

Aus der  
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. W. T. Knoefel

**Analyse von postoperativen Komplikationen nach Rektumresektion bei  
Rektumkarzinomen, mit besonderer Berücksichtigung der  
Anastomoseninsuffizienzen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Tim Nestler

2012

Als Inauguraldissertation gedruckt  
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. J. Windolf

Referent: Prof. Dr. med. C. F. Eisenberger

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. S. E. Baldus

Meinen Eltern gewidmet

## Inhaltsangabe

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>I.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
I.1.	Epidemiologie	8
I.2.	Ätiologie	8
I.2.1.	Sporadische kolorektale Karzinome	8
I.2.2.	Hereditäre kolorektale Karzinome	9
I.2.3.	Kolorektale Karzinome bei CED	10
I.3.	Pathologie und Pathogenese	10
I.4.	Tumorklassifikation	11
I.5.	Metastasierung	14
I.6.	Klinik	15
I.7.	Diagnostik	15
I.8.	Therapie	17
I.8.1.	Chirurgische Therapie	17
I.8.2.	Neoadjuvante Therapie	19
I.8.3.	Adjuvante Therapie	20
I.8.4.	Krebsimmuntherapie	20
I.9.	Komplikationen	21
I.10.	Anastomoseninsuffizienz	21
<b>II.</b>	<b>Fragestellungen</b>	<b>22</b>
<b>III.</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>23</b>
III.1.	Patientenkollektiv	23
III.2.	Datenerfassung	23
III.3.	Statistische Methoden	24

<b>IV. Ergebnisse</b>	<b>26</b>
IV.1. Allgemeine Patientendaten	26
IV.2. Präoperative Diagnostik	30
IV.3. Intraoperative Parameter und operative Intervention	36
IV.4. Postoperative Parameter und postoperative Mortalität	44
IV.5. Neo- / Adjuvante Therapie	48
IV.6. Tumorcharakteristika	51
IV.7. Postoperative Morbidität und Komplikationen	61
<b>V. Diskussion</b>	<b>69</b>
V.1. Allgemeine Patientendaten	69
V.2. Präoperative Diagnostik	70
V.2.1. Einfluss des initialen Hb-Wertes	70
V.2.2. Spezifität von Tumormarkern	70
V.3. Operative Intervention: DK- oder SPK-Anlage	72
V.4. Postoperative Parameter und postoperative Mortalität	73
V.4.1. Peri- und postoperative Mortalität	73
V.4.2. Krankenhausverweildauer	73
V.4.3. Tumorcharakteristika, Sicherheitsabstand und Residualtumorstatus	74
V.4.4. Postoperative Morbidität und Komplikationen	76
<b>VI. Zusammenfassung</b>	<b>84</b>
<b>VII. Anhang</b>	<b>86</b>
<b>VIII. Danksagung</b>	<b>89</b>
<b>IX. Publikationen</b>	<b>90</b>
<b>X. Literaturverzeichnis</b>	<b>91</b>

## Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AP	Anus praeter
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
Ca 19-9	Carbohydrat-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
dist.	distal (deutsch: vom Körperzentrum entfernt gelegen)
dl	Deziliter (ein Zehntel eines Liters; SI-Einheit für Volumen)
DK	Dauerkatheter, transurethraler
EK(s)	Erythrozyten-Konzentrat(e)
etc.	et cetera
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis coli
FDA	Food and Drug Administration (deutsch: Behördliche Lebensmittelüberwachung und Arzneimittelzulassungsbehörde der USA)
FFP	Fresh Frozen Plasma (deutsch: Gefrorenes Frischplasma)
g	Gramm (ein Tausendstel eines Kilogramms; SI-Einheit für Masse)
Hb	Hämoglobin
HNPCC	hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom

HWI	Harnwegsinfektion
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (deutsch: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ITS	Intensivstation
i. v.	intravenös
k. A.	keine Angabe
LK	Lymphknoten
männl.	männlich
mind.	mindestens
OP	Operation
p. P.	pro Person
PHREG	Proportional Hazards Regression
prox.	proximal (deutsch: zum Körperzentrum hin gelegen)
rel.	relativ
SD	standard deviation (deutsch: Standardabweichung)
SPK	suprapubischer Blasenkatheter
SSI	Surgical site infection (deutsch: operationsbedingte Infektion)
TME	Totale Mesorektale Exzision
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAC <sup>®</sup>	Vacuum Assisted Closure <sup>®</sup> (deutsch: Unterdruck-Wundtherapie)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
weibl.	weiblich
WHS	Wundheilungsstörung
z. B.	zum Beispiel

# **I. Einleitung**

## **I.1. Epidemiologie**

Darmkrebs (ICD-10: C18-C21) ist sowohl bei der Frau, als auch bei dem Mann die zweithäufigste Krebserkrankung und Krebstodesursache, die durch maligne Tumore in der BRD verursacht wird. Im Jahr 2004 starben insgesamt 27.782 Menschen, davon 14.034 Frauen und 13.748 Männer. Der relative Anteil, der Darmkrebssterbefälle an der gesamten Krebsmortalität, beträgt bei Frauen 14,3% und bei Männern 12,4%.

Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts erkrankten im Jahr 2004 36.000 Frauen und 37.250 Männer neu an Darmkrebs. Auch relativ gesehen ist der Darmkrebs die zweithäufigste Krebsneuerkrankung (ohne den nicht-melanoischen Hautkrebs) mit 17,5% bei Frauen und 16,2% bei Männern.<sup>1</sup>

Nach Angaben vom Tumorregister München entfielen zwischen 1998 und 2006 35,3% aller kolorektalen Karzinome auf das Rektum (ICD-10: C19, C20).<sup>2</sup>

Die Inzidenz des Rektumkarzinoms stieg von 1970 bis 1999 an, ist seit dem aber auf einem konstanten Niveau. Erkrankten 1970 noch 25 Männer / 100.000 Europastandardbevölkerung, so waren es 1999 29. Bei den Frauen war ein Inzidenzanstieg von 14 / 100.000 im Jahr 1970 auf 19 / 100.000 im Jahr 1999 zu verzeichnen.<sup>3</sup>

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 75 Jahre für Frauen und 69 Jahre für Männer.

## **I.2. Ätiologie**

Bei der Ätiologie kolorektaler Karzinome können drei Gruppen unterschieden werden. Mit 85% sind sporadische kolorektale Karzinome am häufigsten, gefolgt von hereditären Krebsyndromen mit ca. 10% und Karzinomen auf dem Boden von CED mit etwa 5%.

### **I.2.1. Sporadische kolorektale Karzinome**

Die Ursache sporadisch kolorektaler Karzinome liegt wahrscheinlich in umweltbedingten Faktoren. Für diese These spricht die lange Latenz zwischen Risikofaktorexposition und der späten Krankheitsmanifestation. Jedoch macht diese lange Latenz eine exakte Rückverfolgung auf potentielle Risikofaktoren schwierig.<sup>4</sup>

Es liegen viele Erkenntnisse über diätetische Risikofaktoren vor. Laut Miller et al. gelten Fette, speziell gesättigte Fettsäuren, als Risikofaktoren.<sup>5</sup> Vermehrter Alkoholkon-

sum wird von Giovannucci et al. ebenfalls als Risikofaktor beschrieben.<sup>6</sup> Regelmäßiger Bierkonsum erhöht laut Carstensen et al. die Wahrscheinlichkeit an einem Rektumkarzinom zu erkranken.<sup>7</sup> Des Weiteren werten Liang et al. Tabakrauchen als dosisabhängigen Risikofaktor für das Rektumkarzinom.<sup>8</sup>

Verwandte ersten Grades, von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, haben nach Fuchs et al.<sup>9</sup> selbst ein erhöhtes Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken.

### **I.2.2. Hereditäre kolorektale Karzinome**

Ein familiär gehäuftes Auftreten kolorektaler Karzinome findet sich bei den folgenden Erkrankungen.

Die FAP ist eine obligate Präkanzerose, die autosomal-dominant vererbt wird. Hier liegt eine Keimbahnmutation des APC-Gens vor.<sup>10,11</sup> Sie ist die Ursache für ca. 1% aller kolorektalen Karzinome. Charakteristisch sind massenhaft Adenome im Kolon und Rektum, die durchschnittlich schon im 40. Lebensjahr zu einem Karzinom entarten. Das Kolon ist häufiger betroffen als das Rektum. Durch eine prophylaktische Proktokolektomie kann die Entstehung eines Karzinoms verhindert werden.

Das HNPCC wird ebenfalls autosomal-dominant vererbt. Ursächlich sind die von Bronner et al. beschriebenen DNA-Mismatch-Repairgen-Mutationen mit Mikrosatelliteninstabilität.<sup>12</sup> Es liegt bei ca. 5 – 10% aller kolorektalen Karzinome zu Grunde. Anders als bei der FAP kommen hier wenige oder keine Polypen vor. Um das HNPCC von sporadischen kolorektalen Karzinomen zu differenzieren wurden die Amsterdam-Kriterien formuliert. Betroffene erkranken häufig schon vor dem 50. Lebensjahr.

Familiär gehäufte kolorektale Karzinome finden sich auch beim Peutz-Jeghers-Syndrom, der familiären juvenilen Polyposis coli oder dem Turcot-Syndrom, insgesamt aber seltener als bei der FAP und der HNPCC.

### **I.2.3. Kolorektale Karzinome bei CED**

Auch CED können eine Ursache für das kolorektale Karzinom sein. Patienten mit einer Colitis ulcerosa haben ein deutlich erhöhtes Entartungsrisiko, welches mit der Erkrankungsdauer um 0,5 - 1% pro Jahr ansteigt, wie von Herfrath et al. beschrieben.<sup>13</sup> Karzinome manifestieren sich vor allem bei jüngeren Patienten mit einem Altersdurchschnitt von ca. 40 Jahren. Das Risiko von Morbus-Crohn-Patienten an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken ist nach Ekbom et al. bis zu zwanzigfach erhöht.<sup>14</sup>

### **I.3. Pathologie und Pathogenese**

Es werden zahlreiche verschiedene histologische Tumortypen und tumorähnliche Läsionen unterschieden. Mehr als 90% der kolorektalen Karzinome entwickeln sich aus kolorektalen Adenomen. Diese werden laut WHO-Definition von 2000 als „benigne Neoplasien des Drüsenepithels mit Dysplasien verschiedenen Grades“ beschrieben. Dysplasien stellen Zellatypien dar, wie beispielsweise Kernpleomorphie, mitotische Aktivität oder Polaritätsverlust. Die Dysplasie wird nach dem Grad der Atypie eingeteilt. Zwischen 60% und 70% der Adenome sind vom tubulären Typ und wachsen häufig gestielt, seltener breitbasig. Die villösen Adenome machen ungefähr 10% der Adenome aus. Sie zeigen fingerförmige, zottenartige Protuberanzen der Lamina propria und wachsen meist breitbasig. Des Weiteren sind die tubulovillösen Adenome zu unterscheiden, die 20-30% der Adenome darstellen. Hier finden sich tubuläre und villöse Strukturen.<sup>15</sup>

Das Entartungsrisiko von Adenomen steigt mit zunehmendem Patientenalter und Polypengröße an. Villöse Adenome haben die größte Entartungswahrscheinlichkeit.<sup>16</sup> Der Begriff „Adenom-Karzinom-Sequenz“ von Jackman und Mayo beschreibt die maligne Entartung von Adenomen. Hier entwickelt sich aus einem Adenom im Verlauf mehrerer Jahre, über verschiedene Dysplasieformen, ein invasives, die Submukosa infiltrierendes Karzinom.<sup>17</sup> Die Inzidenz der kolorektalen Adenome ist jedoch wesentlich höher als die Inzidenz der kolorektalen Karzinome, da nicht alle Adenome karzinomatös entarten.<sup>18</sup> Frühmorgen et al. geben an, dass sich bei ungefähr 5% der Adenompatienten, ohne hereditärem Polyposissyndrom, ein Karzinom entwickelt.<sup>19</sup>

## I.4. Tumorklassifikation

Um histopathologische Befunde interpretieren zu können sind einheitliche Bewertungskriterien nötig. Dies ist sowohl für eine allgemeingültige Prognoseabschätzung wichtig, als auch um Therapieentscheidungen zu treffen bzw. leitlinienorientiert vorgehen zu können. Des Weiteren stellen sie eine weltweit verbindliche Grundlage für Therapiestudien und die Vergleichbarkeit von Patientenkollektiven dar. Neben dem Grad der Differenzierung – Grading – wird von den Pathologen das Tumorstadium – Staging – angegeben.

### G Grading

Der Karzinomdifferenzierungsgrad wird nach den Kriterien der UICC bestimmt. Das histopathologische Grading der UICC differenziert vier Malignitätsgrade<sup>20</sup>:

- GX** Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1** Gut differenziert (geringer Malignitätsgrad)
- G2** Mäßig differenziert (mittlerer Malignitätsgrad)
- G3** Schlecht differenziert (hoher Malignitätsgrad)
- G4** Undifferenziert (höchster Malignitätsgrad)

Es wird zwischen Low-Grade- und High-Grade-Tumoren unterscheiden, wobei man G1- und G2-Tumore als Low-Grade- und G3- und G4-Tumore als High-Grade-Tumore bezeichnet.

### TNM-Klassifikation

Die Tumorausbreitung wird nach der TNM-Klassifikation von malignen Tumoren eingeteilt, die ebenfalls von der UICC herausgegeben wird. Sie hat sich heutzutage weltweit gegenüber den Klassifikationen nach Dukes sowie Astler-Coller durchgesetzt. Aus der TNM-Klassifikation ergibt sich das jeweilige UICC-Tumorstadium. Tabelle 1 zeigt die TNM-Klassifikation im Vergleich zur Dukes-Klassifikation und den UICC-Stadien.

## TNM-Klassifikation der Rektumkarzinome nach UICC von 2005<sup>21</sup>

### T Primärtumor

- TX** Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0** Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis** Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria<sup>a</sup>
- T1** Tumor infiltriert die Submukosa
- T2** Tumor infiltriert die Muscularis propria
- T3** Tumor infiltriert durch die Muscularis propria hindurch die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
- T4** Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum<sup>b,c</sup>

### N Regionäre Lymphknoten

- NX** Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0** Keine regionären Lymphknotenmetastasen<sup>d</sup>
- N1** Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
- N2** Metastasen in mindestens 4 regionären Lymphknoten

---

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

<sup>b</sup> Direkte Ausbreitung in T4 schließt auch die Infiltration anderer Segmente des Kolorektums auf dem Weg über die Serosa ein, z. B. die Infiltration des Sigma durch ein Zäkalkarzinom.

<sup>c</sup> Ein Tumor, der makroskopisch an andere Organen oder Strukturen adhärent ist, wird als T4 klassifiziert. Ist bei der histologischen Untersuchung in den Adhäsionen kein Tumor nachweisbar, soll der Tumor als pT3 klassifiziert werden.

<sup>d</sup> Ein Tumorknötchen im perikolischem oder perirektalen Fettgewebe ohne histologischen Anhalt für Reste eines Lymphknotens wird in der pN-Kategorie als reguläre Lymphknotenmetastase klassifiziert, wenn die Form und glatte Kontur eines Lymphknotens vorliegt. Wenn das Tumorknötchen eine irreguläre Kontur aufweist, soll es in der pT-Kategorie klassifiziert und auch als V1 (mikroskopische Veneninvasion) oder, falls es makroskopisch erkennbar ist als V2 verschlüsselt werden, weil es dann sehr wahrscheinlich ist, dass es eine Veneninvasion darstellt.

## M Fernmetastasen

**MX** Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

**M0** Keine Fernmetastasen

**M1** Fernmetastasen

UICC-Stadium	T	N	M	Dukes	
<b>0</b>	Tis	N0	M0	<b>A</b>	
	<b>I</b>	T1	N0		M0
T2		N0	M0		
<b>IIa</b>	T3	N0	M0		<b>B</b>
	<b>IIb</b>	T4	N0		
<b>IIIa</b>	T1	N1	M0		<b>C</b>
	T2	N1	M0		
	<b>IIIb</b>	T3	N1	M0	
T4		N1	M0		
<b>IIIc</b>	TX	N2	M0		
<b>IV</b>	TX	NX	M1	<b>D</b>	

Tabelle 1: Stadiengruppierung kolorektaler Karzinome

Es wird zwischen klinischem und pathologischem Staging unterschieden. Die Tumorklassifikation nach der pathologischen Aufarbeitung wird mit dem Präfix „p“ (pT, pN, (pM nur nach Autopsie)) gekennzeichnet. Findet ein Staging ausschließlich unter klinischen Gesichtspunkten statt, so wird die Tumorklassifikation mit dem Präfix „c“ (cT, cN, cM) versehen.

Werden die Minimalanforderungen zur Bestimmung des Primärtumors, von Lymphknotenmetastasen oder von Fernmetastasen nicht erfüllt, so wird dieser Stagingbefund mit dem Suffix „X“ versehen (TX, NX, MX).

Handelt es sich um eine histopathologische oder klinische Klassifizierung nach Radio- oder Chemotherapie, so wird die Tumorklassifikation um das Präfix „y“ erweitert.

## **R Residualtumor**

Der Residualtumorstatus nach chirurgischer Therapie wird durch die R-Klassifikation beschrieben. Sie gibt an, ob Tumorgewebe während der Operation in situ belassen wurde, was für die weitere Therapieentscheidung und Prognose von Bedeutung ist.

**RX** Vorhandensein von Residualtumoren kann nicht beurteilt werden

**R0** Kein Residualtumor

**R1** Mikroskopischer Residualtumor

**R2** Makroskopischer Residualtumor

## **I.5. Metastasierung**

Es sind verschiedene Metastasierungswege bekannt. Beim Rektumkarzinom unterscheidet man eine Tumorausbreitung per continuitatem von einer lymphogenen und einer hämatogenen Metastasierung.

### Per continuitatem

Hier infiltriert der Primärtumor direkt in das tumorumgebende Gewebe, speziell in die Levatormuskulatur, das Os sacrum, die Harnblase und die Harnröhre, bei Frauen in die Ovarien und den Uterus, bei Männern in die Prostata und die Samenblasen. Mikrometastasen finden sich nach Hida et al. teilweise im Mesorektum, speziell im peripheren Fettgewebe, bis zu 4 cm distal des Tumorunterrandes.<sup>22</sup>

### Lymphogene Metastasierung

Die lymphogene Metastasierung verläuft im oberen und mittleren Rektumdrittel entlang der A. rectalis superior und im unteren Rektumdrittel entlang den Aa. rectales inferiores zu den Aa. iliacae internae. Als regionäre Lymphknotenmetastasen gelten sowohl die Lymphknoten im Bereich der Aa. mesenterica inferior, rectalis superior, media und inferior, iliaca interna als auch mesorektale, laterale sakrale und präsakrale Lymphknoten. Andere Lymphknotenmetastasen sind extraregionär und werden als Fernmetastasen gewertet.<sup>21,23</sup>

### Hämatogene Metastasierung

Die hämatogene Metastasierung erfolgt über die venösen Gefäße, die das Rektum drainieren. Es wird der Cava-Typ vom Pfortader-Typ unterschieden. Beim Cava-Typ erfolgt der venöse Abfluss über die V. rectalis inferior in die V. cava. Metastasen sind gehäuft in der Lunge zu finden. Beim Pfortader-Typ erfolgt der venöse Abfluss über

die V. rectalis superior, die V. mesenterica inferior in die V. portae. Folglich finden sich Metastasen vermehrt in der Leber, im weiteren Verlauf kann auch die Lunge über die V. cava betroffen sein.

Häufiger als den Cava-Typ findet man den Pfortader-Typ. Weitere Metastasen sind in absteigender Häufigkeit im Skelett, den Nebennieren und dem Gehirn lokalisiert.

## **I.6. Klinik**

Die Symptome des Rektumkarzinoms sind meist unspezifisch, so dass die Diagnose häufig erst spät gestellt wird. Am meisten kommt es zu perianalen Blutabgängen oder Hämatochezien, die vielfach fälschlich mit Hämorrhoiden in Verbindung gebracht werden.<sup>24</sup> Dies stellt, genauso wie ein positiver Haemoccult-Test, eine Indikation zur diagnostischen Abklärung des gesamten Kolorektums dar.<sup>23</sup> Andere Symptome sind Stuhlunregelmäßigkeiten, Bleistiftstühle, unwillkürlicher Schleimabgang, Inkontinenz bei Sphinkterinfiltration, Eisenmangelanämie oder Bauchschmerzen.<sup>25,26</sup> Unspezifischere Symptome sind Fieber, Leistungsminderung und Müdigkeit. Liegt eine rektovesikale oder rektovaginale Fistel vor, so kann es zu Luft- oder Stuhlentleerungen über die Blase bzw. Scheide kommen. Durch fortgeschrittenes Tumorwachstum kann das Darmlumen obstruieren und ein Ileus auftreten oder inguinale Lymphknoten palpabel werden.<sup>27</sup>

## **I.7. Diagnostik**

Diagnostisch werden verschiedene Verfahren zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingesetzt.

Zur Früherkennung werden Frauen und Männern ab dem 50. Lebensjahr Früherkennungskoloskopieen in Zehnjahresintervallen angeboten. Wird eine Koloskopie nicht erwünscht, so wird eine Sigmoidoskopie in Fünfjahresabständen und jährlich ein Haemocculttest empfohlen. Wird jedwede endoskopische Untersuchung abgelehnt, so bleibt der jährliche Haemocculttest die einzige Früherkennungsmaßnahme.

Besteht ein Karzinomverdacht, so ist eine komplette Koloskopie indiziert, um die Diagnose histologisch zu sichern und mögliche proximal gelegene Zweittumore zu identifizieren. Ist eine Koloskopie nicht vollständig möglich, sollte die weitere Abklärung mit einem Doppelkontrasteinlauf oder einer virtuellen Koloskopie erfolgen.

Nach Diagnosestellung werden folgende Staginguntersuchungen durchgeführt: eine digitorektale Untersuchung, eine komplette Koloskopie mit Biopsie (im Falle einer nicht passierbaren Stenose eine erneute Koloskopie 3 – 6 Monate postoperativ), eine starre Rektoskopie, eine Endosonographie, eine Abdomensonographie, ein Röntgen-Thorax in zwei Ebenen und eine CEA-Bestimmung. Patientenabhängig können folgende Untersuchungen sinnvoll sein: ein Becken-CT oder ein MRT, eine Sphinktermanometrie, eine gynäkologische Untersuchung oder eine Zystoskopie.<sup>28</sup>

Zur Tumorlokalisierung wird mit einem starren Rektoskop die Strecke zwischen der Linea ano cutanea und dem distalen Tumorende gemessen. Durch Einteilung des Rektums in Drittel unterscheidet man eine Lokalisation im unteren- (< 6 cm), mittleren- (< 12 cm) und oberen- (> 12 cm) Rektumdrittel, wie in Abb. 1 dargestellt ist.

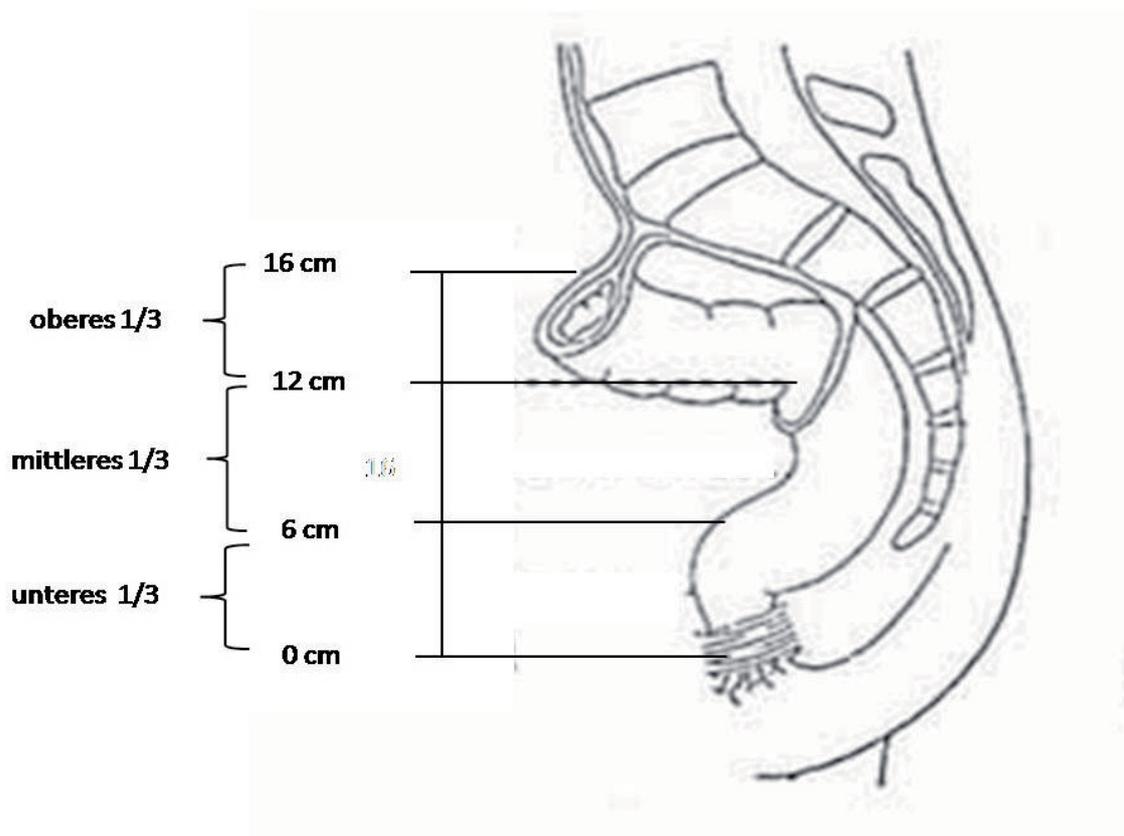


Abbildung 1: Unterteilung des Rektums in Drittel<sup>29</sup>

Neben dem Staging haben Patienten ein Interesse möglichst frühzeitig eine Prognoseeinschätzung zu erfahren. Hier gilt es einerseits den Stellenwert des präoperativen Hb-Wertes, des Patientenalters und des Geschlechtes zu analysieren, andererseits die Tumormarker CEA, Ca 19-9 und deren Wertigkeit an unserem Kollektiv zu unter-

suchen. Weiter soll die Aussagekräftigkeit der Tumormarker im Rahmen der Rezidivdiagnostik überprüft werden.

## I.8. Therapie

Das primäre Ziel der Rektumkarzinomtherapie ist die Kuration. Der individuelle Behandlungsplan richtet sich nach der Tumorlokalisation und dem präoperativen Staging. Es gibt verschiedene therapeutische Optionen: lokale Exzision, transanale endoskopische Mikrochirurgie, totale mesorektale Exzision, neoadjuvante- und adjuvante Therapie oder eine palliative Therapie. Diese Möglichkeiten werden im Folgenden erläutert. In Abb. 2 ist ein Vorschlag für einen „Therapeutischen Algorithmus beim Rektumkarzinom“ dargestellt und für jedes Stagingergebnis ist ein bestimmter therapeutischer Weg beschrieben.

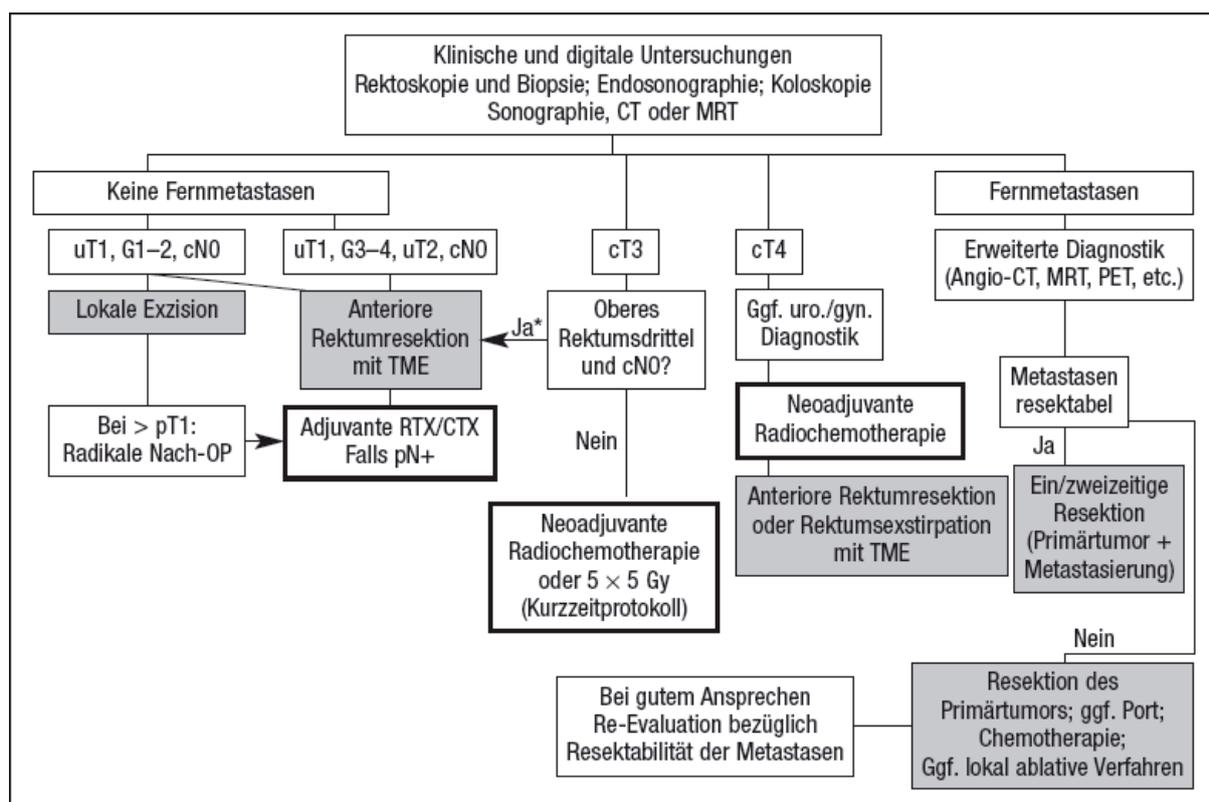


Abbildung 2: „Therapeutischer Algorithmus beim Rektumkarzinom“<sup>23</sup>

### **I.8.1. Chirurgische Therapie**

Rektumkarzinome in einem Stadium cT1 cN0 mit hoher Differenzierung (G1, G2) können durch eine lokale Vollwandexzision kurativ therapiert werden. Mögliche Operationsverfahren sind die konventionelle transanale Vollwandexzision oder die transanale endoskopische mikrochirurgische Vollwandexzision.

Bei der chirurgischen Resektion des Rektumkarzinoms besteht primär eine kurative Absicht. Operiert wird nach folgenden onkologischen Grundsätzen. Das den Tumor umgebende Mesorektum wird partiell oder total mit entfernt und somit die Lymphabflusswege unterbunden. Hierdurch wird das Risiko von verbleibenden Mikrometastasen minimiert. Des Weiteren ist oral und aboral ein angemessener Sicherheitsabstand einzuhalten. Tumoradhärente Organe werden mit entfernt. Es ist das Ziel, den Tumor, das Mesorektum und ggf. tumoradhärente Organe en-bloc zu reseziieren um eine lokale Tumorzell dissemination zu vermeiden. Zur intraoperativen Harnableitung gibt es bis heute keine Leitlinienempfehlung. Es scheint Klinik- oder Operateurabhängig zu sein, ob ein DK oder ein SPK angelegt wird. An unserem Kollektiv soll untersucht werden welche Harnableitung zu empfehlen ist.

Das heute empfohlene chirurgische Verfahren zur Rektumexzision ist die Totale Mesorektale Exzision (TME) nach Heald, die langfristig wohl die Lokalrezidivrate reduzieren wird.<sup>30</sup> Der operative Zugang erfolgt über eine mediane Laparotomie mit Linksumschneidung des Nabels. Danach wird das Abdomen auf Metastasen exploriert, mit besonderer Berücksichtigung der Leber. Nun werden die Arteria- und Vena rectalis inferior im Sinne der von Turnbull et al. beschriebenen „no-touch isolation technique“ ligiert.<sup>31</sup> Dadurch kann das gesamte rektale Lymphabflussgebiet mit entfernt werden. Jetzt werden das Sigma und das Kolon descendens bis zur linken Flexur mobilisiert. So ist es möglich das Kolon descendens, unter Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes zum Tumor, mit einem Stapler zu durchtrennen.<sup>23,28</sup> Des Weiteren wird das Rektum bis ins kleine Becken mobilisiert, wobei die Denonvillier'sche Faszie die Begrenzung nach ventral zur Prostata und die Waldeyer'sche Faszie die Begrenzung nach dorsal darstellt.<sup>32</sup> Besonders ist, bei der scharfen Präparation unter Sicht, die Darstellung und Schonung der autonomen Beckennerven zu berücksichtigen, um eine postoperative Blasenfunktions- und Erektionsstörung zu vermeiden.<sup>33</sup> Zur Anastomosenanlage wird die Double-Stapling-Technik angewendet. Hierbei wird das Rektum distal des Tumors, unter Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes zum Tumor, abgesetzt. Der Sicherheits-

abstand sollte je nach Stagingergebnis und Tumorböhe mindestens 1 - 4 cm betragen.<sup>28</sup> Die Anastomosierung erfolgt mit einem Stapler. Der Dorn des Geräts wird transanal eingeführt und durch den zuvor angelegten Rektumstumpf hindurchgedreht. Im distalen Ende des Kolon descendens wird eine Gegendruckplatte eingenäht, die nun mit dem Dorn verbunden wird. Jetzt wird die Anastomose ausgelöst. Das Ziel ist eine spannungsfreie Anastomose. Eine gestapelte Anastomosenanlage kann bei sehr tiefen- und bei koloanal Anastomosen nicht anwendbar sein, so dass in diesen Fällen eine handgenähte Einzelknopfnäht von anal her durchzuführen ist.<sup>23</sup>

Die Anlage eines protektiven Stomas wird bei tiefen anterioren Resektionen empfohlen. Verschiedene Reviews und die Cochrane Library zeigten, dass hierdurch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Anastomoseninsuffizienz reduziert werden kann.<sup>34,35,36</sup> Jedoch wird das Gesamtüberleben durch ein protektives Stoma nicht beeinflusst.<sup>34</sup> Nach der deutschen S3-Leitlinie sollen Patienten, die eine TME erhalten, ein protektives Stoma vorgeschaltet bekommen.<sup>28</sup>

### **I.8.2. Neoadjuvante Therapie**

Für Patienten im UICC-Stadium I besteht keine Indikation zur neoadjuvanten Therapie. Patienten im Stadium II oder III wird eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie empfohlen. Handelt es sich um einen T4-Tumor mit  $\leq 1$  mm Sicherheitsabstand zur mesorektalen Faszia im dünnenschicht MRT oder wird ein Sphinktererhalt bei einem Tumor im unteren Drittel angestrebt, so wird ein Downsizing mit neoadjuvanter Radiochemotherapie empfohlen.<sup>28</sup>

Neoadjuvante Radiochemotherapieprotokolle kombinieren eine 5-FU-Monotherapie oder eine Polychemotherapie von 5-FU und Folinsäure mit einer konventionellen Radiotherapie bis zu einer Gesamtdosis von max. 50,4 Gy in 25-28 Fraktionen.<sup>28</sup> Die konventionelle fraktionierte Radiatio ist einer Kurzzeitbestrahlung vorzuziehen, da sie zu einem signifikant besseren Downstaging, Downsizing und einer niedrigeren Rate an R1-Resektionen führt.<sup>37</sup> Die Operation folgt vier bis sechs Wochen nach der konventionell fraktionierten Radiochemotherapie.<sup>28</sup>

Bei Patienten im UICC-Stadium IV gibt es keine allgemeine Empfehlung. Das Therapievorgehen richtet sich wesentlich nach der systemischen Metastasierung.

Des Weiteren trägt die neoadjuvante Therapie zu einem geringeren Lokalrezidivrisiko bei, wie von Biondo et al. gezeigt wurde.<sup>38</sup> Voraussetzung ist jedoch ein adäquates Ansprechen auf die Therapie.

### **I.8.3. Adjuvante Therapie**

Für Patienten im UICC-Stadium I besteht nach R0-Resektion keine Indikation zur adjuvanten Therapie. Patienten mit Stadium II oder III, die keine neoadjuvante Radiochemotherapie bekamen, wird eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen. Liegt ein fraglicher Lymphknotenbefall bei cT1/2-Karzinomen vor, so ist eine primäre Operation eine Therapieoption, gefolgt von einer adjuvanten Radiochemotherapie bei histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen.<sup>28</sup> Nach intraoperativem Tumoreinriss oder bei einer R1/2-Resektion ist ebenfalls eine adjuvante Radiochemotherapie indiziert.<sup>28</sup>

Vier bis sechs Wochen nach der Operation sollte die adjuvante Therapie beginnen. Es wird empfohlen eine kombinierte Radiochemotherapie durchzuführen. Die einzige Ausnahme für eine Monotherapie stellt eine Kontraindikation gegen die Radio- oder Chemotherapie dar. Bei der kombinierten Radiochemotherapie kann die Radiotherapie zeitgleich zum ersten und zweiten Chemotherapiezyklus oder zum dritten und vierten Zyklus erfolgen. Als Chemotherapeutikum wird 5-FU verwendet. Die Radiotherapie wird fünfmal wöchentlich mit 1,8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy appliziert. Danach erfolgt im Gebiet mit dem größten Lokalrezidivrisiko eine Dosisaufsättigung auf 50,4 Gy.<sup>28</sup>

Fand initial eine neoadjuvante Radiochemotherapie statt, so ist unabhängig vom postoperativen Tumorstaging eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Diese wird entweder als 5-FU-Monotherapie oder als Polychemotherapie mit 5-FU und Folinsäure appliziert.<sup>28</sup>

### **I.8.4. Krebsimmuntherapie**

Die Krebsimmuntherapie stellt eine weitere Möglichkeit der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms dar. Hierbei handelt es sich um den monoklonalen Antikörper Bevacizumab, der in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie gegeben wird. Er hemmt die Angiogenese durch Bindung und Blockade des vom Tumor exprimierten Wachstumsfaktors VEGF. Dadurch wird die Bildung neuer Gefäße un-

terbunden und schon bestehende aber noch unreife Gefäße bilden sich zurück. Bevacizumab wurde nach erfolgreicher Phase-III-Zulassungsstudie beim metastasierten kolorektalen Karzinom von Hurwitz et al. 2004 von der FDA und im Januar 2005 in Europa zugelassen.<sup>39</sup> Durch diese neue Kombinationstherapie konnte das Gesamtüberleben signifikant um 5 Monate (20,3 vs. 15,6 Monate,  $p < 0,001$ ) verlängert werden. In den Beobachtungsstudien FirstBEAT und BRiTE konnten ebenfalls verlängerte Gesamtüberlebenszeiten in der Parxis nachgewiesen werden (FirstBEAT: 22,7 Monate; BRiTE: 22,9 Monate).<sup>40,41</sup> Das Auftreten unerwünschter Wirkungen ist gering.

### **I.9. Komplikationen**

Nach der chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms kann es, wie bei jeder Operation, zu Komplikationen kommen. Erwähnenswert und in unserer Studie untersucht sind die Hb-relevanten Nachblutungen, welche operativ revidiert werden mussten, Wundheilungsstörungen einschließlich der Anastomoseninsuffizienz (s. I.10), Fisteln, Harnwegsinfektionen, Ileus und neurogene Blasenentleerungsstörungen. Sind Komplikationen eine Ursache für eine längere Krankenhausverweildauer oder ein reduziertes 5-Jahresüberleben? Des Weiteren sollen unsere Komplikationen im Literaturvergleich betrachtet werden.

### **I.10. Anastomoseninsuffizienz**

Unter dem Begriff Anastomoseninsuffizienz versteht man laut Schardey „eine schwere Komplikation, die auf einem vollständigen Wanddefekt in der operativ angelegten Anastomose zwischen zwei Darmenden beruht, so dass intra- und extraluminale Räume kommunizieren.“<sup>42</sup>

Es wird eine frühe Anastomoseninsuffizienz von einer späten Anastomoseninsuffizienz unterschieden.<sup>43</sup> Ursächlich für eine frühe Anastomoseninsuffizienz sind intraoperative Probleme, wie z. B. eine schlecht liegende Naht. Für späte Anastomoseninsuffizienzen ist die häufigste Ursache eine mangelhafte Durchblutung der Anastomose, gefolgt von einer Ischämie und Nekrose. Dieses minderperfundierte Areal ist besonders sensibel für Infektionen, die eine Sepsis verursachen können. Eine andere Möglichkeit ist eine nicht gegebene Spannungsfreiheit der anastomosierten Darmenden.

Tritt Darminhalt in die freie Bauchhöhle aus, so kommt es zu einer lebensgefährlichen Peritonitis, die umgehend operativ zu behandeln ist.

## **II. Fragestellungen**

Die Ziele der vorliegenden Arbeit sind es, anhand einer retrospektiven Studie die Operationsergebnisse, der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf wegen eines Rektumkarzinoms operierten Patienten, mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen zu vergleichen und somit unsere Therapieergebnisse kritisch zu evaluieren. Darüber hinaus sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Ist unser Kollektiv hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung repräsentativ für Rektumkarzinompatienten in Deutschland?
- Welchen Einfluss hat der initiale Hb-Wert auf das Langzeitüberleben und besteht ein Zusammenhang zum Tumorstadium?
- Welche Wertigkeit haben die Tumormarker CEA und Ca 19-9 bzgl. der 5-Jahresüberlebensprognose und der Rezidivfrüherkennung?
- Welche Harnableitung ist zu empfehlen?
- Welche Komplikationen sind aufgetreten? Haben sie einen Einfluss auf die Krankenhausverweildauer und das Outcome?
- Kritische Wertung von Lokalrezidiven.
- Welche Parameter dienen der Prognosebeurteilung?

## **III. Material und Methoden**

### **III.1. Patientenkollektiv**

Die Studie ist retrospektiv angelegt und schließt 208 Patienten ein, die an einem Rektumkarzinom erkrankten und operativ behandelt wurden.

Das Patientenkollektiv wurde in dem Zeitraum vom 28.02.1997 bis zum 27.10.2008 in der Klinik für Allgemein und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf operiert. Wir entnahmen die Patienten der klinikinternen Tumordatenbank.

Die Einschlusskriterien waren Erstdiagnose des Rektumkarzinoms, ein primär operativer Eingriff in der oben genannten Klinik und Registrierung in der Tumordatenbank. Als Ausschlusskriterien wurden Folgeoperationen bei Patienten mit auswärtig durchgeführten primär operativen Eingriffen definiert, sowie Rezidivoperationen und multi-viszerale Eingriffe.

### **III.2. Datenerfassung**

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte anhand der archivierten originalen Patientenakten.

Der Datenerfassungsbogen enthält neben den allgemein üblichen Patientenstammdaten, wie Alter und Geschlecht, folgende Angaben:

- Operationsdatum
- Entlassungsdatum
- Todesdatum
- Follow up
- Liegedauer
- Intensivdauer
- Überlebenszeit bzw. Zeit zwischen OP und letzter Beobachtung
- Art des operativen Eingriffs
- Anastomose (keine, Hand, Stapler)
- Anus-preater-Anlage (nein; ja → welcher)
- Weitere Operationen im Verlauf
- Neoadjuvante Therapie (wenn ja was: Radio, Chemo, Radiochemotherapie)
- Adjuvante Therapie (wenn ja was: Radio, Chemo, Radiochemotherapie)
- Tumormarker (CEA, Ca 19-9)

- Lokalisation des Tumors (mit dem starren Rektoskop gemessene Höhe in cm ab ano)
- Sicherheitsabstand nach distal
- Befallenes Rektumdrittel
- Tumorgroße
- Metastasenlokalisation
- Klinisches Staging (cT, cN, cM)
- Pathologisches Staging (pT, pN, pM)
- Staging nach UICC-Kriterien
- Grading
- Histologie des Tumors
- Lokalrezidiv im Verlauf (Lokalisation und zeitliches Intervall)
- Metastasen, die bei Primärdiagnose noch nicht bekannt waren (Lokalisation und zeitliches Intervall)
- Komplikationen (wann, wie behoben, komplett behoben?)
- Urinkatheter: DK, SPK

Die Datenerfassung erfolgte mit Microsoft® Excel® 2008 für Mac™. Für die schriftliche Ausarbeitung wurde Microsoft® Word 2008 für Mac™ benutzt.

### **III.3. Statistische Methoden**

Die Statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von SAS-PC®, Version 9.2 (SAS-Institute®, Cary, NC, USA).

Der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient (PROC CORR) wurde zur Korrelation von verschiedener Variablen verwendet, deren Daten nicht-normalverteilt waren.

Das Langzeitüberleben der Patienten wurde mit dem Kaplan-Meier-Schätzer für einzelne Variablen analysiert und in 5-Jahresüberlebenskurven dargestellt.<sup>44</sup> Hierbei wurde der Tod als Event definiert und Patienten, die aus der Nachbeobachtung ausschieden, zensiert. Des Weiteren wurde der Einfluss verschiedener Variablen auf das Überleben mit dem univariaten Kaplan-Meier-Schätzer (PROC LIFETEST) berechnet. Zum Vergleich mehrerer Überlebenszeitkurven wurde der Log-Rank-Test

verwendet, der eine höhere Sensitivität gegenüber Unterschieden im Bereich höherer Überlebenszeiten aufweist.

Zur multivariaten Analyse von Einflussgrößen auf die Überlebenszeiten wurde das Proportional-Hazard-Modell von Cox (PROC PHREG) verwendet. Hierbei wurde simultan der Einfluss folgender Variablen untersucht:

- Tumorstadium (UICC)
- Tumormarker CEA
- Tumormarker Ca 19-9
- Altersgruppen
- Geschlecht
- Lymphknotenmetastasen
- neoadjuvante Therapie
- initialer Hb-Wert
- Anastomosenanlage
- Residualtumorstatus

Bei der simultanen Analyse wurden bei PHREG(2) alle Variablen, bzw. bei PHREG(1) alle Variablen außer CEA und Ca 19-9 untersucht. Die Variablen CEA und Ca 19-9 wurden in PHREG(1) nicht berücksichtigt, da sie relativ selten erfasst wurden ( $n = 98$ ). In der Auswertung wurden folglich der LIFETEST und die PHREG(1) berücksichtigt. Eine Ausnahme stellte die Auswertung der Tumormarker dar, hier wurde an Stelle von PHREG(1) PHREG(2) verwendet.

Eine statistische Signifikanz wurde generell für Werte  $p < 0,05$  angenommen. Werte zwischen 0,05 und 0,1 wurden als Trend angesehen.

## IV. Ergebnisse

### IV.1. Allgemeine Patientendaten

Insgesamt wurden 208 Patienten erfasst, die in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf zwischen 1997 und 2008 zum ersten mal wegen eines Rektumkarzinoms operiert wurden. Von den 208 Patienten wurden 196 nachbeobachtet (94,2% aller Patienten) und deren Überlebenszeit erfasst. Insgesamt 101 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachverfolgt. Lost to Follow-up waren Patienten aus dem Ausland, wegen Umzügen und aus anderen Ursachen. Die Überlebenszeit ist definiert als Zeitspanne von der OP bis zum Tod bzw. der letzten dokumentierten Nachuntersuchung.

Unter den erfassten Patienten waren 81 Frauen (38,9% aller Patienten) und 127 Männer (61,1% aller Patienten). Die Geschlechtsverteilung ist Abb. 3 zu entnehmen. Sowohl in univariater ( $p = 0,3252$ ) als auch in der multivariaten Analyse ( $p = 0,6608$ ) konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Überlebenszeit nachgewiesen werden. Frauen hatten nach 60 Monaten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 50,6%, Männer von 42,0%. Die geschlechtsdifferenzierte 5-Jahresüberlebenskurve ist in Abb. 4 dargestellt.

Kein Zusammenhang ließ sich zwischen Geschlecht und Liegezeit, UICC-Stadium oder Rektumdrittel nachweisen.

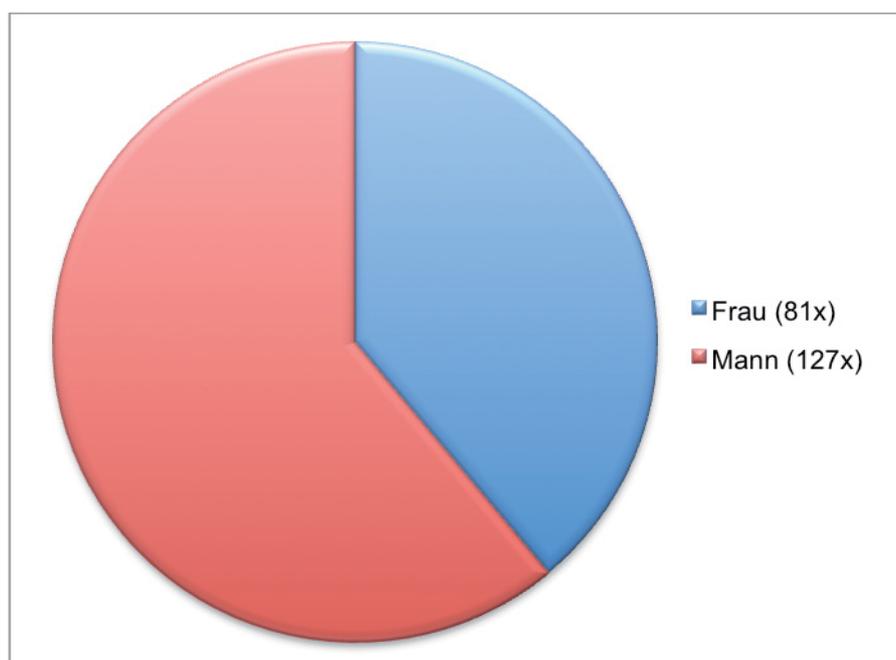


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv

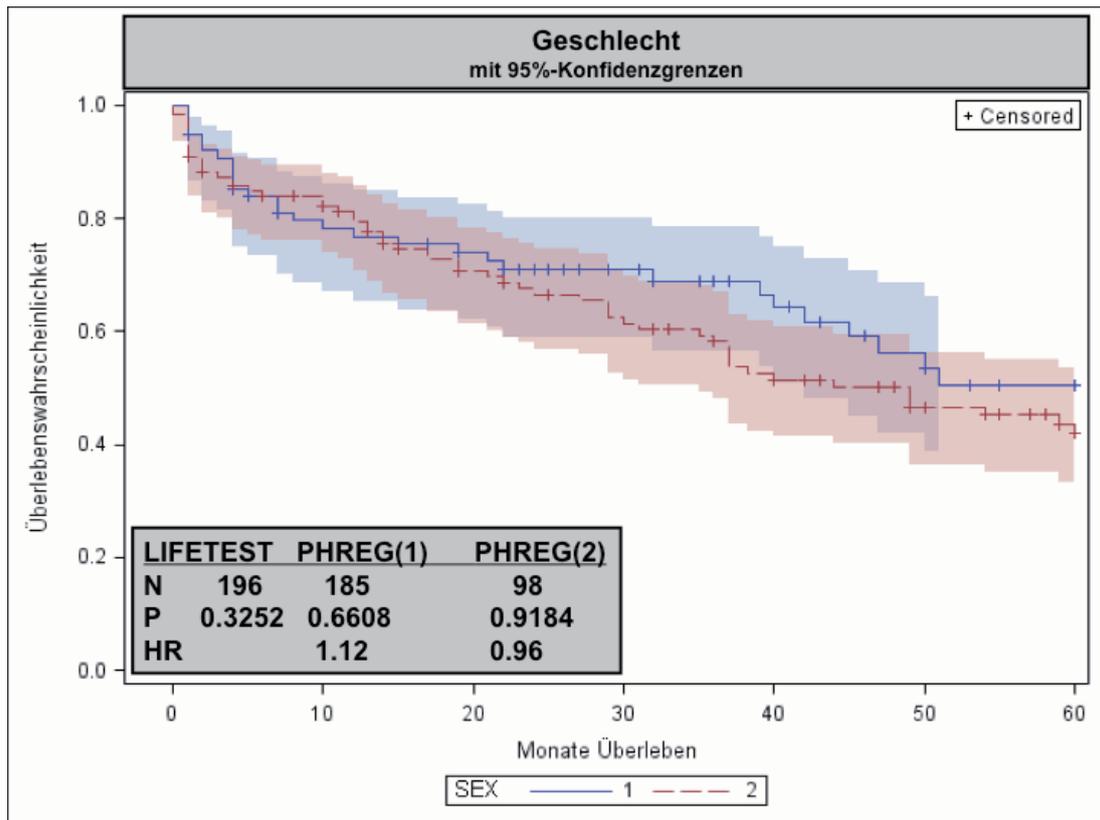


Abbildung 4: 5-Jahresüberlebenskurve nach Geschlecht (1: Frau; 2: Mann)

Zum Zeitpunkt der Operation war der jüngste Patient 20 Jahre alt, der älteste Patient 93 Jahre alt. Das mediane Patientenalter betrug 67 Jahre, das mittlere Alter 66 Jahre (SD: 12,3 Jahre). Im Mittel erkrankten Frauen mit 66 Jahren (SD: 15,0 Jahre), Männer mit 67 Jahren (SD: 10,3). Einen detaillierten Überblick über die Altersstruktur gibt Tabelle 2 und Abb. 5.

In der Auswertung wurden drei Altersintervalle so bestimmt, dass größtmögliche Überlebenszeitunterschiede festzustellen waren. Diese zeigten sich in Gruppen von  $\leq 60$ ,  $61 - 74$ ,  $\geq 75$  Jahren. Hohes Alter stellte einen signifikanten Einflussfaktor für eine reduzierte Überlebenszeit in der multivariaten Analyse ( $p = 0,0038$ ) dar. Diese Ergebnisse zeigten sich auch in der 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit. Patienten zwischen 20-60 Jahren hatten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 61,9%, bei Patienten zwischen 61-74 Jahren betrug sie 42,5% und in der Gruppe  $\geq 75$  Jahren 35,0%. Die 5-Jahresüberlebenskurve ist in Abb. 6 dargestellt.

Einen signifikanten Zusammenhang gab es zwischen steigendem Patientenalter und ITS-Verweildauer ( $p = 0,034$ ). Zwischen Patientenalter und Krankenhausverweildauer bestand ein Trend ( $p = 0,092$ ). Sowohl zwischen Patientenalter und UICC-Stadium ( $p = 0,16$ ), als auch zwischen Alter und Tumorlokalisation nach Rektumdrittel ( $p = 0,86$ ) ließ sich kein signifikanter Zusammenhang nachweisen.

<b>Alter</b>	<b>abs.</b>	<b>rel.</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>0-9</b>	0	0	0	0
<b>10-19</b>	0	0,0	0	0
<b>20-29</b>	3	1,4	0	3
<b>30-39</b>	3	1,4	2	1
<b>40-49</b>	14	6,7	6	8
<b>50-59</b>	34	16,3	21	13
<b>60-69</b>	65	31,3	48	17
<b>70-79</b>	69	33,2	42	27
<b>80-89</b>	18	8,7	8	10
<b>90-99</b>	2	1,0	0	2
<b>Gesamt</b>	208	100	127	81

Tabelle 2: Altersverteilung des Gesamtkollektives nach Geschlecht differenziert

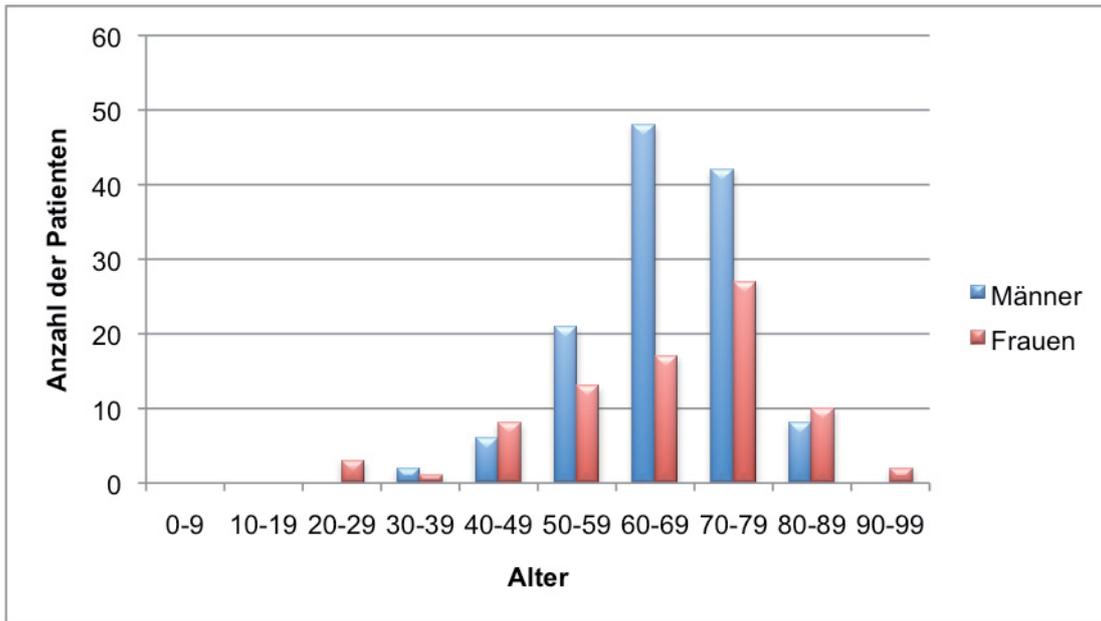


Abbildung 5: Altersverteilung im Gesamtkollektiv nach Geschlecht differenziert

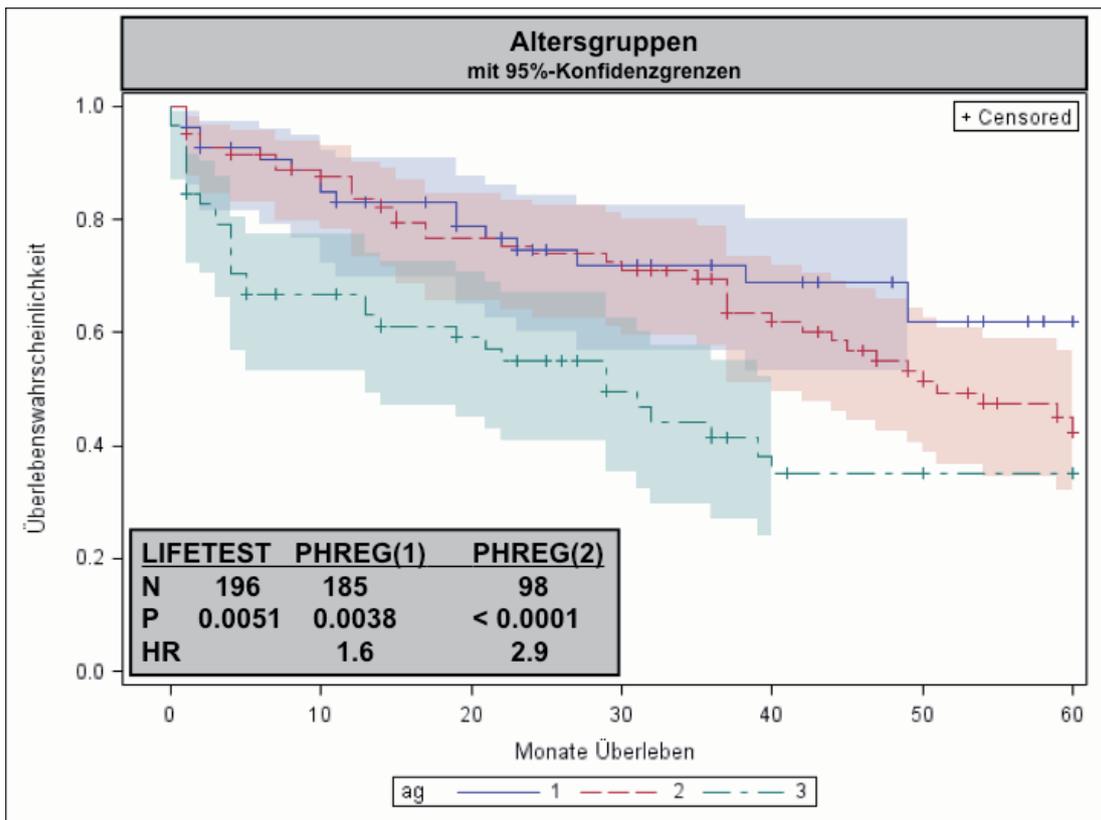


Abbildung 6: 5-Jahresüberlebenskurve nach Patientenalter (1: 20-60 Jahre; 2: 61-74 Jahre; 3: ≥ 75 Jahre)

## IV.2. Präoperative Diagnostik

Präoperativ wurden der initiale Hb-Wert und zwei Tumormarker bestimmt.

Der initiale **Hb-Wert** wurde bei allen Patienten erfasst. In der Beurteilung wurden die geschlechtsspezifischen Hb-Referenzwerte des Zentralinstituts für Klinische Chemie der Universitätsklinik Düsseldorf, die für die Blutanalyse zuständig ist, zu Grunde gelegt. Zur Zeit der Datenerhebung lag der Hb-Referenzwert für erwachsene Frauen zwischen 12,0 – 15,5 g/dl und für Männer zwischen 14,0 – 17,5 g/dl.

Der initiale Hb-Mittelwert der weiblichen Teilgruppe betrug 12,2 g/dl (SD: 1,8 g/dl), der mediane Wert 12,5 g/dl. Der niedrigste erfasste Hb-Wert der Frauen war 6,6 g/dl, der höchste 15,8 g/dl. Im Referenzbereich für Frauen lagen 60,5% der Patientinnen, 38,3% niedriger und 1,2% höher. In Abbildung 7 ist der weibliche Hb-Referenzwert mit oberen und unteren Abweichlern gegen das Alter in der weiblichen Gruppe aufgetragen.

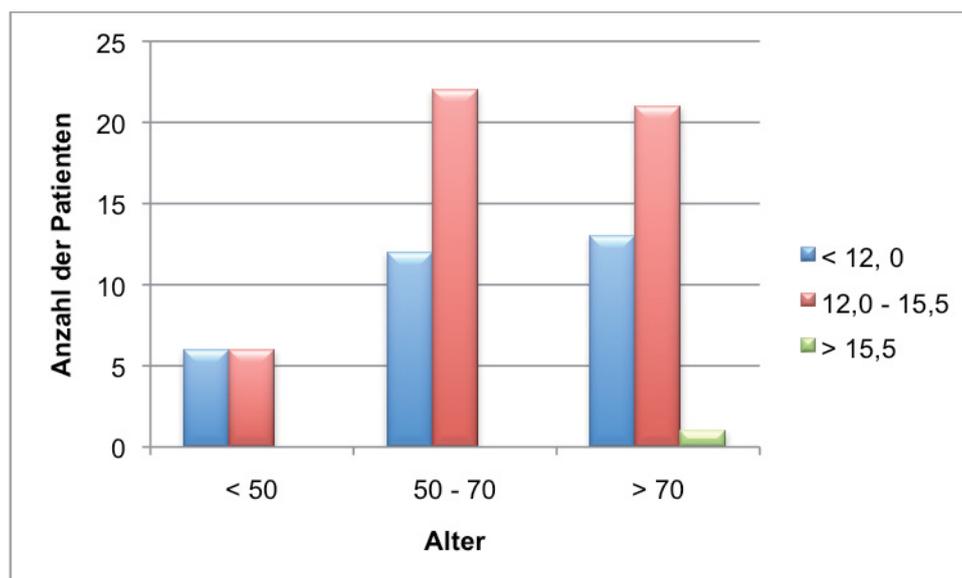


Abbildung 7: Alter und initialer Hb-Wert bei Frauen

In der männlichen Teilgruppe betrug der Hb-Mittelwert 13,1 g/dl (SD: 2,1 g/dl), der mediane Wert 13,2 g/dl. Der niedrigste gemessene Hb-Wert in der männlichen Gruppe war 7,8 g/dl, der höchste Wert 18,5 g/dl. Im Referenzbereich für Männer lagen 39,4% der Patienten, darunter 59,8% und 0,8% darüber. In Abb. 8 ist der männliche Hb-Referenzwert mit oberen und unteren Abweichlern gegen das Alter der männlichen Gruppe aufgetragen.

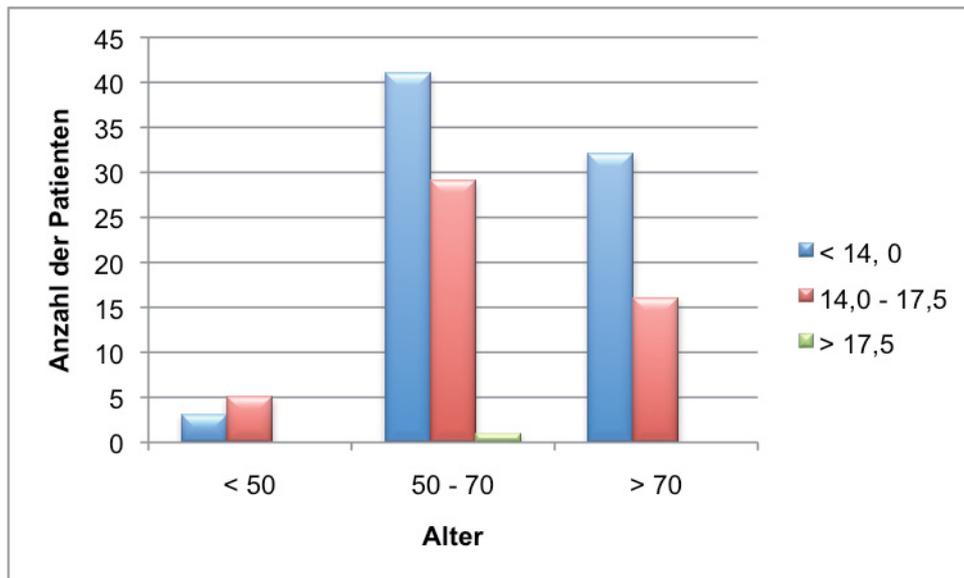


Abbildung 8: Alter und initialer Hb-Wert bei Männern

Zwischen Hb-Werten im Referenzbereich bzw. unterhalb des Referenzwertes und dem Überleben zeigte sich in der univariaten Analyse ein hochsignifikanter Zusammenhang ( $p = 0,0048$ ) und in der multivariaten Analyse ein tendenzieller Zusammenhang ( $p = 0,0638$ ). Patienten mit einem Hb-Wert unterhalb des Referenzwertes hatten nach 60 Monaten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 34,6%, bei Patienten innerhalb des Referenzbereiches betrug diese 55,5%. Die 5-Jahresüberlebenskurve ist in Abb. 9 dargestellt. Die Werte der Gruppe über dem Referenzwert wurden nicht berücksichtigt, da es sich hier lediglich um eine Frau und einen Mann handelte.

Des Weiteren bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen initialem Hb-Wert und der Anzahl gegebener EKs ( $p < 0,0001$ ), dem initialen Hb-Wert und der Liegedauer ( $p = 0,035$ ) und dem Hb-Wert und dem UICC-Stadium ( $p = 0,004$ ). Kein Zusammenhang bestand zwischen Hb und Alter ( $p = 0,47$ ), und zwischen Hb und ITS-Dauer ( $p = 0,59$ ).

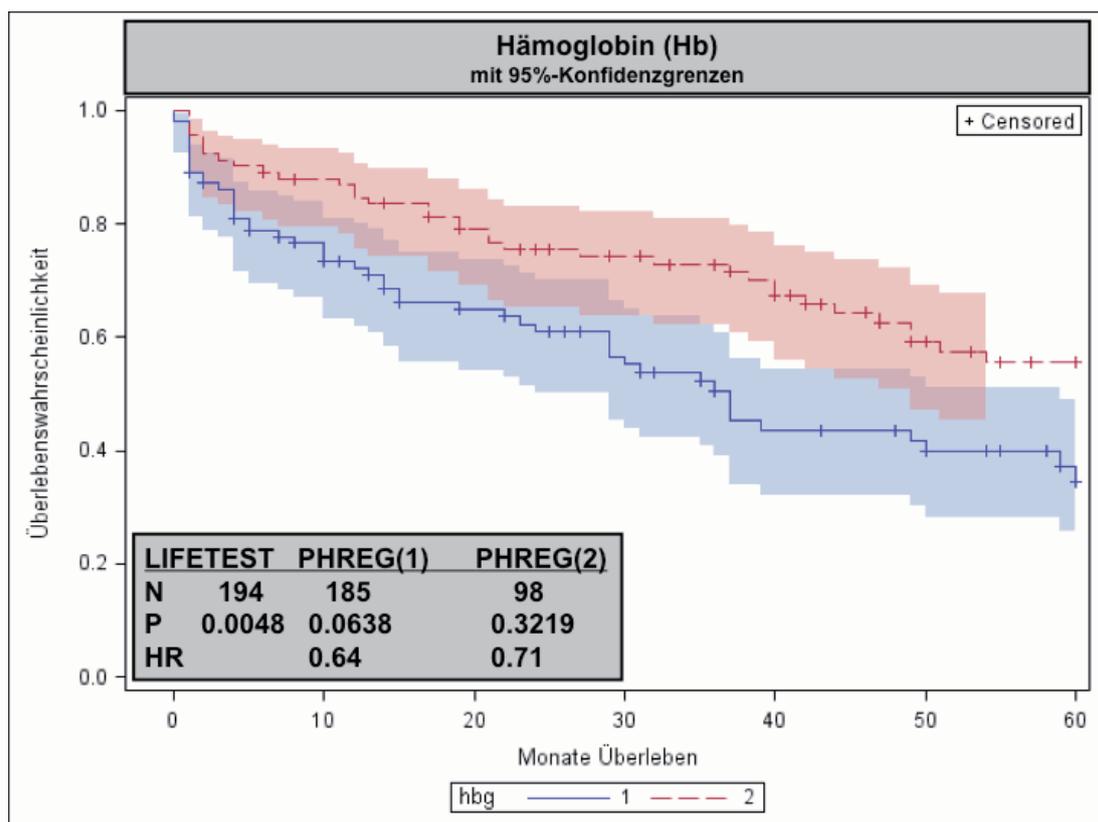


Abbildung 9: 5-Jahresüberlebenskurve nach initialem Hb-Wert  
(1: < Hb-Referenzwert; 2: im Hb-Referenzbereich)

Als Tumormarker wurden sowohl CEA als auch Ca 19-9 präoperativ bestimmt.

Der **CEA**-Serumspiegel wurde bei 141 Patienten (67,8% aller Patienten) gemessen. Im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Universitätskliniken Düsseldorf werden zwei verschiedene Grenzwerte unterschieden. Für Raucher gilt ein Wert von  $< 10,0$  ng/ml und für Nichtraucher von  $< 4,6$  ng/ml. Da die Rauchgewohnheiten der Patienten nicht erfasst wurden, definierten wir den höheren Wert ( $< 10,0$  ng/ml) als Grenzwert. Unter diesem Grenzwert lagen 104 (73,8% der CEA-Patienten = Gruppe 1) der erfassten Patienten, 37 (26,2% der CEA-Patienten = Gruppe 2) lagen über diesem Wert.

Sowohl in der univariaten- als auch in der multivariaten Analyse bestand ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen CEA-Wert und Überlebenszeit ( $p < 0,0001$ ). Mit Hilfe der Hazard-Funktion fand sich in Gruppe 2, im Vergleich zu Gruppe 1, ein um den Faktor 7,14 erhöhtes Risiko zu versterben. In Gruppe 1 betrug die 5-JÜR 50,5% in der Gruppe 2 12,9%. Die 5-Jahresüberlebenskurve ist in Abb. 10 dargestellt.

Ebenso ergibt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen CEA und UICC-Stadien ( $p < 0,0001$ ). Entsprechend bestanden signifikante Zusammenhänge zwischen der Höhe des CEA und dem Tumorstadium (pT) ( $p < 0,0001$ ), der Anzahl an metastasierten Lymphknoten (pN) ( $p < 0,0001$ ) und der Metastasierung (pM) ( $p < 0,0001$ ).

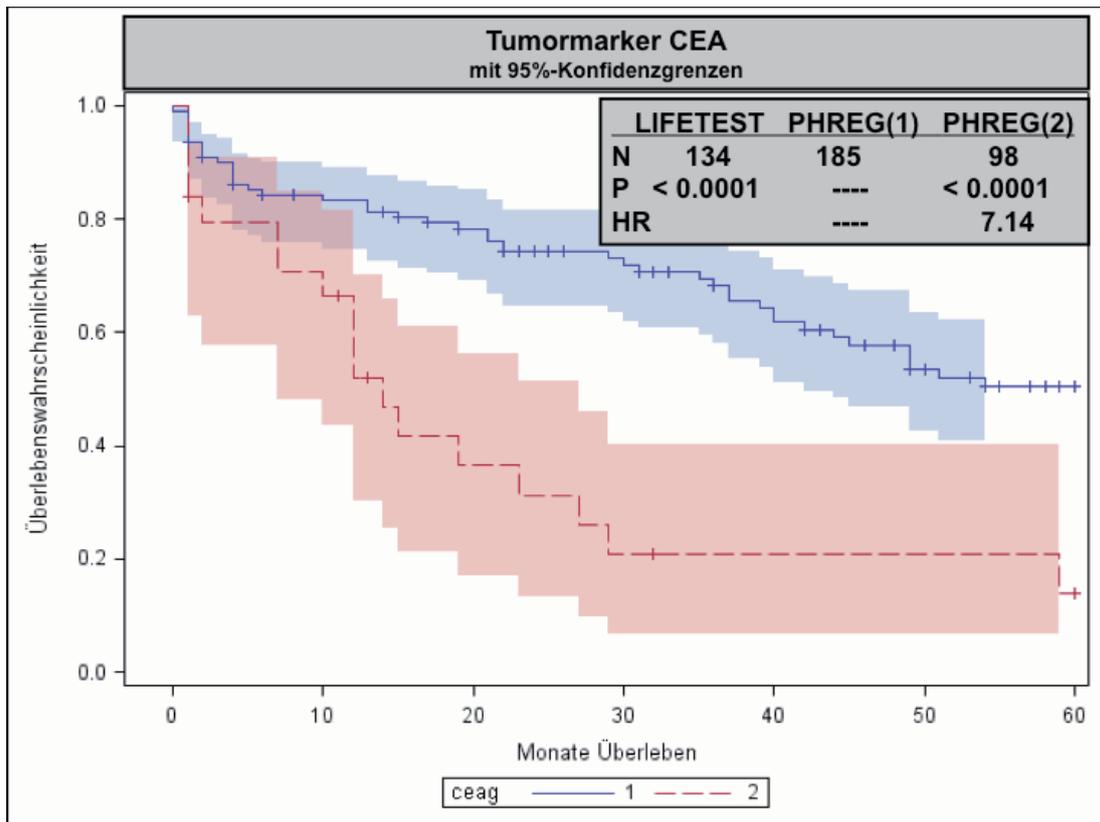


Abbildung 10: 5-Jahresüberlebenskurve nach Tumormarker CEA  
(1: CEA < 10,0 ng/ml; 2: CEA > 10,0 ng/ml)

Der Tumormarker **CA 19-9** wurde bei 109 (52,4% aller Patienten) Patienten erfasst. Im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Universitätskliniken Düsseldorf wird der Grenzwert für CA 19-9 als  $< 22$  U/ml angegeben. Unterhalb dieses Wertes lagen 73 (67,0% aller CA 19-9 Patienten = Gruppe 1) der erfassten Patienten und 36 (33,0% aller CA 19-9 Patienten = Gruppe 2) oberhalb.

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem CA 19-9-Wert und der Überlebenszeit in der univariaten- ( $p = 0,0009$ ) und in der multivariaten Analyse ( $p = 0,0415$ ). Mit der Hazard-Funktion wurde für Patienten der Gruppe 2 ein um den Faktor 2,1 höheres Risiko errechnet zu versterben, im Vergleich zu den Patienten aus Gruppe 1. Für Patienten der Gruppe 1 betrug die 5-JÜR 63,0%, für Patienten der Gruppe 2 28,0%. Die 5-Jahresüberlebenskurve ist in Abb. 11 dargestellt.

Signifikante Zusammenhänge bestanden zwischen der Höhe des CA 19-9 und dem Tumorstadium (pT) ( $p = 0,0097$ ), der Anzahl metastasierter Lymphknoten (pN) ( $p < 0,0001$ ), der Metastasierung (pM) ( $p < 0,0001$ ) und den UICC-Stadien ( $p < 0,0001$ ). Darüber hinaus korrelierten die Werte der Tumormarker CA 19-9 und CEA hochsignifikant miteinander ( $p < 0,0001$ ).

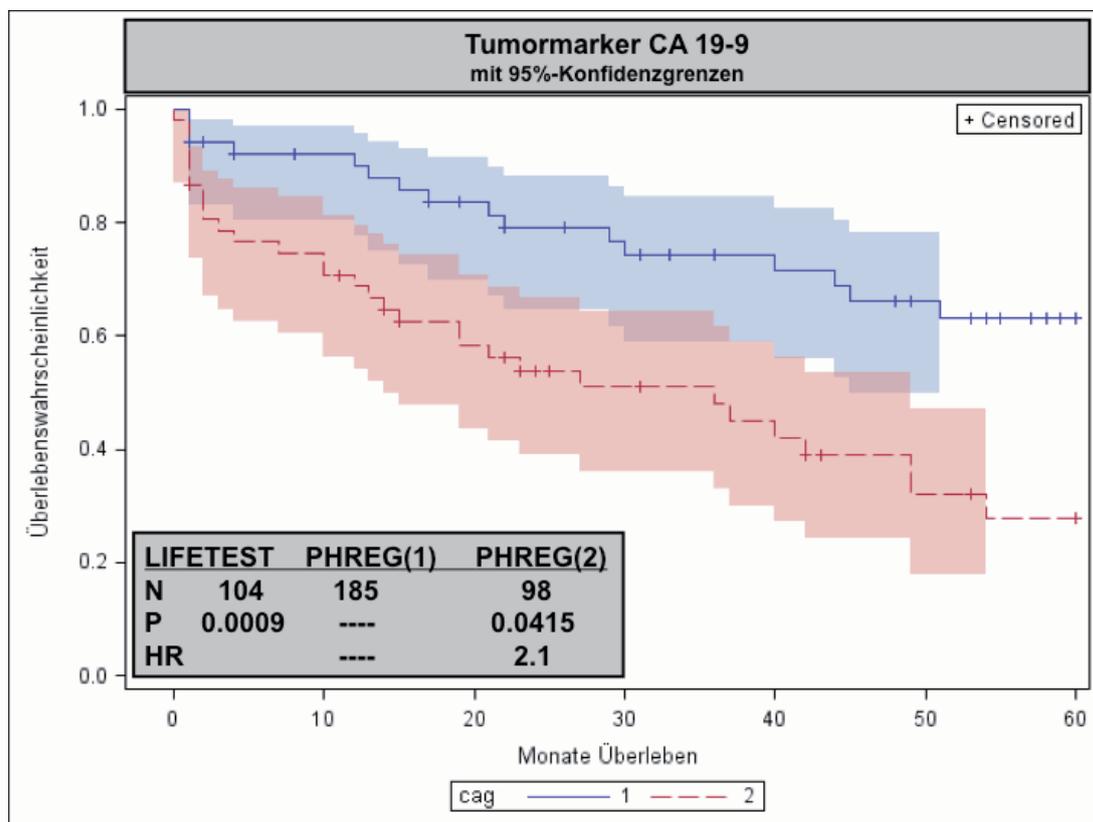


Abbildung 11: 5-Jahresüberlebenskurve nach Tumormarker CA 19-9  
(1: CA 19-9  $< 22$  U/ml; 2: CA 19-9  $> 22$  U/ml)

### IV.3. Intraoperative Parameter und operative Intervention

Alle Patienten erhielten intraoperativ eine Harnableitung. Es wurden sowohl SPK als auch DK benutzt. Ein **SPK** wurde bei 25 Frauen und 51 Männern (36,5%), ein **DK** bei 56 Frauen und 76 Männern (63,5%) verwendet. Die Verteilung zeigt Abb. 12.

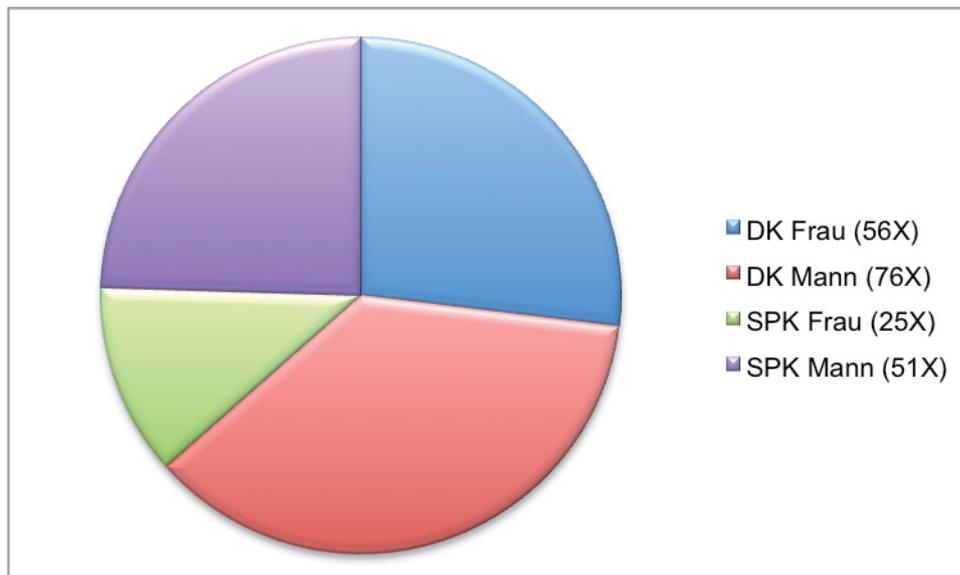


Abbildung 12: Differenzierung der verwendeten Harnblasenkatheter (DK vs. SPK) nach Geschlecht

Die Katheter-Liegedauer betrug im Mittel 8 Tage (SD: 1,6 Tage). Die mittlere Krankenhausliegedauer betrug bei den SPK-Patienten 20,2 Tage, bei den DK-Patienten 27,2 Tage. Das mittlere Patientenalter betrug bei Patienten mit DK 66,5 Jahre (SD: 12,8 Jahre) und bei SPK-Patienten 65,7 Jahre (SD: 11,6 Jahre). Zu postoperativen Komplikationen kam es bei 16 Patienten (21,0% aller SPK-Patienten) mit SPK und bei 45 Patienten (34,1% aller DK-Patienten) mit DK. Eine Harnwegsinfektion entwickelten 2 SPK-Patienten (2,6% aller SPK-Patienten) und 5 DK-Patienten (3,8% aller DK-Patienten). Die Komplikationen, nach Harnableitung unterschieden, sind in Tab. 3 dargestellt.

	SPK		DK	
	abs.	%	abs.	%
<b>gesamt</b>	76	100	132	100
<b>Komplikationen</b>				
<b>ges. (ohne HWI)</b>	16	21,0	45	34,1
Anastomosensuffizienz	8	10,5	9	6,8
Fisteln	1	1,3	6	4,5
Ileus (OP)	2	2,6	3	2,3
Wundheilungsstörung	4	5,3	18	13,6
Nachblutung (OP)	1	1,3	5	3,9
neurogene Blasenentleerungsstörung	0	0	4	3,0
<b>HWI</b>	2	2,6	5	3,8
<b>keine</b>	58	76,3	82	62,1

Tabelle 3: Komplikationen nach Harnableitung differenziert (relative Angaben beziehen sich jeweils auf die SPK- bzw. DK-Gruppe)

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen:

- großem Sicherheitsabstand und SPK-Anlage - kleinem Sicherheitsabstand und DK-Anlage ( $p = 0,0145$ )
- mehr EKs bei SPK als DK ( $p = 0,049$ )
- längere ITS-Dauer bei SPK ( $p = 0,001$ ).

Es bestand ein tendenzieller Zusammenhang zwischen:

- höherem UICC-Stadium und SPK ( $p = 0,079$ )
- niedrigem Hb und DK ( $p = 0,07$ ).

Kein Zusammenhang bestand zwischen Blasenkateter und:

- Häufigkeit von postoperativen Komplikationen ( $p = 0,42$ )
- Geschlecht ( $p = 0,24$ )
- Alter ( $p = 0,5$ )
- Rektumdrittel ( $p = 0,14$ )
- Krankenhausverweildauer ( $p = 0,93$ ).

Es wurde die intraoperative **EK**-Gabe analysiert. Bei 82 Patienten (39,4% aller Patienten) wurden insgesamt 285 EKs verabreicht. Wenn EKs gegeben wurden, so mindestens 1 und maximal 17. Auf das Gesamtkollektiv bezogen bekam jeder Patient im Mittel 1,4 EKs (SD: 2,4) und im Median 0 EKs. Betrachtet man nur das Patientenkollektiv, das EKs bekam, so wurden hier im Mittel 3,5 (SD: 2,6) und Median 2,0 EKs transfundiert.

Patienten, die keine EKs erhielten, wiesen ein signifikant längeres Überleben in der univariaten Analyse auf, als transfundierte Patienten ( $p = 0,0023$ ). Von den Patienten, die EKs erhielten, lebten nach 60 Monaten noch 29,8%, in der Gruppe ohne EKs 54,9%. Die 5-Jahresüberlebenskurve zeigt Abb. 13.

Signifikante Zusammenhänge konnten zwischen Patienten, die EKs erhielten und dem Auftreten von Komplikationen ( $p = 0,019$ ) sowie zwischen der EK-Gabe und einer langen ITS-Dauer ( $p = 0,0003$ ) festgestellt werden. Des Weiteren bestand ein Trend zur Korrelation zwischen EKs und längerer Liegezeit ( $p = 0,06$ ).

Kein Zusammenhang bestand zwischen der Anzahl gegebener EKs und dem UICC-Stadium ( $p = 0,21$ ), dem Alter ( $p = 0,28$ ) und dem Geschlecht ( $p = 0,8$ ).

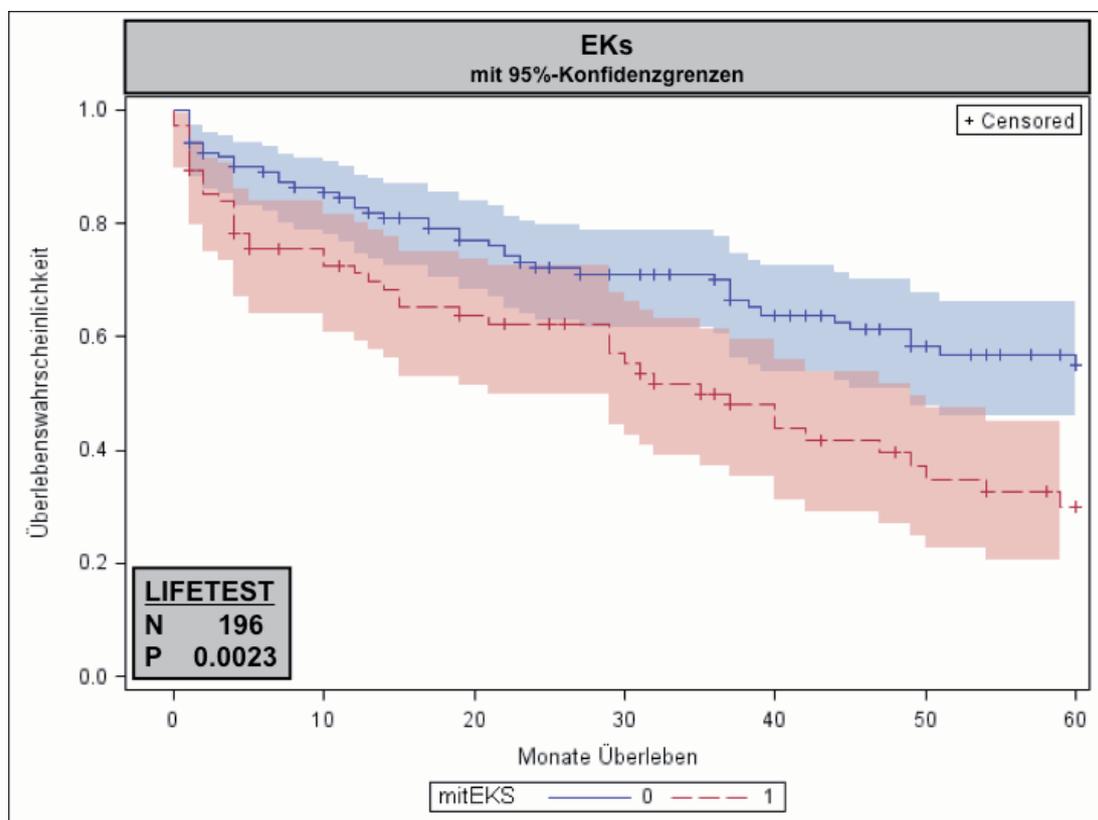


Abbildung 13: 5-Jahresüberlebenskurve nach EK-Gabe (0: keine EK-Gabe; 1: EK-Gabe)

Tab. 4 zeigt einen Vergleich der Altersdaten mit den Variablen Hb und EKs. Die Referenzbereiche für Männer und Frauen wurden bei den Hb-Werten berücksichtigt.

Alter	< Hb		-		> Hb		EKs	
	abs.	rel. (%)	abs.	rel. (%)	abs.	rel. (%)	abs.	p. P.
<50	9	45,0	11	55,0	0	0	32	1,6
50-70	53	50,5	51	48,6	1	1,0	129	1,2
>70	46	54,8	37	44,0	1	1,2	124	1,5

Tabelle 4: Vergleich von Alter mit Hb-Referenzwerten und gegebenen EKs

Folgend wurde die **FFP**-Gabe analysiert. Insgesamt bekamen 37 Patienten 151 FFP (17,8% aller Patienten). Wenn FFP-Konserven gegeben wurden, so mindestens 1 und maximal 17. Auf alle Patienten bezogen bekam jeder Patient im Mittel 0,7 (SD: 2,1) und Median 0 FFP. Nur auf die Patientengruppe bezogen, die FFP bekam, wurden im Mittel 4,1 (SD: 3,5) und Median 3,0 FFP transfundiert.

Eine **Anastomose** wurde bei 155 Patienten (74,5% aller Patienten) angelegt, von denen 17 (11,0% aller Anastomosen) mit der Hand genäht und 138 (89,0% aller Anastomosen) gestapelt wurden. In 52 Fällen wurde eine terminale Diskontinuitätsresektion (endständiger AP) durchgeführt (s. Abb. 14). Ein hochsignifikanter Zusammenhang bestand zwischen Anastomosenanlage bzw. Anlage eines endständigen Stomas und der Überlebenszeit in univariater- ( $p = 0,0174$ ) und in multivariater Analyse ( $p = 0,0296$ ). Patienten mit Anastomose hatten eine 51,4%ige 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit. Wurde ein endständiger AP angelegt, so betrug die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 26,2%. Die 5-Jahresüberlebenskurve ist in Abb. 15 dargestellt. Es bestand kein statistischer Zusammenhang zwischen zunehmendem Sicherheitsabstand und der Anlage einer Anastomose ( $p = 0,62$ ).

Im Vergleich zwischen handgenähten und gestapelten Anastomosen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf die Überlebenszeit, die in der univariaten Analyse ( $p = 0,59$ ) betrug. Patienten mit einer gestapelten Anastomose hatten eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 53,3% im Vergleich zu per Hand anastomosierten Patienten mit 29,0%. Die entsprechende 5-Jahresüberlebenskurve ist in Abb. 16 dargestellt. Kein Zusammenhang fand sich zwischen der Art der Anastomosenanlage und dem Sicherheitsresektionsabstand ( $p = 0,21$ ).

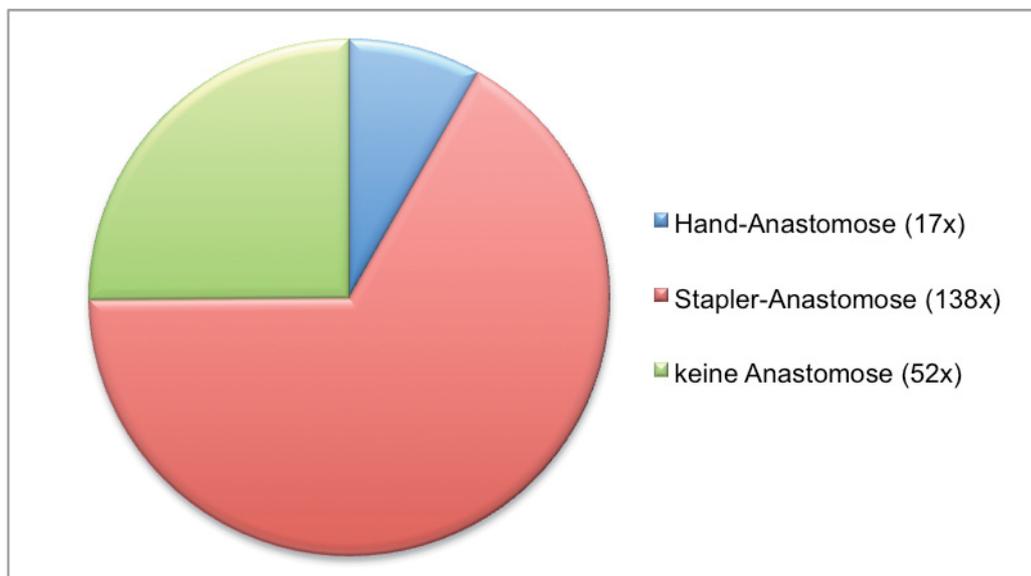


Abbildung 14: Anastomosenanlage

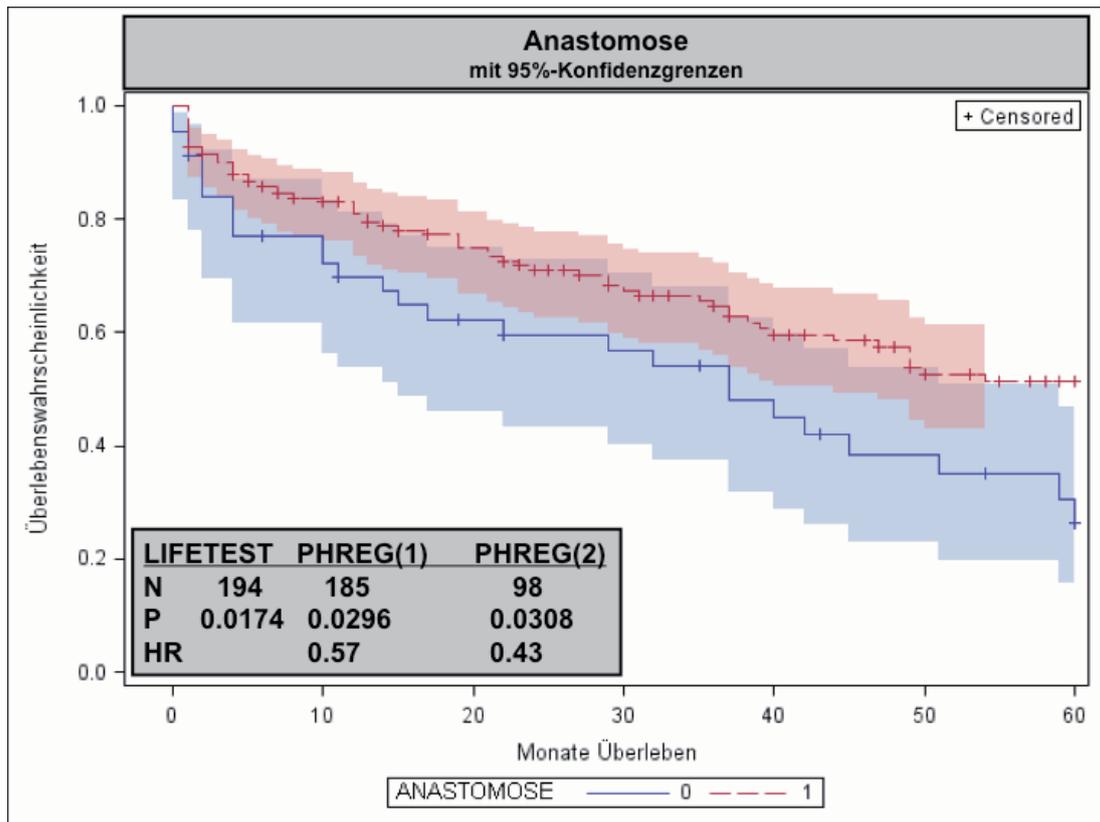


Abbildung 15: 5-Jahresüberlebenskurve nach Anastomose  
(0: endständiges Stoma; 1: Anastomose)

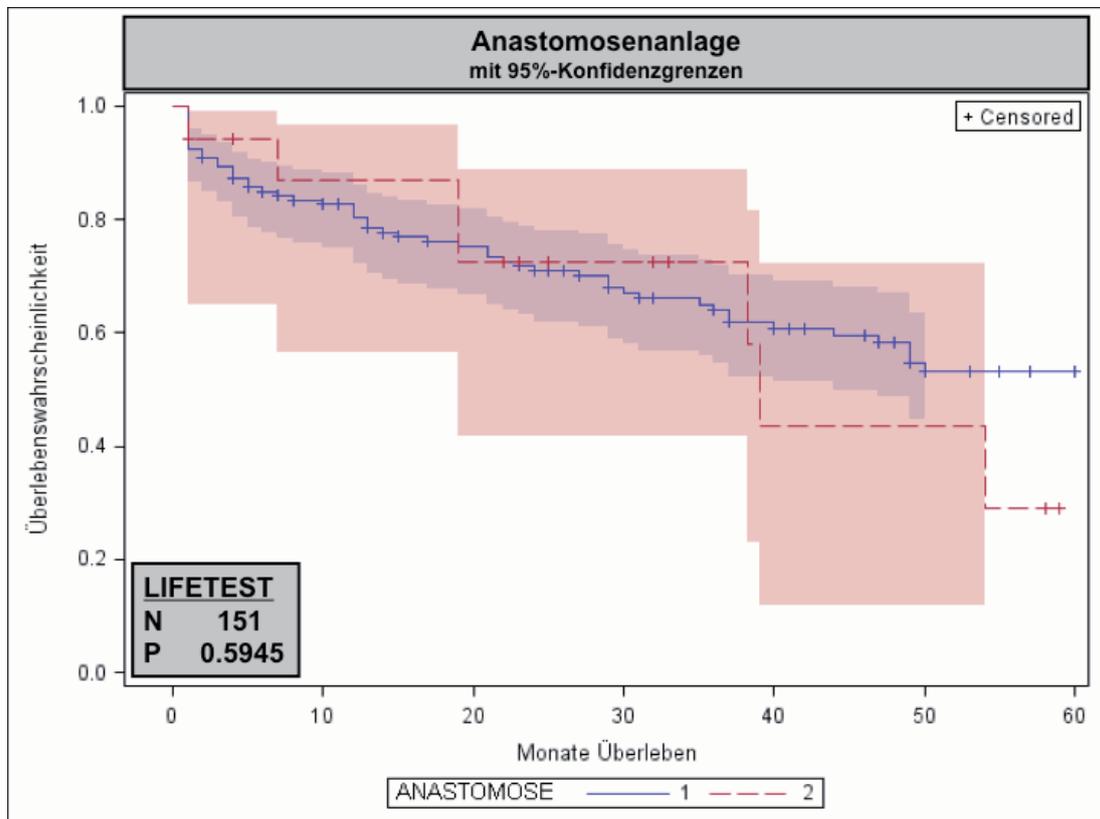


Abbildung 16: 5-Jahresüberlebenskurve nach Anastomosenanlage  
(1: Stapler-Anastomose; 2: Hand-Anastomose)

Ein **Anus praeter** wurde bei 135 (64,9% aller Patienten) Patienten angelegt. Protektive Stomata bekamen 44,2% der Patienten, einen endständigen AP 20,7% und keinen AP 35,1% der Patienten. 59,4% der Patienten mit Anastomosenanlage bekamen einen protektiven AP.

In Abb. 17 ist die 5-Jahresüberlebenskurve für Patienten mit Anastomosen dargestellt. Es wurde zwischen der Anlage bzw. Nichtanlage eines protektiven Stomas bei Patienten mit Anastomosenanlage unterschieden. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,81$ ).

Signifikante Zusammenhänge zeigten sich zwischen neoadjuvant vorbehandelten Patienten und der Anlage von protektiven APs ( $p = 0,0003$ ), sowie mit aufsteigender Rektumdrittelhöhe eine Abnahme der angelegten protektiven APs ( $p < 0,0001$ ). Des Weiteren fand sich eine signifikante Beziehung zwischen Anlage eines protektiven Stomas und dem Auftreten von Komplikationen ( $p = 0,005$ ). Speziell Anastomoseninsuffizienzen und Wundheilungsstörungen waren bei AP-Patienten seltener.

Kein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen Geschlecht, Art der Anastomosenanlage (handgenäht oder gestapelt) dem Sicherheitsabstand, pT und der Anlage eines protektiven Stomas.

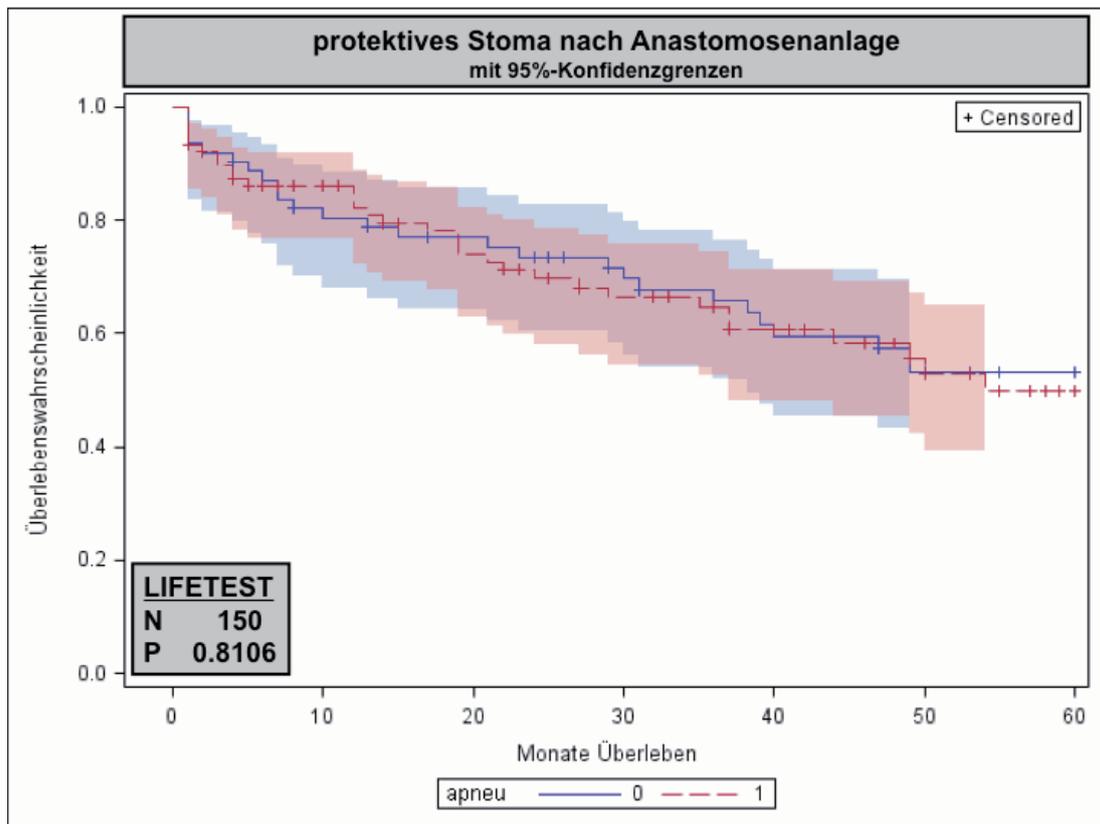


Abbildung 17: 5-Jahresüberlebenskurve für Patienten mit Anastomosenanlage nach protektiven Stomata differenziert (0: kein protektiver AP; 1: protektiver AP)

#### IV.4. Postoperative Parameter und postoperative Mortalität

Zur Überlebenszeit lagen Daten von 196 Patienten (94,2% aller Patienten) vor. Die 5-Jahresüberlebenszeitkurve für das Gesamtkollektiv ist in Abb. 18 dargestellt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sank nach 60 Monaten auf 45,2% ab. Als frühe Sterblichkeit nach der Operation zeigte sich eine 30-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit von 92,4%.

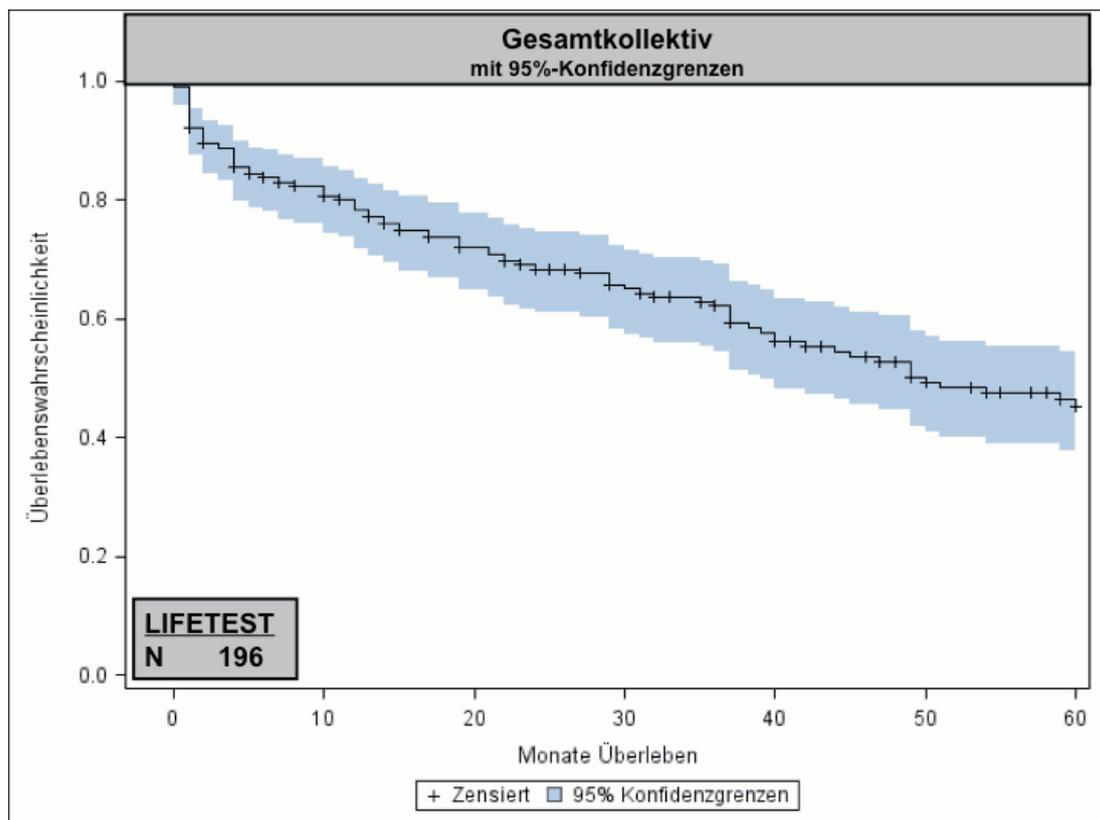


Abbildung 18: 5-Jahresüberlebenskurve des Gesamtkollektivs

Des Weiteren wurde die 5-JÜR für Patienten bestimmt, die vor mindestens 5 Jahren operiert wurden. Dafür wurde der Cut-off, der letzten eingeschlossenen OP, auf den 31.03.2004 gelegt. In diese Gruppe wurden 110 Patienten eingeschlossen, von denen bei 101 Patienten die bisherige Überlebensdauer erfasst wurde. Nach 60 Monaten betrug die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 43,8%. Die entsprechende 5-JÜR ist in Abb. 19 dargestellt.

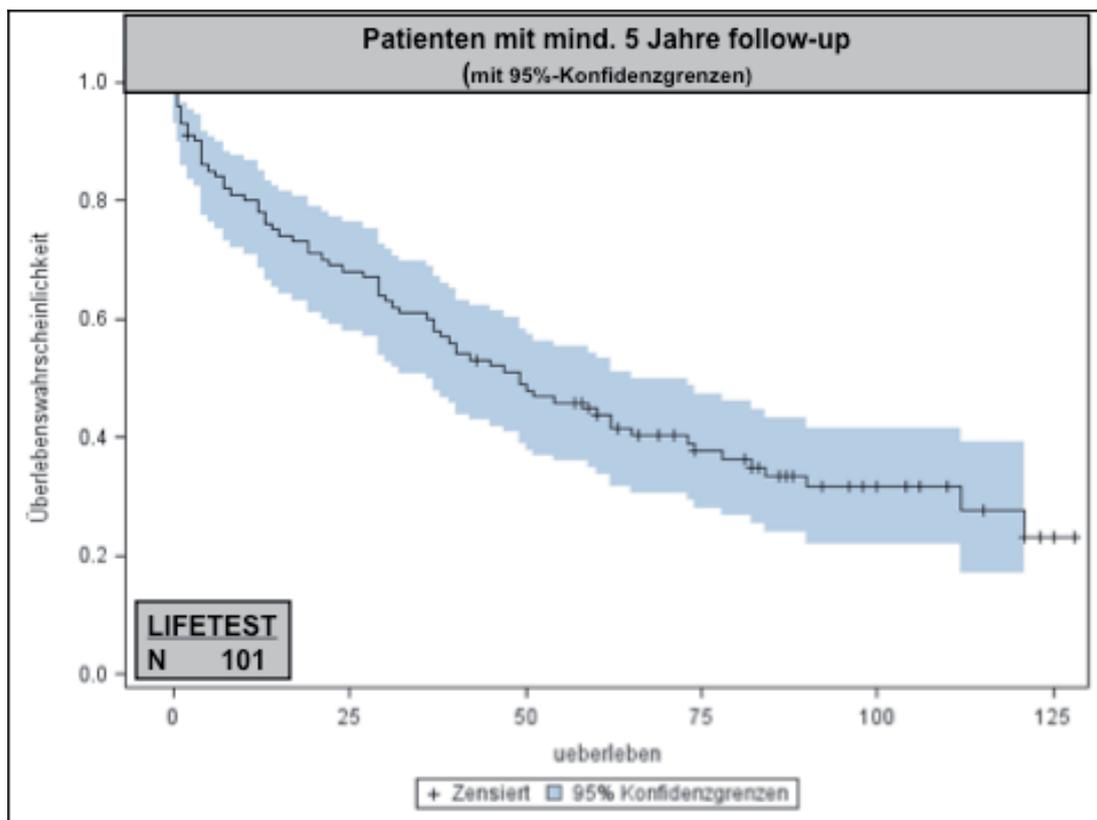


Abb. 19: 5-Jahresüberlebenskurve für Patienten mit einem follow-up von mindestens 5 Jahren

Postoperativ wurden 146 Patienten (70,2% aller Patienten) auf die **Intensivstation** verlegt. Der kürzeste Aufenthalt betrug 1 Tag, der längste über 100 Tage. Im Mittel lag ein Patient 2,3 Tage auf ITS (SD: 7,3 Tage). Der Median betrug 1 Tag. Nur auf die Patientengruppe bezogen, die auf ITS lag, zeigte sich ein Mittelwert von 3,2 Tagen (SD = 3,2 Tage).

Ein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen Aufenthalt, Länge des Aufenthalts und Überleben in der univariaten Analyse ( $p = 0,029$ ). Die höchste 5-Jahresüberlebenschance hatte die Gruppe ohne Intensivaufenthalt mit 51,5%, gefolgt von den Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von 1-2 Tagen (5-JÜR: 45,9%) und dem Kollektiv mit mind. 3 ITS-Tagen (5-JÜR: 34,0%). Die entsprechende 5-Jahresüberlebenskurve ist Abb. 20 zu entnehmen.

Der Vergleich von intensivpflichtigen Patienten mit ihrer gesamten Krankenhausliegedauer zeigte einen Trend, dass Patienten mit einem langen Intensivaufenthalt auch eine lange Krankenhausverweildauer hatten ( $p = 0,06$ ). Ein Trend war auch, dass Männer länger auf ITS verweilten als Frauen ( $p = 0,062$ ). Des Weiteren zeigte sich ein Trend bzgl. ITS-Dauer und UICC-Stadium ( $p = 0,1$ ). Kein Zusammenhang bestand zwischen der ITS-Liegezeit und dem initialen Hb-Wert ( $p = 0,59$ ).

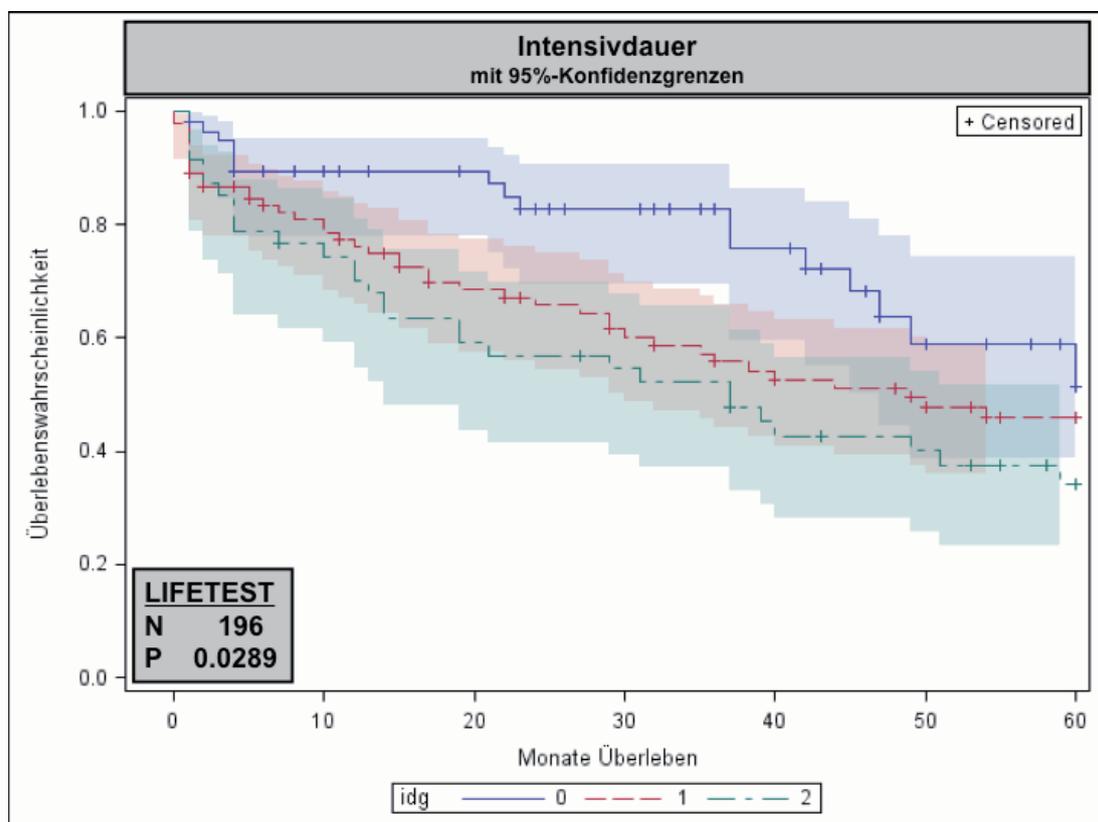


Abbildung 20: 5-Jahresüberlebenskurve nach Intensivdauer  
(0: kein ITS Aufenthalt; 1: 1-2 d ITS; 2:  $\geq$  3d ITS)

Im Mittel betrug die **Liegezeit** 24,6 Tage (SD: 43,7 Tage) pro Patient, die Mediane Liegezeit 14 Tage. Da es Patienten gab, die direkt in anderen Kliniken weiterbehandelt wurden und man hier die definitive Liegezeit nicht nachvollziehen konnte betrug die kürzeste Liegedauer in der chirurgischen Klinik 0 Tage, die maximale Liegedauer 421 Tage. Patienten ohne Komplikation verweilten im Mittel 19,3 Tage (SD: 36,9 Tage) und im Median 13 Tage. Patienten mit Komplikationen lagen im Mittel 36,7 Tage (SD: 54,8 Tage) und median 25 Tage. Der Zusammenhang zwischen Komplikationen und längerer Liegezeit war hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Ein signifikanter Zusammenhang bestand ebenfalls zwischen Liegezeit und Überleben in der univariaten Analyse ( $p = 0,022$ ). Hier wurde der kleinste p-Wert ermittelt um eine größtmögliche Überlebenszeitdifferenz zu finden. Der größte Unterschied zeigte sich zwischen dem elften (5-JÜR: 55,4%) und zwölften Tag (5-JÜR: 40,7%). Die entsprechende 5-Jahresüberlebenskurve wurde in Abb. 21 dargestellt.

Es bestand ein Trend zwischen Liegezeit und UICC-Stadium ( $p = 0,053$ ).

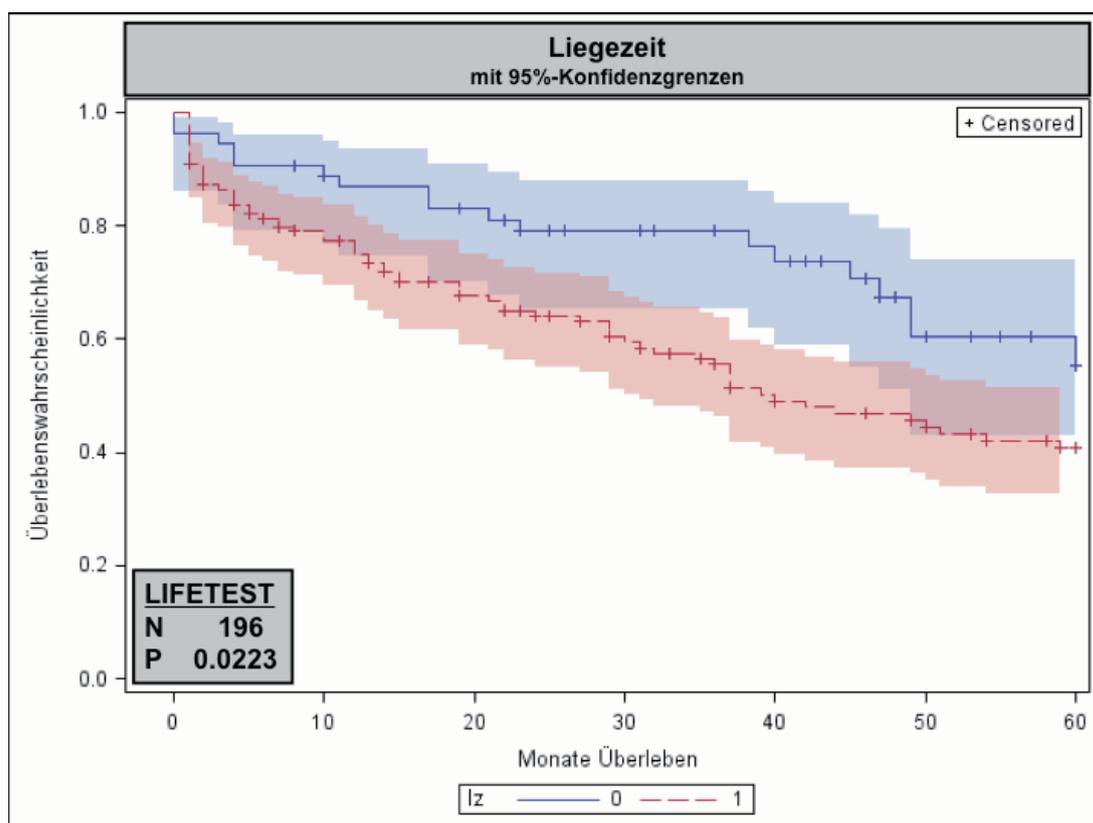


Abbildung 21: 5-Jahresüberlebenskurve nach Liegezeit (0: Liegezeit < 12 d; 1: Liegezeit  $\geq$  12 d)

#### IV.5. Neo- / Adjuvante Therapie

Präoperativ erhielten 31 Patienten (14,9% aller Patienten) eine **neoadjuvante** Therapie. Weitere drei Patienten bekamen eine Radio- oder Chemotherapie vor der Rektumoperation, jedoch aufgrund einer anderen Indikation. Diese drei Patienten wurden nicht weiter berücksichtigt. Die Aufsplittung, der neoadjuvant vorbehandelten Patienten, zeigt Abb. 22 und Tabelle 5.

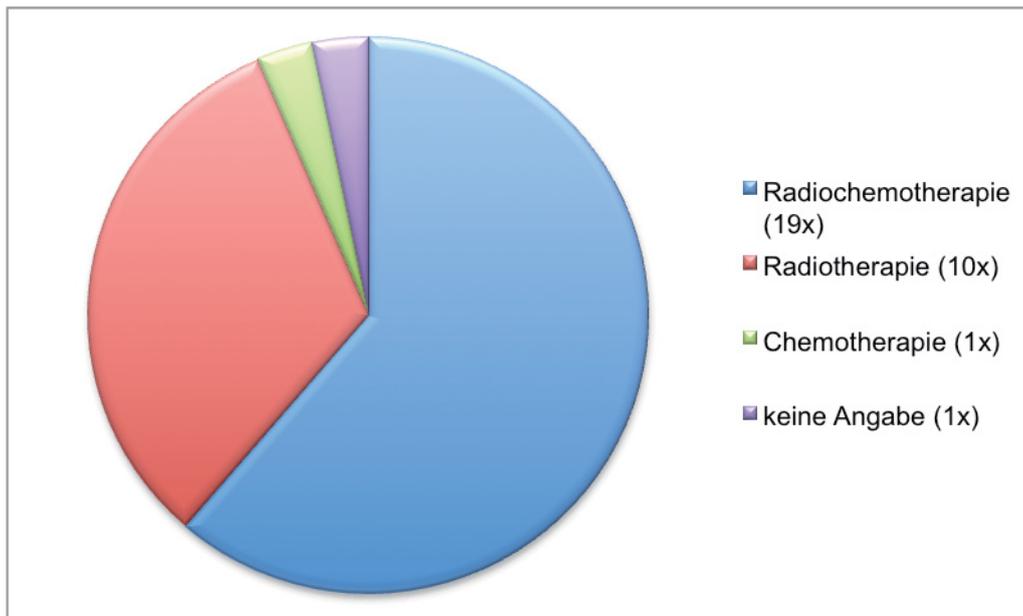


Abbildung 22: neoadjuvante Therapie nach Therapieschema differenziert

neoadjuvante Therapie	absolut	relativ
		aller Neoadjuvanten (in %)
<b>Radiochemotherapie</b>	19	61,3
<b>Radiotherapie</b>	10	32,3
<b>Chemotherapie</b>	1	3,2
<b>keine Angabe</b>	1	3,2

Tabelle 5: neoadjuvante Therapie nach Therapieschema differenziert

Kein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen neoadjuvant vorbehandelten Patienten und der Überlebenszeit ( $p = 0,58$  in multivariater Analyse). Patienten mit neoadjuvanter Therapie hatten eine 5-Jahresüberlebensrate von 49,2%, Patienten ohne neoadjuvanter Therapie von 44,9%. Die 5-Jahresüberlebenskurve ist in Abb. 23 dargestellt.

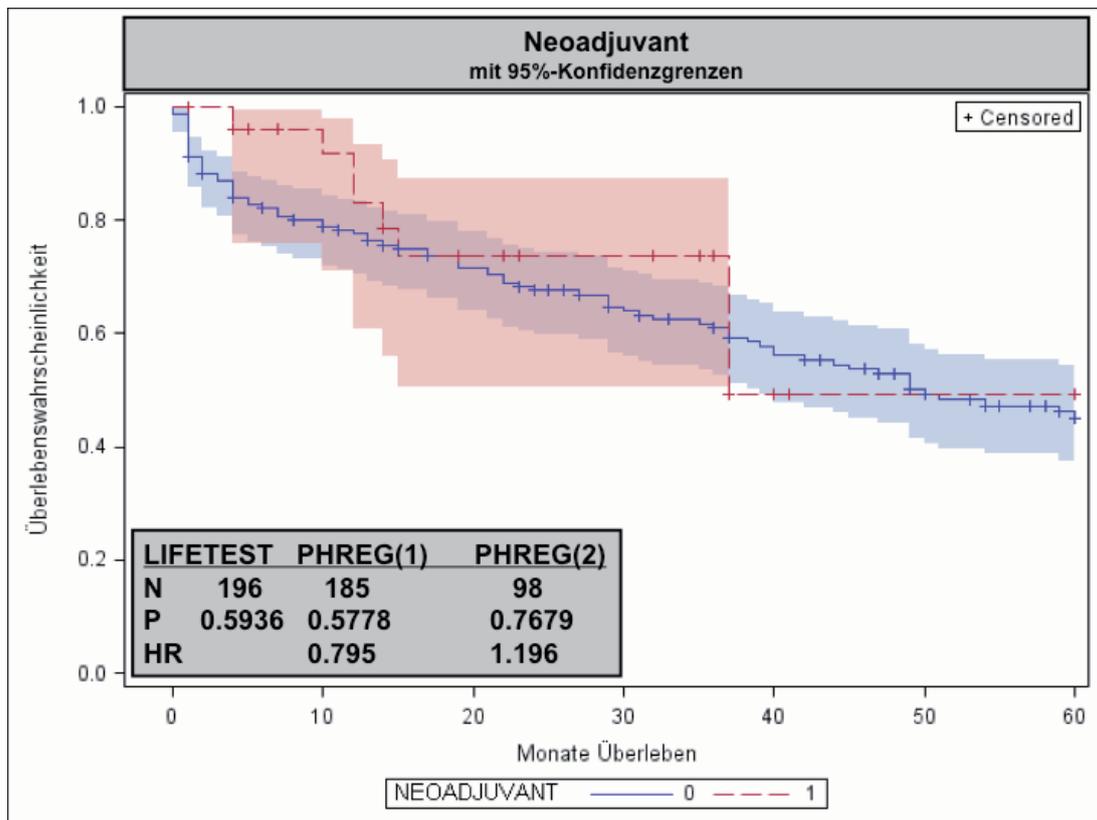


Abbildung 23: 5-Jahresüberlebenskurve nach neoadjuvanter Therapie  
(0: keine neoadjuvante Therapie; 1: neoadjuvante Therapie)

Postoperative Komplikationen entwickelten 10 (32,3% aller neoadjuvanten Patienten) der neoadjuvant behandelten Patienten. Wundheilungsstörungen, die operativ behandelt werden mussten, kamen zweimal vor, genauso wie ein Platzbauch und eine rektovesikale Fistel. Jeweils einmal kam es zu einer Anastomoseninsuffizienz, einer Anastomosenstenose, einer rektourethralen Fistel, einem unvollständigen Stomaaustriss, einem mechanischen Ileus und einer rezidivierenden Nachblutung.

Ein Lokalrezidiv trat bei zwei der neoadjuvant behandelten Patienten auf (6,5% aller neoadjuvanten Patienten).

Eine **adjuvante** Therapie bekamen 88 Patienten (42,3% aller Patienten). Die Verteilung, der adjuvant behandelten Patienten, ist Abb. 24 und Tabelle 6 zu entnehmen. Adjuvant behandelte Patienten wiesen gemittelt ein höheres TNM-Stadium auf (Mittelwert: pT3, pN1, pM0), als Patienten ohne adjuvanter Behandlung (Mittelwert: pT2, pN0, pM0). Ein Patient mit einem GIST erhielt eine Chemotherapie mit Glivec und wurde folglich der Chemotherapiegruppe zugerechnet. Eine Kombination aus neoadjuvanter- und adjuvanter Therapie bekamen insgesamt 19 Patienten (9,1% aller Patienten).

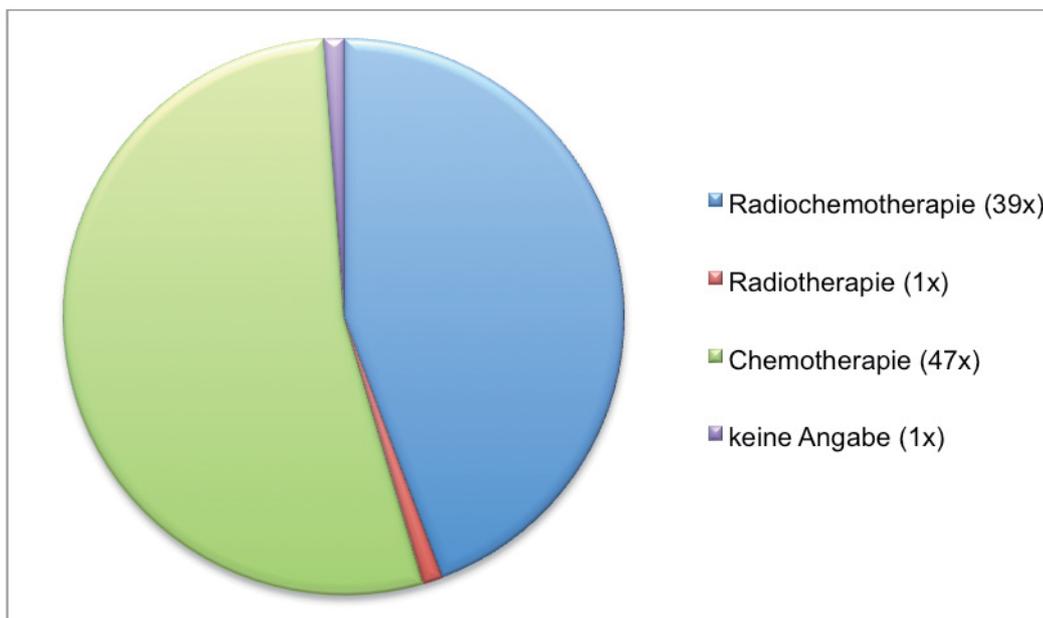


Abbildung 24: adjuvante Therapie nach Therapieschema differenziert

adjuvante Therapie	absolut	relativ
		aller Adjuvanten (in %)
<b>Radiochemotherapie</b>	39	44,3
<b>Radiotherapie</b>	1	1,15
<b>Chemotherapie</b>	47	53,4
<b>keine Angabe</b>	1	1,15

Tabelle 6: adjuvante Therapie nach Therapieschema differenziert

Ein Lokalrezidiv wurde bei 5 der adjuvant behandelten Patienten diagnostiziert (5,7% aller Adjuvanten).

#### IV.6. Tumorcharakteristika

Die Tumorlokalisation nach **Rektumdritteln** wurde bei 201 Patienten erfasst. In 85 Fällen war der distale Tumorrand im unteren-, bei 76 im mittleren- und bei 40 im oberen Rektumdrittel lokalisiert (s. Abb. 25).

Ein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen Rektumdrittel und Überleben in der univariaten Analyse ( $p = 0,048$ ). Die höchste Überlebensrate hatte die Gruppe mit der Tumorlokalisation im oberen Rektumdrittel (5-JÜR: 61,9%) gefolgt vom unteren- (5-JÜR: 43,9%) und mittleren Rektumdrittel (5-JÜR: 37,0%). Die entsprechende 5-Jahresüberlebenskurve ist Abb. 26 zu entnehmen.

Es fand sich auch eine signifikante Korrelation zwischen absteigenden Rektumdritteln und AP-Anlage ( $p < 0,0001$ ). Des Weiteren war festzustellen, dass bei aufsteigender Lokalisation im Rektum signifikant häufiger Anastomosen angelegt wurden ( $p < 0,0001$ ). Kein Zusammenhang bestand zwischen Tumorhöhe und Art der Anastomosenanlage (Stapler vs. Hand) ( $p = 0,42$ ) sowie zwischen Rektumdrittel und Tumorgröße ( $p = 0,17$ ).

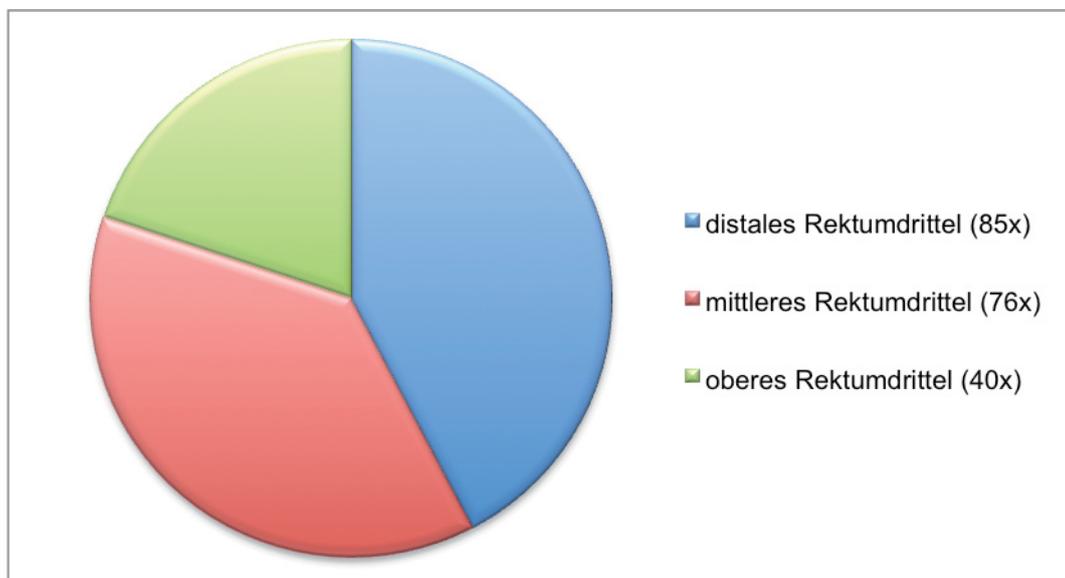


Abbildung 25: Tumorlokalisation nach Rektumdritteln

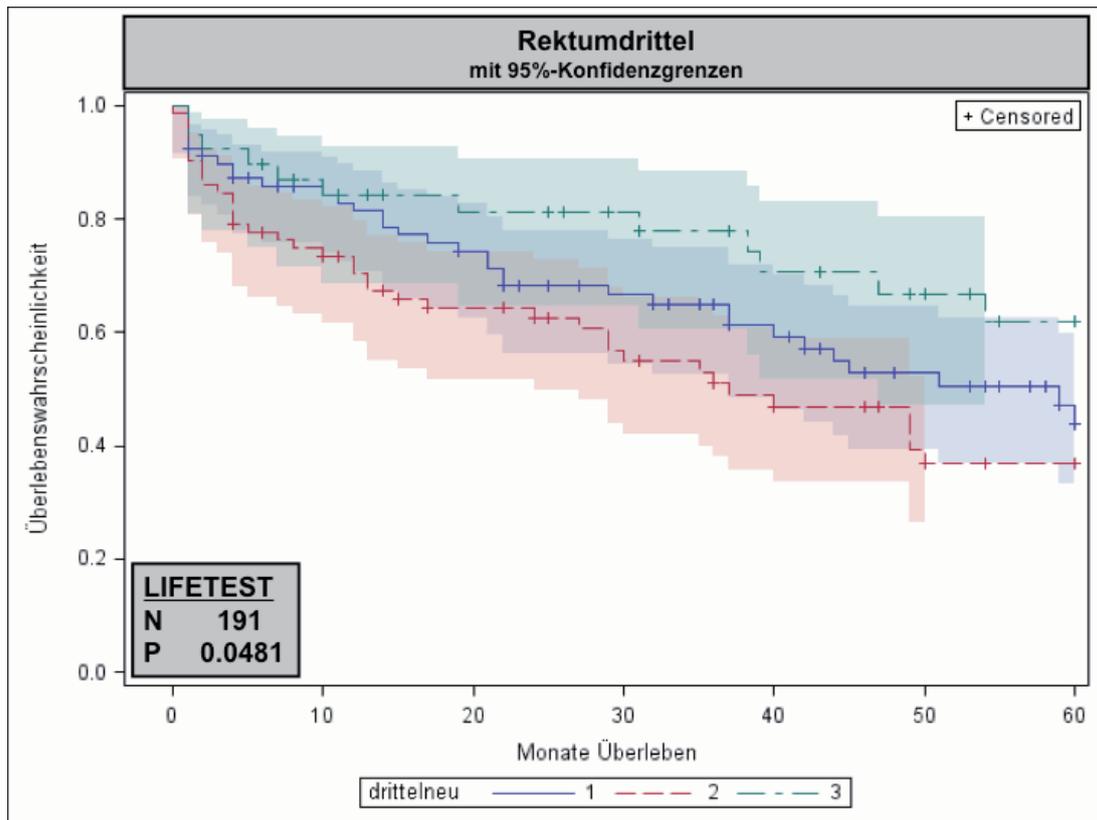


Abbildung 26: 5-Jahresüberlebenskurve nach Rektumdritteln  
(1: unteres Drittel; 2: mittleres Drittel; 3: oberes Drittel)

Es wurde bei 189 Tumorsektaten der größte **Tumordurchmesser** bestimmt. Der kleinste Tumor hatte einen Durchmesser von 1 cm, der Größte von 14 cm. Im Mittel war ein Tumor 2,6 cm (SD: 2,2 cm) groß.

Der **Sicherheitsabstand**, also der kleinste Abstand zwischen Tumorrand und Präperatrang wurde bei 159 Patienten dokumentiert. Für R0 resezierte Patienten betrug der geringste Sicherheitsabstand 0,1 cm, der größte Abstand 17 cm und für R1-Patienten entsprechend 0 cm. Im Mittel wurde ein Sicherheitsabstand von 2,7 cm (SD: 2,6 cm) gemessen. Der Median betrug 2 cm.

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen Sicherheitsabstand und Überleben in univariater Analyse ( $p = 0,15$ ). Hier wurde der kleinste p-Wert ermittelt um einen größtmöglichen Überlebenszeitunterschied zu finden. Der größte Unterschied zeigte sich bei einem Sicherheitsabstand kleiner 1 cm (5-JÜR: 40,4%) und größer 1 cm (5-JÜR: 47,2%). Die entsprechende 5-Jahresüberlebenskurve ist in

Abb. 27 dargestellt. Zwischen aufsteigender Tumorlokalisation und größer werdendem Sicherheitsabstand bestand ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,0024$ ).

Ein Trend ließ sich zwischen Sicherheitsabstand und Tumorgröße feststellen ( $p = 0,06$ ). Ebenfalls zeigte sich ein Trend zwischen eher kleinerem Sicherheitsabstand und neoadjuvanter Therapie ( $p = 0,1$ ), sowie zwischen eher kleinem Sicherheitsabstand und kleiner Tumorgröße ( $p = 0,064$ ). Kein Zusammenhang bestand zwischen dem Sicherheitsabstand und Tumorstadium (pT). Im Vergleich zwischen Low- (G1/G2) und High-Grade (G3/G4) Patienten ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Sicherheitsabstandes feststellen.

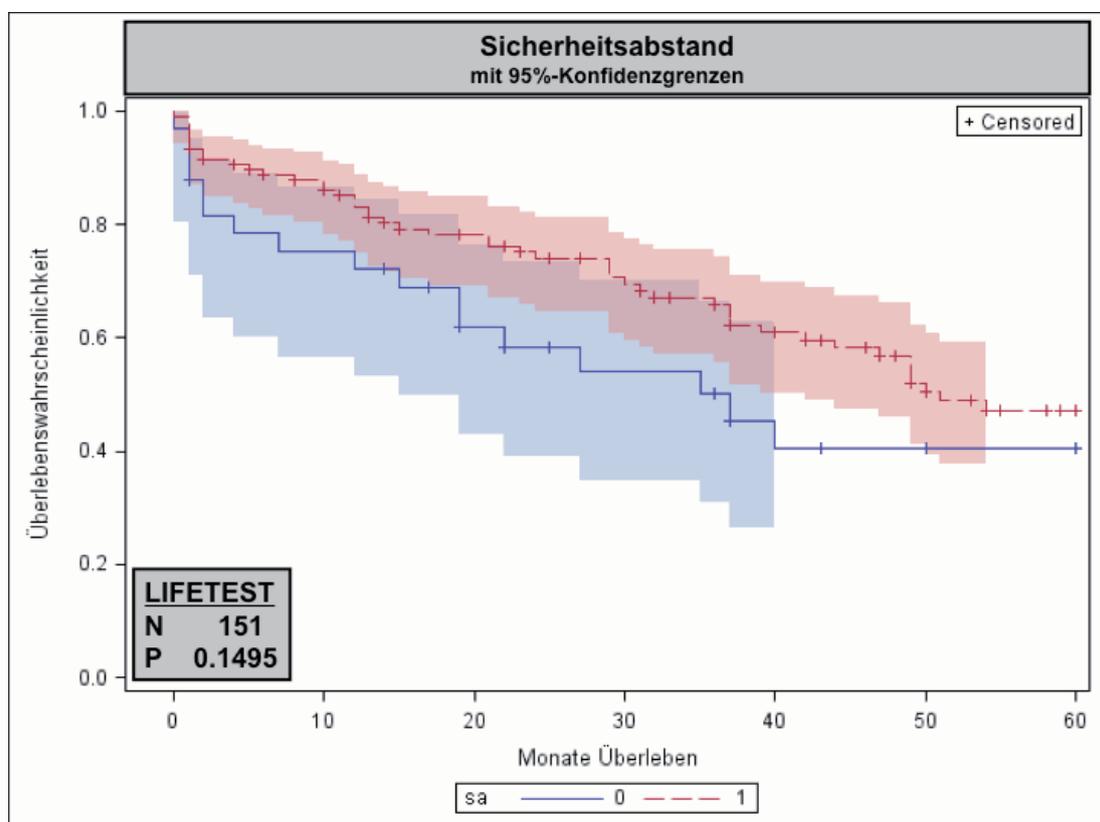


Abbildung 27: 5-Jahresüberlebenskurve nach Sicherheitsabstand  
(0: Sicherheitsabstand < 1 cm; 1: Sicherheitsabstand  $\geq$  1 cm)

Zum **Residualtumorstatus** fanden sich bei 192 Patienten Angaben. In 177 Fällen (92,2% aller Residualtumorstatus) wurde eine R0-, 15 mal (7,8% aller Residualtumorstatus) eine R1- und in keinem Fall eine R2-Situation erzielt.

Für R0 resezierte Patienten bestand in der multivariaten Analyse ein starker Trend zu einem längeren Überleben, im Vergleich zu R1-Patienten ( $p = 0,0585$ ). Entsprechend zeigte sich eine 5-Jahresüberlebenschance für Patienten mit R0-Situation von 48,3% im Vergleich zu R1-Patienten mit 25,9%. Die 5-Jahresüberlebenskurve ist in Abb. 28 dargestellt.

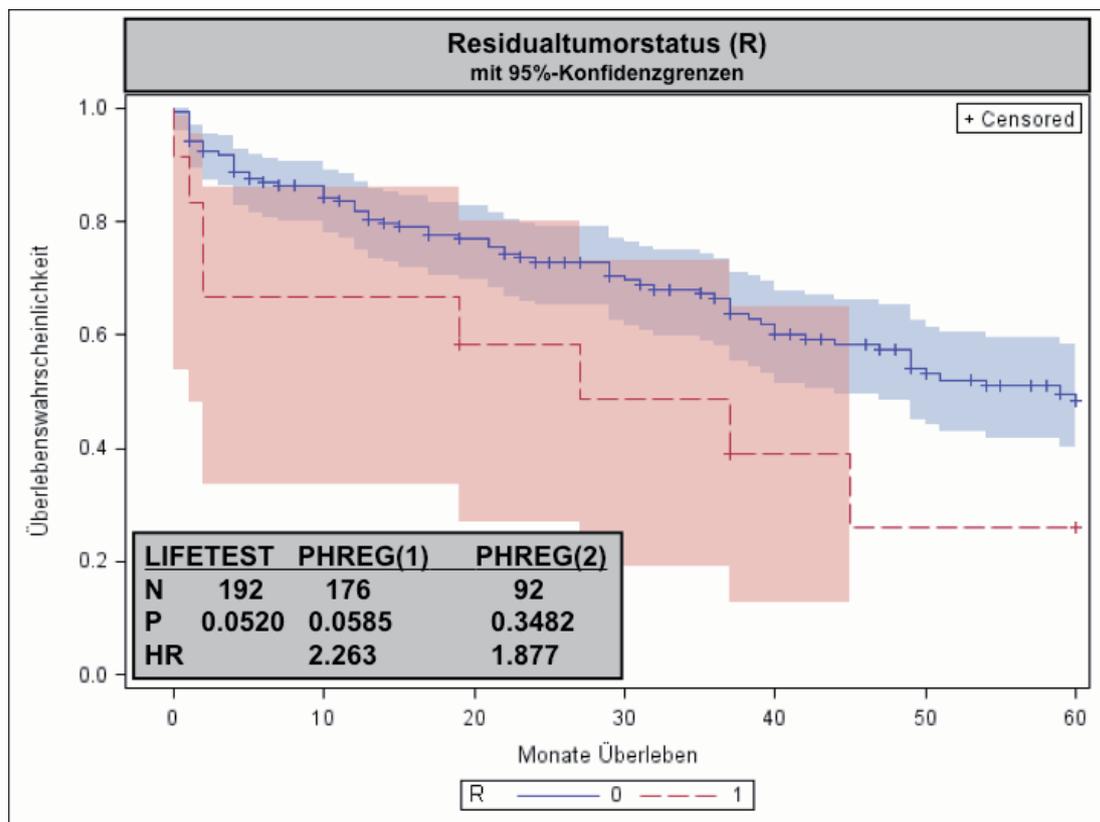


Abbildung 28: 5-Jahresüberlebenskurve nach Residualtumorstatus R (0: R0; 1: R1)

Postoperativ wurden 208 Tumorpräparate durch die Pathologie untersucht. Diese beschrieb die Tumore nach der **TNM-Klassifikation** und teilte sie in die UICC-Stadien ein. Die Auswertung ist Tab. 7 zu entnehmen und die Verteilung nach UICC-Stadien Abb. 29. In Abb. 30 ist die Überlebenszeitkurve nach UICC-Stadien unterteilt dargestellt, mit folgenden 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten: UICC I 61,8%, UICC II 68,9%, UICC III 33,7% und UICC IV 5,5%. Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen UICC-Stadium und Überlebenszeit in der multivariaten Analyse ( $p = 0,009$ ). Weiter bestand ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen UICC-Stadium und pT ( $p < 0,0001$ ), pN ( $p < 0,0001$ ) und pM ( $p < 0,0001$ ).

	T	N	M	UICC (abs.)	UICC (rel.)	Grading
<b>gesamt</b>	208	208	208	208	100	208
<b>0</b>	10	125	166	10	4,8	10
<b>1</b>	28	41	42	63	30,3	3
<b>2</b>	45	42	-	44	21,2	165
<b>3</b>	111	-	-	53	25,5	28
<b>4</b>	14	-	-	38	18,3	2
<b>Mittelwert</b>	2,4	0,6	0,2	2,2	-	2,0
<b>SD</b>	0,9	0,8	0,4	0,3	-	0,4
<b>Median</b>	3	0	0	2	-	2

Tabelle 7: TNM-Klassifikation, UICC-Stadien und Differenzierungsgrade

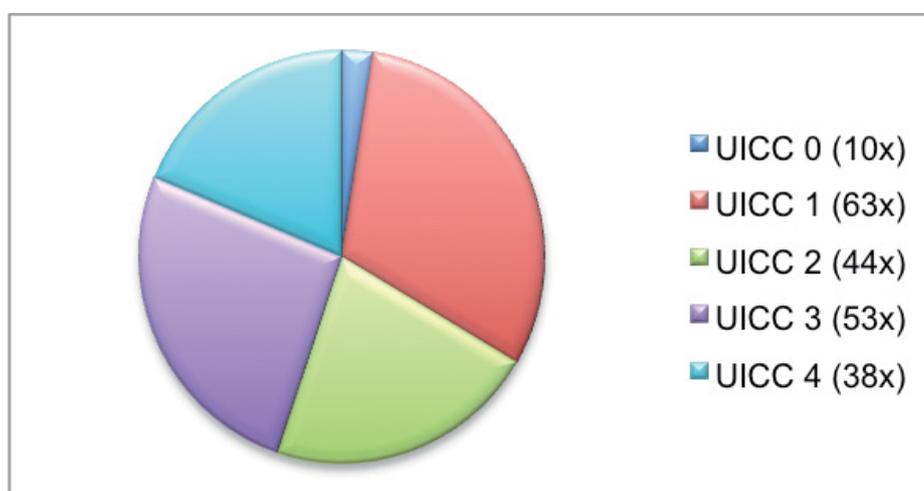


Abbildung 29: UICC-Stadieneinteilung

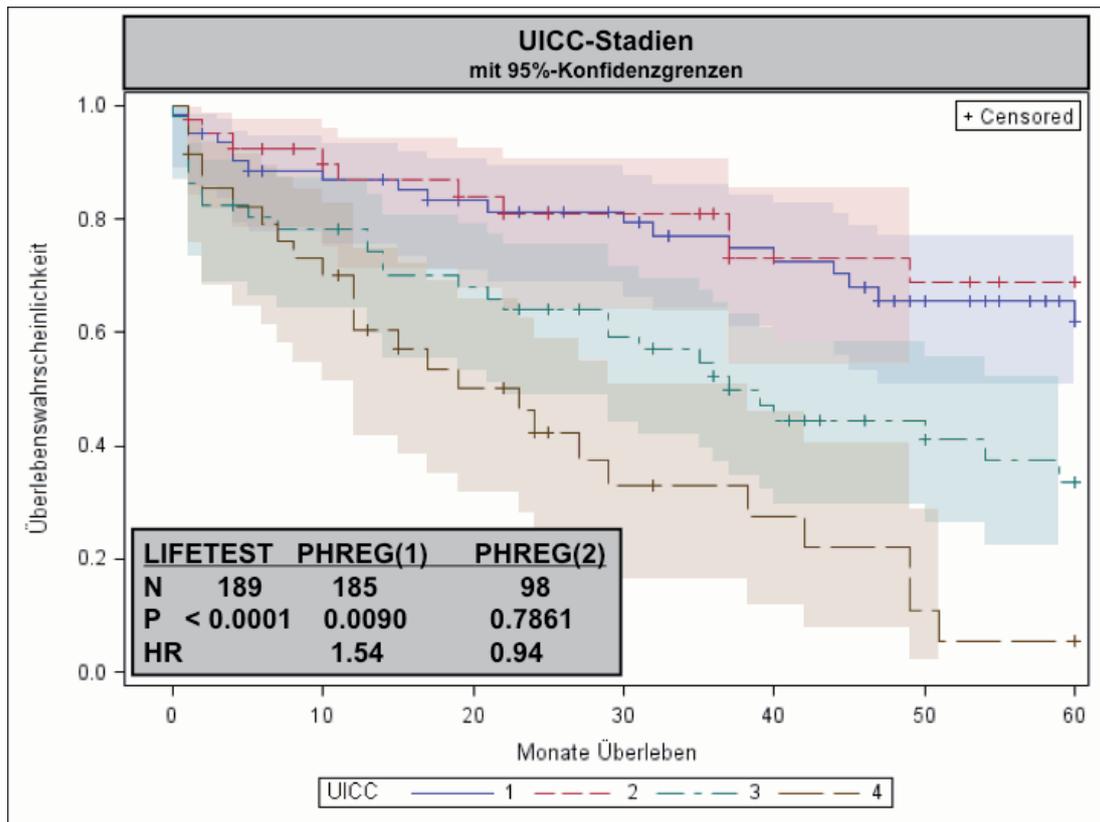


Abbildung 30: 5-Jahresüberlebenskurve nach UICC-Stadien (1: I; 2: II; 3: III; 4: IV)

Die Invasionstiefe (pT) wurde bei 208 Patienten ermittelt, wie Tab. 7 zu entnehmen ist. Ein Stadium pT1 – pT4 wurde bei 189 Patienten detektiert und die entsprechende Überlebenszeit erfasst.

In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Invasionstiefe auf die Überlebenszeit ( $p = 0,03$ ) mit folgenden 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten: pT1: 72,6%, pT2: 46,3%, pT3: 40,5% und pT4: 24,7%. Mit zunehmender Invasionstiefe nahm die Überlebenszeit ab, wie man der 5-Jahresüberlebenskurve in Abb. 31 entnehmen kann.

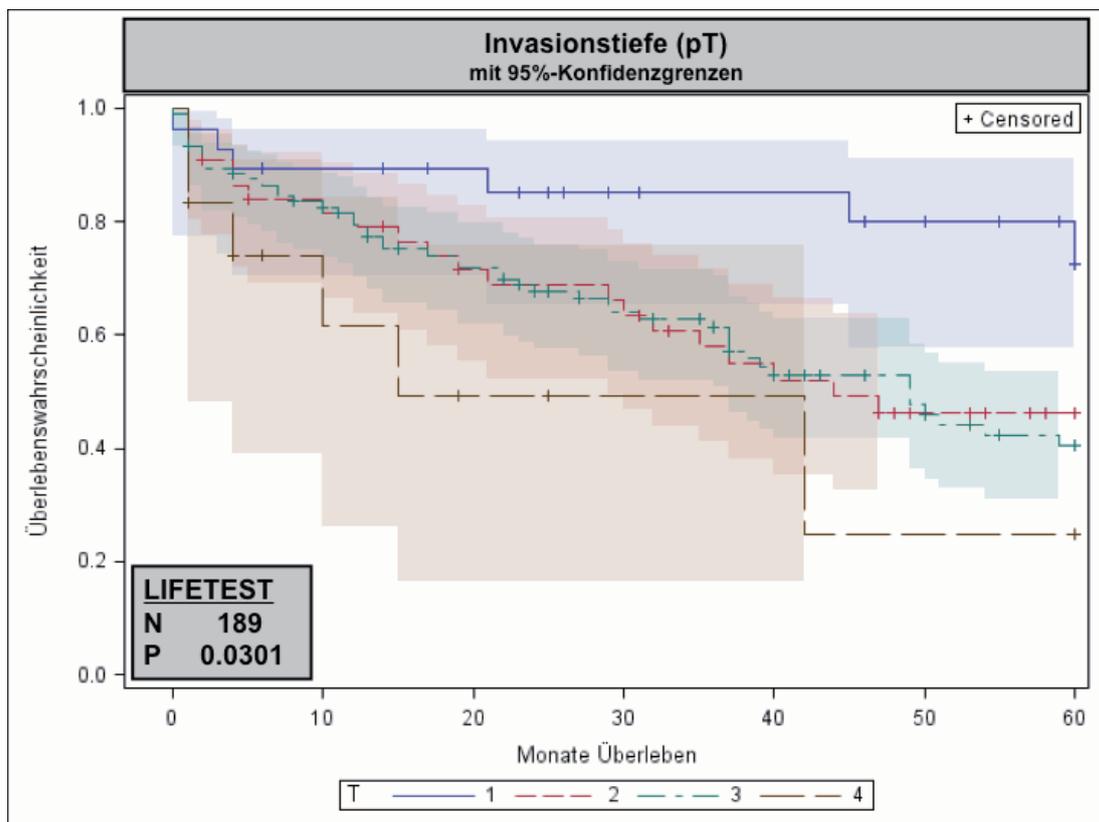


Abbildung 31: 5-Jahresüberlebenskurve nach Invasionstiefe pT (1: pT1; 2: pT2; 3: pT3; 4: pT4)

Lymphknotenmetastasen (pN) bestanden bei 83 Patienten, von denen bei 82 Patienten die Anzahl der maligne veränderten Lymphknoten erfasst wurde. Davon fehlten bei fünf Patienten die Angaben zur Überlebenszeit. Die Verteilung der Lymphknotenmetastasen auf N1- und N2-Stadien ist Tab. 7 zu entnehmen.

Ein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen Anzahl maligner Lymphknoten und Überleben in der univariaten Analyse ( $p = 0,01$ ). Es wurde ermittelt, ab wie vielen LK-Metastasen ein größtmöglicher Überlebensunterschied zu finden war. Der größte Unterschied mit dem kleinsten p-Wert zeigte sich zwischen 4 und 5 Lymphknotenmetastasen. Die 5-JÜR von Patienten mit weniger als 5 Lymphknoten betrug 32,4%, die von Patienten mit mind. 5 Lymphknoten 10,6%. Abb. 32 zeigt die entsprechende 5-Jahresüberlebenskurve. Weiter bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen pN und Metastasen ( $p < 0,0001$ ).

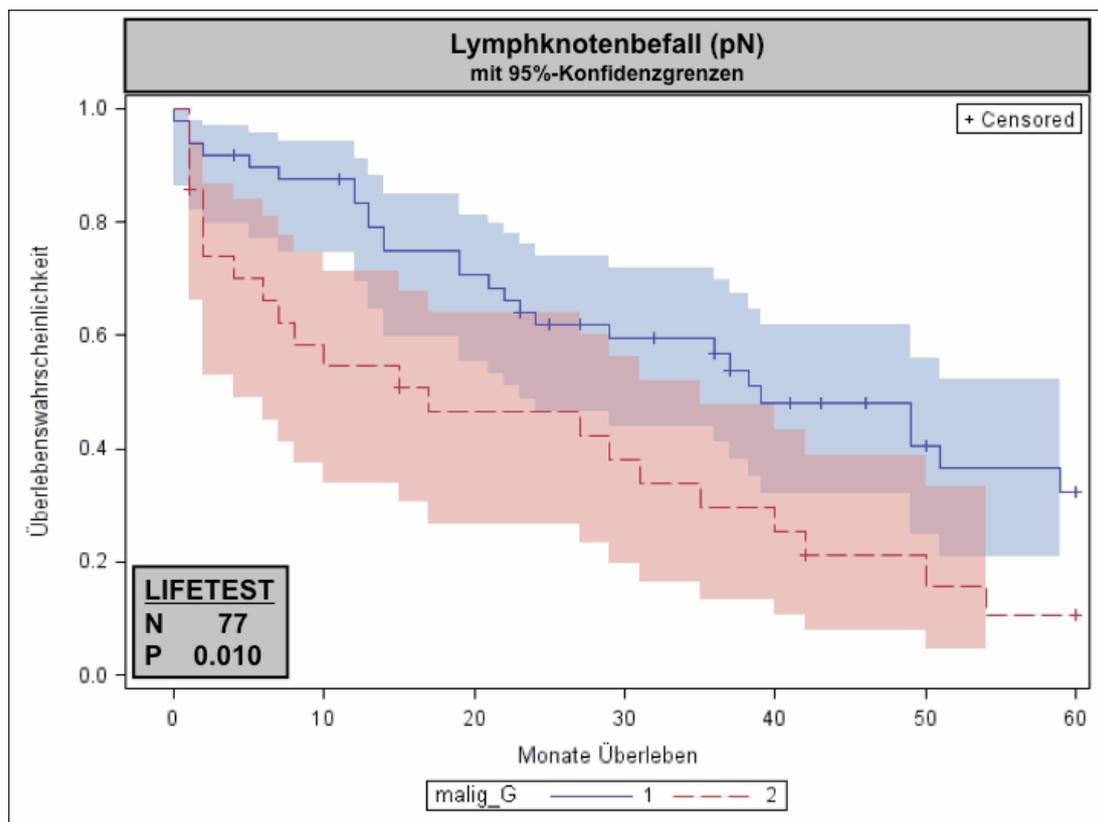


Abbildung 32: 5-Jahresüberlebenskurve nach Lymphknotenmetastasen  
(1: < 5 Lymphknotenmetastasen; 2: ≥ 5 Lymphknotenmetastasen)

Eine Metastasierung (pM) wurde bei 42 von 208 Patienten (20,2%) festgestellt, wie Tab. 7 zu entnehmen ist. Bei 191 Patienten wurde neben dem pM-Status auch die Überlebenszeit dokumentiert

Das Vorhandensein von Metastasen zeigte in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p < 0,0001$ ). Patienten mit Metastasen hatten eine 5-JÜR von 9,5%, Patienten ohne Metastasen von 51,2%. Abb. 33 zeigt die 5-Jahresüberlebenskurve.

Insgesamt wurden 51 Metastasen bei 42 Patienten gefunden, weil 16 Patienten multiple Metastasen aufwiesen. Es zeigten sich 32 Lebermetastasen, 15 Lungenmetastasen, 4 Knochenmetastasen, 2 Peritonelkazinosen und jeweils einmal eine Metastase im Magen, Ileum, Kolon, Niere, Nebenniere, Kleinhirn, Mediastinum und Retroperitoneum. Darunter wurde eine Kombination aus Metastasen in Leber und Lunge achtmal diagnostiziert und eine Kombination aus Leber- und Knochenmetastasen zweimal gefunden. Andere Kombinationen fanden sich nur einmal und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

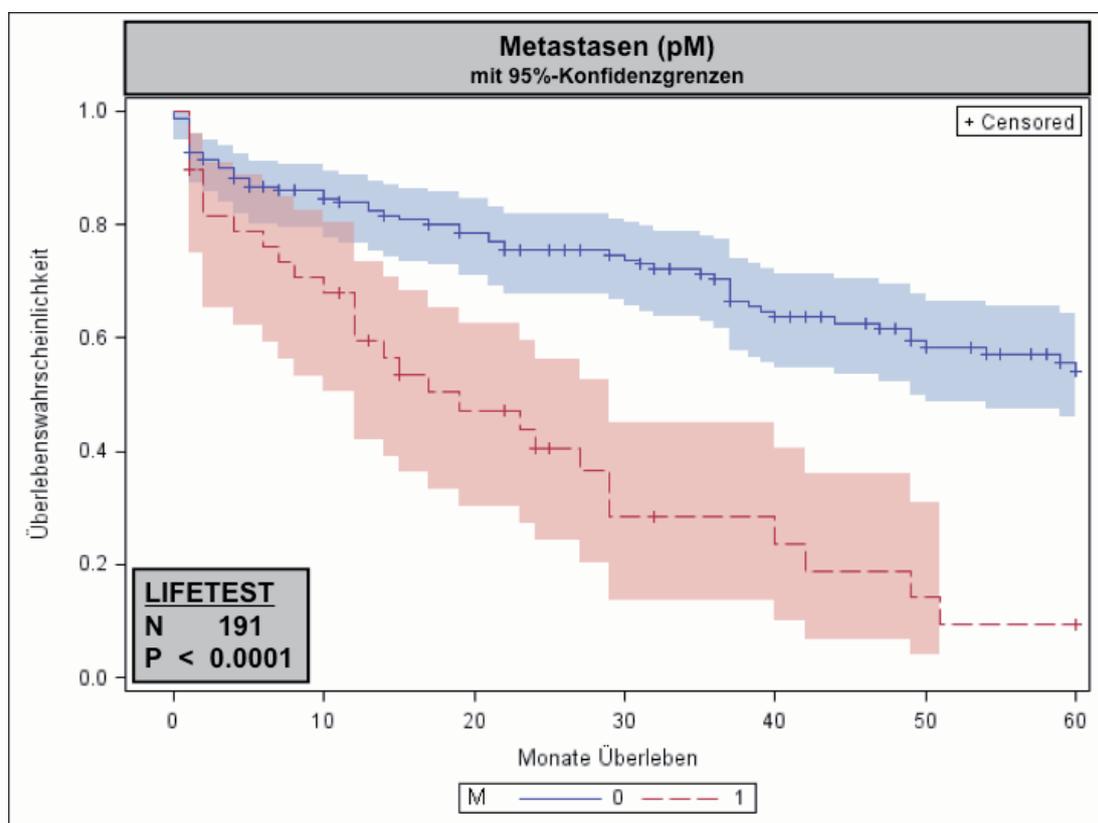


Abbildung 33: 5-Jahresüberlebenskurve nach Metastasen pM (0: pM0; 1: pM1)

Der Differenzierungsgrad (Grading) wurde bei 208 Tumoren bestimmt. Die Verteilung der Differenzierungsgrade ist in Abb. 34 und Tab. 7 dargestellt. Statistisch ließ sich in der univariaten Analyse kein Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad (Low-Grade-5-JÜR: 46,5% vs. High-Grade-5-JÜR: 34,5%) und der Überlebenszeit erkennen ( $p = 0,23$ ). Der Verlauf der 5-Jahres-Überlebenszeit ist für die 189 Fälle mit vorhandener Überlebenszeitangabe in Abb. 35 dargestellt.

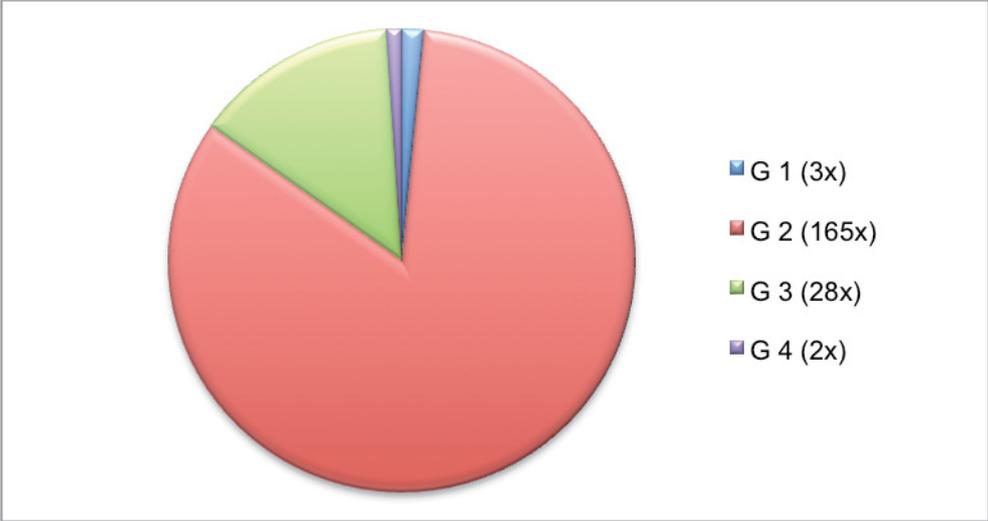


Abbildung 34: Grading

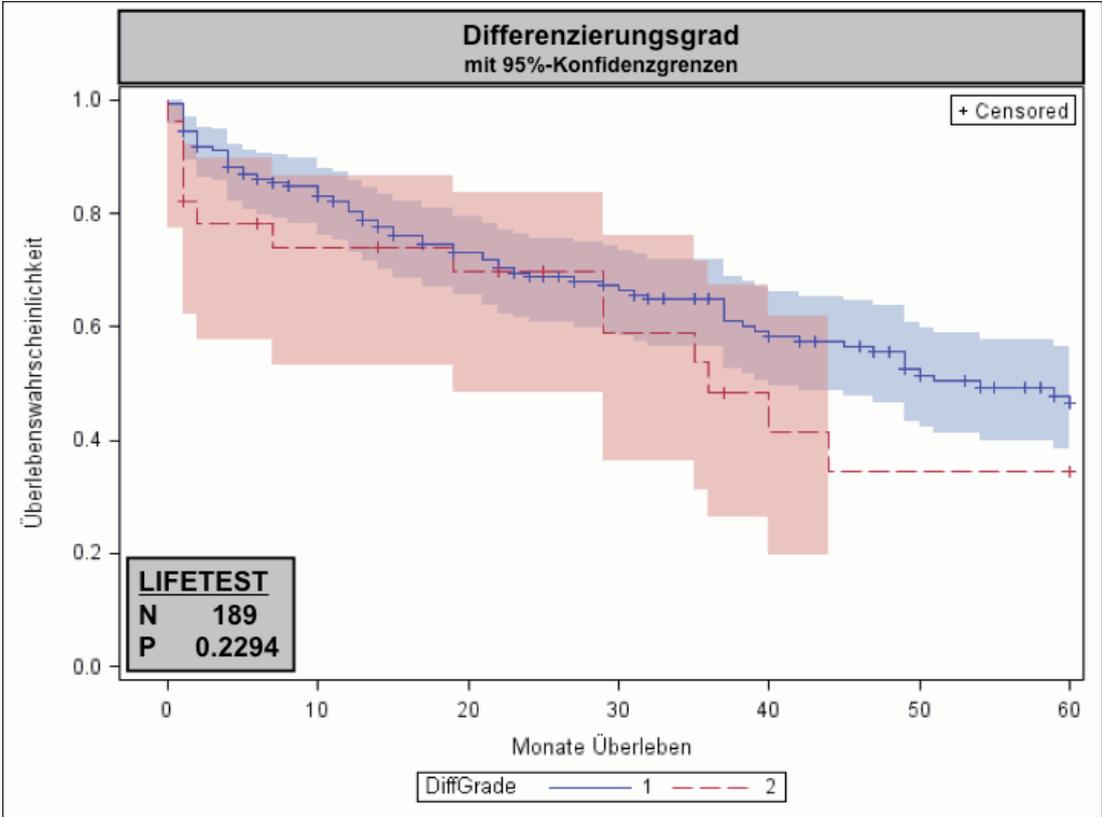


Abbildung 35: 5-Jahresüberlebenskurve nach Differenzierungsgrad (1: Low-Grade; 2: High-Grade)

#### IV.7. Postoperative Morbidität und Komplikationen

Postoperativ kam es bei 63 Patienten (30,2% aller Patienten) zu insgesamt 68 Komplikationen, da vier Patienten mehrere Komplikationen entwickelten. In Abb. 36 und Tab. 8 sind die verschiedenen Komplikationen nach ihrer Häufigkeit dargestellt. Eine Kombination aus Anastomoseninsuffizienz und Fistel wurde zweimal beobachtet, jeweils einmal die Kombination von Fistel und Wundheilungsstörung, Fistel und Ileus sowie neurogener Blasenentleerungsstörung und Wundheilungsstörung.

Ein starker Trend bestand in der univariaten Analyse, dass Patienten ohne Komplikationen (5-JÜR: 51,4%) eine längere Überlebenszeit aufwiesen, als solche mit Komplikationen (5-JÜR: 34,2%) ( $p = 0,051$ ). Abb. 37 zeigt die entsprechende 5-Jahresüberlebenskurve.

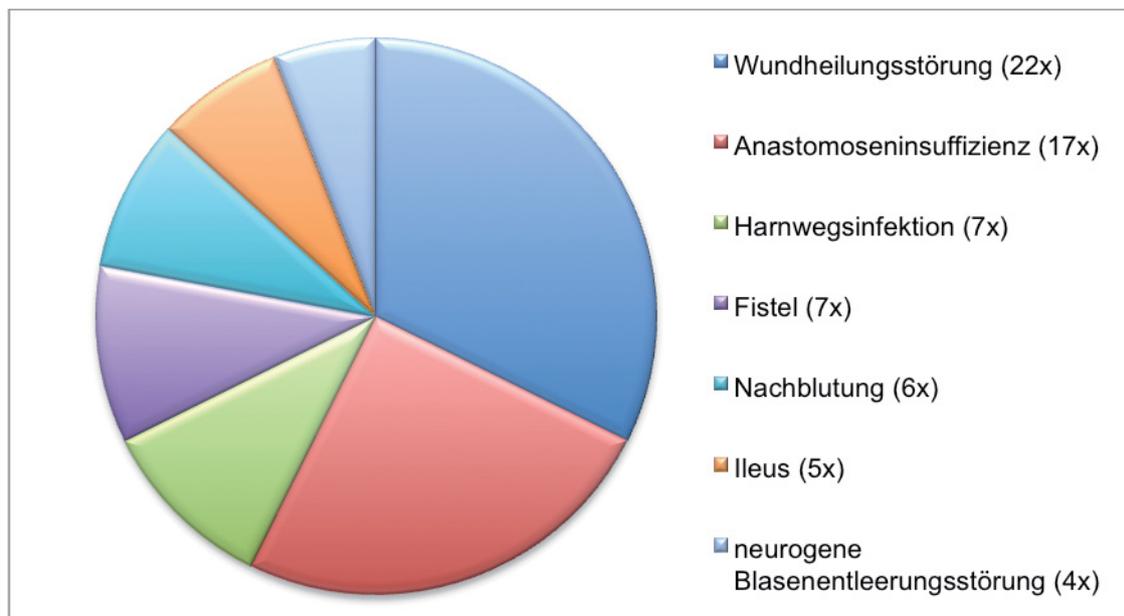


Abbildung 36: postoperative Komplikationen

Komplikation	absolut	Therapie	
		konservativ	operativ
<b>gesamt</b>	68 (32,7)	43 (20,7)	25 (12,0)
<b>Wundheilungsstörung</b>	22 (10,6)	17 (8,2)	5 (2,4)
<b>Anastomosensuffizienz</b>	17 (8,2)	11 (5,3)	6 (2,9)
<b>Harnwegsinfektion</b>	7 (3,4)	7 (3,4)	0 (0)
<b>Fistel</b>	7 (3,4)	3 (1,4)	4 (1,9)
<b>Nachblutung</b>	6 (2,9)	0 (0)	6 (2,9)
<b>Ileus</b>	5 (2,4)	1 (0,5)	4 (1,9)
<b>neurogene Blasenentleerungsstörung</b>	4 (1,9)	4 (1,9)	0 (0)

Tabelle 8: postoperative Komplikationen (Angaben in Klammern rel. in %)

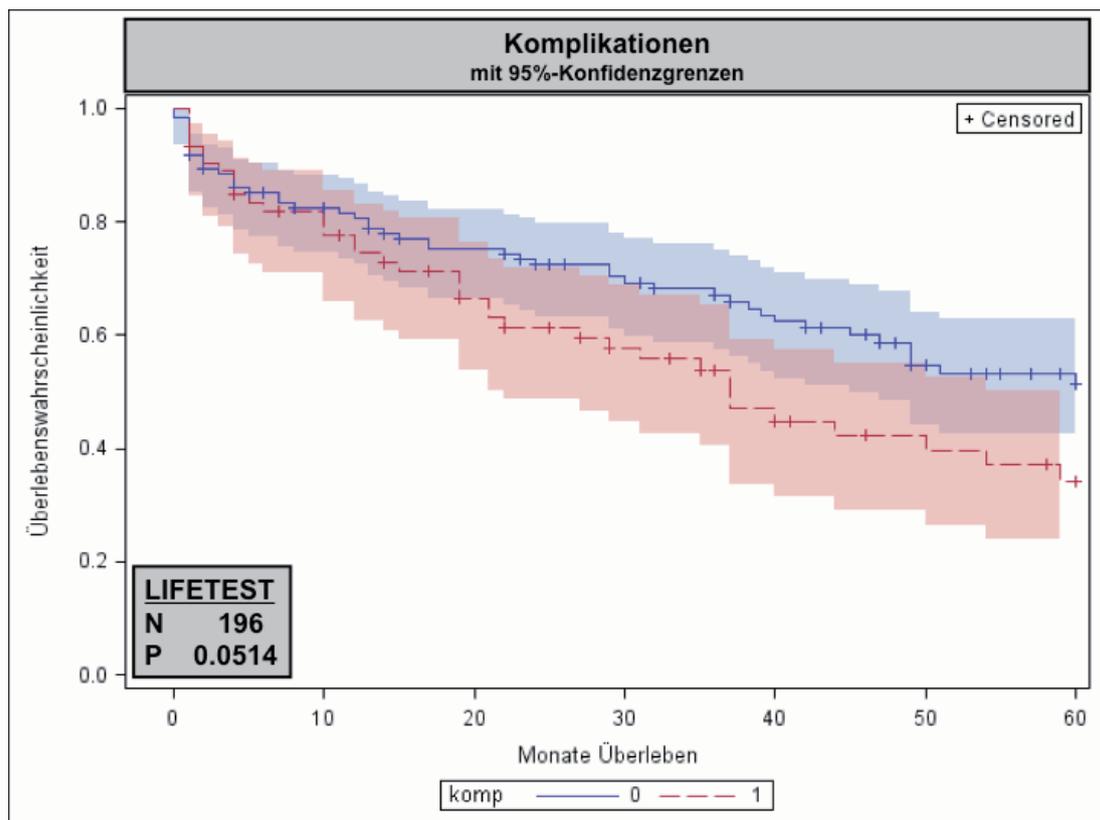


Abbildung 37: 5-Jahresüberlebenskurve bei Komplikationen  
(0: keine Komplikationen; 1: Komplikationen)

Eine signifikante Beziehung bestand zwischen Komplikationen und einer verlängerten Krankenhausverweildauer ( $p < 0,001$ ), sowie zwischen einer steigenden Zahl von gegebenen EKs und aufgetretenen Komplikationen ( $p = 0,013$ ). Des Weiteren konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen absteigenden Rektumdritteln und dem Auftreten von Komplikationen festgestellt werden ( $p = 0,022$ ).

Ein Trend konnte zwischen Komplikationen und langen Intensivaufenthalten gezeigt werden ( $p = 0,064$ ).

Kein statistischer Zusammenhang stellte sich zwischen Komplikationen und pT, UICC-Stadium, Tumorgröße, Sicherheitsabstand, Geschlecht, Alter, Art des Harnableitung, CEA und Ca 19-9 dar.

Außerdem wurde untersucht, ob die verschiedenen Komplikationen einem möglichen Einfluss folgender Variablen unterliegen bzw. diese Variablen beeinflussen: Alter, ab ano, Tumorgröße, Sicherheitsabstand, EKs, Liegedauer, UICC-Stadium, Rektumdrittel, Geschlecht, Anastomose, neoadjuvante Therapie und initialer Hb-Wert. Die Ergebnisse sind in Tab. 9 (s. VII. Anhang) dargestellt.

Unter den insgesamt 22 **Wundheilungsstörungen** fanden sich drei Platzbäuche, die im Mittel am zehnten postoperativen Tag operativ verschlossen wurden. Ein weiterer Patient zeigte intraoperativ ein abdominelles Kompartmentsyndrom, so dass ein Vicrylnetz eingenäht wurde. Die Ursache des Kompartmentsyndroms war eine Leberzirrhose mit kompromittierter Gerinnung und vermehrtem Bedarf von Blutprodukten, wonach es zu ödematösen Schwellungen im Interstitium kam. Das Laparostoma wurde in zwei weiteren operativen Eingriffen verschlossen und das Vicrylnetz entfernt. Die Wunddehiszenz der acht Wundheilungsstörungen wurde im Mittel nach 25 Tagen mit einer Sekundärnaht verschlossen. Eine Sekundärnaht wurde ebenfalls bei einem unvollständig ausgerissenen doppelläufigen Stoma durchgeführt. Sechs Patienten erhielten bei Wundheilungsstörung einen VAC<sup>®</sup>-Verband. Ein Patient bekam eine Meshgraft und ein anderer eine nicht weiter beschriebene operative Revision. Bei einem weiteren Patienten wurde eine enzymatische Wundbehandlung durchgeführt. Folglich wurden 5 (2,4%) Patienten operativ und 17 (8,2%) konservativ behandelt.

In unserem Kollektiv kam es zu sieben **Fisteln**, aufgeteilt auf zwei Rektovesikale, zwei Rektovaginale, zwei Rektouretrale und einem fuchsbauartigen Fistelgang in der Bauchdecke. Vier (1,9%) Fisteln wurden operativ und drei (1,4%) konservativ therapiert. Zu 71,4% waren Frauen von Fisteln betroffen, mit Ausnahme einer rektouretralen Fistel und dem fuchsbauartigen Fistelgang bei Männern. Drei Patienten (42,9%) erhielten zuvor eine neoadjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie.

Eine rektovesikale Fistel wurde exzidiert, die andere übernäht. Hier kam es in beiden Fällen zur Abheilung.

Eine der rektoureteralen Fisteln wurde mit einem Nephrostoma versorgt, unter dem die Fistel ausheilte. Die Andere wurde einer operativen Fistulektomie zugeführt. Bei Fistelpersistenz wurde eine Nephro- und Ureterektomie durchgeführt.

Eine rektovaginale Fistel wurde konservativ zum Abheilen gebracht. Bei der anderen rektovaginalen Fistel wurde eine Fistelexzision, Vaginalhinterwand-Teilresektion mit Vaginalplastik, Fistelverschluss, Raffung des Sphinkter internus und eine Gracilis-Plastik zur Augmentation des Fistelverschlusses durchgeführt. Bei Fistelpersistenz schloss sich eine konservative Therapie an.

Primär wurde die fuchsbauartige Bauchfistel drainiert, im weiteren Verlauf täglich gespült und mit Jodoformgaze versorgt. Darunter bildete sich die Fistel langsam zurück.

Bei sechs Patienten kam es zu revisionsbedürftigen **Nachblutungen**. Fünfmal wurde das blutende Gefäß umstochen, wobei einmal die Blutung aus einem Hämangiomresektionsgebiet stammte. Diese Nachblutungen traten am Operationstag bzw. ersten postoperativen Tag auf. Ein anderer Patient, der neben der Rektumresektion ebenfalls eine pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie wegen eines Pankreaskopftumors (Zweitumor) erhielt, zeigte diffuse Blutungen aus der A. gastroduodenalis und der A. hepatica am 18. postoperativen Tag. Diese wurde mit Umstechungen versucht zu beherrschen und die A. hepatica wurde durch die V. saphena ersetzt. Im Verlauf verstarb der Patient im Nierenversagen.

Das Bild eines **Ileus** zeigte sich bei fünf Patienten, im Mittel nach neun Tagen. Vier wiesen einen mechanischen Ileus auf und wurden einer operativen Adhäsiolektomie zugeführt. Der andere Patient wurde mit konservativen Maßnahmen erfolgreich therapiert.

Eine **Anastomoseninsuffizienz** entwickelten 17 Patienten (8,2%), von denen 6 operativ und 11 konservativ therapiert wurden. Ein Patient erlitt eine Rektumstumpfinuffizienz und wurde in der folgenden Auswertung nicht weiter berücksichtigt.

Eine Anastomoseninsuffizienz trat bei 9,4% aller Männer und bei 4,9% aller Frauen auf. Der Altersdurchschnitt der männlichen Insuffizienzpatienten betrug 67,8 Jahre (SD: 12,8 Jahre), der Median 72 Jahre (zwischen 44 und 83 Jahre).

Die durchschnittliche Dauer zwischen OP und Diagnose der Anastomoseninsuffizienz betrug im Mittel 7,9 Tage (SD: 2,4), im Median 7 Tage (für n = 7). Eine operative Therapie war jedoch nur bei 6 (2,9%) der Patienten notwendig, die übrigen 10 (4,8%) wurden konservativ versorgt. Als operative Therapie wurde zweimal eine Rektumexzision mit Anlage eines endständigen AP durchgeführt (Lokalisation im mittleren- bzw. oberen Rektumdr Drittel) und viermal ein protektives Stoma angelegt (alle Rektumdr Drittel betroffen). Fünf Patienten wurden geheilt, einer verstarb im akuten Lungenversagen, auf dem Boden einer septisch nekrotisierenden Fasziiitis. Konservativ wurde meistens beobachtend abgewartet, eine Antibiose gegeben oder einliegende Drainagen länger liegen gelassen. Des Weiteren wurden die abführenden Schenkel gespült und zweimal Endo-VAC<sup>®</sup>-Verbände angelegt. Von den konservativ Versorgten hatten 9 von 10 ein Stoma vorgeschaltet. Ein Lokalrezidiv wurde bei keinem der Insuffizienzpatienten beobachtet.

Um Variablen zu bestimmen, die eine Anastomoseninsuffizienz begünstigen, haben wir die Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz in der Anastomoseninsuffizienzgruppe (n = 16) zusammengefasst und dieser Gruppe eine Kontrollgruppe (n = 140) gegenübergestellt. Die Patienten in der Kontrollgruppe erhielten ebenfalls eine Anastomose, erlitten jedoch keine Anastomoseninsuffizienz. In Tab. 10 ist der Vergleich dargestellt.

	<b>Anastomosensuffizienzgruppe (n = 16)</b>		<b>Kontrollgruppe (n = 140)</b>	
	<b>abs.</b>	<b>rel. (in %)</b>	<b>abs.</b>	<b>rel. (in %)</b>
<b>Handanastomose</b>	3	18,8	14	10,0
<b>Stapleranastomose</b>	13	81,2	126	90,0
<b>protektiver AP</b>	8	50	82	58,6
<b>kein protektiver AP</b>	8	50	58	41,4
<b>neoadjuvant</b>	3	18,8	17	12,1
<b>nicht neoadjuvant</b>	13	81,2	123	87,9
<b>unteres Drittel</b>	5	33,3	41	30,1
<b>mittleres Drittel</b>	5	33,3	62	45,6
<b>oberes Drittel</b>	5	33,3	33	24,3
<b>k. A.</b>	1	-	4	-
<b>UICC I</b>	2	13,3	44	32,1
<b>UICC II</b>	2	13,3	30	21,9
<b>UICC III</b>	5	33,3	39	28,5
<b>UICC IV</b>	6	40,0	24	17,5
<b>k. A.</b>	1	-	3	-
<b>Frau</b>	4	25,0	56	40,0
<b>Mann</b>	12	75,0	84	60,0

Tabelle 10: Vergleich der Anastomosensuffizienzen mit der Kontrollgruppe

Aufgrund der verhältnismäßig großen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind keine statistischen Tests durchgeführt worden. Hier sollte der Vergleich der relativen Ergebnisse Tendenzen aufzeigen.

Ein **Lokalrezidiv** wurde bei 14 Patienten (6,7%) diagnostiziert. Das früheste Rezidiv trat nach 7 Monaten auf, das am spätesten registrierte nach 39 Monaten. Im Mittel dauerte es 16,3 Monate (SD: 8,4 Monate) bis zur Diagnose. Der Median betrug 13 Monate. In der univariaten Analyse zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Lokalrezidiv und Überlebenszeit ( $p = 0,98$ ). Patienten mit Lokalrezidiv hatten eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 42,0%, im Vergleich zu Patienten ohne Lokalrezidiv mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 45,4%. Abb. 38 zeigt die entsprechende 5-Jahresüberlebenskurve. Alle Patienten mit einem Lokalrezidiv hatten eine R0-Situation und alle Patienten mit einer R1-Situation hatten kein Lokalrezidiv. Ein Lokalrezidiv trat bei zwei der neoadjuvant behandelten Patienten auf (6,5% aller neoadjuvanten Patienten) und bei 5 der adjuvant behandelten Patienten (5,7% aller Adjuvanten).

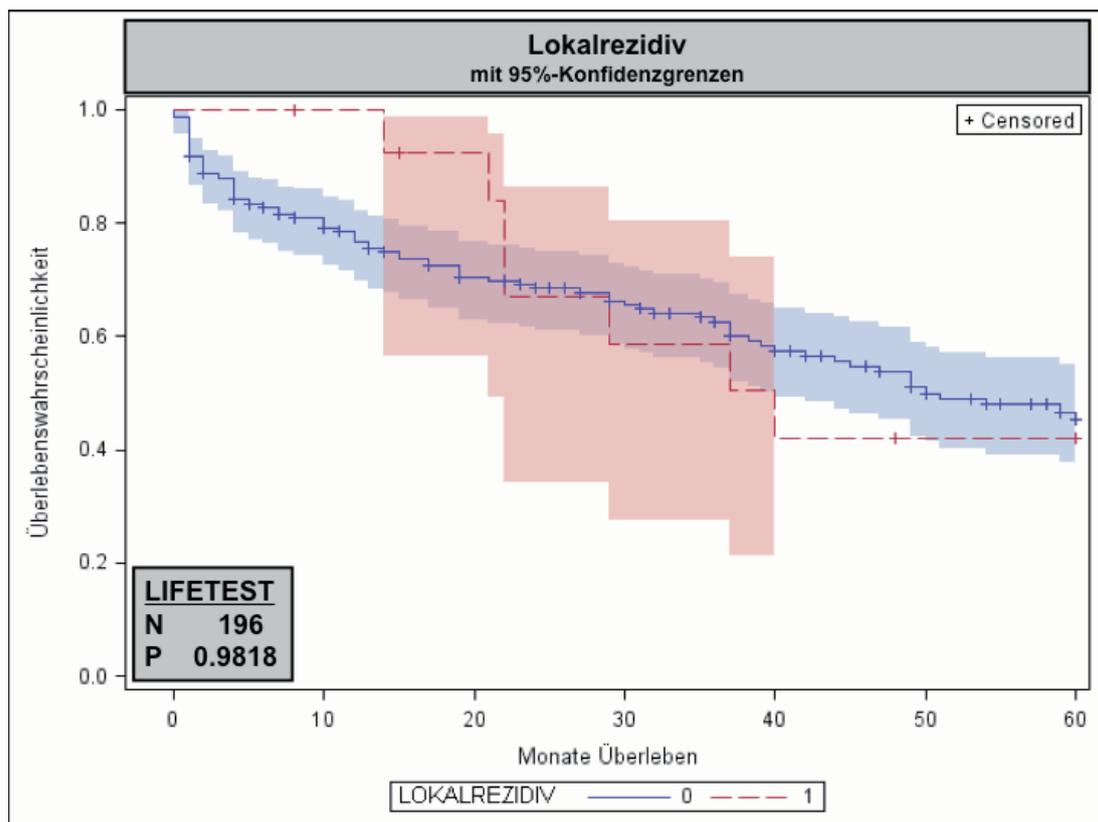


Abbildung 38: 5-Jahresüberlebenskurve bei Lokalrezidiv (0: kein Lokalrezidiv; 1: Lokalrezidiv)

Insgesamt 21 **Intervallmetastasen** traten bei 16 Patienten (7,7%) auf. Bei vier Patienten wurden simultan mehrere Metastasen diagnostiziert. Die früheste Intervallmetastase wurde nach 5 Monaten, die späteste nach 26 Monaten beobachtet. Im Mittel dauerte es 13,9 Monate (SD: 6,7 Monate) bis zur Metastasendetektion. Der Median betrug 12 Monate. Metastasen fanden sich achtmal in der Leber, siebenmal in der Lunge, zweimal im Knochen, zweimal in peripheren Lymphknoten und jeweils einmal in Nebenniere und Schilddrüse. In der univariaten Analyse zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Intervallmetastasen und einer reduzierten 5-Jahresüberlebenskurve ( $p = 0,208$ ), wie in Abb. 39 dargestellt ist. Die 5-JÜR betrug für Patienten mit Intervallmetastase 10,1% und für Patienten ohne Intervallmetastase 48,3%.

Sieben Patienten hatten sowohl ein Lokalrezidiv als auch eine Intervallmetastase. Zeitgleich wurden bei fünf Patienten Lokalrezidiv und Intervallmetastase diagnostiziert.

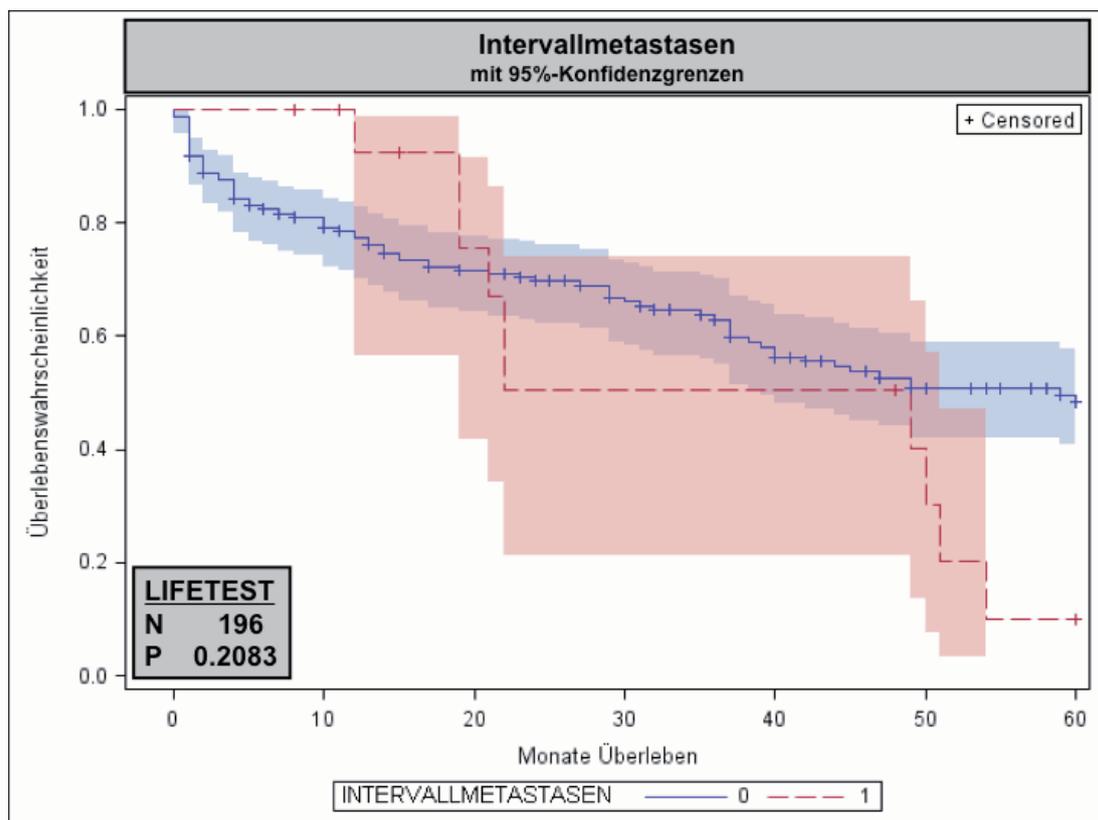


Abbildung 39: 5-Jahresüberlebenskurve bei Intervallmetastasen  
(0: keine Intervallmetastase; 1: Intervallmetastase)

## V. Diskussion

### V.1. Allgemeine Patientendaten

In unserem untersuchten Patientenkollektiv wurden 81 Frauen (38,9%) und 127 Männer (61,1%) erfasst. Zum Zeitpunkt der Operation betrug das mittlere **Patientenalter** 66 Jahre bei Frauen und 67 Jahre bei Männern.

Zwischen 2003 und 2004 betrug das mittlere Neuerkrankungsalter in Deutschland für Frauen 75 Jahre und für Männer 69 Jahre. Pro Jahr erkrankten in Deutschland ca. 36.000 Frauen und mehr als 37.000 Männer neu.<sup>1</sup> Das etwas niedrigere Durchschnittsalter für Frauen und die abweichende Geschlechtsverteilung in unserer Studie ist mit der relativ niedrigen Fallzahl im Vergleich zu den hohen Zahlen des RKI zu begründen. Eine andere Datenlage findet sich hingegen in Asien. Hier zeigt sich, exemplarisch für Malaysia, ein niedrigeres mittleres Patientenalter mit 55,7 Jahren und eine häufigere Erkrankung von Frauen (54,4%).<sup>26</sup>

Das Rektumkarzinom ist eine Erkrankung des älteren- bzw. des alten Menschen. Folglich ist es wichtig, dass Screeningmaßnahmen vor Erreichen des Altersdurchschnittes (Frauen: 75 Lebensjahre, Männer: 69 Lebensjahre) flächendeckend etabliert werden, um potentielle maligne Entartungen frühestmöglich zu detektieren, wie es schon heute laut Leitlinien empfohlen wird.<sup>28</sup>

Auffallend ist die signifikant verkürzte 5-JÜR von Patienten  $\geq 75$  Jahren ( $p = 0,0038$ ), wie sie auch in Arbeiten von Paksoy et al. und Falch et al. beschrieben wurde.<sup>45,46</sup> In dieser Altersgruppe findet sich zwar eine höhere Rate an Co-Morbiditäten, jedoch sollte auch diesen Patienten eine kurative Operation nach entsprechender Risikoabschätzung nicht vorenthalten werden, wie Falch et al. postulierten.<sup>45</sup> Eine solche Risikoabschätzung sollte mit zunehmendem Alter immer strenger erfolgen, da man dem „natürlichen Tod“ näher kommt und der potentielle Erfolg der Lebenszeitverlängerung kritisch in Relation zur Entwicklung der Lebensqualität gesehen werden muss. Es bietet sich an das biologische Alter als Grundlage für eine Therapieplanung zu Grunde zu legen, jedoch gibt es für dessen Bestimmung keine harten Parameter und wäre somit ein subjektiver Einflussfaktor.

Unsere relativ niedrige Patientenzahl erklärt sich dadurch, dass nur primär in der Universitätsklinik Düsseldorf operierte Patienten berücksichtigt wurden. Da die Rektumchirurgie heutzutage relativ flächendeckend etabliert ist, finden sich im Patientenkollektiv der Uniklinik vermehrt Patienten mit multiplen Risikofaktoren, die in periphe-

ren Kliniken eher nicht operiert werden. Dieses vorselektierte Patientengut gilt es bei der Betrachtung der Komplikationen zu berücksichtigen.

## **V.2. Präoperative Diagnostik**

### **V.2.1. Einfluss des initialen Hb-Wertes**

Die multivariate Analyse zeigte einen tendenziellen Zusammenhang zwischen dem initialen **Hb**-Wert und der 5-JÜR ( $p = 0,064$ ), in der univariaten Analyse sogar einen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,005$ ). Dies zeigt sich auch in der Literatur.<sup>47</sup> Des Weiteren bestand ein signifikanter Zusammenhang zum UICC-Stadium ( $p = 0,004$ ), wie auch von Stapley et al. beschrieben.<sup>47</sup>

Eine lange Tumorprogression bis zur Detektion und Operation geht mit einem steigenden UICC-Stadium einher. Fortgeschrittenere Tumore neigen vermehrt zu Blutungen. Dieser kontinuierliche Blutverlust führt zu einer Blutungsanämie, die als präoperativer Risikofaktor anzusehen ist und mit einer verminderten 5-JÜR einhergeht.

Ob ein präoperativer Anämieausgleich zu einem verbesserten Outcome führt, ist bislang umstritten. Eine Anhebung des präoperativen Hämoglobinwertes mit EKs wäre wahrscheinlich mit einer erhöhten postoperativen Mortalität verbunden. Dies berichten Jagoditsch et al. zumindest über intraoperativ gegebene EKs.<sup>48</sup> Eine andere Möglichkeit den präoperativen Hämoglobinwert zu erhöhen, wäre die präoperative i.v. Gabe von Eisen. In einer Studie von Edwards et al. konnte jedoch kein Unterschied zwischen präoperativer Eisen- oder Placebogabe und einer Einsparung an EKs festgestellt werden.<sup>49</sup> Zusätzlich nachteilig ist eine Latenz von mind. 14 Tagen zwischen Eisengabe und OP, die in dieser Studie angestrebt wurde.

### **V.2.2. Spezifität von Tumormarkern**

Für den Tumormarker **CEA** fanden sich sowohl in der multi- als auch univariaten Analyse hochsignifikante Zusammenhänge zur 5-JÜR ( $p < 0,0001$ ). Patienten, deren CEA-Wert oberhalb des Grenzwertes lag, hatten ein 7,14fach erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu denen unterhalb des Grenzwertes. Es zeigte sich ebenfalls ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen CEA und UICC-Stadium ( $p < 0,0001$ ), wie auch von Wolmark et al. beschrieben.<sup>50</sup>

Jedoch ist zu beachten, dass sich erhöhte CEA-Werte sowohl bei anderen malignen Tumoren wie Magen-, Pankreas- oder Mamma-Ca finden, als auch bei tumorfreien Patienten. Falsch hohe Werte treten beispielsweise bei Rauchern auf. Die Sensitivität des CEA wird mit 70-80% angegeben, da nicht alle Tumore CEA exprimieren.<sup>51,52</sup> Folglich ist dieser Wert für ein Screening nicht ausreichend genau. Er sollte jedoch bei allen Patienten im Rahmen des klinischen Stagings bestimmt werden, um als Ausgangswert für das klinische follow-up zu dienen. Für die Tumornachsorge ist der CEA-Wert nämlich von Relevanz. Bei Patienten mit postoperativ wieder ansteigendem CEA sollte eine ausführliche Rezidivdiagnostik betrieben werden, um ein solches frühestmöglich zu diagnostizieren.<sup>53,54,55</sup> Ein postoperativ normaler CEA-Wert schließt ein Rezidiv jedoch nicht aus.<sup>55</sup> Fraglich ist bisher die Aussagekraft eines postoperativ ansteigenden CEA-Wertes bei präoperativ normwertigem CEA.

Patienten mit einem initial hohen CEA-Wert haben eine geringere 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit als solche mit einem niedrigen CEA-Wert, wie auch andere Studien zeigten.<sup>55,56</sup>

Der Tumormarker **Ca 19-9** zeigte in der multi- ( $p = 0,04$ ) und univariaten Analyse ( $p = 0,0009$ ) eine signifikante Beziehung zur 5-JÜR. Der Zusammenhang zum UICC-Stadium stellte sich als hochsignifikant dar ( $p < 0,0001$ ). Auch die Werte von CEA und Ca 19-9 korrelierten hochsignifikant miteinander ( $p < 0,0001$ ).

Das Ca 19-9 ist ebenfalls ein unspezifischer Tumormarker, der sowohl bei anderen Tumorentitäten wie Pankreas-Ca, Gallengangs-Ca oder Magen-Ca erhöht sein kann, aber auch bei nichtmalignen Erkrankungen wie bspw. Lebererkrankungen. Folglich sollte auch das Ca 19-9 nicht als Screeningparameter verwendet werden, kann aber initial für eine Überlebensprognose herangezogen werden. Weiter kann es im postoperativen follow-up frühzeitig auf ein Rezidiv hinweisen.<sup>57</sup> Untersuchungen zeigten, dass die Überlebensprognose signifikant niedriger ist wenn beide Tumormarker zusammen positiv sind als wenn nur einer der beiden Marker positiv ist.<sup>58</sup> Werden beide Tumormarker exprimiert, so ist diese Kombination als unabhängiger Risikofaktor anzusehen.<sup>59</sup>

Betrachtet man ausschließlich einen Tumormarker, so ist in unserer Untersuchung das CEA aussagekräftiger als das Ca 19-9. Dies zeigt sich ebenfalls in der Studie

von Gasser et al., in der das CEA als signifikant besser in der Überlebensabschätzung beschrieben wird.<sup>60</sup>

Zusammenfassend ist die Bestimmung beider Tumormarker während des Stagings standardmäßig zu empfehlen, um eine mögliche Überlebensprognose treffen zu können, vor allem aber um bei einem postoperativen Wiederanstieg der Werte einen guten Indikator für das Auftreten eines Rezidives zu haben.

### V.3. Operative Intervention: DK- oder SPK-Anlage

Zur Harnableitung bei der Operation des Rektumkarzinoms gibt es keine Leitlinienempfehlung, weshalb von Klinik zu Klinik unterschiedlich verfahren wird.

Patienten mit einem DK entwickelten häufiger Harnwegsinfektionen als solche mit einem SPK. Dies zeigt auch eine Auswertung der Literatur. In Tab. 11 sind neben Rektumkarzinomoperationen auch andere abdominalchirurgische Eingriffe berücksichtigt worden. Des Weiteren zeigte eine Cochrane-Analyse von Niël-Weise et al. und eine Meta-Analyse von McPhail et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen DK und Harnwegsinfektionen (HWI).<sup>61,62</sup>

	n Pat.	n SPK	SPK-HWI (%)	n DK	DK-HWI (%)
<b>Nestler et al.</b>	208	76	2,6	132	3,8
<b>Botsios et al.<sup>63</sup></b>	173	85	7,1	88	26,1
<b>Ratnaval et al.<sup>64</sup></b>	50	24	4,2	26	11,5
<b>Sethia et al.<sup>65</sup></b>	66	32	6,3	34	47,1

Tabelle 11: Literaturvergleich: Art der Harnableitung und HWI

Dass HWI ernstzunehmende Komplikationen sind, zeigten bereits Platt et al. anhand signifikant erhöhter Morbiditäten.<sup>66</sup> In der DK-Gruppe finden sich im absoluten Vergleich auch häufiger Komplikationen und eine längere Liegedauer.

Die genannten Studien zeigten außerdem, dass Patienten einen SPK besser tolerierten als einen DK.

Betrachtet man die Patienten, die bei initialem DK postoperativ einen SPK erhalten haben, so könnte man dieser Gruppe eine unangenehme Intervention ersparen, wenn ein SPK schon intraoperativ angelegt worden wäre.

In Anbetracht unserer Daten und der Literatur ist eine SPK-Anlage zu empfehlen, wie sie seit diesen Ergebnissen in unserer Klinik auch regelmäßig zur Anwendung kommt.

#### **V.4. Postoperative Parameter und postoperative Mortalität**

##### **V.4.1. Peri- und postoperative Mortalität**

Die 30-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit in dem untersuchten Kollektiv betrug 92,4% und entsprach einer perioperativen 30-Tage-Mortalität von 7,6%. Nach 5 Jahren betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit für das gesamte Patientengut 45,2%.

Angaben zur perioperativen Mortalität schwanken. So berichteten Lippert et al. von 7,1% Mortalität, Davila et al. von 3,9% und Riedel et al. von 3,4% bei elektiven Eingriffen bzw. 11,6% bei Notfalloperationen.<sup>67,68,69</sup>

Das hier untersuchte Patientenkollektiv wies sowohl Elektiv- als auch Notfalleingriffe auf, deren Dringlichkeit jedoch nicht im Einzelnen berücksichtigt wurde. Wie schon zuvor beschrieben finden sich besonders in einer Universitätsklinik Patienten zu Operationen ein, die aufgrund ihrer Komorbidität in anderen Einrichtungen nicht behandelt werden. (Dazu passten Todesursachen wie Tod im septischen Schock oder Herz-Kreislauf-Versagen.)

Die 5-JÜR geben Andreoni et al. mit 71% (n = 406 Rektumkarzinome) an, Staib et al. mit 50,4% (n = 1099 Rektumkarzinome) und das RKI mit ca. 60% an.<sup>70,71,1</sup>

Auch hier fallen unsere Überlebensdaten schlechter aus. Ein möglicher Erklärungsansatz sind zensierte Patienten in unserer Studie, die wahrscheinlich noch leben aber nicht mehr in die Universitätsklinik zur Nachsorge kommen. Weiter ist festzustellen, dass einige Patienten bis vor einem Monat operiert wurden und somit viele Patienten mit sehr geringen bisherigen Überlebenszeiten zur gesamten 5-JÜR beitragen. Folglich ist die 5-JÜR für das Gesamtkollektiv als falsch-niedrig anzusehen.

##### **V.4.2. Krankenhausverweildauer**

Die mittlere Krankenhausverweildauer unseres Patientengutes betrug 24,6 Tage pro Patient. Zwischen der Liegezeit und der Überlebenswahrscheinlichkeit bestand ein signifikanter Zusammenhang. Der größte Überlebenszeitunterschied war zwischen < 12 Tagen und ≥12 Tagen zu ermitteln. Die mediane Verweildauer betrug 14 Tage.

Der Krankenhausaufenthalt von Patienten mit Komplikationen dauerte im Mittel 36,7 Tage (SD: 54,8d), der von Patienten ohne Komplikationen 19,3 Tage (SD: 36,9d)

In einer Untersuchung von Leung et al. wurde eine mediane Liegezeit von 8 Tagen beschrieben.<sup>72</sup> Anders als in unserer Studie schlossen Leung et al. Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt von > 100 Tagen aus. In dieser Studie waren nur die Variablen koronare Herzkrankheit und postoperative Komplikationen ursächlich für einen signifikant verlängerten Krankenhausaufenthalt verantwortlich. Weil wir koronare Gefäßerkrankungen nicht mit erfassten, können wir diesbezüglich keine Aussage machen. Diese Frage sollte jedoch in neuen Untersuchungen kritisch überprüft werden. Postoperative Komplikationen erweisen sich auch in unserer Studie als signifikanten ( $p < 0,001$ ) Einflussfaktor für eine signifikant längere Krankenhausverweildauer.

Lange Krankenhausaufenthalte bedeuten eine finanzielle Mehrbelastung für das Krankenhaus. Längere Liegezeiten und Komplikationen stellen eine zusätzliche psychische und physische Belastung für Patienten dar. Deshalb sollte auf eine Reduktion von postoperativen Komplikationen besonders Wert gelegt werden und Patienten frühstmöglich entlassen oder weiterverlegt werden.

#### **V.4.3. Tumorcharakteristika, Sicherheitsabstand und Residualtumorstatus**

In unserem Patientenkollektiv wurde ein **UICC-Stadium** I bei 30,3%, II bei 21,2%, III bei 25,5% und IV bei 18,3% aller Patienten detektiert. Nach den UICC-Kriterien konnten zehn Patienten nicht eingeteilt werden (UICC 0). Diese Patienten wurden bei initialem T1-Stadium erst endoskopisch reseziert und wegen einer fraglichen R1-Situation einer Rektumresektion zugeführt, in der kein Tumorgewebe nachweisbar war. Das UICC-Stadium erwies sich in der multivariaten Überlebensanalyse als signifikanter Parameter ( $p = 0,009$ ).

Ähnliche Ergebnisse wiesen auch die folgenden Studien auf. Andreoni et al.<sup>70</sup> fanden ein UICC-Stadium I bei 23,9%, II bei 24,4%, III bei 33,5%, IV bei 13,1% aller Patienten und 5,2% waren unbestimmt (von den Autoren nicht näher definiert). Das Kollektiv von Staib et al.<sup>71</sup> wies ein UICC-Stadium I bei 23,6%, II bei 24,5%, III bei 19,6%, IV bei 17,8% der Patienten auf, wobei 14,5% unbestimmt waren (wenn T, N und / oder M nicht bestimmt wurden).

Nach wie vor ist das UICC-Stadium einer der wichtigsten Parameter sowohl beim Staging des Rektumkarzinoms, als auch für die Überlebenszeitprognoseabschätzung und für Studienvergleiche. Es stellt einen herausragenden Entscheidungswert für die Therapieplanung dar. In Anbetracht der signifikanten Langzeitüberlebensunterschiede sollten Tumore in frühestmöglichem Stadium diagnostiziert und therapiert werden.

In unserem Kollektiv betrug der **Sicherheitsabstand** im Mittel 2,7 cm (SD: 2,6 cm). Der größte Überlebenszeitunterschied bestand zwischen einem Sicherheitsabstand größer bzw. kleiner 1 cm. Low- und High-Grade Tumorpatienten wiesen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Sicherheitsabstandes auf.

Die Leitlinien zum kolorektalen Karzinom empfehlen bei Low-Grade-Tumoren einen Sicherheitsabstand von 2 cm und für High-Grade-Tumore einen Sicherheitsabstand größer 2 cm.<sup>28</sup> Die intraoperative Abschätzung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes ist schwierig. Speziell im distalen Rektum ist bei angestrebtem Sphinktererhalt der Sicherheitsabstand so gering zu wählen, dass ein Kontinenterhalt möglich wird, onkologische Grundsätze aber nicht verletzt werden. Auch eine histopathologische Schnellschnittuntersuchung ist bei dieser Frage nur begrenzt hilfreich, da lediglich die Resektionsgrenzen beurteilt werden. Eine Methode zur korrekten intraoperativen Sicherheitsabstandbestimmung sollte entwickelt werden, wie es auch Park et al. fordern.<sup>73</sup> Weiter muss diskutiert werden, ob für Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhielten, die gleichen Sicherheitsabstände gelten. Dazu fehlen bislang Studien, so dass hier noch Einzelfallentscheidungen nötig sind.

Von den 192 Patienten mit erfasstem **Residualtumorstatus** hatten 92,2% eine R0- und 7,8% eine R1-Situation. Eine R2-Situation gab es nicht.

In der Untersuchung von Staib et al.<sup>71</sup> fanden sich 52,7% R0-, 19,6% R1- und 22,1% R2- Resektionen. Andreoni et al.<sup>70</sup> hatten 84,7% R0-Situationen, 13,1% R1- und R2-Situationen und bei 2,2% der Patienten keine Resektion.

Im Vergleich zu den anderen Studien war ein positiver R-Status in unserem Kollektiv durchweg seltener. Dies kann sicherlich auf ein regelmäßiges Abwarten der Schnellschnittergebnisse der Absetzungsränder zurückgeführt werden. Die gewissenhafte Berücksichtigung der Schnellschnitte führt zwar zu längeren Operationszeiten, trägt aber zu einem objektiv besseren Operationsoutcome bei und sollte deshalb regelhaft

zur Anwendung kommen. So könnten für den Patienten belastende Folgeoperationen vermieden werden, die wiederum mit erhöhten Kosten einhergingen.

#### V.4.4. Postoperative Morbidität und Komplikationen

Postoperative **Komplikationen** entwickelten 63 Patienten (30,2%). Eine operative Therapie war jedoch nur in 25 (12,0%) Fällen indiziert. Die Komplikationen unseres Patientenkollektives im Vergleich zu zwei weiteren Untersuchungen sind in Tab. 12 dargestellt.

	<b>Nestler et al.</b>	<b>Andreoni et al.<sup>70</sup></b>	<b>Staib et al.<sup>71</sup></b>
<b>Komplikationen gesamt</b>	30,2	37,2	20,5
<b>Wundheilungsstörung</b>	10,6	20,0	k. A.
<b>Anastomoseninsuffizienz</b>	8,2	10,4	1,9
<b>Harnwegsinfektion</b>	3,4	3,7	4,9
<b>Fistel</b>	3,4	k. A.	0,1
<b>Blutung</b>	2,9	0,5	k. A.
<b>Ileus</b>	2,4	0,5	1,2
<b>neurogene Blasenentleerungsstörung</b>	1,9	k. A.	k. A.

Tabelle 12: Komplikationen im Literaturvergleich (relative Angaben)

Kritisch ist anzumerken, dass die Komplikationsdefinitionen der anderen Studien möglicherweise differieren. In den zitierten Studien findet sich keine Definition der jeweiligen Komplikationen. Dies sollte bei einem direkten Vergleich der Daten berücksichtigt werden.

Neun der 22 Patienten (40,9%) mit **Wundheilungsstörungen** erhielten eine neoadjuvante Therapie, welche prädisponierend auf die Entstehung einer Wundheilungsstörung wirkt. Dies zeigte sich auch in Studien, in denen die Auswirkung neoadjuvanter Radiatio auf die Wundheilung untersucht wurde.<sup>74,75</sup> Valenti et al. konnten jedoch keine Unterschiede bzgl. postoperativer Komplikationen zwischen einer Gruppe ohne neoadjuvanter Therapie und einer anderen Gruppe mit neoadjuvanter Radiochemotherapie feststellen.<sup>76</sup>

In Anbetracht unserer Daten und der zitierten Studien ist davon auszugehen, dass eine neoadjuvante Therapie, speziell eine Radiatio, zu vermehrten Wundheilungsstörungen führt. Dies ist wahrscheinlich mit einem durch Bestrahlung negativ veränderten Operationssitus zu begründen, der den operativen Eingriff anspruchsvoller macht. Des Weiteren sind die strukturellen Veränderungen, speziell die verminderte Vaskularisation des Bestrahlungsgebietes, als ursächlich für eine schlechtere Perfusion des Wundgebietes mit einer Tendenz zu Wundheilungsstörungen anzusehen.

Um Wundheilungsstörungen in Zukunft weiter zu reduzieren empfiehlt es sich vor dem Hautschnitt eine prophylaktische Antibiose zu verabreichen, so dass beim Hautschnitt eine ausreichend hohe Wirkstoffkonzentration vorhanden ist. Die Zeit zwischen Antibiotikagabe und Hautschnitt wird in verschiedenen Studien mit einer halben bis zwei Stunden angegeben.<sup>77,78</sup> Außerdem konnten Zelenitsky et al. nachweisen, dass eine ausreichend hohe Antibiotikakonzentration beim Wundverschluss ebenfalls Wundheilungsstörungen signifikant reduziert.<sup>79</sup> Ein Cochrane-Review zeigte signifikant verminderte Wundheilungsstörungen bei einer Kombination von oraler und intravenöser Antibiose mit einem Wirkspektrum gegen aerobe und anaerobe Bakterien.<sup>80</sup>

Beldi et al. stellten dar, dass es zu signifikant gehäuften operationsbedingten Infektionen (SSIs) kommt, wenn eine Operation länger als 3 Stunden dauert, aseptische Maßnahmen nicht konsequent umgesetzt werden, eine intestinale Anastomose angelegt wird oder der BMI des Patienten  $>30 \text{ kg/m}^2$  beträgt.<sup>81</sup>

Des Weiteren konnten Nakamura et al. in einer Studie zeigen, dass die laparoskopische Rektumresektion im Vergleich zur offenen Resektion mit signifikant niedrigeren Wundinfektionsraten einhergeht.<sup>82</sup>

Es ist anzunehmen, dass lange Ischämiezeiten der Wundränder ebenfalls zu vermehrten Wundheilungsstörungen führen. Hierzu gibt es jedoch keine eigene Datenerhebung oder Literaturbelege.

Die Gabe von Fremdblut stellt einen anderen Risikofaktor für das Auftreten von Wundinfektionen dar. Dies wird im Abschnitt der Anastomoseninsuffizienzen weiter behandelt.

**Fisteln** stellen eine für den Patienten sehr unangenehme und schwierig zu therapierende Komplikation dar. In unserem Kollektiv kam es zu sieben Fisteln, aufgeteilt auf zwei Rektovesikale, zwei Rektovaginale, zwei Rektouretrale und einem fuchsbauartigen Fistelgang in der Bauchdecke.

In der Literatur zeigte sich bei rektourethralen, -vesikalen und -vaginalem Fisteln der Einsatz einer M. gracilis-Transposition zum Fistelverschluss in verschiedenen Studien als erfolgreiche Therapieoption, die mit einer niedrigen Morbidität einhergeht.<sup>83,84,85</sup>

Bei sechs Patienten (2,9%) kam es zu revisionsbedürftigen **Nachblutungen**. Eine vergleichbare Nachblutungsrate wiesen auch Valenti et al. mit 3,9% nach.<sup>76</sup>

Trotz intensiver Blutstillung kann es, wie bei jeder Operation, zu postoperativen Blutungen kommen. Deshalb ist eine besondere Beobachtung der einliegenden Drainagen und des Hb-Wertes bis mind. einen Tag nach OP nötig, um eine eventuelle Blutung frühestmöglich zu erkennen und behandeln zu können.

In unserer Studie trat in 2,4% der Fälle ein **Ileus** auf. Im absoluten Vergleich ist unsere Ileusrate mit denen der Studien von Staib et al. (1,2%) und Andreoni et al. (0,5%) (s. Tabelle 12) vergleichbar.<sup>70,71</sup> Aus den Zitierten Studien war nicht zu ersehen, ob ausschließlich operativ therapierte Ileien aufgeführt wurden, oder auch konservativ behandelte, wie in unserer Studie.

Generell ist auf große Sorgfalt beim Bauchdeckenverschluss hinzuweisen, damit es nicht zu Darmtorsionen, Ab- oder Einklemmungen bspw. im Omentum majus kommt.

**Neurogene Blasenentleerungsstörungen** wurden bei vier Patienten (1,9%) beobachtet. Jeweils zwei wurden mit einem DK und zwei mit einem SPK versorgt. Junginger et al. entließen 10,7% ihrer Patienten mit einem Urinkatheter aus dem Krankenhaus.<sup>86</sup> Offensichtlich macht sich hier das gewissenhaft nervschonende Vorgehen bemerkbar, wie es regelhaft in unserer Klinik zur Anwendung kommt .

Die Ursache der neurogenen Blasenentleerungsstörung nach Rektumkarzinomoperationen, findet sich in einer Schädigung des Plexus pelvicus im kleinen Becken mit der Folge einer deafferenzierung der Blase. Es resultiert eine Überlaufblase. Bestehen hohe intravesikale Drücke, so kann es zu einer Harnstauungsniere kommen.

Ziel sollte eine sorgfältige Präparation im kleinen Becken sein, um die autonomen Nerven zu schonen. Dies führt zu einer signifikanten Reduktion von Nervenschädigungen, speziell des Plexus hypogastricus superius et inferius und des N. hypogastricus, wie Junginger et al. zeigten.<sup>86</sup> Sie verglichen Patienten, bei denen alle Nerven, einige Nerven oder keine Nerven identifiziert und geschont wurden. Es zeigte sich, dass durch Nervidentifikation und Nerverhalt eine Blasenfunktionsstörung vermieden werden konnte. Eine dauerhafte Kathethertherapie senkt die Lebensqualität der Patienten zweifellos und sollte bestmöglich vermieden werden.

Eine **Anastomoseninsuffizienz** wurde im Median nach 7 Tagen diagnostiziert. Das gleiche Ergebnis wies das Kollektiv von Khan et al. auf.<sup>87</sup> In der Studie von Alves et al. wurde eine Anastomoseninsuffizienz im Median nach 8 Tagen festgestellt.<sup>88</sup>

In der Anastomoseninsuffizienzgruppe (18,8%) wurden fast doppelt so viele handgenähte Anastomosen angelegt wie in der Kontrollgruppe (10,0%). Auch neoadjuvant wurden mehr Patienten in der Gruppe mit Anastomoseninsuffizienzen (18,1%) vorbehandelt als in der Kontrollgruppe (12,1%). Hinsichtlich der UICC-Stadien zeigten sich Unterschiede vor allem in den Stadien I und IV. So wurde das Stadium I in der Kontrollgruppe (32,1%) fast dreimal so häufig gefunden als in der Insuffizienzgruppe (13,3%). Das Stadium IV wurde in der Gruppe mit Anastomoseninsuffizienzen mehr als doppelt so häufig gefunden als in der Kontrollgruppe. Es waren in der Insuffizienzgruppe zu 75,0% Männer betroffen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 60,0%. In der Insuffizienzgruppe wurde bei 52,9% der Patienten ein protektives Stoma initial vorgeschaltet, in der Kontrollgruppe geschah dies bei 58,3% der Patienten. EKs erhielten in der Gruppe mit Anastomoseninsuffizienzen 52,9%, in der Kontrollgruppe

34,5%. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen bzgl. der Verteilung nach Rektumdritteln waren nur minimal (s. Tabelle 10).

In verschiedenen Studien zeigte sich die Rate der Anastomoseninsuffizienz zwischen 2,8% und 19,2%.<sup>89,90,91,92,93,94,95,96,97</sup> Unsere Gesamtinsuffizienzrate liegt mit 8% im unteren Mittelfeld, die operativ behandelten Insuffizienzen sind mit 2,9% sehr niedrig. Bei den zitierten Studien ist jedoch zu beachten, dass einige nur die Insuffizienzen aufführten, die operativ therapiert wurden und andere alle Insuffizienzen. So ist auch die große Differenz der Anastomoseninsuffizienz in der Literatur zu verstehen. Hier zeigt sich das von Eriksen et al. beschriebene Problem einer fehlenden Definition der Anastomoseninsuffizienz.<sup>91</sup> Bruce et al. fanden 29 verschiedene Definitionen in 49 unterschiedlichen Studien für die Anastomoseninsuffizienz im unteren Gastrointestinaltrakt.<sup>98</sup> Es fanden sich Definitionen mit folgenden Einschlusskriterien:

- ausschließlich klinisches Bild (pelviner Abszess, Stuhl, Eiter oder Luft in der Drainage, Sepsis, Peritonitis, etc.)<sup>89,91</sup>
- klinisches Bild und die anschließende Diagnosesicherung im CT<sup>95</sup>
- klinisches Bild und die anschließende Diagnosesicherung durch Bildgebung, Sigmoidoskopie oder Laparotomie<sup>94,99,101</sup>
- klinisches Bild und eine medizinische Intervention (operativ, radiologisch oder konservativ medizinisch)<sup>88</sup>
- erneute OP<sup>99</sup>
- Unterteilungen in „minor-“ (Therapie durch rektoskopische Lavage oder CT-gesteuerter Punktion) und „major-Insuffizienzen“ (Ileostomaanlage oder Anastomosenrevision)<sup>92</sup>

Unsere Definition der Anastomoseninsuffizienz basiert ebenfalls auf dem klinischen Bild (pelviner Abszess, Stuhl, Eiter oder Luft in der Drainage, Sepsis, Peritonitis, etc.). Weiter unterteilen wir diese Patienten in solche, die eine operative Therapie benötigten und solche, die konservativ versorgt wurden.

Studien von Branagan et al. und Petersen et al. beschrieben einen signifikanten Zusammenhang zwischen Anastomoseninsuffizienzen und dem Auftreten von Lokalrezidiven.<sup>100,101</sup> Dies deckt sich nicht mit unseren Erkenntnissen, da wir bei Insuffizienzpatienten kein Lokalrezidiv beobachteten, was auch Lee et al. beschrieben.<sup>102</sup>

Eine neoadjuvante Radiatio wird in der Studie von Lee et al. und Matthiessen et al. als signifikanter Risikofaktor für Anastomoseninsuffizienzen beschrieben.<sup>94,102</sup> Auch in unserem Kollektiv zeigte sich, dass neoadjuvant vorbehandelte Patienten häufiger Insuffizienzen entwickelten.

Verschiedene Studien sehen das männliche Geschlecht als Risikofaktor für Anastomoseninsuffizienzen an.<sup>89,90,102,103</sup> In unserem Kollektiv waren ebenfalls relativ mehr Männer in der Insuffizienzgruppe (75%) als in der Kontrollgruppe (60%). Vergleicht man die Geschlechter der Insuffizienzpatienten, so sind mit 9,4% doppelt so viele Männer betroffen wie Frauen mit 4,9%. Eine mögliche Erklärung ist das für den Mann typische anatomisch engere und tiefere Becken, was einen weniger übersichtlichen Situs bedingt.

Es zeigte sich weiter, dass in der Anastomoseninsuffizienzgruppe (18,8%) mehr Anastomosen mit der Hand genäht wurden als in der Kontrollgruppe (10,0%). Verschiedene Studien belegen unser Ergebnis, dass höhere Insuffizienzraten nach handgenähter Anastomose auftreten.<sup>104,105</sup> Folglich sollten Anastomosen, wenn möglich, mit einem Stapler angelegt werden, was in der Durchführung zusätzlich weniger Zeit beansprucht.

Die Erfahrung des Operateurs in der Chirurgie des Rektumkarzinoms, welche sich in hohen Fallzahlen widerspiegelt, wird in einer Studie von Billingsley et al. als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von interventionsbedürftigen Komplikationen angesehen. Solche erfahrenen Chirurgen fanden sich speziell an Kliniken mit einer hohen Fallzahl von Rektumkarzinomoperationen.<sup>106</sup> Des Weiteren waren diese Chirurgen im Mittel älter als 40 Jahre. Das Alter wurde in Zusammenhang mit dem Erwerb der entsprechenden Erfahrung gesetzt. Harmon et al. konnten einen Zusammenhang zwischen hohen chirurgspezifischen Operationszahlen und niedriger Frühsterblichkeit, Krankenhausverweildauer und entstehenden Kosten aufzeigen.<sup>107</sup> Auch Schrag et al. berichteten von einer höheren 2-Jahres-Überlebensrate bei Patienten, die von einem Chirurg mit hohen Fallzahlen für Rektumkarzinomoperationen operiert wurden.<sup>108</sup> In unserer Studie wurden die Operateure nicht erfasst, so dass eine Aussage über die Erfahrung des Operateurs und ein Zusammenhang zu Komplikationen nicht überprüft werden konnte.

Anders als in verschiedenen anderen Studien gezeigt wurde, erwies sich in unserer Untersuchung ein protektives Stoma nicht als präventiver Faktor zur Vermeidung von

Anastomoseninsuffizienzen.<sup>95,96,109,110</sup> Dies verwundert, da das protektive Stoma eine belastungsfreie Ausheilung der Anastomose sicherstellen soll. Lediglich eine Studie von Matthiessen et al. zeigte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss von protektiven Stomata auf die Vermeidung von Anastomoseninsuffizienzen.<sup>94</sup> Entsprechend dieser eindeutigen Studienlage gibt es eine Leitlinienempfehlung zur Anlage eines protektiven Stomas.<sup>111</sup>

Deutlich mehr Patienten in der Insuffizienzgruppe erhielten EKs im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies zeigten auch die Studien von Yeh et al. sowie von Tartter die Bluttransfusionen als unabhängigen Risikofaktor für Anastomoseninsuffizienzen und Wundinfektionen identifizierten.<sup>97,112</sup> Die retrospektive Studie von Carson et al. sieht eine bakterielle Infektion durch Fremdbluttransfusion als Ursache an.<sup>113</sup> Heiss et al. weisen in ihrer Studie auf die stärkeren immunologischen Reaktionen nach allogener Transfusion hin, als sie nach Eigenblutgabe auftreten.<sup>114</sup>

Die Erkenntnisse aus dem Abschnitt Wundheilungsstörungen lassen sich selbstverständlich auch auf die Anastomoseninsuffizienz übertragen, die eine spezielle Form der Wundheilungsstörung darstellt.

Ein **Lokalrezidiv** trat bei 6,7% aller Patienten in einem Zeitraum zwischen 7 und 39 Monaten nach Operation auf. Von diesen Patienten erhielten 14,3% eine neoadjuvante- und 50% eine adjuvante Therapie. **Intervallmetastasen** wurden bei 7,7% aller Patienten in einem Zeitraum zwischen 5 und 26 Monaten postoperativ entdeckt.

Patienten mit Intervallmetastasen entwickelten signifikant häufig auch Lokalrezidive ( $p < 0,0001$ ).

Sowohl die Lokalrezidivraten als auch die im postoperativen Intervall gefundenen Metastasen sind in Tab. 13 im Literaturvergleich abgebildet.

	Nestler et al.	Andreoni et al. <sup>70</sup>	Staib et al. <sup>71</sup>
<b>Lokalrezidiv</b>	6,7	10,8	3,9
<b>Intervallmetastase</b>	7,7	16,3	8,6
<b>Lokalrezidiv und Intervallmetastase</b>	-	5,8	15,7

Tabelle 13 Rezidive im Literaturvergleich (relative Angaben)

In unserer Untersuchung zeigte sich nicht die erwartete signifikant negative Beeinflussung des Langzeitüberlebens durch ein Lokalrezidiv oder durch Intervallmetastasen. In der statistischen Analyse ist jedoch die sehr niedrige Patientenzahl mit Lokalrezidiv (n = 13) und Intervallmetastasen (n = 16) zu beachten und die statistische Aussagekraft dieses Tests zurückhaltend zu bewerten. Im Vergleich mit den anderen Studien fallen unsere Ergebnisse sehr gut aus.

Da in den ersten 5 Jahren nach kurativer Therapie des Rektumkarzinoms ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive und Intervallmetastasen besteht, ist speziell in dieser Zeit eine regelmäßige leitliniengerechte Nachsorge wichtig. Sie sollte eine Anamnese, klinische Untersuchung, Abdomensonographie, CEA-Bestimmung und Koloskopie enthalten. Bei entsprechender Indikation kann zusätzlich ein CT des Abdomens oder eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax durchgeführt werden. Die Nachsorge sollte mindestens im ersten Jahr halbjährlich und danach bis zum fünften postoperativen Jahr jährlich erfolgen. Für eine höherfrequente Nachsorge ist die Studienlage nicht eindeutig. Es ist nachdrücklich zu empfehlen, bei der Entdeckung eines Lokalrezidives eine sorgfältige Diagnostik auf das Vorliegen von Intervallmetastasen zu betreiben.<sup>111</sup>

## VI. Zusammenfassung

Diese Studie umfasst 208 Patienten, die zwischen 1997 und 2008 in der Universitätsklinik Düsseldorf primär am Rektumkarzinom operiert und in der Tumordatenbank erfasst wurden. Das Patientenkollektiv setzt sich aus 38,9% Frauen und 61,1% Männern zusammen, mit einer 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 45,2%.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wird signifikant negativ vom steigenden Alter beeinflusst ( $p = 0,0038$ ). Dies zeigt sich ebenfalls bei Patienten mit erhöhten Tumormarkern. Der Marker CEA ( $p < 0,0001$ ) ist aussagekräftiger als das Ca 19-9 ( $p = 0,04$ ) und deshalb besser für eine grobe Prognoseabschätzung geeignet. Das UICC-Stadium ist ein signifikanter Parameter zur Überlebenszeitabschätzung ( $p = 0,009$ ) sowie der zentrale Faktor beim Staging und der Therapieplanung des Rektumkarzinoms. Eine weitere Prognose beeinflussende Größe ist der Residualtumorstatus ( $p = 0,0585$ ). Für Rezidive fanden wir keine signifikant verkürzte Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,918$ ). Jedoch ist hier die niedrige Fallzahl ( $n = 14$ ) für die statistische Bewertung kritisch zu berücksichtigen.

Weiter betrachteten wir die Harnableitung bei der Rektumkarzinomoperation, da es hier bislang keine Leitlinienempfehlung gibt. Ein SPK wurde bei 36,5% der Patienten verwendet, ein DK bei 63,5%. Postoperative Komplikationen traten bei 11,8% (HWI: 2,6%) der SPK-Patienten auf und bei 18,2% (HWI: 3,8%) der DK-Patienten. Vermehrte Komplikationen und HWI in der DK-Gruppe finden sich auch in der Literatur. Einige Patienten erhielten erst postoperativ einen SPK, die durch initiale SPK-Anlage hätte umgangen werden können. Weiter wird ein SPK von Patienten besser akzeptiert als ein DK. Folglich empfehlen wir die standardmäßige, intraoperative Anlage eines SPK.

Einen weiteren Untersuchungsschwerpunkt legten wir auf die postoperativen Komplikationen. Bei insgesamt 63 (30,2%) Patienten traten 68 Komplikationen auf, von denen 25 (12,0%) operativ und 43 konservativ therapiert wurden.

Zu Wundheilungsstörungen kam es bei 10,6% der Patienten, von denen 2,4% operativ therapiert wurden. Speziell eine neoadjuvante Therapie wirkt hierfür prädisponierend (40,9% aller WHS). Als präventive Maßnahmen finden sich in der Literatur hohe Antibiotikadosen bei Hautschnitt und Hautnaht, konsequente Asepsis, kurze Wundrandischämiezeiten und der Verzicht auf Fremdblut.

Eine Anastomoseninsuffizienz wurde bei 8,2% der Patienten diagnostiziert, jedoch nur in 2,9% der Fälle operativ therapiert. Risikofaktoren sind handgenähte Anastomosen, neoadjuvant therapierte Patienten, hohes UICC-Stadium, männliches Geschlecht und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten. Im Vergleich zu anderen Studien konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Anastomoseninsuffizienzen und dem Auftreten von Lokalrezidiven nachweisen und keinen präventiven Effekt von protektiven Stomata zeigen. Der Vergleich mit anderen Studien fällt schwer, da es keine einheitliche Definition der Anastomoseninsuffizienz gibt. Unsere operativ behandelten Anastomoseninsuffizienzen sind im Literaturvergleich sehr niedrig.

Zu revisionswürdigen Nachblutungen kam es bei 2,9% der Patienten und bei 1,9% zu einem operationsbedürftigen Ileus.

Die schwierig und langwierig zu behandelnde Komplikation der Fistel trat bei 3,3% der Patienten auf. Konservativ wurden 1,4% behandelt, operativ 1,9%. Risikofaktoren sind weibliches Geschlecht (71,4%) und eine neoadjuvante Therapie.

Eine neurogene Blasenentleerungsstörung wurde bei 1,9% der Patienten beobachtet. Ob wirklich alle neurogenen Blasenentleerungsstörungen dokumentiert wurden ist fraglich, da die Fallzahl sehr niedrig erscheint. Um diese die Lebensqualität reduzierende Komplikation zu minimieren, ist eine nervenschonende Präparation im kleinen Becken anzustreben.

	keine	Anastomosen insuffizienz	Fistel	WHS	Blutung (OP)	HWI	Ileus (OP)	neurogene Blasenentleerungs- störung
<b>gesamt</b>	145	17	7	22	6	7	5	4
<b>Alter</b>								
Mittel (cm)	66	68	67	63	71	73	67	48
SD (cm)	12,6	12,2	5,0	11,8	16,8	7,4	5,6	5,3
Median (cm)	67	70	67	64	79	74	64	50
<b>ab ano</b>								
Mittel (cm)	9,1	9,9	8,0	7,1	5,4	6,4	4,4	6,8
SD (cm)	5,8	5,4	4,9	4,7	2,9	3,8	4,8	3,2
Median (cm)	9,0	10,0	7,0	6,0	5,0	5,0	3,0	6,5
<b>Tumorgroße</b>								
Mittel (cm)	4,4	5,3	4,5	5,3	2,8	5,0	3,8	5,7
SD (cm)	2,2	1,7	2,2	2,5	1,8	1,3	2,6	3,0
Median (cm)	4,0	5,0	5,0	5,4	3,4	5,2	3,0	4,5
<b>Sicherheitsabstand</b>								
Mittel (cm)	2,8	2,8	1,9	2,0	2,3	3,2	2,6	2,0
SD (cm)	2,7	3,2	1,5	2,1	1,9	3,0	2,1	2,6
Median (cm)	2,0	1,5	1,5	1,5	1,5	2,8	2,7	1,0
<b>EKS</b>								
gesamt	176	30	13	31	16	13	4	10
Mittel (p. P.)	1,2	1,8	1,9	1,4	2,7	1,6	0,8	2,5
SD (p. P.)	2,2	2,0	2,5	3,0	4,7	1,5	1,1	2,5
Median (p. P.)	0	2	0	0	1	2	0	2

	keine	Anastomosen insuffizienz	Fistel	WHS	Blutung (OP)	HWI	Ileus (OP)	neurogene Blasenerleerungs- störung
<b>Liegedauer</b>								
gesamt	2782	428	384	1157	143	128	197	76
Mittel (p. P.)	19,2	25,2	54,9	52,6	23,8	18,3	39,4	19,0
SD (p. P.)	36,9	9,6	47,5	85,8	13,2	6,4	30,4	12,2
Median (p. P.)	13	26	36	27	21	16	22	15
<b>UICC</b>	<i>rel. in</i>	<i>Bezug auf</i>	<i>ges. I, II...</i>					
I (abs. I rel. (%))	46	2	3	6	3	2	2	1
II (abs. I rel. (%))	30	2	1	7	1	0	3	0
III (abs. I rel. (%))	38	6	1	3	1	3	0	2
IV (abs. I rel. (%))	25	6	1	5	0	1	0	1
<b>Rektumdrittel</b>	<i>rel. in</i>	<i>Bezug auf</i>	<i>ges. dist.,</i>	<i>mitte, prox.</i>				
dist. (abs. I rel. (%))	54	6	3	11	5	4	3	2
mitte (abs. I rel. (%))	54	5	3	7	1	3	2	2
prox. (abs. I rel. (%))	33	5	1	2	0	0	0	0
<b>Geschlecht</b>	<i>rel. in</i>	<i>Bezug auf</i>	<i>ges. weib.,</i>	<i>männl.</i>				
weibl. (abs. I rel. (%))	60	4	5	9	2	3	1	2
männl. (abs. I rel. (%))	85	13	2	13	4	4	4	2
<b>Anastomose</b>	<i>rel. in</i>	<i>Bezug auf</i>	<i>ges. keine,</i>	<i>Stapler,</i>	<i>Hand</i>			
keine (abs. I rel. (%))	35	1	0	11	1	2	2	0
Stapler (abs. I rel. (%))	100	13	6	10	4	5	1	2
Hand (abs. I rel. (%))	10	3	1	1	1	0	0	2

	keine	Anastomosen insuffizienz	Fistel	WHS	Blutung (OP)	HWI	Ileus (OP)	neurogene Blasentleitungs- störung
<b>neoadjuvant</b>	rel. in	Bezug auf ges.	nein, ja					
nein (abs.   rel.(%))	128 71,9	14 7,9	4 2,2	13 7,3	5 2,8	7 3,9	4 2,2	2 1,1
ja (abs.   rel.(%))	13 43,3	3 10,0	3 10,0	9 30	1 3,3	0 0	1 3,3	2 6,7
<b>Hb (weibl.)</b>	rel. in	Bezug auf	ges. <, =, >					
< (abs.   rel.(%))	22 71,0	2 6,5	2 6,5	4 12,9	2 6,5	1 3,2	0 0	1 3,2
- (abs.   rel.(%))	37 75,5	2 4,1	3 6,1	5 10,2	0 0	2 4,1	1 2,0	1 2,0
> (abs.   rel.(%))	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
<b>Hb (männl.)</b>	rel. in	Bezug auf	ges. <, =, >					
< (abs.   rel.(%))	47 61,8	9 11,8	1 1,3	9 11,8	4 5,3	1 1,3	3 3,9	2 2,6
- (abs.   rel.(%))	37 74,0	4 8,0	1 2,0	4 8,0	0 0	3 6,0	1 2,0	0 0
> (abs.   rel.(%))	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0

Tabelle 9: Komplikationen verglichen mit möglich beeinflussenden Variablen

Es gibt mehr Komplikationen als Patienten, da es bei manchen Patienten zu mehreren Komplikationen kam. Folglich kommt es bei einigen Variablen zu summierten relativen Werten größer 100%. Die relativen Werte beziehen sich auf die Gesamtzahl der jeweils untersuchten Variablen.

## VIII. Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. W. T. Knoefel und Prof. Dr. med. C. F. Eisenberger möchte ich mich für die freundliche Überlassung des Themas bedanken.

Frau Dr. med. Feride Kröpil danke ich herzlich für die kompetente und freundschaftliche Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit. Sowohl in fachlichen als auch bei Motivationsproblemen war Sie stets eine große Hilfe.

Herrn Dr. rer. nat. D. Hafner danke ich für die wertvolle statistische Unterstützung und seine ausdauernde Geduld mit meinen Fragen, die er stets äußerst kompetent beantwortete.

Weiter möchte ich mich bei Frau Hoin für Ihre Hilfe bei der Recherche im Archiv bedanken, sowie bei Frau Brandt für die Bereitstellung der Daten aus der Krebsdatenbank.

Der größte Dank gilt meinen Eltern für Ihre liebevolle Begleitung meines Lebensweges. Sie haben mir das Studium und somit auch diese Promotion erst ermöglicht. Als Ausdruck meines tiefen Dankes widme ich Ihnen diese Arbeit.

## **IX. Publikationen**

Suprapubischer- oder transurethraler Harnblasenkatheter bei OP eines Rektumkarzinoms Nestler T, Aydin F, Matthaei H, Topp S, Eisenberger CF, Knoefel WT  
Posterpräsentation 127. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. (2010)

Rektumchirurgie beim älteren Menschen Nestler T, Kröpil F, Matthaei H, Haffner D, Alldinger I, Schauer M, Eisenberger CF, Knoefel WT  
Posterpräsentation 128. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. (2011)

## X. Literaturverzeichnis

---

- <sup>1</sup> Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin, S. 37-44
- <sup>2</sup> Tumorregister München (2007) <http://www.tumorregister-muenchen.de>
- <sup>3</sup> Knöpnadel J, Altenhofen L, Brenner G (2003) [Epidemiologic and health economic significance of colorectal cancers in Germany] *Internist (Berl)*. 44 (3), 268-74, 276-7. PMID: 12731413
- <sup>4</sup> Weitz J, Schalhorn A, Kadmon M, Eble MJ, Herfarath C (2004) Kolon und Rektumkarzinom. In: Hiddemann W, Huber H, Bertram CR (Hg.) *Die Onkologie*. Band 2, 1. Auflage Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 875-932
- <sup>5</sup> Miller AB, Howe GR, Jain M, Craib KJ, Harrison L (1983) Food items and food groups as risk factors in a case-control study of diet and colo-rectal cancer. *Int J Cancer*. 32 (2), 155-61
- <sup>6</sup> Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Trichopoulos D, Rosner BA, Speizer FE, Willett WC (1993) Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst*. 85 (11), 875-84
- <sup>7</sup> Carstensen JM, Bygren LO, Hatschek T (1990) Cancer incidence among Swedish brewery workers. *Int J Cancer*. 45 (3), 393-6
- <sup>8</sup> Liang PS, Chen TY, Giovannucci E (2009) Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 124 (10), 2406-15
- <sup>9</sup> Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC (1994) A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 331 (25), 1669-74.
- <sup>10</sup> Leppert M, Dobbs M, Scambler P, O'Connell P, Nakamura Y, Stauffer D, Woodward S, Burt R, Hughes J, Gardner E (1987) The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. *Science*. 238 (4832), 1411-3

- 
- <sup>11</sup> Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P, Lucibello FC, Murday VA, Rider SH, Scambler P (1987 Aug 13-19) Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature*. 328 (6131), 614-6
- <sup>12</sup> Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, Kane M, Earabino C, Lipford J, Lindblom A (1994) Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature*. 368 (6468), 258-61
- <sup>13</sup> Herfrath Ch, Heuschen G, Heuschen UA (1998) Die maligne Entartung im Verlauf der Colitis ulcerosa und ihre chirurgischen Implikationen. *Der Chirurg* 69: 1020-1027
- <sup>14</sup> Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO (1990) Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet*. 336 (8711), 357-9.
- <sup>15</sup> Böcker W, Denk H, Heitz PU (2004), *Pathologie*. 3. Auflage Elsevier, München
- <sup>16</sup> O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, Dickersin GR, Ewing S, Geller S, Kasimian D (1990) The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 98 (2), 371-9.
- <sup>17</sup> Jackman RJ, Mayo CW (1951) The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet*. 93 (3), 327-30
- <sup>18</sup> Cummings OW (2000) Pathology of the adenoma-carcinoma sequence: from aberrant crypt focus to invasive carcinoma. *Semin Gastrointest Dis*. 11 (4), 229-37
- <sup>19</sup> Frühmorgen P (1996), *Kolorektale Polypen und Polyposen*. Hahn EG, Riemann JF (Hg.) *Klinische Gastroenterologie*, 3. Auflage Thieme, Stuttgart New York
- <sup>20</sup> [http://old.uicc.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=14298&Itemid=714#histgrade](http://old.uicc.org/index.php?option=com_content&task=view&id=14298&Itemid=714#histgrade) (zuletzt aufgesucht am 07.07.2011)
- <sup>21</sup> Wittekind CH, Bootz F, Meyer H J (2005), *TNM. Klassifikation maligner Tumoren*. Berlin, Springer 6. Auflage
- <sup>22</sup> Hida J, Yasutomo M, Maruyama T, Fuimoto K, Uchida T, Okuno K Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 584–588

- 
- <sup>23</sup> M. E. Kreis, M. Siebeck, M. Adam, M. Gross, C. Tympner, K. Zimmermann, K. W. Jauch (2006) *Manual Gastrointestinaler Tumore*, München, W. Zuckschwerdt Verlag (S. 162-179)
- <sup>24</sup> Lange J, Mölle B, Girona J, *Chirurgische Proktologie*, erste Auflage, Springer (Heidelberg) (S. 387)
- <sup>25</sup> Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT (1999) How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol.* 94 (10), 3039-45. PMID: 10520866
- <sup>26</sup> Tan YM, Rosmawati M, Ranjeev P, Goh KL (2002) Predictive factors by multivariate analysis for colorectal cancer in Malaysian patients undergoing colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol.* 17 (3), 281-4. PMID: 11982698
- <sup>27</sup> Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, *Praxis der Viszeralchirurgie* 3. Band: *Onkologische Chirurgie*, zweite Auflage, Springer (Heidelberg) (S. 644)
- <sup>28</sup> Schmiegel W et al, S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“. *Z Gastroenterol* 2008; 46:1-73
- <sup>29</sup> <http://www.kfo179.de/de/informationen/allgemeine-informationen/hoehenlokalisation-des-rektumkarzinoms.html> (Seite am 05.08.2011 aufgesucht)
- <sup>30</sup> Heald RJ, Ryall RD Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1 (8496), 1479-82.
- <sup>31</sup> Turnbull RB Jr, Kyle K, Watson FR, Spratt J, Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates, *Ann Surg* 1967; 166:420-427
- <sup>32</sup> Heald RJ, Moran BJ, Brown G, Daniels IR, Optimal total mesorectal excision for rectal cancer is by dissection in front of Denonvilliers' fascia. *Br J Surg* 2004; 91:121-3.
- <sup>33</sup> Junginger T, Kneist W, Borschitz T, Totale Mesorektumexzision kann urogenitale Dysfunktionen vermeiden. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A 3106–3110 [Heft 46]
- <sup>34</sup> Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, Sciannoneo F, Abraha I. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD006878. PMID: 20464746

- 
- <sup>35</sup> Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96 (5): 462-72. PMID: 19358171
- <sup>36</sup> Hüser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, Friess H. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008; 248 (1): 52-60. PMID: 18580207
- <sup>37</sup> Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudełko M, Kryj M, Oledzki J, Szmaja J, Słuszniaik J, Serkies K, Kładny J, Pamucka M, Kukołowicz P Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72 (1), 15-24.
- <sup>38</sup> Biondo S, Navarro M, Marti-Rague J, Arriola E, Pares D, Del Rio C, Cambray M, Novell V. Response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: influence on long-term results. *Colorectal Dis* 2005; 7 (5): 472-9. PMID: 16108884
- <sup>39</sup> Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2335-42. PMID: 15175435
- <sup>40</sup> Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, Mazier MA, Canon JL, Georgoulas V, Peeters M, Bridgewater J, Cunningham D. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20 (11): 1842-7. PMID: 19406901
- <sup>41</sup> Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinavar FF, Purdie DM, Ashby MA, Dong W, Sugrue MM, Grothey A. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009; 14 (9): 862-70. PMID: 19726453
- <sup>42</sup> Schardey HM, Joosten U, Finke U, Schauer R, Staubach KH, Exner H, Schildberg FW Kostensenkung durch Dekontamination zur Prävention der Nahtinsuffizienz nach Gastrektomie. *Chirurg* 1997; 68:416
- <sup>43</sup> Wolf AM, Henne-Bruns D. Anastomoseninsuffizienz im Gastrointestinaltrakt. *Diag-*

---

nostik und Therapie. Chirurg 2002; 73 (4): 394-405 PMID: 12063928

<sup>44</sup> Kaplan EI , Meier P, Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958; 53: 457-481

<sup>45</sup> Paksoy M, Ipek T, Colak T, Cebeci H (1999) Influence of age on prognosis and management of patients with colorectal carcinoma. Eur J Surg. 165 (1), 55-9. PMID: 1006963

<sup>46</sup> Falch C, Kratt T, Beckert S, Kirschniak A, Zieker D, Königsrainer I, Löb S, Hartmann JT, Königsrainer A, Brücher BL (2009) Surgery of colorectal carcinoma in patients aged over 80. Onkologie. 32 (1-2), 10-6. PMID: 19209013

<sup>47</sup> Stapley S, Peters TJ, Sharp D, Hamilton W (2006) The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. Br J Cancer. 95 (10), 1321-5. PMID: 17060933

<sup>48</sup> Jagoditsch M, Pozgainer P, Klingler A, Tschmelitsch J. Impact of blood transfusions on recurrence and survival after rectal cancer surgery. Dis Colon Rectum 2006; 49 (8): 1116-30. PMID: 16779711

<sup>49</sup> Edwards TJ, Noble EJ, Durran A, Mellor N, Hosie KB. Randomized clinical trial of preoperative intravenous iron sucrose to reduce blood transfusion in anaemic patients after colorectal cancer surgery. Br J Surg 2009; 96 (10): 1122-8. PMID: 19731228

<sup>50</sup> Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry RS, Lerner H, Legault-Poisson S, Deckers PJ, Dimitrov N, Gordon PH, Jochimsen P (1984) The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. Ann Surg. 199 (4), 375-82. PMID: 6370155

<sup>51</sup> El-Awady S, Lithy R, Morshed M, Khafagy W, Abd Monem H, Waleed O, Badr S, Fekry A, El Nakeeb A, Ghazy H, El Yamany M, Metwally T, El-Arman M, Farid M. Utility of serum preoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients. Hepatogastroenterology 2009 Mar-Apr; 56 (90): 361-6. PMID: 19579599

<sup>52</sup> Marchena J, Acosta MA, Garcia-Anguiano F, Simpson H, Cruz F. Use of the preoperative levels of CEA in patients with colorectal cancer. Hepatogastroenterology

---

2003 Jul-Aug; 50 (52): 1017-20. PMID: 12845969

<sup>53</sup> Martin EW, Minton JP, Carey LC (1985) CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 202 (3), 310-7. PMID: 4037904

<sup>54</sup> Tsai HL, Chu KS, Huang YH, Su YC, Wu JY, Kuo CH, Chen CW, Wang JY (2009) Predictive factors of early relapse in UICC stage I-III colorectal cancer patients after curative resection. *J Surg Oncol.* PMID: 19757443

<sup>55</sup> Park IJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (11): 3087-93.

PMID: 19629600

<sup>56</sup> Hammarström S (1999) The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol.* 9 (2), 67-81. PMID: 10202129

<sup>57</sup> Nakayama T, Watanabe M, Teramoto T, Kitajima M (1997) CA19-9 as a predictor of recurrence in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 66 (4), 238-43. PMID: 9425326

<sup>58</sup> Chen CC, Yang SH, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Chang SC (2005) Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer? *J Surg Res.* 124 (2), 169-74. PMID: 15820244

<sup>59</sup> Nozoe T, Rikimaru T, Mori E, Okuyama T, Takahashi I (2006) Increase in both CEA and CA19-9 in sera is an independent prognostic indicator in colorectal carcinoma. *J Surg Oncol.* 94 (2), 132-7. PMID: 16847905

<sup>60</sup> Gasser M, Gerstlauer C, Grimm M, Bueter M, Lebedeva T, Lutz J, Maeder U, Ribas C, Ribas C, Nichiporuk E, Thalheimer A, Heemann U, Thiede A, Meyer D, Waaga-Gasser AM (2007) Comparative analysis of predictive biomarkers for therapeutic strategies in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 14 (4), 1272-84. PMID: 17211733

<sup>61</sup> Niël-Weise BS, van den Broek PJ (2005) Urinary catheter policies for short-term bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* (3), CD004203. PMID: 16034924

- 
- <sup>62</sup> McPhail MJ, Abu-Hilal M, Johnson CD (2006) A meta-analysis comparing suprapubic and transurethral catheterization for bladder drainage after abdominal surgery. *Br J Surg.* 93 (9), 1038-44. PMID: 16804872
- <sup>63</sup> Botosios D, Demetriades C, Goulimaris I, Kanellos I, Dadoukis I. Suprapubic percutaneous cystostomy versus urethral catheterisation in abdominal surgery. *Dig Surg* 1997; 14: 404-8.
- <sup>64</sup> Ratnaval CD, Renwick P, Farouk R, Monson JR, Lee PW. Suprapubic versus transurethral catheterisation of males undergoing pelvic colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11 (4): 177-9
- <sup>65</sup> Sethia KK, Selkon JB, Berry AR, Turner CM, Kettlewell MG, Gough MH. Prospective randomized controlled trial of urethral versus suprapubic catheterization. *Br J Surg* 1987; 74 (7): 624-5.
- <sup>66</sup> Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B (1982) Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. *N Engl J Med.* 307 (11), 637-42. PMID: 7110215
- <sup>67</sup> Lippert H, Gastinger I (1997) [Results of a multicenter study in colon surgery for quality assessment] *Zentralbl Chir.* 122 (1), 18-9. PMID: 9133129
- <sup>68</sup> Davila JA, Rabeneck L, Berger DH, El-Serag HB (2005) Postoperative 30-day mortality following surgical resection for colorectal cancer in veterans: changes in the right direction. *Dig Dis Sci.* 50 (9), 1722-8. PMID: 16133979
- <sup>69</sup> Riedl S, Wiebelt H, Bergmann U, Hermanek P (1995) [Postoperative complications and fatalities in surgical therapy of colon carcinoma. Results of the German multicenter study by the Colorectal Carcinoma Study Group] *Chirurg.* 66 (6), 597-606. PMID: 7664589
- <sup>70</sup> Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M, Orecchia R, Zampino M, Fazio N, Venturino M, Orsi F, Sonzogni A, Pace U, Monfardini L (2007) Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients. *World J Surg Oncol.* 5 (), 73. PMID: 17610720
- <sup>71</sup> Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG (2002) Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients--monoinstitutional experience. *World J Surg.* 26 (1), 59-66. PMID: 11898035

- 
- <sup>72</sup> Leung AM, Gibbons RL, Vu HN (2009) Predictors of length of stay following colorectal resection for neoplasms in 183 veterans affairs patients. *World J Surg.* 33 (10), 2183-8. PMID: 19669233
- <sup>73</sup> Park IJ, Kim JC. Adequate Length of the Distal Resection Margin in Rectal Cancer: From the Oncological Point of View. *J Gastrointest Surg* 2010; PMID: 20143273
- <sup>74</sup> Chadwick MA, Vieten D, Pettitt E, Dixon AR, Roe AM. Short course preoperative radiotherapy is the single most important risk factor for perineal wound complications after abdominoperineal excision of the rectum. *Colorectal Dis* 2006; 8 (9): 756-61. PMID: 17032320
- <sup>75</sup> Bullard KM, Trudel JL, Baxter NN, Rothenberger DA. Primary perineal wound closure after preoperative radiotherapy and abdominoperineal resection has a high incidence of wound failure. *Dis Colon Rectum* 2005; 48 (3): 438-43. PMID: 15719190
- <sup>76</sup> Valenti V, Hernandez-Lizoain JL, Baixauli J, Pastor C, Aristu J, Diaz-Gonzalez J, Beunza JJ, Alvarez-Cienfuegos JA. Analysis of early postoperative morbidity among patients with rectal cancer treated with and without neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (5): 1744-51. PMID: 17334851
- <sup>77</sup> Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326 (5): 281-6. PMID: 1728731
- <sup>78</sup> Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 1998; 85 (9): 1232-41. PMID: 9752867
- <sup>79</sup> Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GK, Silverman RE. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (9): 3026-30. PMID: 12183263
- <sup>80</sup> Nelson RL, Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD001181. PMID: 19160191

---

<sup>81</sup> Beldi G, Bisch-Knaden S, Banz V, Mühlemann K, Candinas D. Impact of intraoperative behavior on surgical site infections. *Am J Surg* 2009; 198 (2): 157-62.

PMID: 19285307

<sup>82</sup> Nakamura T, Mitomi H, Ihara A, Onozato W, Sato T, Ozawa H, Hatade K, Watanabe M (2008) Risk factors for wound infection after surgery for colorectal cancer. *World J Surg.* 32 (6), 1138-41. PMID: 18404288

<sup>83</sup> Wexner SD, Ruiz DE, Genua J, Nogueras JJ, Weiss EG, Zmora O. Gracilis muscle interposition for the treatment of rectourethral, rectovaginal, and pouch-vaginal fistulas: results in 53 patients. *Ann Surg* 2008; 248 (1): 39-43. PMID: 18580205

<sup>84</sup> Zmora O, Tulchinsky H, Gur E, Goldman G, Klausner JM, Rabau M. Gracilis muscle transposition for fistulas between the rectum and urethra or vagina. *Dis Colon Rectum* 2006; 49 (9): 1316-21. PMID: 16752191

<sup>85</sup> Aydin F, Eisenberger CF, Raffel A, Rehders A, Hosch SB, Knoefel WT. Recurrent Fistula between Ileal Pouch and Vagina-Successful Treatment with a Gracilis Muscle Flap. *Case Report Med* 2009; 2009 (): 676392. PMID: 19718250

<sup>86</sup> Junginger T, Kneist W, Heintz A. Influence of identification and preservation of pelvic autonomic nerves in rectal cancer surgery on bladder dysfunction after total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (5): 621-8. PMID: 12792438

<sup>87</sup> Khan AA, Wheeler JM, Cunningham C, George B, Kettlewell M, Mortensen NJ. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2008; 10 (6): 587-92. PMID: 18070185

<sup>88</sup> Alves A, Panis Y, Pocard M, Regimbeau JM, Valleur P. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg* 1999; 189 (6): 554-9. PMID: 10589591

<sup>89</sup> Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85 (3): 355-8.

PMID: 9529492

<sup>90</sup> Law WI, Chu KW, Ho JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 2000; 179 (2): 92-6.

PMID: 10773140

- 
- <sup>91</sup> Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 2005; 7 (1): 51-7. PMID: 15606585
- <sup>92</sup> Eckmann C, Kujath P, Schiedeck TH, Shekarriz H, Bruch HP. Anastomotic leakage following low anterior resection: results of a standardized diagnostic and therapeutic approach. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19 (2): 128-33. PMID: 14752675
- <sup>93</sup> Kruschewski M, Rieger H, Pohlen U, Hotz HG, Buhr HJ. Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22 (8): 919-27. PMID: 17260142
- <sup>94</sup> Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjødahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004; 6 (6): 462-9. PMID: 15521937
- <sup>95</sup> Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, van de Velde CJ. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005; 92 (2): 211-6. PMID: 15584062
- <sup>96</sup> Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjødahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 246 (2): 207-14. PMID: 17667498
- <sup>97</sup> Yeh CY, Changchien CR, Wang JY, Chen JS, Chen HH, Chiang JM, Tang R. Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients. *Ann Surg* 2005; 241 (1): 9-13. PMID: 15621985
- <sup>98</sup> Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001; 88 (9): 1157-68. PMID: 11531861
- <sup>99</sup> Redmond HP, Austin OM, Clery AP, Deasy JM. Safety of double-stapled anastomosis in low anterior resection. *Br J Surg* 1993; 80 (7): 924-7. PMID: 8369941
- <sup>100</sup> Branagan G, Finnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005; 48 (5): 1021-6. PMID: 15789125

- 
- <sup>101</sup> Petersen S, Freitag M, Hellmich G, Ludwig K. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13 (4): 160-3. PMID: 9810519
- <sup>102</sup> Lee WS, Yun SH, Roh YN, Yun HR, Lee WY, Cho YB, Chun HK. Risk factors and clinical outcome for anastomotic leakage after total mesorectal excision for rectal cancer. *World J Surg* 2008; 32 (6): 1124-9. PMID: 18259805
- <sup>103</sup> Poon RT, Chu KW, Ho JW, Chan CW, Law WL, Wong J. Prospective evaluation of selective defunctioning stoma for low anterior resection with total mesorectal excision. *World J Surg* 1999; 23 (5): 463-7; discussion 467-8. PMID: 10085394
- <sup>104</sup> Fingerhut A, Elhadad A, Hay JM, Lacaine F, Flamant Y. Infraperitoneal colorectal anastomosis: hand-sewn versus circular staples. A controlled clinical trial. French Associations for Surgical Research. *Surgery* 1994; 116 (3): 484-90. PMID: 8079178
- <sup>105</sup> Cubertafond P, Cucchiaro G, Lesourd-Pontonnier F, Gainant A. [Early postoperative complications of resection anastomosis in colonic and colorectal surgery. An analysis of 624 cases] *Chirurgie* 1992; 118 (1-2): 86-91. PMID: 1306432
- <sup>106</sup> Billingsley KG, Morris AM, Green P, Dominitz JA, Matthews B, Dobie SA, Barlow W, Baldwin LM. Does surgeon case volume influence nonfatal adverse outcomes after rectal cancer resection? *J Am Coll Surg* 2008; 206 (3): 1167-77. PMID: 18501815
- <sup>107</sup> Harmon JW, Tang DG, Gordon TA, Bowman HM, Choti MA, Kaufman HS, Bender JS, Duncan MD, Magnuson TH, Lillemoe KD, Cameron JL. Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection. *Ann Surg* 1999; 230 (3): 404-11; discussion 411-3. PMID: 10493487
- <sup>108</sup> Schrag D, Panageas KS, Riedel E, Cramer LD, Guillem JG, Bach PB, Begg CB. Hospital and surgeon procedure volume as predictors of outcome following rectal cancer resection. *Ann Surg* 2002; 236 (5): 583-92. PMID: 12409664
- <sup>109</sup> Cong ZJ, Fu CG, Wang HT, Liu LJ, Zhang W, Wang H. Influencing factors of symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer. *World J Surg* 2009; 33 (6): 1292-7. PMID: 19363687

- 
- <sup>110</sup> Hüser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, Friess H. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008; 248 (1): 52-60. PMID: 18580207
- <sup>111</sup> Schmiegel W et al, S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“. *Z Gastroenterol* 2004; 42:1129-1177
- <sup>112</sup> Tartter PI. Blood transfusion and infectious complications following colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 1988; 75 (8): 789-92. PMID: 3167530
- <sup>113</sup> Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonnenberg FA, Hudson JI, Provenzano G. Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion* 1999; 39 (7): 694-700. PMID: 10413276
- <sup>114</sup> Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, Delanoff C, Mayer G, Mempel M, Eissner HJ, Schildberg FW. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. *Lancet* 1993; 342 (8883): 1328-33. PMID: 7901637