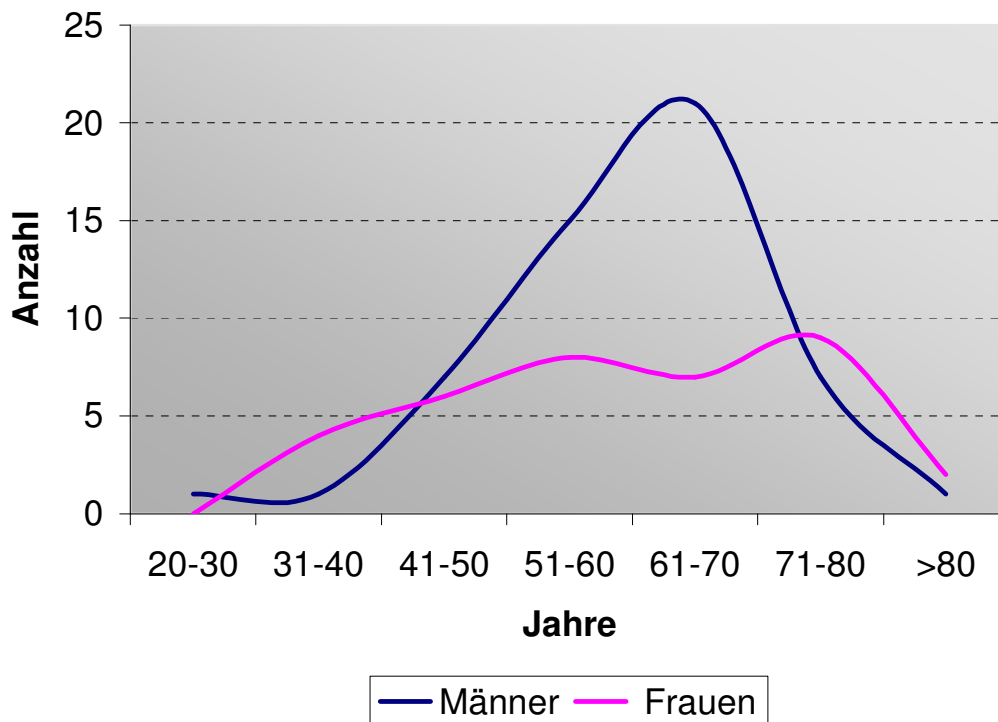


Abbildung 8: Manifestationsalter Primärtumor (Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung).

Bezogen auf die TNM-Einteilung wiesen 55% eine T3-Kategorie und 20% eine T4-Kategorie auf. Bei knapp der Hälfte der Patienten (47%) war ein Lymphknotenbefall (N+) histologisch gesichert. 10% der Patienten wiesen bereits Fernmetastasen auf, die in kurativer Intention reseziert wurden. Die histologische Differenzierung der Kolon- und Rektumkarzinome war in den meisten Fällen (71%) mäßig bis schlecht (G2-G3). Die erhobenen Tumordaten sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

TNM-Klassifikation	Kolonkarzinom (n=28)	Rektumkarzinom (n=61)
T-Kategorie (n)		
pT1	0 (0%)	2 (3%)
pT2	1 (4%)	7 (11%)
pT3	17 (61%)	32 (52%)
pT4	7 (25%)	11 (18%)
unbekannt	3 (11%)	9 (15%)
N-Kategorie (n)		
pN0	7 (25%)	28 (46%)
pN1	6 (21%)	13 (21%)
pN2/N3	12 (43%)	11 (18%)
unbekannt	3 (11%)	9 (15%)
Fernmetastasen (n)		
M0	24 (86%)	56 (92%)
M1	4 (14%)	5 (8%)

Tabelle 8: Pathologische Charakteristika der kolorektalen Karzinome bezogen auf den Primärtumor (n=89).

Beim Kolonkarzinom war das Geschlechtsverhältnis ausgeglichen, wohingegen es beim Rektumkarzinom nahezu 2:1 zu Ungunsten der Männer betrug. Die UICC- Klassifikation sämtlicher Primärtumoren ergab eine Verteilung von 30% im Stadium II (n=27), 36% im Stadium III (n=32) und 10% im Stadium IV (n=9). Somit wiesen bereits 9 Patienten beim Primärtumor Fernmetastasen auf. Dennoch konnten insgesamt 92% der Primärtumoren (n=82) primär kurativ, d.h. R0, reseziert werden (Tabelle 9). Davon wurden primär 85% der Patienten komplett R0- und 7% lokal R0-reseziert. Diese lokal kurativ resezierten Patienten (Kolon n=2, Rektum n=4) wiesen Lebermetastasen auf, die in einer zweiten Operation, z. B. durch eine Leberteileresektion oder LITT (Laser-induzierte Thermoablation) in sano entfernt bzw. abladiert wurden. 8% (n=7) der Patienten konnten beim Primärtumor aufgrund des ausgedehnten Befundes nicht kurativ reseziert werden. Tabelle 9 gibt zusammengefasst alle erfassten Tumordaten des Primärtumors (n=89) wieder.

Parameter	Kolonkarzinom (n=28)	Rektumkarzinom (n=61)
<i>Altersmedian (in Jahren)</i>	67 (35 - 81)	59 (27 - 89)
<i>Geschlecht (n)</i>		
<i>männlich</i>	15 (54%)	38 (62%)
<i>weiblich</i>	13 (46%)	23 (38%)
<i>Stadienverteilung (n)</i>		
<i>UICC I</i>	0 (0%)	8 (13%)
<i>UICC II</i>	7 (25%)	20 (33%)
<i>UICC III</i>	14 (50%)	18 (30%)
<i>UICC IV</i>	4 (14%)	5 (8%)
<i>unbekannt</i>	3 (11%)	10 (16%)
<i>Tumorklassifikation (n)</i>		
<i>rechtes Hemikolon:</i>	11 (39%)	oberes Rektumdrittel: 17 (28%)
<i>linkes Hemikolon:</i>	17 (61%)	mittleres Rektumdrittel: 29 (48%)
		unteres Rektumdrittel: 15 (25%)
<i>OP-Verfahren (n)</i>		
<i>Hemikolektomie re.:</i>	8 (29%)	Rektosigmoidresektion: 17 (28%)
<i>erweiterte Hemikolektomie re.:</i>	3 (11%)	Rektumresektion: 28 (46%)
<i>Hemikolektomie li.:</i>	15 (54%)	Rektumexstirpation: 11 (18%)
<i>erweiterte Hemikolektomie li.:</i>	1 (4%)	Hartmann: 3 (5%)
<i>andere Resektionen:</i>	1 (4%)	andere Resektionen: 2 (3%)
<i>Radikalität (n)</i>		
<i>R0</i>	24 (86%)	52 (85%)
<i>R0 lokal</i>	2 (7%)	4 (7%)
<i>R1/R2</i>	2 (7%)	5 (8%)

Tabelle 9: Patienten- und Tumorcharakteristika beim Primärtumor (n=89).

3.3. Rezidive und präoperative Diagnostik

Das Intervall zwischen chirurgischer Resektion des Primärtumors (n=89) und Operation des Rezidivs lag beim Kolonkarzinom im Median bei 19 Monaten (6-420 Monate) und beim Rektumkarzinom im Median bei 28 Monaten (5-120 Monaten). Das Intervall lag unter 12 Monaten bei 14 Patienten (16%, Kolonkarzinomrezidiv n=6, Rektumkarzinomrezidiv n=8), zwischen 12 und 24 Monaten bei 29 Patienten (32%, Kolonkarzinomrezidiv n=10, Rektumkarzinomrezidiv n=19), zwischen 24 und 36 Monaten bei 21 Patienten (24%, Kolonkarzinomrezidiv n=7, Rektumkarzinomrezidiv n=14), und über 36 Monaten bei 25 Patienten (28%, Kolonkarzinomrezidiv n=5, Rektumkarzinomrezidiv n=20).

Bei dem vorhandenen Patientenkollektiv kam es bei den primär kurativ resezierten Patienten (R0) nach 37,6 +/- 5,5 Monaten aufgrund eines entdeckten Lokalrezidives zur Folgeoperation. Bei den R1-resezierten Patienten erfolgte nach 25,5 +/- 8,4 Monaten aufgrund einer lokalen Größenprogredienz die Folgeoperation. Bei den ursprünglich R2-resezierten Patienten war dies bereits nach 19 +/- 1 Monaten der Fall (Abbildung 9). Diese Patientengruppe (R1 und R2) wurden für die weiteren Auswertungen nicht herangezogen (vgl. Kap. 2.2, S. 29).

46% der Patienten (Kolonkarzinomrezidiv n=11, Rektumkarzinomrezidiv n=30) waren bei Diagnosestellung klinisch symptomatisch (Subileus, Ileus, Schmerzen). Bei 54% der Patienten wurde im Rahmen der Tumornachsorgeuntersuchung ein Rezidiv entdeckt (Kolonkarzinomrezidiv n=17, Rektumkarzinomrezidiv n=31).

Das Gesamtüberleben der Patienten abhängig von der Primäroperation lag bei den R0-resezierten Patienten im Mittel bei 78,1 +/- 8,9 Monaten, bei den R1-resezierten Patienten bei 48,8 +/- 12,8 Monaten und bei den R2-resezierten Patienten bei 27,0 +/- 0 Monaten. Abbildung 9 zeigt das rezidivfreie Überleben und Abbildung 10 das Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs (n=89).

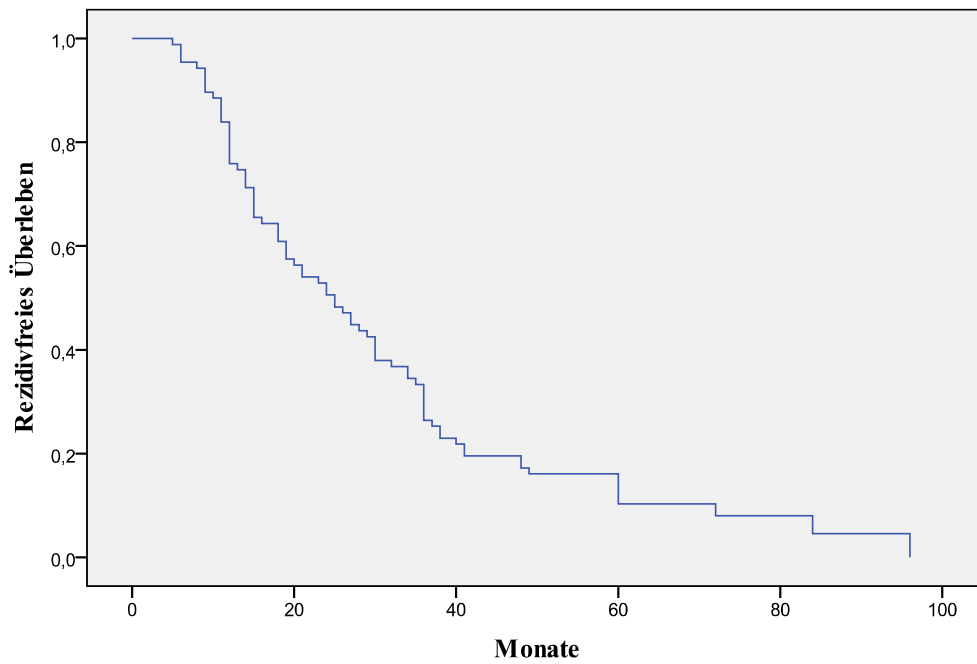


Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben des Gesamtkollektivs nach Primäroperation (n=89).

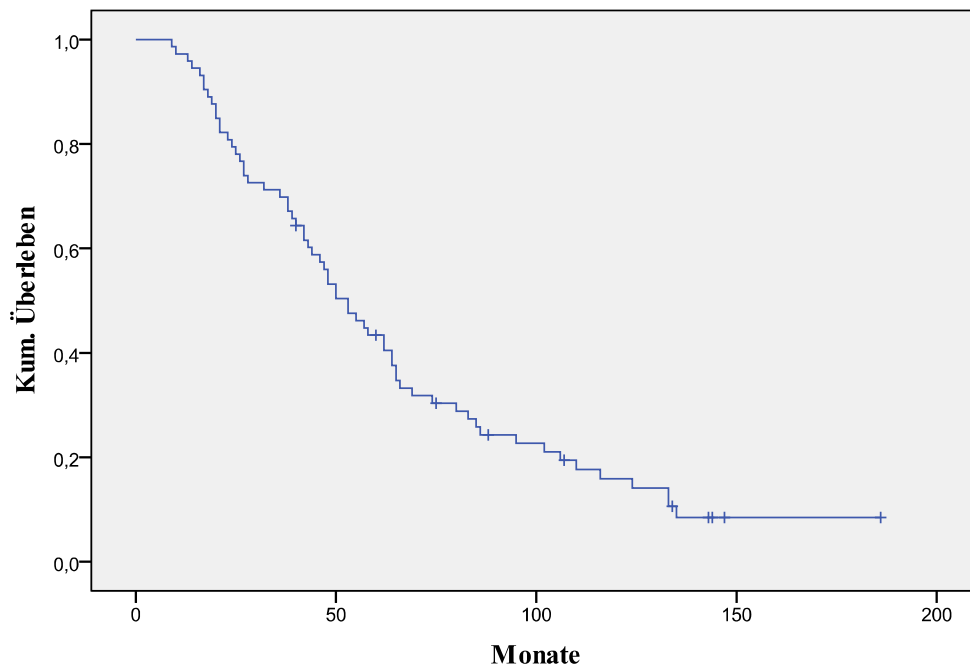


Abbildung 10: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs nach Primäroperation (n=89).

Präoperativ erfolgte neben der klinischen Untersuchung die Durchführung bildgebender Verfahren (Röntgen, CT, MRT), um das Ausmaß des Rezidivs zu charakterisieren und dadurch die Operabilität einschätzen zu können. Als operabel galten Rezidive dann, wenn sie lokal begrenzt waren und keine Fernmetastasierung vorlag.

Zusätzlich wurde bei 56% der Patienten (n=50, Kolonkarzinomrezidiv n=16, Rektumkarzinomrezidiv n=34) präoperativ der Tumormarker CEA (Carcinoembryonic antigen) bestimmt. Davon lag bei 33 Patienten (Kolonkarzinomrezidiv n=10, Rektumkarzinomrezidiv n=23) der Wert über 4 (pathologischer Grenzwert). Der Tumormarker CA 19-9 (Carbohydrate- Antigen 19-9) wurde bei 51% der Patienten (n=45, Kolonkarzinomrezidiv n=14, Rektumkarzinomrezidiv n=31) präoperativ bestimmt. 25 Patienten wiesen einen pathologischen Wert auf.

3.4. Charakterisierung der Rezidive

Im Weiteren werden ausschließlich die Patienten charakterisiert, bei denen primär eine R0-Resektion gelang (n=82, vgl. Kap. 2.2, S. 29).

Die Rezidiv-Patienten wurden in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors zur weiteren Analyse in drei Gruppen unterteilt (vgl. Tab. 10, S. 44).

3.4.1. Lokalisation der Rezidive

Über drei Viertel der Rezidive (n=82) traten extraluminär auf. 78% der Patienten (n=64) entwickelten ein isoliert extraluminäres Rezidiv (24% Kolonkarzinomrezidiv n=20, 54% Rektumkarzinomrezidiv n=44). 18 Patienten (22%) wiesen ein intra- (5% Kolonkarzinomrezidiv n=4, 9% Rektumkarzinomrezidiv n=7) bzw. ein kombiniert intra- und extraluminäres Rezidiv (2% Kolonkarzinomrezidiv n=2, 6% Rektumkarzinomrezidiv n=5) auf (Abbildung 11 und 12).

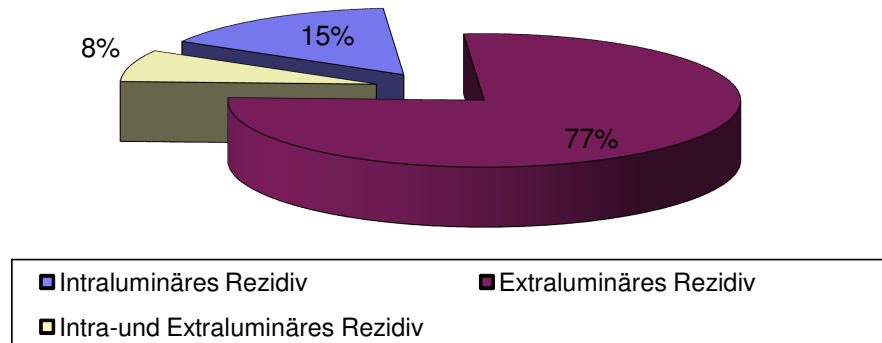


Abbildung 11: Intra- und extraluminäre Rezidive des Kolons (n=26).

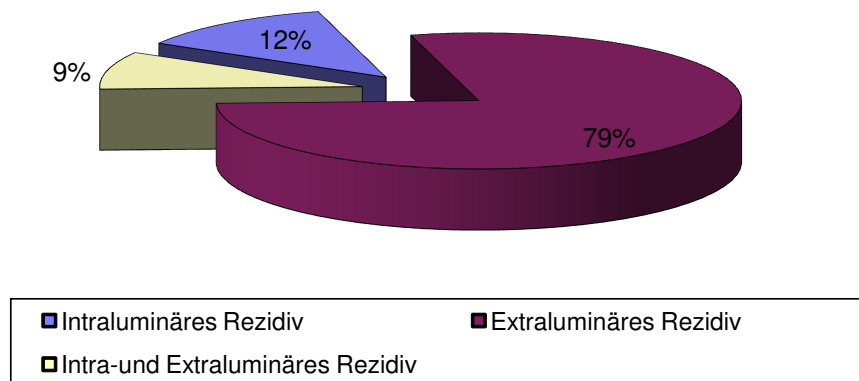


Abbildung 12: Intra- und extraluminäre Rezidive des Rektums (n=56).

3.4.2. Operative Verfahren der Rezidive

Von den insgesamt 82 operierten Rezidivpatienten wurde bei 60 Patienten (73%) eine Resektion durchgeführt. Bei 31 Patienten gelang erneut eine R0-Resektion (38%).

84% der operativen Rezidiveingriffe wurden elektiv durchgeführt, im Vergleich dazu lag der Anteil der dringlich durchzuführenden Operationen aufgrund eines Ileus bei insgesamt 16%.

Bei zwei Drittel der 82 Patienten war das Rezidiv im kleinen Becken lokalisiert, wobei die Rezidive des Rektumkarzinoms mit einem Anteil von 70% den größten Teil einnahmen. Neben 10 „Neo“-Rektumresektionen und 3 „Neo“-Rektumexstirpationen, fiel eine hohe Zahl an multiviszeralen Resektionen einschließlich Beckenexenterationen (n=24) und explorativen Laparatomien (n=15) bezogen auf alle Gruppen auf. Von den 82 operierten Rezidiven konnte bei insgesamt 60 Patienten eine erneute Resektion durchgeführt werden.

In 38% aller Fälle (n=31) konnte eine kurative Resektion der Rezidive erreicht werden, dagegen war bei 27% (n=22) das Tumorrezidiv so ausgedehnt, dass eine Resektion nicht mehr möglich war. 35% wurden palliativ (R1, R2, n=29) reseziert.

Bei 13 Patienten (16%) erfolgte eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie mit 5-FU/Folinsäure und einer Höchstdosis von 50,4 Gy, und bei 10 Patienten (12%) eine adjuvante Radio-Chemotherapie. 12 Patienten erhielten eine adjuvante Radiotherapie. Eine intraoperative Strahlentherapie (IORT) wurde bei 9 Patienten (11%) mit jeweils 12 Gy durchgeführt. Bei 32 Patienten (39%) war eine kombinierte Therapie aufgrund der vorangegangenen Radiatio („ausbestrahlt“) nicht mehr möglich, so dass bei 20 Patienten (24%) eine alleinige Chemotherapie (5-FU+ FA +/- Oxaliplatin, Irinotecan) erfolgte.

Parameter	Lokalisation Primärtumor		
	rechtes Hemikolon (n=10)	linkes Hemikolon (n=16)	Rektum (n=56)
<i>Altersmedian (in Jahren)</i>	74 (42 - 79)	69 (44 - 82)	61 (33 - 91)
<i>Dringlichkeit (n)</i>			
<i>Elektiv</i>	8 (80%)	14 (88%)	47 (84%)
<i>Dringlichkeit (n)</i>	2 (20%)	2 (13%)	9 (16%)
<i>Tumorlokalisation Rezidiv (n)</i>	rechtes Hemikolon: 4 (40%) oberes Rektumdrittel: 1 (10%) kleines Becken: 5 (50%)	linkes Hemikolon: 4 (25%) oberes Drittel: 2 (13%) unteres Drittel: 2 (13%) kleines Becken: 8 (50%)	oberes Drittel: 7 (13%) mittleres Drittel: 4 (7%) unteres Drittel: 6 (11%) kleines Becken: 39 (70%)
<i>OP-Verfahren (n)</i>	lokale Nachresektion: 2 (20%) subtotale Kolektomie: 1 (10%) andere Resektionen: 2 (20%) Multiviszeralresektion: 3 (30%) Beckenexenteration: 1 (10%) Exploration: 1 (10%)	subtotale Kolektomie: 5 (31%) Sigmaresektion: 1 (6%) Rektumresektion: 1 (6%) Multiviszeralresektion: 4 (25%) Exploration: 3 (19%) alleinige AP-Anlage: 1 (10%) andere Resektionen: 1 (6%)	Neo-Rektumresektion: 9 (16%) Neo-Rektumexstirpation: 3 (5%) Hartmann: 4 (7%) Multiviszeralresektion: 7 (13%) Beckenexenteration: 9 (16%) Exploration: 11 (20%) alleinige AP-Anlage: 6 (11%) andere Resektionen: 7 (13%)
<i>Radikalität (n)</i>			
<i>R0</i>	4 (40%)	9 (56%)	18 (32%)
<i>R1</i>	2 (20%)	0 (0%)	8 (14%)
<i>R2</i>	3 (30%)	3 (19%)	13 (23%)
<i>Inoperabel</i>	1 (10%)	4 (25%)	17 (30%)
<i>Neoadjuvante Therapie Radio-Chemotherapie</i>		3 (19%)	10 (18%)
<i>Postoperative Therapie Chemotherapie</i>	4 (40%)	2 (13%)	14 (25%)
<i>Radio-Chemotherapie</i>	1 (10%)	3 (19%)	6 (11%)
<i>Radiotherapie</i>		1 (6%)	11 (20%)
<i>IORT</i>	1 (10%)	1 (6%)	7 (13%)

Tabelle 10: Patienten- und Tumorcharakteristika unter kurativer Intention operierter Rezidivtumoren (n=82).

Die detaillierten Operationsverfahren der Rezidive sind nochmals in Tabelle 11 dargestellt, unterteilt in kurative und palliative Resektionen und in nicht-resezierende Verfahren.

<i>OP-Verfahren (n)</i>	<i>Lokalisation Primärtumor</i>		
	<i>rechtes Hemikolon Rezidiv (n=10)</i>	<i>linkes Hemikolon Rezidiv (n=16)</i>	<i>Neo-Rektum Rezidiv (n=56)</i>
<i>Kurative Resektion</i>	Beckenexenteration 1 (10%) Multiviszeralresektion: 1 (10%) lokale Nachresektion: 2 (20%)	Multiviszeralresektion: 3 (19%) Rektumresektion: 1 (6%) subtotale Kolektomie: 5 (31%)	Beckenexenteration: 8 (14%) Multiviszeralresektion: 1 (2%) Neo-Rektumresektion: 6 (11%) Neo-Rektumexstirpation: 3 (5%)
<i>Permanente Stomaanlage</i>	1 (10%)	5 (31%)	14 (25%)
<i>Palliative Resektion</i>	Multiviszeralresektion: 2 (20%) subtotale Kolektomie: 1 (10%) andere Resektionen: 2 (20%)	Multiviszeralresektion: 1 (6%) Sigmaresektion: 1 (6%) Kolonsegmentresektion: 1 (6%)	Beckenexenteration: 1 (2%) Multiviszeralresektion: 6 (11%) Hartmann: 4 (7%) Neo-Rektumresektion: 3 (5%) andere Resektionen: 7 (13%)
<i>Permanente Stomaanlage</i>	4 (40%)	1 (6%)	14 (25%)
<i>Nicht-resezierende Verfahren</i>	Exploration: 1 (10%)	Exploration: 3 (19%) alleinige AP-Anlage: 1 (6%)	Exploration: 11 (20%) alleinige AP-Anlage: 6 (11%)

Tabelle 11: Operationsverfahren der Rezidive (n=82).

Insgesamt konnten 38% der Patienten (n=31, 16% Kolonkarzinomrezidiv n=13, 22% Rektumkarzinomrezidiv n=18) durch zum Teil ausgedehnte Operationen wie Multiviszeralresektionen oder Beckenexenterationen mit einem kurativen Ansatz operiert werden. Bei 35% (n=29, 10% Kolonkarzinomrezidiv n=8, 25% Rektumkarzinomrezidiv n=21) der Patienten wurde eine palliative Operation durchgeführt und bei 27% (n=22, 6%

Kolonkarzinomrezidiv n=5, 21% Rektumkarzinomrezidiv n=17) der Patienten wurden nicht-resezierende Verfahren angewandt.

Die extraluminären Rezidive des Kolonkarzinoms und die Rezidive des Rektumkarzinoms waren hauptsächlich im kleinen Becken lokalisiert (63%, n=52, vgl. Kap.3.4.1, S.40). Neben der Resektion des tumortragenden Darmabschnittes erfolgte bei 29% der Patienten die en-bloc-Resektion mindestens eines weiteren Organs. Insgesamt war bei 5 Patienten mit Kolonkarzinomrezidiv und bei 9 Patienten mit Rektumkarzinomrezidiv eine multiviszerales Resektion oder Beckenexenteration für eine erneute R0-Resektion erforderlich.

Bei 20% aller Rezidivpatienten war die Resektion von mehr als einem Organ erforderlich (Tabelle 12).

Organe	Kolonkarzinomrezidiv (n = 26)		Rektumkarzinomrezidiv (n = 56)	
	n	Lokale R0-Resektion	n	Lokale R0-Resektion
<i>Inneres Genitale</i>	3	2 (67%)	10	6 (67%)
<i>Blase</i>	2	1 (50%)	6	3 (50%)
<i>Niere, Ureter</i>	3	1 (33%)	1	1 (100%)
<i>Dünndarm</i>	4	2 (50%)	4	2 (50%)
<i>Bauchwand</i>	2	2 (100%)	2	1 (50%)
<i>Omentum</i>	1	0 (0%)	1	1 (100%)
<i>Os sacrum/coccygeum</i>			4	3 (75%)
<i>M. psoas/iliacus</i>	1	1 (100%)		
Gesamt	16	9 (56%)	28	17 (71%)

Tabelle 12: Resezierte Organe und lokale Radikalität bei Rezidivoperationen (n=82), Mehrfachnennungen möglich.

Bei 10 Patienten musste eine Beckenexenteration durchgeführt werden. 9 Patienten konnten erneut kurativ reseziert werden.

Bei 4 dieser Patienten, bei denen eine Infiltration des Os sacrum bzw. Os coccygeum oder des M. psoas und des M. iliacus vorlag, gelang es durch eine erweiterte totale Beckenexenteration mit Mitresektion des Os sacrum bzw. Os coccygeum eine kurative Resektion zu erzielen.

3.5. Postoperative Komplikationen

Die Rate an postoperativen chirurgischen Komplikationen mit der Notwendigkeit der Relaparotomie betrug bezogen auf alle Patienten (n=82) beim Kolonkarzinomrezidiv 6% und beim Rektumkarzinomrezidiv 7%, in deren Folge kein Patient verstarb. An den Folgen nicht-chirurgischer Komplikationen verstarben im weiteren Verlauf zwei Patienten mit Kolonkarzinomrezidiv (2%) und vier Patienten mit Rektumkarzinomrezidiv (5%). Bei den beiden Patienten mit Kolonkarzinomrezidiv handelte es sich um zwei junge Frauen im Alter von 44 bzw. 53 Jahren. Die 44-jährige Patientin entwickelte postoperativ eine schwere Sepsis mit eitriger Peritonitis durch die Perforation eines großen extraluminären, inoperablen Tumorrezidives, die letztendlich zu einem septischen Multiorganversagen führte. Die zweite Patientin, die ebenfalls an einem ausgeprägten Tumorrezidiv mit Peritonealkarzinose litt, verstarb postoperativ an einer Lungenarterienembolie (Tabelle 13). Zwei der vier Patienten mit Rektumkarzinomrezidiv verstarben postoperativ am Multiorganversagen bzw. Nierenversagen vor allem bedingt durch ihr fortgeschrittenes Tumorleiden. Nach postoperativer respiratorischer Insuffizienz sowie einem Ileus bei fortgeschrittenem Tumorleiden verstarben zwei weitere Patienten mit Rektumkarzinomrezidiv.

Die postoperative Gesamtmorbidität aller primär kurativ resezierten Rezidiv-Patienten betrug 52%. Die Rate an Relaparotomien lag bei 13% und die Gesamtlealität bei 7% (n=6).

Komplikation	Kolonkarzinomrezidiv (n=26)			Rektumkarzinomrezidiv (n=56)		
	n	Relaparo- tomie	Exitus letalis	n	Relaparo- tomie	Exitus letalis
<i>Chirurgische Komplikationen</i>						
Platzbauch	-	-	-	1 2%	1 2%	-
Bauchdeckenabszess	2 8%	1 4%	-	3 5%	1 2%	-
Intraabdomineller Abszess	3 12%	1 4%	-	2 4%	1 2%	-
Ileus	3 12%	-	-	9 16%	-	-
Sakralhöhleninfekt	1 4%	1 4%	-	1 2%	1 2%	-
Ureter-/Blasenverletzung	1 4%	1 4%	-	1 2%	-	-
Blasenentleerungs-Störung	-	-	-	6 11%	-	-
Harnwegsinfekt	1 4%	-	-	3 5%	-	-
Sonstige (Dünndarmfistel, etc.)	1 4%	1 4%	-	5 9%	2 4%	-
<i>Nicht-chirurgische Komplikationen</i>						
Multiorganversagen	1 4%	-	-	1 2%	-	1 2%
Sepsis	1 4%	-	1 4%	1 2%	-	-
Lungenarterienembolie	1 4%	-	1 4%	-	-	-
Herzinfarkt/Herzinsuffizienz	-	-	-	1 2%	-	-
Dekompensierte Niereninsuffizienz	-	-	-	2 4%	-	1 2%
Pneumonie	2 8%	-	-	3 5%	-	1 2%
Sonstige	4 15%	-	-	4 7%	-	1 2%
Gesamt	21 81%	5 19%	2 8%	43 77%	6 11%	4 7%

Tabelle 13: Morbidität und Letalität der Rezidiv-Resektionen (n=82). Mehrfachnennungen möglich.

3.6. Langzeitergebnisse

3.6.1. Re-Rezidivfreies Überleben

Von den 82 Patienten verstarben im frühen postoperativen Verlauf 6 Patienten (vgl. Kap. 3.5, S. 47 und Tab. 13, S. 48).

Von den insgesamt überlebenden 76 Patienten entwickelten 16 Patienten (52%) der 31 R0-resezierten Patienten (Kolonkarzinomrezidiv n=8, Rektumkarzinomrezidiv n=8) ein Re-Rezidiv. Das Intervall zwischen Resektion des Rezidivs und Diagnose des Re-Rezidivs lag im Median bei 19 Monaten. Die Re-Rezidivfreiheit lag unter 12 Monaten bei 4 Patienten (25%, Kolonkarzinomrezidiv n=4), zwischen 12 und 24 Monaten bei 7 Patienten (44%, Kolonkarzinomrezidiv n=3, Rektumkarzinomrezidiv n=4), und über 24 Monate bei 5 Patienten (31%, 1 Kolonkarzinomrezidiv, 4 Rektumkarzinomrezidiv). Somit haben die Patienten in unserem Kollektiv nach kurativer R0-Resektion des Rezidivtumors im Mittel nach 82,9 +/- 16,9 Monaten ein Re-Rezidiv entwickelt (Abbildung 13).

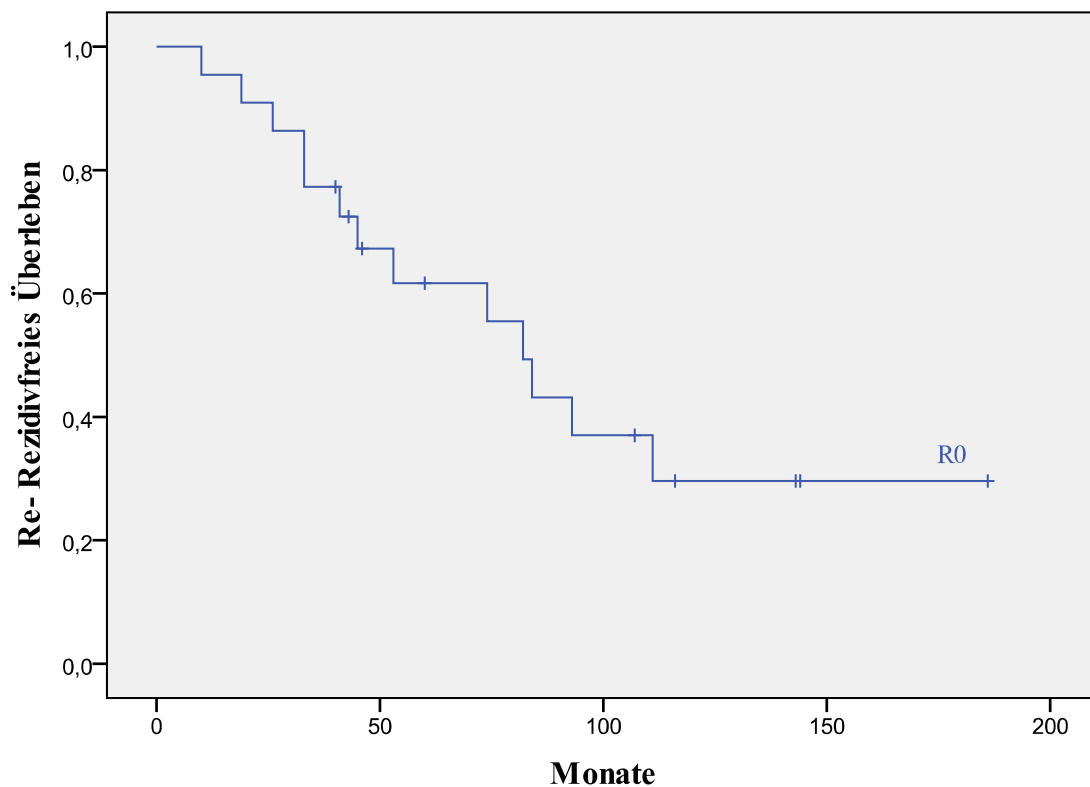


Abbildung 13: Re-Rezidivfreies Überleben nach R0-Resektion des Rezidivs (n=31).

Abhängig von der Lokalisation des Rezidivs zeigte sich, dass die Kolonkarzinomrezidiv-Patienten im Mittel nach 93,6 +/- 17,8 Monaten und die Rektumkarzinomrezidiv-Patienten im Mittel nach 95,1 +/- 9 Monaten ein Re-Rezidiv entwickelten ($p = 0,164$) (Abbildung 14).

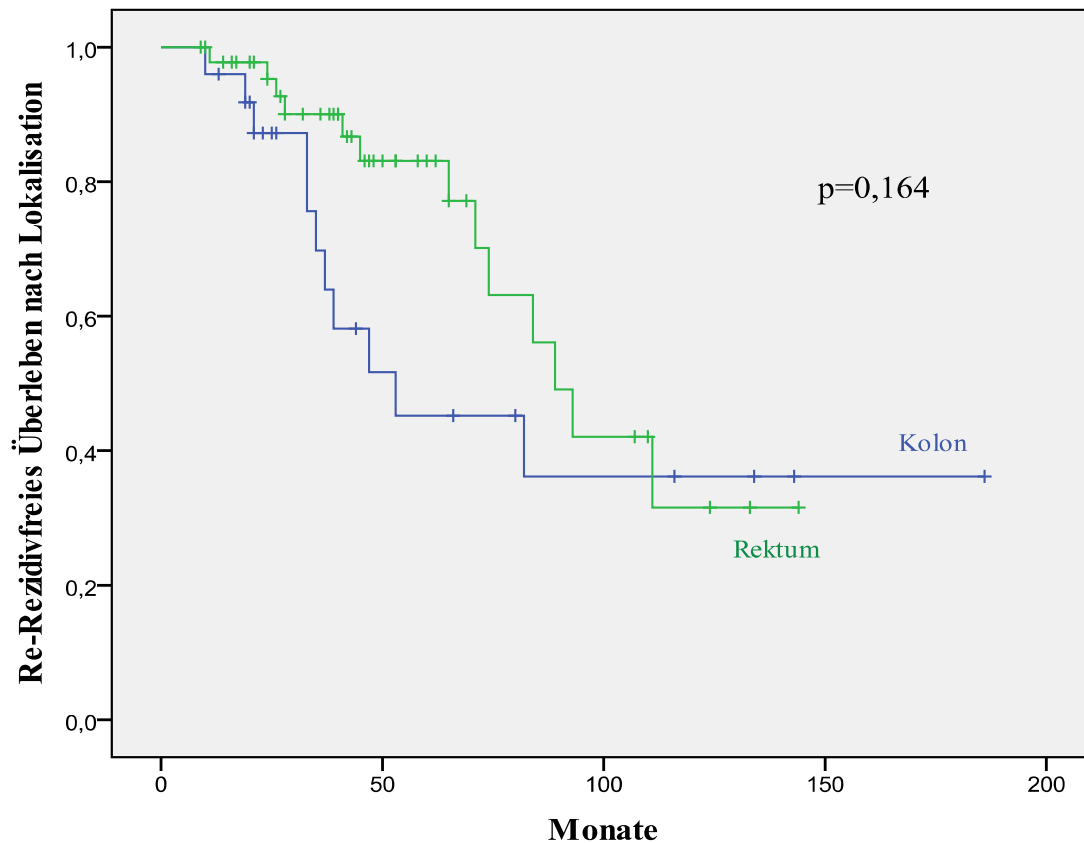


Abbildung 14: Re-Rezidivfreies Intervall anhängig von der Lokalisation des Primärtumors (n=82).

3.6.2. Gesamtüberleben

Von den ursprünglich 89 Patienten mit primärem Kolon- oder Rektumkarzinom, die im späteren Verlauf alle ein Rezidiv entwickelten, wurden 82 primär R0-reseziert. Bei der operativen Therapie des Rezidivtumors gelang es in 31 Fällen (38%) eine weitere R0-Resektion durchzuführen. Die ersten 30 Tage postoperativ wurden von 76 Patienten überlebt, 6 Patienten verstarben postoperativ (vgl. Tab. 13, S. 48). Im späteren Verlauf verstarben weitere 65 Patienten (86%), 11 Patienten haben das Rezidivtumorleiden überlebt (14%, Abbildung 15). Bei diesen 11 Patienten (14%) wurde das Rezidiv R0-reseziert (Kolonkarzinomrezidiv n=4, Rektumkarzinomrezidiv n=7).

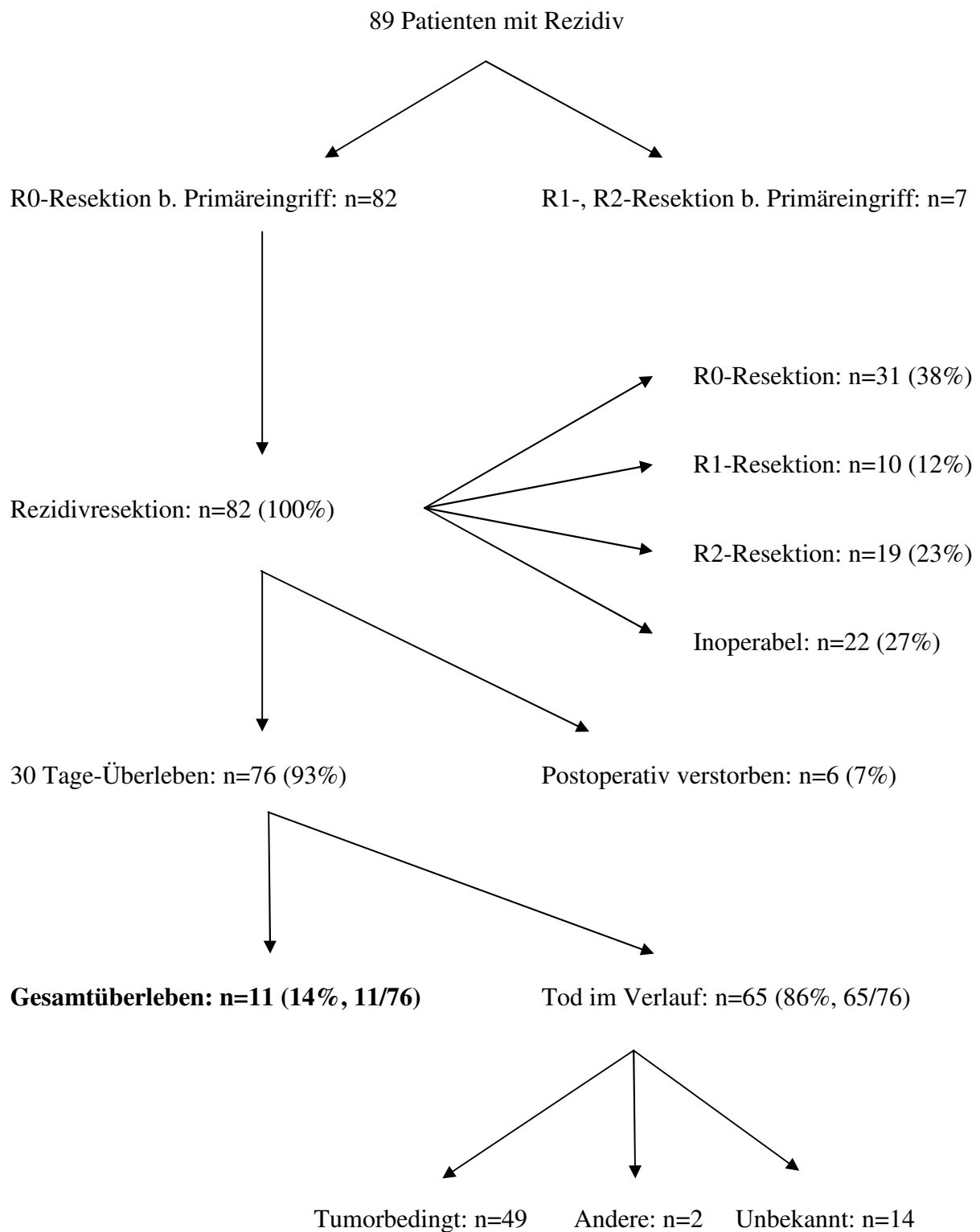


Abbildung 15: Übersicht des untersuchten Patientenkollektivs im Verlauf.

3.6.2.1 Gesamtüberleben abhängig von der Resektion des Rezidivs

Das Gesamtüberleben abhängig von der Resektion des Rezidivs lag bei den kurativ resezierten Patienten bei 106,1 +/- 11,9 Monaten, bei den R1-resezierten Patienten bei 72,5 +/- 12,4 Monaten, bei den R2-resezierten Patienten bei 37,9 +/- 4,7 Monaten und bei den inoperablen Patienten bei 42,2 +/- 6,2 Monaten. Dieses Ergebnis ist signifikant ($p=0,001$) (Abbildung 16 und 17).

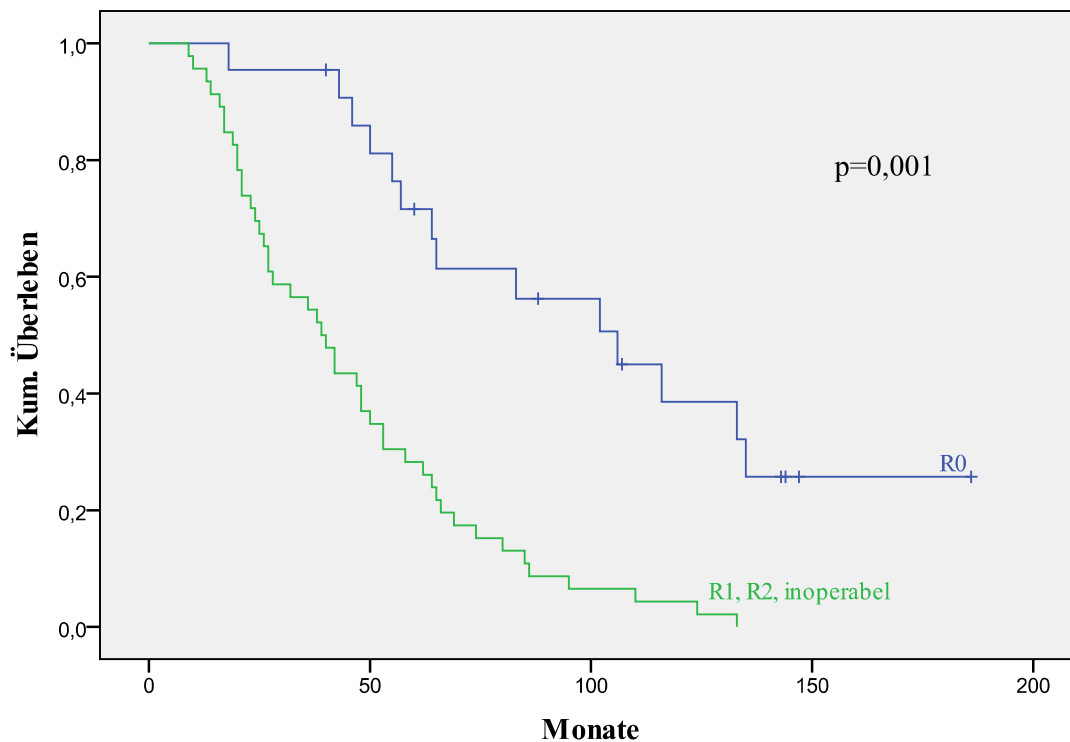


Abbildung 16: Gesamtüberleben abhängig von der Operation des Rezidivs (n=82).

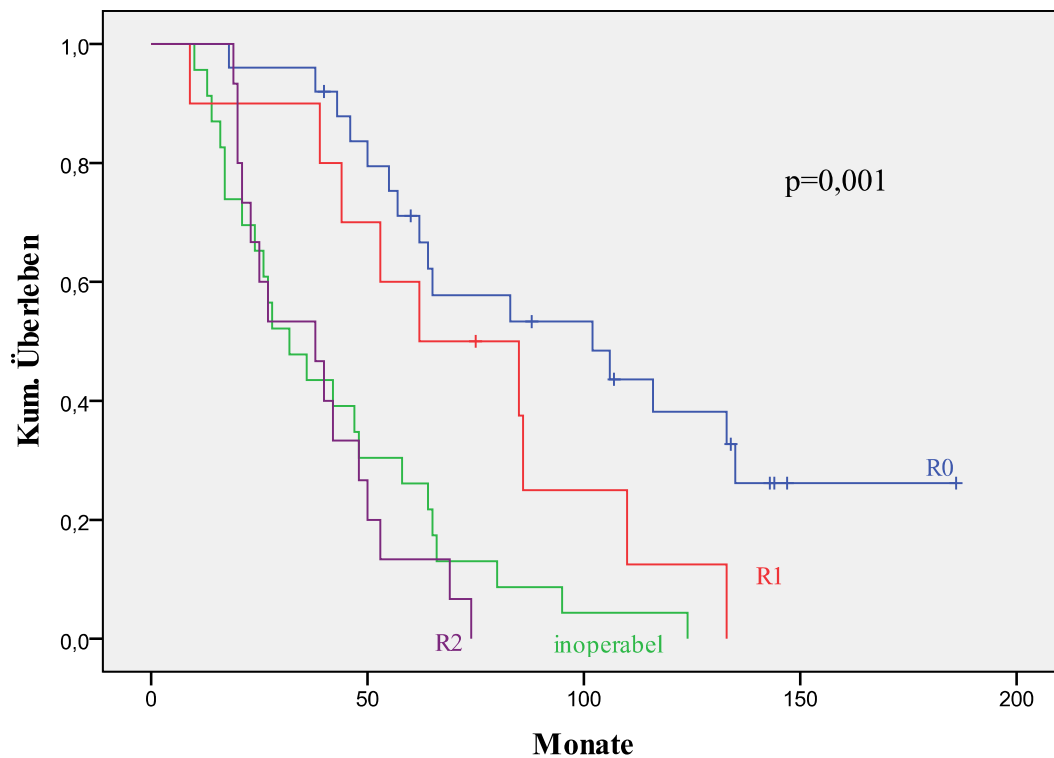


Abbildung 17: Gesamtüberleben abhängig von der Operation des Rezidivs unterteilt in R0-, R1-, R2-Resektion und Inoperabilität (n=82).

Für das Gesamtüberleben abhängig von der Lokalisation und Resektion des Rezidivs ergeben sich folgende Daten: die Patienten mit Kolonkarzinom entwickelten nach $102,3 \pm 20,9$ Monaten ein Rezidiv (Abbildung 18) und die Patienten mit Rektumkarzinom nach $139,9 \pm 24,4$ Monaten ein Rezidiv (Abbildung 19).

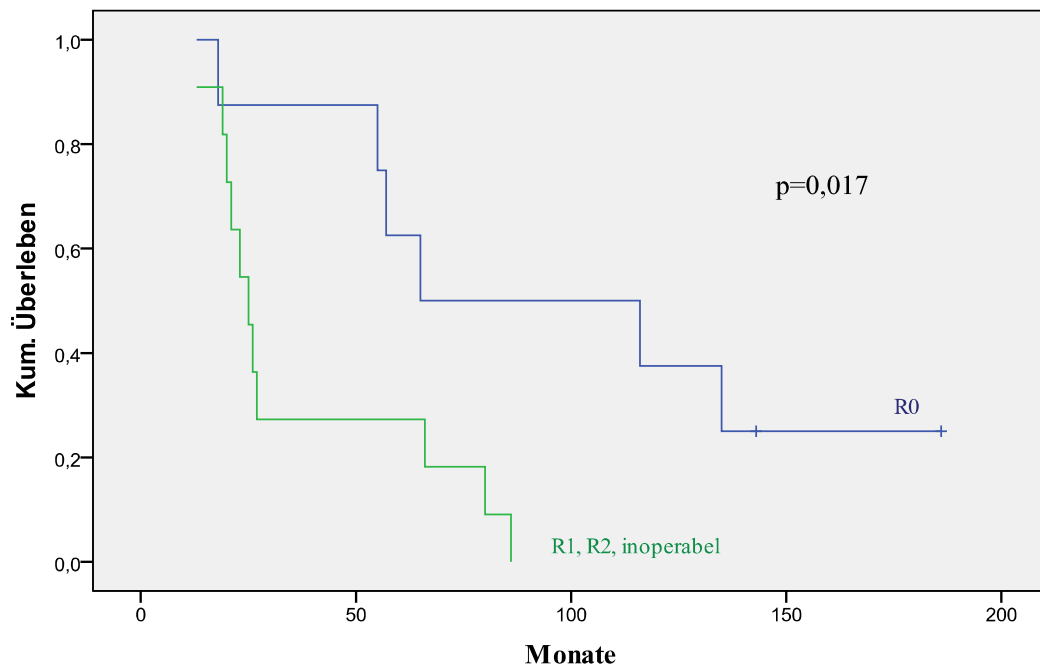


Abbildung 18: Gesamtüberleben abhängig von der Resektion des Kolonkarzinomrezidivs (n=26).

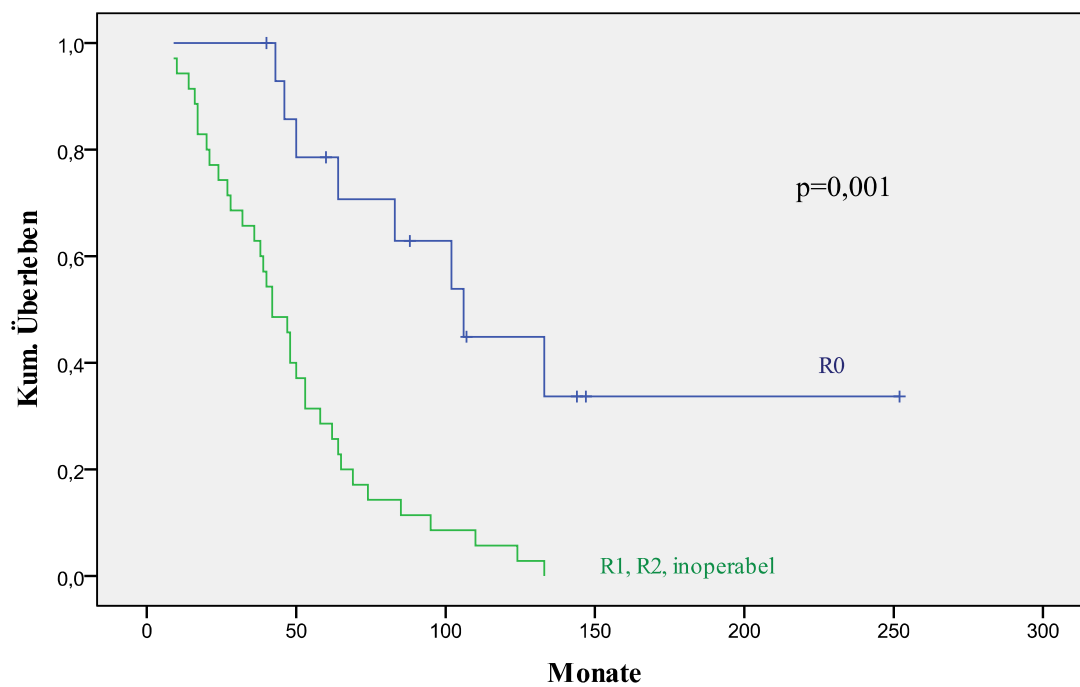


Abbildung 19: Gesamtüberleben abhängig von der Resektion des Rektumkarzinomrezidivs (n=56).

In Abbildung 20 zeigt sich das Gesamtüberleben abhängig vom Vorhandensein eines Re-Rezidivs. Dabei überlebten Patienten ohne Re-Rezidiv im Mittel 137,5 +/- 22,1 Monate und Patienten mit einem Re-Rezidiv 105,5 +/- 19,5 Monate ($p=0,129$).

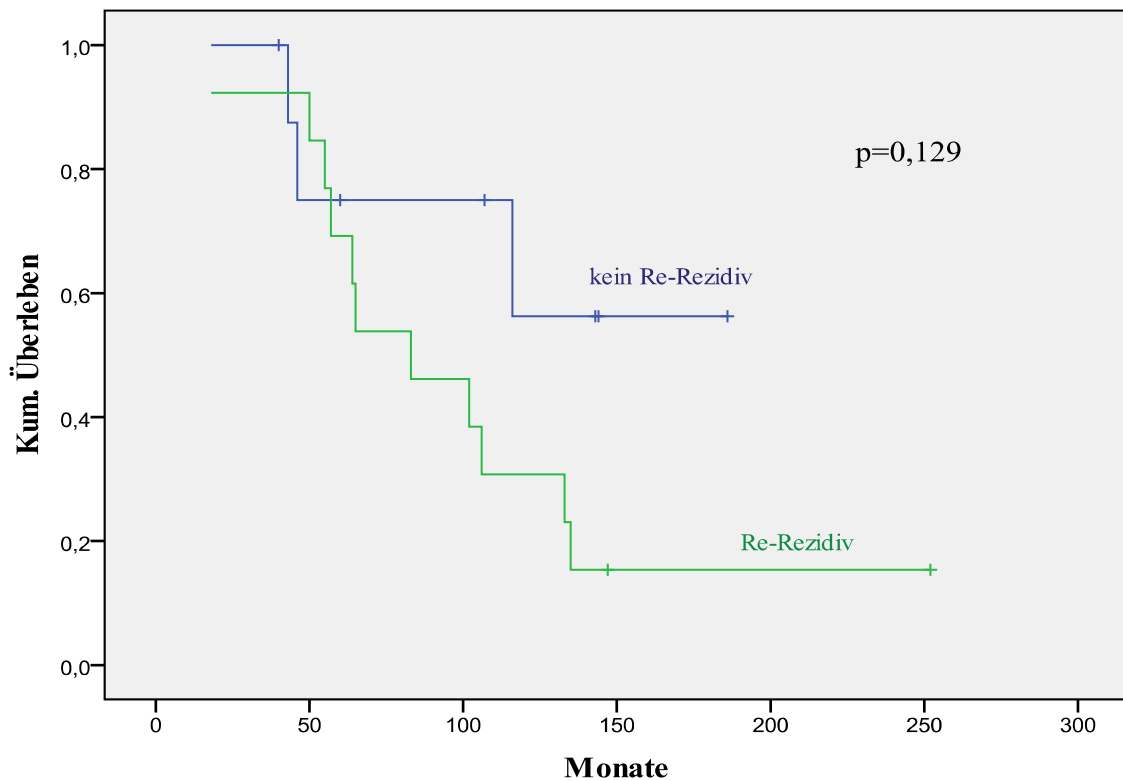


Abbildung 20: Gesamtüberleben abhängig vom Vorhandensein eines Re-Rezidivs (n=31).

3.6.3. Todesursachen

Von den 76 der ursprünglich 82 Patienten (6 Patienten verstarben postoperativ, vgl. Tab. 13, S. 48) verstarben im weiteren Verlauf 65 Patienten (86%, 26% Kolonkarzinomrezidiv n=20, 60% Rektumkarzinomrezidiv n=45) (vgl. Abb. 15, S. 51). 49 der Patienten (64%) verstarben an den Folgen ihres fortgeschrittenen Tumorleidens. Bei 14 Patienten war die Todesursache unbekannt (18%, 2% Kolonkarzinomrezidiv n=2, 16% Rektumkarzinomrezidiv n=12). Aus anderer Ursache verstarben 2 Patienten (3%, Suizid, Alkoholintoxikation) (Tabelle 14).

<i>Todesursache</i>	<i>Kolonkarzinom- Rezidiv (n=24)</i>	<i>Rektumkarzinom- Rezidiv (n=52)</i>
<i>tumorbedingt/ metastasiertes Tumorleiden</i>	17 (71%)	32 (62%)
<i>Suizid</i>		1 (2%)
<i>Alkoholintoxikation</i>	1 (4%)	
<i>keine Angaben</i>	2 (8%)	12 (23%)
<i>gesamt</i>	20 (83%)	45 (87%)

Tabelle 14: Todesursachen der verstorbenen Rezidivpatienten (n=76 von 82 Rezidivpatienten)

3.7. Lebensqualität

Bei den 11 überlebenden Patienten wurde die Lebensqualität und die Kontinenzleistung mittels der validierten und standardisierten Fragebögen der EORTC (QLQ-C30, QLQ-CR38) und des Kontinenzfragebogen nach Kelly Holscheider eruiert.

Die Fragebögen wurden von den 11 angeschriebenen Patienten von 8 Patienten beantwortet. 3 dieser Patienten wurden mit einem bleibenden Stoma versorgt. An Resektionsverfahren lagen hier bei jeweils ursprünglichem Rektumkarzinom eine erweiterte totale Beckenexenteration und 2 abdominoperineale „Neo“-Rektumexstirpationen vor. Von den 5 Nicht-Stoma-Patienten waren 2 primär an einem linksseitigen Kolonkarzinom, 2 an einem rechtsseitigen Kolonkarzinom und 1 Patient an einem Rektumkarzinom operiert worden. Das jeweils vorliegende Rezidiv war bei allen Patienten in kleinem Becken lokalisiert. Die Rezidive wurden mit einer totalen Beckenexenteration, 2 subtotalen Kolektomien, einer anterioren Rektumresektion und einer Anastomosenresektion therapiert.

Die für die Einschätzung der Lebensqualität entscheidenden Parameter des EORTC QLQ-C30 sind in Abbildung 21 dargestellt.

Hier erfolgt die Selbsteinschätzung der Patienten in den jeweiligen Dimensionen der Lebensqualität. So beinhaltet die Dimension körperliche Funktion (Schwierigkeiten bei körperlicher Anstrengung bzw. bei längerem Spaziergang, benötigte Hilfe im Alltag) 5 Items, die Dimension Emotionalität (Angespanntheit, Sorgen, Reizbarkeit, Niedergeschlagenheit) 4 Items, die Kognition (Konzentrations- und Erinnerungsvermögen), soziale Integrität (Beeinträchtigung des Familienlebens bzw. der zwischenmenschlichen Beziehung) und die Rollenfunktion (Einschränkungen in Arbeit bzw. Freizeit) jeweils 2 Items.

Es zeigt sich, dass sich die Mehrzahl der Patienten kognitiv, sozial und bezüglich ihrer Rollenfunktion eher nicht eingeschränkt, emotional wenig, dagegen aber physisch mäßig bis sehr eingeschränkt fühlte.

Bezüglich der subjektiven Schmerzwahrnehmung zeigte sich eine im Wesentlichen ausgeglichene Bewertung (Abbildung 21).

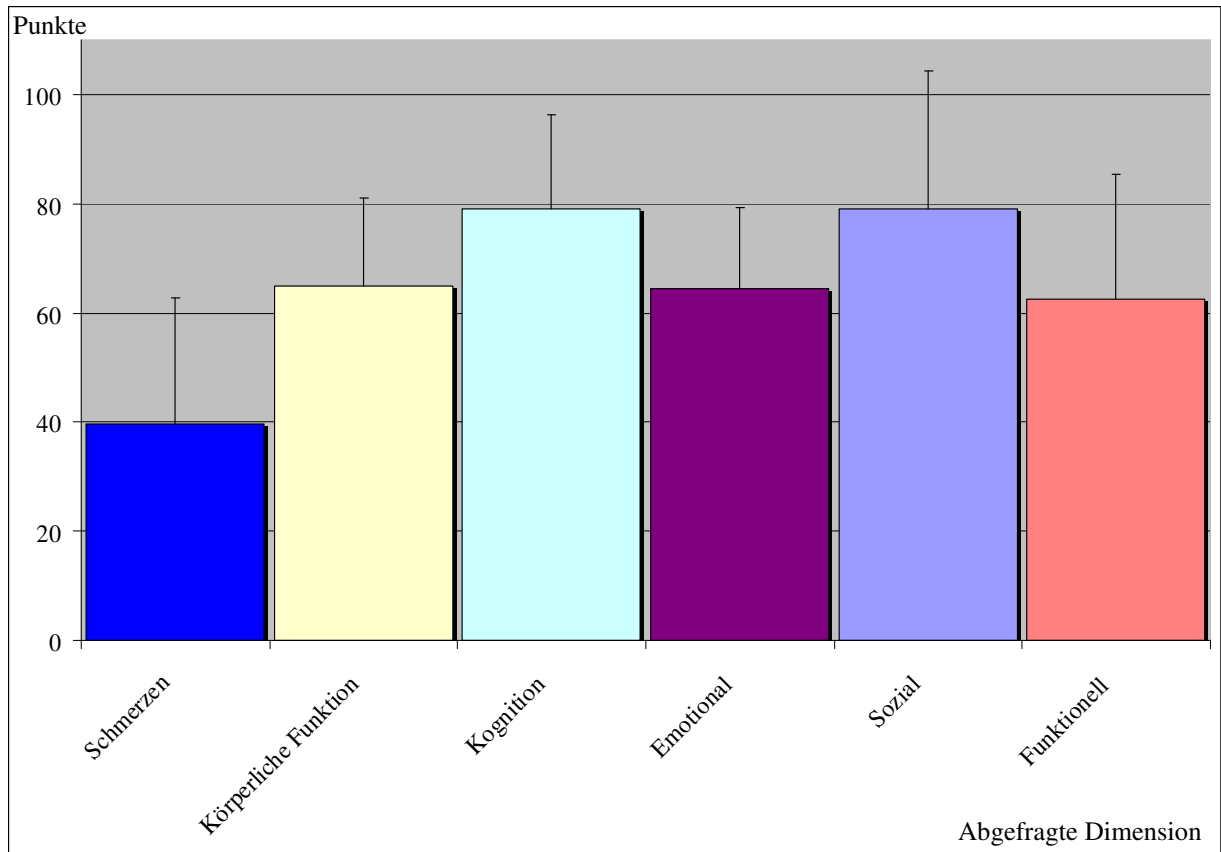


Abbildung 21: Grad der Einschränkung der verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität nach Rezidivoperation (n=8). Werte in Punkten (0–100) angegeben. Ein hoher Wert für Funktionen und Lebensqualität gibt ein hohes Level an Funktionalität und Lebensqualität an. Ein hoher Wert für den Symptomparameter „Schmerz“ spiegelt ein hohes Maß an symptombezogenen Einschränkungen wider.

Die Einzelpunkte (Items) des Fragebogens sind in Tabelle 15 zusammengefasst dargestellt. Hier zeigt sich, dass die Mehrzahl der Patienten keine Übelkeit, Erbrechen oder Appetitmangel hatten. Sie litten eher an Durchfall als an Verstopfungen.

Einzelitem	Beurteilung	n (n=8)
Übelkeit	Keine	7
	Wenig	1
	Mäßig	-
	Sehr	-
Erbrechen	Kein	8
	Wenig	-
	Mäßig	-
	Sehr	-
Appetitverlust	Kein	6
	Wenig	1
	Mäßig	1
	Sehr	-
Kurzatmigkeit	Keine	3
	Wenig	3
	Mäßig	1
	Sehr	1
Schlafstörungen	Keine	5
	Wenig	2
	Mäßig	-
	Sehr	1
Verstopfung	Keine	6
	Wenig	1
	Mäßig	-
	Sehr	1
Durchfall	Kein	3
	Wenig	2
	Mäßig	3
	Sehr	-

Tabelle 15: Einzelitems des EORTC QLQ- C30 mit der jeweiligen Einschätzung der Rezidivpatienten (n=8).

Von den 8 Patienten hatten fünf keinen künstlichen Darmausgang und drei Patienten ein Stoma. Die Stuhlbeschaffenheit war bei beiden Gruppen ungefähr gleich. Im Vergleich zu den Patienten mit Stoma, setzten Patienten ohne Stoma häufig auch nachts Stuhlgang ab (Tabelle 16).

	Qualität	Ohne Stoma n (n=5)	Mit Stoma n (n=3)
Stuhlbeschaffenheit	Fest	-	-
	Weich	4	3
	Flüssig	1	-
Stuhlhäufigkeit	Tags bis 2x	2	1
	Tags 3-4x	1	2
	Tagsüber mehr als 4x	2	-
	Nachts	3	-
Schmerzen bei Stuhlentleerung	Keine	4	3
	Selten	1	-
	Häufig	-	-
Einschränkungen im täglichen Leben durch Darmfunktion	Nie	1	-
	Mehrfach pro Monat	3	-
	Täglich	1	3
Veränderung der Darmfunktion durch Operation	Ja	3	3
	Nein	2	-
Regelm. Medikamente gegen Durchfall	Nie	2	2
	Mehrfach pro Monat	1	-
	Täglich	2	1
Blut im Stuhl	Nie	5	2
	Mehrfach pro Monat	-	1
	Täglich	-	-

Tabelle 16: Ausscheidungsqualität der Rezidivpatienten (n=8) unterteilt in Stoma- (n=3) und Nicht-Stoma-Patienten (n=5).

Auffällig ist, dass sich alle Patienten in ihrem täglichen Leben durch die Darmfunktion mehrfach im Monat oder täglich eingeschränkt fühlten (Tabelle 16). Bei 6 von 8 Patienten hat sich die Darmfunktion nach der Operation verändert. Die von diesen Patienten angegebenen Veränderungen waren vor allem Veränderungen in der Stuhlbeschaffenheit (fest zu weich bis flüssig) und konsekutiv daraus der häufigere Gang zur Toilette bzw. der häufigere Beutelwechsel.

Anhand des EORTC QLQ-CR38 ließ sich in zwei Gruppen unterteilt, ein Vergleich bezüglich Miktion, gastrointestinale Beschwerden, Körperbild und Sexualität zwischen Stoma-Patienten und Nicht-Stoma-Patienten aufstellen (Tabelle 17).

	Einschränkung durch	Ohne Stoma n (n=5)	Mit Stoma n (n=3)
Miktion tagsüber	Nicht	-	1
	Wenig	2	-
	Mäßig	1	2
	Sehr	2	-
Miktion nachts	Nicht	-	2
	Wenig	2	-
	Mäßig	1	1
	Sehr	2	-
Schmerzhafte Miktion	Nicht	4	3
	Wenig	1	-
	Mäßig	-	-
	Sehr	-	-
Bauchschmerzen	Nicht	1	2
	Wenig	4	1
	Mäßig	-	-
	Sehr	-	-
Blähungen	Nicht	1	3
	Wenig	4	-
	Mäßig	-	-
	Sehr	-	-
Gewichtsverlust	Nicht	5	1
	Wenig	-	1
	Mäßig	-	1
	Sehr	-	-
Unzufrieden mit Körper	Nicht	-	-
	Wenig	4	2
	Mäßig	-	-
	Sehr	1	1
Sexualität	Nicht	3	2
	Wenig	1	-
	Mäßig	1	-
	Sehr	-	-
Zukunftsbedenken	Nicht	1	-
	Wenig	2	1
	Mäßig	-	1
	Sehr	2	1

Tabelle 17: Vergleich Miktion, gastrointestinale Beschwerden, Körperbild und Sexualität zwischen Stoma- (n=5) und Nicht-Stoma-Patienten (n=3).

Die in den Abbildungen 23 und 24 dargestellten Parameter wurden anhand mehrerer erfragter Einzelitems des EORTC QLQ-CR38 bewertet und nach Nicht-Stoma-Patienten und Stoma-Patienten unterteilt. So bestehen das Körpergefühl (Unzufriedenheit, krankheitsbedingt weniger Männlichkeit/Weiblichkeit bzw. weniger anziehend) und die Miktionsbeschwerden (Pollakisurie tags/nachts, Dysurie) aus jeweils 3, und die gastrointestinalen Beschwerden (Bauchschmerzen, Blähungen, Gesäßschmerzen, Aufstoßen, abdominelle Distension) aus jeweils 5 Items. Abbildung 22 zeigt einen Vergleich der beiden Gruppen bezüglich ihrer subjektiven Einschätzung.

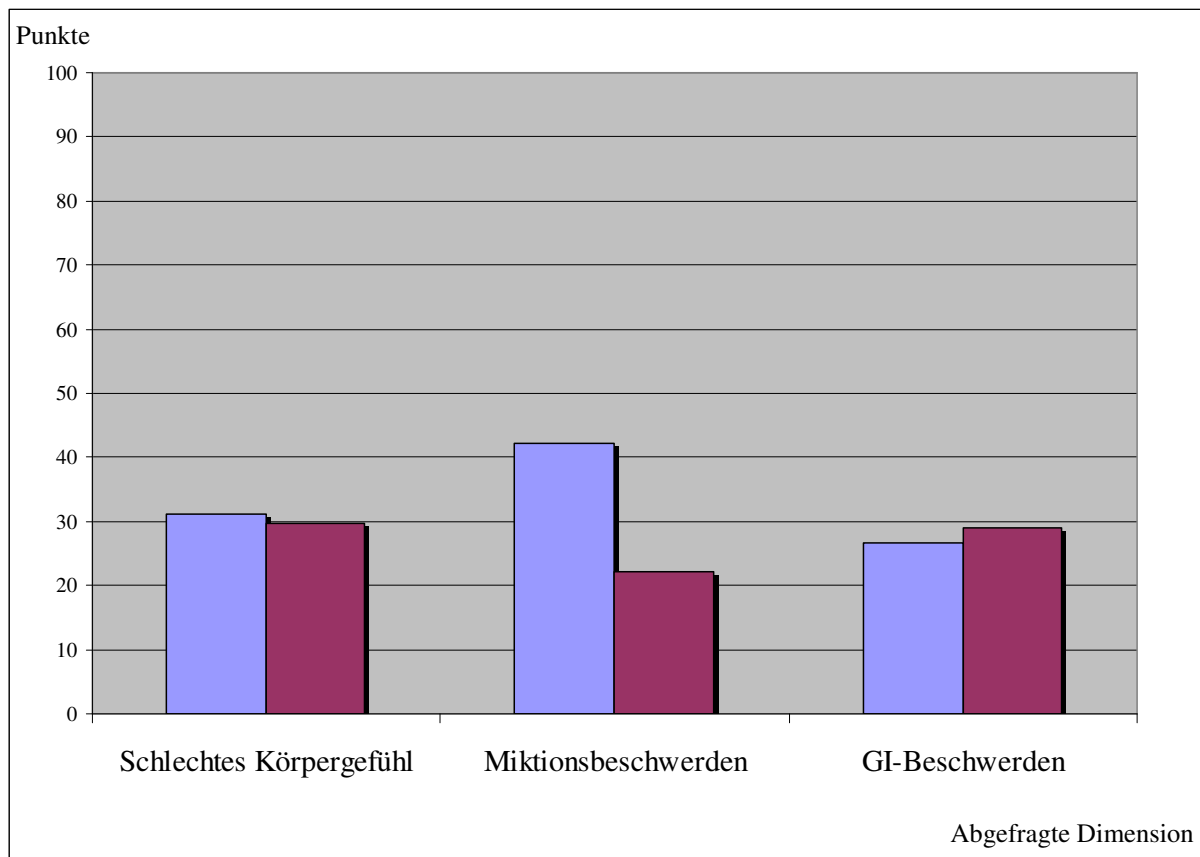


Abbildung 22: Subjektive Einschätzung beider Gruppen bezüglich des Körpergefühls, Miktions- und gastrointestinale Beschwerden (GI) (n=8). Werte in Punkten (0–100) angegeben. Ein hoher Wert spiegelt eine hohe Einschränkung wider.

Blau: Patienten ohne Stoma.

Violett: Patienten mit Stoma

3.7.1. Patienten ohne Stoma (n=5)

3 der 5 Patienten mussten keine Einlagen tagsüber oder nachts tragen. Der Unterschied zwischen Winden und Stuhl konnte von 4 der 5 Patienten unterschieden werden. Eine Patientin beschreibt häufigen unwillkürlichen Stuhlabgang im Sinne einer Inkontinenz und 2 weitere Patienten ausschließlich unter Belastung. Keiner der Patienten würde sich wegen einer schlechten Darmfunktion einen künstlichen Darmausgang anlegen lassen.

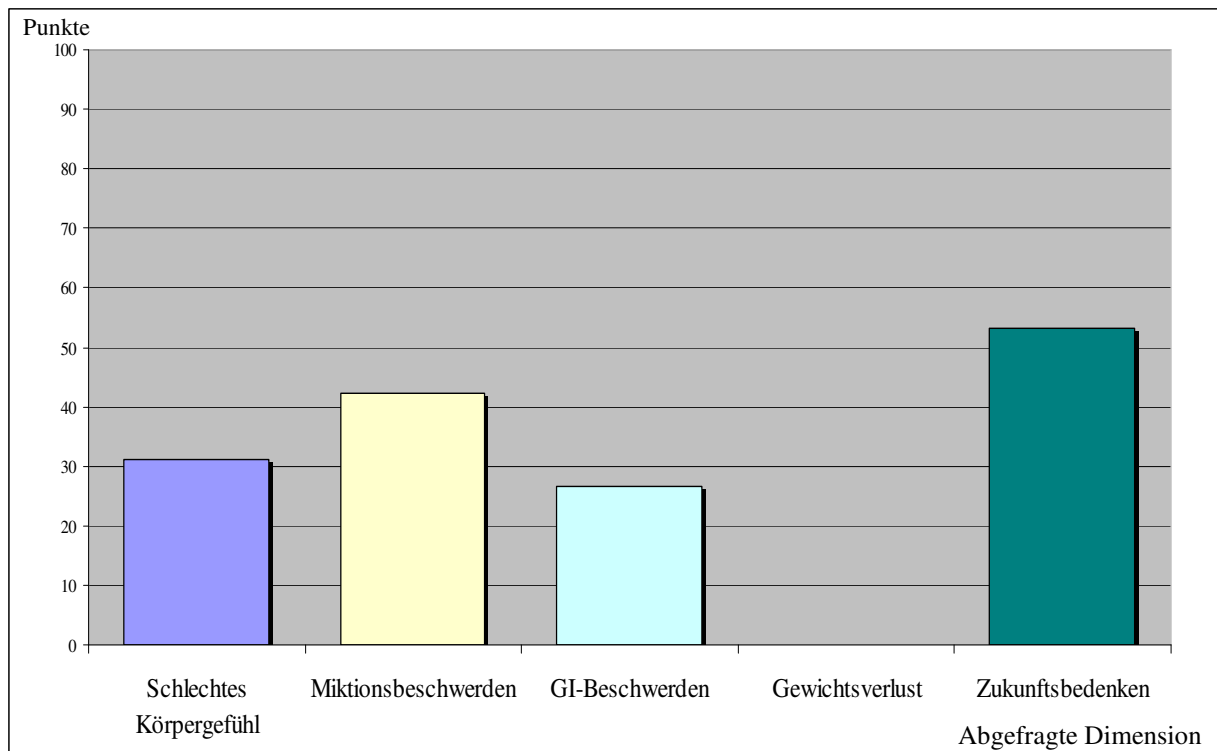


Abbildung 23: Subjektive Einschätzung des Körperempfindens, Miktions- und gastrointestinale Beschwerden (GI), Gewichtsverlust und Zukunftsbedenken (n=5). Werte in Punkten (0–100) angegeben. Ein hoher Wert spiegelt eine starke Einschränkung wider.

In dieser Patientengruppe bestanden insgesamt keine wesentlichen gastrointestinalen Beschwerden. Bezüglich des eigenen Körpergefühls wurden ebenfalls überwiegend geringe Einschränkungen gesehen. Keiner der Patienten litt an Gewichtsverlust. Bedenken für die eigene Zukunft lagen deutlich häufiger vor.

Zur Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität war jeweils eine Antwort auf einer Skala 1 (sehr schlecht) bis maximal 7 (ausgezeichnet) möglich.

Durchschnittlich wurde von den Patienten ohne Stoma ein Wert von 5,2 angegeben, wobei einer der Patienten seinen Gesundheitszustand und seine Lebensqualität als ausgezeichnet erachtete (Punktescore 7). Transformiert auf eine 100 Punkte-Skala ergibt sich ein Mittelwert von 70 +/- 21,7 Punkten.

3.7.2. Patienten mit Stoma (n=3)

Von den Stoma-Patienten (n=3) hatten alle einstimmig keine Sorge, dass Mitmenschen das Stoma hören oder riechen könnten. Die Stomapflege machte ebenfalls keinem der befragten Patienten Probleme. Nach dem entsprechenden Score (Pflege, Hautreizungen, Schamgefühl, etc.) scheint die Stomaanlage die hier untersuchten Patienten nicht wesentlich einzuschränken.

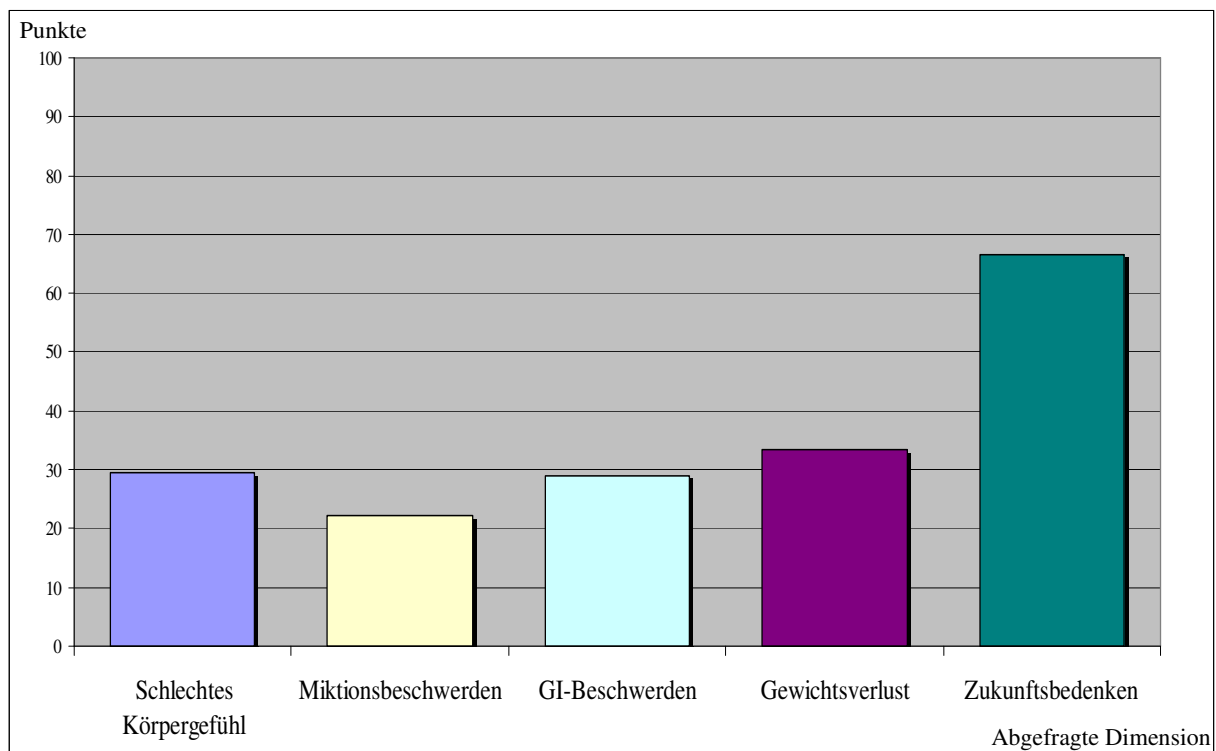


Abbildung 24: Subjektive Einschätzung des Körperempfindens, Miktions- und gastrointestinale Beschwerden (GI), Gewichtsverlust und Zukunftsbedenken (n=3). Werte in Punkten (0–100) angegeben. Ein hoher Wert gibt eine starke Einschränkung wider.

Alle Patienten hatten einstimmig mäßige Sorge über ein mögliches Auslaufen des Stomabeutels. Keiner der Patienten schämte sich wesentlich, ein Stoma zu haben. Die Zukunftsbedenken unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der Nicht-Stoma-Patienten. Im Gegensatz zu den Nicht-Stoma-Patienten zeigte sich, dass die Stoma-Patienten zum Teil an Gewichtsverlust litten.

Der subjektive Gesundheitszustand und die Lebensqualität wurden von den Patienten mit Stoma auf der o. a. Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet) durchschnittlich mit jeweils 3,66 angegeben. Transformiert auf eine 100 Punkte-Skala ergibt sich ein Mittelwert von 44,4 +/- 19,3 Punkten.

Somit schätzen die Patienten ohne Stoma im Vergleich zu den Patienten mit Stoma, ihren globalen Gesundheitsstatus (Gesundheitszustand und Lebensqualität) als insgesamt besser ein (70 versus 44,4 Punkte).

4. DISKUSSION

Die Prognose von Kolon- und Rektumkarzinomen hat sich in den letzten Jahrzehnten durch die chirurgische Qualität und neuer chirurgischer und multimodaler Behandlungskonzepte deutlich verbessert. Durch die Etablierung oben genannter Therapiekonzepte konnte die Lokalrezidivrate nach R0-Resektion mittlerweile deutlich gesenkt werden (5-35%) [139-141, 143, 152, 153, 174, 183]. Die häufigsten Lokalrezidive resultieren aus dem Rektumkarzinom des distalen Drittels [52]. Die Rezidivhäufigkeit wird von der Radikalität der Primäroperation und von zusätzlichen Maßnahmen wie Radiotherapie und Chemotherapie beeinflusst. Die Radikalität der Primärresektion ist entscheidend für eine gute Langzeitprognose. Dabei sind bereits abhängig vom UICC-Stadium des Primärtumors ausgedehnte Operationen erforderlich, um eine Kuration zu erreichen.

Patienten mit Lokalrezidiv haben nur Aussicht auf eine Heilung, wenn eine erneute R0-Resektion des Rezidivs durchgeführt werden kann. Durch die mittlerweile etablierte totale mesorektale Exzision (TME) konnte die Lokalrezidivrate beim Rektumkarzinom auf unter 10% gesenkt werden [140, 146]. Die nach korrekt durchgeführter TME gesehenen Lokalrezidive sind im Vergleich zu denen nach nicht vollständiger mesorektaler Exzision anders lokalisiert. So zeigen sich seltener intraluminäre Rezidive (Anastomosenzidiv), sondern überwiegend extraluminäre laterale oder präsakrale Rezidive [144]. Dadurch ist die Behandlung dieser Rezidive deutlich erschwert und eine erneute R0-Resektion zunehmend nur durch ausgedehnte Operationen im Sinne pelviner multiviszeraler Resektionen möglich. So werden immer häufiger in den spezialisierten viszeralchirurgischen Zentren Beckenexenterationen durchgeführt. Hierdurch kann selbst bei ausgedehntem Lokalrezidiv in ca. 30-50% der Fälle eine kurative Resektion erreicht werden [154, 184].

Für die Patienten, bei denen es durch zum Teil ausgedehnte Resektionen gelingt, eine Heilung zu erzielen, ist die Lebensqualität von entscheidender Bedeutung.

Für die Primärresektionen bei kolorektalen Karzinomen ist die anschließende Lebensqualität mittlerweile vor allem durch standardisierte Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und QLQ-CR38) gut erfasst.

Nach kolorektalen Rezidivresektionen gibt es im Schrifttum diesbezüglich lediglich eine einzige Arbeit, bei der die Lebensqualität nicht mit den in dieser Arbeit verwendeten Fragebögen ausgewertet wurde [185]. Die hier erhobenen Daten werden deshalb mit einigen Arbeiten, die die Lebensqualität nach primärem kolorektalen Karzinom untersucht haben,

verglichen. Um die Komplexität der vergleichbaren Ergebnisse nicht noch weiter zu erhöhen, wurde ausschließlich die operative Therapie zu Grunde gelegt. Die Art einer eventuell neoadjuvanten und/oder adjuvanten Behandlung ist in den Vergleich nicht mit eingeflossen.

4.1. Diskussion der eigenen Ergebnisse

4.1.1. Patientengut und Operationen

In dieser Arbeit wurden primär 89 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom untersucht, die einer operativen Therapie unterzogen wurden und im weiteren Verlauf ein Lokalrezidiv erlitten.

Das vorliegende Patientengut war bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung mit den in der Literatur angegebenen Zahlen vergleichbar [186].

Es lag bei 36% der Patienten bereits ein Stadium III nach UICC vor. Ursprünglich konnten insgesamt 92% dieser Patienten (n=82) kurativ reseziert werden.

In die weitere Untersuchung wurden ausschließlich diese 82 primär R0-resezierten Patienten aufgenommen.

Das Intervall zwischen chirurgischer R0-Resektion des Primärtumors (n=82) und Diagnose des Rezidivs lag in dieser Arbeit beim Kolonkarzinom im Median bei 19 Monaten und beim Rektumkarzinom im Median bei 28 Monaten, wobei Rezidive beim Kolonkarzinom nach 20 Jahren und beim Rektumkarzinom nach 10 Jahren beobachtet wurden. Ähnliche Zahlen werden von den meisten anderen Autoren bei Untersuchungen derartiger Patientenkollektive angegeben, wie z. B. bei Saito et al. (22 Monate), bei Boyle et al. (30,8 Monate), Heriot et al. (23 Monate) etc. [144, 156, 159, 167, 187].

In unserem Patientenkollektiv fanden sich insgesamt 26 Kolonkarzinomrezidive und 56 Rektumkarzinomrezidive. Bei der Verteilung der Rezidivlokalisationen in beiden Gruppen zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede. 77% der Kolonkarzinomrezidive (n=20) und 79% der Rektumkarzinomrezidive (n=44) traten extraluminär auf.

Tabelle 18 zeigt einen Vergleich der eigenen Studie mit Arbeiten der letzten 10 Jahre bezüglich resezierter lokoregionärer kolorektaler Rezidive. Hierbei wurden ausschließlich die resezierten Rezidive verglichen und nicht-resezierende Verfahren ausgeschlossen. In unserem Patientenkollektiv war eine Resektion des Rezidivs bei 60 Patienten möglich.

Autor	Jahr	Patientenzahl d. R0- resezierten Primärtumore (n)	Zeitintervall OP Primarius bis Diagnose Rezidiv (Mon. Median)	Extralum. Lokalrezidive d. resezierten Rezidive in % (n)	R0-Resektion d. resezierten Lokalrezidive in % (n)	5-Jahres- ÜLR in %	Re-Rezidiv d. R0- resezierten Patienten in %
Ferenschild et al. [162]	2009	16	k. A.	k. A.	58% (9/16)	8%	k. A.
Heriot et al. [174]	2008	160	23	55% (84/153)	64% (98/153)	37%	k. A.
Schurr et al. [145]	2008	72	42	k. A.	82% (37/45)	52%	k. A.
Yun et al. [188]	2008	91	k. A.	65% (28/43)	81% (35/43)	48%	k. A.
Palmer et al. [3]	2007	108	16	53% (30/57)	44% (25/57)	57%	28%
Boyle et al. [144]	2005	64 ¹	30,8	72% (41/57)	37% (21/57)	k. A.	49% ¹
Weiser et al. [189]	2005	50 ²	20	55% (27/49)	96% (47/49)	53%	k. A.
Bakx et al. [190]	2004	40	17,3	42,5% (17/40)	40% (16/40)	53%	45% ³
Moriya et al. [191]	2004	57	23	k. A.	84% (48/57)	42%	k. A.
Saito et al. [154]	2003	85	22	k. A.	75% (43/57)	39%	50%
Hahnloser et al. [167]	2003	394	33	66% (201/204)	45% (138/304)	37%	k. A.
Lopez- Kostner et al. [168]	2001	117 ²	20	9% (10/117)	37% (43/117)	32%	53%
Eigene Arbeit	2010	82	26	83% (50/60)	52% (31/60)	35% (11/31)	53% (16/31)

Tabelle 18: Literaturvergleich der Ergebnisse der resezierten Lokalrezidive nach kurativer Resektion des Primärtumors.

k. A.: keine Angaben

¹ **Beinhaltet in dieser Studie (n=64) 26 Patienten: R0, 19 Patienten: R1, 19 Patienten: R?.**

² **Ausschließlich nach Transanaler Exzision.**

³ **Bezogen auf alle 40 Patienten (R0, R1, R?).**

Angegeben ist die Patientenzahl der R0-resezierten Primärtumore, bei denen im späteren Verlauf ein lokoregionäres Rezidiv auftrat.

In der Arbeit von Boyle et al. wurden neben R0-resezierten Tumoren auch R1- und mikroskopisch unklar resezierten Tumoren erfasst und die weiteren Parameter daraus abgeleitet [144].

In unserer Arbeit zeigten sich bei 83% der resezierten Patienten (n=60) extraluminäre Rezidive. In den aufgeführten Arbeiten sind die Mehrzahl der Rezidive auch extraluminär lokalisiert (55% - 72%) [140, 163, 192].

Die niedrige Anzahl an extraluminär aufgetretenen Rezidiven bei Lopez-Kostner et al. mit 9% ist vermutlich dadurch zu erklären, dass in dieser Arbeit nur transanal exzidierte Primärtumore untersucht wurden [168].

Die 5-Jahresüberlebensrate der kurativ resezierten Patienten in unserem untersuchten Patientenkollektiv betrug 35% (11/31). In Tabelle 18 zeigen sich ähnliche Ergebnisse mit 5-Jahresüberlebensraten von 32% bis 57%.

Auffällig ist demgegenüber die niedrig wirkende Prozentzahl von 8% bei Ferenschild et al. [162], wobei in dieser Arbeit ausschließlich totale Beckenexenterationen bei Rektumkarzinomrezidiven untersucht wurden.

Mitentscheidend für das Gesamtüberleben nach kolorektalem Rezidiv ist das Auftreten eines Re-Rezidivs.

In den oben genannten Arbeiten werden nur bei Saito et al., Boyle et al., Palmer et al., Lopez-Kostner et al. und Bakx et al. das Auftreten von Re-Rezidiven beschrieben [3, 144, 154, 168, 190]. Die hier aufgeführten Zahlen zwischen 45% und 50% sind vergleichbar mit der hier erhobenen Re-Rezidivrate von 53%. Lediglich Palmer et al. [3] gibt eine Rate von 28% an, welche im Vergleich zum sonstigen Schrifttum deutlich niedriger liegt, was vermutlich dadurch zu erklären ist, dass in dieser Untersuchung zum Erreichen einer R0-Resektion keine multiviszerales Resektion oder Beckenexenteration durchgeführt werden musste.

Die Lokalisation und Ausdehnung des Tumorrezidivs sind neben der frühzeitigen Diagnose entscheidend für die Resektabilität und das operative Vorgehen. Eine R0-Resektion erfordert häufig ein radikales Vorgehen mit Entfernung benachbarter, vom Rezidiv infiltrierter Strukturen oder Organe, im Sinne einer multiviszeralen Resektion [157]. Bei bereits vorbehandelten Patienten und fraglicher R0-Resektabilität eines Rezidivs muss individuell und unter Berücksichtigung der Intensität der Vortherapie bezüglich eines multimodalen chirurgischen Vorgehens entschieden werden. Nur noch ein Teil der Patienten mit Rezidiv sind einer erneuten R0-Resektion zugänglich.

52% der resezierten Rezidive konnten in dieser Studie erneut kurativ operiert werden (n=31/60). Das ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Arbeiten wie z. B. bei Boyle et al. mit 37%, Palmer et al. mit 44%, Hahnloser et al. mit 45%, Ferenschild et al. mit 58%, und Heriot et al. mit 64% (Tabelle 18) [3, 144, 162, 167, 174].

Zusammenfassend können ausgedehnte Lokalrezidive nach kolorektalem Karzinom in 40 bis 60% der Fälle kurativ operiert werden.

In den Arbeiten von Yun et al., Schurr et al. und Saito et al. konnten im Vergleich mit 75% - 82% deutlich höhere Zahlen an R0-Resektion erreicht werden [145, 154, 188].

In der Arbeit von Yun et al. wurde nichts über das Resektionsausmaß ausgesagt [188]. Auffällig ist dass bei Schurr et al. und Saito et al. diese hohe Zahl an R0-Resektionen durch einen Anteil von 65% und 53% Beckenexenterationen an den Gesamtresektionen erreicht werden konnte [145, 154]. Dies könnte darauf hinweisen, dass ggf. durch das Ausmaß des Resektionseingriffs auch die endgültige Radikalität gesteigert werden kann.

Weiser et al. konnten in ihrer Untersuchung in 96% der Fälle kurative Resektionen feststellen, wobei es sich in dieser Arbeit ausschließlich um Lokalrezidive von T1- und T2-Rektumkarzinomen handelte, die primär alle mittels transanaler Exzision therapiert wurden [189]. Trotz eines Anteils von über 50% an extraluminalen Lokalrezidiven konnte nahezu in fast allen Fällen eine kurative Resektion erreicht werden. Leider wurden in dieser Arbeit die entsprechenden Operationsverfahren nicht aufgeführt.

In Tabelle 19 findet sich ein Vergleich der Operationsverfahren, die bei den Lokalrezidiven zum Erreichen einer R0-Situation durchgeführt worden sind.

Operations-Verfahren	Schurr et al. 2008 [145]	Palmer et al. 2007 [3]	Saito et al. 2003 [154]	Lopez-Kostner et al. 2001 [168]	Eigene Arbeit 2010
Anzahl R0-Resektion n (%)	37 (82%)	25 (44%)	43 (75%)	43 (37%)	31 (52%)
Lokale Resektion n (%)	-	5 (20%)	4 (9%)	-	2 (6%)
Anteriore Resektion n (%)	10 (27%)	2 (8%)	2 (4,6%)	10 (23%)	7 (23%)
Abdomino-perineale Resektion n (%)	3 (8%)	15 (60%)	12 (28%)	23 (53%)	3 (10%)
Subtotale Kolektomie n (%)	-	-	-	-	5 (16%)
MVR n (%)	-	-	-	-	5 (16%)
Anteriore BE n (%)	10 (27%)	-	-	3 (7%)	5 (16%)
Posteriore BE n (%)	-	-	4 (9%)	-	-
(Erweitere) Totale BE n (%)	14 (38%)	-	19 (44%)	7 (16%)	4 (13%)
Andere n (%)	-	3 (12%)	2 (4,6%)	-	-

Tabelle 19: Operationsverfahren der R0-resezierten kolorektalen Rezidive im Vergleich.

BE: Beckenexenteration

MVR: Multiviszeralresektion

Weitere aktuelle Arbeiten, wie z. B. von Heriot et al. 2008, Yun et al. 2008, Melton et al. 2006, Boyle et al. 2005, Weiser et al. 2005 und Bakx et al. 2004 konnten in dieser Tabelle nicht aufgeführt werden, da die jeweiligen Operationsverfahren nicht nach Radikalität unterteilt wurden [144, 156, 174, 188-190].

Die Studien von Ferenschild et al. 2009 und Moriya et al. 2004 wurden in diesen Vergleich ebenfalls nicht aufgenommen, da hier ausschließlich totale Beckenexenterationen untersucht wurden [162, 191].

In der vorliegenden Arbeit konnten 31 Patienten mit lokalem Tumorrezidiv kurativ operiert werden. Dies war überwiegend durch ausgedehnte Operationsverfahren im Sinne von Multiviszeralresektionen einschließlich Beckenexenterationen möglich (n=14, 45%). Ähnliche Zahlen wurden auch in anderen Studien angegeben (Tabelle 19). Eine Multiviszeralresektion beinhaltet die Resektion eines weiteren befallenen Organs.

4 Patienten erhielten eine erweiterte totale Beckenexenteration mit Resektion des Os sacrum mit dem Ziel einer Kuration. Kurative Os sacrum-Resektionen sind von Yamada et al. mit 19,3 %, Wiggers et al. (17,1 %), Mannearts et al. (13,5 %), Rödel et al. (10,7 %) und Boyle et al. mit 10,9 % beschrieben [144, 165, 175, 193-195].

Es zeigt sich letztlich, dass lokoregionäre Rezidive vor allem im Bereich des Beckens, bedingt durch ihren hohen Anteil an Infiltration von Nachbarstrukturen, zum Erreichen einer kurativen R0-Resektion, ausgedehnte Eingriffe bzw. Resektionsverfahren nötig machen.

So wurden, wie in der Tabelle 19 ersichtlich, zum Erreichen einer R0-Resektion teilweise deutlich mehr als in 50% der Fälle Beckenexenterationen (anterior, posterior, total, erweitert total) durchgeführt.

In dieser Arbeit beträgt der Anteil an kurativen Beckenexenterationen von den insgesamt kurativ resezierten Kolon- und Rektumkarzinomrezidiven 29% (n=9). Grund hierfür ist, dass im Vergleich zu den oben genannten Studien Kolonkarzinomrezidive mit aufgezeigt sind, obwohl kurative Beckenexenterationen nur bei Rektumkarzinomrezidiven vorgenommen wurden.

Bezieht man die Beckenexenterationen ausschließlich auf die kurativ resezierten Rektumkarzinomrezidive beträgt der Anteil 44,4% (n=8/18) und ist somit vergleichbar hoch mit den oben genannten Zahlen aus den Arbeiten von Schurr et al. und Saito et. al. [145, 154].

In der Arbeit von Ferenschild et al. aus dem Jahr 2009 wurden ausschließlich kurative totale Beckenexenterationen nach Rektumkarzinomrezidiv untersucht [162].

Bei Lopez-Kostner et al. liegt dieser Anteil bei ca. 23%, was am ehesten dadurch bedingt ist, dass hier nur Lokalrezidive nach primärer transanaler Exzision untersucht wurden [168].

Dem gegenüber führt Palmer et al. in seiner Arbeit aus dem Jahr 2007 trotz hohem Anteil an kurativen R0-Resektionen in seinem Patientenkollektiv keine einzige Beckenexenteration auf [3].

4.1.2. Komplikationen

Sowohl Multiviszeralresektionen als auch vor allem Beckenexenterationen sind mit einer hohen Rate an postoperativen Komplikationen verbunden. Am häufigsten werden Sakralhöhlenabszesse, perineale und abdominelle Wundinfektionen beschrieben, gefolgt von Ileus, Blutungen, Fisteln, intraoperative Ureter- oder Blasenverletzungen u. a., die zum Teil einer Revision bedürfen [156, 169, 191, 194, 196-198]. Daneben werden nicht chirurgische Komplikationen wie Sepsis, Multiorganversagen, Nieren- oder Herzinsuffizienzen, Thrombosen oder Pneumonien beobachtet. Melton et al. beschreiben bei 27% von 17 Patienten postoperative perineale Wundinfektionen und bei 15% Sakralhöhlenabszesse [156]. In der vorliegenden Arbeit entwickelten 6% der operierten Rezidivpatienten ein Sakralhöhlen- bzw. intraabdominellen Abszess und 10% einen Ileus. In Folge der chirurgischen Komplikationen gab es in diesem Patientenkollektiv keinen Exitus letalis. Allerdings verstarben 5% der Patienten an nicht chirurgischen Komplikationen wie Multiorganversagen, Sepsis, Lungenarterienembolie oder dekompensierten Nierenversagen. Trotz hohem Prozentsatz der Morbidität ist die Letalität relativ gering. Dies entspricht den Ergebnissen vergleichbarer Studien [169, 194, 196-198].

4.1.3. Onkologische Langzeitergebnisse

Die 5-Jahresüberlebensrate der 31 kurativ operierten Rezidivpatienten entspricht jener der aktuellen Studien [146, 167, 168, 191, 199]. Das Gesamtüberleben abhängig von der Resektion des Rezidivs lag bei den R0-resezierten Patienten bei 107,9 Monaten +/- 12,5 Monaten und bei den nicht kurativ resezierten Patienten bei 46,0 Monaten +/- 4,5 Monaten und war somit signifikant ($p=0,001$) länger.

Die im aktuellen Schrifttum angegebenen 5-Jahresüberlebensraten liegen in einer Größenordnung zwischen ca. 35% und 50%. Häufig fehlen detaillierte Angaben zur Todesursache. Es scheint jedoch sehr wahrscheinlich, dass die vorliegende Grunderkrankung im hohen Maß die Überlebensdauer beeinflusst und häufig begrenzt [140, 163, 184, 200-202]. Die niedrige 5-Jahresüberlebensrate von Ferenschild et al. mit 8% ist unter Umständen durch das kleine Patientenkollektiv ($n=16$) zu erklären. Auffällig war hier auch eine hohe Rate an postoperativen Major-Komplikationen (50%) [162].

4.1.4. Lebensqualität

Neben der Kuration des Malignomleidens gewinnt der Parameter Lebensqualität immer mehr als Zielkriterium für die Behandlung derartiger Patientenkollektive an Bedeutung.

Es stellt sich also immer mehr die Frage: „Heilung bzw. Überleben zu welchem Preis bzw. unter welchen Einschränkungen der Lebensqualität?“

Bezüglich der Lebensqualität nach Resektion eines lokoregionären Rezidivs des kolorektalen Karzinoms existiert im aktuellen Schrifttum eine Studie von You et al. aus dem Jahre 2010 [203]. Hier wurde ein Vergleich der Lebensqualität bei Patienten nach kurativer Resektion, palliativer Operation und nicht operativer Palliation bei Rektumkarzinomrezidiv aufgezeigt.

Die Lebensqualität nach operativer Behandlung nach primärem Kolon- oder Rektumkarzinom mit Erhalt der Kontinuität bzw. nach Anlage eines Stomas wurde bereits vielfach untersucht [200, 204-210]. Wie bereits mehrfach in der Literatur beschrieben, bestehen hinsichtlich der Interpretation der erhaltenen Lebensqualitätsdaten starke Einschränkungen, da die Patienten bezüglich der subjektiven Gewichtung der einzelnen Dimensionen erheblich variieren [210].

In dieser Arbeit konnten insgesamt 8 Patienten bezüglich ihrer Lebensqualität nach Durchführung der Resektion eines kolorektalen Rezidivs nach durchschnittlich 6 Jahren (1 bis 10 Jahre) befragt werden.

Die Patienten sahen sich bezüglich der Dimensionen Rollenfunktion, Emotionalität, Kognitivität sowie der sozialen Integrität als nicht oder nur wenig eingeschränkt. Einschränkungen bezüglich der körperlichen Funktion und vor allem Schmerzen wurden deutlich häufiger angegeben.

Die in Tabelle 20 aufgelisteten Arbeiten über die Ergebnisse nach Auswertung des QLQ-C30-Fragebogens stellen die Daten unter unterschiedlichen Gesichtspunkten und in verschiedenen Untersuchungszeiträumen dar.

Es wurde versucht, die Patienten der eigenen Studie mit kolorektalem Rezidiv mit denen der aktuellen Studien über die Lebensqualität von Patienten mit kolorektalem Karzinom zu vergleichen. Die Geschlechtsverteilung und das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines Stomas sind in den in Tabelle 20 dargestellten Zahlen nicht berücksichtigt.

Autor	Lebens- qualität (Punkte)	Körperliche Funktion (Punkte)	Rollen- funktion (Punkte)	Emotionale Funktion (Punkte)	Kognitive Funktion (Punkte)	Soziale Funktion (Punkte)	Schmerzen (Punkte)
Engel et al. 2003 [211]	69,4	83,8	76,1	72,9	75,7	80,3	80,4
Mastracci et al. 2006 [209]							
> 80 Jahre	61,4	66,4	64,4	77,9	79,3	75,6	29,4
< 70 Jahre	68,1	78,2	82,7	74,4	80,2	80,1	21,1
Burghofer et al. 2006 [205]	62 ¹	78 ¹	57 ¹	61 ¹	78 ¹	64 ¹	30 ¹
Otto et al. 2008 [212]							
Anastomose rektal	70,4	69,2	60,4	86,5	89,6	83,3	16,7
Anastomose Anal	60,1	74,3	61,4	72,9	82,2	60,3	24,1
Eigene Arbeit 2010	60,4	65	62,5	64,5	79,2	79,2	39,6

Tabelle 20: Datenübersicht über Funktionen, Symptome (Schmerz) und Lebensqualität nach QLQ-C30 in Abhängigkeit verschiedener Parameter (siehe Text). Werte in Punkten (0–100) angegeben. Ein hoher Wert für Funktionen und Lebensqualität gibt ein hohes Maß an Funktionalität und Lebensqualität an. Ein hoher Wert für den Symptomparameter „Schmerz“ spiegelt ein hohes Maß an symptombezogenen Einschränkungen wider.

¹ Werte an Hand von Balkentabellen in der Publikation geschätzt.

In der Publikation von Engel et al. sind die Daten nach kurativer Operation eines primären Rektumkarzinoms nach unterschiedlichen Zeiträumen postoperativ angegeben [211]. In Tabelle 20 wurden die Daten nach vier Jahren postoperativ verwendet um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen.

Bei Mastracci et al. 2006 wurde die Funktionalität bzw. Lebensqualität und das Symptom Schmerz nach Resektion eines kolorektalen Primärkarzinoms unter dem Gesichtspunkt des hohen Lebensalters von über 80 Jahren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von unter 70-

jährigen, welche ebenfalls bei kolorektalem Karzinom reseziert wurden, in einem Zeitintervall von sechs Monaten bis zu fünf Jahren postoperativ, angegeben [209]. In der Arbeit von Burghofer et al. 2006 ist die Lebensqualität bei der operativen Therapie eines Rektumkarzinoms im Sinne einer Längsschnittuntersuchung zur Verlaufsbeurteilung der Situation präoperativ, direkt postoperativ sowie bis sechs Monate postoperativ dargestellt [205]. Bei Otto et al. 2008 wurden die unterschiedlichen Parameter in Abhängigkeit der Anastomosenlokalisierung nach Kolon-J-Pouchrekonstruktion bei durchschnittlich 220 Tage nach Tumorresektion untersucht [212].

Auffällig ist, dass sich die erfragte Lebensqualität in allen Arbeiten mit einer Größenordnung von 60,1 bis 70,4 im Wesentlichen nicht unterscheidet, auch wenn sich die hier verglichenen Daten der anderen Arbeiten nur auf eine Primärtumorresektion beziehen.

Es zeigt sich allerdings, dass sich die Patienten der eigenen Studie mit kolorektalem Rezidiv bezüglich ihres körperlichen Befindens vergleichsweise deutlich eingeschränkter fühlten. Dies haben wir auch für das Symptom Schmerz gesehen (Tabelle 20).

Bei den meisten Rezidivresektionen, und nicht nur bei den ausgedehnten Resektionsverfahren, die zum Erhalt einer R0-Resektion erforderlich waren, ist die Wahrscheinlichkeit für anhaltende postoperative Schmerzen bzw. neu auftretende Schmerzdimensionen deutlich erhöht. Als Beispiele seien hier neuropathische Schmerzen aufgrund nicht möglicher Wahrung anatomischer Strukturen, verstärkte Narbenbildung bzw. vermehrte Bildung von intraabdominellen Verwachsungen nach Rezidiveingriffen oder Knochenschmerzen bei knöchernen Resektionen genannt.

Es liegt nahe, dass ein gutes körperliches Befinden nur dann gewährleistet ist, wenn keine wesentlichen Einschränkungen durch vorhandene Schmerzen vorliegen.

Für das emotionale, kognitive und soziale Befinden, einschließlich der Rollenfunktion konnten im Vergleich zu den anderen Arbeiten keine wesentlichen Unterschiede gesehen werden. Für diese Parameter werden vermutlich die Einschränkungen durch Schmerzen, Miktionsbeschwerden, Kontinuitätsprobleme etc. als weniger beeinflussend erachtet.

Des Weiteren ist in Betracht zu ziehen, dass die Patienten trotz des vorliegenden Schicksalschlages eines Karzinomrezidivs, die allgemeine Lebenssituation als weniger gravierend erachten, als man vielleicht vermuten möchte.

Diese sicherlich vor allem emotionale Bewertung der eigenen Lebensqualität spiegelt unter Umständen das Gefühl der Patienten wider, dass sie bei R0-Resektion davon ausgehen können, dass der maligne Rezidivtumor vollständig entfernt wurde und damit eine definitive

Chance auf Heilung besteht. Dabei spielt es anscheinend weniger eine Rolle, ob es sich um ein Primär- oder Rezidivtumorleiden handelt.

Bisher war man der Annahme, dass der Erhalt der analen Sphinkterfunktion gegenüber dem Sphinkterverlust sich günstig auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt, da man davon ausging, dass ein Stoma vor allem den sozialen Lebensbereich eines Menschen stark beeinträchtigt. Dies schien auch in einem Großteil der Studien in den letzten 20 Jahren bestätigt zu werden [177, 210, 213, 214]. Neuere Studien geben allerdings Hinweise darauf, dass Patienten mit Stoma durchaus eine vergleichbar gute, teilweise sogar bessere Lebensqualität aufweisen können als Patienten ohne Stoma [208, 210, 213]. Dies liegt daran, dass Patienten mit einem gut angelegten Kolostoma teilweise weniger Einschränkungen haben, als Patienten mit einem schlecht funktionierenden Sphinkter.

Bezüglich der mit der Stuhlentleerung assoziierten Parameter konnte dies bei dem hier befragten Patientenkollektiv bestätigt werden. Die Patienten ohne Stoma setzten tagsüber häufiger und in drei von fünf Fällen sogar regelmäßig nachts Stuhl ab, was bei den Patienten mit Stoma nicht der Fall war. Dadurch wurde auch in der Patientengruppe ohne Stoma häufiger eine Medikation gegen Durchfall notwendig. Das Stoma führt hier insgesamt zur besseren Kontrolle des Stuhlverhaltens. Ähnliche Ergebnisse werden unter anderen in den Arbeiten von Willis et al. und Grumann et al. beschrieben, wobei hier jeweils kontinenserhaltende Resektionen mit Rektumexstirpationen bei primärem Rektumkarzinom verglichen wurden [215-217].

Trotzdem schätzten in unserem Kollektiv alle Patienten mit Stoma die Einschränkungen im täglichen Leben durch die Darmfunktion insgesamt höher ein als die Patienten ohne Stoma. Lediglich ein Patient ohne Stoma gab keinerlei Einschränkungen an. Dem Anschein nach wiegen das Empfinden, ein Stoma zu haben, sowie die notwendige Stomapflege mehr als die häufigeren und eventuell unkontrollierbaren Stuhlentleerungen.

Ähnlich beschrieben alle Patienten der Stoma-Gruppe Veränderungen der Darmfunktion durch die Operation, die von zwei der Patienten ohne Stoma-Anlage nicht empfunden wurden. Bezüglich der Stuhlbeschaffenheit, der Schmerzen bei der Defäkation und dem Vorliegen von Blut im Stuhl bestanden keine wesentlichen Unterschiede in beiden Patientengruppen. Bei der Befragung nach gastrointestinalen Beschwerden bestehen ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede, wobei in unserem Patientenkollektiv die Patienten mit Stoma insgesamt sogar weniger Beschwerden angaben [204, 218]. Dies gilt auch für das Körpergefühl. Beide Patientengruppen zeigten hier nahezu keinen Unterschied. In der Patientengruppe ohne Stoma wurden hingegen häufiger Miktionsbeschwerden angegeben.

Insgesamt wurde in unserem Kollektiv von den Patienten mit Stoma die vorliegende globale Lebensqualität niedriger eingeschätzt als von den Patienten ohne Stoma. Auf längere Sicht rücken vermutlich vor allem psychische Probleme bezogen auf die Zukunftsperspektive, emotionales Wohlbefinden, soziale Stigmatisierung aufgrund des Stomas und das Körperbild in den Vordergrund [207, 219, 220].

In der Literatur finden sich bei Untersuchungen der Lebensqualität nach Resektion eines primären Rektumkarzinoms bezüglich Stoma- und Nicht-Stoma-Patienten vergleichbare Ergebnisse [206, 208, 211, 221-223].

Aufgefallen ist, dass 50% (n=4) der Patienten (zwei von drei der Stoma-Patienten) trotz wissentlicher R0-Resektion und potentieller Heilung große Bedenken bezüglich ihres zukünftigen Gesundheitszustandes hatten. Eine große Rolle spielt hier sicherlich der Umstand, dass bereits ein Rezidiv vorlag.

Die Lebensqualität der Patienten nach Rezidivtumorresektion kann unserer Meinung nach durch standardisierte Fragebögen wie dem EORTC QLQ-C30 und QLQ-CR38 im Wesentlichen gut erfasst werden [215].

Dennoch bleibt die dadurch abgebildete Lebensqualität bzw. das Gefühl für den eigenen Gesundheitszustand eine großenteils emotionale Bewertung durch den Patienten, welche je nach subjektiver Gewichtung der einzelnen Parameter unter Umständen individuell sehr unterschiedlich ausfallen kann. Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Studien in totalen Zahlen werden hierdurch deutlich erschwert, dennoch kann man unserer Meinung nach wichtige Tendenzen aufzeigen.

Um einen besseren Vergleich der Lebensqualität erbringen zu können, sollten die Patienten zu einem definierten Zeitpunkt postoperativ unterteilt nach Resektionsverfahren des Rezidivtumors, Geschlecht, Alter und neoadjuvante bzw. adjuvante Therapieverfahren im Rahmen einer prospektiven Studie befragt werden.

Auf Grund unserer Ergebnisse durch die Fragebögen zur standardisierten Ermittlung der Lebensqualität sollte deshalb im Rahmen des multimodalen Behandlungskonzeptes gewährleistet sein, dass die Patienten frühzeitig an eine spezifische Schmerztherapie sowie eine psychologische Betreuung angebunden werden. Durch die Verminderung der Schmerzen und das frühzeitige Erlernen mit der erneuten Erkrankung einschließlich des operativen Eingriffes und dessen Folgen umzugehen, kann vermutlich eine bessere Krankheitsbewältigung erreicht werden. Hierdurch lässt sich unserer Meinung nach die erreichbare Lebensqualität nach Resektion eine lokoregionären kolorektalen Rezidivs verbessern.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Einführung

Kolorektale Karzinomrezidive konnten durch standardisierte multimodale Therapiekonzepte einschließlich der Etablierung spezifischer operativer Techniken (TME) deutlich reduziert werden. Trotzdem werden aufgrund der demografischen Entwicklung im europäischen Raum kolorektale Rezidive in Zukunft häufiger auftreten. Allgemein anerkannt ist, dass die radikale chirurgische Therapie die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung darstellt.

Ziel dieser Arbeit war daher die Evaluation der chirurgischen Therapie des kolorektalen Karzinomrezidivs, das Aufzeigen der postoperativen Komplikationen und der onkologischen Ergebnisse sowie die Erfassung der Lebensqualität.

Patientengut und Methoden

Für den Zeitraum Januar 1995 bis Dezember 2007 wurden von insgesamt 1367 Patienten 89 Patienten (6,5%) wegen eines Rezidivs des kolorektalen Karzinoms operiert. 82 dieser Patienten wurden beim Primärtumor R0-reseziert. Für diese Patienten wurde an Hand einer Online-Datenbank, Akten- und Hausarztrecherche die Resektionsverfahren und der erhaltene Resektionsstatus des Primärtumors und des Rezidivs, die postoperativen Komplikationen, die Re-Rezidivfreiheit und das Langzeitüberleben evaluiert. Zusätzlich wurde die Lebensqualität mittels EORTC-Fragebögen (QLQ-C30, QLQ-CR38) und die Kontinenzleistung durch den Kontinenzfragebogen nach Kelly Holscheider eruiert.

Ergebnisse

Das Intervall zwischen Resektion des Primärtumors und Operation des Rezidivs betrug beim Kolonkarzinom im Median 19 Monate (6-420 Monate) und beim Rektumkarzinom im Median 28 Monate (5-120 Monate). In 78% der Fälle lag ein extraluminäres Rezidiv vor (64/82).

Von den 82 operierten Rezidivpatienten konnten 60 Patienten einer Resektion zugeführt werden (73%). Bei 31 dieser Patienten war eine erneute R0-Resektion möglich (52%, 31/60). Erreicht wurde dies durch 9 Beckenexenterationen, 5 Multiviszeralresektionen, 5 subtotale Kolektomien, 3 abdominoperineale Exstirpationen, 7 anteriore und 2 lokale Resektionen.

Die postoperative Gesamtmorbidität aller operierten Rezidivpatienten betrug 39% (31/82), die Rate an Relaparotomien lag bei 13% (11/82) und die Gesamtletalität bei 7% (6/82).

16 der R0-resezierten Rezidivpatienten entwickelten im Mittel nach 82,9 +/- 16,9 Monaten ein Re-Rezidiv (52%, 16/31). Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei den R0-resezierten Patienten 35% (11/31), bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv 13% (11/82). Das Gesamtüberleben lag bei den R0-resezierten Patienten bei 107,9 +/- 12,5 Monaten und bei den nicht kurativ resezierten Patienten bei 46,0 +/- 4,5 Monaten und war somit signifikant ($p=0,001$) länger.

Insgesamt konnten 8 der 11 lebenden Patienten bezüglich ihrer Lebensqualität nach Rezidivoperation nach durchschnittlich 6 Jahren (1 bis 10 Jahre) befragt werden.

Die Patienten sahen sich bezüglich der Dimensionen Funktionalität, Emotionalität, Kognitivität sowie der sozialen Integrität als nicht oder nur wenig eingeschränkt. Einschränkungen bezüglich der Physis und durch Schmerzen wurden deutlich häufiger angegeben.

Bedingt durch die Darmfunktion hatten Patienten mit Stoma größere Einschränkungen im täglichen Leben sowie eine niedrigere globale Lebensqualität als Patienten ohne Stoma.

Schlussfolgerung

Die Fortschritte in der Therapie des kolorektalen Karzinoms mit Durchführung der TME und Etablierung multimodaler Therapiekonzepte haben zu einer signifikanten Reduktion der lokoregionären Rezidive geführt. In entsprechend erfahrenen chirurgischen Zentren können auch sehr fortgeschrittene Rezidive erneut durch z. B. Multiviszeralresektionen oder Beckenexenterationen kurativ reseziert werden. Die perioperative Letalität ist relativ gering, während die Morbidität vor allem bei ausgedehnteren operativen Eingriffen nach wie vor hoch ist. Durch eine R0-Resektion kann ein deutlich längeres Gesamtüberleben erzielt werden. Es scheint eine vergleichbar gute Lebensqualität nach Rezidivresektion wie nach Operation des Primärtumors erreichbar zu sein.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (2006) Therapiekonzepte maligner Tumoren. In: Schmoll H-J, K. H, K. P (eds) Kompendium Internistische Onkologie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, p 3787-3937
2. Hiddemann W, Huber H, Bartram CR (2004) Solide Tumoren, Lymphome, Leukämien. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram CR (eds) Die Onkologie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, p 875-932
3. Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T: A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:447-454
4. Abdel-Rahman WM, Peltomaki P: Molecular basis and diagnostics of hereditary colorectal cancers. *Ann Med* 2004; 36:379-388
5. Pistorius S, Schackert HK, Saeger HD: [Inherited tumors of the gastrointestinal tract. Diagnosis and therapeutic aspects]. *Chirurg* 2007; 78:561-571; quiz 572
6. Correa P: Epidemiology of polyps and cancer. *Major Probl Pathol* 1978; 10:126-152
7. Correa P, Haenszel W: The epidemiology of large-bowel cancer. *Adv Cancer Res* 1978; 26:1-141
8. Doll R: Relevance of epidemiology to policies for the prevention of cancer. *J Occup Med* 1981; 23:601-609
9. Ruschoff J, Heinmoller E, Hartmann A, Buttner R, Rau T: [Differential diagnostics of hereditary colorectal cancer syndromes. The role of pathology]. *Pathologe*; 31:412-422
10. Kruschewski M, Noske A, Haier J, Runkel N, Anagnostopoulos Y, Buhr HJ: Is reduced expression of mismatch repair genes MLH1 and MSH2 in patients with sporadic colorectal cancer related to their prognosis? *Clin Exp Metastasis* 2002; 19:71-77
11. Mendelsohn J: The epidermal growth factor receptor as a target for cancer therapy. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8:3-9
12. Jackman RJ, Mayo CW: The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1951; 93:327-330
13. Hermanek P: [The dysplasia-carcinoma sequence in the colorectum]. *Zentralbl Chir* 1992; 117:476-482
14. Aaltonen LA: Hereditary intestinal cancer. *Semin Cancer Biol* 2000; 10:289-298
15. Junginger T (2004) Interdisziplinäre S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des kolorektalen Karzinoms". In: www.klinikum.uni-mainz.de/Allgemeinchir/Leitlinienmanuskript.pdf. p 1-123
16. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ: The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002; 89:845-860
17. Allen JI: Molecular biology of colon polyps and colon cancer. *Semin Surg Oncol* 1995; 11:399-405
18. Fearnhead NS, Wilding JL, Bodmer WF: Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. *Br Med Bull* 2002; 64:27-43
19. Warnecke PM, Bestor TH: Cytosine methylation and human cancer. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:68-73
20. Kinzler KW, Vogelstein B: Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997; 386:761, 763

21. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Trichopoulos D, Rosner BA, Speizer FE, Willett WC: Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:875-884
22. Scott N, Bell SM, Sagar P, Blair GE, Dixon MF, Quirke P: p53 expression and K-ras mutation in colorectal adenomas. *Gut* 1993; 34:621-624
23. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, Kern SE, Simons JW, Ruppert JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Thomas G, Kinzler KW, et al.: Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 1990; 247:49-56
24. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525-532
25. Gattenlohner S, Germer C, Muller-Hermelink HK: K-ras mutations and cetuximab in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:835; author reply 835-836
26. Pehlivan S, Artac M, Sever T, Bozcuk H, Kilincarslan C, Pehlivan M: Gene methylation of SFRP2, P16, DAPK1, HIC1, and MGMT and KRAS mutations in sporadic colorectal cancer. *Cancer Genet Cytogenet*; 201:128-132
27. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759-767
28. Jo WS, Chung DC: Genetics of hereditary colorectal cancer. *Semin Oncol* 2005; 32:11-23
29. Shattuck-Brandt RL, DuBois RN: The molecular basis of colorectal carcinogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 1999; 15:3-8
30. Ikeda M, Orimo H, Moriyama H, Nakajima E, Matsubara N, Mibu R, Tanaka N, Shimada T, Kimura A, Shimizu K: Close correlation between mutations of E2F4 and hMSH3 genes in colorectal cancers with microsatellite instability. *Cancer Res* 1998; 58:594-598
31. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, Kane M, Kolodner R: The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75:1027-1038
32. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, Kane M, Earabino C, Lipford J, Lindblom A, et al.: Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994; 368:258-261
33. Grady WM, Markowitz S: Genomic instability and colorectal cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16:62-67
34. Peltomaki P: Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:1174-1179
35. Jiang W, Tillekeratne MPM, Brattain MG, Banerji SS: Decreased Stability of Transforming Growth Factor beta Type II Receptor mRNA in RER+ Human Colon Carcinoma Cells. *Biochemistry* 1997; 36:14786-14793
36. Wang J, Sun L, Myeroff L, Wang X, Gentry LE, Yang J, Liang J, Zborowska E, Markowitz S, Willson JK, et al.: Demonstration that mutation of the type II transforming growth factor beta receptor inactivates its tumor suppressor activity in replication error-positive colon carcinoma cells. *J Biol Chem* 1995; 270:22044-22049
37. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D: Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260:816-819
38. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, Tester D, Burgart LJ, Roche PC, McDonnell SK, Schaid DJ, Vockley CW, Michels VV, Farr GH, Jr., O'Connell MJ: Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res* 1998; 58:1713-1718

39. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, Jarvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR, et al.: Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260:812-816
40. Noske A, Lipka S, Budczies J, Muller K, Loddenkemper C, Buhr HJ, Kruschewski M: Combination of p53 expression and p21 loss has an independent prognostic impact on sporadic colorectal cancer. *Oncol Rep* 2009; 22:3-9
41. Kruschewski M, Germer CT, Rieger H, Buhr HJ: [Radical resection of colorectal carcinoma in the oldest old]. *Chirurg* 2002; 73:241-244
42. Kruschewski M, Pohlen U, Hotz HG, Ritz JP, Kroesen AJ, Buhr HJ: [Results of multivisceral resection of primary colorectal cancer]. *Zentralbl Chir* 2006; 131:217-222
43. Yaramov N, Sokolov M, Angelov K, Toshev S: [Obstructive syndrome caused by primary colon-rectal cancer]. *Khirurgia (Sofia)* 2009:5-9
44. Lehnert T, Herfarth C: [Principles and value of lymph node excision in colorectal carcinoma]. *Chirurg* 1996; 67:889-899
45. Soreide O, Norstein J: Local recurrence after operative treatment of rectal carcinoma: a strategy for change. *J Am Coll Surg* 1997; 184:84-92
46. Enker WE, Havenga K, Polyak T, Thaler H, Cranor M: Abdominoperineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer. *World J Surg* 1997; 21:715-720
47. Heald RJ, Ryall RD: Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1:1479-1482
48. Law WL, Chu KW: Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 2004; 240:260-268
49. Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Soreide O: Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:48-58
50. Ceelen W, Pattyn P: Total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer: a review. *Acta Chir Belg* 2000; 100:94-99
51. Havenga K, Enker WE, Norstein J, Moriya Y, Heald RJ, van Houtwelingen HC, van de Velde CJ: Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25:368-374
52. Maslekar S, Sharma A, Macdonald A, Gunn J, Monson JR, Hartley JE: Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:168-175
53. Lehnert T, Golling M, Buchholz J: [Locally recurrent rectal carcinoma]. *Chirurg* 2004; 75:38-44
54. Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S: Prognostic factors of rectum carcinoma--experience of the German Multicentre Study SGCRC. *German Study Group Colo-Rectal Carcinoma. Tumori* 1995; 81:60-64
55. Hermanek P, Jr., Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P: [Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group]. *Chirurg* 1994; 65:287-297
56. Wittekind C, Tischoff I: [Tumor classifications]. *Pathologe* 2004; 25:481-490
57. Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Folsch UR, Fruhmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kuhlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Sauer R, Sauerbruch T, Schmoll HJ, Zeitz M, Selbmann HK: [S3-Guidelines Conference "Colorectal Carcinoma" 2004]. *Z Gastroenterol* 2004; 42:1129-1177

58. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, Bach PB, Begg CB: Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:3999-4005
59. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, et al.: Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:2936-2943
60. Figueredo A, Germond C, Maroun J, Browman G, Walker-Dilks C, Wong S: Adjuvant therapy for stage II colon cancer after complete resection. Provincial Gastrointestinal Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1997; 1:379-392
61. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, Maroun J, McAllister P, Van Cutsem E, Brouwers M, Charette M, Haller DG: American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3408-3419
62. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, Marsili S, Aquino A, Marzocca G, Civitelli S, et al.: Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994; 106:899-906
63. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS: Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:246-250
64. Dube S, Heyen F, Jenicek M: Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:35-41
65. Saini A, Norman AR, Cunningham D, Chau I, Hill M, Tait D, Hickish T, Iveson T, Lofts F, Jodrell D, Ross PJ, Oates J: Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5-FU) is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003; 88:1859-1865
66. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rodel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I, Pox C: [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]. *Z Gastroenterol* 2008; 46:799-840
67. Andre T, Tournigand C, Achille E, Tubiana-Mathieu N, Lledo G, Raoul Y, Carola E, Flesch M, Muron T, Boutan-Laroze A, Guerin Meyer V, Boaziz C, Maigre M, Ganem G, Mousseau M, Mounedji-Boudiaf L, de Gramont A: [Adjuvant treatment of colon cancer MOSAIC study's main results]. *Bull Cancer* 2006; 93 Suppl 1:S5-9
68. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2343-2351
69. Budach W: [New knowledge about late sequelae of radiochemotherapy]. *Hno* 1998; 46:708-711
70. Budach W, Classen J, Belka C, Bamberg M: Clinical impact of predictive assays for acute and late radiation morbidity. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 Suppl 3:20-24
71. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331:502-507
72. Moser L, Ritz JP, Hinkelbein W, Hocht S: Adjuvant and neoadjuvant chemoradiation or radiotherapy in rectal cancer-a review focusing on open questions. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23:227-236

73. Herrmann T: [The aftercare of radiotherapy patients. The Radiation Protection Commission, the Federal Ministry for the Environment, Nature Protection and Reactor Safety]. *Strahlenther Onkol* 1999; 175:89-92
74. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, Krook JE, Mailliard JA, Laurie JA, Tschetter LK, et al.: Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:1407-1418
75. Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Tschetter LK, Levitt R, Kardinal CG, Mailliard JA: Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:1967-1972
76. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ, Jr., Erlichman C, Shepherd L, Moertel CG, Kocha WI, Pazdur R, Wieand HS, Rubin J, Vukov AM, Donohue JH, Krook JE, Figueredo A: Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:295-300
77. Di Costanzo F, Sdrobolini A, Gasperoni S: Capecitabine, a new oral fluoropyrimidine for the treatment of colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 35:101-108
78. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Husseini F, Jodrell D, Koralewski P, Kroning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schuller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2696-2704
79. Andre T, de Gramont A: An overview of adjuvant systemic chemotherapy for colon cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4 Suppl 1:S22-28
80. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-2947
81. de Gramont A: Rapid evolution in colorectal cancer: therapy now and over the next five years. *Oncologist* 2005; 10 Suppl 2:4-8
82. Hatfield P, Sebag-Montefiore D: The use of radiotherapy in rectal cancer. *Scand J Surg* 2003; 92:65-73
83. Marijnen CA, Glimelius B: The role of radiotherapy in rectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38:943-952
84. Bosset JF: [Rectal cancer: preoperative chemoradiation, a new standard]. *Cancer Radiother* 2005; 9:137-139
85. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rodel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R: Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis* 2003; 5:406-415
86. Junginger T, Hermanek P, Oberholzer K, Schmidberger H: [Rectal carcinoma: is too much neoadjuvant therapy performed? Proposals for a more selective MRI based indication]. *Zentralbl Chir* 2006; 131:275-284
87. Buhr HJ, Dommisch K, Fleischer GM, Gastinger I, Grundmann RT, Hermanek P, Hopt UT, Jauch KW, Junginger T, Kockerling F, Merkel S, Raab HR, Roder J, Schwenk W, Tannapfel A, De Vries A: [Clinical pathway (workflow) for diagnostic, therapy and follow-up in patients with rectal cancer]. *Zentralbl Chir* 2006; 131:285-297

88. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH: Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:350-357
89. Beets-Tan RG, Lettinga T, Beets GL: Pre-operative imaging of rectal cancer and its impact on surgical performance and treatment outcome. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:681-688
90. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, Abbott CR, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Quirke P: Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002; 235:449-457
91. Hermanek P, Junginger T: The circumferential resection margin in rectal carcinoma surgery. *Tech Coloproctol* 2005; 9:193-199; discussion 199-200
92. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Soreide O: Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89:327-334
93. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT: Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003; 90:355-364
94. Beets-Tan RG, Vliegen RF, Beets GL: Magnetic resonance imaging of rectal cancer: what radiation oncologists need to know. *Front Radiat Ther Oncol* 2004; 38:1-12
95. Hohenberger W, Merkel S, Matzel K, Bittorf B, Papadopoulos T, Gohl J: The influence of abdomino-peranal (intersphincteric) resection of lower third rectal carcinoma on the rates of sphincter preservation and locoregional recurrence. *Colorectal Dis* 2006; 8:23-33
96. Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, Wallgren A, Cavallin-Stahl E: A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003; 42:476-492
97. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, Shia J, Mazumdar M, Enker W, Paty PB, Weiser MR, Klimstra D, Saltz L, Minsky BD, Wong WD: Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005; 241:829-836; discussion 836-828
98. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638-646
99. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, Kryj M, Oledzki J, Szmaja J, Sluszniaik J, Serkies K, Kladny J, Pamucka M, Kukolowicz P: Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72:15-24
100. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E, Hermans J, van de Velde CJ, Leer JW, van Krieken JH: No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:1976-1984
101. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, Wong D, Paty PB, Weiser M, Temple L, Saltz L, Shia J, Guillem JG: Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:279-286
102. Read TE, Andujar JE, Caushaj PF, Johnston DR, Dietz DW, Myerson RJ, Fleshman JW, Birnbaum EH, Mutch MG, Kodner IJ: Neoadjuvant therapy for rectal cancer:

- histologic response of the primary tumor predicts nodal status. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:825-831
103. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-1740
 104. Valentini V, Glimelius B, Minsky BD, Van Cutsem E, Bartelink H, Beets-Tan RG, Gerard JP, Kosmidis P, Pahlman L, Picciocchi A, Quirke P, Tepper J, Tonato M, Van de Velde CJ, Cellini N, Latini P: The multidisciplinary rectal cancer treatment: main convergences, controversial aspects and investigational areas which support the need for an European Consensus. *Radiother Oncol* 2005; 76:241-250
 105. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, Morganti AG, Trodella L, Ciabattone A, Cellini F, Barbaro B, Cogliandolo S, Nuzzo G, Doglietto GB, Ambesi-Impimombato F, Cosimelli M: Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:664-674
 106. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L: Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23:5620-5627
 107. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U: Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23:5644-5650
 108. Cianchi F, Messerini L, Palomba A, Boddi V, Perigli G, Pucciani F, Bechi P, Cortesini C: Character of the invasive margin in colorectal cancer: does it improve prognostic information of Dukes staging? *Dis Colon Rectum* 1997; 40:1170-1175; discussion 1175-1176
 109. Dukes CE, Bussey HJ: The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 1958; 12:309-320
 110. Cohen AM, Tremitterra S, Candela F, Thaler HT, Sigurdson ER: Prognosis of node-positive colon cancer. *Cancer* 1991; 67:1859-1861
 111. Malassagne B, Valleur P, Serra J, Sarnacki S, Galian A, Hoang C, Hautefeuille P: Relationship of apical lymph node involvement to survival in resected colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:645-653
 112. Wolmark N, Cruz I, Redmond CK, Fisher B, Fisher ER: Tumor size and regional lymph node metastasis in colorectal cancer. A preliminary analysis from the NSABP clinical trials. *Cancer* 1983; 51:1315-1322
 113. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS: The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1986; 203:115-122
 114. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG: Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21:2912-2919
 115. Peoples C, Shellnut J, Wasvary H, Riggs T, Sacksner J: Predictive factors affecting survival in stage II colorectal cancer: is lymph node harvesting relevant? *Dis Colon Rectum*; 53:1517-1523
 116. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL: Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994; 73:2076-2082

117. Hermanek P, Wittekind C: Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol* 1994; 10:12-20
118. Hohenberger W, Altendorf-Hofmann A, Haas C: [Curative interventions for recurrence of gastrointestinal carcinomas--incidence and prognosis]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1996; 113:218-221
119. Runkel NS, Schlag P, Schwarz V, Herfarth C: Outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg* 1991; 78:183-188
120. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, Lerner H, Cruz AB, Volk H, Shibata H, et al.: The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1983; 198:743-752
121. Umpleby HC, Williamson RC: Survival in acute obstructing colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1984; 27:299-304
122. Ohman U: Prognosis in patients with obstructing colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1982; 143:742-747
123. Horn A, Dahl O, Morild I: The role of venous and neural invasion on survival in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:598-601
124. Deans GT, Parks TG, Rowlands BJ, Spence RA: Prognostic factors in colorectal cancer. *Br J Surg* 1992; 79:608-613
125. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC: Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227:157-167
126. Taylor MC, Pounder D, Ali-Ridha NH, Bodurtha A, MacMullin EC: Prognostic factors in colorectal carcinoma of young adults. *Can J Surg* 1988; 31:150-153
127. Goh HS, Yao J, Smith DR: p53 point mutation and survival in colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1995; 55:5217-5221
128. Bell SM, Scott N, Cross D, Sagar P, Lewis FA, Blair GE, Taylor GR, Dixon MF, Quirke P: Prognostic value of p53 overexpression and c-Ki-ras gene mutations in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 104:57-64
129. Benhattar J, Losi L, Chaubert P, Givel JC, Costa J: Prognostic significance of K-ras mutations in colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 1993; 104:1044-1048
130. Bosari S, Viale G, Bossi P, Maggioni M, Coggi G, Murray JJ, Lee AK: Cytoplasmic accumulation of p53 protein: an independent prognostic indicator in colorectal adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:681-687
131. Hamelin R, Laurent-Puig P, Olschwang S, Jego N, Asselain B, Remvikos Y, Girodet J, Salmon RJ, Thomas G: Association of p53 mutations with short survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1994; 106:42-48
132. Pricolo VE, Finkelstein SD, Hansen K, Cole BF, Bland KI: Mutated p53 gene is an independent adverse predictor of survival in colon carcinoma. *Arch Surg* 1997; 132:371-374; discussion 374-375
133. Martinez-Lopez E, Abad A, Font A, Monzo M, Ojanguren I, Pifarre A, Sanchez JJ, Martin C, Rosell R: Allelic loss on chromosome 18q as a prognostic marker in stage II colorectal cancer. *Gastroenterology* 1998; 114:1180-1187
134. Watson P, Lin KM, Rodriguez-Bigas MA, Smyrk T, Lemon S, Shashidharan M, Franklin B, Karr B, Thorson A, Lynch HT: Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer* 1998; 83:259-266
135. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry RS, Lerner H, Legault-Poisson S, Deckers PJ, Dimitrov N, Gordon PH, Jochimsen P, et al.: 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* 1984; 199:375-382

136. Wright CM, Dent OF, Barker M, Newland RC, Chapuis PH, Bokey EL, Young JP, Leggett BA, Jass JR, Macdonald GA: Prognostic significance of extensive microsatellite instability in sporadic clinicopathological stage C colorectal cancer. *Br J Surg* 2000; 87:1197-1202
137. Hammoud MA, McCutcheon IE, Elsouki R, Schoppa D, Patt YZ: Colorectal carcinoma and brain metastasis: distribution, treatment, and survival. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:453-463
138. Nakagoe T, Sawai T, Ayabe H, Nakazaki T, Ishikaw H, Hatano K, Kajiwara K, Miyashita K, Matsuo T, Nogawa T, Arisawa K: Prognostic value of carcinoembryonic antigen (CEA) in tumor tissue of patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2001; 21:3031-3036
139. Pacelli F, Tortorelli AP, Rosa F, Bossola M, Sanchez AM, Papa V, Valentini V, Doglietto GB: Locally recurrent rectal cancer: prognostic factors and long-term outcomes of multimodal therapy. *Ann Surg Oncol*; 17:152-162
140. Troja A, Raab HR: [Locally recurrent rectal cancer]. *Chirurg* 2010; 81:889-896
141. Moriya Y: Treatment strategy for locally recurrent rectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36:127-131
142. Hunerbein M, Schlag PM: [R1 resection in the region of the lower gastrointestinal tract : Relevance and therapeutic consequences.]. *Chirurg* 2007; 78:810-817
143. Dimitrov A, Damianov N, Damianov D: [Local recurrence after radical surgery for rectal carcinoma]. *Khirurgiia (Sofia)* 2000; 56:48-52
144. Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, Sebag-Montefiore D, Cairns A, Eardley I: Surgery for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:929-937
145. Schurr P, Lentz E, Block S, Kaifi J, Kleinhans H, Cataldegirmen G, Kutup A, Schneider C, Strate T, Yekebas E, Izbicki J: Radical redo surgery for local rectal cancer recurrence improves overall survival: a single center experience. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1232-1238
146. Hempen HG, Raab HR: [Therapy of locally recurrent rectal carcinoma]. *Chirurg* 2009; 80:311-315
147. Balzer JO, Luboldt W, Vogl TJ: [Importance of CT and MRI in the follow-up of patients with rectal cancer]. *Radiologie* 2003; 43:122-127
148. Husain A, Akhurst T, Larson S, Alektiar K, Barakat RR, Chi DS: A prospective study of the accuracy of 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) in identifying sites of metastasis prior to pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 2007; 106:177-180
149. Watson AJ, Lolohea S, Robertson GM, Frizelle FA: The role of positron emission tomography in the management of recurrent colorectal cancer: a review. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:102-114
150. Staib L, Schirrmeister H, Reske SN, Beger HG: Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? *Am J Surg* 2000; 180:1-5
151. Faneyte IF, Dresen RC, Edelbroek MA, Nieuwenhuijzen GA, Rutten HJ: Pre-operative staging with positron emission tomography in patients with pelvic recurrence of rectal cancer. *Dig Surg* 2008; 25:202-207
152. Heriot AG, Tekkis PP, Darzi A, Mackay J: Surgery for local recurrence of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2006; 8:733-747
153. Moore HG, Guillem JG: Multimodality management of locally advanced rectal cancer. *Am Surg* 2003; 69:612-619
154. Saito N, Koda K, Takiguchi N, Oda K, Ono M, Sugito M, Kawashima K, Ito M: Curative surgery for local pelvic recurrence of rectal cancer. *Dig Surg* 2003; 20:192-199; discussion 200

155. Goretzki PE, Goebell PJ, Vogel T, Schnurch HG, Roher HD: [Pelvic exenteration from the surgical viewpoint]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115:246-249
156. Melton GB, Paty PB, Boland PJ, Healey JH, Savatta SG, Casas-Ganem JE, Guillem JG, Weiser MR, Cohen AM, Minsky BD, Wong WD, Temple LK: Sacral resection for recurrent rectal cancer: analysis of morbidity and treatment results. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1099-1107
157. Lehnert T, Golling M: [Posterior pelvic exenteration in locoregional recurrence of rectal carcinoma--indications, technique and outcome]. *Chirurg* 2001; 72:1393-1401
158. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C: Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002; 235:217-225
159. Mesic D, Hasukic S, Serak S, Odobasic A, Kadric N, Delibegovic S, Rifatbegovic Z, Sakic E, Pasic F: [Multivisceral resection in locally advanced carcinoma of the colon and rectum]. *Med Arh* 2003; 57:15-18
160. Lasser P, Doidy L, Elias D, Lusinchi A, Sabourin JC, Bonvalot S, Ducreux M: [Total pelvic exenteration and rectal cancer. Apropos of 20 cases]. *Chirurgie* 1999; 124:252-257
161. Odariuk TS, Tsar'kov PV, Nechushkin MI, Zharkov EE, Rybakov EG: [Pelvic evisceration in locally advanced cancer of rectum with the ingrowth into urinary bladder]. *Khirurgiia (Mosk)* 1999:58-63
162. Ferenschild FT, Vermaas M, Verhoef C, Ansink AC, Kirkels WJ, Eggermont AM, de Wilt JH: Total pelvic exenteration for primary and recurrent malignancies. *World J Surg* 2009; 33:1502-1508
163. Heger U, Koch M, Buchler MW, Weitz J: [Total pelvic exenteration]. *Chirurg* 2010; 81:897-901
164. Pasetto LM, Pucciarelli S, Agostini M, Rossi E, Monfardini S: Neoadjuvant treatment for locally advanced rectal carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 52:61-71
165. Rodel C, Grabenbauer GG, Matzel KE, Schick C, Fietkau R, Papadopoulos T, Martus P, Hohenberger W, Sauer R: Extensive surgery after high-dose preoperative chemoradiotherapy for locally advanced recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:312-319
166. Lehnert T, Treiber M, Tiefenbacher U, Herfarth C, Wannemacher M: Intraoperative radiotherapy for gastrointestinal cancer. *Semin Surg Oncol* 2001; 20:40-49
167. Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, Hassan I, Haddock MG, O'Connell MJ, Cha S, Sargent DJ, Horgan A: Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 2003; 237:502-508
168. Lopez-Kostner F, Fazio VW, Vignali A, Rybicki LA, Lavery IC: Locally recurrent rectal cancer: predictors and success of salvage surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:173-178
169. Wanebo HJ, Antoniuk P, Koness RJ, Levy A, Vezeridis M, Cohen SI, Wroblewski DE: Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcomes. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1438-1448
170. Shoup M, Guillem JG, Alektiar KM, Liau K, Paty PB, Cohen AM, Wong WD, Minsky BD: Predictors of survival in recurrent rectal cancer after resection and intraoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:585-592
171. Farouk R, Nelson H, Gunderson LL: Aggressive multimodality treatment for locally advanced irresectable rectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84:741-749
172. Pacini P, Cionini L, Pirtoli L, Ciatto S, Tucci E, Sebaste L: Symptomatic recurrences of carcinoma of the rectum and sigmoid. The influence of radiotherapy on the quality of life. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:865-868

173. Miner TJ, Jaques DP, Paty PB, Guillem JG, Wong WD: Symptom control in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:72-79
174. Heriot AG, Byrne CM, Lee P, Dobbs B, Tilney H, Solomon MJ, Mackay J, Frizelle F: Extended radical resection: the choice for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:284-291
175. Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Hanssens PE, Wiggers T: Comparison of intraoperative radiation therapy-containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1749-1758
176. Caricato M, Borzomati D, Ausania F, Valeri S, Rosignoli A, Coppola R: Prognostic factors after surgery for locally recurrent rectal cancer: an overview. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:126-132
177. Camilleri-Brennan J, Steele RJ: The impact of recurrent rectal cancer on quality of life. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27:349-353
178. Wright FC, Crooks D, Fitch M, Hollenberg E, Maier BA, Last LD, Greco E, Miller D, Law CH, Sharir S, Fleshner NE, Smith AJ: Qualitative assessment of patient experiences related to extended pelvic resection for rectal cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93:92-99
179. Miller AR, Cantor SB, Peoples GE, Pearlstone DB, Skibber JM: Quality of life and cost effectiveness analysis of therapy for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1695-1701; discussion 1701-1693
180. Fayers P, de Haes H: Quality of life. *Lancet* 1995; 346:444
181. Sprangers MA, te Velde A, Aaronson NK: The construction and testing of the EORTC colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38). European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 1999; 35:238-247
182. Holschneider AM: Treatment and functional results of anorectal continence in children with imperforate anus. *Acta Chir Belg* 1983; 82:191-204
183. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, Creemers GJ, Daniels-Gooszen AW, van den Brule AJ, van den Berg HA, Rutten HJ: Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1937-1947
184. Nielsen MB, Laurberg S, Holm T: Current management of locally recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009:Epub ahead of print
185. You YN, Habiba H, Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM: Prognostic value of quality of life and pain in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 18:989-996
186. Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (2006) *Kompendium Internistische Onkologie*. In: Springer (ed) *Kompendium Internistische Onkologie*. Schmoll Hans-Joachim, Höffken Klaus, Possinger Kurt, Heidelberg
187. Moore HG, Shoup M, Riedel E, Minsky BD, Alektiar KM, Ercolani M, Paty PB, Wong WD, Guillem JG: Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1599-1606
188. Yun HR, Lee LJ, Park JH, Cho YK, Cho YB, Lee WY, Kim HC, Chun HK, Yun SH: Local recurrence after curative resection in patients with colon and rectal cancers. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23:1081-1087
189. Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, Shia J, Guillem JG, Temple LK, Minsky BD, Cohen AM, Paty PB: Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1169-1175

190. Bakx R, Van Tinteren H, Van Lanschot JJ, Zoetmulder FA: Surgical treatment of locally recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:857-863
191. Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S: Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:2047-2053; discussion 2053-2044
192. Hocht S, Mann B, Germer CT, Hammad R, Siegmann A, Wiegel T, Buhr HJ, Hinkelbein W: Pelvic sidewall involvement in recurrent rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19:108-113
193. Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, Chuman Y, Akiba S, Aikou T: Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88:988-993
194. Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, Chuman Y, Aikou T: Pelvic exenteration and sacral resection for locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:1078-1084
195. Wiggers T, de Vries MR, Veeze-Kuypers B: Surgery for local recurrence of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:323-328
196. Temple WJ, Ketcham AS: Sacral resection for control of pelvic tumors. *Am J Surg* 1992; 163:370-374
197. Wanebo HJ, Koness RJ, Vezeridis MP, Cohen SI, Wroblewski DE: Pelvic resection of recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 1994; 220:586-595; discussion 595-587
198. Zacherl J, Schiessel R, Windhager R, Herbst F, Karner-Hanusch J, Kotz R, Jakesz R, Teleky B: Abdominosacral resection of recurrent rectal cancer in the sacrum. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1035-1039; discussion 1039-1040
199. Garcia-Aguilar J, Cromwell JW, Marra C, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA: Treatment of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1743-1748
200. Varpe P, Huhtinen H, Rantala A, Salminen P, Rautava P, Hurme S, Gronroos J: Quality of life after surgery for rectal cancer with special reference to pelvic floor dysfunction. *Colorectal Dis* 2009; Epub ahead of print
201. Zoucas E, Frederiksen S, Lydrup ML, Mansson W, Gustafson P, Alberius P: Pelvic exenteration for advanced and recurrent malignancy. *World J Surg* 2010; 34:2177-2184
202. Maetani S, Onodera H, Nishikawa T: Long-term cure in surgery for extrarectal pelvic recurrence of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1558-1565; discussion 1565-1557
203. You YN, Habiba H, Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM: Prognostic Value of Quality of Life and Pain in Patients with Locally Recurrent Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2010
204. Bloemen JG, Visschers RG, Truin W, Beets GL, Konsten JL: Long-term quality of life in patients with rectal cancer: association with severe postoperative complications and presence of a stoma. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:1251-1258
205. Burghofer K, Jauch KW: [Sexuality and body image in patients with rectal cancer]. *MMW Fortschr Med* 2006; 148:36-37
206. Germer CT, Isbert C: [Quality of life after rectal cancer surgery]. *Chirurg* 2009; 80:316-323
207. Jess P, Christiansen J, Bech P: Quality of life after anterior resection versus abdominoperineal extirpation for rectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:1201-1204
208. Harisi R, Bodoky G, Borsodi M, Flautner L, Weltner J: Rectal cancer therapy: decision making on basis of quality of life? *Zentralbl Chir* 2004; 129:139-148

209. Mastracci TM, Hendren S, O'Connor B, McLeod RS: The impact of surgery for colorectal cancer on quality of life and functional status in the elderly. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1878-1884
210. Hoppe De Mamani S, Schlag PM: [Quality of life after rectal surgery]. *Chirurg* 2004; 75:26-31
211. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, Holzelt D: Quality of life in rectal cancer patients: a four-year prospective study. *Ann Surg* 2003; 238:203-213
212. Otto S, Kroesen AJ, Hotz HG, Buhr HJ, Kruschewski M: Effect of anastomosis level on continence performance and quality of life after colonic J-pouch reconstruction. *Dig Dis Sci* 2008; 53:14-20
213. Sprangers MA: Quality-of-life assessment in colorectal cancer patients: evaluation of cancer therapies. *Semin Oncol* 1999; 26:691-696
214. Zieren HU, Jacobi CA, Zieren J, Muller JM: [Assessment of quality of life after resection of colorectal carcinoma]. *Chirurg* 1996; 67:703-708; discussion 709
215. Grumann M, Schlag PM: Assessment of quality of life in cancer patients: complexity, criticism, challenges. *Onkologie* 2001; 24:10-15
216. Grumann MM, Noack EM, Hoffmann IA, Schlag PM: Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2001; 233:149-156
217. Willis S, Schumpelick V: [Reconstructive surgery after anterior resection of the rectum]. *Chirurg* 2004; 75:13-20
218. Minsky BD: Sphincter preservation for rectal cancer: fact or fiction? *J Clin Oncol* 2002; 20:1971-1972
219. Allal AS, Bieri S, Pelloni A, Spataro V, Anchisi S, Ambrosetti P, Sprangers MA, Kurtz JM, Gertsch P: Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers: feasibility, oncologic results and quality of life outcomes. *Br J Cancer* 2000; 82:1131-1137
220. Smith-Gagen J, Cress RD, Drake CM, Romano PS, Yost KJ, Ayanian JZ: Quality-of-life and surgical treatments for rectal cancer--a longitudinal analysis using the California Cancer Registry. *Psychooncology*; 19:870-878
221. Fischer F, Mirow L, Gondeck C, Schwandner O, Bruch HP, Farke S: [Influence of adjuvant radio-chemotherapy for rectal cancer on quality of life]. *Z Gastroenterol* 2005; 43:1213-1218
222. Schmidt C, Bestmann B, Lindemann H, Kuchler T, Lohnert M, Kremer B: [Quality of life and sexuality after surgery for rectal cancer--a follow-up study]. *Zentralbl Chir* 2005; 130:393-399
223. Schmidt CE, Bestmann B, Kuchler T, Longo WE, Rohde V, Kremer B: Gender differences in quality of life of patients with rectal cancer. A five-year prospective study. *World J Surg* 2005; 29:1630-1641

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-FU	5 Fluorouracil
Abb.	Abbildung(en)
BE	Beckenexenteration
bzw.	beziehungsweise
CA	Carbohydrate-Antigen
Ca	Karzinom
CEA	Carcinoembryonic antigen
CRM	zirkumferentielle Resektionsrand (circumferential resection margin)
CRC	kolorektales Karzinom
CT	Computertomografie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
extralum.	extraluminär
FA	Folinsäure
FAP	familiäre adenomatöse Polypose
GI	gastrointestinal
Gy	Gray
HNPCC	hereditäres nicht polypöses Kolonkarzinom
IORT	Intraoperative Radio- Therapie
Kap.	Kapitel
k. A.	keine Angabe
li.	links
LITT	Laser induzierte Thermotheapie
m	männlich
M.	Musculus
MRT	Magnetresonanztomographie
MMR	Mismatch repair
MMRG	Mismatch repair Gen
MSI	Mikrosatelliteninstabilität

MVR	Multiviszeralresektion
n	Anzahl
Nn.	Nervi
o. a.	oben angegeben
o. g.	oben genannt
OP	Operation
Pat.	Patient(en)
PET	Positronen- Emissions- Tomographie
PME	partielle mesorektale Exzision
PPV	positive Vorhersagewert
QLQ	Quality of life Questionnaire
RCT	Langzeit-Radiochemotherapie
re.	rechts
RER+	Replication error positive
RER-	Replication error negative
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
S.	Seite
u. a.	unter anderem
ÜLR	Überlebensrate
Tab.	Tabelle
TME	totale mesorektale Exzision
vgl.	Vergleich
vs.	versus
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

8. ANHANG

Fragebogen 1

Name:

Geb.datum:

Follow-up (Jahr): _____

Der Patient ist in regelmäßiger Betreuung bei

Zuletzt (Datum): _____

weitere betreuende Ärzte

1)

2)

verstorben

Todesursache: _____

Todesdatum: _____

Radiotherapie vor/nach Rezidiv-OP? _____ Gy

Chemotherapie vor/nach Rezidiv-OP? _____ 5- FU

(andere)

Re-Rezidiv? ja nein

Wenn ja:

Wann? _____ (Datum)

Wo? Lokal Leber Lunge andere: _____

Wie gesichert? Histologie CT Sono

Endoskopie andere _____

Weitere Therapie? ja (Art: _____) nein

Welche Tumornachsorge? (ggf. Datum + Befund)

	Datum		o.p.B
Röntgen-Thorax	_____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Abdomen-Sono	_____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Koloskopie	_____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
CT/MRT	_____	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
CEA	_____	<input type="radio"/> < 5 <input type="radio"/> > 5 µg/l	
CA 19-9	_____	<input type="radio"/> < 30 <input type="radio"/> > 30 kU/l	

Nächster geplanter Termin: _____

Fragebogen 2 nach Kelly Holschneider [182]:

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Wurde bei Ihnen nach der Operation eine Strahlentherapie durchgeführt? ja nein

1. Wie ist die Stuhlbeschaffenheit überwiegend?

flüssig halbfest/weich fest/hart

2. Wie ist die Stuhlhäufigkeit?

_____ pro Tag _____ pro Woche _____ in der Nacht

3. Haben Sie unwillkürlichen Wind- bzw. Stuhlabgang?

a) Winde:

in Ruhe: nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich/immer

bei Belastung: nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich/immer

in der Nacht: nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich/immer

b) flüssiger Stuhl:

in Ruhe: nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich/immer

bei Belastung: nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich/immer

in der Nacht: nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich/immer

c) fester Stuhl:

in Ruhe: nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich/immer

bei Belastung: nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich/immer

in der Nacht: nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich/immer

4. Müssen Sie regelmäßig Einlagen tragen?

am Tag: nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich/immer

in der Nacht: nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich/immer

5. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente gegen Durchfall?

nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich

wenn ja, welche:

6. Können Sie den Stuhlgang länger als 15 Minuten aufhalten?

meist ja meist nein

7. Müssen Sie nach der Stuhlentleerung innerhalb der nächsten 30 Minuten nochmals zur Toilette?

ja nein

8. Können Sie Winde von Stuhl unterscheiden?

ja nein

9. Haben Sie Blut im Stuhl bemerkt?

nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich

10. Haben Sie bei der Stuhlentleerung Schmerzen?

nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich

11. Ist die Haut um den After gereizt oder wund?

ja nein

12. Schränkt Sie die schlechte Darmfunktion in Ihrem täglichen Leben ein?

nie weniger als 1x pro Monat bis 3x pro Monat
 mehr als 3x pro Monat täglich

13. Hat sich Ihre Darmfunktion durch die Operation, im Vergleich zu vorher, grundlegend verändert?

ja nein

wenn ja, inwiefern:

14. Denken Sie daran sich wegen schlechter Darmfunktion einen künstlichen Ausgang anlegen zu lassen?

ja nein

9. DANKSAGUNGEN

Meinen besonderen Dank für die gute Zusammenarbeit, Betreuung und Unterstützung möchte ich an meinen Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Martin Kruschewski richten, der mir nicht nur in fachspezifischen, sondern auch in privaten Gesprächen stets zur Seite gestanden ist. Trotz örtlicher Distanz war Herr Kruschewski immer für mich erreichbar und half mir zu jeder Zeit mit wertvollen Ratschlägen zum Gelingen meiner Arbeit.

Des Weiteren gilt mein Dank meiner Kollegen Dr. Sybille Lipka, die mich beim Erstellen der Statistik tatkräftig unterstützte.

Auch geht mein Dank an meine Eltern, vor allem an meine Mutter, ohne die ein Medizin-Studium und eine Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ganz besonders danken möchte ich zusätzlich meinem Lebenspartner Stefan Nuber, der mich stets bestärkt und unterstützt hat und einen wichtigen Beitrag zum Gelingen meiner Doktorarbeit geleistet hat. Er hat mir die ganze Zeit den Rücken frei gehalten und daher widme ich ihm diese Arbeit.

10. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

„Ich, Monika Ciurea, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Chirurgische Therapie des kolorektalen Karzinomrezidivs – Postoperative Komplikationen, onkologische Ergebnisse und Lebensqualität selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift