

Aus der Klinik für Chirurgie
(Allgemein-, Thorax- und Visceralchirurgie mit Coloproktologie)
am Klinikum Kreis Herford
Lehrkrankenhaus der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
- Chefarzt: Prof. Dr. med. G. Winde -

**Epidemiologie, Lokalisation und operative Therapie
solitärer und synchroner kolorektaler Karzinome**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Plappert, Gernoth
aus Herford
2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan:

Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. P. Preusser

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. G. Winde

Tag der mündlichen Prüfung: 03.06.2005

Aus der Klinik für Chirurgie
(Allgemein-, Thorax- und Visceralchirurgie mit Coloproktologie)
am Klinikum Kreis Herford
Lehrkrankenhaus der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
- Chefarzt: Prof. Dr. med. G. Winde -
Referent: Prof. Dr. med. P. Preusser
Koreferent: Prof. Dr. med. G. Winde
ZUSAMMENFASSUNG

Epidemiologie, Lokalisation und operative Therapie
solitärer und synchroner kolorektaler Karzinome

Gernoth Plappert

Ziel der vorliegenden Studie war es, in einem Kollektiv von 717 Patienten mit kolorektalen Karzinomen (Durchschnittsalter $69,4 \pm 11,3$ Jahre; 357 Frauen, 360 Männer) Patienten mit solitären ($n = 699$) und synchronen ($n = 18$) Karzinomen in Hinblick auf Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, Tumorstaging, Tumorgrading und operative Therapie zu vergleichen. Die Inzidenz synchroner Karzinome lag bei 2,5%, wobei in 15 Fällen zwei, in zwei Fällen drei und in einem Fall vier kolorektale Tumoren nachgewiesen wurden. Bei 22,2% der Patienten befanden sich die synchronen Karzinome in demselben Darmabschnitt, in 61,1% der Fälle handelte es sich um benachbarte Darmabschnitte und in 16,7% waren die betroffenen Darmabschnitte nicht benachbart. Patienten mit solitären ($69,4 \pm 11,3$ Jahre) und mit synchronen ($70,1 \pm 13,1$ Jahre) kolorektalen Tumoren unterschieden sich in Hinblick auf ihr Durchschnittsalter statistisch nicht signifikant ($p = 0,72$). Die Aufschlüsselung nach dem Geschlecht zeigte, dass der Männeranteil bei synchronen kolorektalen Karzinomen mit 83,3% statistisch signifikant höher war als bei solitären Karzinomen mit 49,4% ($p = 0,009$). In Hinblick auf die Tumorlokalisation waren Karzinome in Coecum oder Appendix (12,5% vs. 6,2%), in der rechten Colonflexur (7,5% vs. 3,0%) und im Colon descendens (10,0% vs. 3,0%) häufiger im Zusammenhang mit einem synchronen kolorektalen Karzinom zu beobachten. Der Unterschied zwischen solitären und synchronen Karzinomen war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,080$). Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des T-Stadiums bei solitären und synchronen Tumoren war nicht nachweisbar, wobei bei Patienten mit synchronen Tumoren das jeweils höhere T-Stadium berücksichtigt wurde ($p = 0,46$). Patienten mit solitären und synchronen Tumoren unterschieden sich ebenfalls nicht statistisch signifikant bezüglich des N-Stadiums ($p = 0,062$), des M-Stadiums ($p = 0,50$) und des Tumorgradings ($p = 0,97$). Beim Vergleich der Operationsverfahren, die bei der chirurgischen Therapie von solitären und synchronen Tumoren zur Anwendung kamen, zeigte sich eine statistisch signifikant unterschiedliche Verteilung ($p < 0,0001$). Beispielsweise wurde in Anbetracht der unterschiedlichen Tumorlokalisationen bei synchronen Tumoren seltener eine Sigmaresektion (3,7% vs. 16,0%) sowie eine Hemikolektomie rechts (11,1% vs. 19,1%) und häufiger eine Hemikolektomie links (18,5% vs. 5,0%) durchgeführt als bei synchronen Tumoren. Ebenso waren Rektumresektionen unabhängig von der Art der Durchführung bei synchronen Tumorlokalisationen seltener zu beobachten (33,3% vs. 47,1%). Die vorliegende Studie zeigte in Übereinstimmung mit der Literatur, dass zuverlässige Parameter zur Eingrenzung eines für synchrone kolorektale Karzinome prädisponierten Patientenkollektivs nicht existieren. Aufgrund der hohen Inzidenz von Mehrfachtumoren ist daher eine vollständige Untersuchung des Dickdarms bei Patienten mit einem primären kolorektalen Karzinom obligat, wofür nach mehrheitlicher Auffassung die Kolonoskopie das geeignetste Verfahren darstellt. Postoperativ ist eine lebenslange endoskopische Nachuntersuchung in regelmäßigen Intervallen anzuraten, um sowohl nicht diagnostizierte synchrone als auch metachrone Karzinome rechtzeitig zu entdecken.

Für meine Eltern und Großeltern

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG | 1 |
| 1.1 | Epidemiologie | 1 |
| 1.2 | Ätiologie | 2 |
| 1.2.1 | Familiäre Vorbelastung und genetische Faktoren | 2 |
| 1.2.2 | Lebensstil | 2 |
| 1.3 | Pathologie | 3 |
| 1.3.1 | Verteilung | 3 |
| 1.3.2 | Makroskopie | 4 |
| 1.3.3 | Histologie | 4 |
| 1.4 | Pathogenese | 5 |
| 1.5 | Dissemination und Metastasierung | 6 |
| 1.6 | Diagnostik | 7 |
| 1.7 | Stadieneinteilung | 9 |
| 1.8 | Operative Therapie | 12 |
| 1.8.1 | Kolonkarzinom | 12 |
| 1.8.2 | Rektumkarzinom | 19 |
| 1.9 | Prognose | 21 |
| 1.10 | Zielsetzung der Studie | 23 |
| 2 | PATIENTEN UND METHODIK | 24 |
| 2.1 | Patienten | 24 |
| 2.2 | Untersuchungsparameter | 24 |
| 2.3 | Statistik | 26 |
| 2.3.1 | Aufgabenstellung | 26 |
| 2.3.2 | Statistische Verfahren | 26 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3 | ERGEBNISSE | 27 |
| 3.1 | Deskriptive Datenauswertung | 27 |
| 3.1.1 | Epidemiologie | 27 |
| 3.1.2 | Tumorsynchronizität | 28 |
| 3.1.3 | Tumorlokalisation | 30 |
| 3.1.4 | Tumorstadium | 33 |
| 3.1.5 | Operative Therapie | 37 |
| 3.2 | Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Tumorstaging bzw. -grading | 41 |
| 3.2.1 | Tumorstaging | 41 |
| 3.2.2 | Tumorgrading | 45 |
| 3.3 | Vergleich von Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Tumoren | 46 |
| 3.3.1 | Epidemiologie | 46 |
| 3.3.2 | Tumorlokalisation | 47 |
| 3.3.3 | Tumorstadium | 49 |
| 3.3.4 | Operative Therapie | 52 |
| 4 | DISKUSSION | 54 |
| 4.1 | Interpretation der Ergebnisse im Literaturvergleich | 54 |
| 4.1.1 | Epidemiologie | 54 |
| 4.1.2 | Tumorsynchronizität | 55 |
| 4.1.3 | Tumorlokalisation | 57 |
| 4.1.4 | Tumorstadium | 61 |
| 4.1.5 | Operative Therapie | 63 |
| 4.2 | Vergleich von Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Tumoren | 64 |
| 4.2.1 | Epidemiologie | 64 |
| 4.2.2 | Tumorlokalisation | 67 |
| 4.2.3 | Tumorstadium | 70 |
| 4.2.4 | Operative Therapie | 71 |
| 4.3 | Schlussfolgerungen und Ausblick | 72 |
| 5 | ZUSAMMENFASSUNG | 74 |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS | 76 |
| 7 | DANKSAGUNG | 93 |
| 8 | LEBENS LAUF | 94 |

1 Einleitung und Zielsetzung

Vor über einem Jahrhundert wurden von *Czerny (1880)*, *Fenger (1888)* und *Billroth (1889)* erstmals multiple kolorektale Karzinome beschrieben. Die Thematik ist auch heute noch von unveränderter klinischer Relevanz. Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist es, Epidemiologie, Lokalisation sowie operative Therapie von synchronen kolorektalen Karzinomen in der Gegenüberstellung mit singulären Tumoren zu untersuchen.

1.1 Epidemiologie

Kolorektale Tumoren gehören weltweit zu den häufigsten Krebsarten und stehen in Deutschland mit jährlich ca. 57000 Neuerkrankungen vor Brustkrebs (ca. 46000) und Lungenkrebs (ca. 37000) an erster Stelle (*Becker, 2003*).

Die geschlechtsspezifische Betrachtung der Inzidenzraten zeigte bis Anfang der achtziger Jahre einen Anstieg bei beiden Geschlechtern. Danach verliefen die Trends unterschiedlich, wobei sich bei den Männern die Zunahme der Neuerkrankungen bis heute fortsetzte, während bei den Frauen eine Seitwärtsbewegung zu beobachten war (*Becker, 2003*).

Das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, ist altersabhängig. Das Lebenszeitrisiko beträgt ca. 5-6%, das Mortalitätsrisiko liegt bei 2,5-3%. Ab dem 50. Lebensjahr liegt eine Verdopplung von Inzidenz und Mortalität mit jeder Lebensdekade vor (*Schmoll, 1999; Flieger et al., 2003*).

1.2 Ätiologie

Die Hauptrisikofaktoren für kolorektale Tumoren sind familiäre Vorbelastung sowie Lebensstil, wobei die Ernährung die wichtigste Rolle spielt.

1.2.1 Familiäre Vorbelastung und genetische Faktoren

Die familiäre Vorgeschichte gehört zu den am besten untersuchten und gesicherten Risikofaktoren für kolorektale Tumoren. Personen mit ein oder zwei an kolorektalen Tumoren erkrankten Verwandten ersten Grades haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, ihrerseits an einer bösartigen Neubildung des Kolons zu erkranken. Bei mehr als zwei Familienmitgliedern mit kolorektalen Tumoren steigt das Risiko auf das Sechsfache und mehr. Ebenso ist das Risiko für Kolonkrebs durch eine familiäre Vorgeschichte an bösartigen Neubildungen des Magens, der Knochen und der Nieren erhöht (*Lynch und Lynch, 1998*).

Vererbte Syndrome, wie z.B. familiäre adenomatöse Polyposis, familiäre juvenile Polyposis oder hereditäre nonpolypöse kolorektale Tumoren, sind für 5-20% aller kolorektalen Tumoren verantwortlich (*Becker, 2003*).

1.2.2 Lebensstil

- Ernährung

Es gilt als gesichert, dass ein hoher Fleischkonsum risikoerhöhend wirkt (*Riboli, 1992; Boeing et al., 1999; Sandhu et al., 2001*), während der Verzehr von Gemüse protektive Wirkung hat (*World Cancer Research Fund, 1997; Bueno-de-Mesquita et al., 2002*).

- Rauchen

Die britische Ärztstudie wies bei Rauchern ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für Rektumkarzinome nach, während das relative Risiko für Kolonkarzinome nicht signifikant erhöht war (*Doll et al., 1994*). In einer amerikanischen Studie wurde geschätzt, dass etwa 12% aller kolorektalen Tumoren in den USA auf das Rauchen zurückgehen. Die Untersuchung zeigte, dass nach Beendigung des Rauchens das Risiko für kolorektale Tumoren wieder abnimmt (*Chao et al., 2000*).

- Übergewicht und körperliche Aktivität

Ein Zusammenhang zwischen Übergewicht und einem erhöhten Risiko für Kolonkrebs gilt als gesichert (*International Agency for Research on Cancer, 2002*). Für Europa geht man davon aus, dass etwa 11% der kolorektalen Karzinome übergewichtsbedingt sind und daher durch Gewichtskontrolle vermeidbar wären (*Bergström et al., 2001*). Beim Kolonkrebs konnte zudem ein protektiver Effekt durch regelmäßige körperliche Bewegung nachgewiesen werden, während es bei rektalen Tumoren keine entsprechende Evidenz gibt (*Gerhardsson et al., 1990; Longnecker et al., 1995; International Agency for Research on Cancer, 2002*). In einer Metaanalyse zeigte sich, dass die Gruppe mit der größten körperlichen Aktivität ein um 50% niedrigeres Kolonkrebsrisiko hatte als die Gruppe mit der wenigsten Bewegung (*Colditz et al., 1997*).

1.3 Pathologie

1.3.1 Verteilung

Etwa die Hälfte der kolorektalen Karzinome sind im Rektum lokalisiert, 20% entstehen im Colon sigmoideum, 7% im Colon descendens, 8% im Colon

transversum und 15% im Colon ascendens (*Weitz et al., 2004*). In 1,0% (*Soravia et al., 1993*) bis 7,5% (*Box et al., 1999*) der Fälle bestehen synchrone Zweitkarzinome.

1.3.2 Makroskopie

Beim kolorektalen Karzinom lassen sich folgende makroskopische Tumormformen unterscheiden (*Weitz et al., 2004*):

- schüsselförmig-ulzeriertes Karzinom (55-60%)
- polypös-blumenkohlartiges Karzinom (25%)
- plattenartiges Karzinom (15-20%)
- diffus-infiltrierendes (szirrhöses) Karzinom (1%)

1.3.3 Histologie

Nach einem Vorschlag der WHO wird das kolorektale Karzinom je nach histologischer Differenzierung in folgende Typen unterteilt (*Weitz et al., 2004*):

- Adenokarzinom (Häufigkeit: 85-90%)
- muzinöses Adenokarzinom (Häufigkeit: 10%)
- Siegelringkarzinom (Häufigkeit: 1%)
- Plattenepithelkarzinom
- adenosquamöses Karzinom (Mischtyp aus Adeno- und Plattenepithelkarzinom)
- kleinzelliges Karzinom (neuroendokrine Differenzierung)
- undifferenziertes Karzinom.

1.4 Pathogenese

Bei den meisten Karzinomen kann man davon ausgehen, dass sie sich im Rahmen einer sog. Adenom/Dysplasie-Karzinom-Sequenz aus Adenomen entwickeln, worunter eine regelhafte Abfolge der Veränderungen von normaler Schleimhaut über eine niedriggradige bzw. später hochgradige Dysplasie bis hin zum invasiven Karzinom zu verstehen ist (*Jackman et al., 1951*).

Eine Dysplasie ist definiert als zweifelsfrei neoplastische Epithelproliferation ohne infiltrierendes Wachstum in die Submukosa. Histologisch ist eine Dysplasie gekennzeichnet durch zelluläre Atypie, Ausreifungsstörung des Epithels und Veränderungen der Epithelarchitektur. Von einem invasiven Karzinom spricht man erst nach Infiltration der Submukosa durch atypische Zellkomplexe (*Hermanek, 1992*). Über 95% der Dysplasien treten im Kolon im Rahmen von Adenomen auf, die einerseits als Polypen, andererseits als sog. „flat adenomas“ imponieren (*Weitz et al., 2004*).

Folgende Beobachtungen stützen die Hypothese der Adenom/Dysplasie-Karzinom-Sequenz:

- Karzinome und Adenome kommen häufig im gleichen Darmabschnitt nebeneinander vor (*Tierney et al., 1990*).
- Das Durchschnittsalter der Adenompatienten liegt etwa 5-10 Jahre unter dem der Karzinompatienten (*Eide, 1991*).
- Durch eine systematische Polypektomie kann das Risiko für das kolorektale Karzinome verringert werden. Bei belassenen Kolonadenomen entwickeln sich nach 5 Jahren in 2,8%, nach 10 Jahren in 8% und nach 20 Jahren in 24% der Fälle kolorektale Karzinome (*O'Brien et al., 1990; Winawer et al., 1993*).
- Patienten, bei denen ein Adenom im Rektum diagnostiziert wurde, haben bei unvollständiger Adenomentfernung ein besonders hohes Risiko der Entstehung eines Rektumkarzinoms (*Atkin et al., 1992*).

- Histologisch sind die verschiedenen Stufen der Entwicklung von normaler Schleimhaut bis hin zum invasiven Karzinom räumlich geordnet anzutreffen (*Hermanek, 1992*).

1.5 Dissemination und Metastasierung

Die Ausbreitung kolorektaler Karzinome erfolgt sowohl per continuitatem als auch lymphogen und hämatogen (*Weitz et al., 2004*).

- Ausbreitung per continuitatem

Die Ausbreitung per continuitatem bezieht sich einerseits auf die Ausbreitung in der Darmwand und andererseits auf die direkte Infiltration in benachbarte Strukturen. Bei etwa 10-15% der kolorektalen Karzinome besteht eine Adhärenz an Nachbarorgane, wobei es sich in 40-70% der Fälle um eine echte Tumordinfiltration handelt (*Sugarbaker und Corlew et al., 1982*).

- Lymphogene Ausbreitung

Der Einbruch von Tumorzellen in die Lymphgefäße ist die Grundlage der lymphogenen Ausbreitung des kolorektalen Karzinoms. Da nur wenige Lymphkapillaren die Lamina muscularis mucosae überschreiten, findet sich erst in der Submukosa ein dichtes Lymphkapillarnetz, das über Verbindungen durch die Muscularis propria in den subserösen Lymphplexus drainiert. Von dort aus ziehen Lymphkapillaren zu den direkt an der Darmwand gelegenen epikolischen bzw. perirektalen Lymphknoten. Weitere Lymphknotenstationen sind parakolische Lymphknoten entlang der Marginalgefäße der Darmwand, intermediäre Lymphknoten an arteriellen Gefäßstämmen und zentrale/apikale Lymphknoten am Ursprung dieser Gefäße. Bei sehr tief ge-

legenden Rektumkarzinomen ist auch eine Metastasierung in inguinale Lymphknoten möglich.

- Hämato gene Ausbreitung

Voraussetzung für die hämatogene Ausbreitung ist ein Tumoreinbruch in Blut- oder Lymphgefäße, wobei diese nach herkömmlicher Vorstellung nach der sog. Kaskadentheorie abläuft. Danach bleiben zirkulierende Tumorzellen im nächsten Kapillarfilter hängen. Erst nach Ausbildung von Metastasen in dem jeweiligen Organ kann es zu einer weiteren hämatogenen Aussaat kommen. Entsprechend dem venösen Abstrom über die V. mesenterica inferior bzw. superior und die V. portae finden sich bei Kolon- und hochsitzenden Rektumkarzinomen am häufigsten Lebermetastasen. Bei einer tiefsitzenden Rektumkarzinom ist über den Weg der Vv. rectales mediae und inferiores eine direkte hämatogene Metastasierung in die Lunge möglich, während sich über venöse Verbindungen zum Plexus venosus vertebralis die Wirbelkörpermetastasen tiefsitzender Rektumkarzinome erklären (*Schalhorn und Jauch, 2000; Weitz et al., 2004*).

1.6 Diagnostik

Ziel diagnostischer Maßnahmen bei Verdacht bzw. Vorliegen eines kolorektalen Karzinoms ist neben der Diagnosesicherung die Lokalisationsdiagnostik, der Ausschluss bzw. Nachweis von Zweitumoren und Fernmetastasen sowie die Festlegung der Resektabilität. Das diagnostische Konzept beim kolorektalen Karzinom ist in Tabelle 1 zusammengefasst (*Weitz et al., 2004*).

-
- Anamnese (Familienanamnese)
 - Körperliche Untersuchung (rektal-digitale Untersuchung)
 - Basisuntersuchungen
 - Endoskopie:
Pankoloskopie mit Biopsie
Starre Rektoskopie, Proktoskopie
 - Röntgenthorax in zwei Ebenen
 - Abdomensonographie
 - Urinsediment (Sigma- und Rektumkarzinom)
 - Endosonographie (Rektumkarzinom)
 - Tumormarker: CEA, CA 19-9
 - Zusatzuntersuchungen
 - Restkolonabklärung: Kolon-KE, Hydro-CT, Hydro-MRT
(wenn Pankoloskopie bei Tumorstenose nicht möglich)
 - Lokale Ausbreitung: Hydro-CT, Ausscheidungsurogramm, gynäkologische Untersuchung, Zystoskopie
 - Lebermetastasen: intraoperativ Sonographie, CT, MRT
 - Lungenmetastasen: CT
 - Lokalrezidiv: CT, Szintigraphie, PET
 - Geplante koloanale Anastomose: Sphinktermanometrie
-

Tab. 1: Diagnostisches Konzept beim kolorektalen Karzinom
(nach Weitz et al., 2004)

Die totale Koloskopie gilt zum jetzigen Zeitpunkt als Goldstandard in der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms (*Schneider und Caspary, 2003*). Neben der bioptischen Diagnosesicherung und der Lokalisationsdiagnostik ist die Abklärung des Restkolons auf Tumorfreiheit eine wichtige Aufgabe der Endoskopie, was im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit über synchrone kolorektale Karzinome von besonderer Bedeutung ist. Aufgrund der aus der präoperativen Koloskopie gewonnenen Informationen muss bei etwa 11-13% der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom eine ausgedehntere Resektion vorgenommen werden (*Pagana et al., 1984; Askew et al., 1986; Isler et al., 1987; Arenas et al., 1997*). Der Anteil falsch-negativer Untersu-

chungen im Nachweis fortgeschrittener Neoplasien liegt bei 5% (*Hixson et al., 1991; Rex et al., 1997*).

Ist aufgrund einer Stenose des Primärtumors eine Pankoloskopie nicht möglich, kommen alternativ Kolonkontrasteinlauf, Hydro-CT bzw. Hydro-MRT sowie die Durchführung einer intraoperativen Koloskopie oder einer postoperativen Koloskopie innerhalb der ersten drei Monate in Frage (*Weitz et al., 2004*).

1.7 Stadieneinteilung

Die erste Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms, die in ihren Grundelementen heute noch Gültigkeit hat, wurde 1932 von Dukes eingeführt (*Dukes, 1932*). Diese Klassifikation wurde 1967 von Turnbull um das Stadium D (Fernmetastasen) ergänzt (*Turnbull et al., 1967*). Weitere Modifikationen dieser Einteilung stammen von *Astler und Coller (1954)* sowie von *Gunderson und Sosin (1974)*.

Neue Klassifikationen der Tumorformen erarbeiteten die Union International Contre le Cancer (*UICC, 1979*) und das American Joint Committee on Cancer (*AJC, 1978*) zwar mit ähnlicher Zielsetzung, jedoch mit Unterschieden in der Methode des Stagings. Während die UICC die klinische Klassifikation in den Vordergrund stellte, betonte das AJC das pathologische Staging stärker (*Wagner et al., 1995*). Um Studien jedoch miteinander vergleichen zu können, ist eine internationale Vereinheitlichung der Tumorklassifikationen absolut notwendig. Dieser Forderung wurden die UICC und das AJC 1987 gerecht, indem eine gemeinsame Neuauflage der TNM-Tumorklassifikation erschien, in der die Richtlinien für das Staging von UICC und AJC vereinigt wurden (*UICC, 1987*).

Aktuell erfolgt die Einteilung des kolorektalen Karzinoms nach der 6. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren der *UICC (2003)* unter Berücksichtigung folgender Kriterien:

- TNM-Klassifikation (Tab. 2) und Stadieneinteilung (Tab. 3)
- histopathologisches Grading (Differenzierungsgrad) (Tab. 4)
- Residualtumorklassifikation nach operativer Resektion
- fakultative Deskriptoren (venöse Invasion, Lymphgefäßinvasion)

| Einteilung | Beschreibung |
|--|--|
| <i>T - Primärtumor</i> | |
| TX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ ^a |
| T1 | Tumor infiltriert Submukosa |
| T2 | Tumor infiltriert Muscularis propria |
| T3 | Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nichtperitonealisiertes perikolisches oder perirektales Fett |
| T4 | Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen ^b und/oder perforiert das viszerale Peritoneum |
| <i>N - Regionäre Lymphknoten^c</i> | |
| NX | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0 ^d | Keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N1 | Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten |
| N2 | Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten |
| <i>M - Fernmetastasen</i> | |
| MX | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden |
| M0 | Keine Fernmetastasen |
| M1 | Fernmetastasen |

Tab. 2: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (*UICC, 2003*)
(Anmerkungen zu Tab. 2 siehe nächste Seite)

Anmerkungen zu Tab. 2:

^aTumorzellen sind innerhalb der Basalmembran der Drüsen (intraepithelial) oder in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa feststellbar ist.

^bDirekte Ausbreitung in T4 schließt auch die Infiltration anderer Segmente des Kolorektrums auf dem Weg über die Serosa ein, z.B. die Infiltration des Sigma durch ein Zäkalkarzinom.

^cRegionäre Lymphknoten sind die perikolischen und perirektalen Lymphknoten und jene entlang den Aa. ileocolica, colica dextra, colica media, colica sinistra, mesenterica inferior, rectalis (haemorrhoidalis) superior und iliaca interna.

^dpN0: Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten.

| Stadium | TNM-Klassifikation | | |
|--------------|--------------------|---------|----|
| Stadium 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stadium I | T1 | N0 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Stadium IIA | T3 | 0 | M0 |
| Stadium IIB | T4 | N0 | M0 |
| Stadium IIIA | T1, T2 | N1 | M0 |
| Stadium IIB | T3, T4 | N1 | M0 |
| Stadium IIIC | jedes T | N2 | M0 |
| Stadium IV | jedes T | jedes N | M1 |

Tab. 3: Stadiengruppierung des kolorektalen Karzinoms (UICC, 2003)

| Grad | Beschreibung |
|------|--|
| GI | Gute Differenzierung: Ein Karzinom mit histologischen und zellulären Merkmalen, die normalem Epithel sehr ähnlich sind |
| GII | Mäßige Differenzierung: Ein Karzinom, das im Differenzierungsmuster zwischen GI und GIII einzuordnen ist |
| GIII | Schlechte Differenzierung: Ein Karzinom mit histologischen und zellulären Merkmalen, die normalem Epithel kaum ähneln (mindestens eine Drüsenformation oder Schleimproduktion muss erkennbar sein) |
| GIV | Undifferenziert: Es lassen sich keine glandulären oder Plattenepithel-typischen Differenzierungsmuster erkennen (beim kolorektalen Karzinom nur für undifferenzierte und kleinzellige Karzinome anwendbar) |

Tab. 4: Histopathologisches Grading (Differenzierungsgrad) des kolorektalen Karzinoms (UICC, 2003)

1.8 Operative Therapie

Die differenzierte chirurgische Therapie des kolorektalen Karzinoms hat in den letzten Jahren dazu geführt, dass bei 80% der Patienten eine kurative Resektion möglich ist. Gleichzeitig lassen sich kontinenserhaltende Operationsverfahren in 85% der Fälle verwirklichen, ohne onkologische Radikalitätsprinzipien preiszugeben. Aufgabe des Chirurgen ist es, Radikalität und Funktionserhalt zu vereinbaren (*Bruch et al., 2003*).

Dass der Chirurg selbst ein Prognosefaktor ist, zeigen die Daten der multizentrischen „Studiengruppe Kolorektales Karzinom“, wobei die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit vom Operateur zwischen 4 und 55% betrug und sich eine signifikante Beziehung zwischen lokaler Tumorkontrolle und verbesserter Überlebensprognose zeigte. Beim Operateur mit der geringsten Lokalrezidivrate von 4% lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 79%, während die höchste Lokalrezidivrate von 55% mit der geringsten Fünf-Jahres-Überlebensrate von 46% einherging (*Hermanek et al., 1994*).

1.8.1 Kolonkarzinom

- Karzinome von Coecum und Colon ascendens

Standardoperation bei Karzinomen des Coecums und des Colon ascendens ist die Hemikolektomie rechts mit radikulärer Ausräumung des Lymphabflussgebietes entlang der A. colica dextra und der A. ileocolica, wobei Variationen der Gefäßanatomie zu beachten sind, da die A. ileocolica Endast der A. mesenterica superior sein (Abb. 1a) oder als Ast aus der A. mesenterica superior (Abb. 1b) oder der A. colica dextra (Abb. 1c) entspringen kann.

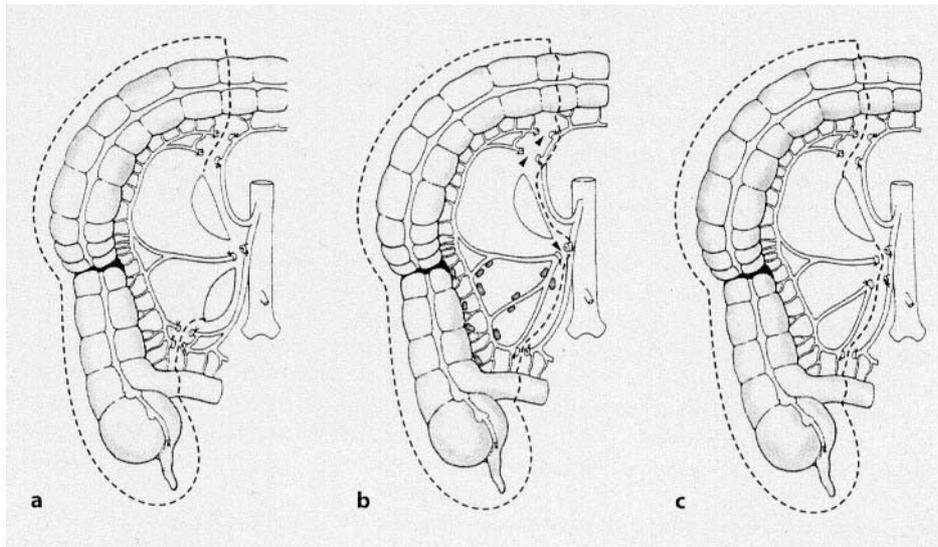


Abb. 1: Hemikolektomie rechts: Ausmaß der Lymphadenektomie in Abhängigkeit von der Gefäßversorgung (aus: Weitz et al., 2004)

- a. A. ileocolica als Endast der A. mesenterica superior
- b. A. ileocolica als Ast aus der A. colica dextra
- c. A. ileocolica als Ast aus der A. mesenterica superior

Die A. colica dextra entspringt in 50% der Fälle aus der A. colica media, in 40% aus der A. mesenterica superior und in 10% aus der A. ileocolica. Nach zentralem Absetzen von A. und V. colica dextra und A. und V. ileocolica erfolgt die Ligatur des Darmlumens oral und aboral des Tumors. Alle nach rechts abgehenden Äste der A. colica media werden skelettiert. Nach kompletter zentraler Dissektion schließt sich die Mobilisation des Ileozäkums und des Colon ascendens von lateral und kaudal an, wobei der im Retroperitoneum liegende rechte Ureter und die A. und V. spermatica/ovarica dextra identifiziert und geschont werden müssen. Unter Schonung der A. gastroepiploica wird das Lig. gastrocolicum disseziert und das große Netz senkrecht geteilt. Es folgt eine En-bloc-Resektion des lymphgewebereichen Fettkörpers über dem Pankreaskopf mit einer regelhaft drainierenden Vene aus dem Bereich der rechten Kolonflexur. Anschließend wird nach kompletter Mobilisation des rechten Hemikolons der Darm im Bereich des terminalen Ileums und Querkolons durchtrennt und die Kontinuität durch eine Ileotransversostomie wiederhergestellt.

- Karzinome der rechten Flexur und des proximalen Colon transversum

Bei Karzinomen der rechten Flexur und des proximalen Colon transversum stellt die erweiterte Hemikolektomie rechts das Standardoperationsverfahren dar. Im Gegensatz zur Hemikolektomie rechts wird das Lymphabflussgebiet zusätzlich entlang der A. colica media radikalär ausgeräumt, wobei diese entweder von kaudal aufgesucht oder nach Durchtrennung des Lig. gastrocolicum von kranial präpariert wird (Abb. 2). Das große Netz mit Lig. gastrocolicum und A. gastroepiploica dextra wird mitreseziert. Die aborale Resektionslinie verschiebt sich zur linken Flexur hin, bei schlechter Durchblutung muss diese mitreseziert werden. Eine Wiederherstellung der Kontinuität erfolgt entweder durch Ileotransversostomie oder Ileodeszendostomie.

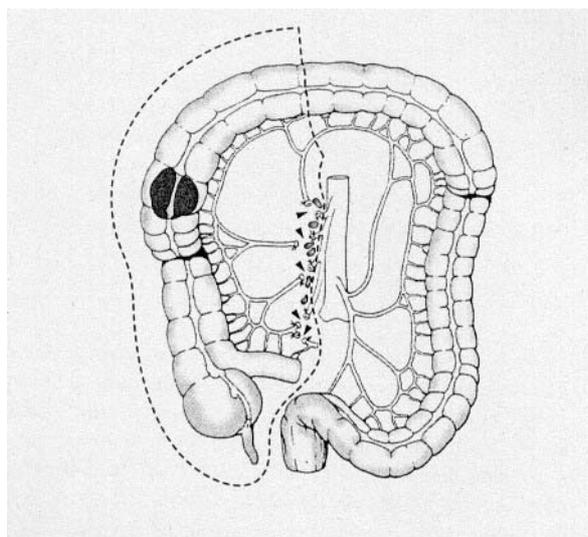


Abb. 2: Erweiterte Hemikolektomie rechts: Ausmaß der Lymphadenektomie wie bei der Hemikolektomie rechts mit zusätzlicher zentraler Ligatur der A. colica media (aus: Weitz et al., 2004)

- Karzinome des Colon transversum

Bei Tumorlokalisierung in der Mitte des Colon transversum erfolgt eine Transversumresektion mit radikalärer Ausräumung des Lymphabflussgebietes ent-

lang der A. colica media. Die A. und V. colica media werden entweder von kaudal des Mesocolon transversum im Verlauf der A. und V. mesenterica superior aufgesucht oder nach Durchtrennung des Lig. gastrocolicum von kranial präpariert (Abb. 3). Das Lig. gastrocolicum wird unter Mitnahme der gastroepiploischen Arkade an der großen Kurvatur des Magens in ganzer Länge gespalten, nachdem das Darmlumen oral und aboral des Tumors unterbunden wurde. Beide Flexuren werden mobilisiert und das Kolon je nach Durchblutungssituation flexurennah durchtrennt. Die Kontinuität wird durch Transversotransversostomie bzw. Asendodeszendostomie wiederhergestellt.

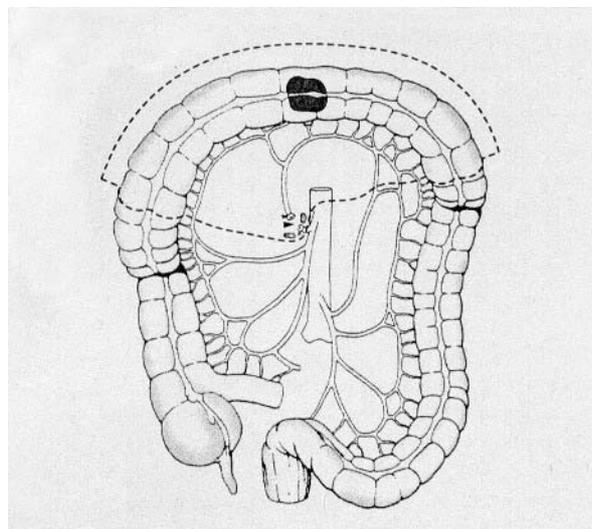


Abb. 3: Transversumresektion für Karzinome in der Mitte des Colon transversum: Ausmaß der Lymphadenektomie; zentrale Ligatur der A. colica media (aus: Weitz et al., 2004)

- Karzinome der linken Flexur und des distalen Colon transversum

Bei Vorliegen von Karzinomen der linken Flexur und des distalen Colon transversum stellt die erweiterte Hemikolektomie links die Standardoperation dar, bei der das Lymphabflussgebiet entlang der A. colica media und der A. mesenterica inferior radikalär ausgeräumt wird (Abb. 4).

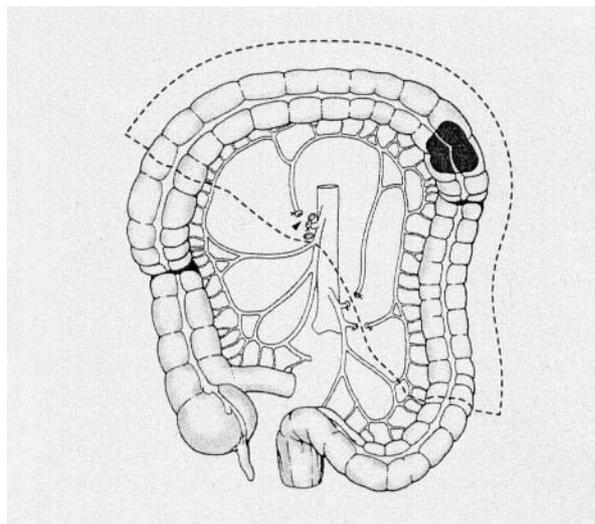


Abb. 4: Erweiterte Hemikolektomie links: Ausmaß der Lymphadenektomie; zentrale Ligatur der A. colica media, der A. colica sinistra und der kranialen Sigmoidalgefäße; die Lymphadenektomie schließt die aortennahen Grenzlymphknoten mit ein (aus: Weitz et al., 2004)

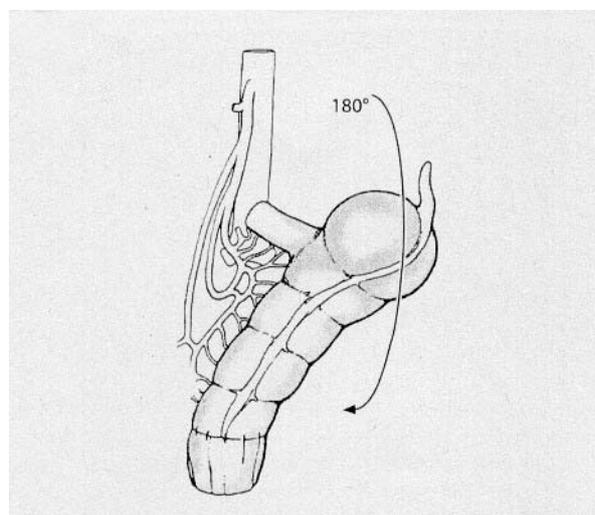


Abb. 5: Aszendorektostomie nach erweiterter Hemikolektomie links durch Mobilisation des rechten Kolons und Drehung gegen den Uhrzeigersinn um 180° (aus: Weitz et al., 2004)

Die Operation kann wie eine Transversumresektion von kranial oder wie eine Hemikolektomie von kaudal beginnen. Die Resektionsebene ist im Colon

transversum nahe der rechten Flexur angesiedelt. Die spätere Kontinuitätswiederherstellung setzt eine komplette Mobilisation des rechten Kolons voraus, wobei die Anastomose zwischen proximalem Colon transversum und distalem Sigma bzw. Rektum nur möglich ist, wenn das rechte Kolon um 180° entgegen dem Uhrzeigersinn gedreht wird (Abb. 5).

Wenn nur die A. colica sinistra radikulär unterbunden wird und so die A. rectalis superior erhalten bleibt, kann die distale Resektionsebene zum Colon descendens verschoben werden. Voraussetzung hierfür ist jedoch die radikale Lymphknotendissektion am Stamm der A. mesenterica inferior. Eine Drehung des rechten Kolons ist für die Transversodeszendostomie nicht nötig.

- Karzinome des Colon descendens und proximalen Sigmas

Bei Tumorlokalisation im Colon descendens und im proximalen Sigma ist die Hemikolektomie links die Standardoperation, bei der das Lymphabflussgebiet entlang der A. mesenterica inferior radikulär ausgeräumt wird. Nach Spaltung des Peritoneums rechts entlang der Aorta wird das Mesokolon von rechts kommend unter Schonung des präaortalen Nervengeflechts von der Aorta abgetrennt. Nach zentraler Ligatur der A. mesenterica inferior an der Aorta sowie der V. mesenterica inferior unterhalb des Pankreas und nach Ligatur des Darmlumens werden die fetalen Bauchfelladhäsionen des Sigma zur lateralen Bauchwand durchtrennt (Abb. 6).

Anschließend werden Mesocolon descendens und sigmoideum unter Schonung des linken Ureters und der A. und V. spermatica/ovarica sinistra mobilisiert. Zur linken Flexur hin hängt das Resektionsausmaß von der Lage des Tumors und der Durchblutung ab, jedoch ist eine Mobilisation der linken Flexur immer notwendig, um eine spannungsfreie Anastomose durchführen zu können. Liegt die proximale Resektionsgrenze im Colon transversum weit rechts, kann die Durchtrennung der A. colica media für eine spannungsfreie

Anastomosierung notwendig sein. Die Resektion nach aboral erfolgt im oberen Rektumdrittel. Die Kontinuität wird durch Transversorektostomie bzw. Deszendorektostomie wiederhergestellt.

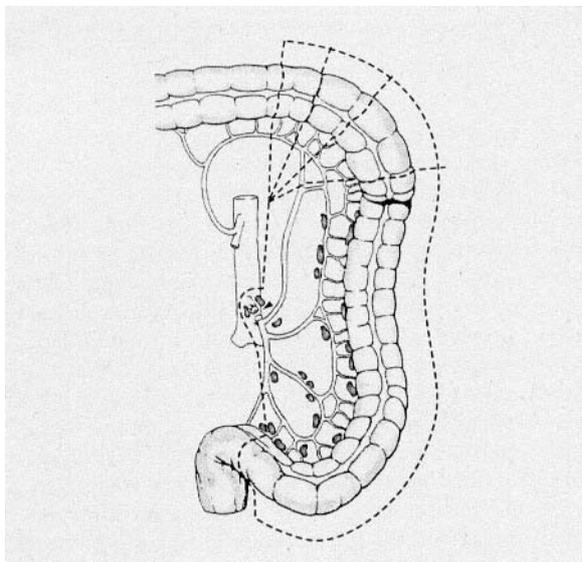


Abb. 6: Hemikolektomie links: Ausmaß der Lymphadenektomie; zentrale Ligatur der A. mesenterica inferior aortennahe. Ausmaß der proximalen Resektionsebene in Abhängigkeit von Tumorsitz und Kolondurchblutung. Die Gefäßversorgung des Rektums erfolgt über die A. rectalis media (aus: Weitz et al., 2004)

- Karzinome des mittleren und distalen Sigmas

Die erweiterte Sigmaresektion ist die Standardoperation bei Karzinomen des mittleren und distalen Sigmas. Wie bei der linksseitigen Hemikolektomie wird die Lymphknotendissektion am Ursprung der A. mesenterica inferior begonnen. Die A. mesenterica inferior wird komplett lymphadenektomiert und distal des Abgangs der A. colica sinistra durchtrennt (Abb. 7). Nach oral erfolgt die Resektion im Colon descendens mit anschließender Wiederherstellung der Kontinuität durch Deszendorektostomie.

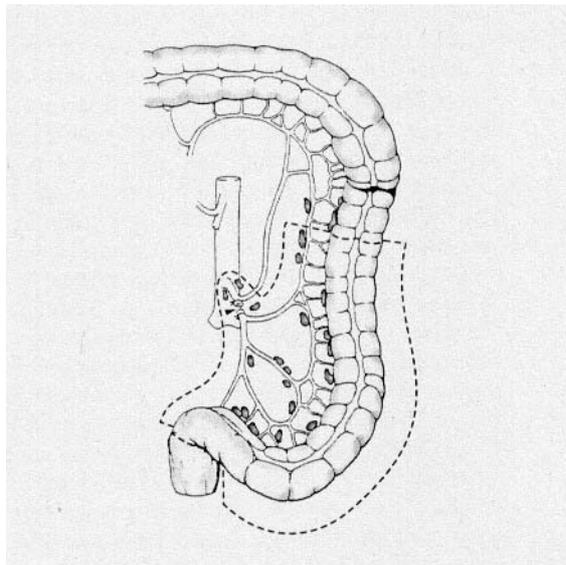


Abb. 7: Erweiterte Sigmaresektion: Ausmaß der Lymphadenektomie wie bei der linksseitigen Hemikolektomie mit Dissektion der zentralen Lymphknoten, aber unter Erhalt der A. colica sinistra (aus: Weitz et al., 2004)

- Mehrfachkarzinome

Beim Vorliegen von synchronen Mehrfachkarzinomen müssen je nach Lokalisation der Tumoren die oben aufgeführten Operationsverfahren kombiniert werden. Folglich ist bei simultanen Karzinomen im rechten und linken Kolon eine radikuläre Kolektomie mit Ileorektostomie durchzuführen.

Die Darstellung der Operationsmethoden in Kapitel 1.8.1. erfolgte in Anlehnung an *Herfarth und Runkel. (1994)* sowie *Weitz et al. (2004)*.

1.8.2 Rektumkarzinom

Die Operationstaktik bei der chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms basiert auf folgenden Erkenntnissen über die Ausbreitung der Tumoren in die regionären Lymphknoten, die hauptsächlich in kranialer Richtung entlang der

A. rectalis superior bzw. der A. mesenterica inferior stattfindet. Lymphknotenmetastasen finden sich in Einzelfällen bis zu 4 cm kaudal des Tumors, die kontinuierliche Ausbreitung in der Darmwand beträgt maximal 2 cm in situ. Ein Problem stellt in diesem Zusammenhang die diskontinuierliche Tumorausbreitung dar, da sich aus Tumorabsiedelungen in Lymphbahnen, kleinen Venen oder Perineuralräumen Tumorsatelliten im Mesorektum entwickeln, die in situ bis zu 4 cm aboral des Tumors auftreten können (*Heald et al., 1982*).

Bei der kurativen Therapie des Rektumkarzinoms müssen lokale Exzisionen von radikalen Resektionen mit systematischer regionaler Lymphadenektomie und partieller oder totaler Exstirpation des Mesorektums unterschieden werden. Die radikale Resektion als Standardtherapie des Rektumkarzinoms erfolgt unter Mitnahme des Mesorektums sowie der Lymphknoten entlang der A. rectalis superior und der A. mesenterica inferior.

Je nach Größe des Tumorabstands von der Linea dentata sowie in Abhängigkeit von der Tumorkategorie kommen bei der radikalen Resektion verschiedene Operationsverfahren zur Anwendung:

- Karzinome des oberen Rektumdrittels

Als Tumoren des oberen Rektumdrittels gelten Tumoren, deren aboraler Rand oberhalb von 12 cm von der Anokutanlinie liegt. Hier stellt die anteriore Rektumresektion die Methode der Wahl dar. Bei Karzinomen des oberen Rektumdrittels soll der aborale Sicherheitsabstand wegen der möglichen Metastasierung nach lateral und kaudal 5 cm in situ (3 cm am frischen, nicht aufgespannten Präparat) betragen. Das Mesorektum wird ebenfalls bis zu dieser Höhe komplett entfernt.

- Karzinome der unteren zwei Drittel des Rektums

Bei Karzinomen der unteren zwei Drittel des Rektums ist eine komplette Entfernung des Mesorektums erforderlich, wobei der aborale Sicherheitsabstand mindestens 2 cm in situ bzw. 1 cm am frischen Präparat betragen soll. Methode der Wahl stellt bei entsprechendem Tumorsitz die tiefe anteriore Rektumresektion dar, bei der die Anastomose immer unterhalb der peritonealen Umschlagfalte liegt. Kann der erforderliche Sicherheitsabstand durch eine konventionelle Resektion nicht eingehalten werden, ist bei Tumoren, die auf die Darmwand beschränkt sind, eine Ausdehnung der Resektion bis in den intersphinktären Raum eventuell durch eine kontinenzerhaltende Resektion (abdominoperineale Resektion bzw. intersphinktäre Rektumresektion mit koloanaler Anastomose) möglich. Bei darmwandüberschreitenden Tumoren oder bei fehlendem Sicherheitsabstand von 2 cm zur Linea dentata muss die abdominoperineale Rektumexstirpation mit kompletter Entfernung des Analkanals und Schließmuskels mit Anlage eines permanenten Kolostomas durchgeführt werden (*Weitz et al., 2004*).

1.9 Prognose

Ein entscheidender Faktor für die Prognose des kolorektalen Karzinoms ist die Vollständigkeit der Tumorsektion, wobei erwartungsgemäß die Prognose von Patienten mit nicht vollständig resezierten Tumoren gegenüber R0-Resektionen signifikant schlechter ist und die medianen Überlebenszeiten nach R0-Resektionen in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Fernmetastasen 10-20 Monate betragen (*Hermanek et al., 1994; Hermanek et al., 1995; Hohenberger et al., 1996*).

Beim kolorektalen Karzinom sind folgende pathologische Einflussfaktoren bekannt:

- Erkrankungsstadium

Den stärksten prognostischen Parameter bei den R0-resezierten Patienten stellt das Erkrankungsstadium dar (*Baldus, 2003*). Die Fünf-Jahres-Überlebensraten betragen beim Kolonkarzinom im Stadium I 70-100%, im Stadium II 60-91%, im Stadium III 44-60% und im Stadium IV 3-7%. Die entsprechenden Daten für das Rektumkarzinom liegen bei 72-98%, 54-85%, 39-60% und 3-7% (*Hermanek et al., 1994; Beart et al., 1995; Hermanek et al., 1995; Jessup et al., 1996*).

- Makroskopischer Wachstumstyp

Während das diffus infiltrierende Karzinom die schlechteste Prognose aufweist, ist die Prognose des polypösen Karzinoms vergleichsweise gut (*Steinberg et al., 1986; Stephens und Rbiz, 1989*).

- Differenzierungsgrad

Entdifferenzierte Karzinome haben eine schlechte Prognose, wobei 25% der GI-Tumoren, 50% der GII-Tumoren, und 80% der GIII-Tumoren Lymphknotenmetastasen aufweisen. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten liegen bei 80% (GI), 60% (GII) und 25% (GIII) (*Newland et al., 1994*).

- Histologischer Karzinomtyp

Die Prognose von muzinösen Karzinomen und Siegelringzellkarzinomen ist vergleichsweise schlechter als bei anderen Karzinomtypen (*Umpleby et al., 1985; Okuno et al., 1988*). Ebenso ist das Vorliegen von undifferenzierten Zellen an der Tumordinvasionsfront bzw. ein infiltrativer Tumorrand mit einer schlechteren Prognose verbunden, während das Vorliegen eines lymphozytären Infiltrates des Tumors die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöht (*Pihl et al., 1980; Hase et al., 1993; Cianchi et al., 1997*).

- Lymphknotenstatus

Ein Lymphknotenbefall wirkt sich generell prognoseverschlechternd aus, wobei die Anzahl der betroffenen Lymphknoten von Bedeutung ist und bei Befall von mehr als 3-4 Lymphknoten von einer besonders schlechten Prognose ausgegangen werden muss. Weiterhin ist die Prognose eingeschränkt, wenn der apikale Grenzlymphknoten befallen ist (*Shida et al., 1992; Malasagne et al., 1993; Newland et al., 1994; Cianchi et al., 1997*).

- Venöse Infiltration, Lymphgefäßinfiltration, Perineuralscheideninfiltration

Für Tumoren mit Infiltration von Venen, Lymphgefäßen bzw. Perineuralscheiden zeigten sich in vielen Studien signifikant schlechtere Prognosen (*Horn et al., 1991; Deans et al., 1992*).

Ein Unterschied hinsichtlich der Überlebensraten zwischen solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen besteht nicht. Beispielsweise wurde von *Adloff et al. (1989)* eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 39% für solitäre und von 49% für synchrone kolorektale Karzinome angegeben, wobei sich die Werte nicht signifikant unterschieden. *Moreira et al. (1993)* ermittelten Fünf-Jahres-Überlebensraten von 58% und 45%, *Fante et al. (1996)* gaben 41% und 39% an.

1.10 Zielsetzung der Studie

Ziel der vorliegenden Studie ist es, ein Kollektiv von Patienten mit kolorektalen Karzinomen insbesondere unter dem Aspekt des Auftretens synchroner Karzinome zu analysieren. Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen sollen in Hinblick auf Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, Tumorstaging, Tumorgrading und operative Therapie verglichen werden. Die gewonnenen Ergebnisse sollen vor dem Hintergrund des internationalen Schrifttums diskutiert und bewertet werden.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patienten

In die vorliegende retrospektive Studie wurden 717 Patienten aufgenommen, die im Zeitraum vom 01.01.1994 bis 31.12.1999 in der Klinik für Chirurgie des Klinikums Kreis Herford an einem kolorektalen Karzinom operiert wurden. Die Verteilung der Operationsjahre ist in Abb. 8 dargestellt.

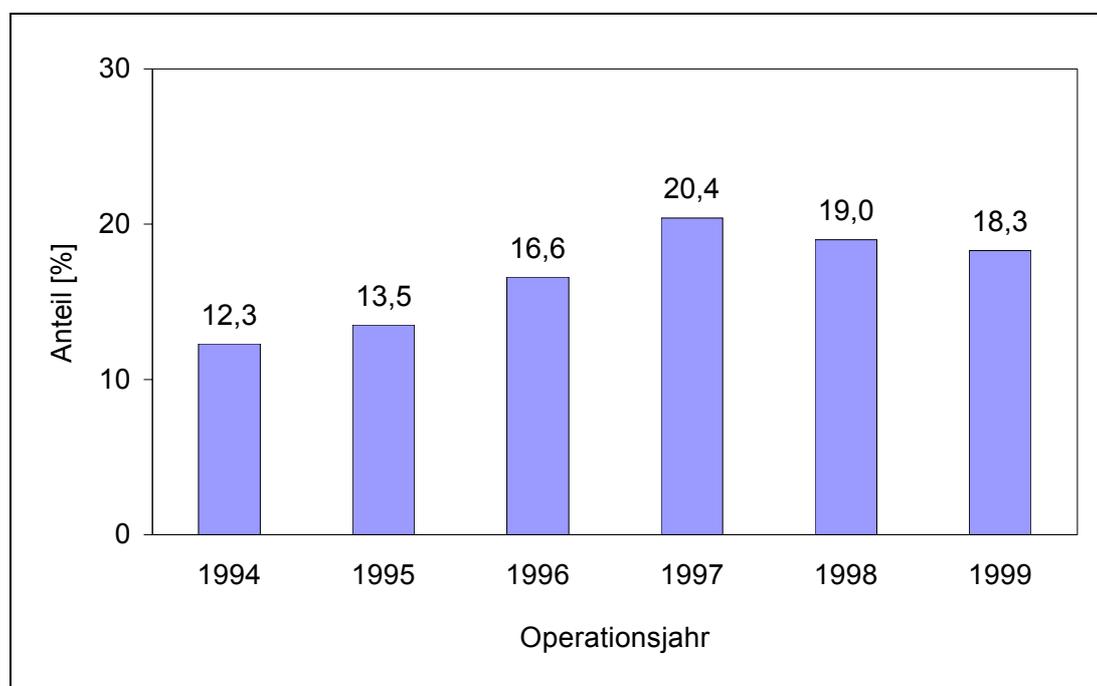


Abb. 8: Operationsjahr (n = 717)

2.2 Untersuchungsparameter

Als Grundlage der Datenerhebung dienten die Krankenakten der Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie des Klinikums Kreis Herford. Folgende Un-

tersuchungsparameter wurden retrospektiv erfasst und anschließend statistisch ausgewertet:

Patientenbezogene Daten:

- Alter [Jahre]
- Geschlecht (männlich, weiblich)

Tumorbezogene Daten:

- Tumorsynchronizität (definiert als das zeitgleiche Auftreten von zwei oder mehr unabhängig voneinander entstandenen bösartigen Neubildungen)
- Tumorlokalisation
- Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation von 1997 (*UICC, 1997*)
Diese entspricht der in Tab. 1 dargestellten Einteilung von 2003 (*UICC, 2003*). Angaben zum Tumorstadium nach der alten Klassifikation von 1987 (*UICC, 1987*) wurden auf die Klassifikation von 1997 übertragen, um eine Vergleichbarkeit der Daten der Patienten aus den Jahren 1994 bis 1999 zu gewährleisten. Der Unterschied der Klassifikation von 1997 besteht im Vergleich zur Einteilung von 1987 darin, dass 1987 bei den Lymphknoten in N1, N2 und N3 unterteilt wurde. Da Überlebenskurven keinen Unterschied zwischen N2 und N3 zeigten, wurde N3 in der 5. Auflage von 1997 gestrichen, so dass seit 1997 beim Lymphknotenbefall nur noch zwischen N1 und N2 unterschieden wird (*UICC, 1997*).
- Tumorgrading nach der TNM-Klassifikation von 1997 (*UICC, 1997*)

Therapiebezogene Daten:

- Anzahl der operativen Eingriffe pro Patient
- Art der operativen Eingriffe nach dem ICPM-Code

2.3 Statistik

2.3.1 Aufgabenstellung

Der statistischen Auswertung lag folgende Aufgabenstellung zugrunde:

- Deskriptive Auswertung aller Untersuchungsparameter
- Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Tumorstaging und -grading
- Vergleich von Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen in Hinblick auf Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, Tumorstaging, Tumorgrading und operative Therapie

2.3.2 Statistische Verfahren

Zur deskriptiven Darstellung von stetigen Variablen wurden Mittelwert \pm Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum angegeben. Für diskrete Variablen wurde deren Anteil an der Gesamtzahl in Prozent berechnet.

Der Gruppenvergleich erfolgte bei stetigen Variablen bei fehlender Normalverteilung der Daten anhand des U-Tests nach Mann und Whitney, bei diskreten Variablen kam der Chi²-Test zum Einsatz. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ wurde der Unterschied als signifikant bezeichnet.

Alle Auswertungen werden mit dem Programmpaket STATISTICA der Firma StatSoft Inc., Tulsa, USA, durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Datenauswertung

3.1.1 Epidemiologie

3.1.1.1 Alter

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei $69,4 \pm 11,3$ Jahren, wobei die Altersspanne von 20 bis 95 Jahren reichte.

Knapp zwei Drittel der Patienten entfielen auf die Altersgruppen „61 bis 70 Jahre“ (29,1%) und „71 bis 80 Jahre“ (32,0%) (Abb. 9).

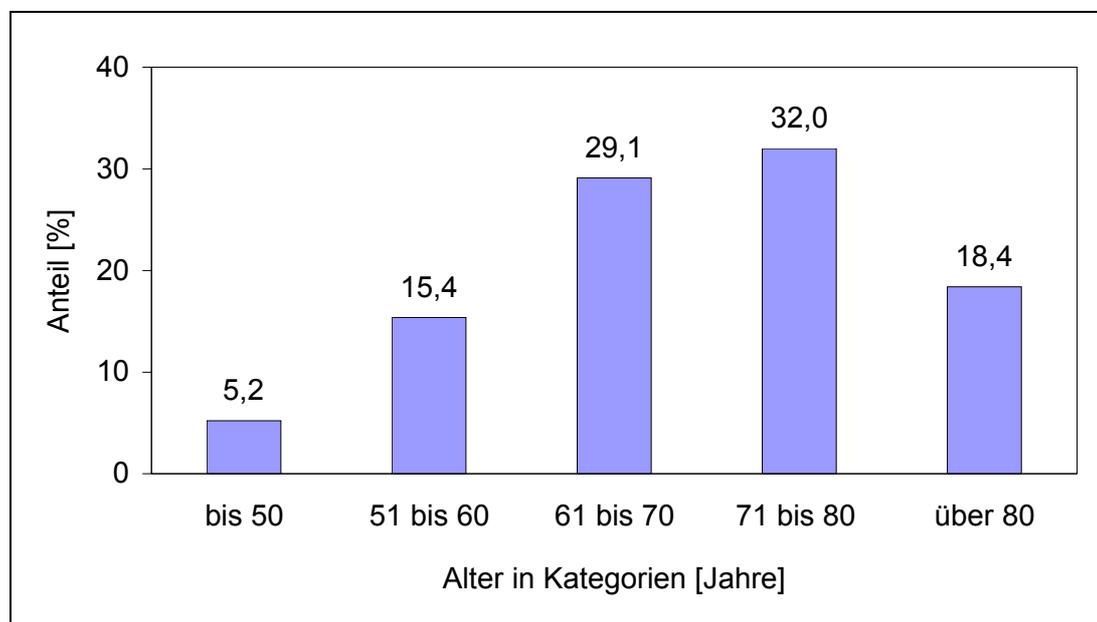


Abb. 9: Altersverteilung der Patienten (n = 717)

3.1.1.2 Geschlecht

Von den 717 Patienten waren 357 weiblich (49,8%) und 360 männlich (50,2%) (Abb. 10).

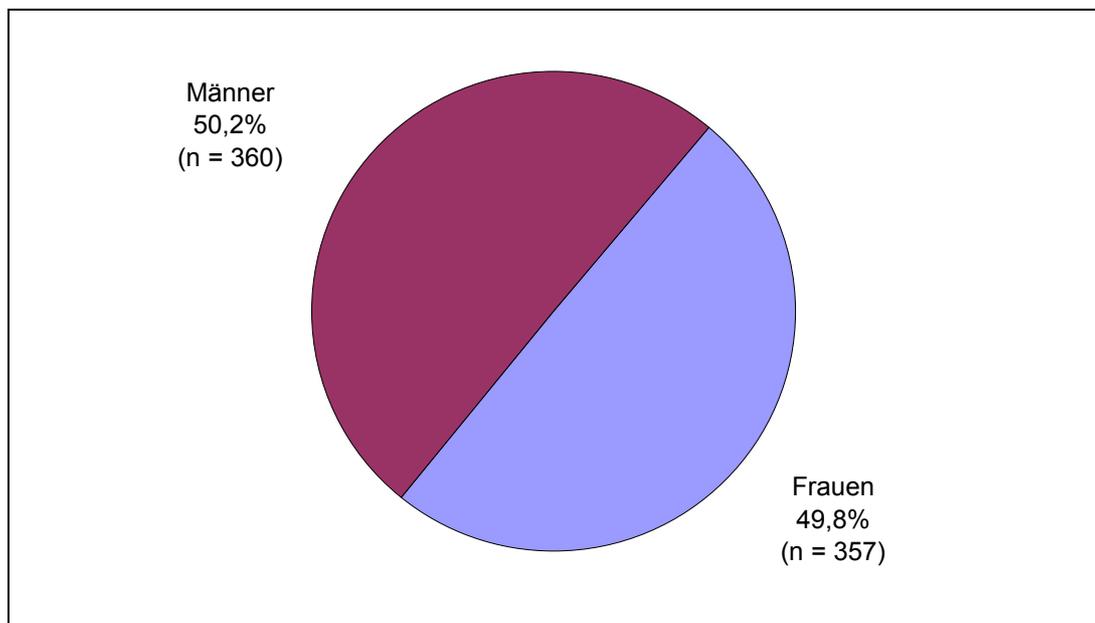


Abb. 10: Geschlechtsverteilung der Patienten (n = 717)

3.1.2 Tumorsynchronizität

Bei 699 Patienten (97,5%) war ein solitäres kolorektales Karzinom nachweisbar, während bei 18 Patienten zwei oder mehr Karzinome vorlagen. Die Inzidenz synchroner kolorektaler Karzinome betrug in unserem Patientenkollektiv demnach 2,5% (Abb. 11).

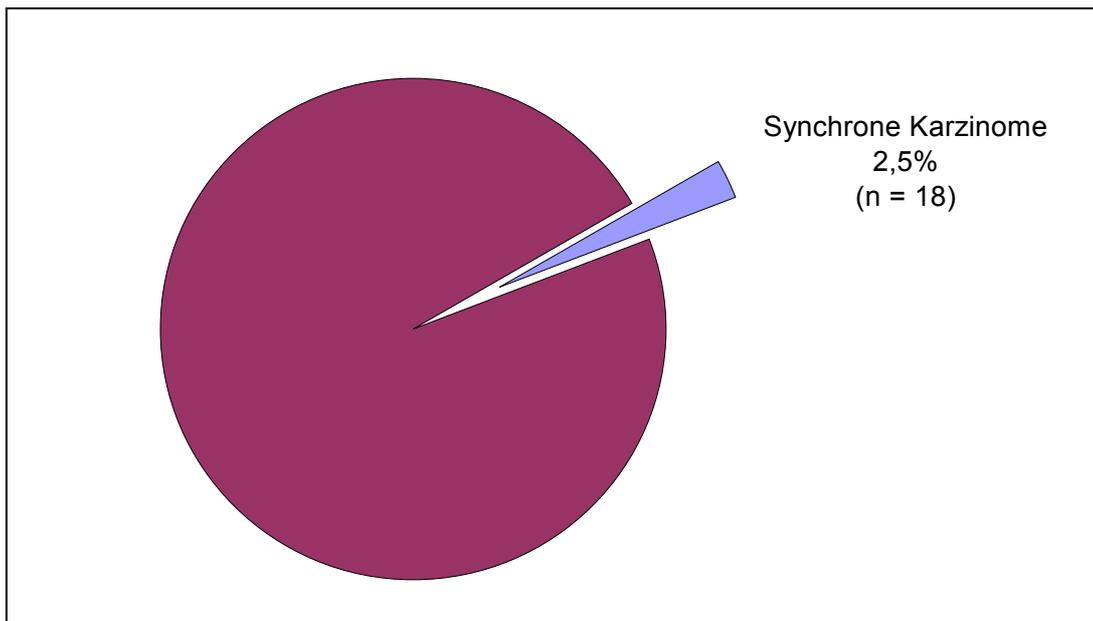


Abb. 11: Anteil der Patienten mit synchronen kolorektalen Karzinomen (n = 717)

Bei 15 der 18 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom lagen zwei Tumoren vor, bei zwei Patienten handelte es sich um drei Tumoren und bei einem Patienten wurden vier kolorektale Tumoren nachgewiesen (Abb. 12).

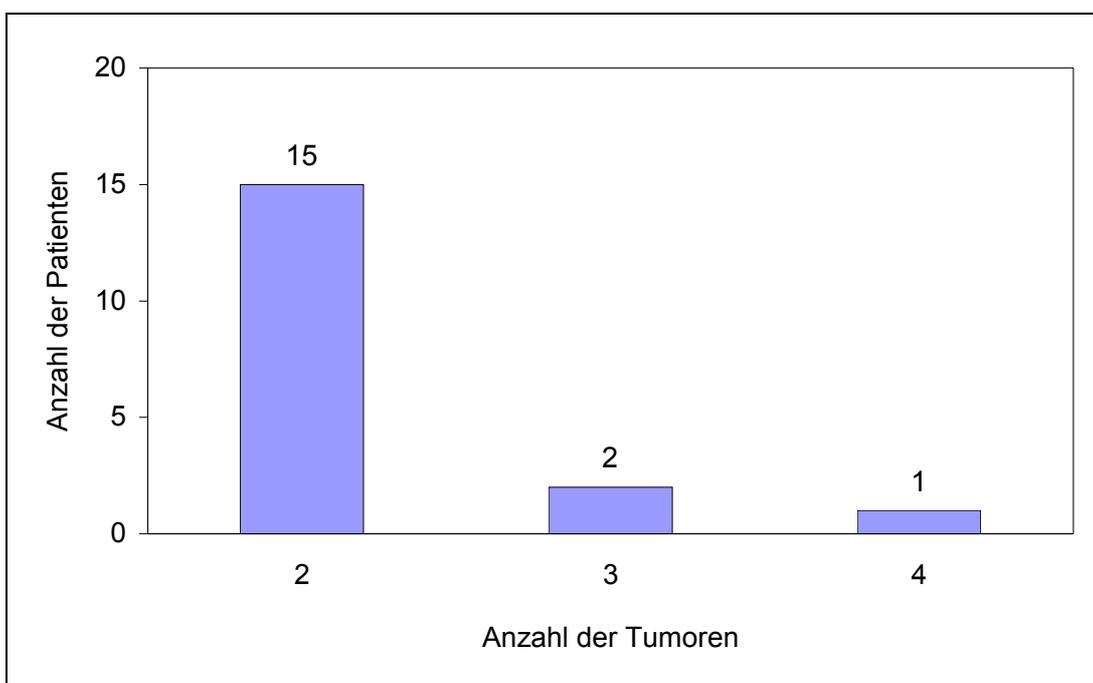


Abb. 12: Anzahl der Tumoren bei Patienten mit synchronen kolorektalen Karzinomen (n = 18)

3.1.3 Tumorlokalisation

Unter Berücksichtigung der 699 Patienten mit solitären kolorektalen Karzinomen und der 18 Patienten mit insgesamt 40 synchronen Tumoren kamen in der vorliegenden Studie 739 Karzinome zur Auswertung, deren Lokalisation in Abb. 13 aufgeschlüsselt ist. Am häufigsten zeigte sich eine Tumorlokalisation im Rektum (44,0%), Sigma (21,7%) und Colon ascendens (14,7%).

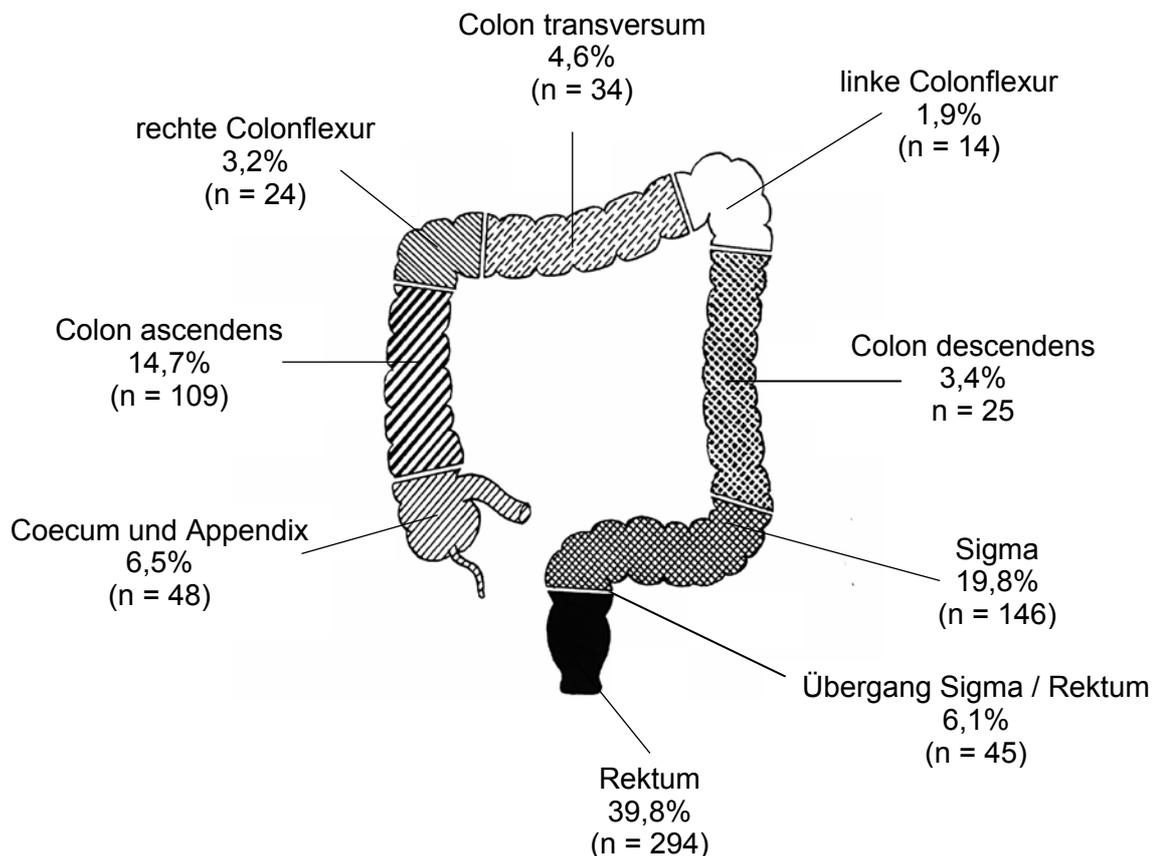


Abb. 13: Lokalisation der kolorektalen Karzinome (n = 739)

Die 18 Patienten mit synchronen kolorektalen Karzinomen wiesen die in Tabelle 5 dargestellten Tumorlokalisationen auf.

| Tumorlokalisationen | Anzahl |
|--|---------------|
| <i>Zwei kolorektale Karzinome (n = 15)</i> | |
| Sigma + Rektum | 4 |
| Coecum + Colon ascendens | 3 |
| Colon descendens + Sigma | 2 |
| 2 x Rektum | 2 |
| Colon ascendens + Rektum | 1 |
| 2 x rechte Colonflexur | 1 |
| rechte Colonflexur + Rektum | 1 |
| Colon transversum + Rektum | 1 |
| <i>Drei kolorektale Karzinome (n = 2)</i> | |
| Coecum + Colon ascendens + Colon transversum | 1 |
| Appendix + Sigma + Rektum | 1 |
| <i>Vier kolorektale Karzinome (n = 1)</i> | |
| 2 x Colon descendens + 2 x Rektum | 1 |

Tab. 5: Tumorlokalisation bei Patienten mit synchronen kolorektalen Karzinomen (n = 18)

Bei 4 der 18 Patienten (22,2%) befanden sich die synchronen Karzinome in demselben Darmabschnitt. In 11 Fällen (61,1%) handelte es sich um benachbarte Darmabschnitte, in 3 weiteren Fällen (16,7%) waren die betroffenen Darmabschnitte nicht benachbart (Abb. 14).

Um einen Vergleich unserer Ergebnisse mit der Studie von *Passman et al. (1996)* zu ermöglichen, wurde bei den synchronen Tumoren eine Einteilung der Lokalisation in rechtes Colon (umfasst Appendix, Coecum, Colon ascendens, rechte Colonflexur), transverses Colon, deszendierendes Colon (umfasst linke Colonflexur und Colon descendens), Sigmoid/rektosigmoidaler Übergang und Rektum vorgenommen. Die entsprechende Verteilung der Lokalisationen in unserem Patientengut ist Abb. 15 zu entnehmen.

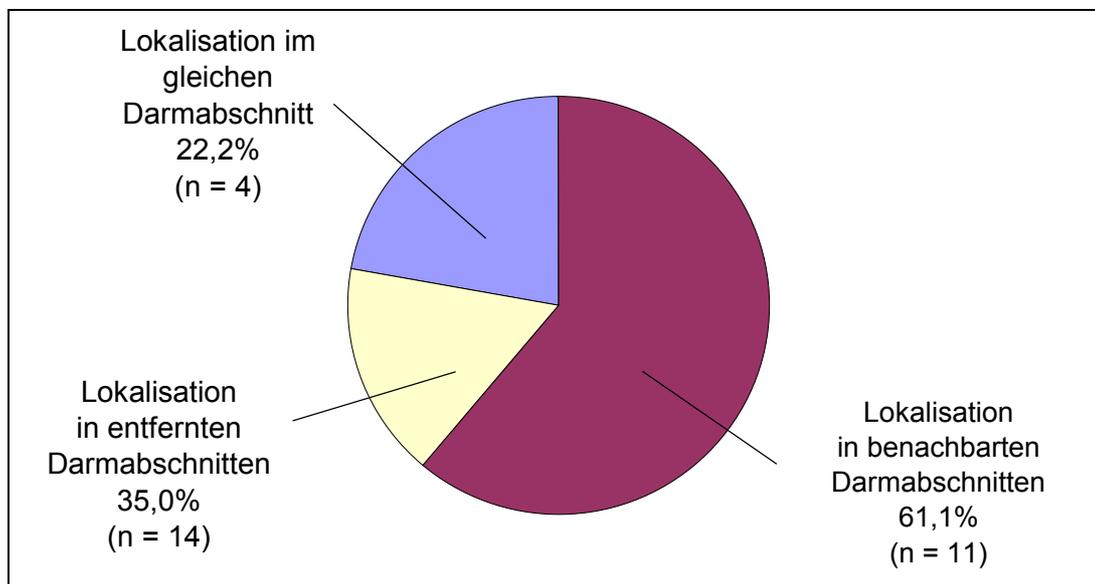


Abb. 14: Lokalisation der synchronen kolorektalen Karzinome in gleichen oder benachbarten Darmabschnitten (n = 18)

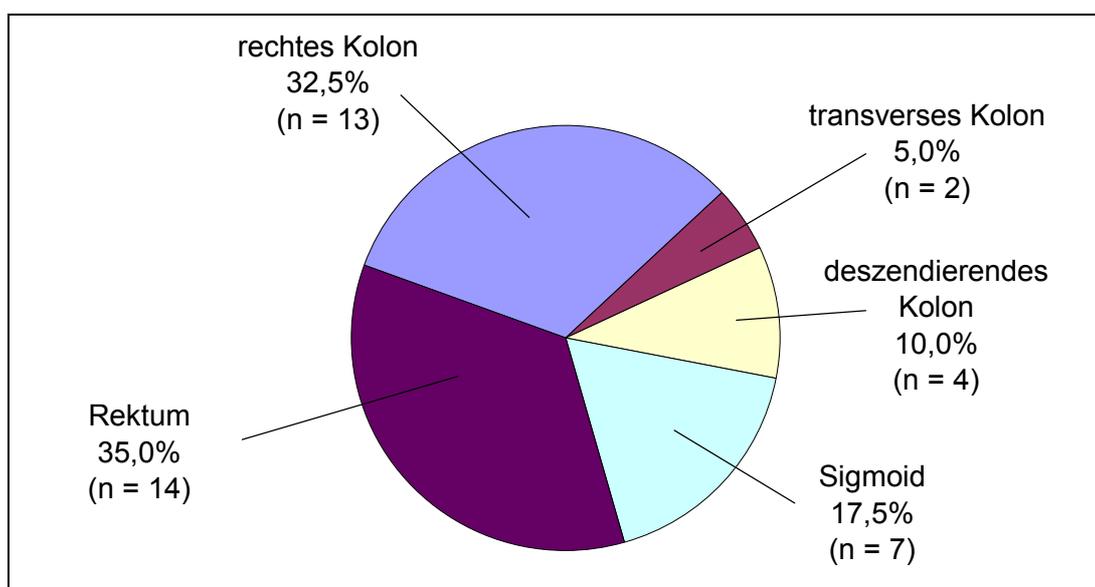


Abb. 15: Lokalisation der synchronen kolorektalen Karzinome (n = 40) gemäß der Einteilung nach Passman et al. (1996)

3.1.4 Tumorstadium

3.1.4.1 Tumorstaging

Die Daten zum Tumorstaging beziehen sich auf die Gesamtzahl von 717 Patienten, wobei bei Patienten mit synchronen Tumoren jeweils das höhere Tumorstadium berücksichtigt wurde.

T-Stadium

Mehr als die Hälfte der Patienten (56,3%; n = 404) waren dem Tumorstadium T3 zuzuordnen, gefolgt vom Stadium T4 (19,5%; n = 140), T2 (15,6%; n = 112) und T1 (8,5%; n = 61) (Abb. 16).

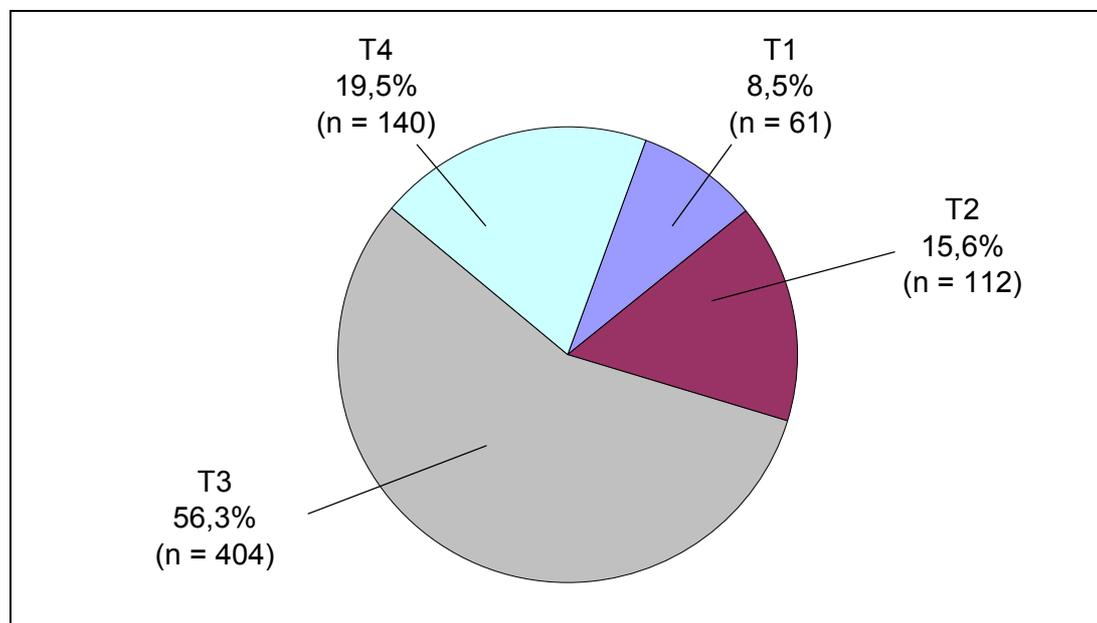


Abb. 16: T-Stadium (n = 717)

N-Stadium

In Hinblick auf den Lymphknotenstatus war die Mehrheit der Patienten (59,4%) dem Stadium N0 zuzuordnen (n = 426), während das Stadium N1 21,9% (n = 157) und das Stadium N2 18,7% (n = 134) ausmachte (Abb. 17).

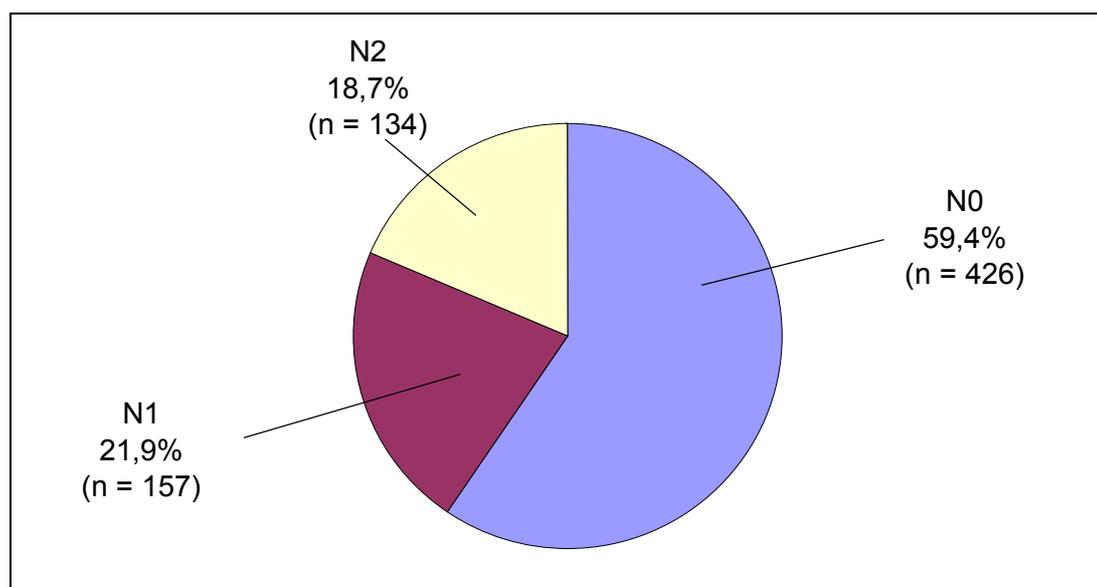


Abb. 17: N-Stadium (n = 717)

M-Stadium

Die Tumoren von 650 Patienten (90,7%) gehörten dem M0-Stadium an. 67 Patienten wiesen hingegen eine Fernmetastasierung (M1-Stadium) auf (9,3%; n = 67) (Abb. 18).

3.1.4.2 Tumorgrading

Wie die TNM-Klassifikation beziehen sich auch die Angaben zum Tumorgrading auf die Anzahl von 717 Patienten. Bei Vorliegen synchroner Tumoren wurde die jeweils höhere Kategorie berücksichtigt. Am häufigsten waren die

Tumoren den Kategorien G1 (20,9%; n = 150), G1-2 (27,6%; n = 198) und G2 (32,2%; n = 231) zuzuordnen (Abb. 19).

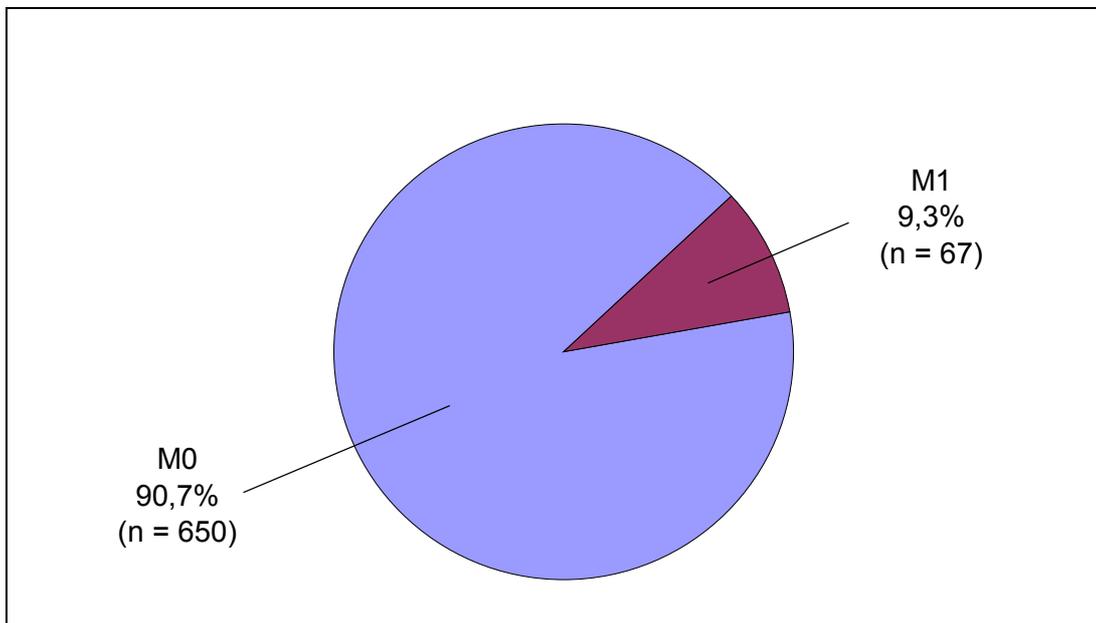


Abb. 18: M-Stadium (n = 717)

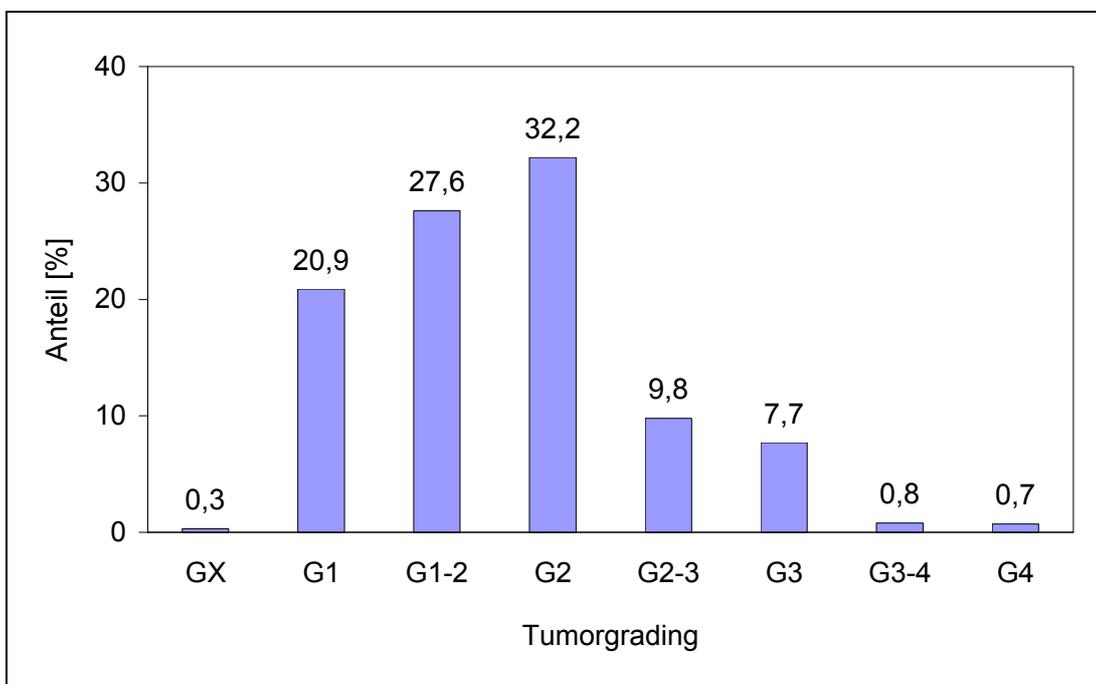


Abb. 19: Tumorgrading (n = 717)

3.1.5 Operative Therapie

Bei 5 Patienten (0,7%) wurde keine operative Therapie durchgeführt. In 540 Fällen (75,3%) erfolgte ein operativer Eingriff, während 137 Patienten (19,1%) zweimal, 30 Patienten (4,2%) dreimal, 4 Patienten (0,6%) viermal und 1 Patient (0,1%) fünfmal operiert wurden (Abb. 20).

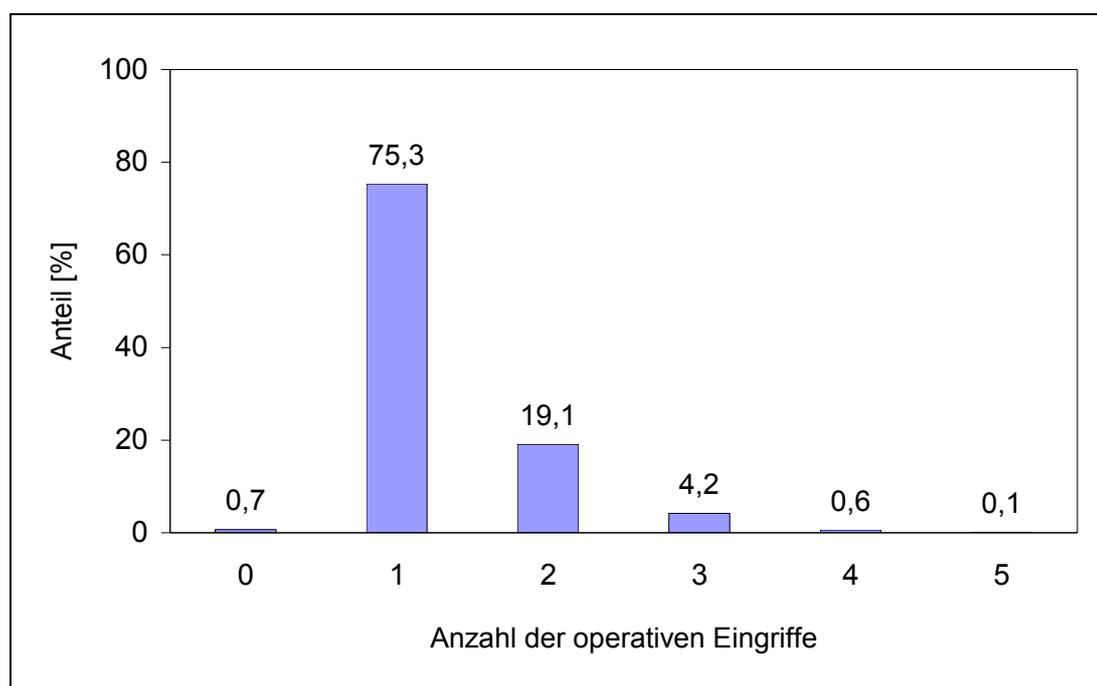


Abb. 20: Anzahl der operativen Eingriffe bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen (n = 717)

Demnach waren insgesamt 925 operative Eingriffe dokumentiert, die in Tabelle 6 unter Berücksichtigung des ICPM-Codes zusammengefasst sind. Für ICPM-Gruppen mit mindestens 20 Nennungen werden in Tabelle 7 zusätzlich die Einzelmaßnahmen aufgeschlüsselt.

| ICPM-Code | Bedeutung | Anzahl |
|-----------|---|--------|
| 5-401 | Exzision einzelner Lymphknoten und Lymphgefäße | 1 |
| 5-413 | Splenektomie | 11 |
| 5-419 | Andere Operationen an der Milz | 2 |
| 5-432 | Operationen am Pylorus | 1 |
| 5-451 | Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Dünndarmes | 8 |
| 5-452 | Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Dickdarmes | 17 |
| 5-453 | Ausschaltung eines Darmsegmentes als selbständiger Eingriff (z.B. bei zweizeitigen plastischen Operationen) | 2 |
| 5-454 | Resektion des Dünndarmes | 12 |
| 5-455 | Partielle Resektion des Dickdarmes | 392 |
| 5-456 | (Totale) Kolektomie und Proktokolektomie | 2 |
| 5-458 | Erweiterte Kolonresektion mit Resektion von Dünndarmabschnitten und Entfernung weiterer Nachbarorgane | 5 |
| 5-459 | Bypass-Anastomose des Darmes | 4 |
| 5-460 | Anlegen eines Enterostoma, doppelläufig, als selbständiger Eingriff | 11 |
| 5-461 | Anlegen eines Enterostoma, endständig, als selbständiger Eingriff | 16 |
| 5-462 | Anlegen eines Enterostoma (als protektive Maßnahme) im Rahmen eines anderen Eingriffes | 16 |
| 5-463 | Anlegen anderer Enterostomata | 1 |
| 5-465 | Rückverlagerung eines doppelläufigen Enterostoma | 3 |
| 5-467 | Andere Rekonstruktion des Darmes | 2 |
| 5-469 | Andere Operationen am Darm | 13 |
| 5-470 | Appendektomie | 20 |
| 5-471 | Simultane Appendektomie | 14 |
| 5-482 | Perianale lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Rektums | 30 |
| 5-484 | Rektumresektion unter Sphinktererhaltung | 142 |
| 5-485 | Rektumresektion ohne Sphinktererhaltung | 128 |
| 5-486 | Rekonstruktion des Rektums | 1 |
| 5-490 | Inzision und Exzision von Gewebe der Perianalregion | 1 |
| 5-501 | Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Leber (atypische Leberresektion) | 12 |
| 5-502 | Anatomische (typische) Leberresektion | 3 |
| 5-511 | Cholezystektomie | 20 |
| 5-530 | Verschluss einer Hernia inguinalis | 1 |

Tab. 6: Operative Eingriffe nach ICPM-Code im Untersuchungskollektiv (n = 925)

| ICPM-Code | Bedeutung | Anzahl |
|-----------|---|------------|
| 5-534 | Verschluss einer Hernia umbilicalis | 3 |
| 5-535 | Verschluss einer Hernia epigastrica | 1 |
| 5-541 | Laparotomie und Eröffnung des Retroperitoneums | 6 |
| 5-568 | Rekonstruktion des Ureters | 1 |
| 5-569 | Andere Operationen am Ureter | 2 |
| 5-572 | Zystostomie | 3 |
| 5-578 | Andere plastische Rekonstruktion der Harnblase | 1 |
| 5-579 | Andere Operationen an der Harnblase | 1 |
| 5-600 | Inzision der Prostata | 1 |
| 5-651 | Lokale Exzision und Destruktion von Ovarialgewebe | 1 |
| 5-652 | Ovariektomie | 2 |
| 5-653 | Salpingoovariektomie | 5 |
| 5-661 | Salpingektomie | 2 |
| 5-681 | Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Uterus | 3 |
| 5-683 | Uterusexstirpation [Hysterektomie] | 1 |
| 5-685 | Radikale Uterusexstirpation | 1 |
| | Summe | 925 |

Tab. 6 (Forts.): Operative Eingriffe nach ICPM-Code im Untersuchungskollektiv (n = 925)

| ICPM-Code | Bedeutung | Anzahl |
|-----------|---|--------|
| | Partielle Resektion des Dickdarmes (5-455; n = 392) | |
| 5-455.0 | Segmentresektion | 11 |
| 5-455.1 | Multiple Segmentresektionen | 2 |
| 5-455.2 | Ileozäkalresektion | 1 |
| 5-455.4 | Hemikolektomie rechts | 159 |
| 5-455.5 | Transversumresektion | 9 |
| 5-455.6 | Hemikolektomie links | 46 |
| 5-455.7 | Sigmaresektion | 131 |
| 5-455.8 | Resektion mehrerer benachbarter Dickdarmabschnitte (Subtotale Kolonresektion) | 29 |
| 5-455.x | Sonstige | 3 |
| 5-455.y | Nicht näher bezeichnet | 1 |

Tab. 7: Aufschlüsselung der ICPM-Gruppen mit mindestens 20 Nennungen

| ICPM-Code | Bedeutung | Anzahl |
|-----------|---|--------|
| | Appendektomie (5-470; n = 20) | |
| 5-470.0 | Offen chirurgisch | 20 |
| | Peranale lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Rektums (5-482; n = 30) | |
| 5-482.0 | Exzision | 2 |
| 5-482.1 | Submuköse Exzision | 3 |
| 5-482.2 | Vollwandexzision | 20 |
| 5-482.3 | Elektrokoagulation | 4 |
| 5-482.y | Nicht näher bezeichnet | 1 |
| | Rektumresektion unter Sphinktererhaltung (5-484; n = 142) | |
| 5-484.0 | Anteriore Segmentresektion | 2 |
| 5-484.2 | Tubuläre Resektion unter Belassen des Paraproktiums | 1 |
| 5-484.3 | Anteriore Resektion | 1 |
| 5-484.4 | Hohe anteriore Resektion | 29 |
| 5-484.5 | Tiefe anteriore Resektion | 96 |
| 5-484.6 | Tiefe anteriore Resektion mit perianaler Anastomose | 11 |
| 5-484.x | Sonstige | 1 |
| 5-484.y | Nicht näher bezeichnet | 1 |
| | Rektumresektion ohne Sphinktererhaltung (5-485; n = 128) | |
| 5-485.0 | Abdominoperineal | 1 |
| .01 | Offen chirurgisch | 3 |
| 5-485.1 | Abdominoperineal mit Entfernung von Nachbarorganen | 123 |
| 5-485.5 | Perineal | 1 |
| | Cholezystektomie (5-511; n = 20) | |
| 5-511.0 | Einfach, offen chirurgisch | 11 |
| .01 | Ohne operative Revision der Gallengänge | 6 |
| .02 | Mit operativer Revision der Gallengänge | 1 |
| 5-511.1 | Einfach, laparoskopisch | 1 |
| 5-511.x | Sonstige | 1 |

Tab. 7 (Forts.): Aufschlüsselung der ICPM-Gruppen mit mindestens 20 Nennungen

Die Aufschlüsselung der häufigsten operativen Eingriffe zeigte, dass eine partielle Resektion des Dickdarms am häufigsten durchgeführt wurde (n = 392). Am zweithäufigsten war eine Rektumresektion unter Sphinktererhaltung (n = 142) bzw. ohne Sphinktererhaltung (n = 128) dokumentiert. In 30 Fällen wurde eine perianale lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Rektums vorgenommen. In je 20 Fällen erfolgte eine Appendektomie sowie im Zusammenhang mit der operativen Behandlung des kolorektalen Karzinoms auch eine Cholezystektomie.

3.2 Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Tumorstaging bzw. -grading

3.2.1 Tumorstaging

Die Verteilung der T-Stadien in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation war statistisch signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$). Während beispielsweise knapp 40% der Rektumkarzinome sich im Stadium T1 (13,3%) oder T2 (25,9%) befanden, gehörten Karzinome in der linken Colonflexur ausschließlich den Stadien 3 und 4 an. Der größte Anteil von T4-Tumoren war bei einer Tumorlokalisation im Coecum und im Appendix zu beobachten (Abb. 21).

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen N-Stadium ($p = 0,085$; Abb. 22) und M-Stadium ($p = 0,16$; Abb. 23) konnte dagegen nicht nachgewiesen werden.

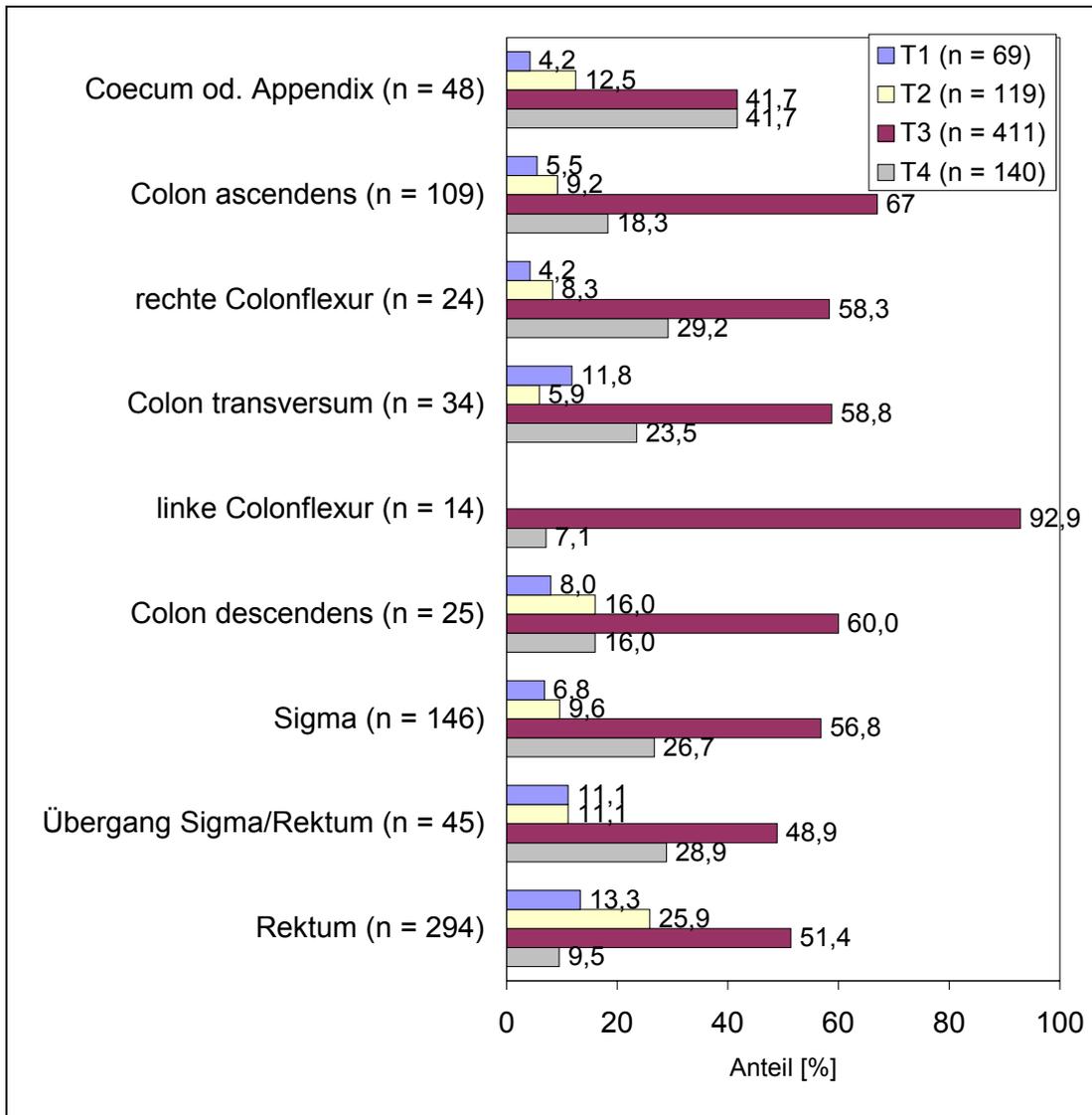


Abb. 21: Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und T-Stadium

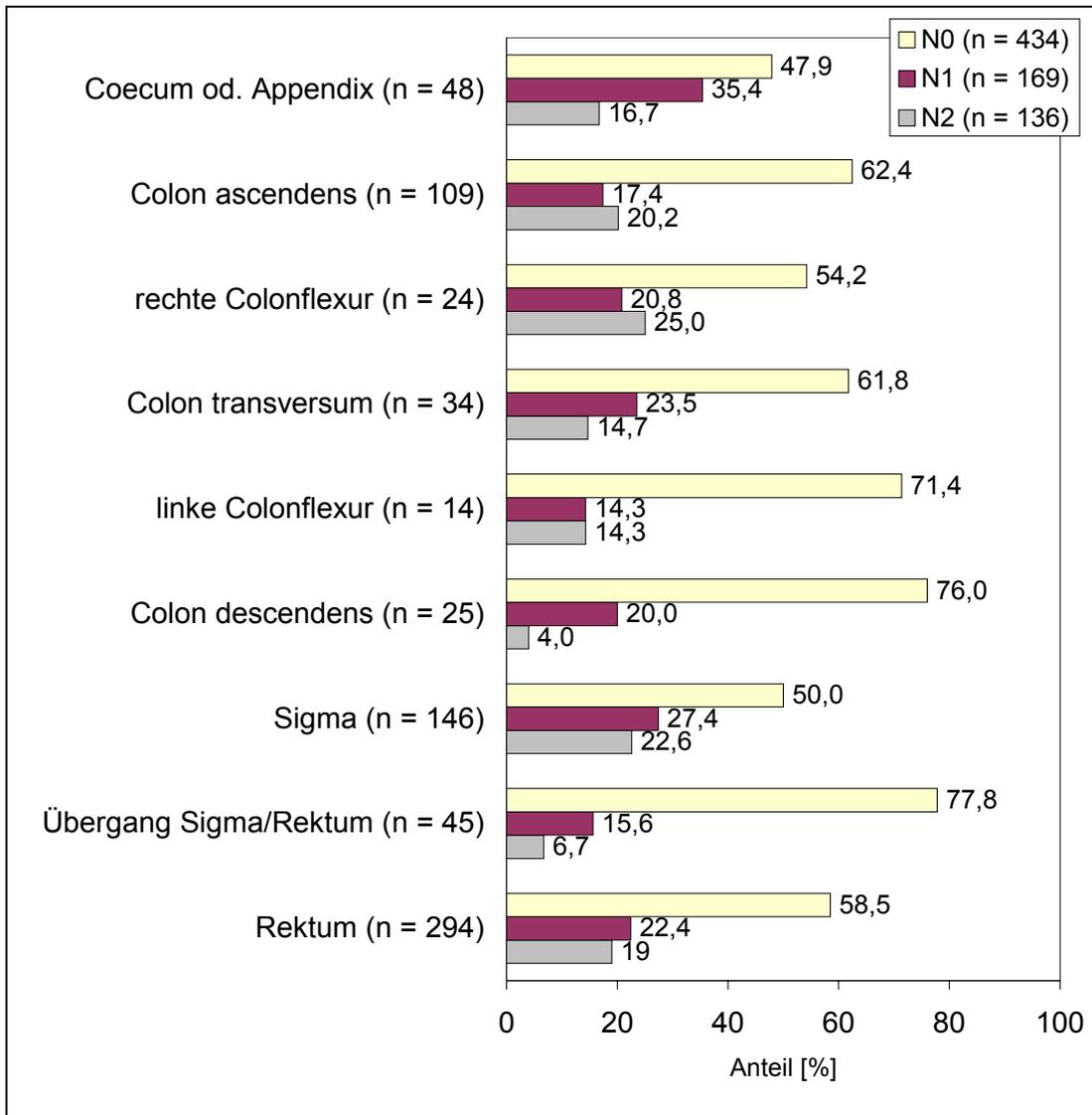


Abb. 22: Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und N-Stadium

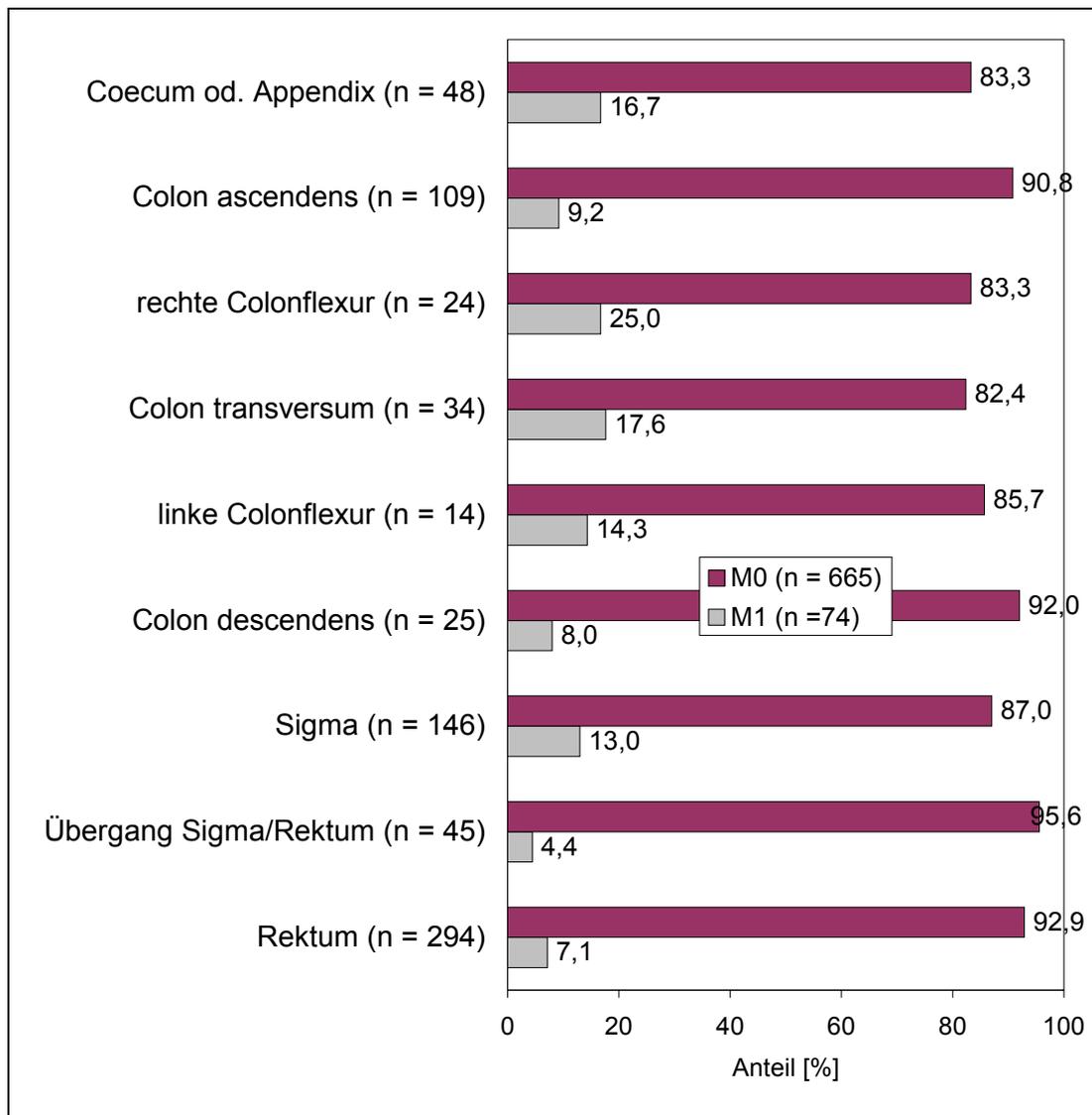


Abb. 23: Zusammenhang zwischen Tumorlokalisierung und M-Stadium

3.2.2 Tumorgrading

Der Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Tumorgrading erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,017$). G1-Tumoren waren am häufigsten im Colon descendens (40,0%) und im Coecum oder Appendix (25,0%) zu beobachten, während im Colon ascendens und in der rechten Colonflexur häufiger G-Stadien über 2 zu beobachten waren (Abb. 24).

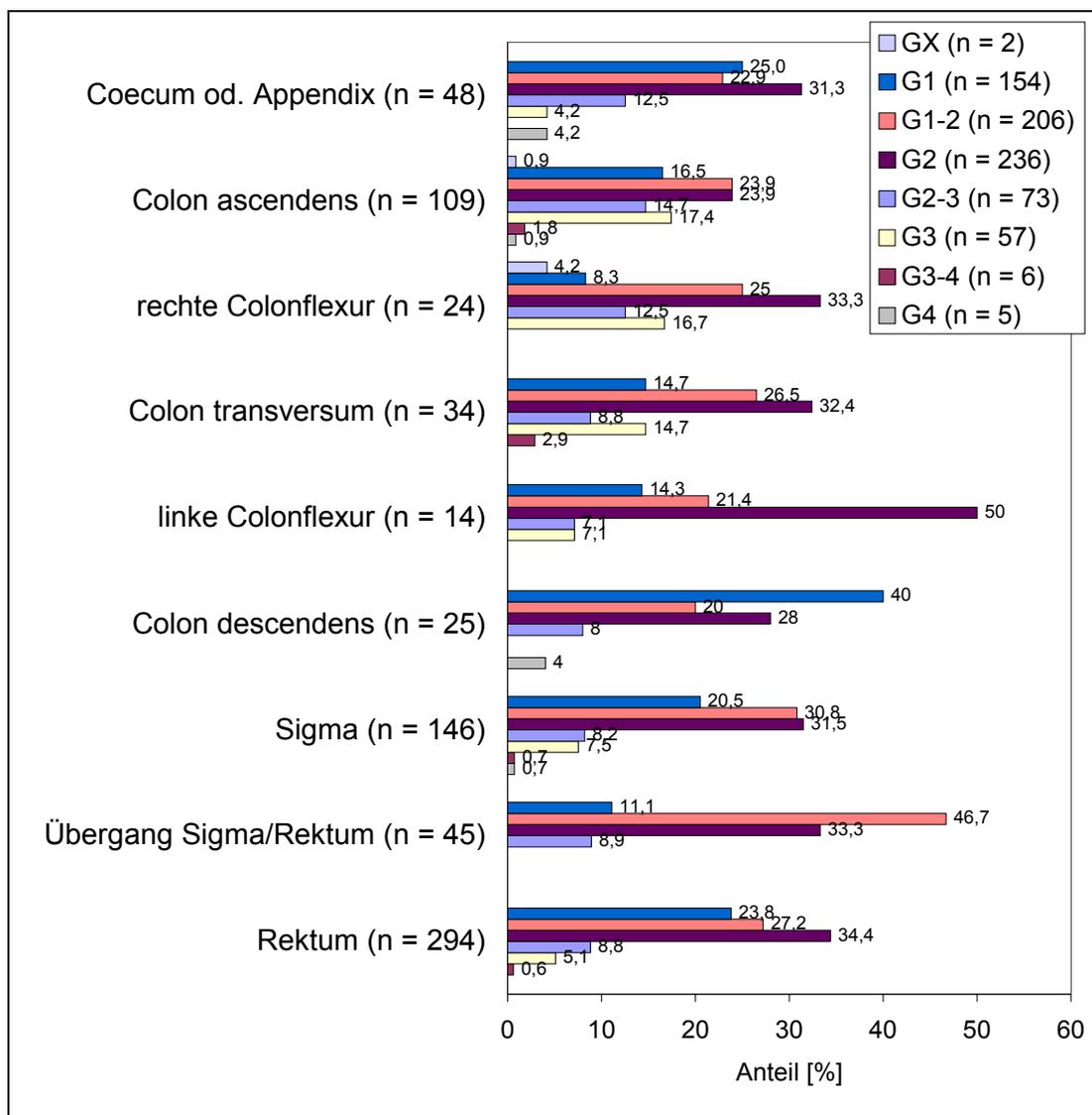


Abb. 24: Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und Tumorgrading

3.3 Vergleich von Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Tumoren

3.3.1 Epidemiologie

3.3.1.1 Alter

Patienten mit solitären ($69,4 \pm 11,3$ Jahre) und mit synchronen ($70,1 \pm 13,1$ Jahre) kolorektalen Tumoren unterschieden sich in Hinblick auf ihr Durchschnittsalter statistisch nicht signifikant ($p = 0,72$) (Abb. 25).

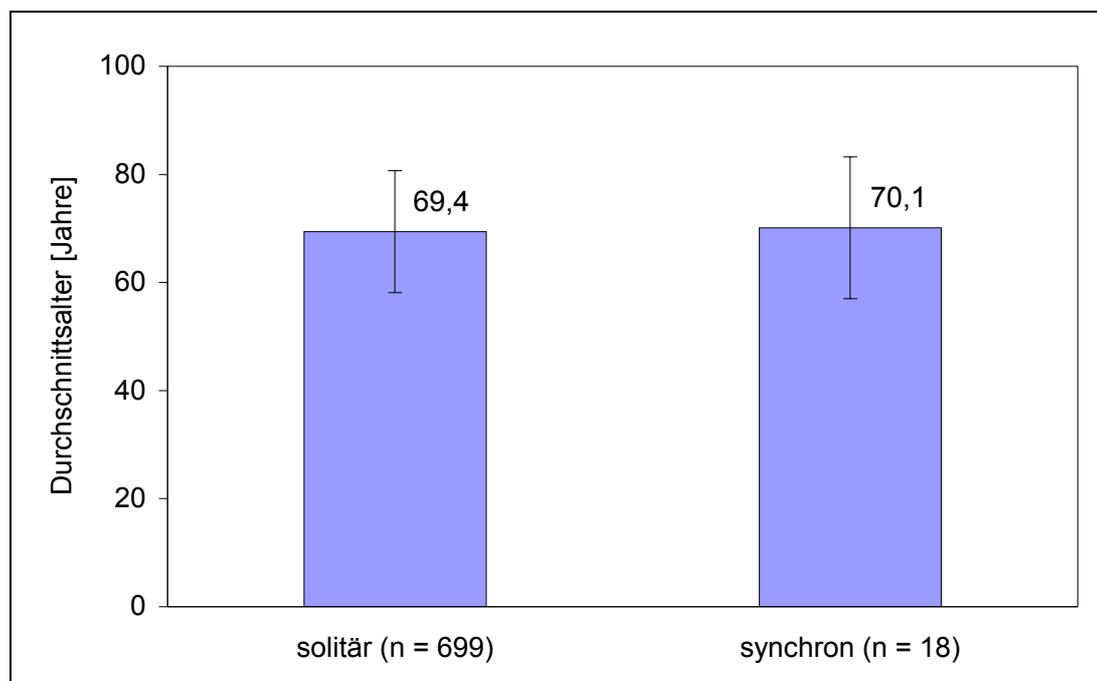


Abb. 25: Durchschnittsalter von Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen

3.3.1.2 Geschlecht

Die Aufschlüsselung nach dem Geschlecht zeigte, dass der Männeranteil bei synchronen kolorektalen Karzinomen mit 83,3% ($n = 15$) statistisch signifi-

kant höher war als bei solitären Karzinomen mit 49,4% (n = 345) (p = 0,009; Abb. 26).

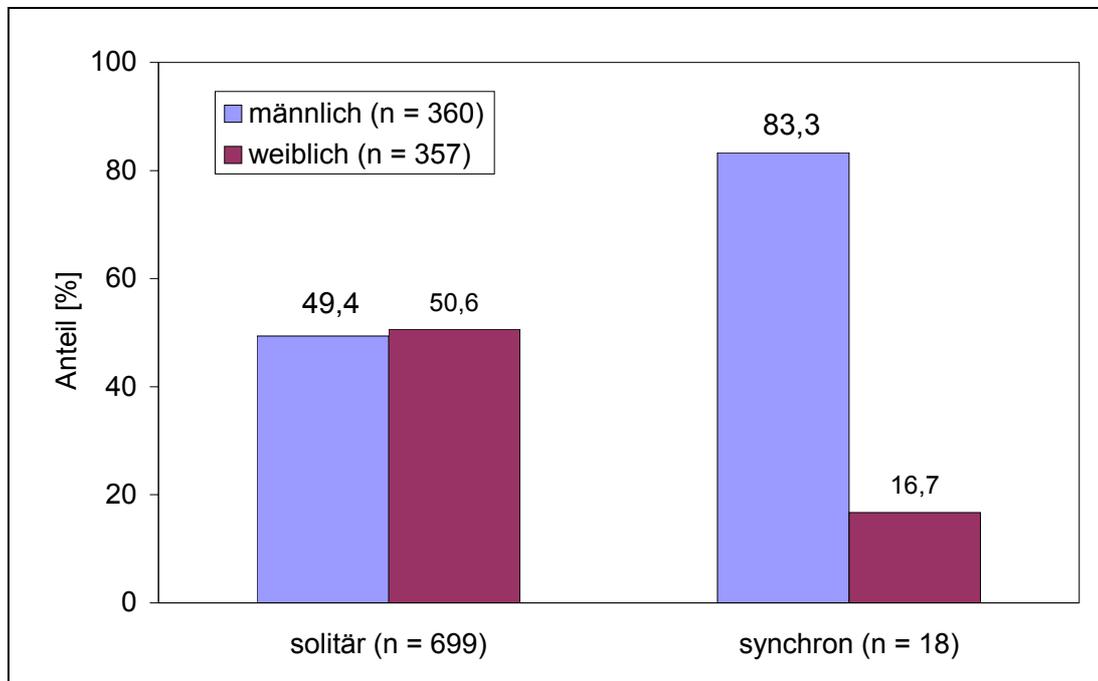


Abb. 26: Geschlechtsverteilung bei Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen

3.3.2 Tumorlokalisation

In Hinblick auf die Tumorlokalisation waren Karzinome in Coecum oder Appendix (12,5% vs. 6,2%), in der rechten Colonflexur (7,5% vs. 3,0%) und im Colon descendens (10,0% vs. 3,0%) häufiger im Zusammenhang mit einem synchronen kolorektalen Karzinom zu beobachten (Abb. 27). Der Unterschied zwischen solitären und synchronen Karzinomen war jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,080).

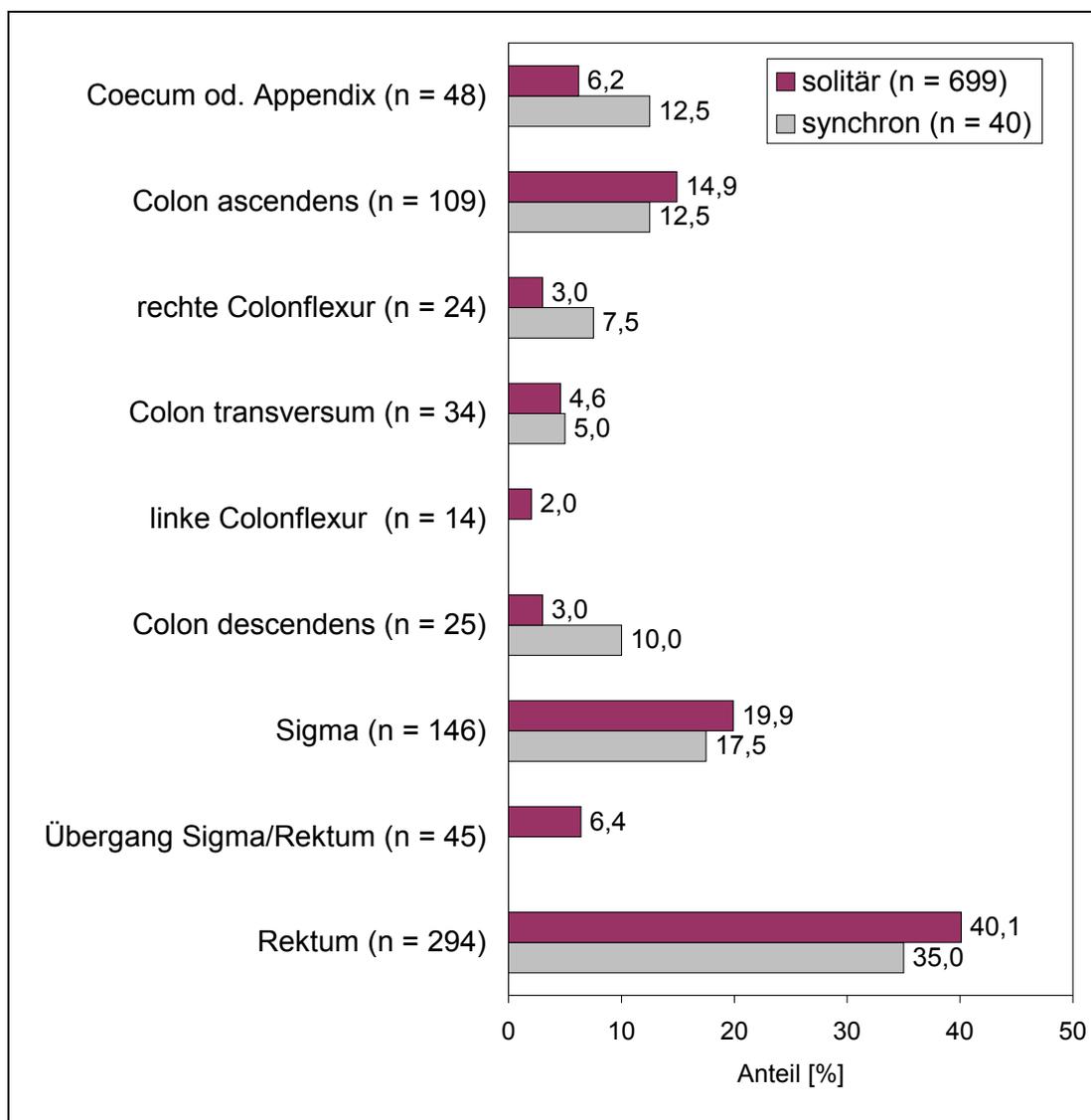


Abb. 27: Tumorlokalisation bei Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen

3.3.3 Tumorstadium

3.3.3.1 Tumorstaging

T-Stadium

Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des T-Stadiums bei solitären und synchronen Tumoren war nicht nachweisbar, wobei bei Patienten mit synchronen Tumoren das jeweils höhere T-Stadium berücksichtigt wurde ($p = 0,46$; Abb. 28).

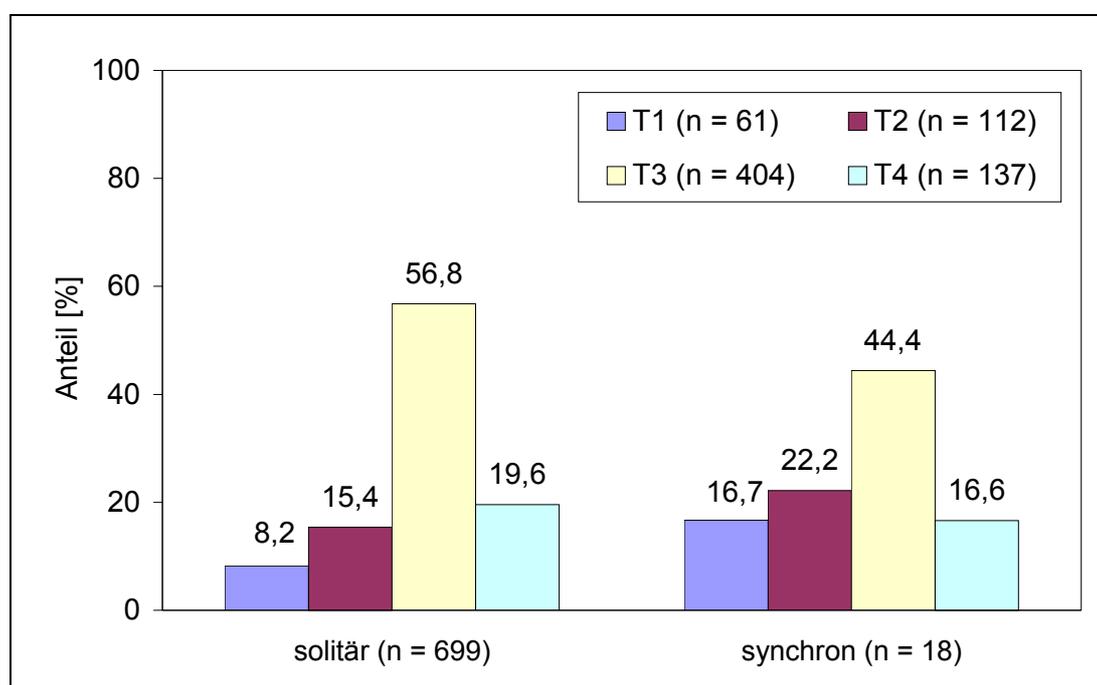


Abb. 28: T-Stadium bei Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen

N-Stadium

Patienten mit solitären und synchronen Tumoren unterschieden sich - wenn auch knapp - ebenfalls nicht statistisch signifikant hinsichtlich des N-Stadiums ($p = 0,062$; Abb. 29).

M-Stadium

Ebenso wenig war ein Unterschied bezüglich des M-Stadiums nachweisbar ($p = 0,50$; Abb. 30).

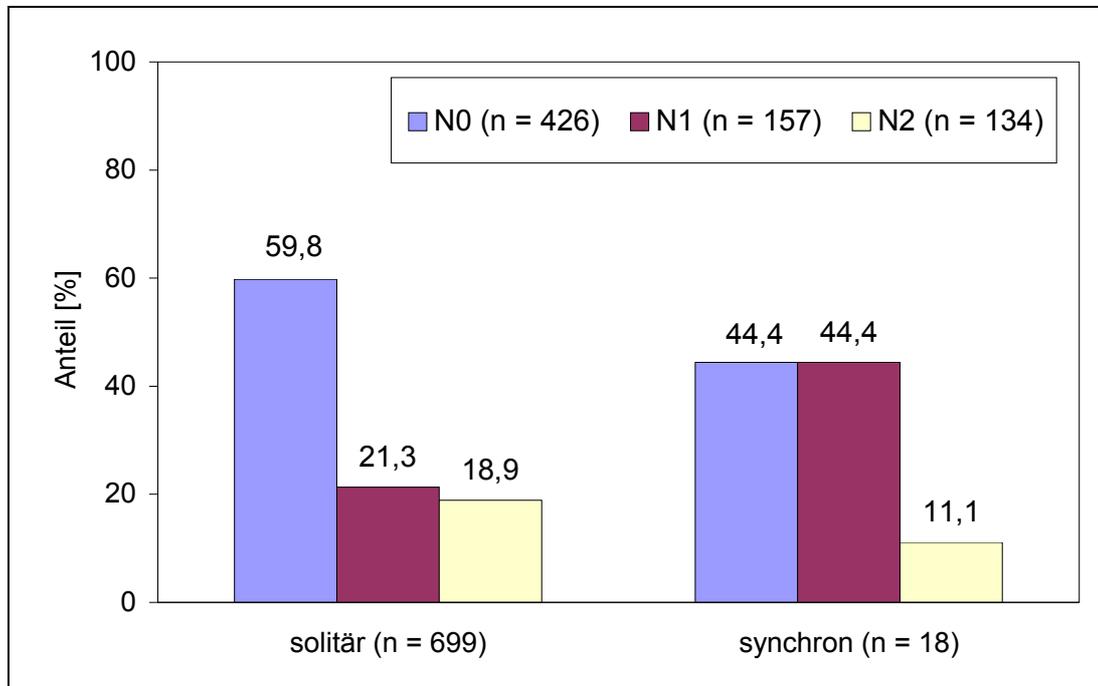


Abb. 29: N-Stadium bei Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen

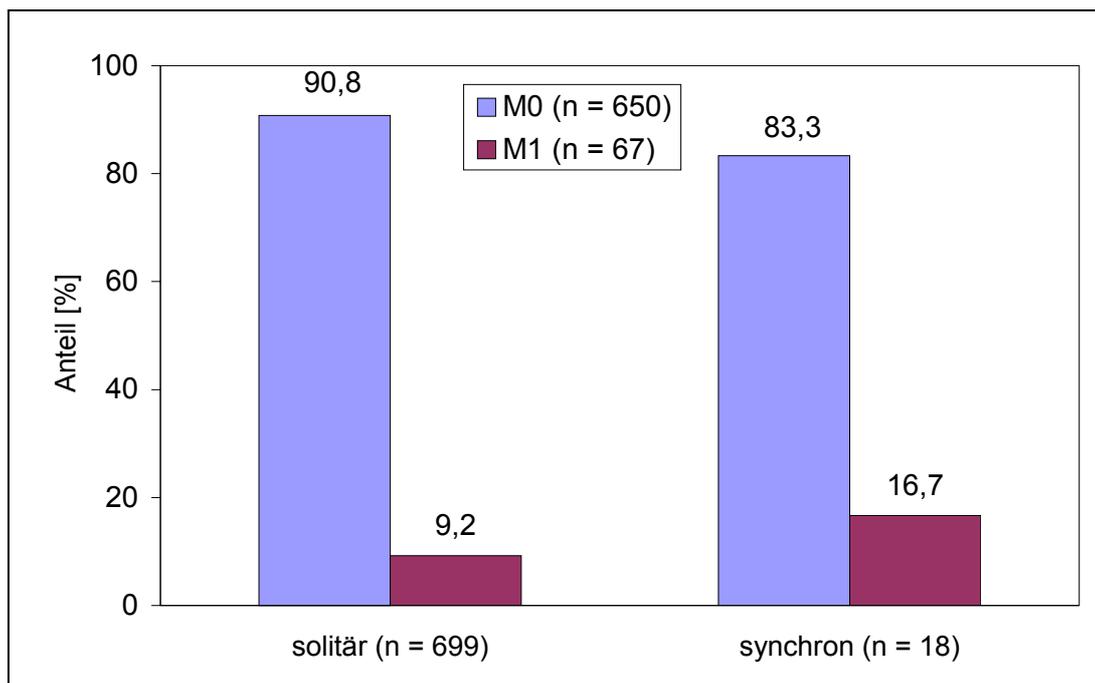


Abb. 30: M-Stadium bei Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen

3.3.3.2 Tumorigradung

Die Tumoren von Patienten mit solitären und synchronen Karzinomen unterschieden sich in Hinblick auf das Tumorigradung nicht signifikant ($p = 0,97$; Abb. 31).

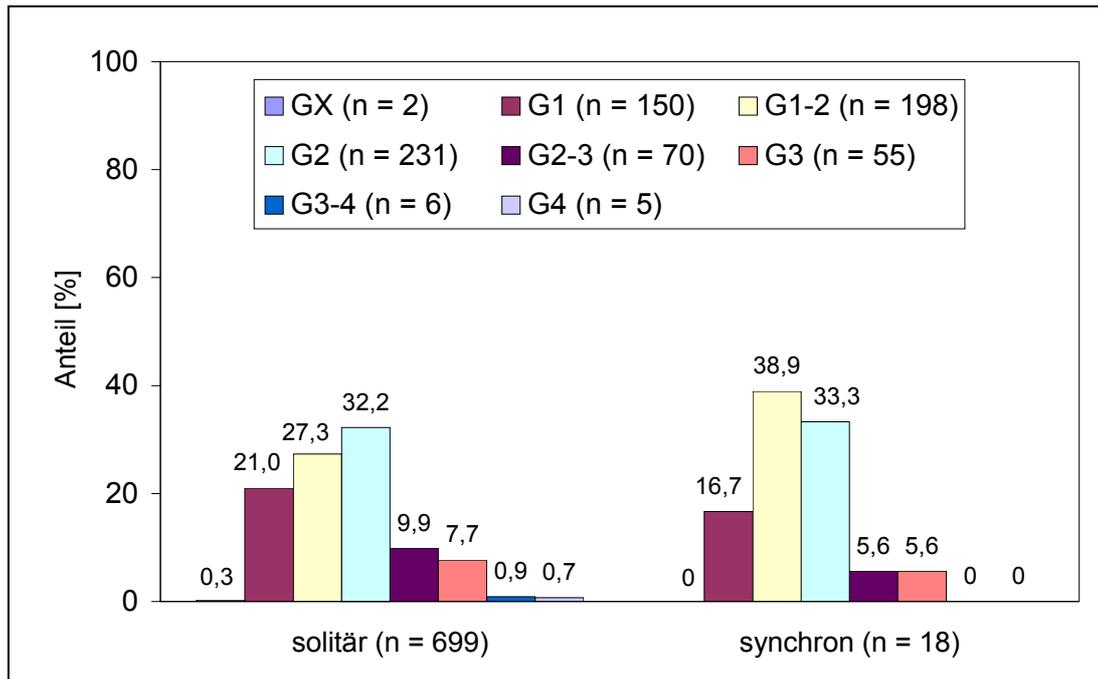


Abb. 31: Tumorgrading bei Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen

3.3.4 Operative Therapie

Beim Vergleich der Operationsverfahren, die bei der chirurgischen Therapie von solitären und synchronen Tumoren zur Anwendung kamen, zeigte sich eine statistisch signifikant unterschiedliche Verteilung ($p < 0,0001$), wobei sich die Gegenüberstellung auf die Verfahren beschränkte, die bei Patienten mit synchronen Tumoren zur Anwendung gekommen waren. Beispielsweise wurde in Anbetracht der unterschiedlichen Tumorlokalisationen bei synchronen Tumoren seltener eine Sigmaresektion (3,7% vs. 16,0%) sowie eine Hemikolektomie rechts (11,1% vs. 19,1%) und häufiger eine Hemikolektomie links (18,5% vs. 5,0%) durchgeführt als bei synchronen Tumoren. Ebenso waren Rektumresektionen unabhängig von der Art der Durchführung bei synchronen Tumorlokalisationen seltener zu beobachten (33,3% vs. 47,1%) (Tab. 8).

| ICPM-Code | Bedeutung | solitär (n = 815) | synchron (n = 27) |
|-----------|-----------|----------------------|----------------------|
| | | | |

| | | n | % | n | % |
|---|--|-----|------|---|------|
| Partielle Resektion des Dickdarms (5-455) | | | | | |
| 5-455.4 | Hemikolektomie rechts | 156 | 19,1 | 3 | 11,1 |
| 5-455.6 | Hemikolektomie links | 41 | 5,0 | 5 | 18,5 |
| 5-455.7 | Sigmaresektion | 130 | 16,0 | 1 | 3,7 |
| 5-455.8 | Resektion mehrerer benachbarter Dickdarmabschnitte (subtotale Kolonresektion) | 28 | 3,4 | 1 | 3,7 |
| Rektumresektion unter Sphinktererhaltung (5-484) | | | | | |
| 5-484 | Rektumresektion unter Sphinktererhaltung | 141 | 17,3 | 1 | 3,7 |
| 5-484.4 | Hohe anteriore Resektion | 28 | 3,4 | 1 | 3,7 |
| 5-484.5 | Tiefe anteriore Resektion | 92 | 11,3 | 4 | 14,8 |
| Rektumresektion ohne Sphinktererhaltung (5-485) | | | | | |
| .01 | Offen chirurgisch | 1 | 0,1 | 2 | 7,4 |
| 5-485.1 | Abdominoperineal mit Entfernung von Nachbarorganen | 122 | 15,0 | 1 | 3,7 |
| Sonstige Eingriffe | | | | | |
| 5-451 | Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Dünndarms | 7 | 8,6 | 1 | 3,7 |
| 5-456 | (Totale) Kolektomie | 1 | 0,1 | 1 | 3,7 |
| 5-460 | Anlegen eines Enterostoma, doppel-läufig, als selbständiger Eingriff | 9 | 1,1 | 2 | 7,4 |
| 5-462 | Anlegen eines Enterostoma (als pro- tektive Maßnahme) im Rahmen eines anderen Eingriffes | 15 | 1,8 | 1 | 3,7 |
| 5-469 | Andere Operationen am Darm | 12 | 1,5 | 1 | 3,7 |
| 5-470 | Appendektomie | 19 | 2,3 | 1 | 3,7 |
| 5-471 | Simultane Appendektomie | 13 | 1,6 | 1 | 3,7 |

Tab. 8: Operative Eingriffe nach ICPM-Code bei solitären und synchronen kolo- rektalen Karzinomen

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse im Literaturvergleich

4.1.1 Epidemiologie

4.1.1.1 Alter

Das Durchschnittsalter der Patienten mit kolorektalen Karzinomen lag in der vorliegenden Studie bei 69 Jahren und damit in der Größenordnung der mittleren Altersangabe von *Pinol et al. (2004)* von 70 Jahren. Vergleichsdaten aus den achtziger und neunziger Jahren waren übereinstimmend niedriger, was auf einen - zum Teil sicherlich demographisch bedingten - Anstieg des Erkrankungsalters beim kolorektalen Karzinom hinweist (Tab. 9).

| Autor | Patientenzahl | Durchschnittsalter [Jahre] |
|---------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| Chu et al., 1986 | 1202 | 63 |
| Evers et al., 1988 | 320 | 63 |
| Sollenberger et al., 1988 | 104 | 63 |
| Arthur und Perurena, 1993 | 133 | 63 |
| Pinol et al., 2004 | 1522 | 70 |
| eigene Studie | 717 | 69 |

Tab. 9: Literaturübersicht: Durchschnittsalter von Patienten mit kolorektalen Karzinomen

4.1.1.2 Geschlecht

In unserer Untersuchung waren 49,8% der Patienten weiblich und 50,2% männlich, was einem Verhältnis von 1 : 1 entspricht. Dies stimmt mit den

Beobachtungen von *Chu et al. (1986)* sowie *Keating et al. (2003)* überein, während in der Mehrzahl der Untersuchungen die Männer mit Verhältnisangaben zwischen 1 : 1,1 und 1 : 3,4 überrepräsentiert waren (*Evers et al., 1988; Howard und Greene, 1990; Slater et al., 1990; Pricolo et al., 1993; Abou-Zeid et al., 2002; Pinol et al., 2004*) (Tab. 10).

| Autor | Patientenzahl | Verhältnis Frauen : Männer |
|---------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| Chu et al., 1986 | 1202 | 1 : 1 |
| Evers et al., 1988 | 320 | 1 : 2,7 |
| Sollenberger et al., 1988 | 104 | 1 : 0,9 |
| Howard und Greene, 1990 | 239 | 1 : 3,4 |
| Slater et al., 1990 | 1000 | 1 : 1,1 |
| Arthur und Perurena, 1993 | 133 | 1 : 0,8 |
| Pricolo et al., 1993 | 118 | 1 : 1,2 |
| Abou-Zeid et al., 2002 | 177 | 1 : 1,4 |
| Keating et al., 2003 | 2272 | 1 : 1 |
| Pinol et al., 2004 | 1522 | 1 : 1,5 |
| eigene Studie | 717 | 1 : 1 |

Tab. 10: Literaturübersicht: Geschlechtsverteilung von Patienten mit kolorektalen Karzinomen

4.1.2 Tumorsynchronizität

Die Inzidenz synchroner kolorektaler Karzinome lag in unserem Patientenkollektiv bei 2,5%. In der Literatur wurde ihre Häufigkeit mit Werten zwischen 1,0% (*Soravia et al., 1993*) und 7,5% (*Box et al., 1999*) angegeben, so dass unser Ergebnis im unteren Drittel dieser Skala anzusiedeln war (Tab. 11). Um die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, wurden in den Literaturvergleich nur Studien aufgenommen, in denen sich die Häufigkeitsangabe ausdrücklich ausschließlich auf synchrone kolorektale Malignome bezog, d.h. weder Adenome noch metachrone Tumoren berücksichtigt wurden.

| Autor | Patientenzahl | Häufigkeit synchroner kolorektaler Karzinome |
|------------------------------------|----------------------|---|
| Lasser, 1978 | 1002 | 6,2% |
| Chu et al., 1986 | 1202 | 4,4% |
| Bernard et al., 1987 | 100 | 2,0% |
| Finan et al., 1987 | 1735 | 3,4% |
| Evers et al., 1988 | 320 | 6,6% |
| Sollenberger et al., 1988 | 104 | 5,8% |
| Adloff et al., 1989 | 1037 | 5,3% |
| Bartha et al., 1989 | 33 | 1,8% |
| Fegiz et al., 1989 | 2586 | 1,8% |
| Gomez Iglesias et al., 1989 | 680 | 2,7% |
| Greig und Miller, 1989 | 201 | 4,0% |
| Slater et al., 1990 | 1000 | 5,4% |
| Martin Perez et al., 1992 | 610 | 3,4% |
| Arthur und Perurena, 1993 | 133 | 2,2% |
| Moreira et al., 1993 | 372 | 5,1% |
| Pricolo et al., 1993 | 118 | 5,9% |
| Soravia et al., 1993 | 3552 | 1,0% |
| Fante et al., 1996 | 1298 | 2,4% |
| Leon-Rodriguez und Hernandez, 1996 | 123 | 7,2% |
| Passman et al., 1996 | 4878 | 3,3% |
| Box et al., 1999 | 93 | 7,5% |
| Abou-Zeid et al., 2002 | 177 | 2,8% |
| Keating et al., 2003 | 2272 | 3,0% |
| Pinol et al., 2004 | 1522 | 6,2% |
| Wang et al., 2004 | 1348 | 1,1% |
| eigene Studie | 717 | 2,5% |

Tab. 11: Literaturübersicht: Häufigkeit synchroner kolorektaler Karzinome

Bei 15 der 18 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom lagen zwei Tumoren vor, bei zwei Patienten handelte es sich um drei Tumoren und bei einem Patienten wurden vier kolorektale Tumoren nachgewiesen (Abb. 4).

| Autor | Anzahl synchroner Karzinome | Anzahl der Lokalisationen | | |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------|--------|
| | | zwei | drei | ≥ vier |
| Lasser, 1978 | 62 | 82,3% | 12,9% | 4,8% |
| Evers et al., 1988 | 21 | 81,0% | 19,0% | 0% |
| Adloff et al., 1989 | 55 | 83,6% | 16,4% | 0% |
| Slater et al., 1990 | 54 | 94,4% | 5,6% | 0% |
| Martin Perez et al., 1992 | 21 | 85,7% | 14,3% | 0% |
| Pricolo et al., 1993 | 7 | 57,1% | 42,9% | 0% |
| Passman et al., 1996 | 160 | 91,8% | 5,6% | 1,3% |
| Wang et al., 2004 | 15 | 100,0% | 0% | 0% |
| eigene Studie | 18 | 83,3% | 11,1% | 5,6% |

Tab. 12: Literaturübersicht: Anzahl der Tumorlokalisationen bei synchronen kolorektalen Karzinomen

4.1.3 Tumorlokalisation

In der vorliegenden Studie kamen insgesamt 739 Karzinome zur Auswertung, die am häufigsten im Rektum (44,0%) und im Sigma (21,7%) lokalisiert waren. Die in der Literatur angeführten Häufigkeitsangaben zu diesen beiden Lokalisationen lagen zwischen 26% und 54% für das Rektum und zwischen 19% und 33% für das Sigma (*Chu et al., 1986; Arthur und Perurena, 1993; Fante et al., 1996; Abou-Zeid et al., 2002; Keating et al., 2003*), so dass unsere Ergebnisse innerhalb der Spannweite der Literaturangaben liegen (Tab. 13).

| Autor | Anzahl kolorektaler Karzinome | Tumorlokalisation | |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------|-------|
| | | Rektum | Sigma |
| Chu et al., 1986 | 1202 | 54% | 21% |
| Arthur und Perurena, 1993 | 133 | 32% | 33% |
| Fante et al., 1996 | 1242 | 26% | 26% |
| Abou-Zeid et al., 2002 | 177 | 45% | 19% |
| Keating et al., 2003 | 2272 | 33% | k.A. |
| eigene Studie | 739 | 40% | 20% |

Tab. 13: Literaturübersicht: Häufige Tumorlokalisationen bei kolorektalen Karzinomen

k.A. = keine Angabe

Bei der Angabe der Lokalisation von synchronen kolorektalen Karzinomen wurde in der Literatur unterschiedlich vorgegangen, wobei entsprechend der Vorgehensweise in Tab. 13 die Verteilung aller Tumorlokalisationen auf die Gesamtzahl der synchronen Karzinome bezogen wurde. Bei diesem Auswertungsmodus waren in der vorliegenden Studie 35% der synchronen kolorektalen Karzinome im Rektum lokalisiert, gefolgt von Sigma (17,5%), Colon ascendens und Coecum bzw. Appendix (je 12,5%). Der Literaturvergleich zeigt, dass es sich beim Sigma mit Anteilen von 25% bis 41% um die häufigste Lokalisation synchroner kolorektaler Karzinome handelt (*Finan et al., 1987; Slater et al., 1990; Fante et al., 1996; Passman et al., 1996*). Die Prozentangaben für das Rektum lagen zwischen 16% und 29% (*Finan et al., 1987; Slater et al., 1990; Fante et al., 1996*), für das Coecum zwischen 16% und 20% (*Slater et al., 1990; Passman et al., 1996*) (Tab. 14). Abweichend von diesen Resultaten dominierte in der vorliegenden Studie auch bei der Auswertung der synchronen Tumoren die Lokalisation im Rektum mit 35%, während auf das Sigma nur 18% entfielen; berücksichtigt werden müssen hierbei außerdem weitere 6,1%, die auf den rektosigmoidalen Übergang entfallen.

| Autor | Anzahl synchroner Karzinome | Tumorlokalisation | | |
|----------------------|-----------------------------|-------------------|-------|--------|
| | | Rektum | Sigma | Coecum |
| Finan et al., 1987 | 59 | 29% | 41% | k.A. |
| Slater et al., 1990 | 111 | 16% | 31% | 16% |
| Fante et al., 1996 | 95 | 18% | 31% | k.A. |
| Passman et al., 1996 | 339 | k.A. | 25% | 20% |
| eigene Studie | 40 | 35% | 18% | 13%# |

Tab. 14: Literaturübersicht: Häufige Tumorlokalisationen bei synchronen kolorektalen Karzinomen

k.A. = keine Angabe

einschließlich Appendix

Eine andere Möglichkeit der Auswertung der Tumorlokalisation von synchronen Karzinomen ist die Aufschlüsselung häufiger Tumorkombinationen, wobei in der vorliegenden Untersuchung auf die Lokalisationen „Sigma + Rektum“ mit 22,2% und „Coecum + Colon ascendens“ mit 16,7% die meisten Fälle entfielen. Im Vergleich dazu nannten *Greig und Miller (1989)* für eine zweifache Sigmalokalisation und für die Kombination „Coecum + Colon descendens“ jeweils eine Häufigkeit von 25%. In Übereinstimmung mit unserer Untersuchung war bei *Martin Perez et al. (1992)* ebenfalls die Kombination „Sigma + Rektum“ mit einem Anteil von 24% am häufigsten, gefolgt von der Lokalisation „Colon descendens + Sigma“ mit 19% (Tab. 15).

| Autor | Patientenzahl | Häufige Tumorlokalisationen synchroner kolorektaler Karzinome |
|---------------------------|---------------|---|
| Greig und Miller, 1989 | 8 | Sigma + Sigma: 25% Coecum + Colon descendens: 25% |
| Martin Perez et al., 1992 | 21 | Sigma + Rektum: 24% Colon descendens + Sigma: 19% |
| eigene Studie | 18 | Sigma + Rektum: 22% Coecum + Colon ascendens: 17% |

Tab. 15: Literaturübersicht: Häufige Lokalisationskombinationen bei synchronen kolorektalen Karzinomen

In der vorliegenden Studie waren 22,2% der synchronen Tumoren im gleichen Darmabschnitt lokalisiert, während in 61,1% der Fälle ein benachbarter und in 16,7% ein entfernter Darmabschnitt betroffen war. Im Vergleich dazu geben zwei Untersuchungen aus den achtziger Jahren mit je 62% einen deutlich größeren Anteil von synchronen Karzinomen an, die im selben Darmabschnitt lokalisiert sind (*Evers et al., 1988; Adloff et al., 1989*). In Studien von *Slater et al. (1990)* und *Passman et al. (1996)* aus den neunziger Jahren ist der entsprechende Prozentsatz mit 37% und 36% weitaus geringer, liegt aber immer noch deutlich über unserem Wert von 22%. Dafür war im vorliegenden Kollektiv mit einer Häufigkeit von 61,1% ein benachbarter Darmabschnitt betroffen, während das Zweitkarzinom nur in 17% der Fälle in einem entfernten Darmabschnitt lokalisiert war. Letztgenannter Anteil war im Gegenzug bei *Slater et al. (1990)* sowie *Passman et al. (1996)* mit 37% bzw. 40% höher als in unserem Kollektiv (Tab. 16).

| Autor | Anzahl synchroner Karzinome | Topographischer Bezug der Tumorlokalisationen | | |
|----------------------|-----------------------------|---|----------------------------|--------------------------|
| | | gleicher Darmabschnitt | benachbarter Darmabschnitt | entfernter Darmabschnitt |
| Evers et al., 1988 | 21 | 62% | 38% | |
| Adloff et al., 1989 | 55 | 62% | 33% | 5% |
| Slater et al., 1990 | 54 | 37% | 26% | 37% |
| Passman et al., 1996 | 160 | 36% | 24% | 40% |
| eigene Studie | 18 | 22% | 61% | 17% |

Tab. 16: Literaturübersicht: Topographischer Bezug der Tumorlokalisationen bei synchronen kolorektalen Karzinomen

Laut *Passman et al. (1996)* weist die unterschiedliche Topographie der Tumorlokalisationen bei synchronen kolorektalen Karzinomen darauf hin, dass es möglicherweise unterschiedliche Ätiologien für synchrone Tumoren gibt. Einerseits könnte eine lokale Karzinogenexposition das Auftreten mehrerer

Primärtumoren in demselben Darmsegment erklären, während bei Tumoren in verschiedenen Darmsegmenten möglicherweise davon auszugehen ist, dass eine onkogene Aktivierung oder ein Verlust des Tumorsuppressorgens die gesamte Darmmukosa für Karzinome prädisponieren (*Vogelstein et al., 1988*). Aktuell sind die Ursachen für die Entwicklung synchroner Karzinome jedoch nicht geklärt.

4.1.4 Tumorstadium

56,3% unserer Patienten wiesen T3- und 19,5% sogar T4-Tumoren auf. Bei insgesamt 40,6% lagen regionäre Lymphknotenmetastasen und in 9,3% Fernmetastasen vor. In Hinblick auf das Tumorgrading entfiel der größte Anteil auf die Kategorie G2 (mäßige Differenzierung) mit 32,2%.

Unsere Daten bestätigen damit tendenziell die Angaben von *Flieger et al. (2003)*, wonach zum Zeitpunkt der Diagnosestellung etwa 40% der kolorektalen Karzinome auf die Darmwand beschränkt sind und etwa ein Drittel der Patienten bei der Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen und 28% Fernmetastasen haben. Demnach bestehen lediglich in Hinblick auf die Fernmetastasierungsrate Abweichungen zu unseren Ergebnissen, da diese in der vorliegenden Studie mit 9,3% deutlich geringer ausfällt.

Interessant war in diesem Kontext die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Tumorlokalisierung und Tumorstaging bzw. Tumorgrading im Rahmen der vorliegenden Studie. Dabei erweist sich die Verteilung der T-Stadien in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung als statistisch signifikant unterschiedlich. Während beispielsweise knapp 40% der aufgrund ihrer Topographie gut diagnostizierbaren Rektumkarzinome sich im Stadium T1 (13,3%) oder T2 (25,9%) befanden, gehörten Karzinome in der linken Coloflexur ausschließlich den Stadien 3 und 4 an. Der größte Anteil von T4-Tumoren war bei einer Tumorlokalisierung im Coecum und Appendix zu beo-

bachten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen N-Stadium und M-Stadium konnte dagegen nicht nachgewiesen werden.

Wie einleitend bereits erwähnt hängt die Fünf-Jahres-Überlebensrate beim kolorektalen Karzinom entscheidend vom Erkrankungsstadium ab und beträgt beim Kolonkarzinom 70-100% (Stadium I), 60-91% (Stadium II), 44-60% (Stadium III) und 3-7% (Stadium IV). Die Vergleichszahlen für das Rektumkarzinom liegen bei 72-98%, 54-85%, 39-60% und 3-7% (*Hermanek et al., 1994; Beart et al., 1995; Hermanek et al., 1995; Jessup et al., 1996*).

Da kolorektale Karzinome aufgrund ihres langsamen Wachstums relativ lange asymptomatisch bleiben können, ist die Inzidenz und Mortalität kolorektaler Tumoren nur durch eine konsequente Förderung der verfügbaren Früherkennungsprogramme zu senken. Die mit Wirkung vom 01.10.2002 beschlossenen Krebsfrüherkennungsrichtlinien für das kolorektale Karzinom beinhalten neben dem jährlichen Test auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT) ab einem Alter von 50 Jahren auch eine Vorsorgekoloskopie nach Vollendung des 55. Lebensjahres mit der Möglichkeit einer Wiederholung nach 10 Jahren. Der Test auf okkultes Blut hat, basierend auf dem derzeitigen Standardverfahren des Nachweises der Peroxidaseaktivität des Hämoglobins auf Guajak-imprägniertem Filterpapier, eine Spezifität von 97%. Karzinome werden mit einer Sensitivität von ca. 65%, Adenome je nach Größe mit ca. 18% erfasst (*Flieger et al., 2003*). Prospektive randomisierte Studien belegen, dass die Sterblichkeit an Darmkrebs durch den FOBT um 10-30% gesenkt werden kann (*Towler et al., 1998*). Die totale Koloskopie im Abstand von 10 Jahren vermindert die Sterblichkeit um etwa 60% (*Schneider und Caspary, 2003*).

Derzeit wird das kolorektale Karzinom mehrheitlich erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt, was die niedrige Bevölkerungsbeteiligung bei Präventions- und Screeningmaßnahmen in Deutschland widerspiegelt. Während zumindest 34% aller Frauen in Deutschland Krebsvorsorgeuntersuchungen wahrnehmen, reduziert sich dieser Anteil bei Männern auf 14%. Die Mehr-

zahl der Patienten stellt sich erst in fortgeschrittenen Stadien aufgrund perianaler Blutungen, Stenosesymptomen oder einer Gewichtsabnahme vor. Trotz berechtigter intensiver Diskussionen über die Kosteneffektivität von Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen sowie die Sensitivität und Spezifität verschiedener diagnostischer Verfahren darf somit die Notwendigkeit einer breit angelegten öffentlichen Gesundheitsaufklärung und -motivation nicht in den Hintergrund treten. Da Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms besonders von Präventionsstrategien profitieren, könnte schon allein die konsequente Umsetzung von Früherkennungsmaßnahmen in diesen Patientengruppen dazu beitragen, fortgeschrittene Tumorstadien zu vermeiden (*Schneider und Caspary, 2003*).

4.1.5 Operative Therapie

Die Aufschlüsselung der häufigsten operativen Eingriffe in unserem Patientenkollektiv zeigte, dass eine partielle Resektion des Dickdarms am häufigsten durchgeführt wurde ($n = 392$). Am zweithäufigsten war eine Rektumresektion unter Sphinktererhaltung ($n = 142$) bzw. ohne Sphinktererhaltung ($n = 128$) dokumentiert. In 30 Fällen wurde eine perianale lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Rektums vorgenommen. In je 20 Fällen wurde eine Appendektomie sowie im Zusammenhang mit der operativen Behandlung des kolorektalen Karzinoms auch eine Cholezystektomie durchgeführt. Auf die bei synchronen Karzinomen angewandten Operationsverfahren soll im Gliederungspunkt 4.2.4. noch ausführlicher eingegangen werden.

4.2 Vergleich von Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Tumoren

4.2.1 Epidemiologie

4.2.1.1 Alter

Die vorliegende Studie konnte keinen statistisch signifikanten Altersunterschied zwischen Patienten mit solitären ($69,4 \pm 11,3$ Jahre) und mit synchronen ($70,1 \pm 13,1$ Jahre) kolorektalen Tumoren nachweisen.

Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen von *Pinol et al. (2004)*, welche die individuellen und familiären Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer synchronen kolorektalen Neoplasie (Adenom oder Karzinom) an 1522 Patienten mit kolorektalem Karzinom untersuchten. Die Patienten mit solitären Karzinomen waren durchschnittlich 69 ± 12 Jahre, die Patienten mit synchronen Karzinomen durchschnittlich 70 ± 11 Jahre alt. Der Unterschied war wie in unserer Studie nicht statistisch signifikant ($p = 0,07$).

Signifikante Unterschiede im Alter von Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen konnten dagegen *Slater et al. (1990)* und *Passman et al. (1996)* feststellen. Während jedoch bei *Slater et al. (1990)* die Patienten mit synchronen Karzinomen statistisch signifikant jünger waren (68,8 vs. 72,4 Jahre), war diese Patientengruppe bei *Passman et al. (1996)* statistisch signifikant älter.

Andere Arbeitsgruppen, die keinen direkten Vergleich zwischen Patienten mit solitären und synchronen Karzinomen durchführten, machten lediglich Angaben zum Durchschnittsalter von Patienten mit synchronen Karzinomen. Die Werte lagen zwischen 47 und 70 Jahren (*Lasser, 1978; Finan et al., 1987; Evers et al., 1988; Adloff et al., 1989; Greig und Miller, 1989; Soravia et al., 1993; Box et al., 1999; Wang et al., 2004*) (Tab. 17).

| Autor | Patientenzahl | solitäre Karzinome | synchrone Karzinome | Signifikanz |
|------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------|
| Lasser, 1978 | 62 (syn.) | k.A. | 68,8 J. | -- |
| Finan et al., 1987 | 59 (syn.) | k.A. | 63,5 J. | -- |
| Evers et al., 1988 | 21 (syn.) | k.A. | 60 J. | -- |
| Adloff et al., 1989 | 55 (syn.) | k.A. | 70 J. | -- |
| Greig und Miller, 1989 | 8 (syn.) | k.A. | 69 J. | -- |
| Slater et al., 1990 | 946 (sol.) vs. 54 (syn.) | 72,4 J. | 68,8 J. | p = 0,006 (s.) |
| Soravia et al., 1993 | 37 (syn.) | k.A. | m: 70,1 J. w: 77,8 J. | -- |
| Passman et al., 1996 | 4718 (sol.) vs. 160 (syn.) | 67,8 ± 11,7 J. | 71,2 ± 10,2 J. | p < 0,001 (s.) |
| Box et al., 1999 | 7 (syn.) | k.A. | 47 J. | -- |
| Pinol et al., 2004 | 1017 (sol.) vs. 505 (syn.) | 69 ± 12 J. | 70 ± 11 J. | n.s. |
| Wang et al., 2004 | 15 (syn.) | k.A. | 47 ± 12 J. | -- |
| eigene Studie | 699 (sol.) vs. 18 (syn.) | 69,4 ± 11,3 J. | 70,1 ± 13,1 J. | n.s. |

Tab. 17: Literaturübersicht: Durchschnittsalter von Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen

J. = Jahre, k.A. = keine Angabe, m = männlich, n.s. = nicht signifikant, s. = signifikant, sol. = solitär, syn. = synchron, vs. = versus, w = weiblich

4.2.1.2 Geschlecht

Die Aufschlüsselung unserer Patienten nach dem Geschlecht zeigte, dass der Männeranteil bei synchronen kolorektalen Karzinomen mit 83,3% statistisch signifikant höher war als bei solitären Karzinomen mit 49,4%.

In Übereinstimmung mit unserem Resultat lag bei Patienten mit solitären kolorektalen Karzinomen in der Untersuchung von *Pinol et al. (2004)* der Anteil der Männer bei 56%, bei synchronen Karzinomen betrug der Prozentsatz 70%. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,001$). Dabei erwies sich das männliche Geschlecht mit einer Odds Ratio von 1,94 als Risikofaktor für das Auftreten einer synchronen kolorektalen Neoplasie.

Nicht signifikant unterschiedlich war dagegen der Männeranteil bei Patienten mit solitären und synchronen Karzinomen (58,6% vs. 59,4%) in der Studie von *Passman et al. (1996)*. In anderen Untersuchungen, die sich nur mit Patienten mit synchronen Tumoren befassten, überwog bei fünf Autoren der Männeranteil mit 53,7% bis 73,0% (*Lasser, 1978; Finan et al., 1987; Adloff et al., 1989; Slater et al., 1990; Wang et al., 2004*), während in vier Studien mit Anteilen von 37,5% bis 46,0% die Männer unterrepräsentiert waren (*Gomez Iglesias et al., 1989; Greig und Miller, 1989; Soravia et al., 1993; Leon-Rodriguez und Hernandez, 1996*) (Tab. 18).

| Autor | Patientenzahl | solitäre Karzinome | synchrone Karzinome | Signifikanz |
|-----------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------|
| Lasser, 1978 | 62 (syn.) | k.A. | m: 59,7% | -- |
| Finan et al., 1987 | 59 (syn.) | k.A. | m: 61,0% | -- |
| Adloff et al., 1989 | 55 (syn.) | k.A. | m: 67,3% | -- |
| Gomez Iglesias et al., 1989 | 18 (syn.) | k.A. | m: 38,9% | -- |
| Greig und Miller, 1989 | 8 (syn.) | k.A. | m: 37,5% | -- |
| Slater et al., 1990 | 54 (syn.) | k.A. | m: 53,7% | -- |
| Soravia et al., 1993 | 37 (syn.) | k.A. | m: 46,0% | -- |

Tab. 18: Literaturübersicht: Geschlechtsverteilung von Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen

k.A. = keine Angabe, m = männlich, n.s. = nicht signifikant, s. = signifikant, sol. = solitär, syn. = synchron, w = weiblich, vs. = versus

| Autor | Patientenzahl | solitäre Karzinome | synchrone Karzinome | Signifikanz |
|------------------------------------|----------------------------|--------------------|---------------------|----------------|
| Leon-Rodriguez und Hernandez, 1996 | 9 (syn.) | k.A. | m: 44,4% | -- |
| Passman et al., 1996 | 4718 (sol.) vs. 160 (syn.) | m: 58,6% | m: 59,4% | n.s. |
| Pinol et al., 2004 | 1017 (sol.) vs. 505 (syn.) | m: 56% | m: 70,0% | p = 0,001 (s.) |
| Wang et al., 2004 | 15 (syn.) | k.A. | m: 73,0% | -- |
| eigene Studie | 699 (sol.) vs. 18 (syn.) | m: 49,4% | m: 83,3% | p = 0,009 (s.) |

Tab. 18 (Forts.): Literaturübersicht: Geschlechtsverteilung von Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen

k.A. = keine Angabe, m = männlich, n.s. = nicht signifikant, s. = signifikant, sol. = solitär, syn. = synchron, w = weiblich, vs. = versus

4.2.2 Tumorlokalisation

In Hinblick auf die Tumorlokalisation war kein statistisch signifikanter Unterschied in der Lokalisationsverteilung bei solitären und synchronen Karzinomen nachweisbar, wenngleich Karzinome in Coecum oder Appendix (12,5% vs. 6,2%), in der rechten Colonflexur (7,5% vs. 3,0%) und im Colon descendens (10,0% vs. 3,0%) tendenziell häufiger im Zusammenhang mit einem synchronen kolorektalen Karzinom zu beobachten waren.

Adloff et al. (1989) stellten die Tumorlokalisationen von 982 solitären und 55 synchronen kolorektalen Karzinomen gegenüber, wobei sich lediglich für das Colon ascendens ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen ließ (solitäre Karzinome: 7,0%, synchrone Karzinome: 18,5%). Im Vergleich dazu waren in unserer Studie 14,9% der solitären und 12,5% der synchronen Karzinome im Colon ascendens lokalisiert. Für alle anderen Lokalisationen fiel der Vergleich solitärer und synchroner Tumorlokalisationen sowohl bei *Adloff*

et al. (1989) als auch bei unseren Patienten ohne statistisch signifikantes Ergebnis aus. Bezüglich des Vorkommens der einzelnen Tumorlokalisationen konnte jedoch im Vergleich unserer Daten mit der Studie von *Adloff et al. (1989)* eine tendenzielle Übereinstimmung beobachtet werden (Tab. 19).

| | Adloff et al. (1989) | | | eigene Studie | | |
|----------------------------|----------------------|----------------------|------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| | solitär (n = 982) | synchron (n = 55) | Signifi- kanz | solitär (n = 699) | synchron (n = 40) | Signifikan- z |
| Coecum | 5,0% | 7,5% | n.s. | 6,2% | 12,5% | n.s. |
| Colon ascenden- s | 7,0% | 18,5% | p < 0,001 | 14,9% | 12,5% | n.s. |
| rechte Colon- flexur | 3,5% | 7,5% | n.s. | 3,0% | 7,5% | n.s. |
| Colon transversu- m | 4,5% | 2,5% | n.s. | 4,6% | 5,0% | n.s. |
| linke Colon- flexur | 4,0% | 1,5% | n.s. | 2,0% | 0% | n.s. |
| Colon descende- ns | 3,0% | 7,0% | n.s. | 3,0% | 10,0% | n.s. |
| Sigma | 38,0% | 28,5% | n.s. | 19,9% | 17,5% | n.s. |
| Rektum | 35,0% | 27,0% | n.s. | 40,1% | 35,0% | n.s. |

Tab. 19: Literaturübersicht: Tumorlokalisation von solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen bei *Adloff et al. (1989)* und in der eigenen Studie
n.s. = nicht signifikant

Passman et al. (1996), die eine abweichende Einteilung der Lokalisationen vornahmen, konnten im Vergleich solitärer und synchroner Tumorlokalisationen verschiedene statistisch signifikante Unterschiede nachweisen. Zum einen befanden sich synchrone Karzinome signifikant häufiger im rechten Kolon (39,8% vs. 31,7%) und im Colon transversum (13,6% vs. 8,8%), während andererseits die Lokalisation „Sigma/rektosigmoidaler Übergang“ bei synchronen Tumoren signifikant seltener anzutreffen war als bei solitären Tumoren (30,7% vs. 42,3%). Diese Unterschiede konnten in unserer Studie

zwar im Trend bestätigt werden, waren jedoch nicht von statistischer Signifikanz. Bezüglich der allgemeinen Verteilung der Tumorlokalisationen in beiden Studien fiel die deutlich geringere Häufigkeit eines Rektumkarzinoms (7,0% bzw. 5,3%) bei *Passman et al. (1996)* im Vergleich zu unserem Kollektiv (40,1% bzw. 35,0%) auf. Ein Teil der Abweichung erklärt sich jedoch durch den deutlich höheren Anteil von Karzinomen im Sigma und rektosigmoidalen Übergang bei *Passman et al. (1996)* (Tab. 20).

| | Passman et al. (1996) | | | eigene Studie | | |
|---|-----------------------|-----------------------|------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| | solitär (n = 4718) | synchron (n = 339) | Signifi- kanz | solitär (n = 699) | synchron (n = 40) | Signifi- kanz |
| rechtes Kolon ^a | 31,7% | 39,8% | < 0,005 | 24,1% | 32,5% | n.s. |
| Colon transversu m | 8,8% | 13,6% | < 0,005 | 4,6% | 5,0% | n.s. |
| Colon descende ns ^b | 7,9% | 9,1% | n.s. | 5,0% | 10,0% | n.s. |
| Sigma/ rektosig- moidaler Übergang | 42,3% | 30,7% | < 0,001 | 26,3% | 17,5% | n.s. |
| Rektum | 7,0% | 5,3% | n.s. | 40,1% | 35,0% | n.s. |

Tab. 20: Literaturübersicht: Tumorlokalisation von solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen bei *Passman et al. (1996)* und in der eigenen Studie

n.s. = nicht signifikant

^aumfasst Appendix, Coecum, Colon ascendens, rechte Colonflexur

^bumfasst linke Colonflexur und Colon descendens

4.2.3 Tumorstadium

4.2.3.1 Tumorstaging

Solitäre und synchrone kolorektale Karzinome unterschieden sich in der vorliegenden Studie weder in Hinblick auf das T-, N- oder M-Stadium noch bezüglich des Tumorgradings.

Vergleichsdaten in der Literatur gab es hierzu nur wenige. So waren in der Studie von *Slater et al. (1990)* bei solitären Tumoren in 21,4% der Fälle 1-4 und in 5,9% über 4 Lymphknoten betroffen, während die entsprechenden Anteile bei synchronen Tumoren bei 25,9% und 3,7% lagen. Bei Patienten mit solitären kolorektalen Karzinomen war eine Fernmetastasierung in 16,0% der Fälle zu beobachten, bei synchronen Karzinomen lag der Anteil bei 20,4%. Angaben über die statistische Signifikanz der Unterschiede wurden nicht gemacht.

Adloff et al. (1989) konnten bei Patienten mit synchronen kolorektalen Karzinomen eine höhere Lymphknotenbeteiligung nachweisen, die sich jedoch nicht auf die Überlebensrate auswirkte.

Passman et al. (1996) verglichen solitäre und synchrone kolorektale Karzinome unter Verwendung des TNM-Stadiums bezogen auf Tumoren und auf Patienten. Während für Tumoren der Stadien II und III kein statistisch signifikanter Unterschied bestand, waren synchrone Tumoren signifikant häufiger dem Stadium I (52,8% vs. 37,8%) und signifikant seltener dem Stadium IV (7,4% vs. 19,6%) zuzuordnen. Wurde nur das jeweils höchste Stadium eines synchronen Tumors berücksichtigt und auf die Anzahl der Patienten bezogen, konnten wie in unserer Untersuchung keinerlei statistisch signifikante Unterschiede nachgewiesen werden.

4.2.4 Operative Therapie

Der Vergleich der Operationsverfahren, die bei der operativen Behandlung von solitären und synchronen Tumoren zur Anwendung kamen, ergab eine statistisch signifikant abweichende Verteilung. Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Tumorlokalisationen erfolgte bei synchronen Tumoren seltener eine Sigmaresektion (3,7% vs. 16,0%) und eine Hemikolektomie rechts (11,1% vs. 19,1%), während eine Hemikolektomie links (18,5% vs. 5,0%) häufiger durchgeführt wurde als bei solitären Tumoren. Ebenso waren Rektumresektionen unabhängig von der Art der Durchführung bei synchronen Tumorlokalisationen seltener zu beobachten (33,3% vs. 47,1%).

Adloff et al. (1989) gaben im Vergleich dazu in ihrem Kollektiv von 55 Patienten mit synchronen kolorektalen Karzinomen folgende Operationsverfahren an: abdominoperineale Resektion 20%, Hemikolektomie links 7,3%, Hemikolektomie rechts 29%, anteriore Resektion 7,3%, Segmentresektion 23,6%, totale Kolektomie 12,7%.

Slater et al. (1990) setzten bei 54 Patienten mit synchronen kolorektalen Karzinomen folgende Verfahren ein: Hemikolektomie rechts 29,6%, Hemikolektomie links 10,8%, Sigmaresektion 11,1%, anteriore Resektion 13,0%, abdominoperineale Resektion 5,6%, subtotale Kolektomie 9,3%.

Verschiedene Autoren sahen die subtotale Kolektomie bei Patienten mit synchronen kolorektalen Tumoren als das Verfahren der Wahl an (*Lillehei und Wangesten, 1955; Enker und Dragacevic, 1978; Fogler und Weiner, 1980*). Diese Vorgehensweise erscheint vor dem ätiologischen Hintergrund der Adenom/Dysplasie-Karzinom-Sequenz sinnvoll, zumal kolektomierte Patienten mit ileorektaler Anastomose keine Einschränkung der Darmfunktion erfahren und die Mortalitätsrate derjenigen einer konventionellen Hemikolektomie vergleichbar ist (*Moertel et al., 1958; Muto et al., 1975; Wright, 1975; Saffos und Rhatigan, 1977; Escat et al., 1985*).

Passman et al. (1996) leiteten aus der Beobachtung, dass 64% der synchronen Tumoren nicht im selben Darmabschnitt lokalisiert waren, die Schlussfolgerung ab, dass in solchen Fällen eine extensivere Resektion erforderlich ist, die entweder in einer modifizierten Hemikolektomie oder einer subtotalen Kolektomie besteht.

Im Gegensatz dazu bevorzugten *Adloff et al. (1989)* in Übereinstimmung mit *Heald und Bussey (1975)* eine darmerhaltende konservative Vorgehensweise mit radikaler Tumorexzision, da sie in ihrem Kollektiv beobachten konnten, dass 62% der synchronen Tumoren im selben Darmabschnitt lokalisiert waren.

Die Notwendigkeit einer radikalen operativen Therapie synchroner kolorektaler Karzinome wird demnach in der Literatur kontrovers beurteilt und ist auf den jeweiligen Einzelfall abzustimmen.

4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Im vorliegenden Untersuchungskollektiv konnte eine Inzidenz synchroner kolorektaler Karzinome von 2,5% nachgewiesen werden. Dieser Wert lag somit im unteren Drittel der Literaturangaben, die Werte zwischen 1,0% (*Soravia et al., 1993*) und 7,5% (*Box et al., 1999*) auswiesen.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit solitären und synchronen kolorektalen Karzinomen in Hinblick auf Alter, Tumorlokalisierung, Tumorstaging sowie Tumorgrading bestanden nicht. Abweichungen bestanden lediglich im Anteil männlicher Patienten, der beim synchronen Karzinom in Übereinstimmung mit der Literatur größer ist als beim Auftreten solitärer kolorektaler Karzinome. Zudem waren durch die Tumorlokalisierung bedingte Unterschiede in der operativen Therapie nachweisbar.

Da zuverlässige Parameter zur Eingrenzung eines für synchrone kolorektale Karzinome prädisponierten Patientenkollektivs nicht existieren, ist aufgrund der hohen Inzidenz von Mehrfachtumoren eine vollständige Untersuchung des Dickdarms bei Patienten mit einem primären kolorektalen Karzinom obligat (*Lasser, 1978; Finan et al., 1987; Evers et al., 1988, Sollenberger et al., 1988; Slater et al., 1990; Martin Perez et al., 1992; Moreira et al., 1993; Pricolo et al., 1993; Soravia et al., 1993; Fante et al., 1996; Leon-Rodriguez und Hernandez, 1996; Lucci et al., 1999; Wang et al., 2004*), wofür nach mehrheitlicher Auffassung die Kolonoskopie das geeignetste Verfahren darstellt (*Bernard et al., 1987; Finan et al., 1987; Evers et al., 1988; Fegiz et al., 1989; Howard und Greene, 1990; Moreira et al., 1993; Soravia et al., 1993; Rex, 1995; Leon-Rodriguez und Hernandez, 1996; Lucci et al., 1999*).

Postoperativ ist eine lebenslange endoskopische Nachuntersuchung in regelmäßigen Intervallen anzuraten, um sowohl nicht diagnostizierte synchrone als auch metachrone Karzinome rechtzeitig zu entdecken (*Bernard et al., 1987, Evers et al., 1988; Gomez Inglesias et al., 1989; Greig und Miller, 1989; Soravia et al., 1993; Fante et al., 1996 Leon-Rodriguez und Hernandez, 1996; Lucci et al., 1999; Wang et al., 2004*).

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, in einem Kollektiv von 717 Patienten mit kolorektalen Karzinomen (Durchschnittsalter $69,4 \pm 11,3$ Jahre; 357 Frauen, 360 Männer) Patienten mit solitären ($n = 699$) und synchronen ($n = 18$) Karzinomen in Hinblick auf Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, Tumorstaging, Tumorgrading und operative Therapie zu vergleichen.

Die Inzidenz synchroner Karzinome lag bei 2,5%, wobei in 15 Fällen zwei, in zwei Fällen drei und in einem Fall vier kolorektale Tumoren nachgewiesen wurden. Bei 22,2% der Patienten befanden sich die synchronen Karzinome in demselben Darmabschnitt, in 61,1% der Fälle handelte es sich um benachbarte Darmabschnitte und in 16,7% waren die betroffenen Darmabschnitte nicht benachbart.

Patienten mit solitären ($69,4 \pm 11,3$ Jahre) und mit synchronen ($70,1 \pm 13,1$ Jahre) kolorektalen Tumoren unterschieden sich in Hinblick auf ihr Durchschnittsalter statistisch nicht signifikant ($p = 0,72$). Die Aufschlüsselung nach dem Geschlecht zeigte, dass der Männeranteil bei synchronen kolorektalen Karzinomen mit 83,3% statistisch signifikant höher war als bei solitären Karzinomen mit 49,4% ($p = 0,009$).

In Hinblick auf die Tumorlokalisation waren Karzinome in Coecum oder Appendix (12,5% vs. 6,2%), in der rechten Colonflexur (7,5% vs. 3,0%) und im Colon descendens (10,0% vs. 3,0%) häufiger im Zusammenhang mit einem synchronen kolorektalen Karzinom zu beobachten. Der Unterschied zwischen solitären und synchronen Karzinomen war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,080$).

Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des T-Stadiums bei solitären und synchronen Tumoren war nicht nachweisbar, wobei bei Patienten

mit synchronen Tumoren das jeweils höhere T-Stadium berücksichtigt wurde ($p = 0,46$). Patienten mit solitären und synchronen Tumoren unterschieden sich ebenfalls nicht statistisch signifikant bezüglich des N-Stadiums ($p = 0,062$), des M-Stadiums ($p = 0,50$) und des Tumorgradings ($p = 0,97$).

Beim Vergleich der Operationsverfahren, die bei der chirurgischen Therapie von solitären und synchronen Tumoren zur Anwendung kamen, zeigte sich eine statistisch signifikant unterschiedliche Verteilung ($p < 0,0001$). Beispielsweise wurde in Anbetracht der unterschiedlichen Tumorlokalisationen bei synchronen Tumoren seltener eine Sigmaresektion (3,7% vs. 16,0%) sowie eine Hemikolektomie rechts (11,1% vs. 19,1%) und häufiger eine Hemikolektomie links (18,5% vs. 5,0%) durchgeführt als bei synchronen Tumoren. Ebenso waren Rektumresektionen unabhängig von der Art der Durchführung bei synchronen Tumorlokalisationen seltener zu beobachten (33,3% vs. 47,1%).

Die vorliegende Studie zeigte in Übereinstimmung mit der Literatur, dass zuverlässige Parameter zur Eingrenzung eines für synchrone kolorektale Karzinome prädisponierten Patientenkollektivs nicht existieren. Aufgrund der hohen Inzidenz von Mehrfachtumoren ist daher eine vollständige Untersuchung des Dickdarms bei Patienten mit einem primären kolorektalen Karzinom obligat, wofür nach mehrheitlicher Auffassung die Kolonoskopie das geeignetste Verfahren darstellt. Postoperativ ist eine lebenslange endoskopische Nachuntersuchung in regelmäßigen Intervallen anzuraten, um sowohl nicht diagnostizierte synchrone als auch metachrone Karzinome rechtzeitig zu entdecken.

6 Literaturverzeichnis

1. Abou-Zeid AA, Khafagy W, Marzouk DM, Alaa A, Mostafa I, Ela MA (2002)
Colorectal cancer in Egypt.
Dis Colon Rectum 45: 1255-1260.
2. Adloff M, Arnaud JP, Bergamaschi R, Schloegel M (1989)
Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications.
Am J Surg 157: 299-302.
3. AJC (American Joint Committee on Cancer Staging and End Results Reporting) (1978)
Manual for staging cancer.
AJC, Chicago.
4. Arenas RB, Fichera A, Mhoon D, Michelassi F (1997)
Incidence and therapeutic implications of synchronous colonic pathology in colorectal adenocarcinoma.
Surgery 122: 706-709.
5. Arthur KE, Perurena J (1993)
[Colorectal cancer. A study of 133 surgical cases] (Artikel in Spanisch).
Rev Med Panama 18: 1-15.
6. Askew A, Ward M, Cowen A (1986)
The influence of colonoscopy on the operative management of colorectal cancer.
Med J Aust 145: 254-255.

7. Astler VB, Collier FA (1954)
The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum.
Ann Surg 139: 846-852.
8. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J (1992)
Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas.
N Engl J Med 326: 658-662.
9. Baldus SE (2003)
Klinisch-pathologische und molekulare Prognosefaktoren kolorektaler Karzinome.
Pathologe 24: 49-60.
10. Bartha I, Bodrogi T, Sapy P (1989)
[Multiple primary cancer of the colon and rectum] (Artikel in Ungarisch).
Orv Hetil 130: 2077-2080.
11. Beart RW, Steele GD, Menck HR, Chmiel JS, Ocwieja KE, Winchester DP (1995)
Management and survival of patients with adenocarcinoma of the colon and rectum: a national survey of the commission on cancer.
J Am Coll Surg 181: 225-236.
12. Becker N (2003)
Epidemiologie kolorektaler Tumoren.
Radiologe 43: 98-104.
13. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami H-O (2001)
Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe.
Int J Cancer 91: 421-430.

14. Bernard D, Tasse D, Morgan S, Wassef R (1987)
Is preoperative colonoscopy in carcinoma a realistic and valuable proposition?
Can J Surg 30: 87-89.
15. Billroth I (1889)
Die allgemeinchirurgische Pathologie und Therapie.
Reisner, Berlin.
16. Boeing H, Wahrendorf J, Becker N (1999)
EPIC Germany: a source for studies into diet and risk of chronic diseases.
Ann Nutr Metab 43: 195-204.
17. Box JC, Rodriguez-Bigas MA, Weber TK, Petrelli NJ (1999)
Clinical implications of multiple colorectal carcinomas in hereditary non-polyposis colorectal carcinoma.
Dis Colon Rectum 42: 717-721.
18. Bruch H-P, Schwandner O, Keller R, Farke S, Schiedeck TH (2003)
Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms.
Chirurg 74: 905-914.
19. Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, Riboli E (2002)
Plant foods and the risk of colorectal cancer in Europe: preliminary findings. IARC scientific publications No. 156. Nutrition and lifestyle: opportunities for cancer prevention.
IARC Press, Lyon.

20. Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ, Henley SJ, Rodriguez C, Calle EE (2000)
Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the Cancer Prevention Study II.
J Natl Cancer Inst 92: 1888-1896.
21. Chu DZ, Giacco G, Martin RG, Guinee VF (1986)
The significance of synchronous carcinoma and polyps in the colon and rectum.
Cancer 57: 445-450.
22. Cianchi F, Messerini L, Palomba A, Boddi V, Perigli G, Pucciani F, Bechi P, Cortesini C (1997)
Character of the invasive margin in colorectal cancer.
Dis Colon Rectum 40: 1170-1176.
23. Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL (1997)
Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention.
Cancer Causes Control 8: 649-667.
24. Czerny LL (1880)
Aus der Heidelberger Chirurgischen Klinik: Nachtrag zur Darmresektion.
Berliner Klin Wochenschr 17: 683.
25. Deans GT, Parks TG, Rowlands BJ, Spence RAJ (1992)
Prognostic factors in colorectal cancer.
Br J Surg 79: 608-613.

26. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I (1994)
Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors.
Br Med J 309: 901-911.
27. Dukes CE (1932)
The classification of cancer of the rectum.
J Path Bact 35: 323-332.
28. Eide TJ (1991)
Natural history of adenomas.
World J Surg 15: 3-6.
29. Enker WE, Dragacevic S (1978)
Multiple carcinomas of the large bowel: a natural experiment in etiology and pathogenesis.
Ann Surg 187: 8-11.
30. Escat J, Gignoux M, Segol P (1985)
Cancers multiples colorectaux.
Chirurgie 111: 560-564.
31. Evers BM, Mullins RJ, Matthews TH, Broghamer WL, Polk HC Jr (1988)
Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. An analysis of incidences and current trends.
Dis Colon Rectum 31: 518-522.

32. Fante R, Roncucci L, Di Gregorio C, Tamassia MG, Losi L, Benatti P, Pedroni M, Percesepe A, De Pietri S, Ponz de Leon M (1996)
Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma.
Cancer 77: 2013-2021.
33. Fegiz G, Ramacciato G, Indinnimeo M, Gozzo P, Valabrega S, De Angelis R, Barillari P (1989)
Synchronous large bowel cancer: a series of 47 cases.
Ital J Surg Sci 19: 23-28.
34. Fenger C (1888)
Double carcinoma of the colon.
J Am Med Assoc 11: 606-608.
35. Finan PJ, Ritchie JK, Hawley PR (1987)
Synchronous and 'early' metachronous carcinomas of the colon and rectum.
Br J Surg 74: 945-947.
36. Flieger D, Keller R, Fischbach W (2003)
Therapeutische Strategien beim kolorektalen Karzinom.
Dtsch Med Wochenschr 128: 1902-1907.
37. Fogler R, Weiner E (1980)
Multiple foci of colorectal carcinoma argument for subtotal colectomy.
NY State J Med 80: 47-51.

38. Gerhardsson De Verdier M, Steineck G, Hagman U, Rieger A, Norell S (1990)
Physical activity and colon cancer: a case-referent study in Stockholm.
Int J Cancer 46: 985-989.
39. Gomez Iglesias S, Cunat Albert E, Torregrosa Puerta S, Lozano Requena JA, Tovar Gomez O, Del Pino Porres J (1989)
[Synchronous multiple carcinomas of the colon and rectum. Presentation of 18 cases and review of the literature] (Artikel in Spanisch)
Rev Esp Enferm Apar Dig 76: 316-320.
40. Greig JD, Miller DF (1989)
Synchronous and early metachronous carcinomas of the colon and rectum.
Acta Chir Scand 155: 287-289.
41. Gunderson LL, Sosin H (1974)
Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following „curative surgery“ for adenocarcinoma of the rectum: clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy.
Cancer 34: 1278-1292.
42. Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M (1993)
Prognostic value of tumor budding in patients with colorectal cancer.
Dis Colon Cancer 36: 627-635.
43. Heald RJ, Bussey HJR (1975)
Clinical experiences at St Mark's Hospital with multiple synchronous cancers of the colon and rectum.
Dis Colon Rectum 18: 6-10.

44. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH (1982)
The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence.
Br J Surg 69: 613-616.
45. Herfarth C, Runkel N (1994)
Chirurgische Standards beim primären Colonicarcinom.
Chirurg 65: 514-523.
46. Hermanek P (1992)
Dysplasie-Karzinom-Sequenz im Kolorektum.
Zentralbl Chir 117: 476-482.
47. Hermanek P, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P und die Studiengruppe Kolorektales Karzinom (1994)
Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Colonicarcinoms.
Chirurg 65: 287-297.
48. Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S and the German Study Group Colo-Rectal Carcinoma (1995)
Prognostic factors of rectum carcinoma – experience of the German multicentre study SGCRC.
Tumori 81 (Suppl): 60-64.
49. Hixson LF, Fennerty MB, Samliner RE, Garewal HS (1991)
Prospective blinded trial of the colonoscopic miss-rate of large colorectal polyps.
Gastrointest Endosc 37: 125-127.
50. Hohenberger W, Hermanek P, König HJ (1996)
Kolon-, Rektum- und Analkanaltumoren.
In: Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie.
Thieme, Stuttgart / New York, 991-1024.

51. Horn A, Dahl O, Morild I (1990)
The role of venous and neural invasion on survival in rectal adenocarcinoma.
Dis Colon Rectum 34: 798-804.
52. Howard ML, Greene FL (1990)
The effect of preoperative endoscopy on recurrence and survival following surgery for colorectal carcinoma.
Am Surg 56: 124-127.
53. International Agency for Research on Cancer (2002)
Weight control and physical activity.
IARC Press, Lyon.
54. Isler JT, Brown PC, Billingham RF (1987)
The role of preoperative colonoscopy in colorectal cancer.
Dis Colon Rectum 30: 435-439.
55. Jackman RJ, Mayo CW (1951)
The adeno-carcinoma-sequence in cancer of the colon.
Surg Gynecol Obstet 93: 327-330.
56. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD, Menck HR, Winchester DP (1996)
The national cancer data base report on colon cancer.
Cancer 79: 918-926.
57. Keating J, Pater P, Lolohea S, Wickremesekera K (2003)
The epidemiology of colorectal cancer: what can we learn from the New Zealand Cancer Registry?
N Z Med J 116: U437.

58. Lasser A (1978)
Synchronous primary adenocarcinomas of the colon and rectum.
Dis Colon Rectum 21: 20-22.
59. Leon-Rodriguez E, Hernandez MC (1996)
[Cancer of the colon in the National Institute of Nutrition. II. Synchronous and metachronous tumors] (Artikel in Spanisch)
Rev Invest Clin 48: 275-279.
60. Lillehei RC, Wangsten OH (1955)
Bowel function after colectomy for cancer polyps and diverticulitis.
J Am Med Assoc 159: 163-170.
61. Longnecker MP, Gerhardsson De Verdier M, Frumkin H, Carpenter C (1995)
A case-control study of physical activity in relation to risk of cancer on the right colon and rectum.
Int J Epidemiol 24: 42-50.
62. Lucci S, Mascagni D, Rivolta R, Arcieri S, Candioli S, Manigrasso A, Papetti MT, Cerutti L, Torretta A, Di Matteo FM, Zaccagnino P (1999)
[Synchronous and metachronous colorectal cancers: a case series contribution] (Artikel in Italienisch)
G Chir 20: 461-469.
63. Lynch HT, Lynch JF (1998)
Genetics of colonic cancer.
Digestion 59: 481-492.

64. Malassagne B, Valleur P, Serra J, Sarnacki S, Galian A, Hoang C, Hautefeuille P (1993)
Relationship of apical lymph node involvement to survival in resected colon carcinoma.
Dis Colon Rectum 36: 645-653.
65. Martin Perez E, Serrano Sanchez PA, Larranaga Barrera E (1992)
[Synchronous carcinoma of the colon and the rectum (21 cases)]
(Artikel in Spanisch)
Rev Esp Enferm Dig 81: 393-397.
66. Moertel CG, Barga JA, Dockerty MB (1958)
Multiple carcinomas of large intestine: review of literature and study of 261 cases.
Gastroenterology 34: 95-102.
67. Moreira LF, Hiromi I, Kimura T, Perdomo JA, Orita K (1993)
[Synchronous and metachronous tumors of the colon and rectum] (Artikel in Portugisisch)
Arq Gastroenterol 30: 45-51.
68. Muto T, Bussey HJR, Morson BC (1975)
The evolution of cancer of the colon and rectum.
Cancer 36: 2251-2270.
69. Newland RC, Dent OF, Lyttle MNB, Chapuis PH, Bokey EL (1994)
Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases.
Cancer 73: 2076-2082.

70. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG (1990)
The national polyp study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas.
Gastroenterology 98: 371-379.
71. Okuno M, Ikehara T, Nagayama M, Kato Y, Yui S, Umeyama K (1996)
Mucinous colorectal carcinoma: clinical pathology and prognosis.
Ann Surg Oncol 3: 344-348.
72. Pagana TJ, Ledesma EJ, Mittelman A, Nava HR (1984)
The use of colonoscopy in the study of synchronous neoplasms.
Cancer 53: 356-359.
73. Passman MA, Pommier RF, Vetto JT (1996)
Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers.
Dis Colon Rectum 39: 329-334.
74. Pihl E, Hughes ES, McDermott FT, Milne BJ, Korner JM, Prince AB (1980)
Carcinoma of the colon. Cancer specific long-term survival. A series of 615 patients treated by one surgeon.
Ann Surg 192: 114-118.
75. Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Jover R; Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association (2004)
Synchronous colorectal neoplasms in patients with colorectal cancer: predisposing individual and familial factors.
Dis Colon Rectum 47: 1192-1200.

76. Pricolo R, Salvatori P, Rizzitelli E (1993)
[Multiple synchronous colorectal carcinomas] (Artikel in Italienisch)
Minerva Chir 48: 115-122.
77. Rex DK (1995)
Colonoscopy: a review of its yield for cancers and adenomas by indication.
Am J Gastroenterol 90: 353-365.
78. Rex KR, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, Lehman GA, Mark DG (1997)
Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies.
Gastroenterology 112: 24-28.
79. Riboli E (1992)
Nutrition and cancer: background and rationale of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).
Ann Oncol 3: 783-791.
80. Saffos RO, Rhatigan RM (1977)
Benign non polypoid mucosal changes adjacent to carcinomas of the colon. A light microscopic study of 20 cases.
Hum Pathol 8: 441-449.
81. Sandhu MS, White IR, McPherson K (2001)
Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent 10: 439-446.

82. Schalhorn A, Jauch K-W (2000)
Kolorektale Karzinome.
In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (Hrsg.): Internistische Onkologie.
Thieme, Stuttgart / New York, 560-590.
83. Schmoll H-J (1999)
Kolorektales Karzinom.
In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg.): Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie.
Springer, Berlin / Heidelberg / New York, 941-1039.
84. Schneider AR, Caspary WF (2003)
Diagnostik kolorektaler Karzinome.
Radiologe 43: 105-112.
85. Shida H, Ban K, Matsumoto M, Masuda K, Imanari T, Machida T, Yamamoto T (1992)
Prognostic significance of location of lymph node metastases in colorectal cancer.
Dis Colon Rectum 35: 1046-1050.
86. Slater G, Aufses AH Jr, Szporn A (1990)
Synchronous carcinoma of the colon and rectum.
Surg Gynecol Obstet 171: 283-287.
87. Sollenberger LL, Eisenstat TE, Rubin RJ, Salvati EP (1988)
Is preoperative colonoscopy necessary in carcinoma of the colon and rectum?
Am Surg 54: 113-115.

88. Soravia C, Egeli RA, Obradovic M, Ambrosetti P, Marti MC, Raymond L, Rohner A (1993)
Les tumeurs multiples du côlon et du rectum.
Helv Chir Acta 59: 613-616.
89. Steinberg SM, Barwick KW, Stablein DM (1986)
Importance of tumor pathology and morphology in patients with surgical resected colon cancer.
Cancer 58: 1340-1345.
90. Stephens WR, Rbiz P (1989)
Primary linitis plastica carcinoma of the colon and rectum.
Mod Pathol 2: 265-269.
91. Sugarbaker PH, Corlew S (1982)
Influence of surgical techniques on survival of patients with colorectal cancer.
Dis Colon Rectum 25: 545-557.
92. Tierney RP, Ballantyne GH, Modlin IM (1990)
The adenoma to carcinoma sequence.
Surg Gynecol Obstet 171: 81-94.
93. Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C (1998)
A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemocult.
Br Med J 317: 559-565.
94. Turnbull RB, Kyle K, Watson FR, Spratt J (1967)
Cancer of the colon: The influence of the no-touch isolation technic on survival rates.
Ann Surg 166: 420-425.

95. UICC (Union International Contre le Cancer) (1979)
TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 3. Auflage.
Springer, Berlin / Heidelberg / New York.
96. UICC (Union International Contre le Cancer) (1987)
TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 4. Auflage.
Springer, Berlin / Heidelberg / New York.
97. UICC (Union International Contre le Cancer) (1997)
TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Auflage.
Springer, Berlin / Heidelberg / New York.
98. UICC (Union International Contre le Cancer) (2003)
TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage.
Springer, Berlin / Heidelberg / New York.
99. Umpleby HC, Ranson DL, Williamson RCN (1985)
Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma.
Br J Surg 72: 715-718.
100. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR (1988)
Genetic alterations during colorectal tumor development.
N Engl J Med 319: 525-532.
101. Wagner G, Dudeck J, Grundmann E, Hermanek P (1995)
Organspezifische Tumordokumentation.
Springer, Berlin / Heidelberg / New York.
102. Wang HZ, Huang XF, Wang Y, Ji JF, Gu J (2004)
Clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of multiple primary
colorectal carcinoma.
World J Gastroenterol 10: 2136-2139.

-
103. Weitz J, Schalhor A, Kadmon M, Eble MJ, Herfarth C (2004)
Kolon- und Rektumkarzinom.
In: Die Onkologie.
Springer, Berlin / Heidelberg / New York, 875-932.
104. Winawer SJ, Zauber AG, Hio MN (1993)
Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup.
N Engl J Med 329: 1977-1981.
105. World Cancer Research Fund (WCRF) (1997)
Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective.
World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research,
Washington.
106. Wright HK (1975)
The functional consequence of colectomy.
Am J Surg 130: 532-534.

7 Danksagung

Herrn Prof. Dr. G. Winde danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, seine geduldige Begleitung der Arbeit und seine konstruktive, klare Kritik.

