

Aus dem Institut für Pathologie  
des HELIOS Klinikums Bad Saarow  
Akademisches Lehrkrankenhaus  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektive Analyse  
zur histopathologischen Diagnostik und Therapie  
kolorektaler Karzinome im  
Untersuchungsmaterial des Klinikums Bad Saarow  
(1996 – 2000)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Anja Kienitz  
aus Fürstenwalde /Spree

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. habil. St. Koch

2. Prof. Dr. med. V. Krenn

3. Prof. Dr. A. Erbersdobler

Datum der Promotion: 17.06.2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Wissenschaftliche Grundlagen zum Kolorektalen Karzinom .....</b>	<b>9</b>
2.1. Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms .....	9
2.2. Ätiologie des kolorektalen Karzinoms .....	10
2.2.1 Exogene Risikofaktoren.....	10
2.2.2 Entzündliche Darmerkrankungen als Prädisposition für kolorektale Karzinome .....	11
2.2.3 Genetische Faktoren .....	11
2.3 Lokalisation.....	12
2.4 Pathologie des kolorektalen Karzinoms.....	13
2.4.1 Makroskopisches Erscheinungsbild.....	13
2.4.2 Mikroskopisches Erscheinungsbild.....	14
2.4.3 Metastasierung .....	15
2.4.4 Rezidive.....	15
2.5 Prognose .....	17
2.6 Diagnostik.....	19
2.6.1 Screeninguntersuchungen.....	19
2.6.2 Einsatz bildgebender Verfahren zur Probengewinnung für die histopathologische Diagnostik des kolorektalen Karzinoms .....	23
2.7 Therapie des kolorektalen Karzinoms .....	24
2.7.1 Chirurgische Therapie .....	24
2.7.2 Adjuvante Therapien .....	26
2.7.3 Neoadjuvante Therapien .....	30
2.8 Nachsorge .....	31
2.9 Problemstellung.....	33
<b>3. Eigene Untersuchungen .....</b>	<b>35</b>
3.1 Struktur und Leistungsspektrum des Klinikums Bad Saarow.....	35
3.2 Patienten .....	37

3.3	Pathomorphologische Diagnostik .....	39
3.3.1	Makroskopische Untersuchung .....	39
3.3.2	Einbettung des Materials .....	39
3.3.3	Mikroskopische Untersuchung .....	40
3.4	TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung kolorektaler Karzinome .....	41
3.5	Erfassung und Bearbeitung der Daten .....	45
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>46</b>
4.1	Neuerkrankungen kolorektaler Karzinome nach Diagnosejahr .....	46
4.2	Kolonkarzinom .....	47
4.2.1	Neuerkrankungen nach Altersgruppen .....	47
4.2.3	Lokalisation der Primärtumoren .....	48
4.2.4	Häufigkeitsverteilung der klinischen Stadien .....	49
4.2.5	Verteilung der Kolonkarzinome nach Tumorgröße (pT) .....	50
4.2.6	Regionärer Lymphknotenbefall (pN) .....	51
4.2.7	Fernmetastasen (pM) .....	52
4.2.8	Histopathologisches Grading .....	53
4.2.9	Lymphgefäß- und Veneninvasion .....	54
4.2.10	Therapie .....	55
4.2.11	R-Klassifikation .....	56
4.3	Rektumkarzinom .....	57
4.3.1	Neuerkrankungen nach Altersgruppen .....	57
4.3.2	Häufigkeitsverteilung der klinischen Stadien .....	58
4.3.3	Verteilung der Rektumkarzinome nach Tumorgröße (pT) .....	59
4.3.4	Lymphknotenbefall (pN) .....	60
4.3.5	Fernmetastasen (pM) .....	61
4.3.6	Histopathologisches Grading .....	62
4.3.7	Lymphgefäß- und Veneninvasion .....	63
4.3.8	Behandlungsverfahren .....	64
4.3.9	R-Klassifikation .....	65
4.4	Rezidivraten beim kolorektalen Karzinom .....	66
4.5	Übereinstimmung eigener Ergebnisse mit ausgewählten Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie .....	67

<b>5. Diskussion .....</b>	<b>69</b>
5.1 Diskussion der Methode .....	69
5.2 Diskussion der Ergebnisse .....	70
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>85</b>
<b>7. Schlussfolgerungen .....</b>	<b>88</b>
<b>8. Literatur- und Quellenverzeichnis .....</b>	<b>90</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>10. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>97</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>100</b>
<b>Erklärung .....</b>	<b>101</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASCO	American Society of Clinical Onkology
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	Hämokultttest (Guaiak – Verfahren)
5-FU	Fluorouracil
Gy	Gray
HNPCC	Hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom
Insg.	Insgesamt
ISTO	Informationszentrum für Standards in der Onkologie
5-JÜ	5 – Jahresüberleben
5-JÜR	5 – Jahresüberlebensrate
KRK	Kolorektales Karzinom
LK	Lymphknoten
LV	Leucovorin
M.	Morbus
MRT	Magnetresonanztherapie
o. A.	ohne Angabe
OBTZ	Ost-Brandenburgisches Tumorzentrum
o. g.	oben genannten
Op.	Operation
sog.	so genannte
Tab.	Tabelle
Th.	Therapie
TME	totale mesorektale Exzision
TZBB	Tumorzentrum Land Brandenburg
u. a.	unter anderem
UICC	Union International Contre Cancer

## 1. Einleitung

Kolorektale Karzinome (KRK) stellen in der Bundesrepublik Deutschland die häufigste Krebskrankheit und die zweithäufigste Krebstodesursache dar (1). Im Vergleich mit den Erkrankungsraten anderer EU-Länder nimmt Deutschland damit eine führende Position ein. Die aktuellen Analysen zur Krebshäufigkeit in Deutschland ergeben, dass ca. 27.000 Männer und 30.000 Frauen jährlich an einem kolorektalen Karzinom neu erkranken und ca. 29.000 daran sterben (2). Das Lebenszeitrisiko, an einem KRK zu erkranken, beträgt ca. 6 %, wobei die meisten Fälle nach dem 50. Lebensjahr auftreten (1).

Das kolorektale Karzinom entsteht multifaktoriell infolge eines Zusammenspiels genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren und bietet somit viele Ansatzpunkte zur Prophylaxe und Früherkennung (3). Im Gegensatz zu vielen anderen Tumorarten sind Screeningmaßnahmen für die Allgemeinbevölkerung möglich und sinnvoll.

In der Vergangenheit wurde vermehrt Aufklärung der Bevölkerung betrieben und eine Reihe von Vorsorgeuntersuchungen entwickelt, die seit 1977 jedem ermöglichen, sich prophylaktisch ab dem 50. Lebensjahr untersuchen zu lassen. Die wichtigsten bislang im Einsatz befindlichen Verfahren sind insbesondere der fäkale okkulte Bluttest (FOBT), die digitale Austastung des Enddarms, die röntgenologische Untersuchung mittels Kontrastmitteleinlauf, die Sigmoidoskopie und die Koloskopie. Somit konnte erreicht werden, dass in Deutschland sowohl bei Männern als auch bei Frauen während der letzten Jahre kein weiterer Anstieg bei den Neuerkrankungsraten zu verzeichnen war (1, 2).

Außerdem wurde infolge zahlreicher Neuentwicklungen von Medikamenten in den letzten Jahren die Lebenserwartung von Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom deutlich verbessert (4).

Grundlage und wichtige Voraussetzung für die Therapieplanung und somit für eine qualitativ hochwertige Versorgung der Patienten/innen ist insbesondere die pathologisch-histologische Diagnose und korrekte klinische Stadieneinteilung des jeweiligen Tumors. Die Qualität von Diagnostik, Therapie und Nachsorge beim KRK

wird durch die in einer multidisziplinären Konsensuskonferenz verfassten und 2004 überarbeiteten S3-Leitlinien (5) definiert.

Im Klinikum Bad Saarow werden Patienten/innen mit kolorektalem Karzinom interdisziplinär diagnostiziert und behandelt. Die Gründung eines Darmzentrums im Mai 2007 und die geplante Zertifizierung wird die Qualität der Versorgung sichern und verbessern.

Die vorliegende retrospektive Arbeit verfolgt das Ziel, die im Zeitraum von 1996 bis 2000 im Klinikum Bad Saarow diagnostizierten und behandelten Fälle von kolorektalen Karzinomen wissenschaftlich auszuwerten. Besonderer Schwerpunkt erhält die Betrachtung der Qualität der histopathologischen Auswertung sowie die angewandten Therapieformen. Als methodische und qualitative Basis dienen Inhalte der o.g. S3-Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft.



## **2. Wissenschaftliche Grundlagen zum Kolorektalen Karzinom**

### **2.1. Epidemiologie des Kolorektalen Karzinoms**

Das Dickdarmkarzinom stellt nach den aktuellen Statistiken – zumindest in den Industrienationen – die zweithäufigste Krebstodesursache dar. Die Inzidenz liegt mit 875.000 Neuerkrankungen pro Jahr (6) in der Weltbevölkerung mit 12 % an dritter Stelle bei den Männern und mit 14 % an zweiter Stelle bei den Frauen (3, 7, 8).

Weltweit variiert die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms stark: zwischen 3,4 Erkrankungsfällen pro 100.000 Einwohner in Nigeria und 35,8 Fällen pro 100.000 Einwohner in Connecticut. Die höchsten Inzidenzraten für das kolorektale Karzinom findet man in Nordamerika, Australien und Nord- und Westeuropa. Etwa 63 % der Fälle entfallen auf diese Industrienationen (6, 9).

In Deutschland liegt die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bei Frauen (49,3 pro 100.000 Einwohner) und Männern (72,6 pro 100.000 Einwohner) an zweithäufigster Stelle (10). Laut den Daten des Krebsregisters des Saarlandes und der ehemaligen DDR, stieg die Inzidenz bei den Männern von 1970 bis 1995 von 50 auf 60/100.000 Einwohner/Jahr, bei den Frauen blieb sie mit ca. 45/100.000 Einwohner/Jahr gleich. Die Mortalität liegt etwa gleichbleibend bei 40 (Männer) bzw. 25 (Frauen)/100.000 Einwohner/Jahr. Bei beiden Geschlechtern nahm die Inzidenz sowie auch die Mortalität bis 1990 in der DDR zu und erreichte knapp die Zahlen des Saarlandes. Diese Inzidenzzunahme betraf in beiden Populationen die Altersgruppe der über 50jährigen, die Erkrankungsrate der Jüngeren veränderte sich nicht (3).

Etwa 90 % aller Patienten/innen mit kolorektalem Karzinom sind 50 Jahre oder älter. Das kolorektale Karzinom kommt somit hauptsächlich im höheren Lebensalter vor und hat seinen Häufigkeitsgipfel im 6. und 7. Dezennium. Dabei sind Männer mit einem Verhältnis von 1,73:1 beim Rektumkarzinom und von 1,34:1 beim Kolonkarzinom häufiger betroffen als Frauen (9).

In der Altersgruppe unter 65 Jahre liegt die Inzidenz bei ca. 20/100.000 Einwohner/Jahr und steigt in der Altersgruppe über 65 Jahre auf 337/100.000 Einwohner/Jahr. In der Altersgruppe der 75- bis 85jährigen stellt das kolorektale Karzinom eine besonders häufige Todesursache dar. Folglich ist aufgrund der

demographischen Entwicklung mit einem kontinuierlichen Anstieg des prozentualen Anteils älterer Menschen in der Bevölkerungsstruktur in Zukunft mit einer deutlichen Zunahme des kolorektalen Karzinoms zu rechnen (8).

Im Bundesland Brandenburg werden jährlich ca. 1700 Neuerkrankungen registriert, im Jahr 2005 waren es 1660 neu diagnostizierte Fälle mit 1.088 Kolonkarzinomen und 672 Rektumkarzinomen (11). Das kolorektale Karzinom ist bei den Frauen mit 12,5 % die zweithäufigste maligne Erkrankung hinter dem Mammakarzinom mit 27,1 % und vor dem Gebärmutterkrebs mit 6,5 %. Bei den Männern liegt das kolorektale Karzinom mit 13,5 % an dritter Stelle hinter dem Prostata- (15,8 %) und dem Bronchialkarzinom (15,4 %), gefolgt vom Harnblasenkarzinom (7,8 %) (11, 12).

## **2.2 Ätiologie des kolorektalen Karzinoms**

Die Entstehung des kolorektalen Karzinoms ist multifaktoriell. Bei den exogenen Risikofaktoren spielen die Ernährungs- und Lebensgewohnheiten eine Rolle (8). Zu den Darmschleimhautveränderungen, die den Status einer Präkanzerose haben zählen multiple sporadische adenomatöse Polypen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und sonstige rezidivierende Schleimhautläsionen sowie Strahlenkolitis (13) und genetische Erkrankungen, wie die FAP und das HNPCC (14).

Nach der bekannten Adenom-Karzinom-Sequenz werden dominierende Schleimhautveränderungen (Polypen), bei denen es sich histologisch um ein Adenom handelt und die größer als 2 cm sind, als präkanzeröse Läsion eingestuft (8).

### **2.2.1 Exogene Risikofaktoren**

Als gesicherte Risikofaktoren gelten eine erhöhte Aufnahme von tierischen Eiweißen und Fetten bei gleichzeitiger geringer Aufnahme von Ballaststoffen sowie geringe körperliche Aktivität (8).

Auch eine Cholezystektomie, Nitrosamine, Asbest, Alkohol- und Nikotinabusus gelten als Risikofaktoren, allerdings konnte noch keine eindeutige Korrelation mit dem Auftreten kolorektaler Karzinome nachgewiesen werden (9).

## **2.2.2 Entzündliche Darmerkrankungen als Prädisposition für kolorektale Karzinome**

Bei den entzündlichen Darmerkrankungen als Prädisposition für kolorektale Karzinome steht die Colitis ulcerosa im Vordergrund. Patienten/innen, die an einer langjährigen, ausgedehnten Colitis ulcerosa leiden, haben ein 20fach erhöhtes Risiko (8) an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Nach 10-jähriger Krankheit haben junge Menschen, deren Kolitis bereits im Kindes- oder Jugendalter diagnostiziert wurde, ein Entartungsrisiko für das kolorektale Karzinom von jährlich 2 % (8). Colitis ulcerosa-Patienten/innen, die zugleich an einer sklerosierenden Cholangitis leiden, besitzen ein absolutes kumulatives Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms von 9 % (3).

Die Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung bei Morbus-Crohn-Patienten/innen ist ebenfalls erhöht. Das Ausmaß der Colitis sowie die Erkrankungsdauer sind hierbei entscheidend. Es wird aber von einem ähnlich hohem Entartungsrisiko wie bei der Colitis ulcerosa ausgegangen (3, 15).

## **2.2.3 Genetische Faktoren**

Zwischen 5 und 10 % aller kolorektalen Karzinome gehen auf eine besondere genetische Prädisposition mit hereditären Keimzellmutationen zurück, während über 90 % sporadisch auftreten. Die häufigsten Formen dabei sind das hereditäre nichtpolypöse kolorektale Karzinom (HNPCC) und zu einem kleineren Teil die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) (8, 9).

Seltenere Dispositionserkrankungen für kolorektale Karzinome sind die hamartomatösen Polyposis-Syndrome, wie die familiäre juvenile Polyposis und das Peutz-Jeghers-Syndrom (16).

### **FAP (familiäre adenomatöse Polyposis)**

Aus einer FAP resultieren etwa 1 % aller Dickdarmkarzinome. Durch das charakteristische Auftreten von Hunderten bis zu Tausenden Polypen (meist tubuläre Adenome) im Kolorektum mit proximaler Prädominanz kann man eine FAP in der Regel klinisch-endoskopisch gut diagnostizieren. Teilweise treten die Polypen schon vor dem 20. Lebensjahr auf und die ersten gehen bereits unbehandelt zwischen dem

30. und 40. Lebensjahr in ein Karzinom über; die Penetranz beträgt somit 100 %. Ursache der FAP ist eine Mutation im APC-Gen, wobei es sich zu 30-50 % um Neumutationen handelt.

Extracolische Manifestationen der FAP sind unter anderem Duodenalpolypen mit einer hohen Entartungstendenz und Desmoide (17).

### **HNPCC (hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom, Lynch-Syndrom)**

Die Inzidenz der HNPCC assoziierten Dickdarmkarzinome entspricht etwa 2-3 % aller KRK (17). Bisher sind 5 krankheitsverursachende Gene bekannt. Die beiden am häufigsten betroffenen Gene sind hMSH2 und hMLH1, bei denen die Wahrscheinlichkeit, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, etwa 80 % bis zum 80. Lebensjahr beträgt. Die meisten Patienten/innen erkranken vor dem 50. Lebensjahr an einem kolorektalen Karzinom.

Mit dem HNPCC sind weiterhin eine Reihe extracolischer Tumoren assoziiert, die sowohl für die Diagnosefindung als auch für die klinische Familienbetreuung von ebenso großer Relevanz sind. Dazu zählen unter anderem Endometriumkarzinome, Dünndarmkarzinome und Urothelkarzinome, aber auch Karzinome des Magens, der Ovarien, des hepatobiliären Systems und Tumoren der Haut (16).

## **2.3 Lokalisation**

Die Grenze, ab wann ein Tumor ein Kolon- oder Rektumkarzinom ist, wurde klar definiert. Nach dem internationalen Dokumentationssystem gelten als Rektumkarzinome Tumoren, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist (5). Nach der UICC 2003 werden die Rektumkarzinome entsprechend ihrem Abstand von der Anokutanlinie in Karzinome des oberen Rektumdrittels (12 - 16 cm), des mittleren Rektumdrittels (6 - < 12 cm) und des unteren Rektumdrittels (< 6 cm) unterteilt (5).

Tabelle 1 zeigt die lokale Verteilung der kolorektalen Karzinome.

**Tabelle 1: Lokalisationen und Häufigkeiten kolorektaler Karzinome (18, 19)**

<b>Lokalisation</b>	<b>Häufigkeit</b>
<b>Kolon</b>	<b>60 %</b>
Colon sigmoideum	45 %
Zökum	13 %
Colon transversum	11 %
Rektosigmoid	10 %
Colon ascendens	9 %
Colon descendens	6 %
<b>Rektum</b>	<b>40 %</b>

Mehrfachkarzinome liegen nur in 2–3 % der Fälle vor. In den letzten Jahrzehnten ist eine stetige Umverteilung der Adenome und Kolonkarzinome über den gesamten Dickdarm aufgefallen. Altersabhängig (> 70 Jahre) und geschlechtsbezogen (bevorzugt Frauen) findet sich eine Inzidenzzunahme rechtsseitiger Kolonkarzinome bei gleichzeitiger Inzidenzabnahme rektosigmoidaler Neoplasien (18).

## **2.4 Pathologie des kolorektalen Karzinoms**

### **2.4.1 Makroskopisches Erscheinungsbild**

Folgende Wachstumsformen können beim kolorektalen Karzinom auftreten (9):

#### **ulzeröses Karzinom:**

Entspricht einem typischen malignen Ulkus mit erhabenen Rändern. Es wächst entweder zirkulär oder oval. Dieser Wachstumstyp infiltriert die Darmwand in der Regel tief und metastasiert früh lymphatisch. Außerdem besteht ein hohes Risiko einer tumorbedingten Wandperforation.

#### **polypoides Karzinom:**

Wächst proliferativ oder protrudierend. Die Läsion ist häufig gelappt, von unterschiedlicher Größe und ähnelt makroskopisch der Oberfläche eines Blumenkohls. Diese Wachstumsform infiltriert die Darmwand in der Regel nicht so tief und wird v.a. im Zökum und Colon ascendens gefunden.

**zirkulär oder anulär stenosierendes Karzinom:**

Nimmt die ganze Wandzirkumferenz ein und ist häufig exulzeriert. Die Läsionen können entweder kurze, aber auch langstreckige Stenosen ausbilden und manifestieren sich oft als Dickdarmileus. Sie werden häufiger im Colon transversum, im linksseitigen Kolon und im Rektum gefunden.

**diffuses und infiltratives Karzinom:**

Wächst selten über größere Areale der Darmwand (9).

**2.4.2 Mikroskopisches Erscheinungsbild**

Folgende histologische Typen des Kolonkarzinoms werden laut WHO 2000 unterschieden (18):

**Tabelle 2: Histopathologische Klassifikation der Kolonkarzinome (18)**

Adenokarzinome	85-90 %
Muzinöse Adenokarzinome	5-10 %
Siegelringzellkarzinome	1 %
Kleinzellige Karzinome	< 1 %
Plattenepithelkarzinome	< 1 %
Adenosquamöse Karzinome	< 1 %
Medulläre Karzinome	< 1 %
Undifferenzierte Karzinome	< 1 %
Karzinoide	< 1 %
Lymphome	< 1 %

Kolorektale Karzinome sind meist Adenokarzinome, die tubulär, azinär und/oder papillär wachsen können und mikroskopisch Krypten ausbilden. Eine Variante davon ist das muzinöse Adenokarzinom, welches mehr als 50 % extra-zellulärer muzinöser Tumormasse aufweist. Siegelringzellkarzinome und anaplastische Tumoren des Kolonepithels treten in weniger als 1 % auf. Siegelringzellkarzinome metastasieren zu einem hohen Prozentsatz peritoneal, seltener hepatisch und besitzen eine schlechte Prognose (9, 19).

Seltener kommen andere Tumoren des Dickdarms vor: undifferenzierte, kleinzellige und adenosquamöse Karzinome, Plattenepithelkarzinome und Tumoren wie Karzinoide, primäre maligne Lymphome und Leiomyosarkome (13).

Zusätzlich kommen im Rektum maligne Melanome sowie Plattenepithelkarzinome vor, die als hochgewachsene Analkarzinome anzusehen sind (20).

### **2.4.3 Metastasierung**

Das kolorektale Karzinom kann hämatogen, lymphogen oder direkt in die Bauchhöhle metastasieren. Der Tumor kann, je nach Lokalisation, direkt in benachbarte Organe wie Niere, Ureter, Blase, Prostata oder Vagina einwachsen. Bei Tumordurchbruch in die Serosa muss mit einer Peritonealkarzinose gerechnet werden (13).

Die Fernmetastasierung erfolgt, entsprechend dem venösen Abfluss, über das Pfortadersystem in das erste Metastasierungsorgan, die Leber mit 70-80 %. Zweithäufigster Metastasierungsort ist die Lunge mit 12-37 %, gefolgt vom Peritoneum mit 17-32 %. Seltener Absiedlungsorte sind das Skelett (5 %) (19), die Nebennieren und das Gehirn (5 %) (3, 9).

Beim tiefen Rektumkarzinom kann es auch primär zur Lungenmetastasierung kommen, bedingt durch die venöse Drainage über Beckenvenen und paravertebrale Venen (3).

Bei den „Low-risk“ Tumoren (cisT, pT1) ist nur in etwa 3 % der Fälle mit regionären Lymphknotenmetastasen zu rechnen (13).

### **2.4.4 Rezidive**

Das Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms ist definiert als erneute Tumormanifestation nach R0-Resektion (9). Die Rezidivhäufigkeit aller an einem kolorektalen Karzinom neu erkrankten Patienten/innen liegt bei ungefähr 45 % (3). In den UICC-Stadien I und II sind Tumorrezidive selten. Im UICC-Stadium III liegt die Rezidivgefahr zwischen 30 und 70 %. Dabei tritt die überwiegende Mehrzahl der

Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Primärtherapie auf (19). Eine kurative Resektion ist nur bei ca. 40-60 % der Patienten/innen möglich, von denen ca. 25-30 % am Rezidiv sterben (9).

Die 3 Hauptlokalisationen der Rezidivkrankung betreffen die primäre Lokoregionäre Region, die Leber und die Lungen. Patienten/innen mit einer Lokoregionären Rezidivlokalisierung können entweder palliativ oder durch erneute Resektion in kurativer Absicht behandelt werden (9).

Etwa 50-70 % der Tumorrezidive nach reseziertem kolorektalen Karzinom weisen Lebermetastasen auf. Davon sind aber nur 5-10 % für eine Metastasenresektion geeignet. Bei der Behandlung hat sich in den letzten Jahren die Leberresektion durchgesetzt, die zu einem 5-JÜ zwischen 30 und 40 % führen kann. Weitere Vorgehensweisen, besonders bei multiplen Metastasenherden in der Leber, sind neben alternativen Verfahren zur Palliation, die transarterielle selektive Chemoembolisation, die Kryotherapie, die laserinduzierte Thermotherapie und die Radiofrequenzablation (9, 21, 35).

Lungenmetastasen kommen zu ca. 4 % bei Kolonkarzinom-Patienten/innen und ca. 12 % bei Rektumkarzinompatienten/innen nach initial kurativer Resektion des Primärtumors vor. Die Metastasenresektion aus der Lunge bedingt eine 5-JÜR zwischen 16 und 44 % (9).

Ein Patienten/innenalter >70 Jahre und das Geschlecht zeigen keinen negativen Einfluss auf die Rezidivraten (22).



## 2.5 Prognose

Faktoren, die prognostisch für das kolorektale Karzinom relevant sind, gibt es im klinischen, histologischen und molekulargenetischen Bereich.

Der entscheidendste Faktor für die Prognose des primären Dickdarmkarzinoms ist nach wie vor das pathologische Tumorstadium. Durchgesetzt hat sich hierbei die Verwendung der TNM-Klassifikation der UICC (8).

Zusammenfassung prognostisch bedeutsamer histopathologischer Charakteristika kolorektaler Karzinome (7):

- Pathologisches Tumorstadium
- Lokale Ausbreitung (pT)
- Regionale Lymphknotenmetastasen (pN)
- Fernmetastasen (pM)
- Differenzierungsgrad
- Invasion lymphatischer und venöser Gefäße
- Perineurale Invasion
- Dedifferenzierung im Bereich der Invasionsfront
- Lymphoide (peri)tumoröse Infiltration
- R-Status (Vollständigkeit der Tumorsektion)

Einen direkten Einfluss auf Rezidivrate und Überleben haben die Penetrationstiefe eines Tumors und das Ausmaß der extrarektalen Ausbreitung.

Fixierte und perforierte Tumoren sind mit einer schlechteren Prognose verbunden.

Lymphknotenmetastasen beeinflussen die Rezidivrate und das Überleben insofern, dass bei nachgewiesener lymphovaskulärer Invasion sich die 5-JÜR signifikant von 67 % ohne Lymphknotenmetastasen auf 31 % reduziert (23).

Als weitere histologisch zu erfassende Prädiktoren, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind, gelten: Invasion lymphatischer und venöser Gefäße, perineurale Infiltration und eine (fokale) Dedifferenzierung im Bereich der Invasionsfront (7).

Die ungefähr zu erwartenden 5JÜR für die einzelnen TNM-Stadien (ohne adjuvante Therapie) sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

**Tabelle 3: 5-JÜR für Kolorektale Karzinome nach TNM-Stadien nach R0-Resektion (7)**

TNM-Stadium	Ungefähres krankheitsfreies 5-Jahres-Überleben
I	85 – 90 %
II	70-75 %
III	35 – 40 %
IV	< 5 %

Die 5-JÜR (s. Tab. 3) gelten auch nach einer Resektion im Gesunden (R0), während man im Falle von unresezierbarem, residuellen oder metastatischem Tumorgewebe eine mediane Überlebenszeit von weniger als 1 Jahr auch bei Durchführung einer Chemotherapie annimmt (7).

Das Verhältnis der 5-JÜR zwischen Patienten/innen mit makroskopisch nachweisbarem Resttumor (R2) und Patienten/innen mit lediglich mikroskopisch detektierbarem residuellem Karzinomgewebe im Sinne einer R1-Resektion liegt bei 10 Monaten zu 18,7 Monaten (7). Stadienspezifisch ist das Langzeitüberleben von Kolon- und Rektumkarzinomen gleich (18).

Bei den therapieassoziierten Faktoren ist für die Prognose die Erfahrung und das operative Geschick des Chirurgen besonders von Bedeutung. Das zeigt sich vor allem hinsichtlich des Ausmaßes der regionalen Lymphadenektomie und der adäquaten Resektion des Primärtumors. Insbesondere in den Stadien pT3 und pT4 bewirkt eine erweiterte Resektion eine höhere Überlebenschance. Die Entfernung von weniger als 6 bzw. 8 regionalen Lymphknoten stellt dagegen einen negativen Prognosefaktor für Patienten/innen im TNM-Stadium II dar (7).

Ein Patienten/innenalter >70 Jahre hat einen negativen prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben; das Geschlecht zeigte keinen prognostischen Einfluss (22). Darüber hinaus gilt, dass ein Tumorsitz im Rektum und im Sigma eine im Vergleich mit anderen Lokalisationen schlechtere Prognose bedeutet (13).

## 2.6 Diagnostik

### 2.6.1 Screeninguntersuchungen

Das kolorektale Karzinom ist eine der wenigen Erkrankungen, bei welcher der Nutzen der Vorsorge erwiesen ist (18).

Untersuchungen im Rahmen eines Screeningprogrammes zielen darauf, die Karzinomdiagnose in einem frühen Stadium zu erfassen und daher die Heilungschancen zu erhöhen. Während für Risikogruppen bezüglich der Entstehung von kolorektalen Karzinomen Screeningprogramme (s. u.) allgemein akzeptiert sind, werden sie bei der Normalbevölkerung derzeit noch kontrovers diskutiert (9).

Für die Bevölkerung, die keiner Risikogruppe angehört, wird von der American Cancer Society ein generelles kolorektales Karzinomscreening ab dem 50. Lebensjahr empfohlen (s. Tab. 4) (9).

**Tabelle 4: Screeninguntersuchungen (empfohlen von der American Cancer Society 2000) (9)**

- Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl (jährlich), flexible Sigmoidoskopie und Rektalpalpation (alle 5 Jahre)  
oder:
- vollständige Koloskopie und Rektalpalpation (alle 10 Jahre)  
oder:
- Doppelkontraströntgenuntersuchung und Rektalpalpation (alle 5 – 10 Jahre).

Das Screening bei Risikogruppen setzt bereits vor dem 50. Lebensjahr ein.

Bei dem HNPCC sollte das Screening vorgenommen werden, wenn die sog. Amsterdam-Kriterien (s. Tab. 5) erfüllt sind bzw. eine Genmutation nachgewiesen wurde (9).

**Tabelle 5: Amsterdam-Kriterien zur Diagnose des HNPCC (9)**

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. 3 oder mehr Verwandte mit histologisch gesichertem Kolonkarzinom</li><li>2. davon mindestens einer erstgradig verwandt mit den beiden anderen</li><li>3. kolorektale Karzinome in mindestens 2 Generationen der Familie</li><li>4. ein Betroffener jünger als 50 Jahre</li></ol> |
|---|

Als Screening wird für Probanden mit HNPCC-Risiko das folgende Vorgehen empfohlen:

- totale Koloskopie alle 1-2 Jahre, beginnend ab dem 25. Lebensjahr;
- zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr sollte jährlich eine Koloskopie erfolgen, weil dann das Entartungsrisiko deutlich ansteigt.
- Weibliche Patienten sollten zusätzlich jährlich zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr auf Endometrium- oder Ovarialkarzinom untersucht werden (9).

Bei der Patienten/innengruppe mit adenomatöser Polyposis coli sollte bereits ab dem 18. Lebensjahr in 1- bis 2-jährigen Abstand koloskopiert werden. Da sich in den meisten Fällen vor dem 40. Lebensjahr ein kolorektales Karzinom entwickelt, wird eine frühzeitige Proktokolektomie empfohlen (9).

Folgende Verfahren stehen zur Diagnostik und für Vorsorgeuntersuchungen des kolorektalen Karzinoms zur Verfügung:

▪ **FOBT ( Guaiak-Test)**

Der FOBT ist die Stuhltestung auf okkultes Blut und nutzt die Tatsache, dass kolorektale Karzinome häufiger bluten als die normale Darmmukosa. Eine Metaanalyse mehrerer große Studien ergab eine durchschnittliche Senkung der KRK-Mortalität um 11 bis 33 % (9).

Seine Sensitivität für kolorektale Karzinome liegt bei etwa 30–35 % und für Adenome sogar nur bei 10–15 % (18).

Da der Test sehr empfindlich ist, hängt die Sensitivität stark von der Art der Testdurchführung und der Patienten/inneninstruktion ab. Patienten/innen sollten daher über Faktoren, die das Testergebnis beeinflussen können, gut aufgeklärt werden.

Ist der Test positiv, wird eine Endoskopie des gesamten Dickdarms erforderlich (5).

### ▪ **Endoskopische Verfahren**

Endoskopische Maßnahmen haben den Vorteil, auch nicht blutende oder asymptomatische Adenome und Karzinome mit großer Sensitivität und Spezifität zu diagnostizieren. Außerdem kann durch die frühe Abtragung von Adenomen die Entstehung kolorektaler Karzinome nachweislich um bis zu 90 % gemindert werden (5).

#### ▫ Koloskopie

Die Koloskopie hat von allen verfügbaren Verfahren die höchste Sensitivität und Spezifität für die Früherkennung kolorektaler Tumoren oder adenomatöser Polypen. Durch eine komplette Koloskopie mit Polypektomie kann die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms um bis zu 90 % gesenkt werden (3). Sie sollte daher als Standardverfahren empfohlen und durchgeführt werden. Im Rahmen dieser Koloskopie ist zudem die digitale rektale Untersuchung als obligat anzusehen. Koloskopien sollten bei unauffälligem Befund nach 10 Jahren wiederholt werden, eine Kontrollkoloskopie nach Polypenabtragung sollte schon nach 3 Jahren erfolgen (3, 5).

#### ▫ Sigmoidoskopie

Die flexible Sigmoidoskopie besitzt eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Erkennung von adenomatösen Polypen des Rektosigmoids (3). Da aber nicht alle Darmabschnitte eingesehen werden können, ist die Koloskopie immer noch der Sigmoidoskopie überlegen. Trotzdem ist die Effektivität der Sigmoidoskopie belegt und als Screeningmethode für das kolorektale Karzinom gesichert. Fall-Kontrollstudien haben gezeigt, dass eine Senkung der Mortalität von Karzinomen des Rektosigmoids um bis zu 80 % möglich ist. In Kombination mit dem FOBT kann man eine weitere Inzidenzreduktion von kolorektalen Karzinomen erreichen; trotzdem bleiben 25 % der Malignome unentdeckt, da sie im oberen Kolonteil sitzen. Eine Sigmoidoskopie sollte man Patienten/innen anbieten, die eine Koloskopie ablehnen, und alle 5 Jahre wiederholen (3, 5).

### ▪ **Rektale-digitale Untersuchung**

Die rektale digitale Untersuchung ist eine spezielle klinische Untersuchung für das Rektumkarzinom und bei jeder Vorsorgeuntersuchung obligat. Mit dem

untersuchenden Finger können Tumoren im distalen Rektumdrittel (bis 8 cm ab Linea anocutanea) erreicht werden und damit insgesamt bereits 30 bis 40 % der Rektumkarzinome. Durch die digitale Untersuchung wird die Lagebeziehung zum Analsphinkter, die genaue Lokalisation im Uhrzeigersinn und das Ausmaß der Tumordinfiltration abgeschätzt. Die klinische Einteilung nach *Mason* (s. Tab. 6) korreliert mit dem pT-Stadium und sollte beim Rektumkarzinom präoperativ dokumentiert werden (3, 24).

**Tabelle 6: Stadieneinteilung der Rektumkarzinome nach Mason (3, 24)**

Mason I	Tumor mit der Mukosa verschieblich
Mason II	Tumor verschieblich, aber nicht eindeutig von der Rektumwand abgrenzbar
Mason III	Tumor- und Rektumverschiebung eingeschränkt, Teilfixierung
Mason IV	Tumor und Rektumwand fixiert
Mason V	Fernmetastasen, disseminierte Erkrankung

▪ **Immunologische/Molekulare Stuhltestverfahren**

Die immunologischen Tests auf Hämoglobin/Haptoglobin im Stuhl besitzen zwar eine höhere Sensitivität als der Hämoccult-Test (FOBT), stellen aber derzeit keine Alternative zu den Guaiak-Verfahren in der Screening-Anwendung dar. Sie bedürfen erst der Evaluation in Studien und können nicht empfohlen werden. Außerdem sind die Tests komplizierter und kostenintensiver in der Durchführung als das Guaiak-Verfahren (5).

Stuhluntersuchungen, die DNA-Veränderungen in Kolonepithelzellen erkennen, sind derzeit ebenso wegen unzureichender Datenlage nicht zu empfehlen (5).

▪ **Radiologische Verfahren**

CT-Kolonangiographie und die MRT-Kolonangiographie sind beide noch wenig evaluiert und es wird von einer Anwendung außerhalb von Studien abgeraten (5). Die Kolonkontrastdarstellung sollte nur bei unvollständiger Koloskopie erfolgen (18).

## **2.6.2 Einsatz bildgebender Verfahren zur Probengewinnung für die histopathologische Diagnostik des kolorektalen Karzinoms**

Sobald bei einer endoskopischen Untersuchung Polypen im Darm zu erkennen sind, sollten sie mittels Polypektomie entfernt und histopathologisch untersucht werden. Die endoskopische Ektomie der Polypen sollte gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (GVS) 1998 erfolgen (3, 5).

Polypen > 5 mm müssen vollständig durch Schlingenektomie oder chirurgisch entfernt werden, damit man eine gesicherte histologische Aussage erhalten kann. Die Entfernung sollte nur durch erfahrene Therapeuten durchgeführt werden, da die Lage, Art und Größe des Polypen Perforationsrisiken bergen kann.

Polypen < 5 mm sollten generell durch Zangenbiopsie entfernt werden.

Die Abtragung muss einzeln und unter Angabe der Lokalisation erfolgen. Die histologische Auswertung der Polypen erfolgt entsprechend der WHO-Kriterien (s. Tab. 2) (5).

Ergebnisse der National Polyp Study zeigen, dass 2,5 % aller abgetragenen kolorektalen Polypen ein invasives Adenom aufweisen, 5% haben schwere Dysplasien in Form eines Carcinoma in situ. Die Gesamtquote der Entartung reicht bei villösen Adenokarzinomen über 3 cm von 35 bis über 50 % (Kolonkarzinome) (3).

Generell führt die Abtragung kleiner, singulärer Polypen im Vergleich zur Normalbevölkerung zu einem um bis zu 90 % verminderten Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln (3).

Polypenmanagement (Nachsorge)

Die Entfernung eines adenomatösen Polypen mit karzinomatöser Entartung ist als kurativ anzusehen, wenn die Entfernung im Gesunden > 2 mm beträgt, ein Grading 1 oder 2 und keine Lymphgefäßinfiltration diagnostiziert worden ist (3). In diesem Fall liegt ein „Low-risk-Karzinom“ vor, welches ein späteres Metastasierungsrisiko von

3 % aufweist. Solche Patienten/innen können ausschließlich endoskopisch behandelt werden. Es genügt eine Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren und, wenn diese negativ ist, ein 5-Jahresabstand für weitere Kontrollendoskopien. Diese Nachsorge reduziert die Entwicklung von kolorektalen Karzinomen nachweislich um 70-90 % (5).

Sollten die Polypen nicht vollständig abgetragen worden sein oder ergab die histopathologische Klassifikation ein „High-risk-Karzinom“, ist eine chirurgische Nachresektion erforderlich. Die Abtragung im Gesunden ist hierbei obligat (3, 5).

## **2.7 Therapie des kolorektalen Karzinoms**

Die Behandlung des kolorektalen Karzinoms stützt sich auf die 3 klassischen Säulen der Onkologie: die Chirurgie, die Radio- und die Chemotherapie. Zentrale therapeutische Maßnahme ist die chirurgische Sanierung. Das Erreichen einer kurativen R0-Resektion ist dabei der wichtigste Prognosefaktor (8).

Die Verhinderung eines späteren Lokalrezidivs als vordringlichstes Therapieziel wird erreicht durch eine die onkologischen Radikalitätsprinzipien einhaltende Chirurgie einschließlich der vollständigen Entfernung des Mesorektums und durch eine stadiengerechte adjuvante Behandlung (8).

### **2.7.1 Chirurgische Therapie**

Die Indikationsstellung zur chirurgischen Therapie des Kolonkarzinoms ist in erster Linie durch das Tumorstadium und nicht durch das Alter des/der Patienten/in bestimmt. Dabei ist die lokale Ausbreitung des Tumors ebenso zu berücksichtigen wie das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen. Indikation für einen chirurgischen Eingriff ist außerdem das Auftreten tumorbedingter Komplikationen, wie z. B. Tumorblutungen oder Obstruktionen des Darmes. Auch bei manifesten Organmetastasen sollte von einer radikalen Therapie nicht abgewichen werden (3, 8).

Bei Kolonkarzinomen wird je nach Tumorlokalisation die radikale Tumorsektion oder die erweiterte radikale Resektion durchgeführt. Bei Kontakt der Karzinome mit Nachbarorganen erfolgt eine En-bloc-Resektion des Tumors zusammen mit den



Nachbarorganen, ohne dass dabei der Tumorkomplex eröffnet wird. Tabelle 7 gibt Aufschluss über die Operationsverfahren in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (13, 19).

**Tabelle 7: Operationsverfahren bei Kolonkarzinomen (13, 19)**

<b>Indikation/Sitz des Primärtumors</b>	<b>Standardoperationen</b>	<b>Lymphadenektomie Lymphabflußgebiet Zentrales Gefäß</b>
Caecum und Colon ascendens	Hemikolektomie rechts (Ileotransversostomie)	A. colica dextra als Ast aus der A. ileocolica oder als (End)Ast der A. mesenterica superior
rechte Flexur und proximales Colon transversum	Erweiterte Hemikolektomie rechts (Ileodescendendostomie)	+ A. colica media
Mitte des Colon transversum	Transversumresektion (Ascendodendostomie)	A. colica media (nach Spaltung des Lig. gastrocolicum)
Colon descendens und Sigma	Hemikolektomie links (Transversorektostomie)	A. mesenterica inferior aortennah
Flexura lienalis	Erweiterte Hemikolektomie links (Ascendorektostomie)	A. colica media und A. mesenterica inferior, A. colica sinistra
mittleres und distales Sigma	Erweiterte Sigmaresektion (Descendorektostomie)	A. mesenterica inferior unter Erhalt der A. colica sinistra
Mehrfachkarzinome	subtotale Kolektomie	entsprechend der Ausdehnung

Beim Rektumkarzinom entscheidet die Entfernung des Tumors von der Anokutanlinie darüber, ob ein kontinenzhaltendes Verfahren angewendet werden kann oder nicht. Bei 60 % aller Patienten/innen mit Rektumkarzinom ist die sphinkter- und damit kontinenzhaltende anteriore Rektumresektion möglich. Tabelle 8 stellt die Operationsverfahren dar (13).

**Tabelle 8: Operationsverfahren bei Rektumkarzinomen (13)**

<b>Entfernung von Anokutanlinie</b>	<b>Operationsverfahren</b>	<b>Operationsfolgen hinsichtlich Kontinenz</b>
< 6 cm	abdominoperineale Rektumexstirpation	bleibender, endständiger Anus praeter
6-9 cm	anteriore Rektumresektion	oft passagerer Anus praeter, kein bleibender Anus praeter
> 9 cm	Sigma-Rektum-Resektion	kein Anus praeter

### **2.7.2 Adjuvante Therapien**

Um die Prognose beim kurativ operierten Kolonkarzinom zu verbessern, werden adjuvante Behandlungsformen empfohlen, da randomisierte Studien eine Überlegenheit zur alleinigen operativen Therapie bewiesen (19).

Bei Patienten/innen mit einem Kolonkarzinom in den Stadien T1-T4 N1-N3 und M0 ist eine adjuvante Behandlung grundsätzlich indiziert (18).

Kontraindikationen einer adjuvanten Behandlung sind Fernmetastasen zum Zeitpunkt der als kurativ angesehenen Operation, ein schlechter Allgemeinzustand und fortgeschrittene Zusatzerkrankungen (3).

### **Chemotherapie**

Die Einleitung der adjuvanten Chemotherapie sollte innerhalb von sechs Wochen nach der operativen Versorgung erfolgen (18).

Die klassische Chemotherapie basiert auf einer Bolus-Therapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS), zumeist nach dem so genannten Mayo-Schema (s. Tab. 9) (18). Die Dauer der adjuvanten Therapie beträgt sechs Monate und führt zu einem Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate um 10-15 % (18).

**Tabelle 9: Standardregime (Mayo-/Wolmark & Petrelli-Schema) für die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms in Stadium III (25)**

<u>MAYO</u>			
LV	20 mg/m <sup>2</sup>	i.v. KI (Kurzinfusion)	d 1-5 Wdh. W. 4, 8, 13, 18, 23
5-FU	425 mg/m <sup>2</sup>	i.v. Bolus < 5 min.	d 1-5 Wdh. W. 4, 8, 13, 18, 23
<u>Wolmark &amp; Petrelli</u>			
LV	500 mg/m <sup>2</sup>	i.v. KI (120 min)	d1 Wdh. d7 (6x, 2 Wo Pause), 4 Zyklen
5-FU	500 mg/m <sup>2</sup>	i.v. Bolus < 5 min.	d1 Wdh. d7 (6x, 2 Wo Pause), 4 Zyklen

Heutzutage stehen weitere Chemotherapieprotokolle (eine Auswahl zeigt Tab. 10) zur Verfügung, von denen eine entsprechende Auswahl getroffen werden kann. Ein allgemein akzeptierter Konsensus besteht noch nicht, da bisher für keine der Therapien eine eindeutige Überlebensverlängerung gesichert werden konnte, aus klinischer Sicht aber keine Zweifel bestehen, dass Patienten/innen mit fortgeschrittenen, metastasierten kolorektalen Karzinom erheblich von einer Chemotherapie profitieren (18). Beim Kolonkarzinom im Stadium UICC III gilt die adjuvante Chemotherapie als Therapie der Wahl (19).

**Tabelle 10: Verschiedene Schemata für adjuvante Chemotherapien bei Kolonkarzinom (18)**

<b><u>Infusionelle 5-Fluorouracil-basierte Schemata zur adjuvanten Therapie beim Kolonkarzinom</u></b>		
<b>Zweiwöchig (LV5FU2) (12 Zyklen Therapiedauer)</b>		
Folinsäure (FA)	200 mg/m <sup>2</sup> (2 Stunden)	Tag 1 und 2 alle 14 Tage
5-Fluorouracil (5-FU)	400 mg/m <sup>2</sup> Bolus, dann	
	600 mg/m <sup>2</sup> Infusion (22 Stunden)	Tag 1 und 2 alle 14 Tage
<b>Einwöchig (AIO) (2–3 Zyklen Therapiedauer)</b>		
Folinsäure (FA)	500 mg/m <sup>2</sup> (2 Stunden)	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 alle 49 Tage
5-Fluorouracil (5-FU)	2600 mg/m <sup>2</sup> (24 Stunden)	Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36 alle 49 Tage
<b><u>Orales Schema als adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom</u></b>		
<b>X-ACT (random. Studie mit 1987 Patn.) 8 Zyklen Therapiedauer</b>		
Capecitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> (2 x täglich)	Tag 1–14 alle 21 Tage
<b><u>Kombinationsschema mit Oxaliplatin als adjuvante Therapie bei Kolonkarzinom</u></b>		
<b>FOLFOX-4 (MOSAIC). 12 Zyklen Therapiedauer</b>		
Folinsäure (FA)	200 mg/m <sup>2</sup> (2 Stunden)	Tag 1 und 2 alle 14 Tage
5-Fluorouracil (5-FU)	400 mg/m <sup>2</sup> Bolus, dann	Tag 1 und 2 alle 14 Tage
	600 mg/m <sup>2</sup> Infusion (22 Stunden)	
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> (2 Stunden)	Tag 1 alle 14 Tage

## **Radiotherapie**

Beim Kolonkarzinom ergibt sich keine Indikation zur adjuvanten Radiotherapie (19). Eine Strahlentherapie wird lediglich in palliativer Zielsetzung zur Behandlung lokal begrenzter Prozesse unter Verwendung eines kleinen Feldes und einer Herddosis von 30 bis 40 Gy durchgeführt (13).

Hauptdomäne der Strahlentherapie ist das Rektumkarzinom, postoperativ angewendet mit dem Ziel, das Risiko eines lokalen Rezidivs zu senken. Die Indikation ist gegeben bei histologisch positivem Schnittrand, bei nicht ausreichend

eingehaltenem Sicherheitsabstand, bei Adhärenzen zum Retroperitoneum, Os sacrum und zur Beckenwand, bei ausgedehnter Lymphangiosis carcinomatosa und bei regionärem Lymphknotenbefall (13).

Bei der definitiven Strahlentherapie (Primärbehandlung) wird unter Einbeziehung der Lymphabflussgebiete über ein großes Feld zunächst das ganze Becken mit einer Herddosis von 45 bis 50 Gy bestrahlt. Im Anschluss daran wird der Primärtumor über ein eingegrenztes Feld nochmals selektiv mit 10 bis 15 Gy bestrahlt. Die Herddosis bei einer postoperativen (adjuvanten) oder einer palliativen Strahlentherapie beträgt 50 Gy. Die präoperative Strahlenbehandlung, die heute als Standardtherapie angesehen wird, erfolgt mit einer Herddosis von etwa 30 Gy (13).

### **Kombinierte Chemo- und Strahlentherapie**

Beim Rektumkarzinom in den Stadien II und III gilt heutzutage die kombinierte postoperative Strahlen- und Chemotherapie als Standardtherapie. Damit kann die 5-JÜR um 10-15 % gesteigert und die Lokalrezidivrate um fast 50 % gesenkt werden (23).

### **Adjuvante Immuntherapie**

Ein neuerer Ansatz für die adjuvante Therapie von Kolonkarzinomen im UICC-Stadium III (N1-3-Stadien) ist die Behandlung mit humanisierten monoklonalen 17-1-A-Mausantikörpern (Handelsname: Panorex), die eine Verminderung der Rezidiv- und Metastasenrate um ca. 20-30 % bewirken soll. Die adjuvante Immuntherapie beim Rektumkarzinom kann noch nicht als Standardtherapie empfohlen werden (26).

### **Antikörper-Therapie**

In den letzten Jahren wurden neben den o.g. Therapiemöglichkeiten auch neue Verfahren mit Antikörpern in Studien überprüft. Seit Einführung der Antikörper Bevacizumab (Antikörper gegen VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor) und Cetuximab (Antikörper gegen EGFR: Endothelial Growth Factor Receptor) kann mit einem weiteren Anstieg der medianen Überlebenszeit auf über zwei Jahre gerechnet

werden. Zusätzlich ist seit Anfang 2008 mit Panitumumab ein neuer EGFR-Antikörper zur „Third-line-Therapie“ des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen (50, 51).

### **2.7.3 Neoadjuvante Therapien**

Ist eine kontinenserhaltende Operation bei Patienten/innen mit lokal fortgeschrittenen tiefsitzenden Rektumkarzinomen nicht möglich, sollte eine neoadjuvante Strahlen- und Chemotherapie mit dem Ziel einer späteren kontinenserhaltenden Resektion sowie verbesserten Überlebenschancen durchgeführt werden (13). Hierbei kann der gut dokumentierte tumorverkleinernde Effekt, das sogenannte „downstaging“, durch eine neoadjuvante präoperative Radiochemotherapie genutzt werden (3). In Studien konnte eine deutliche Reduktion der Tumorgöße und der Anzahl von Lymphknotenmetastasen gezeigt werden (13, 23).

Für das Rektumkarzinom empfehlen die S3-Leitlinien mittlerweile einen Anteil neoadjuvanter Therapie von > 90 % bei T4-Tumoren.

## 2.8 Nachsorge

In Deutschland ist die Tumornachsorge integraler Bestandteil der Therapie des kolorektalen Karzinoms. Die Nachsorgerichtlinien werden durch die jeweilige Landesärztekammer standardisiert und sind mit der Einführung des Tumornachsorgekalenders und der Einrichtung von Tumorzentren in der interdisziplinären Betreuung dokumentierbar geworden (3).

Die regelmäßige Nachsorgeuntersuchung des kolorektalen Karzinoms verfolgt mehrere Ziele:

- möglichst frühzeitige Erkennung eines Tumorrezidivs oder eines metachronen Karzinoms bzw. einer prä malignen Dickdarmläsion
- frühzeitige Erfassung von Operationsfolgen und Wahrung der Lebensqualität der Patienten/innen,
- Beurteilung des Therapieergebnisses im Sinne einer Qualitätskontrolle
- Berufliche und psychosoziale Rehabilitation (3, 9)

80 % der Rezidive treten in den ersten beiden Jahren nach der Operation eines kolorektalen Karzinoms auf, wobei nach 5 Jahren praktisch keine neuen Rezidive mehr festgestellt werden (5).

Die Nachsorge beginnt in der Regel 6 Monate postoperativ. Bei nicht kompletter präoperativer Koloskopie sollte diese 3 Monate postoperativ erfolgen (27).

Bei Patienten/innen im Tumorstadium II und III ist die Anwendung eines Nachsorgeschemas ( s. Tab. 11) sinnvoll. Durch die klinisch erhobenen Befunde kann der gezielte Einsatz radiologischer Bildgebung und der Endoskopie gesteuert werden (9).

**Tabelle 11: Modellentwurf eines risikoadaptierten Nachsorgeschemas (3, 5)**

Nachsorgeprogramm bei kolorektalem Karzinom															
Jahre nach Primärtherapie	1. Jahr				2. Jahr				3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	alle 3-5 Jahre			
Monate nach Primärtherapie	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42			48	54
Anamnese/ körperl. Untersuchung	x	x		x		x		x	o	x	o	x	o	x	
CEA		o		o		o		o		o		o		o	
Abdominalsonographie		o		o		o		o		o		o		o	
Röntgen-Thorax				o		o				o		o		o	
Koloskopie				x								x			x
Sigmoidoskopie/ Endosonographie*		x		x				x				x			
Becken-CT (MRT)*		o													

x = Patienten/innen mit minimalem Rezidiv- und Metastasenrisiko (Stadium I)

o = Patienten/innen mit > Stadium I und Patienten/innen, bei denen weniger als 12 Lymphknoten histologisch untersucht wurden

\* = nur bei Rektumkarzinom

Nach dem 5. Nachsorgejahr sollte alle 3 Jahre eine Koloskopie durchgeführt werden (27).

Patienten/innen mit HNPCC bedürfen einer lebenslangen Nachsorge nicht nur zur Entdeckung von Kolonkarzinomen, sondern auch extrakolischer Tumoren. Endoskopische Untersuchungen sollten in einem zweijährigen Intervall durchgeführt werden (9, 27).

Bei Patienten/innen mit einer FAP und therapeutischer Ileorektostomie ist eine jährliche Rektoskopie empfehlenswert. Nach Proktokolektomie und Ileumpouch sollte jährlich eine Gastroduodenoskopie erfolgen (9, 27).

Weitere wichtige Aspekte bei der Nachsorge sind die psychosoziale Betreuung der Patienten/innen, die Rehabilitation sowie angepasste Schmerztherapie oder die palliative Therapie (3, 19).



## 2.9 Problemstellung

Weltweit gehört das kolorektale Karzinom zu den häufigsten Malignomen und in Deutschland ist es sogar die häufigste Krebserkrankung.

Klinische Krebszentren, die durch strukturelle und personelle Voraussetzungen eine qualitativ optimale Versorgung von Patienten/innen garantieren, sind von großer Bedeutung. So können durch eine einheitlich intensive Datenerfassung und deren Auswertung neue Aspekte in der Diagnostik und Therapie aufgezeigt und damit die Überlebensrate der Patienten/innen verbessert werden.

Im Klinikum Bad Saarow erfolgt die Dokumentation der Patienten/innendaten mit kolorektalem Karzinom auf der Grundlage gesetzlicher Bestimmungen und auf der Onkologie-Vereinbarung des Landes Brandenburg nach dem Wohnort- bzw. Postleitzahlenprinzip. Die erfassten Tumordaten werden von der Geschäftsstelle des Ostbrandenburgischen Tumorzentrums (OBTZ) in Bad Saarow an das Klinische Krebsregister Frankfurt (Oder) weitergeleitet. Dort werden die Daten der lebenslangen Tumornachsorge gesammelt und ausgewertet und zum Ende des Jahres mit den Daten der anderen 4 Klinischen Krebsregister im Land Brandenburg in einem Sachbericht Onkologie zusammengefasst.

Dieser Sachbericht ermöglicht, zwischen einzelnen Behandlungseinrichtungen im Land Brandenburg und in der Bundesrepublik Deutschland insgesamt entsprechende Vergleiche anzustellen und Rückschlüsse auf die Behandlungsqualität zu ziehen.

Im Klinikum Bad Saarow, seit 2002 schon durch die Deutsche Gesellschaft für Senologie und die Deutsche Krebsgesellschaft zertifiziertes Mammazentrum, wurde im Mai 2007 zudem ein Darmzentrum gegründet.

Die Tätigkeit als etabliertes und zertifiziertes Darmzentrum erfordert eine möglichst lückenlose und umfassende Datenerhebung aller Patienten/innen mit kolorektalem Karzinom.

Die vorliegende Arbeit widmet sich der wissenschaftlichen Auswertung der Patienten/innendaten mit kolorektalem Karzinom von 1996-2000 und konzentriert sich auf die Quantität der Erkrankung sowie Qualität der Diagnostik im Vergleich mit den anderen klinischen Einrichtungen im Land Brandenburg.

Die Ergebnisse können für Untersuchungen zur Diagnostik und Therapie nachfolgender Jahre, in die die Arbeitsaufnahme als zertifiziertes Darmzentrum mit entsprechenden Strukturvorgaben und Qualitätszielen fällt, als Vergleichs- und Ausgangsdaten bereitgestellt werden.

Am Untersuchungsmaterial des Klinikums Bad Saarow sollen folgende Fragen für den Zeitraum 1996-2000 retrospektiv analysiert werden:

1. Wie viele Kolonkarzinom- und Rektumkarzinom-Neuerkrankungen wurden in dem untersuchten Zeitraum jährlich diagnostiziert und behandelt?
2. Wie ist die Verteilung der Neuerkrankungen auf die Altersgruppen?
3. In welchen Stadien und mit welchem Malignitätsgrad wurden die Tumoren diagnostiziert?
4. Welche Therapieverfahren wurden eingesetzt?
5. Wie hoch ist in diesem Zeitraum die Inzidenz von Lokalrezidiven und Todesfällen?
6. Inwieweit sind die Daten aus dem Klinikum Bad Saarow mit den Daten aus dem Land Brandenburg vergleichbar?
7. Wie hoch ist die Übereinstimmung, der in Bad Saarow etablierten pathohistologischen Diagnostik und Therapie mit den Vorgaben der S3-Leitlinie von der Deutschen Krebsgesellschaft?

### **3. Eigene Untersuchungen**

#### **3.1 Struktur und Leistungsspektrum des Klinikums Bad Saarow**

Das Klinikum Bad Saarow ist ein Akutkrankenhaus, welches sich in den letzten Jahren zu einer zentralen Gesundheitseinrichtung entwickelt hat und im Landeskrankenhausbettenplan des Landes Brandenburg als Krankenhaus der qualifizierten Regelversorgung ausgewiesen wird. Zudem stellt es mit einer Reihe von Schwerpunktsdisziplinen, insbesondere auf dem Gebiet der onkologischen Versorgung, auch eine Anlaufstelle für die überregionale Bevölkerung dar.

2006 übernahmen die HELIOS Kliniken den Standort Bad Saarow. Zum aktuellen Zeitpunkt verfügt das Krankenhaus über 597 Betten in 12 Kliniken. Ferner existieren in Bad Saarow modern ausgestattete Institute für Radiologie, Pathologie und Nuklearmedizin/Strahlentherapie.

Von 1991 bis 2006 gehörte das Klinikum zur HUMAINE Kliniken GmbH mit Sitz in Aschheim/Dornbach bei München und verfügte im Untersuchungszeitraum von 1996 bis 2000 über etwa 640 Betten in 15 Kliniken.

Das Klinikum Bad Saarow ist eines von bislang zwei im Land Brandenburg nach den Richtlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Senologie zertifizierten Brustzentren. Es dient außerdem als Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité-Universitätsmedizin Berlin als Ausbildungsstätte medizinischen Personals.

Seit 1992 besteht am Klinikum Bad Saarow das Ost-Brandenburgische Tumorzentrum e.V. (OBTZ), in dem über 70 natürliche und juristische Personen, darunter verschiedene soziale Organisationen, ärztliches und pflegerisches Personal und Betroffene das Ziel verfolgen, die Dokumentation von Geschwulsterkrankungen aller Formen, sowie die Behandlung und Nachsorge der Patienten/innen in Ostbrandenburg flächendeckend und qualitativ hochwertig zu optimieren. Besonderer Schwerpunkt ist hierbei die Zusammenarbeit von Kliniken und niedergelassenen Ärzten/innen der Umgebung und, als akademisches

Lehrkrankenhaus der Charité-Universitätsmedizin Berlin, auch die Teilnahme an multizentrischen und internationalen Studien, was die Anwendung moderner und innovativer Behandlungsverfahren sicherstellt.

Das OBTZ ist entsprechend des Strukturkonzeptes der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) ein regionales Tumorzentrum und auch Mitglied des Tumorzentrums Land Brandenburg e. V. (TZBB) und der Landesarbeitsgemeinschaft Onkologische Versorgung Brandenburg e. V. (LAGO).

Durch die Mitarbeit am Klinischen Krebsregister Brandenburg wird eine möglichst vollständige Erfassung und qualitativ hochwertige Tumordokumentation angestrebt.

Einen besonderen Schwerpunkt in der Arbeit des OBTZ stellen auch die wöchentlichen Tumorkonferenzen dar, an denen Fachärzte verschiedener Disziplinen, unter anderem der Radiologie und der Pathologie, sowie niedergelassene Ärzte teilnehmen.

In enger Zusammenarbeit mit dem OBTZ konnte sich das HELIOS Klinikum in den vergangenen 15 Jahren speziell auf dem Gebiet der onkologischen Erkrankungen aller Fachrichtungen profilieren. Dadurch ist neben den Versorgungsaufgaben eines Akutkrankenhauses als weiterer Schwerpunkt zunehmend die Diagnostik, Behandlung und Nachsorge von Patienten/innen mit Geschwulsterkrankungen etabliert worden. Quantitativ lässt sich der Anteil des Klinikums Bad Saarow an allen Tumor-Erstdiagnosen, die bei Patienten/innen aus dem Land Brandenburg im Jahre 2005 gestellt wurden, auf etwa 13 % beziffern.

Im Mai 2007 wurde im HELIOS Klinikum Bad Saarow ein Darmzentrum gegründet. Diese Gründung und die geplante Zertifizierung könnte wesentlich zur Optimierung der Qualität der Diagnostik und Patienten/innenversorgung bei diagnostizierten Darmtumoren beitragen.

## 3.2 Patienten

Grundlage der vorliegenden Untersuchung sind die Daten der Patienten/innen, deren Kolon- und Rektumkarzinome im Klinikum Bad Saarow im Untersuchungszeitraum 1996-2000 primär diagnostiziert worden sind. Sie wurden registriert, gesammelt und ausgewertet.

Die meisten Daten enthielt die Datenbank des Instituts für Pathologie. Es entstand ein Patienten/innenkollektiv mit 401 primär diagnostizierten Kolon- oder Rektumkarzinomen im Zeitraum 1996-2000 im Klinikum Bad Saarow.

Schwerpunkt der vorliegenden Untersuchung ist die Beschreibung der Karzinome und die primäre Behandlung. Somit sollten die kompletten Datensätze für die histologische Tumorklassifizierung und des Klinikumsaufenthaltes vorhanden sein.

Vollständige Datensätze für das gesamte Patienten/innenkollektiv  $n=401$  konnten allerdings nicht erhoben werden, da einige Patienten/innen, die aus überregionalen Gebieten kamen, sich im Klinikum Bad Saarow nicht weiter behandeln ließen und somit auch eine genaue Klassifizierung der Karzinome anhand von Operationspräparaten nicht möglich war.

Somit wurden für die vorliegende Untersuchung alle Patienten/innen, bei denen kein vollständiges Datenmaterial im Klinikum Bad Saarow über Behandlungen oder die Klassifizierung des Karzinoms zur Verfügung stand, von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

Insgesamt ergibt sich von 1996-2000 ein vollständiger Datensatz für 293 Patienten/innen, wobei die Anzahl der Kolonkarzinome bei  $n=207$  und die Anzahl für die Rektumkarzinome bei  $n=86$  liegt.

Mehrfachtumoren wurden insoweit berücksichtigt, dass jeweils der „gravierendste“ für die Auswertung betrachtet worden ist. Das Behandlungsspektrum umfasste sowohl Darmoperationen sowie neoadjuvante und adjuvante Therapien.

Ursprünglich war im Rahmen der vorliegenden Arbeit auch beabsichtigt, die Situation der Patienten/innen nach dem primären Krankenhausaufenthalt in die

Untersuchungen einzubeziehen bzw. Aussagen zur Rezidivrate und 5-JÜR zu machen. Hierzu wäre eine lückenlose Langzeitbeobachtung oder eine engmaschige Dokumentation über die Nachsorge der Patienten/innen auch über den Zeitraum der Krankenhausbehandlung im Klinikum Bad Saarow hinaus erforderlich.

Für das Follow-up wurden alle dokumentierten Daten der Patienten/innen bis zum 31.12.2005 ausgewertet. Leider sind die registrierten Daten zum Teil unvollständig, weil sich viele Patienten/innen aus verschiedenen Gründen nur relativ kurzzeitig einer Nachsorge unterzogen bzw. nicht mehr in der Region leben. Das Datenmaterial ist somit nicht geeignet, die Frage nach dem Verlauf detailliert zu beantworten.

Innerhalb des gesamten untersuchten Patienten/innenkollektives gab es 78 Todesfälle im Klinikum Bad Saarow, die im Verlauf nach dem primären Krankenhausaufenthalt und der Primärbehandlung dokumentiert wurden.

### **3.3 Pathomorphologische Diagnostik**

#### **3.3.1 Makroskopische Untersuchung**

Das zur Untersuchung eingesandte Material befindet sich in einem Gefäß mit 5-9 %iger Formalinlösung bei der das Mischverhältnis vom Präparatvolumen zum Fixierungsflüssigkeitsvolumen ca. 1:5 beträgt. Nach einer Fixierungsdauer von ca. 12 Stunden wird das Präparat im Institut für Pathologie weiterverarbeitet.

Die allgemeinen Patienten/innendaten, wesentliche Vorbefunde und Anamnesedaten werden auf einem Begleitblatt übermittelt.

Im untersuchten Zeitraum wurde als Fixierungsmedium nicht nur Formalinlösung benutzt, sondern auch die sogenannte Bouin' sche-Flüssigkeit, ein Gemisch aus Formalin, Pikrinsäure und Eisessig. Diese Lösung färbt die Lymphknoten gelb, welche somit besser erkannt werden konnten. Bis ca. 2003 wurde diese Fixierung im Institut für Pathologie im Klinikum Bad Saarow verwendet.

Die makroskopische Bearbeitung umfasst die Beschreibung des Materials, insbesondere des Tumors. Dabei wird die genaue Lokalisation, die Größe, das Aussehen sowie die Wachstumsform und die Eindringtiefe des Tumors genau betrachtet und dokumentiert. Dann wird das Präparat zugeschnitten und an vorgeschriebenen Standardstellen werden Proben entnommen. Gewebeentnahmen erfolgen beim kolorektalen Karzinom vom oralen und aboralen Resektionsrand, vom lateralen Schnittrand und aus dem Tumor selbst sowie von sämtlichen Lymphknoten, die im mit eingesandten perikolischen Fettgewebe bzw. Mesorektum gefunden werden. Als Zielkriterium gilt es auch hier, mindestens 12 Lymphknoten für die weitere Untersuchung zu finden. Auch werden Proben von unverdächtig erscheinendem Gewebe, aus der Tumorperipherie und Gewebe aus dem Bereich des geringsten Abstandes zu einem chirurgischen Resektionsrand genommen.

#### **3.3.2 Einbettung des Materials**

Voraussetzung für gleichbleibende Schnittqualität ist eine bestimmte Härte und Homogenität des zu schneidenden Materials. Dies kann durch Einbettung der Gewebe

erreicht werden. Im Institut für Pathologie des Klinikums Bad Saarow wird das Einbettmedium Paraffin benutzt.

Die Gewebeproben aus der makroskopischen Untersuchung werden im Einbettungsautomaten in aufsteigender Alkoholreihe entwässert und anschließend paraffinisiert. Die entstandenen Paraffinblöcke können dann im Mikrotom mit einer Schnittdicke von 2 bis 5  $\mu\text{m}$  geschnitten und auf Objektträger aufgezogen werden. Die Lymphknoten werden ebenfalls eingebettet und mit 3 Schnittstufen je Block (Abstand ca. 150-200  $\mu\text{m}$ ) untersucht. Im Lymphknoten verstreute Tumorzellen können so mit höherer Wahrscheinlichkeit entdeckt werden, so dass eine repräsentative histologische Beurteilung des ganzen Lymphknoten gesichert ist.

Anschließend werden die Präparate in absteigender Alkoholreihe entparaffinisiert und rehydriert. Für die Färbung wird Hämatoxylin-Eosin (HE-Färbung) verwendet, welches die Zellkerne violett und das Zytoplasma eosinophil markiert. Ferner werden Spezialfärbungen (z. B. PAS = Perjodsäure-Schiffs-Reaktion) eingesetzt.

Zum Abschluss der histotechnischen Aufarbeitung werden die so gewonnenen geschnittenen und gefärbten Präparate mit einem Neutralbalsam eingedeckt, um eine lange Haltbarkeit zu gewähren.

### **3.3.3 Mikroskopische Untersuchung**

Bei der histomorphologischen Beurteilung werden im Institut für Pathologie im Klinikum Bad Saarow sämtliche Präparate beginnend bei Übersichtsvergrößerungen im Lichtmikroskop (Olympus) mit 2- bis 100facher Vergrößerung untersucht.

Die histologische Untersuchung der Präparate dient der Erhebung bzw. der Beurteilung zahlreicher Merkmale, die im Abschnitt 3.4 dargestellt werden.



### 3.4 TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung kolorektaler Karzinome

Laut S3-Leitlinien sind folgende Angaben durch den Pathologen erforderlich (5, 28):

- Lokalisation
- Tumortyp nach WHO-Klassifikation
- Tumorinvasionstiefe (pT-Klassifikation)
- Status der regionären Lymphknoten (pN-Klassifikation)
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten
- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Grading
- Abstand von den Resektionsrändern
- R-Klassifikation
- Lymph-/Blutgefäßinvasion

Die Klassifikation gilt nur für Karzinome, bei denen histologisch eine Diagnosesicherung erfolgt ist. Um die T-, N- und M-Kategorien zu bestimmen, sind als diagnostische Mittel die klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren oder chirurgische Explorationen zugelassen. Die T-Kategorie kann man auch mittels Endoskopie erfassen (28).

#### TNM/pTNM-Klassifikation der UICC (28)

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

Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien.

Tis liegt vor, wenn Tumorzellen innerhalb der Basalmembran der Drüsen (intraepithelial) oder in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa feststellbar ist.

Direkte Ausbreitung in T4 schließt auch die Infiltration anderer Segmente des Kolorektums auf dem Weg über die Serosa ein.

## **N – Regionäre Lymphknoten**

Zu den regionären Lymphknoten gehören die perikolischen und die perirektalen Lymphknoten und jene entlang den Aa. ileocolica, colica dextra, colica media, colica sinistra, mesenterica inferior, rectalis superior und iliaca interna. Der Lymphknotenstatus wird wie folgt eingeschätzt (28):

Nx regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 keine Lymphknotenmetastasen

N1 Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten

N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

pN0: Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten

Ein mehr als 3 mm großes Tumorknötchen im perirektalen oder perikolischen Bindegewebe ohne histologischen Anhalt für Reste eines Lymphknotens wird in der N-Kategorie als regionäre Lymphknotenmetastase klassifiziert. Ein Tumorknötchen bis 3 mm Größe wird in der T-Kategorie als diskontinuierliche Ausbreitung d.h. T3, klassifiziert.

## **M – Fernmetastasen**

Mx Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0 keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

## Stadiengruppierung

Stadium 0	Tis	N0	M0	
Stadium 1	T1, T2	N0	M0	<i>Dukes A</i>
Stadium 2	T3, T4	N0	M0	<i>Dukes B</i>
Stadium 3	jedes T	N1, N2	M0	<i>Dukes C</i>
Stadium 4	jedes T	jedes N	M1	

Dukes B setzt sich zusammen aus einer Gruppe mit besserer (T3 N0 M0) und schlechterer (T4 N0 M0) Prognose, ebenso Dukes C (jedes T N1 M0 und jedes T N2 M0).

## Klassifikation nach dem Differenzierungsgrad (Grading)

Neben der Klassifizierung der Tumorausbreitung (Staging) ist es auch erforderlich, den Differenzierungsgrad eines Tumors, der im TNM-System mit „G“ bezeichnet wird, mit anzugeben. Das mikroskopische Erscheinungsbild bezüglich Zelldifferenzierung ist beim Kolonkarzinom sehr heterogen. Das American Joint Committee (AJC) schlägt histologisch folgende Tumordifferenzierung vor (13, 35):

- Gx nicht bestimmbar
- G1 Tumor gut differenziert
- G2 Tumor mäßig differenziert
- G3 Tumor schlecht differenziert
- G4 Differenzierungsgrad nicht bestimmbar

Der Differenzierungsgrad korreliert direkt mit dem Ausmaß der regionären Lymphknoten- und Fernmetastasierung und ferner mit der Wahrscheinlichkeit venöser und lymphatischer Gefäßeinbrüche und der lokalen Tumorausdehnung (9).

Als „Low-risk“-Tumoren (G1, G2) bezeichnet man Tumoren, die zwar bis in die Submukosa vorgedrungen sind, jedoch einen günstigen Differenzierungsgrad haben und bei denen sich keine Lymphgefäßeinbrüche nachweisen lassen (13).

## **L-Klassifikation (25)**

- Lx Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
- L0 keine Lymphgefäßinvasion
- L1 Lymphgefäßinvasion

## **V-Klassifikation (25)**

- Vx Veneninvasion kann nicht beurteilt werden
- V0 keine Veneninvasion
- V1 mikroskopische Veneninvasion
- V2 makroskopische Veneninvasion

## **R-Klassifikation**

Das Fehlen oder das Vorhandensein von Residualtumor nach Behandlung kann durch die R-Klassifikation beschrieben werden.

- Rx Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
- R0 Kein Residualtumor
- R1 Mikroskopischer Residualtumor
- R2 Makroskopischer Residualtumor

## **Grading zur Qualität der Mesorektumentfernung**

Die Graduierung wurde anhand der M.E.R.C.U.R.Y.-Studie festgelegt (11):

- Grad 1 Intaktes Mesorektum mit nur geringen Unregelmäßigkeiten der glatten Mesorektumoberfläche, kein Defekt größer als 5 mm. Kein Coning.
- Grad 2 Mäßige Menge von Mesorektum mit Unregelmäßigkeiten an der Mesorektumoberfläche. Mäßiges Coning. Muscularis propria nicht sichtbar.
- Grad 3 Wenig Mesorektum mit Defekten bis zur Muscularis propria.

### **3.5 Erfassung und Bearbeitung der Daten**

Alle Daten für die vorliegende retrospektive Arbeit stammen aus den Patienten/innenkarteien der Jahre 1996 bis 2000 aus dem Archiv der Klinik für Chirurgie und dem Befundarchiv des Instituts für Pathologie des Klinikums Bad Saarow. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes am 31.12.2005 wurden alle verfügbaren Angaben zu den Patienten/innen aus den Krankenakten herausgearbeitet.

Zuerst erfolgte eine Suche im Computerarchiv der Pathologie nach allen Patienten/innen, bei denen ein kolorektales Karzinom seit Beginn des Jahres 1996 bis zum Ende des Jahres 2000 im Klinikum Bad Saarow diagnostiziert worden ist. Daraufhin begann das Durcharbeiten und Überprüfen der Krankenakten der gefundenen Patienten/innen. Dabei wurde besonders Wert auf vollständige Angaben zur histopathologischen Diagnostik sowie zur Behandlungsart und zum Krankheitsverlauf gelegt. Da eine vollständige Klassifikation meist erst nach erfolgtem chirurgischen Eingriff möglich ist, sind die meisten Tumorklassifikationen an Operationspräparaten durchgeführt worden.

Die Angaben zum histopathologischen Grading standen nicht beim gesamten Patienten/innenkollektiv zur Verfügung. Da jedoch sämtliche Paraffinblöcke und Schnittpräparate der ausgewerteten Fälle im Institut für Pathologie archiviert werden und dort zur Verfügung stehen, konnten fehlende Angaben, insbesondere zum Grading und zur T-Klassifikation, durch Nachuntersuchungen erhoben werden.

Da bei einigen Patienten/innenakten sehr große Datenlücken vorhanden waren (z. B. wegen teilweiser Auslagerung alter Aktenbestände), wurden diese Patienten/innen aus der Betrachtung ausgeschlossen.

Die gesammelten Daten wurden tabellarisch katalogisiert und statistisch ausgewertet. Die Erstellung der Diagramme und die statistische Berechnung erfolgte mit Microsoft Excel 2000.

## 4. Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der retrospektiven Analyse der Jahre 1996-2000 für das Auftreten der Kolorektalen Karzinome im Klinikum Bad Saarow vorgestellt. Schwerpunkte sind dabei die histopathologische Diagnostik und die Behandlungen. Wie auch im onkologischen Sachbericht vom Tumorzentrum Land Brandenburg (11) werden die Kolonkarzinome und die Rektumkarzinome getrennt voneinander betrachtet, um die Auswertung im Anschluss zu präzisieren.

### 4.1 Neuerkrankungen an kolorektalen Karzinomen nach Diagnosejahr

Insgesamt ergab sich für die Erstdiagnose von kolorektalen Karzinomen für die Jahre 1996-2000 im Klinikum Bad Saarow eine Anzahl von n=401. Darunter sind 285 (~71 %) erstdiagnostizierte Kolonkarzinome und 116 (~29 %) Rektumkarzinome.

Die durchschnittliche Anzahl an Kolonkarzinomen lag bei 57,2 Fällen pro Jahr und die der Rektumkarzinome bei 23,2 Fällen. Nach dem Peak bei den Kolonkarzinomen im Jahr 1998 sank die Anzahl der diagnostizierten Neuerkrankungen etwas, stieg aber im Jahr 2000 wieder an. 1996-1999 fiel die Zahl der diagnostizierten Neuerkrankungen bei den Rektumkarzinomen kontinuierlich ab, erhöhte sich aber im Jahr 2000 auf das Doppelte des Vorjahrs.

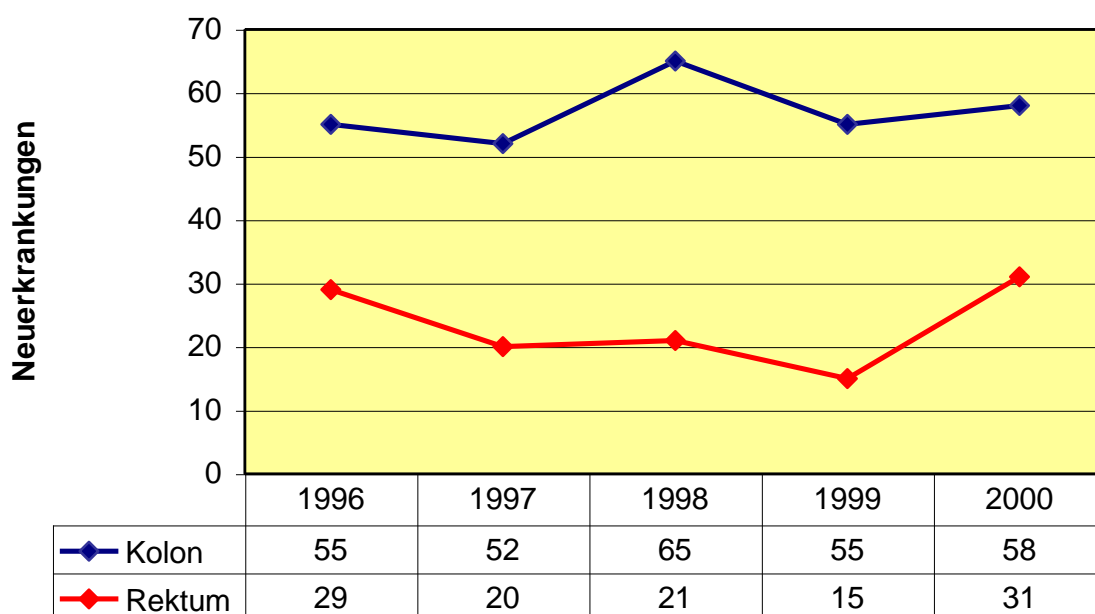
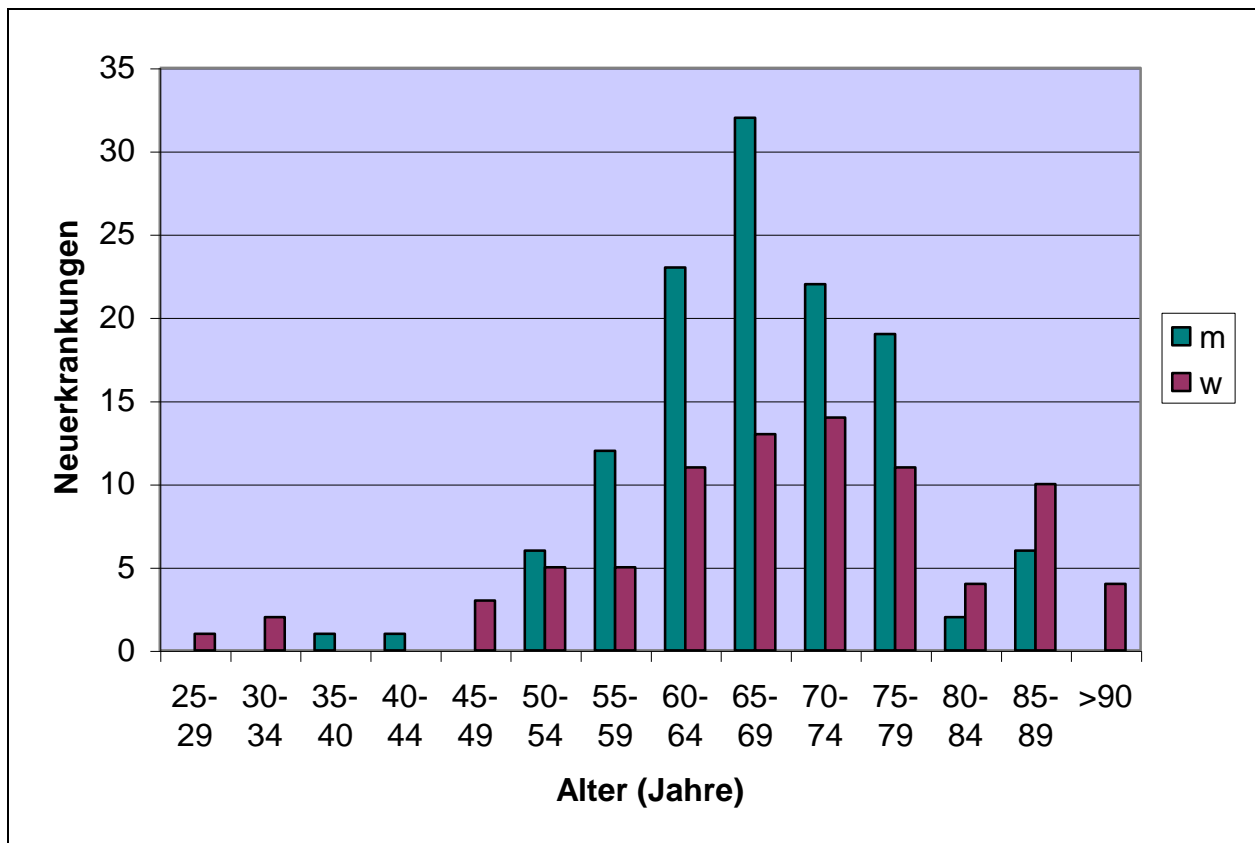


Abbildung 1: Neuerkrankungen nach Diagnosejahr (n=401)

## 4.2 Kolonkarzinom

### 4.2.1 Neuerkrankungen nach Altersgruppen

Die Abbildung 2 verdeutlicht die Verteilung der primär diagnostizierten Kolonkarzinome in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.



**Abbildung 2: Anzahl der Kolonkarzinome nach Alter und Geschlecht 1996-2000 (n=207)**

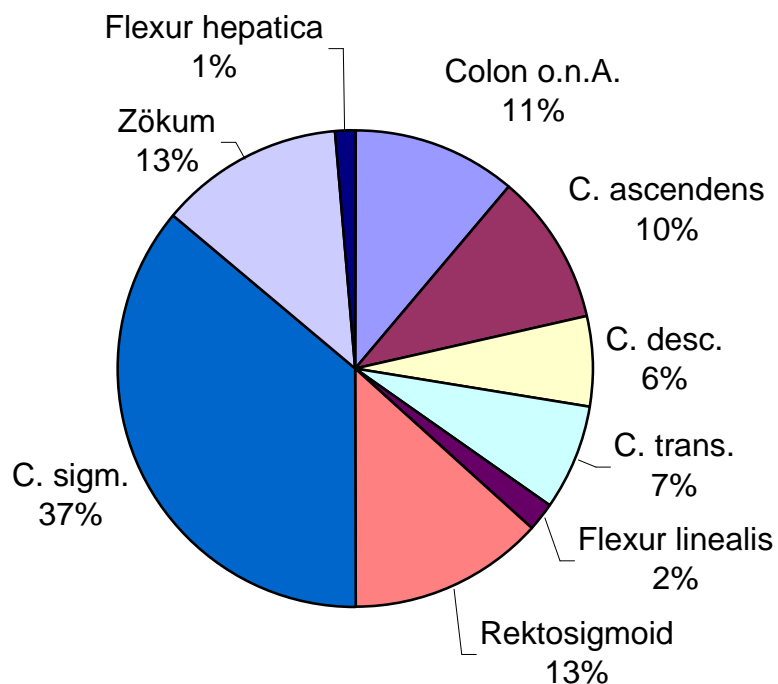
Im untersuchten Patienten/innenkollektiv ergab sich insgesamt ein Altersgipfel bei den 65-69jährigen Personen. Über 21,7 % des Gesamtkollektivs befanden sich in dieser Altersgruppe. Frauen erkrankten im Allgemeinen seltener und machten nur einen Anteil von etwa 40 % der Gesamtinzidenz aus. Außerdem lag ihr Altersgipfel erst zwischen 70 und 74 Jahren und sie erkrankten im Alter über 80 Jahren häufiger als die Männer. Tabelle 12 gibt einen Überblick über das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Männern und Frauen.

**Tabelle 12: Durchschnittliches Erkrankungsalter nach Geschlecht bei primären Kolonkarzinomerkrankungen 1996-2000 (n=207)**

	min	max	Mittel	Median
Männer	38	86	67,92	68
Frauen	26	93	68,85	70

#### 4.2.3 Lokalisation der Primärtumoren

Abbildung 3 zeigt die lokale Verteilung der 207 diagnostizierten primären Kolonkarzinome. Davon traten die meisten mit 37 % im Sigma auf, gefolgt vom Zökum und Rektosigmoid mit jeweils 13 %. Am seltensten entstand ein Karzinom an den Flexuren.



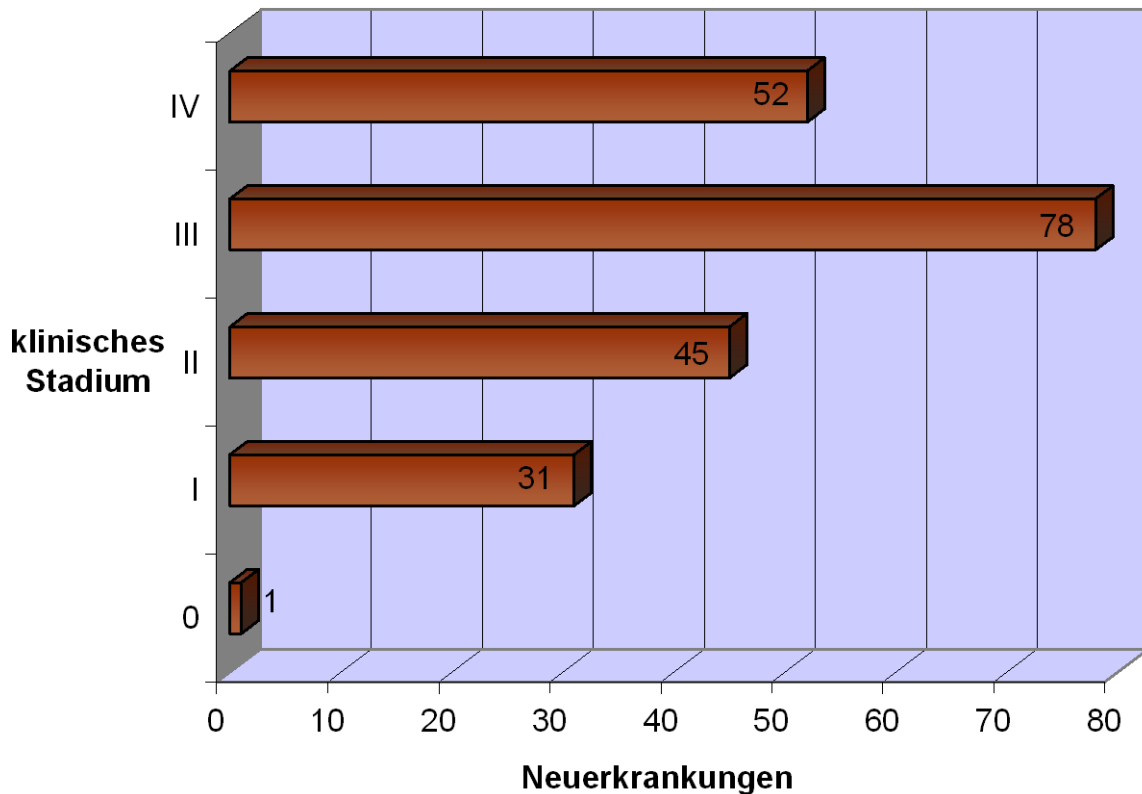
**Abbildung 3: Lokalisation der primären Kolonkarzinome 1996-2000 (n=207)**

In 11 % der Fälle war in den Unterlagen nicht deutlich definiert in welchem Abschnitt des Kolons sich der Tumor befand.



#### 4.2.4 Häufigkeitsverteilung der klinischen Stadien

Die meisten Kolonkarzinome wurden im Stadium III entdeckt. Das sind fast 38 % der Gesamtanzahl der diagnostizierten Kolonkarzinome. Nur knapp 15 % werden schon im Stadium I entdeckt.



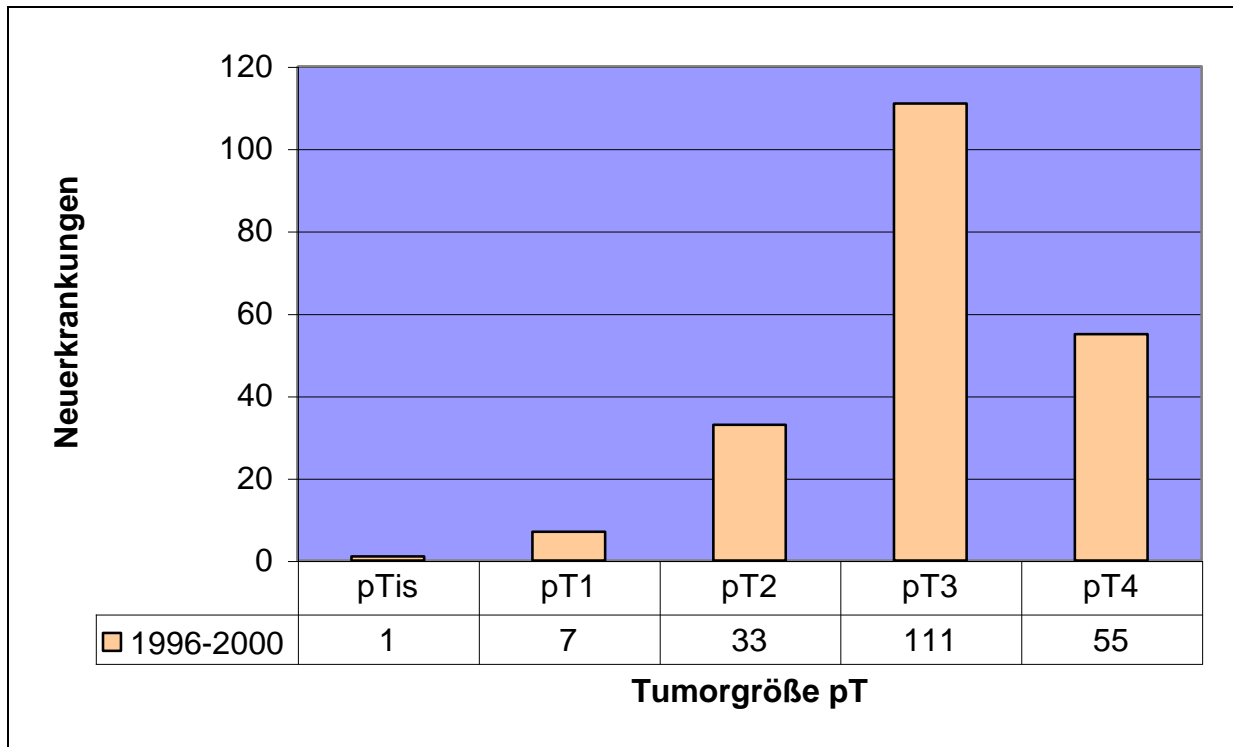
**Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der klinischen Stadien bei Kolonkarzinom 1996-2000 (n=207)**

Fast 50 % der Primärdiagnosen im Stadium IV fanden in den Jahren 1996 und 1997 statt und sind danach stark zurückgegangen. Im gesamten Untersuchungszeitraum gab es nur einen Fall mit einem Kolonkarzinom im Stadium 0, einem sogenannten Carcinoma in situ (pTis).

#### 4.2.5 Verteilung der Kolonkarzinome nach Tumorgroße (pT)

Die Verteilung der Tumorgroßen (pT) der primären Kolonkarzinomen ist in der Abbildung 5 dargestellt. Von den Kolonkarzinomen wurden im untersuchten Zeitraum 111 mit der Ausdehnung pT3 diagnostiziert. Das entspricht ca. 53 % der Gesamtanzahl. Immer noch fast 27 % befanden sich im pT4-Stadium. Die kleineren Tumorgroßen waren mit insgesamt 18,4 % weniger vertreten.

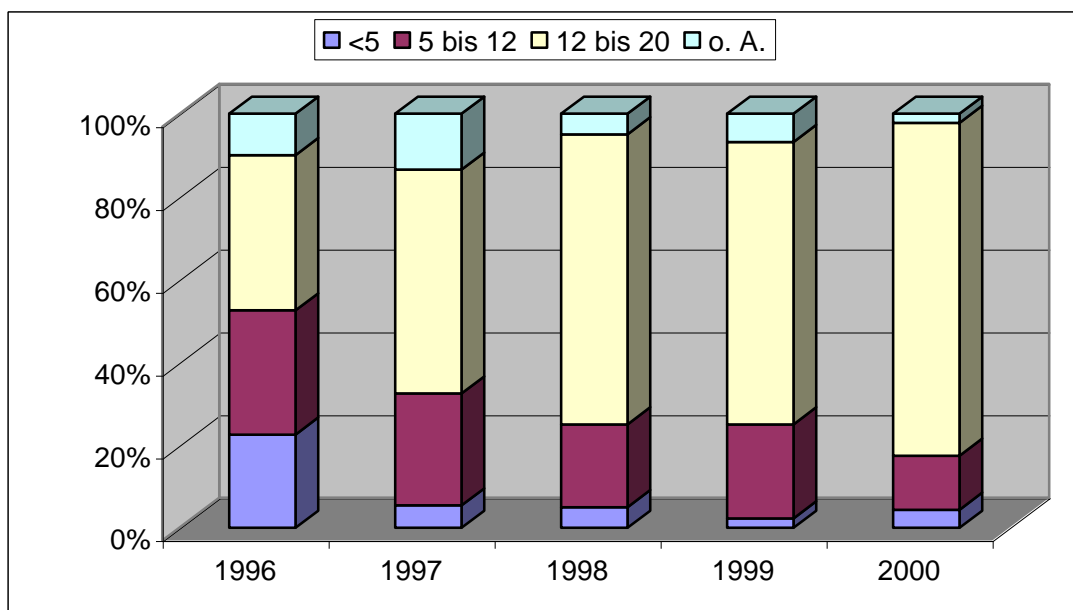
Diese Verteilung spiegelt auch ziemlich genau die Verteilung innerhalb der Beobachtungsjahre 1996-2000 wider.



**Abbildung 5: Verteilung der Kolonkarzinome nach Tumorgroße 1996-2000 (n=207)**

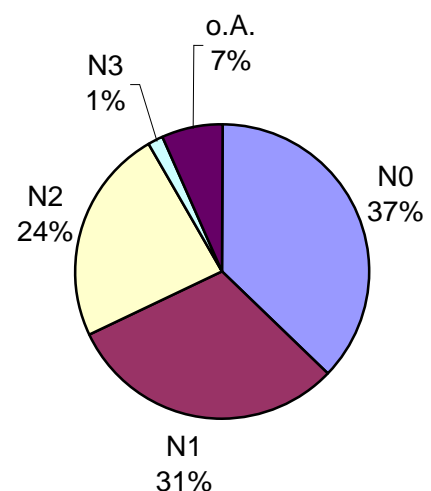
#### 4.2.6 Regionärer Lymphknotenbefall (pN)

Die S3-Leitlinien verlangen bei einer Kolonresektion eine Lymphadenektomie mit mindestens 12 regionären Lymphknoten, die histologisch untersucht werden. 1996 wurden im Klinikum Bad Saarow nur bei 37,5 % der Operationen genügend viele Lymphknoten reseziert oder pathologisch untersucht. Im Laufe der Jahre hat sich dieser Anteil immer mehr gesteigert, so dass im Jahr 2000 bei 80,4 % der Operationen genügend Lymphknoten gefunden wurden.



**Abbildung 6: Anzahl untersuchter Lymphknoten bei Kolonresektion 1996-2000 (n=207)**

In Abbildung 7 wird deutlich, dass 37 % der untersuchten regionären Lymphknoten nicht vom Karzinom befallen waren. Bei 31 % waren 1 bis 3 LK befallen und bei 24 % sogar mehr als 3. In 7 % der Fälle wurden keine Angaben zum Lymphknotenstatus gemacht. Im Verlauf der untersuchten Jahre hat sich dieser Anteil aber auf ca. 2 % reduziert (Abb. 7).

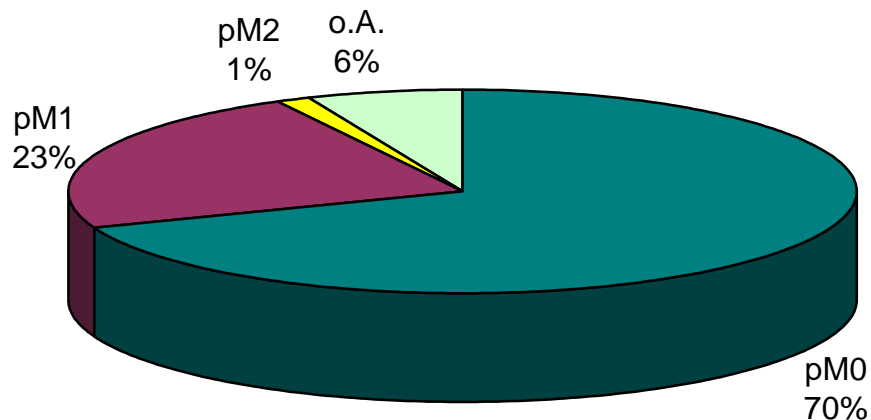


**Abbildung 7: Verteilung der pN-Kategorie bei Kolonkarzinom 1996-2000 (n=207)**

#### 4.2.7 Fernmetastasen (pM)

In Abbildung 8 ist das Auftreten und die Verteilung von Fernmetastasen (pM) bei Erstdiagnose der Kolonkarzinome graphisch dargestellt.

Bei 70 % der Fälle befanden sich keine weiteren Metastasen des Karzinoms in anderen Organen. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums ist die Anzahl der klassifizierten pM0-Kolonkarzinome stetig gestiegen, die der pM1-Kolonkarzinome konstant geblieben. Ausschließlich im Jahr 1997 wurden im Untersuchungszeitraum pM2-Karzinome festgestellt (= 1 %).

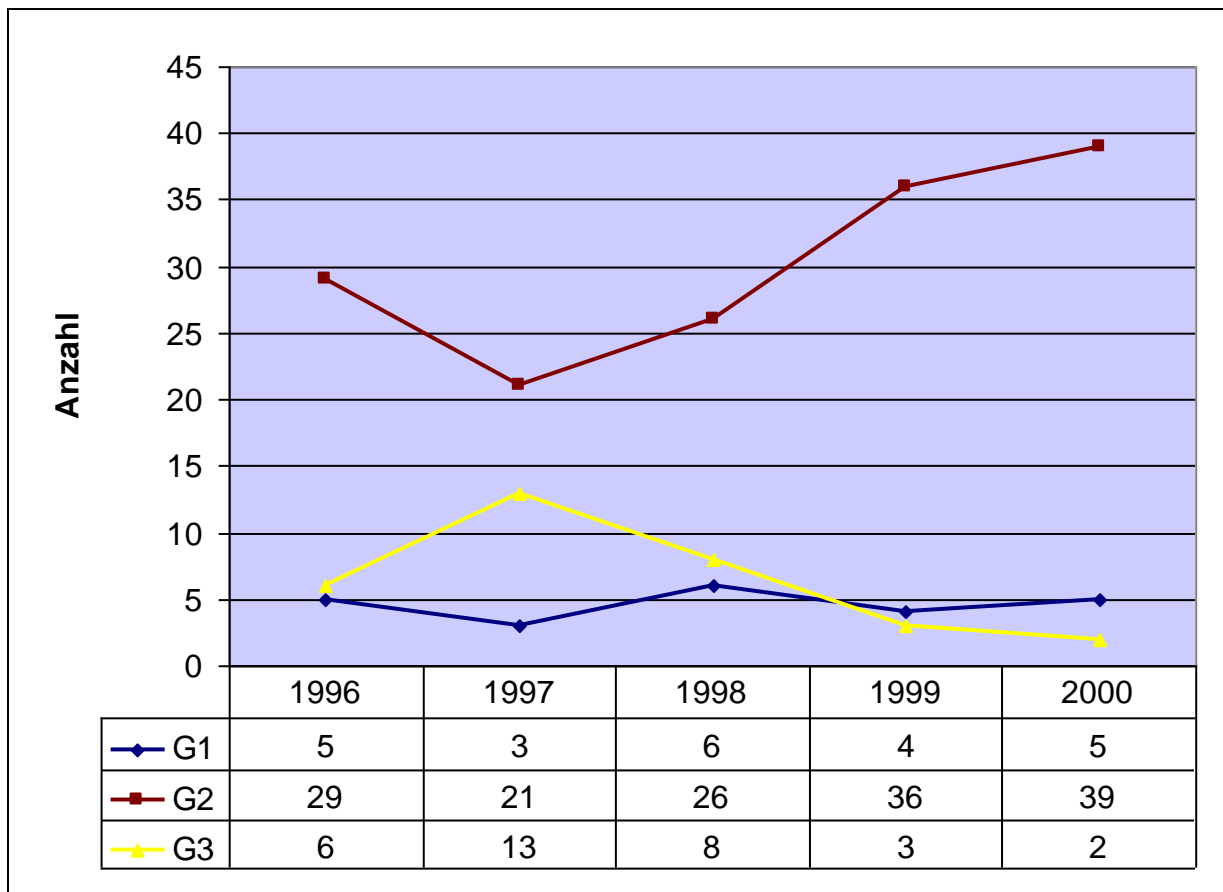


**Abbildung 8: Auftreten und Verteilung von Fernmetastasen bei Erstdiagnose von Kolonkarzinomen 1996-2000 (n=207)**

In 6 % der Fälle wurden keine Angaben zu weiteren Karzinommetastasen gemacht. Diese Dokumentationslücke blieb innerhalb des Untersuchungszeitraums über die einzelnen Jahre konstant.

#### 4.2.8 Histopathologisches Grading

Die Untersuchungsergebnisse zum Differenzierungsgrad (Grading) der einzelnen Tumoren aus dem Untersuchungszeitraum 1996-2000 sind in Abb. 9 dargestellt. Von insgesamt 207 Kolonkarzinomen waren 141 mäßig differenziert. Das entsprach einem Anteil der G2-Klassifikation von 70,5 %. G1-Tumoren und G3-Tumoren waren mit 10,5 % und 13,5 % seltener zu finden. Seit dem Jahr 1997 hat die Häufigkeit der G3-Tumoren stetig abgenommen und parallel dazu wurden deutlich mehr G2-Karzinome diagnostiziert.

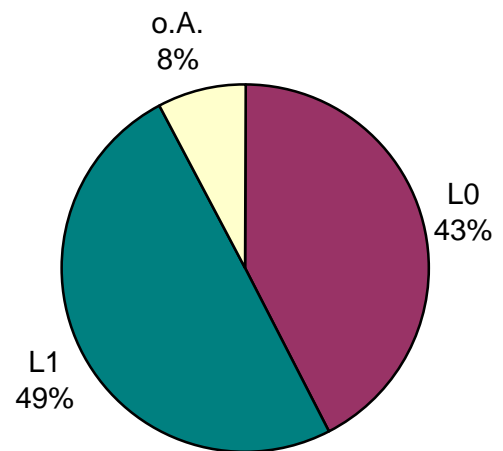


**Abbildung 9: Ergebnisse des histopathologischen Grading der Kolonkarzinome 1996-2000 (n=207)**

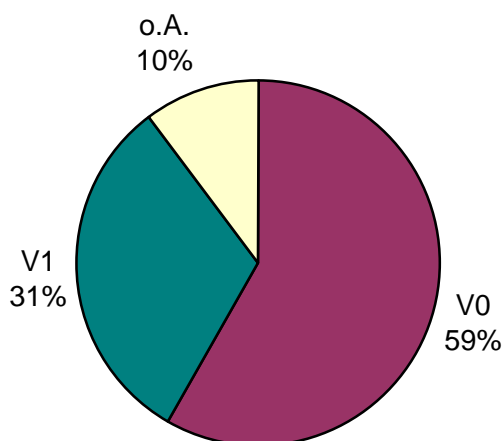
#### 4.2.9 Lymphgefäß- und Veneninvasion

In Abbildung 10 ist die prozentuale Verteilung der Lymphgefäßinvasion bei Primärdiagnose von Kolonkarzinomen dargestellt.

Fast die Hälfte der Primärkarzinome haben eine L1-Klassifikation. Im Verlauf von 1996-2000 nahm die Anzahl der L1-Karzinome leicht ab, die L0-Karzinome verdoppelten sich hingegen. Über den gesamten Untersuchungszeitraum wurde die L-Klassifikation konstant dokumentiert. Nur insgesamt 8 % blieben ohne Angabe.



**Abbildung 10:**  
**Auftreten von Lymphgefäßinvasionen bei primär diagnostizierten Kolonkarzinomen 1996-2000 (n=207)**



**Abbildung 11:**  
**Auftreten von Veneninvasionen bei primär diagnostizierten Kolonkarzinomen 1996-2000 (n=207)**

Abbildung 11 zeigt das Auftreten von Tumoreinbrüchen in das Venensystem bei Erstdiagnose primärer Kolonkarzinome. Zu 59 % fand noch keine Veneninvasion statt. Während der 5 Untersuchungsjahre nahm das Auftreten der V0-Klassifikation stetig zu, die Häufigkeit der V1-Karzinome dagegen stetig ab. Insgesamt blieben 10 % der Karzinome ohne Angabe des V-Parameters.

#### 4.2.10 Therapie

Im untersuchten Zeitraum wurden von den 207 erstdiagnostizierten Kolonkarzinomen 205 chirurgisch therapiert. In zwei Fällen ging der Operation eine primäre neoadjuvante Bestrahlung voraus. Die Art der Operation hängt beim Kolonkarzinom von der Lokalisation des Tumors ab (s. Tab. 13). 95 Patienten/innen bekamen nach der chirurgischen Behandlung eine adjuvante Therapie, wobei die Chemotherapie mit einem Anteil von 88,4 % das „Mittel der Wahl“ darstellt. Die Alternative der Immuntherapie wurde erst ab 1998 angewandt.

**Tabelle 13: Therapien bei Kolonkarzinomen 1996-2000 (n=207)**

<b>Therapie</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>
Pat. insgesamt	40	37	40	44	46
<b>Neoadjuvant</b>	1	0	0	0	1
<b>OP</b>	39	37	39	44	46
<b>Adjuvant (insg.)</b>	25	15	19	17	19
Chemotherapie	25	15	15	14	17
Radiochemoth.	0	0	1	2	0
Immuntherapie	0	0	3	1	2
<b>Palliativ</b>	0	2	0	0	0

Im Verlauf der untersuchten Jahre nimmt die Anzahl der Operationen leicht zu, der Anteil der adjuvanten Therapien dagegen leicht ab. 1996 wurden noch ca. 64 % der Patienten/innen adjuvant behandelt, 2000 waren es trotz erhöhter Op-Häufigkeit nur noch ca. 41 %.

Die durchgeführten Therapieoptionen in Abhängigkeit vom Tumorstadium gibt Tabelle 14 wider. Eine neoadjuvante Behandlung kam nur in den Stadien II und III zur Anwendung. In beiden Fällen wurde eine alleinige Strahlentherapie durchgeführt. Die Chemotherapie dominierte im untersuchten Zeitraum zu 90 % die adjuvante Therapie. Sie wurde nach verschiedenen Schemata (s. Kap. 2.7.2) durchgeführt, wobei das Mayo-Schema im Untersuchungszeitraum Standard war. Ab 1998 wurde auch die Immuntherapie zur postoperativen Behandlung bei Stadium-II-Karzinomen eingesetzt. Die kombinierte Radiochemotherapie spielte beim Kolonkarzinom eher

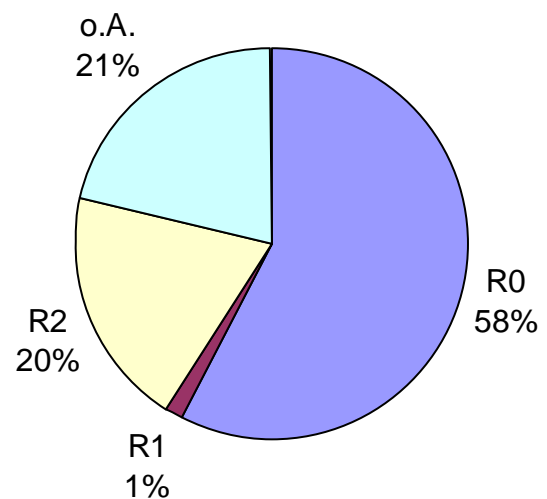
eine untergeordnete Rolle und wurde auch nur bei 5 Patienten/innen mit dem Tumorstadium II oder III durchgeführt.

**Tabelle 14: Therapie bei Kolonkarzinomen nach klinischen Stadien 1996-2000 (n=207)**

Therapie/Stadien	I	II	III	IV
neoadjuvant	0	1	1	0
Strahlentherapie	0	1	1	0
<b>OP</b>	30	45	78	52
adjuvant	1	12	53	29
Chemotherapie	1	5	51	29
Radiochemoth.	0	3	2	0
Immuntherapie	0	4	0	0

#### 4.2.11 R-Klassifikation

Das Ziel einer chirurgischen Therapie ist immer, eine Tumorfreiheit in Form einer R0-Resektion zu erreichen. Inwieweit dieses bei den untersuchten Fällen zutraf, kann man aus der Abbildung 12 entnehmen. 58 % der kolorektalen Karzinome konnten vollständig entfernt werden. Bei 20 % blieb ein makroskopisch sichtbarer Rest des Karzinoms zurück und bei 1 % konnte das Karzinom immer noch mikroskopisch nachgewiesen werden.



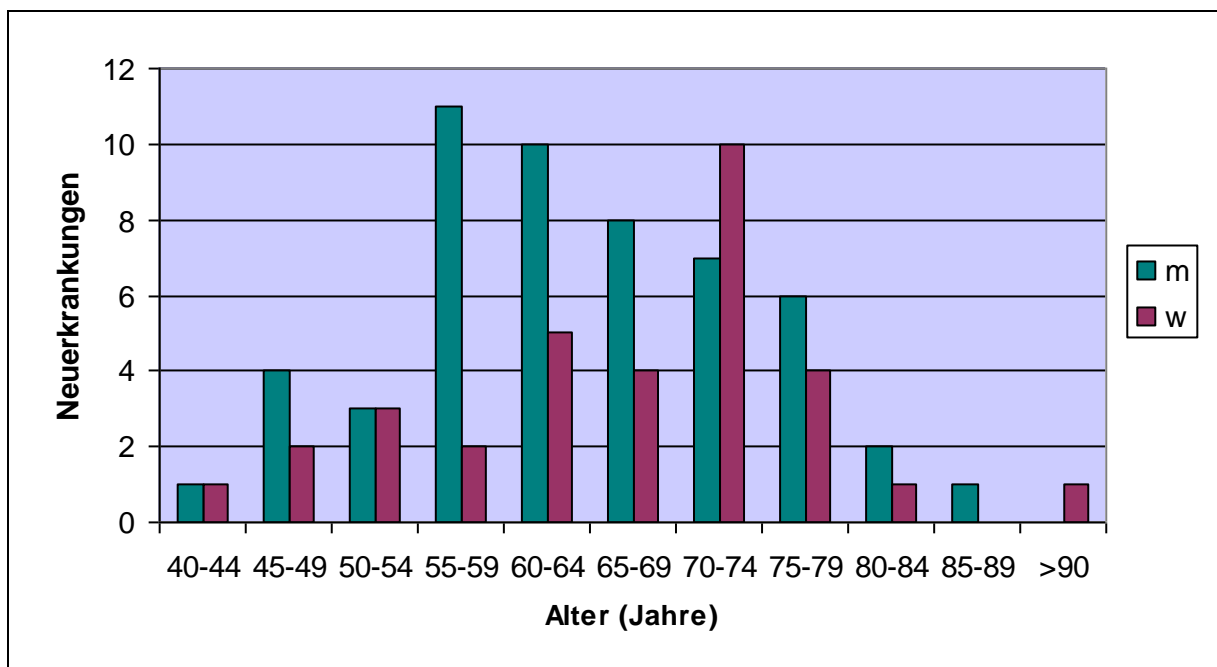
**Abbildung 12: R-Klassifikation bei chirurgisch therapierten Kolonkarzinomen 1996-2000 (n=205)**



### 4.3 Rektumkarzinom

#### Neuerkrankungen nach Altersgruppen

Bei der Altersverteilung für das Auftreten primärer Rektumkarzinome in Abbildung 13 wird deutlich, dass mit einem Anteil von 51,6 % an der Gesamthäufigkeit, die Männer häufiger an einem Rektumkarzinom erkrankten als Frauen. Das Alter, in dem die meisten Rektumkarzinome diagnostiziert worden sind liegt bei den Männern zwischen 55 und 59 Jahren. Danach nahm die Häufigkeit stetig ab. Bei den Frauen lag dieses Alter zwischen 70 und 74 Jahren.



**Abbildung 13: Inzidenz von Rektumkarzinomen nach Alter und Geschlecht 1996-2000 (n=86)**

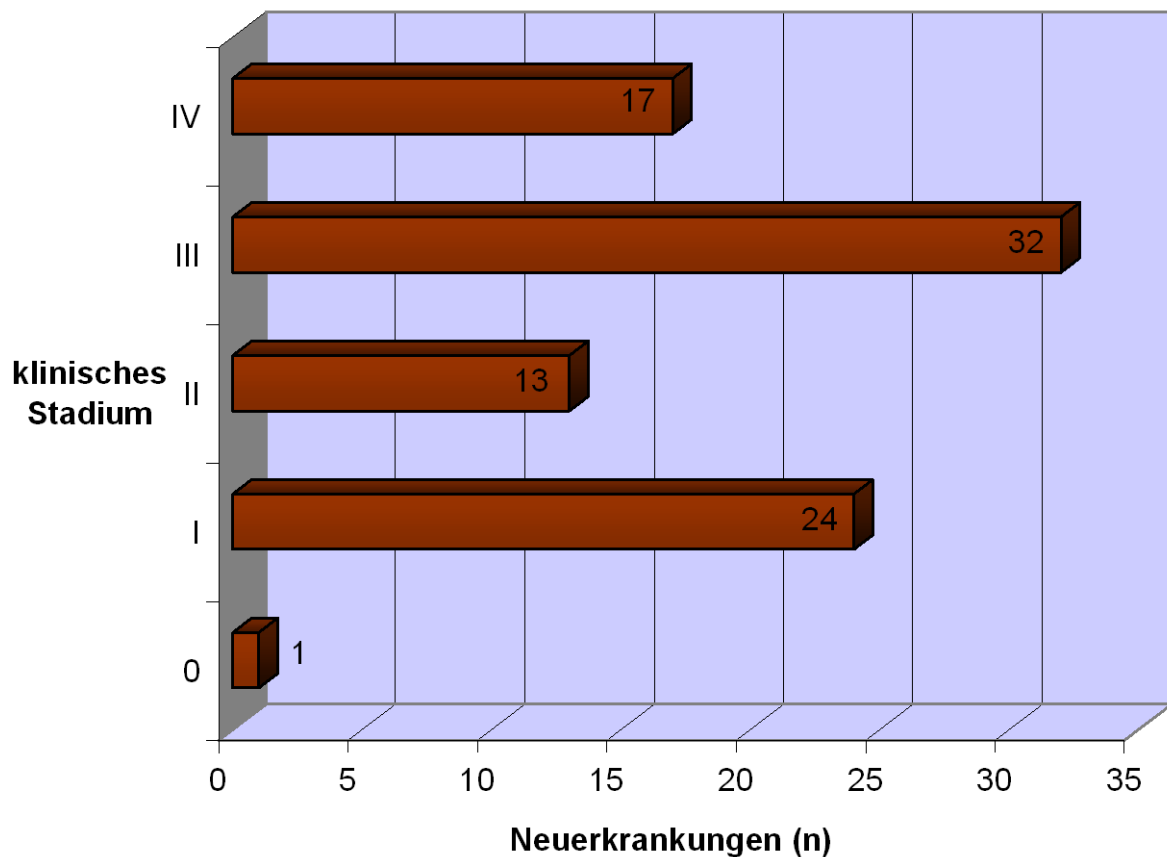
Tabelle 15 gibt einen Überblick über das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Männern und Frauen mit Rektumkarzinom.

**Tabelle 15: Durchschnittliche Erkrankungsalter nach Geschlecht bei primären Rektumkarzinomerkrankungen 1996-2000 (n=86)**

	min	max	Mittel	Median
Männer	43	85	64,1	63
Frauen	40	93	65,8	69

### 4.3.2 Häufigkeitsverteilung der klinischen Stadien

Die meisten Rektumkarzinome wurden im Stadium III primär diagnostiziert. Das waren ca. 37 % der Gesamtinzidenz der Rektumkarzinome. Fast 28 % wurden schon im Stadium I entdeckt und fast 20 % im Stadium IV.

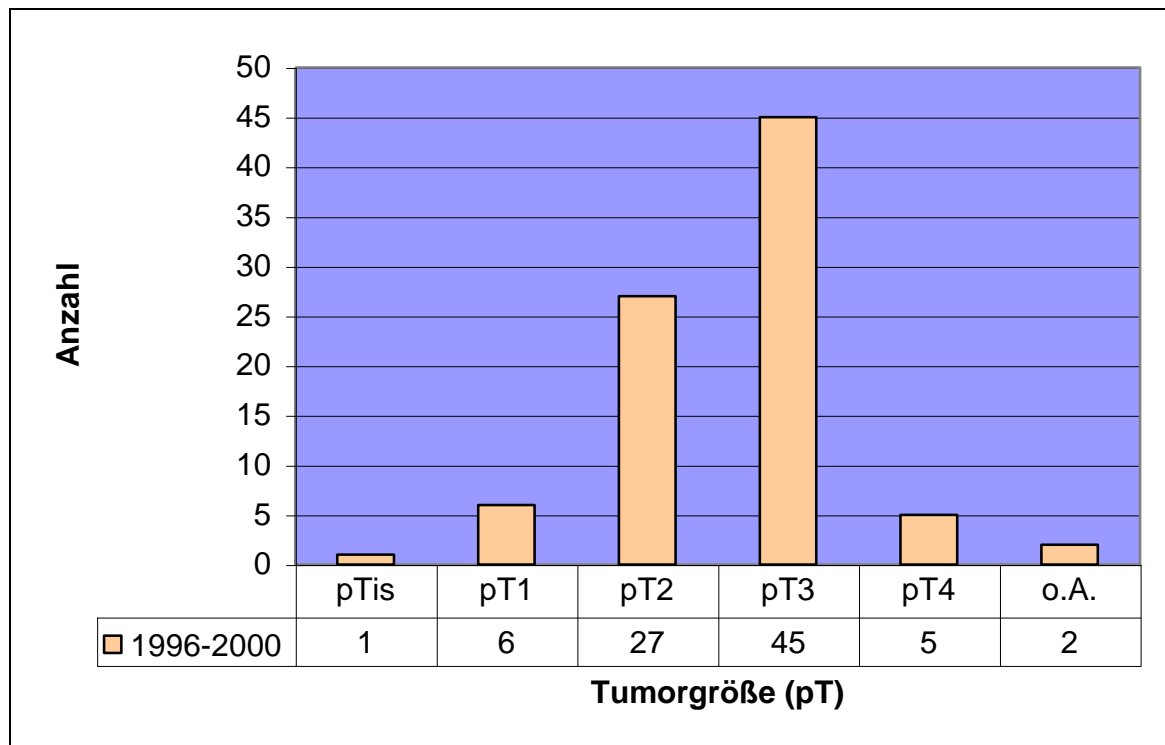


**Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der klinischen Stadien bei Rektumkarzinom 1996-2000 (n=86)**

Ein Stadium 0 wurde im gesamten Untersuchungszeitraum nur einmal diagnostiziert. Hierbei handelte es sich um einen am OP-Präparat als pTis klassifizierten Tumor, bei dem in einer auswärtigen Einrichtung ein invasives Karzinom gesichert worden war.

### 4.3.3 Verteilung der Rektumkarzinome nach TumorgroÙe (pT)

Die Ausdehnung der meisten primären Rektumkarzinome von 1996-2000 erreichten die pT3-Kategorie. Ihr Anteil entspricht 52 % am Gesamtkollektiv. Immer noch ca. 31 % befanden sich im pT2-Stadium. Die Tumorkategorien pT4 und pT1 kamen mit fast 6 % und 7 % weniger häufig vor.



**Abbildung 15: Verteilung der Rektumkarzinome nach TumorgroÙe 1996-2000 (n=86)**

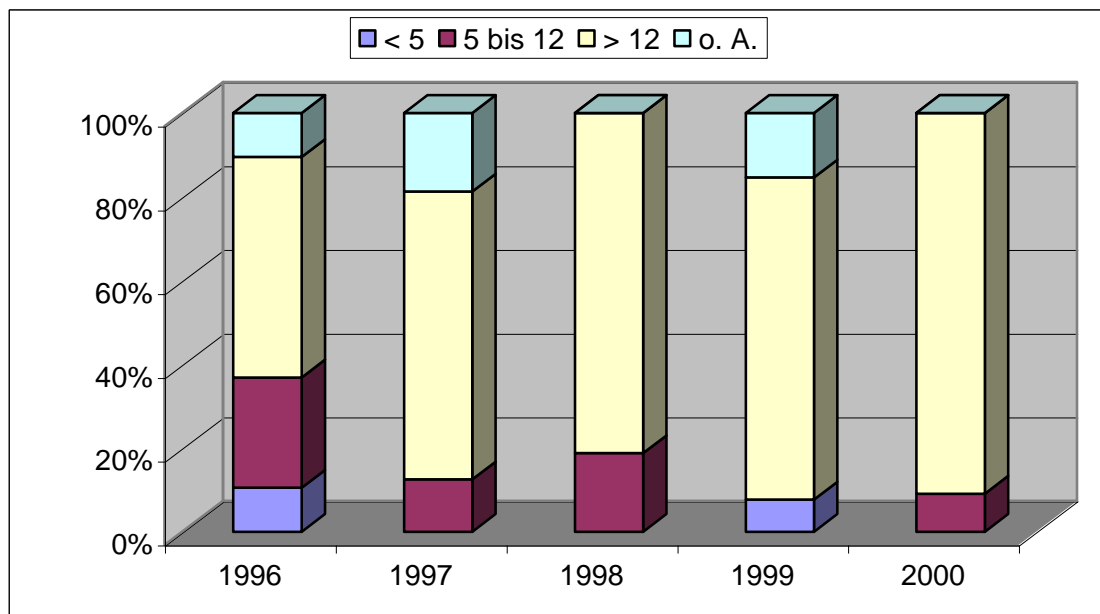
In 2 Fällen der Rektumkarzinome konnten keine Angaben zur TumorgroÙe gemacht werden, da auf Grund der Inoperabilität bei diesen Tumoren lediglich eine kleine Biopsieprobe für die histopathologische Untersuchung zur Verfügung stand.

Ein Carcinoma in situ konnte im gesamten Untersuchungszeitraum nur ein einziges Mal diagnostiziert werden.

#### 4.3.4 Regionärer Lymphknotenbefall (pN)

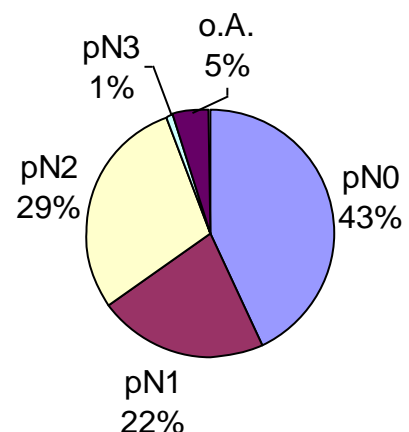
Bei den Rektumkarzinomen gilt ebenso wie bei den Kolonkarzinomen, dass eine Lymphadenektomie von mindestens 12 Lymphknoten bei einem chirurgischen Eingriff angestrebt werden soll. In der Abbildung 16 zeigt sich, dass 1996 zu 52,6 % genügend Lymphknoten entnommen worden sind. Dieser Anteil beträgt im Jahr 2000 allerdings schon 90,9 %.

Im Jahr 2000 wurde der Lymphknotenstatus zu 100 % dokumentiert.



**Abbildung 16: Anzahl untersuchter Lymphknoten beim Rektumkarzinom nach Darmresektion 1996-2000 (n=86)**

Abbildung 17 zeigt, dass 43 % der untersuchten regionären Lymphknoten nicht mit Tumorzellen befallen waren. Bei 22 % waren 1 bis 3 LK befallen und bei 29 % sogar mehr als 3 LK. In insgesamt 5 % der Fälle wurde keine Aussage zu den regionären Lymphknoten gemacht. Diese Dokumentationslücken traten besonders in den Jahren 1996, 1997 und 1999 auf (s. Abb. 16).



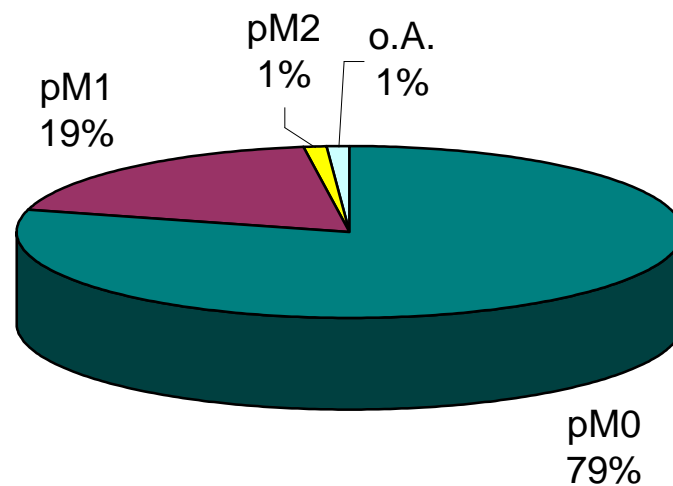
**Abbildung 17: Verteilung der pN-Kategorie bei Rektumkarzinomen 1996-2000 (n=86)**

#### 4.3.5 Fernmetastasen (pM)

In Abbildung 18 ist das Auftreten und die Verteilung von Fernmetastasen (pM) bei Erstdiagnose der Rektumkarzinome graphisch dargestellt.

In 79 % der Fälle befanden sich keine weiteren Metastasen des Karzinoms in anderen Organen.

Bei 20 % der Rektumkarzinome lagen bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen vor.

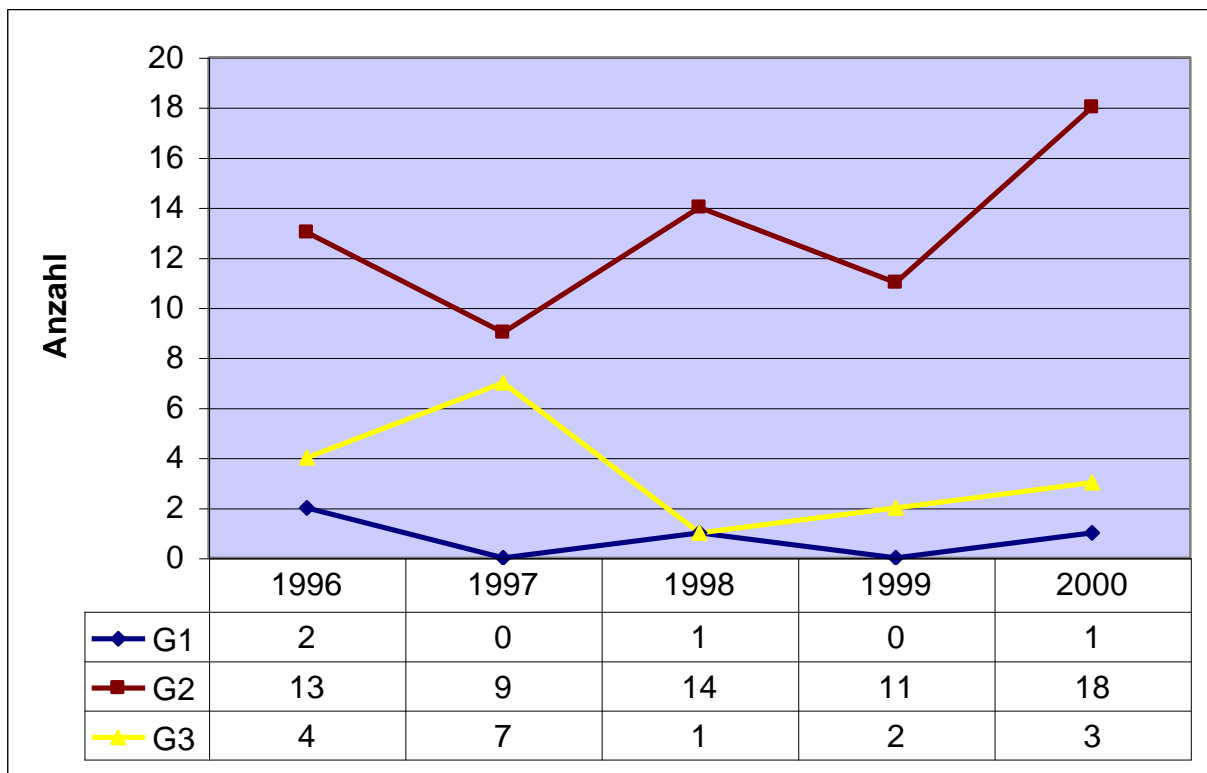


**Abbildung 18: Auftreten und Verteilung von Fernmetastasen (pM) bei Erstdiagnose von Rektumkarzinomen 1996-2000 (n=86)**

In 1 % der Fälle wurden keine Angaben zu weiteren Karzinommetastasen gemacht, wobei diese Dokumentationslücke nur innerhalb des Jahres 1996 auftrat.

#### 4.3.6 Histopathologisches Grading

Die Verteilung des histopathologischen Gradings der primär diagnostizierten Rektumkarzinome im Untersuchungszeitraum 1996-2000 wird in Abbildung 19 dargestellt. Insgesamt waren 55 Rektumkarzinome mäßig differenziert. Das entsprach einem Anteil der G2-Tumoren von ca. 76 %. G1- Tumoren und G3-Tumoren waren mit 4,7 % und 19,8 % seltener zu finden. Seit dem Jahr 1998 nahm die Häufigkeit der G3-Tumoren leicht zu und auch die Anzahl der G2-Karzinome stieg insgesamt gesehen stetig an.



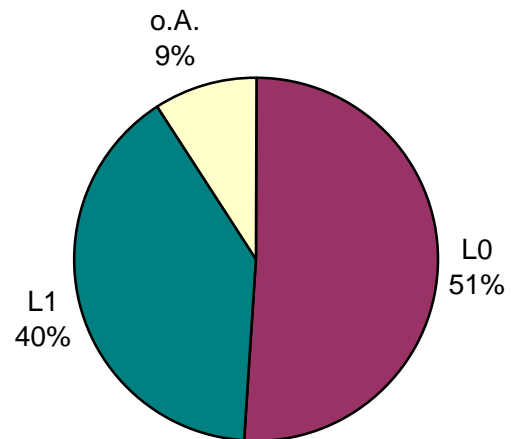
**Abbildung 19: Ergebnisse des histopathologischen Gradings der Rektumkarzinome 1996-2000 (n=86)**

### 4.3.7 Lymphgefäß- und Veneninvasion

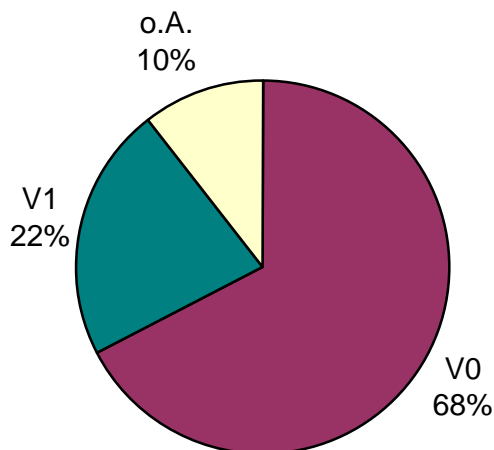
Die prozentuale Verteilung der Lymphgefäßinvasion bei primär diagnostizierten Rektumkarzinomen ist in Abbildung 20 dargestellt.

Es wiesen 40 % der Primärkarzinome eine Lymphgefäßinvasion auf.

Insgesamt blieben 9 % ohne Angabe.



**Abbildung 20:**  
**Auftreten von Lymphgefäßinvasionen bei primär diagnostizierten Rektumkarzinomen 1996-2000 (n=86)**



**Abbildung 21:**  
**Auftreten von Veneninvasionen bei primär diagnostizierten Rektumkarzinomen 1996-2000 (n=86)**

Abbildung 21 zeigt das Auftreten von Tumoreinbrüchen in das Venensystem bei Erstdiagnose primärer Rektumkarzinome. Zu 22 % konnte eine Veneninvasion diagnostiziert werden.

Während der 5 Untersuchungsjahre nahm die Anzahl der V0-Karzinome zu. Die Häufigkeit der V1-Karzinome dagegen nahm stetig ab. Insgesamt blieben 10 % der Karzinome ohne Angabe des V-Parameters.

#### 4.3.8 Behandlungsverfahren

Im Untersuchungszeitraum wurden von insgesamt 86 Rektumkarzinomen 83 chirurgisch therapiert. Tabelle 16 zeigt die Verteilung der angewandten Operationsverfahren sowie die Verteilung der Anwendung von neoadjuvanter und adjuvanter Therapie im Verlauf der 5 Untersuchungsjahre. Die chirurgischen Standardverfahren beim Rektumkarzinom sind die Operation nach MILES und die Anteriorresektion. Bei ca. 86 % der Patienten/innen wurden diese Verfahren auch angewendet. 44 Patienten/innen (= 53 %) erhielten nach der chirurgischen Behandlung zusätzlich eine adjuvante Therapie. Neben der alleinigen Chemotherapie wird beim Rektumkarzinom auch vermehrt die Radiochemotherapie eingesetzt.

**Tabelle 16 : Therapien bei Rektumkarzinomen 1996-2000 (n=86)**

<b>Therapie</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>
Pat. insgesamt	19	16	16	13	22
<b>neoadjuvant</b>	0	1	2	2	0
<b>OP</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>12</b>	<b>22</b>
<b>OP nach MILES</b>	8	6	9	4	11
<b>Anteriorresektion</b>	8	6	7	4	10
<b>Andere</b>	3	2	0	4	1
<b>Adjuvant (insg.)</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>11</b>
<b>Chemotherapie</b>	2	8	7	2	4
<b>Radiochemoth.</b>	4	4	3	1	7
<b>Immuntherapie</b>	0	0	0	3	0
<b>Palliativ</b>	0	2	0	0	0

Im Verlauf der Jahre ist in der Verteilung von chirurgischer, neoadjuvanter und adjuvanter Behandlung kein Trend zu beobachten. Sie blieb über die Jahre größtenteils konstant.

Bei der Wahl der Therapie nach dem klinischen Stadium (s. Tab. 17) wird eine adjuvante Therapie hauptsächlich im Stadium III und IV angewendet. In den Stadien



I und II ist nur in 5 Fällen von 36 eine adjuvante Behandlung indiziert gewesen. Mittel der Wahl stellt, aber auch erst seit 1999 (s. Tab. 16), die Immuntherapie dar.

**Tabelle 17: Therapie beim Rektumkarzinom nach klinischen Stadien 1996-2000 (n=86)**

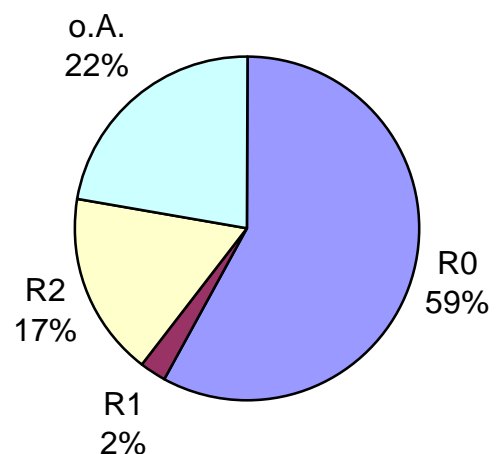
Therapie/Stadien	I	II	III	IV
<b>neoadjuvant</b>	0	2	2	1
Radiochemoth.	0	1	1	0
Strahlenth.	0	1	1	1
<b>OP</b>	23	13	32	15
<b>adjuvant</b>	2	3	30	10
Chemoth.	0	1	13	9
Radiochemoth.	0	1	17	1
Immuntherapie	2	1	0	0

Im Stadium III wurde zu über 50 % eine Radiochemotherapie verordnet und im Stadium IV wurde zu fast 100 % mit einer adjuvanten Chemotherapie weiterbehandelt.

In insgesamt 5 Fällen ging der Operation eine neoadjuvante Behandlung voraus, die zu fast gleichen Anteilen entweder aus einer alleinigen Strahlentherapie oder einer Radiochemotherapie bestand.

#### 4.3.9 R-Klassifikation

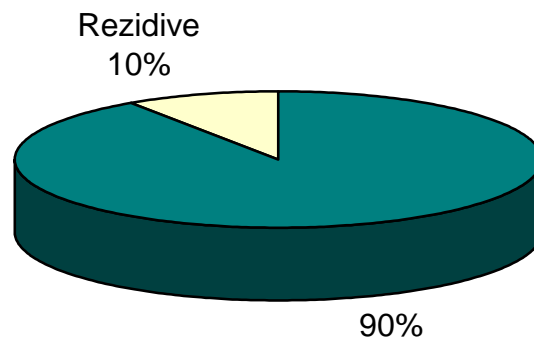
Wie bei den Kolonkarzinomen ist auch bei der Operation eines Rektumkarzinoms eine R0-Resektion das wichtigste Ziel, denn damit lässt sich das 5-JÜ signifikant steigern. Bei den operierten Rektumkarzinomen von 1996-2000 konnte bei 59 % eine Tumorfreiheit erreicht werden. Bei 17 % blieb ein makroskopisch sichtbarer Rest zurück und bei 2 % konnte das Karzinom noch mikroskopisch nachgewiesen werden.



**Abbildung 22:**  
**R-Klassifikation bei chirurgisch therapierten Rektumkarzinomen 1996-2000 (n=83)**

#### 4.4 Rezidivraten beim kolorektalen Karzinom

Im ausgewerteten Patienten/innenkollektiv waren insgesamt für das Kolon- und das Rektumkarzinom 28 Lokalrezidive (entspricht 10 %) dokumentiert.



**Abbildung 23: Inzidenz von Lokalrezidiven bei kolorektalen Karzinomen im gesamten Patienten/innenkollektiv 1996-2000 (n=293)**

Von diesen Patienten/innen konnte die Zeit in Monaten ermittelt werden, die diese rezidivfrei waren (s. Tab. 18). Eine Häufung der Rezidive war bei 6, 11, 12 und 15 Monaten feststellbar. Es ergibt sich eine mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von 17 Monaten. Die kürzeste rezidivfreie Überlebenszeit betrug 2 Monate, die längste erfasste 60 Monate. Wie viele Patienten/innen am Ende der Untersuchungszeit (31.12.2005) noch lebten, war aus den Unterlagen nicht eindeutig bestimmbar.

**Tabelle 18:  
Rezidivfreie Überlebenszeiten  
kolorektaler Karzinome 1996-2000  
(n=293)**

Ausgewertete Fallzahl n=28	Beobachtete rezidivfreie Überlebenszeit (Monate ab Erstdiagnose)
1	2
1	4
3	6
1	7
2	8
1	10
3	11
3	12
3	15
2	19
1	20
1	24
1	27
1	28
2	29
1	48
1	60

#### 4.5 Übereinstimmung eigener Ergebnisse mit ausgewählten Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie

In Tabelle 19 ist ein Vergleich der ermittelten Ergebnisse mit den aktuellen Anforderungen der nationalen S3-Leitlinie (5) dargestellt.

**Tabelle 19: Vergleich von Auszügen aus der S3-Leitlinie mit eigenen Ergebnissen**

Qualitätsbeobachtung	Qualitätsindikator	Eigene Ergebnisse 1996 bis 2000
Anteil der High-grade-Karzinome (G3, G4)	17-23 %	Kolon: 15,46 % Rektum: 19,77 %
Anteil R0-Status/alle radikalen Resektionen	≥ 80 %	Kolon: 58 % Rektum: 59 %
Zahl histologisch untersuchter LK bei radikaler Tumorsektion	Ohne neoadjuvante Th.: 95 % ≥ 12 LK Mit neoadjuvanter Th.: 72 % ≥ 12 LK	Kolon: 62,8 % Rektum: 74,4 %
Lymphknotenzahlen bei Standardresektionen	Kolon: Mittelwert 30, Median 29 Rektum: Mittelwert 31, Median 33	Kolon: Mittelwert 16 Median 15 Rektum: Mittelwert 18 Median 24
Adjuvante Chemotherapie bei Stadium III	Kolon: gefordert Rektum: gefordert	Kolon: 67,9 % Rektum: 93,7 %
Nachweis einer extramuralen Veneninvasion bei R0-Resektion (alle Stadien)	Kolon: > 15 % Rektum: > 20 %	Kolon: 31 % Rektum: 22 %
Anteil neoadjuvanter Therapie bei T4-Tumoren im Rektum	>90 %	Rektum: 6,6 % (T4-Tumore)

Grün = Qualitätskriterien erfüllt

Rot = Qualitätskriterien nicht erfüllt

Die Tabelle gibt vor allem Aufschluss über die bereits vorhandene bzw. noch zu erreichende Erfüllung von Qualitätskriterien bzw. –indikatoren im Klinikum Bad Saarow.

Dabei ist aber zu beachten, dass die S3-Leitlinie erst im Jahr 1999 in Kraft trat. Bei der vorliegenden Untersuchung wurde hypothetisch davon ausgegangen, dass diese Leitlinie bereits während des Untersuchungszeitraumes existierte.

Somit zeigt sich in dieser Gegenüberstellung ob bereits vor dem Eintreten der S3-Leitlinie Qualitätskriterien erfüllt werden konnten.

## **5. Diskussion**

### **5.1 Diskussion der Methode**

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten/innendaten ausgewertet, bei denen in dem Zeitraum von Anfang 1996 bis Ende 2000 im Klinikum Bad Saarow ein primäres Kolon- bzw. Rektumkarzinom diagnostiziert worden war und die sich dort auch nachfolgend behandeln ließen. Auf Grund der überregionalen Zuweisung von Patienten in das Klinikum Bad Saarow existieren im Untersuchungsgut Krankheitsverläufe, bei denen lediglich die Primärdiagnostik im Klinikum Bad Saarow, jedoch nicht die anschließende Therapie durchgeführt wurde. Demzufolge stimmt die Anzahl der diagnostizierten Patienten/innen mit kolorektalem Karzinom nicht mit der Anzahl der behandelten Patienten/innen überein. Die Untersuchung in dieser Arbeit hat u. a. als Schwerpunkt die Qualität der histopathologischen Diagnostik und setzt somit die Dokumentation der vollständigen Klassifikation des Karzinoms voraus. Patienten/innen, die im Krankenhaus Bad Saarow nicht weiter behandelt worden sind und bei denen demnach diese Klassifikation sehr lückenhaft ist, konnten nicht in die weitere Betrachtung mit einbezogen werden. Deswegen reduzierte sich das Kollektiv von 401 Patienten/innen mit primärer Diagnose eines KRK (s. Abb. 1) auf insgesamt 293 Patienten/innen, von denen sowohl Angaben zur Primärdiagnose, als auch zur Behandlung bzw. Nachsorge vorlagen und die somit in die vorliegende Auswertung einbezogen werden konnten.

Ursprünglich war im Rahmen der vorliegenden Arbeit auch beabsichtigt, Aussagen zum Follow up der Patienten/innen mit kolorektalem Karzinom zu machen. Dafür wären aber lückenlose Langzeitbeobachtungen erforderlich. Die vorhandenen Daten sind deswegen nur bedingt aussagekräftig. Viele Patienten/innen verlassen nach ihrer Behandlung das regionale Einzugsgebiet des Klinikums Bad Saarow oder nehmen an einer regelmäßigen Nachsorge aus verschiedenen Gründen nicht teil.

Von den 78 im Untersuchungszeitraum aufgetretenen Todesfällen können 60 Fälle definitiv auf das primäre Tumorleiden zurückgeführt werden. Weitere Auswertungen hinsichtlich der Letalitätsrate sind auf Grund o.g. Dokumentationslücken nicht möglich. Das eigene Datenmaterial reicht somit nicht aus, um signifikante Aussagen über das 5-Jahresüberleben oder die Letalität zu machen.

In der weiteren Diskussion werden die erarbeiteten Ergebnisse unter anderem mit dem Sachbericht Onkologie 2000 vom TZBB verglichen. Dabei muss beachtet werden, dass dieser Sachbericht die Aktivitäten und die Effizienz des Bad Saarower Klinikums nicht adäquat abbildet, da diese Berichterstattung an vorgegebene territoriale Grenzen von Versorgungsbereichen bzw. Bundesländern gebunden ist und im Klinikum Bad Saarow viele Patienten/innen aus überregionalen Gebieten bzw. anderen Bundesländern betreut wurden und werden.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

Es wurden in der Zeit von 1996 bis Ende 2000 insgesamt 401 primäre kolorektale Karzinome im Klinikum Bad Saarow diagnostiziert und 293 davon auch im Klinikum weiter behandelt. Männer erkrankten häufiger als Frauen mit einem Anteil von 60,5 % zu 39,5 %. Der Altersdurchschnitt hingegen ist bei den Frauen höher. So beträgt das mittlere Erkrankungsalter bei den Frauen für das Kolonkarzinom 68,8 Jahre und für das Rektumkarzinom 65,8 Jahre. Die Männer erkrankten im Durchschnitt mit 67,9 Jahren an einem Kolonkarzinom und mit 64,1 Jahren an einem Rektumkarzinom. Im Vergleich mit den Ergebnissen für das Land Brandenburg aus dem Onkologischen Sachbericht 2000 (12) liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter der Frauen im Klinikum Bad Saarow etwa 0,6 Jahre beim Kolon- und 2,2 Jahre beim Rektumkarzinom niedriger. Bei den Männern befindet sich das mittlere Erkrankungsalter der Rektumkarzinome genau im Bereich der Angaben aller Erkrankten im Bundesland Brandenburg, hingegen bei den Kolonkarzinomen ist es um 2,6 Jahre erhöht.

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. gibt das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2006 für Deutschland mit ca. 69 Jahren bei den Männern und 75 Jahren bei den Frauen an (10).

Im untersuchten Zeitraum betrug das mittlere Erkrankungsalter bei kolorektalen Karzinomen insgesamt 67,9 Jahren bei den Männern und 68,8 Jahren bei den Frauen. Es lag somit schon in den Jahren 1996-2000 unter dem Durchschnitt von 2006 (11).

Die Altersspanne bei der Erstdiagnose der kolorektalen Karzinome bei den Frauen reicht beim untersuchten Kollektiv von 26 bis 93 Jahre und bei den Männern von 38 bis 86 Jahren. Altersspezifische Inzidenzraten zeigen, dass das sporadische kolorektale Karzinom erst gehäuft nach dem 50. Lebensjahr und zunehmend in der Altersgruppe der 75- bis 85- Jährigen (29) auftritt. Somit kann man bei den Fällen, bei denen die Erkrankung vor dem 45. Lebensjahr diagnostiziert wurde, von einer genetischen Determination (HNPCC, FAP) ausgehen (30). Im Klinikum Bad Saarow erkrankten im Untersuchungszeitraum 7 Patienten/innen unter 45 Jahren an einem kolorektalen Karzinom.

Im untersuchten Material lag der Altersgipfel bei den Frauen zwischen 70 und 74 Jahren sowohl bei den Kolon- wie auch bei den Rektumkarzinomen. Bei den Männern erkrankten die meisten an einem Kolonkarzinom zwischen dem 65. und 69. Lebensjahr und an einem Rektumkarzinom zwischen dem 55. und 59. Lebensjahr. Dieser niedrigere Altersdurchschnitt bei der Diagnose von Rektumkarzinomen im Vergleich zu den anderen Altersgipfeln könnte durch vermehrte Angebote bzw. vermehrte Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen begründet werden, ist aber anhand der vorliegenden Patientendaten nicht verifizierbar, da explizite Aussagen dazu, ob eine Tumorentdeckung im Screeningprogramm erfolgte, nicht dokumentiert waren. Besonders in den letzten Jahren wurde zum Thema der Darmkrebsfrüherkennung viel allgemeine Aufklärung betrieben.

Die Felix Burda Stiftung, zum Beispiel, versuchte mit einer groß angelegten Medienkampagne unter der Aussage: „ Darmkrebs ist bei rechtzeitigem Erkennen zu annähernd 100 % heilbar“, die Bevölkerung zu motivieren, zur Darmkrebsfrüherkennung zu gehen (31). Sogar in der TV-Werbung wurde schon für die Vorsorgeuntersuchung geworben. Mit der Aufnahme der präventiven Koloskopie in den Vorsorgekatalog im Oktober 2002 verfügt Deutschland über eines der fortschrittlichsten Programme zur Darmkrebsfrüherkennung und -vorbeugung. Trotzdem hält sich aber die Teilnahme der Berechtigten in Grenzen. Bislang nehmen in Deutschland nur 16 % der Männer und 34 % der Frauen an diesen Programmen zur Darmkrebsvorsorge teil (3). Dabei ist die Effektivität in vielen Studien erwiesen worden. Die Minnesota Studie (32) hat gezeigt, dass schon allein durch die regelmäßige jährliche Durchführung des Okkultbluttests die Sterblichkeit durch

kolorektale Karzinome um 33 % gesenkt werden kann (31), und Fallkontrollstudien ergaben, dass regelmäßige Koloskopien das Entstehen eines kolorektalen Karzinoms sogar bis zu 90 % senken können (3, 30).

Die Effektivität der Vorsorgeprogramme spiegelt sich in der Inzidenz der Karzinome wider. Deutschlandweit erkrankten mit steigender Inzidenz ca. 70.000 Menschen an einem kolorektalen Karzinom. In den letzten 2 Jahrzehnten war ein Trend zu beobachten, dass die altersspezifischen Inzidenzen etwas gesunken sind. Aber vor dem Hintergrund des steilen Altersgradienten und der zu erwartenden demographischen Entwicklung ist auch in den kommenden Jahren mit einer weiteren deutlich Steigerung der Inzidenz zu rechnen (1).

Auch in Brandenburg ist noch kein signifikanter Einfluss der Vorsorgeprogramme zu verzeichnen. Im Jahr 2000 erkrankten 1194 Menschen an einem kolorektalen Karzinom, wobei die 27 % der Karzinome im Stadium III und 16 % im Stadium IV diagnostiziert wurden (12). 2006 gab es 1660 primäre kolorektale Karzinome mit einem Anteil des Stadiums III von 25,1 % und des Stadiums IV von 18,1 %. Eine stetige Steigerung der Inzidenz ist bei Tis-Tumoren ersichtlich. Hier stieg die Inzidenzrate von 1 % im Jahr 1996 bis auf 10,3 % 2005 (11). Diese Ergebnisse könnten schon mit den eingeführten Darmkrebsvorsorgeprogrammen und der Aufklärung der Bevölkerung korrelieren.

Bei den eigenen Ergebnissen kann man den Trend zur Darmkrebsfrüherkennung noch nicht ablesen. Die höchste Inzidenz hat das Stadium III mit insgesamt 37 bis 38 %. An zweiter Stelle folgt bei den Kolonkarzinomen das Stadium IV mit 25 %. Bei den Rektumkarzinomen liegt die Inzidenz der Stadium-I-Karzinome höher als die der Karzinome im Stadium IV (28 % vs. 24 %). Die hohe Anzahl der Rektumkarzinome im Stadium I könnte damit begründet werden, dass das Rektumkarzinom klinisch oft viel früher Beschwerden macht als das Kolonkarzinom. Ein Trend hin zur Früherkennung ist nicht erkennbar, denn die o.g. Zahlen zeigen, dass fast ein Viertel der Rektumkarzinome in einem Stadium diagnostiziert wurden, welches nicht mehr kurativ zu behandeln ist. Über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg blieben die Inzidenzen der einzelnen Stadien konstant. Ein Carcinoma in situ (Tis) wurde lediglich in einem Fall diagnostiziert. Da die Möglichkeiten der Früherkennung



kolorektaler Tumoren in den letzten 5 Jahren, also erst nach dem ausgewerteten Untersuchungszeitraum, besonders popularisiert wurden, ist in den Ergebnissen des Klinikums Bad Saarow im untersuchten Zeitraum von 1996 bis 2000 daher noch kein signifikanter Trend zu erwarten.

Um die Bevölkerung für die Erkrankung des kolorektalen Karzinoms zu sensibilisieren und die Bereitschaft zur Teilnahme an den Vorsorgeprogrammen zu erhöhen, muss noch viel mehr öffentliche Überzeugungsarbeit geleistet werden und auch die Angst vor den Untersuchungen in Relation zum eventuell gewonnenen Überleben genommen werden. Außerdem sollte Aufklärung auch hinsichtlich der Prävention erfolgen. Der Stellenwert primärpräventiver Maßnahmen ist zwar immer noch umstritten, es ist durch Studien aber erwiesen, dass z. B. die Ernährung und Umweltfaktoren eine Rolle spielen (33).

Unter den diagnostizierten Primärtumoren der vorliegenden Analyse sind die Kolonkarzinome mit 71 % und die Rektumkarzinome mit 29 % vertreten. Die Kolonkarzinome verteilen sich weiterhin mit 37 % auf das Sigma, je 13 % auf Zökum und Rektosigmoid und noch 10 % auf das Colon ascendens. Prädilektionsstellen der kolorektalen Karzinome liegen somit eher in den oralen Abschnitten. Der Anteil der aboralen Tumoren mit insgesamt 35 % fällt etwas geringer aus. Im Vergleich mit den Zahlen des Landes Brandenburg aus dem Jahr 2000 fallen in der anatomischen Verteilung der KRK keine Differenzen auf. Nur der Anteil der Kolonkarzinome ist im gesamten Bundesland mit 57 % geringer als im Klinikum Bad Saarow. Die eigenen Ergebnisse korrelieren mit einem erkennbaren Trend zur Verschiebung der Häufigkeit aboraler zu oralen kolorektalen Karzinomen (9, 34).

Die Tumorgroße bzw. die lokale Tiefeninfiltration (pT) bei Erstdiagnose ist der Prognosefaktor mit der höchsten Wertigkeit (18), da bei kleinen Tumoren (pT1, pT2) mit einem 5-Jahresüberleben von bis zu 90 % die besten Heilungschancen für die Patienten/innen bestehen. In den eigenen Ergebnissen ist besonders auffällig, dass beim Kolon sowie beim Rektum die meisten Karzinome mit einer Tumorgroße von pT3 (53 % der Kolonkarzinome, 52 % der Rektumkarzinome) diagnostiziert wurden. Kolonkarzinome mit T4-Klassifikation treten mit 27 % verhältnismäßig oft auf. Bei den Rektumkarzinomen werden dagegen Karzinome mit geringer Tumorgroße (T1, T2)

öfter entdeckt (38 %). Demgegenüber steht ein sehr geringer Anteil von pT4-Tumoren von 6 %. Da mit einer einfachen rektalen digitalen Untersuchung schon 10 % der Rektumkarzinome ertastet werden können und 75 % durch eine Rektosigmoidoskopie (6) erfassbar sind, können mehr Rektumkarzinome schon im kleinen Stadium erkannt und behandelt werden.

Ein weiterer wichtiger Prognosefaktor ist der regionäre Lymphknotenstatus. Die 5-JÜR bei tumorbefallenden lokoregionären Lymphknoten beträgt in Abhängigkeit von der T-Kategorie nur noch 38 bis 74 %. Bei einem Befall von mehr als 3 regionären Lymphknoten sinkt das Fünfjahresüberleben von 60 auf 30 % (9).

Im Klinikum Bad Saarow beträgt der Anteil der nodal negativen Patienten/innen mit kolorektalem Karzinom im gesamten Untersuchungszeitraum insgesamt 39 %. Vergleichsweise liegen die Daten aus dem Land Brandenburg von 2000-2002 bei insgesamt 45 % (11). Wichtiges Kriterium und in der S3-Leitlinie (11) vorgeschrieben ist auch die Anzahl der zu resezierenden bzw. zu untersuchenden Lymphknoten. Die Qualitätskriterien schreiben bei Tumorresektion ohne neoadjuvante Therapie zu 95 % eine Mindestanzahl von 12 Lymphknoten vor (5). Die vorliegende Analyse zeigt, dass dieses Qualitätskriterium im Klinikum Bad Saarow im Jahr 1996 nicht erreicht wurde. Nur bei 37,5 % der Kolon- und 52,6 % der Rektumkarzinomoperationen wurden genügend Lymphknoten mit reseziert. Im Verlauf der untersuchten Jahre ist allerdings ein positiver Trend ersichtlich, so dass im Jahr 2000 bei 80,4 % (Kolon) und 90,9 % (Rektum) der Operationen genügend Lymphknoten ektomiert und untersucht wurden. Somit ist das Qualitätskriterium von 95 % noch nicht ganz erreicht, aber die Differenz schon stark vermindert. Voraussetzung, um dieses Kriterium zu erfüllen, ist neben der Qualität der pathologischen Untersuchung auch die Qualität der chirurgischen Versorgung.

ASCO-Präsidentin Tempero wies darauf hin, dass dem Pathologen eine besonders wichtige Aufgabe zukomme, denn auf der genauen Beurteilung aller Lymphknoten gründe sich ja die Einteilung des Stadiums und damit die Entscheidung für oder gegen eine Therapie (36). Die Ergebnisse sprechen dafür, dass sich die Qualität sowohl in der chirurgischen als auch in der histo-pathologischen Diagnostik im untersuchten Zeitraum verbessert hat. Für das Land Brandenburg stehen für den untersuchten Zeitraum leider keine Vergleichsdaten zur Verfügung. Im Jahr 2005

erreichten aber immer noch nur wenige Krankenhäuser die Zielvorgabe. Hierbei muss man auch, neben der chirurgischen Fertigkeit, die Qualität der pathologischen Auswertung beachten. In dem Sachbericht 2006 des TZBB wird deswegen der Lymphknotenstatus auch nach Pathologien getrennt bewertet. Dabei wird deutlich, dass 2005 nur eine pathologische Einrichtung in Brandenburg die o.g. Kriterien der S3-Leitlinie erfüllt (11).

In dem Kollektiv der an kolorektalen Karzinomen erkrankten Patienten/innen der vorliegenden Studie gab es auch Fälle, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen aufwiesen. Insgesamt traten Fernmetastasen bei 24 % der Kolonkarzinome und bei 20 % der Rektumkarzinome auf. Im Land Brandenburg hatten insgesamt ca. 20 % der kolorektalen Karzinome schon Fernmetastasen ausgebildet. Hier wird noch einmal sehr deutlich, dass es für den einzelnen Patienten/in und auch aus gesundheitspolitischer Sicht darauf ankommt, die Anzahl der präinvasiven bzw. geringen Tumorstadien (I u. II) durch geeignete Maßnahmen deutlich zu erhöhen. Nur dadurch können kurative Therapieansätze und eine erhöhte Überlebenszeit realisiert werden.

Ein entscheidender Faktor für die Prognose und Therapie ist auch der histopathologische Differenzierungsgrad. Bei High-Grade-Karzinomen (G3, G4) mit einer 80 %igen Wahrscheinlichkeit der lymphogenen Metastasierung ist die Prognose viel schlechter, als bei den Low-grade-Karzinomen (G1, G2). Im Klinikum Bad Saarow wurden im untersuchten Zeitraum 13,5 % der Kolonkarzinome und 19,8 % der Rektumkarzinome im G3-Stadium entdeckt. Die meisten kolorektalen Karzinome konnten im G2-Stadium diagnostiziert werden. Die Inzidenz der G2-Karzinome ist im Untersuchungszeitraum sogar stetig gestiegen und parallel dazu die Inzidenz der High-grade-Kolonkarzinome gesunken. Die Qualitätskriterien fordern eine Häufigkeit der High-grade-Karzinomen von 17 bis 24 %. Im Vergleich zum Land Brandenburg, das insgesamt einen höheren Anteil G3- und G4-Karzinomen aufweist (11) als in den S3-Leitlinien gefordert, erfüllt das Klinikum Bad Saarow die Anforderungen schon teilweise. Dabei muss beachtet werden, dass die Häufigkeit von Tumoren mit geringer bzw. höherem Differenzierungsgrad, einem niedrigem oder hohem Stadium nicht als Qualitätskriterium der Diagnostik bzw. Therapie im Klinikum Bad Saarow interpretiert werden kann. Die histopathologische Diagnostik beschreibt

lediglich den aktuellen Status der Tumorerkrankung. Es kommt auch hierbei darauf an, Patienten/innen aufzuklären (Primärprävention, Screening), Früherkennung zu optimieren und sektorübergreifend (niedergelassene Ärzte, Krankenhäuser) zu kooperieren. Einen wichtigen Beitrag kann hier das OBTZ als regionales Tumorzentrum (Patienteninformation, Ärztereinbildung) leisten. Ferner wird die Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials auch vom Zuteilungsverhalten der niedergelassenen Ärzte/innen beeinflusst, wodurch weitere Selektionsprozesse begründet sind.

Zur histopathologischen Klassifikation der kolorektalen Karzinome gehören noch weitere prognostische Faktoren, wie die Veneninvasion (V-Klassifikation) (10) und der Lymphgefäßeinbruch (L-Klassifikation) (15) des Tumors. Die S3-Leitlinien fordern, den Nachweis einer extramuralen Veneninvasion bei R0-Resektion von > 15 % (Kolon) bzw. > 20 % (Rektum). Die Dokumentation der Veneninvasion wird landesweit bislang nur unzureichend dokumentiert. Somit können die Daten aus dem Land Brandenburg mit 13,4 % (Rektum) und 11,1 % (Kolon) den Anforderungen noch nicht entsprechen (11). Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass die Dokumentation der L- und V-Klassifikation im Klinikum Bad Saarow schon fast vollständig war. Es fehlen beim Kolon- sowie beim Rektumkarzinom nur 10 % der Angaben. Zum Vergleich: im Jahr 2005 wurden im Land Brandenburg im Durchschnitt zu ca. 60 % keine Angaben zur Veneninvasion gemacht (11). Das Einzugsgebiet des Klinischen Krebsregisters Frankfurt (Oder) liegt dabei mit fast 70 % an vorletzter Stelle. Die Dokumentationsqualität im Klinikum Bad Saarow ist in dieser Hinsicht hoch, zudem die Qualitätskriterien der S3-Leitlinien mit diesen Ergebnissen auch voll erfüllt werden.

Ebenso verhält es sich mit der Klassifikation der Lymphgefäßinvasion, bei der 8 % (Kolon) und 9 % (Rektum) der Angaben fehlen.

Die Prognose des kolorektalen Karzinoms hängt aber nicht nur von der Tumorklassifikation und besonders vom primären Tumorstadium ab, sondern auch von der gewählten Therapie und Radikalität der Operation. Die Indikationsstellung zur chirurgischen Behandlung des kolorektalen Karzinoms erfolgt in erster Linie durch die lokale bzw. systemische Tumorausdehnung (29). Für die einzelnen

Tumorstadien gibt es empfohlene Behandlungsstrategien, die in Studien immer wieder überarbeitet und verbessert werden. Abhängig von der Lokalisation des Karzinoms werden die in der Tabelle 7 dargestellten Operationsverfahren angewendet. Ziel einer chirurgischen Intervention ist immer, eine Tumorfreiheit in Form einer R0-Resektion zu erreichen und somit die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten/innen signifikant zu verlängern (s. hierzu auch Tab. 3) (7) . Im Klinikum Bad Saarow konnte bei den Kolonkarzinomen diese Tumorfreiheit bei 58 % der 205 Operationen erreicht werden. Bei 20 % blieb ein makroskopischer Resttumor meist in Form von Fernmetastasen zurück. Von den 83 operierten Rektumkarzinomen wurde zu 59 % eine R0-Resektion erzielt und zu 17 % eine R2-Klassifikation dokumentiert. Leider ist die Dokumentation der R-Klassifikation noch sehr lückenhaft. In 21 % der Kolon- und 22 % der Rektumkarzinome wurden keine Angaben zum Operationsergebnis gemacht. Die Klassifizierung nach chirurgischer Therapie kann nur in Zusammenwirken von Chirurg und Pathologe erfolgen. Wenn dem Pathologen keine klinische Klassifikation vorliegt, kann auch er keine diesbezüglichen Angaben zum Operationsergebnis machen. Zur Erklärung muss für einen Teil der Fälle herangezogen werden, dass sich zumindest im Land Brandenburg im Zusammenhang mit dem nach Vollständigkeit strebenden Klinischen Krebsregister erst mit Beginn des Jahres 2000 die Forderung etablierte, im Sinne einer umfassenden Tumornachsorge regelmäßig Angaben zum R-Stadium nach onkochirurgischen Eingriffen zu erhalten. Vorher war, konform mit der UICC-Klassifikation, die Angabe einer L- bzw. V-Kategorie als fakultativer Deskriptor aufzufassen.

Viele Studien beschäftigen sich mit den chirurgischen Techniken, um die Überlebensraten immer noch zu verlängern und die Erhaltung der Lebensqualität zu optimieren. Eine neuere Therapieoption stellt zum Beispiel die Laparoskopie als Alternative zur konventionellen chirurgischen Therapie dar. In unizentrischen randomisierten Studien konnte schon ein signifikant längeres tumorbedingtes Überleben der laparoskopisch versus konventionell operierten Patienten (21 % vs. 9 %) bei nicht-metastasierten Kolonkarzinomen im Stadium III gezeigt werden (37).

Beim Rektumkarzinom steht zurzeit die mesorektale Resektion zur Diskussion. In einer Qualitätssicherungsstudie (38) wurden Daten von 16.983 Patienten/innen

ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit einer totalen mesorektalen Exzision (TME) eine 5-Jahres-Lokalrezidivrate von 12,8 %, Patienten/innen ohne TME von 24,1 % haben. Somit ist eine TME prognostisch günstiger als die konventionelle chirurgische Therapie. Auch kolorektale Arbeitsgruppen in Schweden und den Niederlanden haben gezeigt, dass der TME eine zentrale Rolle hinsichtlich der Lokalrezidivraten zukommt (39, 40). Sie gilt als Standardverfahren in der aktuellen Chirurgie des Rektumkarzinoms (39), wird aber flächendeckend noch zu wenig eingesetzt (38).

Die vollständige Resektion eines Kolonkarzinoms kann eine kurative Therapie darstellen. Allerdings können nach alleiniger chirurgischer Therapie mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 15 % (Stadium I) bis ca. 90 % (T+ N2) Fernmetastasen und auch Lokalrezidive auftreten (41). Eine weiterführende Therapie in Form einer Chemo- und/oder Strahlentherapie kann die Überlebenszeit signifikant beeinflussen (41).

Nachdem Anfang der 90er Jahre mehrere Studien einen Überlebensvorteil durch eine palliative 5-FU-Chemotherapie zeigten, galt die 5-FU-Monotherapie mit Folinsäure (FS) als Bolus-Regime (MAYO-Schema, s. Tabelle 9) über Jahre als Therapiestandard bei Patienten/innen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (4). Dieses Schema führte bei Patienten/innen mit einem Kolonkarzinom im Stadium III zu einer ca. 10 % höheren 5-JÜR (41).

Mit Oxaliplatin und Irinotecan stehen für die Behandlung von KRK zwei neuere Substanzen mit signifikanter Effektivität zur Verfügung (4).

Die internationale MOSAIC-Studie mit 2.246 Patienten mit komplett reseziertem Kolonkarzinom im Stadium II und III ist vielversprechend. Durch die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin zur Standardtherapie (FOLFOX4-Protokoll) wurde das krankheitsfreie Überleben nach drei Jahren in der Gesamtgruppe um 5 % gesteigert. Das relative Rezidivrisiko wurde um 25 % reduziert. Bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen (Stadium III) betrug die Verbesserung des tumorfreien Überlebens sogar 7,2 % (41, 42). Durch die NSAB-Studie C-07 konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Angesichts dieser guten Übereinstimmung ist die Therapie nach dem FOLFOX-Schema konsequenterweise mittlerweile der sog. Goldstandard in der

adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms (42). Auch dem Chemotherapeutikum Irinotecan in Kombination mit FU/FS wurde durch die PETACC-3-Studie ein Potenzial zur Optimierung der Therapie gastrointestinaler Karzinome im Stadium II und III bestätigt (42, 43).

Diese neuen Chemotherapievarianten waren im Zeitraum der eigenen Untersuchung noch nicht etabliert und brauchen daher nicht berücksichtigt werden.

Im Klinikum Bad Saarow wurden im untersuchten Zeitraum 109 Patienten/innen mit KRK postoperativ mit einer Chemotherapie behandelt, die auf der Standard-FU/FS-Therapie basiert geführt worden sind. Nach den S3-Leitlinien wird eine adjuvante Chemotherapie bei kolorektalen Karzinomen im Stadium III gefordert. Dieses Kriterium konnte im Klinikum Bad Saarow noch nicht erfüllt werden, denn nur 67,9 % der Patienten/innen mit Kolon- und 93,7 % mit Rektumkarzinom wurden mit einer adjuvanten Chemotherapie weiterbehandelt.

Im untersuchten Zeitraum ist erkennbar, dass sich der Anteil der adjuvanten Therapien bei den Rektumkarzinomen von 1996 (31,6 %) bis 2000 (50 %) gesteigert hat. Bei den Kolonkarzinomen hingegen ist der Anteil von 64 % (1996) auf 41,3 % (2000) gesunken.

Neben der Chemotherapie wurde im Klinikum Bad Saarow in den letzten 3 Untersuchungsjahren auch die adjuvante Immuntherapie bei kolorektalen Karzinomen angewendet, d. h. bei Tumoren mit geringem Stadium (T1, T2) in 38,8 % der Fälle eingesetzt. Die Immuntherapie stellt nach neuen Ergebnissen eine gute und erfolgreiche Alternative zur konventionellen Chemotherapie dar (43).

Das Ziel der Antikörpertherapie ist die sog. „minimal residual disease“, d. h., die Antikörper sollen die Absiedlung der doch immer noch nach einer R0-Resektion verbleibenden Tumorzellen im Organismus verhindern und somit die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von späteren Metastasen mindern (44). Seit Juni 2004 ist der monoklonale Antikörper Cetuximab in Kombination mit Irinotecan zur Behandlung bei metastasierten kolorektalen Karzinomen europaweit zugelassen (43).

Der monoklonale Antikörper Bevacizumab wurde Anfang 2005 europaweit für die First-line-Therapie des metastasierten KRK in Kombination mit intravenösem 5-FU/FS mit oder ohne Irinotecan zugelassen. Der Antikörper unterstützt die Wirkung der Chemotherapie, so dass mehr Patienten auf die Chemotherapie ansprechen und dann auch länger überleben. Erstmals wurde eine progressionsfreie Überlebenszeit von fast 10 Monaten erreicht (43).

Da der Untersuchungszeitraum mit dem Jahr 2000 endet, wurden diese neuen Studien in der Therapie von kolorektalen Karzinomen im Klinikum Bad Saarow noch nicht berücksichtigt. Der bei der Immuntherapie verwendete Wirkstoff ist Panorex, welcher 1994 als Monotherapie zugelassen worden ist. Im Jahr 2000 wurde der Vertrieb aber wieder eingestellt, da in einer internationalen Phase-III-Studie eine Überlegenheit der Wirkung des 5-FU/FS-Regimes festgestellt wurde (45).

Neben der adjuvanten Chemotherapie erhielten im untersuchten Patientenkollektiv 43,2 % der Patienten/innen eine adjuvante Radiochemotherapie. Bei fortgeschrittenen Rektumkarzinomen (pT3 + pT4) führt die adjuvante Radiochemotherapie hinsichtlich der Lokalrezidivrate und des Gesamtüberlebens zu günstigeren Resultaten im Vergleich zur alleinigen Operation und zur postoperativen Strahlentherapie (40).

Die Frage, ob eine generelle Ausweitung der adjuvanten Therapie auf das Stadium II sinnvoll ist, brachte auch durch die QUASAR-Studie mit randomisierten 3238 Patienten keine eindeutigen Ergebnisse. Deshalb wird die Diskussion um die adjuvante Therapie im Stadium II noch weitergehen (36).

Dass eine adjuvante Therapie das Überleben verlängern kann, ist durch viele Studien bewiesen. Nun stellt sich die Frage, ob auch eine neoadjuvante Therapie signifikante Vorteile für die Patienten/innen im Hinblick auf Überleben und Lebensqualität hat.

Beim Kolonkarzinom wurde ein signifikanter Vorteil der neoadjuvanten Therapie noch nicht bewiesen (19). Auch im eigenen Untersuchungsmaterial war nur in 2 Fällen eine neoadjuvante Therapie vorgenommen worden.



Die Frage nach einer neoadjuvanten Therapie stellt sich besonders beim Rektumkarzinom. Nach Ergebnissen der deutschen prospektiv randomisierten Multicenterstudie (DKG-Protokoll CAO/ARO/AIO 94) ließen sich signifikante Vorteile bei weiter fortgeschrittenen Rektumkarzinomen (T3, T4 und/oder N+) durch die neoadjuvante Radiochemotherapie in der konventionellen Langzeitapplikation nachweisen. Im neoadjuvanten Arm konnte im Rahmen der Studie eine Senkung der Lokalrezidivraten von 12 % auf 6 % im Vergleich zur adjuvanten postoperativen Radiochemotherapie beobachtet werden (39, 40). Nachteil der Neoadjuvanz ist die Ungenauigkeit der klinischen Stadieneinteilung mit der Gefahr einer Übertherapie (40) sowie die Verzögerung des potenziell kurativen Eingriffs mit Auftreten von Tumorkomplikationen bei Versagen der neoadjuvanten Therapie. Zudem wurden in Studien vermehrte postoperative Komplikationen bei Patienten/innen mit neoadjuvanter Therapie beobachtet (49). Trotzdem sollten T4-Tumoren immer mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt werden. Patienten mit cT3, T1-3 N+-Tumoren benötigen eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von der Operation mit oder ohne anschließender Chemotherapie (46).

Obwohl in den S3-Leitlinien ein Anteil der neoadjuvanten Therapie von > 90 % bei T4-Tumoren im Rektum vorgeschrieben ist, erreicht das Klinikum Bad Saarow mit nur 6,6 % dieses Kriterium im Untersuchungszeitraum noch lange nicht. Die Daten für das Land Brandenburg (11) weisen aus, dass auch in den anderen Behandlungseinrichtungen des Landes im Jahr 2000 nur 4,1 % der Rektumkarzinome im Stadium IV neoadjuvant behandelt wurden. Das Qualitätskriterium einer neoadjuvanten Therapie bei T4-Rektumkarzinomen wurde erst 1999 in den Leitlinien empfohlen und die Bedeutung dieser Empfehlung in den folgenden Jahren anhand mehrerer Studienergebnisse nachgewiesen. Da das eigene Untersuchungsmaterial der vorliegenden Analyse im Jahr 1996 beginnt, blieb diese Behandlungsoption während des gesamten Untersuchungszeitraumes überwiegend unbeachtet.

Um zu der Rezidiv- und Überlebensrate aus dem untersuchten Material eine Aussage zu machen, war die Dokumentation des Follow up zu lückenhaft. Es konnten insgesamt 28 dokumentierte Rezidive in die Auswertung mit einfließen. Die

rezidivfreie Überlebenszeit zeigte hierbei eine dokumentierte Spanne von 2 bis 60 Monaten, wobei über 50 % der Rezidive schon in den ersten 12 Monaten auftraten.

Patienten/innen, die an einem kolorektalen Karzinom erkrankt und behandelt worden sind, sollten in eigenem Interesse nach dem Ende der Therapie regelmäßig den Arzt aufsuchen, um eventuelle Rezidive oder Metastasen so früh wie möglich zu entdecken.

Die Anwendung standardisierter Nachsorgeschemata (s. Tab. 11), wie sie in Deutschland von den Landesärztekammern empfohlen werden und in anderen westlichen Ländern z. T. mit weniger verbindlichem Charakter zur Anwendung kommen, sind in den vergangenen Jahren zunehmend hinsichtlich ihrer Wirksamkeit hinterfragt worden. In verschiedenen Studien wurde zunächst die Validität einzelner diagnostischer Komponenten der Nachsorge geprüft (3). Die Nachsorgeempfehlungen des OBTZ entsprechen den o.g. Empfehlungen der ISTO-Leitlinien 2004. Die Nachsorge beginnt in der Regel 6 Monate postoperativ und bei nicht kompletter präoperativer Koloskopie nach 3 Monaten postoperativ.

Bei Patienten/innen mit geringem Risiko (Stadium I) und der damit verbundenen günstigen Prognose ist durch regelmäßige Nachuntersuchungen kaum ein prognostischer Gewinn zu erwarten. Die Nachsorge erscheint mit durchschnittlich nur 1% verbessertem Überleben im Gesamtkollektiv der nachgesorgten Patienten/innen mit kolorektalem Karzinom im Stadium I nicht sehr effektiv. Daten aus 267 Publikationen zu diesem Thema wurden in einer Metaanalyse ausgewertet. Um einen Patienten mit kolorektalem Karzinom ein Langzeitüberleben zu ermöglichen, wurden 360 positive Nachsorgetests und 11 Zweitoperationen benötigt. Die übrigen 359 Nachsorgemaßnahmen und 10 Operationen waren entweder ohne therapeutischen Gewinn oder mit negativen Auswirkungen verbunden (5). Etwa 89 % der Patienten/innen mit einem Rezidiv profitieren nicht von den Maßnahmen der Nachsorge (3). Somit ist nach den Leitlinien für Patienten/innen mit kolorektalem Karzinom im Stadium I eine Nachsorge nicht unbedingt zu empfehlen, hingegen bei kolorektalen Karzinomen im Stadium II u. III nach R0-Resektion regelmäßig indiziert (3). Diese Patienten/innen bedürfen einer lebenslangen koloskopische Nachkontrolle (9).

Dass die Dokumentation der Nachsorge im Klinikum Bad Saarow so lückenhaft war, liegt insbesondere daran, dass das Krankenhaus einen überregionalen Einzugsbereich hat und viele Patienten/innen nach dem Klinikaufenthalt wieder von niedergelassenen Ärzten an ihrem unmittelbaren Wohnort weiterversorgt werden. Außerdem entscheiden sich die Patienten/innen selbst, ob sie zur Nachsorge gehen möchten oder nicht. Die Ärzte können nur Empfehlungen aussprechen. Andere wiederum suchen für die Nachsorge ihren Hausarzt auf, so dass die Daten dem Krankenhaus nicht mehr zur Verfügung stehen.

Die Therapie des kolorektalen Karzinoms setzt eine effiziente interdisziplinäre Kooperation voraus. Die tragenden Partner sind hierbei die onkologische Chirurgie, internistische Onkologie und Strahlentherapie unter Wegweisung durch die Pathologie („Pathologie als Lotse der Therapie“). Das gemeinschaftliche Konzept, besonders die an Richtlinien und Standards orientierte individuelle Strategie und Verfahrenswahl, ist abhängig von der Qualität der einzelnen Faktoren und der persönlichen Fähigkeit der jeweiligen Beteiligten. Neben der ärztlichen Erfahrung spielen bei der Entscheidungsfindung Tumorstadium und Vollständigkeit der operativen Tumorentfernung zentrale Rollen. In diesem Punkt basiert die Gesamtqualität des gemeinschaftlichen Therapiekonzepts auf einer Interaktion von operierendem Chirurg und qualitätsorientierter Umsetzung in Bezug auf Dignität, Stadium und R-Klassifikation (47).

Weiterhin ist zu klären, inwieweit die für den Einzelfall notwendige Behandlungsmodalität und apparative Ausstattung in der (jeweiligen) medizinischen Einrichtung vorhanden ist und dem Therapiekonzept förderlich sein kann. Falls diese qualitativen Voraussetzungen nicht gegeben sind, sollten die Patienten/innen in entsprechende Zentren überwiesen werden, um ihnen alle Therapiechancen zu ermöglichen (2).

Wenn man die erst im Jahre 1999 publizierten und 2004 noch einmal überarbeiteten Kriterien der S3-Leitlinien rückwirkend zur Bewertung der im Zeitraum von 1996 bis 2000 im Klinikum Bad Saarow behandelten Patienten/innen mit kolorektalem Karzinom heranzieht, ergibt sich folgende zusammenfassende Beurteilung.

Mehrere Kriterien wurden bereits erfüllt, wie der diagnostizierte Anteil an High-grade-Karzinomen. Zudem war die histopathologische Dokumentation im Klinikum Bad Saarow im Vergleich zum Land Brandenburg sehr ausführlich.

Lücken gab es noch in der Präparation bzw. Auswertung regionärer Lymphknoten und die von den S3-Leitlinien geforderte Anzahl von R0-Resektionen konnten nicht erfüllt werden. Über den Untersuchungszeitraum war aber eine zunehmende Annäherung an diese Kriterien erkennbar, so dass davon auszugehen ist, dass eine aktuelle Analyse eine Erfüllung ergeben müsste.

Außerdem steht dem HELIOS Klinikum Bad Saarow die Zertifizierung als Darmzentrum bevor. Diese Zertifizierung ermöglicht eine Qualitätsoptimierung und die Sicherung dieser durch ein übergeordnetes Qualitätsmanagement. Den Patienten/innen kann somit eine individuelle optimierte Therapie gewährleistet und die Letalität verringert werden. Die fachlichen Anforderungen an Darmzentren wurden von der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (48) formuliert. Voraussetzungen sind, neben regelmäßigen interdisziplinären Tumorkonferenzen, u. a. eine Mindestanzahl von 50 primär diagnostizierten und operierten kolorektalen Karzinomen jährlich sowie die Erfüllung der S3-Leitlinien bei der Therapie und histopathologischen Auswertung.

Zwei wichtige Hauptfaktoren für die optimale Therapie des kolorektalen Karzinoms sind die gezielte Früherkennung und interdisziplinärer Zusammenarbeit, aber nur mit der Sicherung und Kontrolle der Qualität können geringere Inzidenzraten, verlängerte Überlebenszeiten und sinkende Mortalitätsraten anhaltend erreicht werden.

## 6. Zusammenfassung

Die hohe Inzidenz des kolorektalen Karzinoms und seiner hohen Mortalitätsrate von 21 bei Männern und 14,5 bei Frauen (34) stellen eine Herausforderung für das Gesundheitswesen dar. Steigende Inzidenz und komplexe Behandlungsmöglichkeiten erfordern immer mehr individuelle Lösungen unter enger Kooperation der Fachärzte. Um das Bestmögliche für die Optimierung der Therapie im Sinne der Patienten/innen zu tun, müssen die Ergebnisse der Behandlungen ständig kontrolliert und qualitativ bewertet werden.

Das Ziel muss weiterhin sein, die Erkrankung in einem möglichst frühen Stadium zu erkennen und so den Patienten/innen bessere Heilungschancen zu gewährleisten.

In der vorliegenden retrospektiven Analyse der registrierten Fälle von kolorektalen Karzinomen im Klinikum Bad Saarow wurden im Untersuchungszeitraum von 1996 bis Ende 2000 insgesamt 401 Patienten/innen analysiert. Das ergibt im Erfassungszeitraum im Durchschnitt jedes Jahr ca. 57,2 Fälle von Kolonkarzinomen und ca. 23,3 Fälle von Rektumkarzinomen.

Für die weitere wissenschaftliche Auswertung der histopathologischen Kriterien, wie Tumorklassifikation und Grading sowie der Behandlung der Patienten/innen begrenzte sich das Kollektiv auf die Patienten/innen, die auch im Klinikum behandelt worden sind und die somit vollständig dokumentierte Krankenakten besitzen.

Eingeschlossen in die Studie waren alle Patienten/innen, die im Klinikum Bad Saarow ihre Primärdiagnostik und Primärtherapie erhalten haben.

Die Altersspanne erstreckte sich von 26 bis 93 Jahren. Es ergibt sich ein Altersgipfel bei den Frauen von 70 bis 74 Jahren beim Kolon- sowie beim Rektumkarzinom. Der Altersgipfel der Männer liegt bei den Kolonkarzinomen zwischen 65 und 69 Jahren und bei den Rektumkarzinomen zwischen 55 bis 59 Jahren.

Die meisten der Kolon- (38 %) und Rektumkarzinome (37 %) wurden im Stadium III entdeckt. Im Verlauf der Untersuchungsjahre war kein signifikanter Trend zur vermehrten Früherkennung ersichtlich.

Von 1996 bis 2000 stieg die Inzidenz der Rektumkarzinome im G2-Stadium von 68,4 % auf 81,8 % und bei den Kolonkarzinomen von 72,5 % auf 84,8 %. Parallel dazu fiel der Anteil der G3-Karzinome bei Kolonkarzinomen von 35,1 % (1997) auf 4,3 % (2000). Das prognostisch günstige G1-Stadium blieb über die Jahre konstant.

Im untersuchten Zeitraum konnte die Anzahl von mindestens geforderten 12 untersuchten Lymphknoten von 37,5 % auf 80,4 % gesteigert werden.

Bei den Rektumkarzinomen stieg der Anteil von 52,6 % (1996) auf 90,9 % (2000).

Den Qualitätskriterien von > 95 % genügen diese Zahlen noch nicht.

Die histopathologische Untersuchung und Dokumentation der Veneninvasion kolorektaler Karzinome befand sich im Untersuchungszeitraum auf einem hohen Standard und konnte die Qualitätskriterien voll erfüllen.

Die Rate der adjuvanten Therapie ist bei den Kolonkarzinomen von 64 % auf 41,3 % gefallen, die der Rektumkarzinomen von 31,6 % auf 50 % gestiegen.

Seit 1998 wurde die Immuntherapie in 38,8 % der Fälle als adjuvante Therapie bei den T1- und T2-Tumoren angewandt.

Die Radiochemotherapie übernimmt beim Rektumkarzinom einen Anteil an der adjuvanten Therapie von 44 %.

Die neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms im Stadium IV wurde nur in 6,6 % der Fälle durchgeführt und entspricht nicht den Forderungen der S3-Leitlinie von > 90 %.

Von 293 untersuchten Patienten/innen entwickelten 28 ein Lokalrezidiv im Beobachtungszeitraum vom 01.01.1996 bis 31.12.2005. Es besteht ein mittleres rezidivfreies Überleben von 17 Monaten. Das kürzeste krankheitsfreie Intervall betrug 2 Monate, das längste Intervall 60 Monate.

Um zu beurteilen, ob das Klinikum Bad Saarow nach dem gewählten Untersuchungszeitraum (1996-2000) hinsichtlich der Qualität der histopathologischen Untersuchung und der therapeutischen Versorgung der Patienten/innen mit kolorektalen Karzinom die geforderten Kriterien der S3-Leitlinie erfüllt, müssten weiterführende Untersuchungen der Folgejahre vorgenommen werden. Dazu kann die vorliegende Arbeit als Beschreibung der Ausgangssituation wertvolle Informationen liefern.

Insgesamt sind die von der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. entwickelten und 1999 publizierten S3-Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der kolorektalen Karzinome in den untersuchten Jahren von 1996 bis 2000 noch nicht ganz erfüllt. Allerdings wurde die vorliegende Untersuchung unter der theoretischen Annahme durchgeführt, dass die erstmals 1999 publizierten Qualitätskriterien der S3-Leitlinie bereits zu Beginn des Untersuchungszeitraums (1996) Gültigkeit besaßen. Besonders in der Behandlung müsste noch eine qualitative Entwicklung erfolgen, um optimale Ergebnisse für die Patienten/innen zu erreichen. Die Qualität der histopathologischen Untersuchung und Dokumentation war im Untersuchungszeitraum schon sehr hoch und lag teilweise sogar über dem Landesdurchschnitt.

## 7. Schlussfolgerung

Mit 875.000 Neuerkrankungen und 555.000 Todesfällen (6) weltweit ist das kolorektale Karzinom eine der häufigsten Erkrankungen der gegenwärtigen Menschheit. Diese Zahlen machen deutlich, wie wichtig es ist, diagnostisch und therapeutisch einen hohen qualitativen Standard zu erreichen, um das Überleben der Patienten/innen zu verbessern.

Die erarbeiteten Ergebnisse zeigen, dass im Klinikum Bad Saarow von 1996 bis 2000 die histopathologische Diagnostik und therapeutische Versorgung noch nicht ganz den nunmehr in den S3-Leitlinien formulierten Qualitätskriterien entsprach, aber ein positiver Trend schon zu erkennen ist. Besonders im Bereich der Früherkennung muss noch mehr getan werden. Für signifikante Aussagen zu der Inzidenz von Lokalrezidiven und der Letalität müssen weitere Langzeitbeobachtungen, z. B. durch eine lückenlose und sektorübergreifende onkologische Nachsorgebetreuung erfolgen.

Um das Qualitätsziel zu erreichen, sind aber auch externe Faktoren maßgeblich beteiligt, wie die Zuweisung durch niedergelassene Ärzte und die Patienten/innen-Compliance. Die Bevölkerung sollte noch mehr über das Thema der Darmkrebsfrüherkennung aufgeklärt und sensibilisiert werden, damit die angebotenen Untersuchungen noch mehr Resonanz erhalten.

Um eine im gesamten Land Brandenburg gleichermaßen hochqualifizierte histopathologische Diagnostik von KRK zu erzielen, wäre ferner ein einheitliches Vorgehen in Diagnostik und Dokumentation seitens aller Pathologen zu empfehlen. Hierzu sollte eine engere Kooperation der bereits bestehenden Qualitätszirkel (Krankenhauspathologie, niedergelassene Pathologen), ggf. mit Moderation durch die Arbeitsgruppe „Kolorektales Karzinom“ der Qualitätskonferenz Onkologie bzw. des Tumorzentrums Land Brandenburg e. V. erfolgen.



Für die geplante Zertifizierung eines Darmzentrums ist ein Zusammenspiel von interdisziplinärer Kooperation, ständiger Qualifikation und Evaluation unumgänglich. Die schon veranlasste Gründung eines Darmzentrums im HELIOS Klinikum Bad Saarow im Mai 2007 zeigt, dass eine Qualitätsentwicklung und –sicherung in den letzten Jahren bereits stattgefunden hat. Es wäre interessant, in weiterführenden Studien diese Entwicklungen auszuwerten und insbesondere zu untersuchen, welcher Übereinstimmungsgrad in der Diagnostik und Therapie kolorektaler Karzinome am Klinikum Bad Saarow mit der im Jahre 2004 überarbeiteten Form der S3-Leitlinie erzielt werden konnte.

## 8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- 1 Becker N, Brenner H, Klug SJ, Schilling FH, Spix C (2006) Beiträge der Epidemiologie zur Krebsfrüherkennung. *Onkologie* 12: 1136-1145.
- 2 Schlag PM (2002) Kolorektales Karzinom, Teil 1: Chirurgie. *Onkologie Suppl* 1: S6-S8
- 3 Schölmerich J, Schmiegel W (2001) Leitfaden kolorektales Karzinom – Prophylaxe, Diagnostik, Therapie. UNI-MED, Bremen, London, Boston.
- 4 Oechsle K, Schuch G, Bokemeyer C (2006) Studien zum Kolorektalkarzinom. *Onkologie* 12: 345-349.
- 5 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 021/007. Entwicklungsstufe: 3+IDA. [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de)
- 6 Köhne CH, Harstrick A (2001) Aktuelle Therapie des kolorektalen Karzinoms UNI-MED, Bremen.
- 7 Baldus S E (2003) Klinisch-pathologische und molekulare Prognosefaktoren kolorektaler Karzinome. *Pathologie* 24: 49-60
- 8 Liebeskind U, Slisow, Schlag PM, Rödel C, Sauer R, Köhne CH, Grothey A (2002) Kolorektales Karzinom. In: Höffken K, Kolb G, Wedding U (Hrsg.) *Geriatrische Onkologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York S.607 – S. 633
- 9 Oertli D, Harder F (2001) Kolonkarzinom. Siewert JR, Harder F, Rothmund M (Hrsg.) *Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie*. Springer Berlin Heidelberg New York S. 629 – S. 657

- 10 Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete, aktualisierte Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). Berlin, 2008
- 11 Kurbjuhn H, Marquaß S (2006) Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, Sachbericht Onkologie, Tumorzentrum Land Brandenburg e. V. und Qualitätskonferenz Onkologie
- 12 Kurbjuhn H (2000) Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, Sachbericht Onkologie, Tumorzentrum Land Brandenburg e. V. und Qualitätskonferenz Onkologie
- 13 Erbar P (2000) Onkologie – Pathophysiologie, Klinik und Therapie maligner Tumoren. Schattauer, Stuttgart New York S.338 – S. 353
- 14 Stevens A, Lowe J (1997) Pathologie. Ullstein-Mosby, Berlin, Wiesbaden
- 15 Brüwer M, Schürmann G, Senninger N (1999) Kolorektales Karzinom bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Onkologie 5: 929-932
- 16 Jungck M, Friedl W, Propping P (1999) Die genetischen Grundlagen erblicher Tumorkrankheiten des Menschen. Onkologie 5: 855-866
- 17 Rüschoff J, Roggendorf B et al. (2004) Molekularpathologische Diagnostik beim erblichen Dickdarmkarzinom. Pathologie 25: 178-192
- 18 Schalhorn A, Kolligs F, Tympner C et al. (2006) Kolonkarzinom. Sendler A (Hrsg.) Manual: Gastrointestinale Tumoren. Tumorzentrum München. Zuckschwerdt, München Wien New York  
<http://tzm.web.med.uni-muenchen.de>
- 19 Tumorzentrum Heidelberg/ Mannheim (1999) Das Kolonkarzinom: Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge  
[http://www.tumorzentrum-hdma.de/tr31.htm#INH\\_I](http://www.tumorzentrum-hdma.de/tr31.htm#INH_I)

- 20 Kreis ME, Siebeck M, Adam M et al. (2006) Rektumkarzinom. Sendler A (Hrsg.) Manual: Gastrointestinale Tumoren. Tumorzentrum München. Zuckschwerdt, München Wien New York  
<http://tzm.web.med.uni-muenchen.de>
- 21 Rupp KD, Senninger N (2003) Simultane oder zweizeitige Resektion von synchronen Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom. Onkologie 9: 1017-1019.
- 22 Küchenmeister U, Klautke G, Fietkau R (2007) Einfluss von Alter und Geschlecht auf Überleben, Rezidivrate und Therapietoxizität bei kombinierter Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms der UICC-Stadien II und III. Strahlender Onkologie 183 (Sondernr 1): 110
- 23 Metzger J, Harder F, v. Flüe M (2001) Rektumkarzinom. Siewert JR, Harder F, Rothmund M (Hrsg.) Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie Springer, Berlin Heidelberg New York S. 659 – S. 684
- 24 Jauch KW, Iesalnieks I, Kreis ME, Fürst A (2005) Prätherapeutische Diagnostik und operative Therapiestrategien beim Rektumkarzinom. Onkologie 11: 814-821.
- 25 Jehle EC, Bokemeyer C, Brand E, Budach W, Buntrock M et al. (2003) Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom. Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen, Universitätsklinikum Tübingen
- 26 Tumorzentrum Heidelberg/ Mannheim (1999) Das Rektumkarzinom: Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge.  
[http://www.tumorzentrum-hdma.de/tr31.htm#INH\\_I](http://www.tumorzentrum-hdma.de/tr31.htm#INH_I)
- 27 Nürnberg D, Löschner C, Uebach (2005) Empfehlungen zur Nachsorge von Patienten mit onkologischen Erkrankungen. Tumorzentrum Land Brandenburg

- 28 Wittekind C, Wagner G (1997) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin Heidelberg New York
- 29 Schlag PM, Getschel S, Moesta T, Ulmer C, Benhidjeb T, Slisow W (2002) Aspekte operativer Therapie gastrointestinaler Karzinome beim alten Patienten. *Onkologie* 8: 167-172.
- 30 Pox C, Schmiegel W (2003) Kolonkarzinom, Screening und Frühdiagnostik. *Onkologie* 9: 819-826.
- 31 Hunt S, Junker A. (2002) 25. Deutscher Krebskongress, Berlin 10.-14. März 2002. *Onkologie* 8: 625-634.
- 32 Madel JS, Church TR, Bond JH et al (2000). The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 343:1603-1607.
- 33 Bischoff SC (2002) Kolorektales Karzinom – der Einfluss der Ernährung. *Onkologie* 8: 271-276.
- 34 Rijcken E, Tübergen D, Senninger N (2002) Totale Koloskopie als Screening-Methode für kolorektale Karzinome. *Onkologie* 8: 622-623.
- 35 Keller R, Bruch H-P, Czymek R (2008) Kolonkarzinom. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 6 S. 407-430
- 36 Junker A (2005) Aktuelle Behandlungsoptionen bei gastrointestinalen Tumoren. 5. Internationale Konferenz Essen. *Onkologie* 11: 315-319.
- 37 Lustig B, Köhler J, Gebhardt C (2003) Laparoskopische versus offene Kolonresektion zur Behandlung nichtmetastasierter Kolonkarzinome. *Onkologie* 9: 307-308.
- 38 Lippert H, Gastinger I (2006) Versorgung von Patienten mit Rektumkarzinomen in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt* A2704-A2709

- 39 Göhl J, Dörfer J, Hohenberger W, Merkel S (2007) Bedeutung der TME im operativen Therapiekonzept des Rektumkarzinoms. *Onkologe* 13: 365-374.
- 40 Herbolsheimer M (2005) Präoperative versus postoperative Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom. *Onkologe* 11: 591-592.
- 41 Folprecht G, Köhne CH (2003) Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms. *Onkologe* 9: 840-846.
- 42 Arnold D, Stein A (2007) Adjuvante Therapie bei Patienten mit Kolonkarzinom. Bokemeyer C (Hrsg.) *Das kolorektale Karzinom – Grundlagen, Prävention und moderne Therapiekonzepte*. *Socio-medico* S. 135 – S.1737
- 43 Köhne CH (2007) Palliative Therapie von Patienten mit metastasierte, Kolorektalkarzinom. Bokemeyer C (Hrsg.) *Das kolorektale Karzinom – Grundlagen, Prävention und moderne Therapiekonzepte*. *Socio-medico* S. 135 – S.1737
- 44 Meyer D, Illert B, Timmermann W, Thiede A, Waaga-Gasser AM (2005) Immuntherapie gastrointestinaler Tumoren. *Onkologe* 11: 518-529.
- 45 VertriebsEinstellung (2000) *Deutsches Ärzteblatt* 97 A-2183/B-1776/C-1642.
- 46 Bölke E, Wettstein M, Budach W (2005) Neoadjuvante und adjuvante Radio- und Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom. *Onkologe* 11: 822-831.
- 47 Altendorf-Hofmann A, Schulze E, Katenkamp D, Scheele J, Hermanek P (2003) Interdisziplinäre Zusammenarbeit als Voraussetzung einer exakten Tumordokumentation. *Chirurg* 375-380.
- 48 Deutsche Krebsgesellschaft e. V.. Erhebungsbogen für Darmzentren, Fassung vom 23.01.2006.

- 49 Ridwelski K (2004) Adjuvante Therapie und Komplikationen. Köckerling F, Gastinger I, Lippert H (Hrsg.) Komplikationen in der Kolorektalen Chirurgie – Vermeidung und Beherrschung. Science med, Hannover S. 329 – S. 335
- 50 Schalhorn A, Heinemann V (2004) Medikamentöse Therapie bei kolorektalen Karzinomen: Nebenwirkungen und Supportivtherapie. Bokemeyer C (Hrsg.) Das kolorektale Karzinom – Grundlagen, Prävention und moderne Therapiekonzepte. Socio-medico S. 261 – S. 292
- 51 Gabbert HE (2008) K-ras: Ein wichtiger neuer Biomarker für die EGFR-Antikörper-Therapie metastasierter kolorektaler Karzinome. FORUM 2 23[2]: 44-45

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Lokalisationen und Häufigkeiten kolorektaler Karzinome (18, 19) .....	13
Tabelle 2:	Histopathologische Klassifikation der Kolonkarzinome (18) .....	14
Tabelle 3:	5-JÜR für Kolorektale Karzinome nach TNM Stadien nach R0- Resektion (7).....	18
Tabelle 4:	Screeninguntersuchungen (empfohlen von der American Cancer Society 2000) (9) .....	19
Tabelle 5:	Amsterdam-Kriterien zur Diagnose des HNPCC (9) .....	20
Tabelle 6:	Stadieneinteilung nach Mason (3) (24) .....	22
Tabelle 7:	Operationsverfahren bei Kolonkarzinomen (13) (19) .....	25
Tabelle 8:	Operationsverfahren bei Rektumkarzinomen (13).....	26
Tabelle 9:	Standardregime (Mayo-/Wolmark & Petrelli-Schema) für die adju- vante Chemotherapie des Kolonkarzinoms in Stadium III (25)...	27
Tabelle 10:	Verschiedene Schemata für adjuvante Chemotherapien bei Kolonkarzinom (18) .....	28
Tabelle 11:	Modellentwurf eines risikoadaptierten Nachsorgeschemas (3) (5) .....	32
Tabelle 12:	Durchschnittliches Erkrankungsalter nach Geschlecht bei primären Kolonkarzinomerkrankungen 1996-2000 (n=286).....	48
Tabelle 13:	Therapien bei Kolonkarzinomen 1996-2000 (n=207).....	55
Tabelle 14:	Therapie bei Kolonkarzinomen nach klinischen Stadien 1996- 2000 (n=207).....	56
Tabelle 15:	Durchschnittliches Erkrankungsalter nach Geschlecht bei primären Rektumkarzinomerkrankungen 1996-2000 (n=86).....	57
Tabelle 16 :	Therapien bei Rektumkarzinomen 1996-2000 (n=86).....	64
Tabelle 17:	Therapie beim Rektumkarzinom nach klinischen Stadien 1996- 2000 (n=86).....	65
Tabelle 18:	Rezidivfreie Überlebenszeiten kolorektaler Karzinome 1996-2000 (n=293).....	66
Tabelle 19:	Vergleich von Auszügen aus der S3-Leitlinie mit eigenen Ergebnissen .....	67



## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neuerkrankungen nach Diagnosejahr (n=401) .....	46
Abbildung 2: Inzidenz der Kolonkarzinome nach Alter und Geschlecht 1996-2000 (n=207).....	47
Abbildung 3: Lokalisation des primären Kolonkarzinom 1996-2000 (n=207)...	48
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der klinischen Stadien bei Kolonkarzinom 1996-2000 (n=207).....	49
Abbildung 5: Verteilung der Kolonkarzinome nach Tumorgröße 1996-2000 ...	50
Abbildung 6: Anzahl untersuchter Lymphknoten bei Kolonresektion 1996-2000 (n=207).....	51
Abbildung 7: Verteilung der pN-Klassifikation bei Kolonkarzinom 1996-2000 (n=207).....	51
Abbildung 8: Auftreten und Verteilung von Fernmetastasen bei Erstdiagnose von Kolonkarzinomen 1996-2000 (n=207) .....	52
Abbildung 9: Ergebnisse des histopathologischen Grading der Kolonkarzinome 1996-2000 (n=207).....	53
Abbildung 10: Auftreten von Lymphgefäßinvasionen bei primär diagnostizierten Kolonkarzinomen 1996-2000 (n=207).....	54
Abbildung 11: Auftreten von Veneninvasionen bei primär diagnostizierten Kolonkarzinomen 1996-2000 (n=207).....	54
Abbildung 12: R-Klassifikation bei chirurgisch therapierten Kolonkarzinomen 1996-2000 (n=205).....	56
Abbildung 13: Inzidenz von Rektumkarzinomen nach Alter und Geschlecht 1996-2000 (n=86).....	57
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der klinischen Stadien bei Rektumkarzinom 1996-2000 (n=86).....	58
Abbildung 15: Verteilung der Rektumkarzinome nach Tumorgröße .....	59
Abbildung 16: Anzahl untersuchter Lymphknoten beim Rektumkarzinom nach Darmresektion 1996-2000 (n=86).....	60
Abbildung 17: Verteilung der pN-Klassifikation bei Rektumkarzinomen 1996-2000 (n=86).....	60

<b>Abbildung 18: Auftreten und Verteilung von Fernmetastasen (pM) bei Erstdiagnose von Rektumkarzinomen 1996-2000 (n=86).....</b>	<b>61</b>
<b>Abbildung 19: Ergebnisse des histopathologischen Gratings der Rektum- karzinome 1996-2000 (n=86).....</b>	<b>62</b>
<b>Abbildung 20: Auftreten von Lymphgefäßinvasionen bei primär diagnostizierten Rektumkarzinomen 1996-2000 (n=86).....</b>	<b>63</b>
<b>Abbildung 21: Auftreten von Veneninvasionen bei primär diagnostizierten Rektum-karzinomen 1996-2000 (n=86).....</b>	<b>63</b>
<b>Abbildung 22: R-Klassifikation bei chirurgisch therapierten Rektumkarzinomen 1996-2000 (n=83).....</b>	<b>65</b>
<b>Abbildung 23: Inzidenz von Lokalrezidiven bei kolorektalen Karzinomen im ..... gesamten Patienten/innenkollektiv 1996-2000 (n=293) .....</b>	<b>66</b>

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

## **Danksagung**

Viele Personen haben mich bei der Realisierung dieser Arbeit sehr unterstützt.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Chefarzt PD Dr. med. habil. Stefan Koch für die Bereitstellung des Promotionsthemas und seine engagierte, kompetente und geduldige Begleitung.

Ich bedanke mich auch recht herzlich bei Frau Schulze, Frau Januschkewitz und Frau Lengsfeld aus der Pathologie, und Herr Gläser aus dem Archiv des HELIOS Klinikum Bad Saarow.

Außerdem ein herzliches Dankeschön an meine Eltern, an meinen Freund und an meine Freunde, die mich immer motiviert, mir Mut gemacht und unterstützt haben.

## **Erklärung**

„Ich, Anja Kienitz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Retrospektive Analyse zur histopathologischen Diagnostik und Therapie kolorektaler Karzinome im Untersuchungsmaterial des Klinikums Bad Saarow (1996-2000)“ 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.“

Greifswald, den 06.03.2009

Anja Kienitz