

Aus der Chirurgischen Klinik des Marienhospitals, Düsseldorf
Chefarzt Prof. Dr. med. W. Stock

**Effektivität der individuellen risikoadaptierten Nachsorge
im Vergleich zur standardisierten Nachsorge
beim kolorektalen Karzinom**

Dissertation

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

vorgelegt von

Ralf Hauer

2004

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: Prof. Dr. Stock

Korreferentin: Prof. Dr. Möslein-Wagner

Meiner lieben Frau Theresa
und meinem Sohn Tibor gewidmet.

Abstract

Einleitung: In der chirurgischen Abteilung des Marien-Hospitals Düsseldorf wurden zwischen 1980 und 1991 682 Patienten nach radikaler Entfernung eines kolorektalen Karzinoms standardisiert nachgesorgt. Eine Auswertung der Ergebnisse nach zehnjähriger Anwendung zeigte, daß die standardisierte Nachsorge, welche für alle Patienten unabhängig von der Tumorausdehnung das gleiche Untersuchungsschema vorsah, nur eine geringe Effektivität aufwies und keine signifikante Lebensverlängerung erbrachte. Daraufhin erfolgte 1992 die Umstellung in eine individuelle risikoadaptierte Nachsorge, deren Art und Umfang sich an dem persönlichen Risiko des Patienten orientierte, einen Tumorrückfall zu erleiden.

Fragestellung: Anhand der vorliegenden prospektiven Untersuchung sollte ermittelt werden, ob durch das Konzept der risikoadaptierten Nachsorge die Effektivität der Tumornachsorge gesteigert und die Langzeitprognose verbessert werden konnte.

Ergebnisse: In einem Kollektiv von 507 Patienten, die seit 1992 risikoadaptiert nachgesorgt wurden (Gruppe B), konnte im Vergleich zu 682 standardisiert nachbetreuten Patienten (Gruppe A) die Effektivität der Nachsorge von 4,7 % (A) auf 5,5 % (B) bzw. in Bezug auf die Rezidivpatienten (n = 180 in A bzw. 89 in B) von 17,8 % (A) auf 31,5 % (B) ($p < 0,05$) gesteigert werden. Als Maß für die Effektivität galt dabei die Zahl der Rezidive, die noch im asymptomatischen Stadium diagnostiziert und anschließend kurativ operiert werden konnten.

Während in Gruppe A 39,0 % der asymptomatischen Rezidivpatienten einer kurativen Zweitoperation zugeführt werden konnten, betrug der Anteil in Gruppe B 45,9 %. Ebenso ließ sich in Bezug auf alle Rezidivpatienten durch die risikoadaptierte Nachsorge die Rate kurativer Zweiteingriffe von 29,4 % (A) auf 38,2 % (B) ($p = 0,001$) erhöhen. Gleichzeitig wurde durch die Anpassung der Nachsorgeintensität an das unterschiedlich hohe Rezidivrisiko der Patienten eine Reduktion des Nachsorgeaufwands um 24 % erreicht. In der Gruppe der Patienten mit hohem Rückfallrisiko und intensiver Nachsorge konnte darüber hinaus eine Steigerung der 5-Jahres-Überlebensrate von 69,0 % (A) auf 76,4 % (B) ($p > 0,05$), unter den kurativ behandelten Rezidivpatienten sogar von 27,8 % (A) auf 55,1 % (B) ($p < 0,003$) verzeichnet werden.

Schlußfolgerung: Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen somit, daß Patienten mit kolorektalem Karzinom von der Umstellung einer standardisierten in eine risikoadaptierte Nachsorgeform, die dem individuellen Rezidivrisiko des einzelnen Patienten Rechnung trägt, profitieren, unabhängig davon, ob sie ein hohes oder ein geringes Risiko tragen, einen Tumorrückfall zu erleiden.

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
1.1.	historischer Überblick	2
1.2.	standardisierte Nachsorge	5
1.3.	individuelle risikoadaptierte Nachsorge	6
2.	Material und Methoden	10
2.1.	Art der Untersuchung	10
2.2.	Einschlußkriterien	10
2.3.	Ausschlußkriterien	10
2.4.	Fragestellung/Hauptkriterien	11
2.5.	Nebenkriterien	11
2.6.	Methodik der Untersuchung	11
2.7.	Datenerfassung	13
2.8.	Statistik	18
3.	Ergebnisse	19
3.1.	Patientengut	19
3.1.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen	20
3.1.2.	Tumorlokalisation	23
3.1.3.	Tumorstadien	24
3.1.4.	Risikogruppen	26
3.2.	Tumorrückfälle	28
3.2.1.	Gesamtrate	28
3.2.2.	Rückfallquote in beiden Nachsorgegruppen	29
3.2.3.	Rückfallquote in den Risikogruppen	31
3.2.4.	Rezidivformen	32
3.2.5.	lokoregionäre Rezidive	33
3.2.6.	Metastasen	34
3.2.7.	Beschwerdebild der Rezidive	36
3.2.8.	Rezidivzeitpunkt	37
3.3.	Therapie des Tumorrückfalls	39
3.3.1.	Effektivität der Nachsorge	40
3.3.2.	Nachbeobachtungszeit nach Zweiteingriff	43
3.3.3.	erneutes Tumorwachstum nach kurativem Zweiteingriff	44

3.4.	Prognose	45
3.4.1.	Gesamtüberlebensrate	45
3.4.2.	Überlebensrate nach Rezidivdiagnose	46
3.4.3.	stadienabhängige Überlebensrate	48
3.4.4.	Überlebensrate in Abhängigkeit vom Risikoprofil	49
3.4.5.	Sterberate	50
4.	Diskussion	52
4.1.	Allgemein	52
4.2.	Effektivität standardisierter Nachsorge	54
4.3.	individuelles Nachsorgeprogramm	56
4.4.	Vergleichbarkeit beider Nachsorgegruppen	57
4.5.	Rezidivhäufigkeit und -verteilung	57
4.6.	Rezidivtherapie	61
4.7.	Prognose	63
4.8.	Schlußfolgerung	67
5.	Zusammenfassung	70
6.	Literaturverzeichnis	73
7.	Anhang	84
8.	Danksagung	88
9.	Lebenslauf	89

1. Einleitung

Die Inzidenz kolorektaler Karzinome hat in den letzten Jahren in Europa stetig zugenommen. Die Prognose des kolorektalen Karzinoms ist vor allem vom Tumorstadium, wie auch vom angewandten Operationsverfahren abhängig. Auch adjuvante Therapien können die Prognose beeinflussen.

Verbesserte chirurgische Therapiemöglichkeiten haben zwar in den letzten Jahren die postoperative Morbidität und Letalität senken können, die Gesamtprognose in Abhängigkeit vom Tumorstadium hat sich dadurch allerdings nicht verbessert.

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt nach wie vor bei nahezu 50 %. Etwa 30-50 % der kurativ operierten Patienten erleiden einen Tumorrückfall. In bis zu 90 % der Fälle entsteht dieser in den ersten drei postoperativen Jahren.

Im Bemühen um eine Verbesserung der Langzeitprognose muß daher gerade in diesem Zeitraum die Aufmerksamkeit besonders auf die Nachsorge des potentiell kurativ operierten Patienten gerichtet werden.

Neben der Überwachung spezieller Folgen der Operation dient die Tumornachsorge dabei vor allem der Früherkennung von Rezidiven oder Zweitkarzinomen, um die Wahrscheinlichkeit eines radikalen Zweiteingriffs mit kurativer Zielsetzung zu erhöhen.

In der chirurgischen Abteilung des Marien-Hospitals Düsseldorf wurden Patienten nach R₀-Resektion eines kolorektalen Karzinoms bis einschließlich 1991 nach einem standardisierten Schema nachgesorgt.

Alle Patienten haben sich in regelmäßigem Abstand umfangreichen apparativen Untersuchungen unterzogen.

Eine abschließende Auswertung zeigte ein deutliches Mißverhältnis zwischen dem hohen zeitlichen, personellen und finanziellen Aufwand und der geringen Effektivität dieser Nachsorgeform.

Daraufhin wurde dieses Konzept Ende 1991 verlassen und in eine individuelle risikoadaptierte Form der Nachsorge umgewandelt, die ebenso patienten- und operationspezifische wie tumorbiologische Kriterien berücksichtigt.

Mit der vorliegenden prospektiven Studie sollte nun ermittelt werden, ob durch diese Neuordnung die Effektivität der Tumornachsorge gesteigert, der verursachte Aufwand vermindert und die Langzeitprognose des kolorektalen Karzinoms verbessert werden konnte.

1.1. historischer Überblick

Das Kolorektalkarzinom zählt zu den häufigsten Erkrankungen in den westlichen Industrieländern. Mit über 50.000 Neuerkrankungen im Jahre 1997 allein in der BRD stellt der Dickdarm- bzw. Enddarmkrebs bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste, zum Tode führende Krebserkrankung dar [12,13,72,75].

Kolorektale Karzinome betreffen Männer und Frauen nahezu gleichermaßen und treten am häufigsten zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr auf.

Die Ursachen dieser von der Mukosa (Schleimhaut) des Dickdarms (Kolon und Rektum) ausgehenden bösartigen Geschwulst sind vielfältig und reichen von genetischen Faktoren (z.B. familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom (HNPCC)) über das Ernährungsverhalten (fettreiche, ballaststoffarme Kost) bis hin zu prädisponierenden Erkrankungen (z.B. Adenome bzw. Dysplasien der Darmschleimhaut, chronisch entzündliche Darmerkrankungen) [11,47,82,103].

Die Prognose dieser Erkrankung wird dabei in entscheidendem Maße durch die Ausbreitung des malignen Prozesses bestimmt [77,78,96].

Dieser Zusammenhang zwischen der Ausdehnung des Primärtumors und der sich daraus für den Patienten ergebenden Prognose wurde schon früher erkannt und führte 1927 zu der ersten klinischen Klassifikation des kolorektalen Karzinoms durch Lockhart-Mummery [50]. Später wurde diese Einteilung von Dukes modifiziert [25].

In den Jahren 1943-1952 entwickelte schließlich P. Denoix das sogenannte TNM-System zur Klassifizierung maligner Tumoren [19]. Seit 1950 kommt dieses TNM-System nach dem Vorschlag der UICC (Union International Contre le Cancer) international zur Anwendung.

Die TNM-Klassifikation dient der postoperativen histologischen Stadieneinteilung anhand des Operationspräparats durch den Pathologen.

Sie erfaßt die Ausdehnung des Primärtumors (T), das Fehlen oder Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) sowie den Grad der histologischen Differenzierung des Tumors (G).

Durch das Hinzufügen von Ziffern (0,1,2,3,4) zu diesen 4 Komponenten wird das Ausmaß der malignen Erkrankung angezeigt [98] (siehe Tabelle 1 und 2).

Tabelle 1: Einteilung des Tumors nach dem histologischen Differenzierungsgrad [98]

G-Histopathologisches Grading	
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Tumors nach Ausdehnung (T), Lymphknotenbefall (N) und Fernmetastasen (M) [98]

Histopathologisches Staging / Stadieneinteilung				
UICC-Stadium		Definition	TNM- System	Dukes-Stadium
0		Carcinoma in situ	T _{is} N ₀ M ₀	---
I	A	Beschränkung auf mucosa und submucosa	T ₁ N ₀ M ₀	A
	B	Infiltration der muscularis propria	T ₂ N ₀ M ₀	
II	A	Infiltration in subserosa, nicht peritonealisiertes perikolisches / perirektales Gewebe (alle Wandschichten)	T ₃ N ₀ M ₀	B ₁
	B	Befall von anderen Organen / Strukturen / viszeralem Peritoneum	T ₄ N ₀ M ₀	B ₂
III		Befall von Lymphknoten		
	A	N ₁ ≤ 3 perikolisch / perirektal	T _x N ₁ M ₀	C ₁
	B	N ₂ > 3 perikolisch / perirektal	T _x N ₂ M ₀	C ₂
	N ₃ = Lymphknoten an benanntem Gefäßstamm / apikale(r) Lymphknoten	T _x N ₃ M ₀		
IV		Fernmetastasen	T _x N _x M ₁	D

Neben dem postoperativen histopathologischen Staging des Primärtumors als wichtigster Parameter [9,16,35,78] können auch andere Faktoren die Prognose des kolorektalen Karzinoms beeinflussen.

Hierzu zählen neben Alter, Geschlecht und präoperativem CEA-Wert (Carcino-Embryonales-Antigen), auch tumorspezifische Veränderungen, wie Tumorlokalisierung, Tumorobstruktion und -perforation, sowie Gefäßeinbrüche des Tumors [9,10,16,18,31,33,55,96].

Die Prognose des kolorektalen Karzinoms zeigt eine Gesamtsterblichkeitsrate von nahezu 50 % innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre [13,32,37,48,84,93]. Dabei überleben diejenigen Patienten, die lediglich einer palliativen Therapie zugeführt werden können, meist nicht länger als 24 Monate [4,80]. Eine radikale Tumorentfernung (R₀-Resektion), die in bis zu 70-80 % der Fälle möglich ist, erhöht jedoch die 5-Jahres-Überlebensrate auf bis zu 70 % [32,37, 84].

Zur Verbesserung dieser Ergebnisse sind in den letzten Jahren viele Anstrengungen sowohl im präventiven, wie auch im perioperativen Bereich unternommen worden.

Die jährlichen Krebsvorsorgeuntersuchungen ab dem 50. Lebensjahr mit einem Screening auf okkultes Blut im Stuhl (Hämoccult-Test) oder die Einführung der hohen Coloskopie als Früherkennungsmaßnahme ab dem 56. Lebensjahr [11,22,53,82,97,103] zählen ebenso zu diesen Maßnahmen, wie die Optimierung bestehender Operationsverfahren (z.B. totale mesorektale Exzision) [2,8,29,32,39,41].

Auch die Entwicklung neuer adjuvanter Therapieschemata und -formen, wie die adjuvante und neoadjuvante Chemo- und Strahlentherapie oder die Immunstimulation mit dem Monoklonalen Antikörper 17-1A eröffnen weitere Möglichkeiten [24,38,41,46,59,60,73,74].

Ein besonderes Augenmerk ist jedoch auf die Tumornachsorge zu richten, da eine der Hauptursachen für die hohe Sterblichkeit in der Entstehung von Tumorrezidiven liegt [37].

Als Tumorrezidiv wird dabei jedes Wiederauftreten eines histologisch gleichartigen Tumors nach vorausgegangener radikaler Behandlung angesehen:

30-50 % der Patienten erleiden einen Tumorrückfall, welcher in 70-90 % der Fälle in den ersten drei postoperativen Jahren auftritt [13,56,77,84].

Somit ist die Nachsorge als eine regelmäßige, d.h. in definierten Zeitabständen erfolgende Überwachung des kurativ operierten Patienten gerade in diesem Zeitraum von besonderer Bedeutung [13,52,54,65,77,78,79,96].

Im Vordergrund steht dabei das Ziel ein erneutes Tumorwachstum möglichst im asymptomatischen Stadium zu erfassen. Eine frühzeitige Diagnose erhöht die Wahrscheinlichkeit, einen Zweiteingriff mit kurativer Zielsetzung durchführen und dadurch eine Verbesserung der Langzeitprognose und Steigerung der Überlebenserwartung erreichen zu können [9,56,78,91].

Schon zu Beginn der fünfziger Jahre hat man die Notwendigkeit zur Tumornachsorge erkannt und sie in den Jahren nach ihrer Implementierung immer wieder hinsichtlich Effektivität und Nutzen überprüft und entsprechend weiterentwickelt [78].

1.2. standardisierte Nachsorge

In der chirurgischen Abteilung des Marien-Hospitals Düsseldorf wurden Patienten nach primärer R₀-Resektion kolorektaler Karzinome bis Ende 1991 nach dem Konzept einer standardisierten Tumornachsorge weiterbetreut.

Diese Nachsorgeform sah für alle Patienten die gleichen Untersuchungen nach dem selben zeitlichen Schema vor, ungeachtet der Schwere bzw. Ausdehnung der Tumorerkrankung und ohne Berücksichtigung des angewandten Operationsverfahrens. Die Durchführung dieser standardisierten Nachsorge erfolgte dabei in Anlehnung an die Empfehlungen der ATO (Aktionsgemeinschaft der Nordrhein-Westfälischen Tumorzentren und onkologischen Arbeitskreise) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Schema der standardisierten Nachsorge

Untersuchungen in den postoperativen Monaten												
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	48	60
Anamnese/Befund	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CEA/Haemocult/Labor	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Rektoskopie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Abdomensonographie		x		x		x		x	x	x	x	x
Koloskopie oder KE		x		x		x		x		x	x	x
Rö-Thorax				x				x		x		x

Eine abschließende Auswertung dieses Nachsorgeschemas nach 12-jähriger Anwendung erbrachte jedoch, gemessen an dem verursachten Aufwand, nur unzureichende Ergebnisse, hinsichtlich Effektivität und Prognose [9,86,92].

Lediglich 13,3 % der Patienten, die einen Tumorrückfall erlitten hatten, konnten in einem asymptomatischen Stadium mit kurativer Zielsetzung operiert werden. Bezogen auf alle Patienten, die bis Ende 1991 nach dem standardisierten Schema nachgesorgt wurden, betrug die Effektivität bei der Entdeckung asymptomatisch kurabler Rezidive sogar nur 3,5 % [9].

1.3. individuelle risikoadaptierte Nachsorge

Daraufhin erfolgte 1992 die Umwandlung in eine individuelle risikoadaptierte Nachsorge, die sich von der standardisierten Form im wesentlichen darin unterscheidet, daß sie auf das persönliche Risiko des einzelnen Patienten, einen Tumorrückfall zu erleiden, ausgerichtet ist.

Dabei werden allgemeine individuelle Aspekte, wie der Allgemeinzustand des Patienten und seine Begleiterkrankungen ebenso berücksichtigt, wie die speziellen Gegebenheiten, die sich aus dem Ausmaß der Tumorerkrankung selbst ergeben.

Den Ergebnissen einer multivarianten Analyse der Nachsorgedaten zufolge haben dabei vor allem Faktoren, wie der präoperative CEA-Wert, das Tumorstadium, eine Wandinfiltration oder Gefäßeinbrüche durch den Tumor entscheidenden Einfluß auf das Rückfallrisiko und die Prognose der Tumorerkrankung.

Dementsprechend werden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

- I. Patienten mit einem hohen Risiko, einen Tumorrückfall zu erleiden.
- II. Patienten mit einem niedrigen Rückfallrisiko.
- III. Patienten, denen aufgrund ihres hohen Alters und des schlechten Allgemeinzustandes keine weitere R₀-Resektion mehr zugemutet werden kann.

In welche der drei Gruppen der Patient aufgenommen wird, entscheidet sich bei der ersten Nachsorgeuntersuchung, 3 Monate nach Entfernung des Primärtumors.

Zu diesem Zeitpunkt wird eine vollständige Untersuchung und ein komplettes klinisch-pathologisches Staging mit CEA-Wert, Sonographie, Koloskopie bzw. Kontrastmitteleinlauf (KE), Röntgen-Thoraxaufnahme, Endosonographie und ggf. Becken-CT durchgeführt. Einerseits, um sich ein aktuelles Bild vom Zustand des Patienten zu verschaffen und andererseits, um eine Fehleinschätzung bei der Erstbehandlung oder schwerwiegende Veränderungen der körperlichen Verfassung des Patienten zu berücksichtigen.

Nach dieser endgültigen Einteilung werden die Patienten dann je nach Gruppenzugehörigkeit entsprechend einem individuellen Schema nachgesorgt, wobei die Untersuchungen in der Regel von den jeweiligen Hausärzten durchgeführt werden. Die Patienten erscheinen dann zu den vorgegebenen Terminen in der Nachsorgesprechstunde des Marien-Hospitals, um mit einem onkologisch erfahrenen Chirurgen die erhobenen Befunde zu besprechen und ggf. ergänzende Untersuchungen durchführen zu lassen.

Dabei werden Patienten der Gruppe III keinem starren Nachsorgeschema mehr unterworfen, sondern verbleiben zur weiteren Betreuung beim Hausarzt. Eine erneute Vorstellung in der Nachsorgesprechstunde findet lediglich beim Auftreten postoperativer Komplikationen oder eines symptomatischen Rezidivs statt.

Zur Gruppe I werden all diejenigen Patienten gerechnet, die nicht der Gruppe III zugeordnet wurden und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

1. präoperativ erhöhter CEA-Wert (> 5 ng/ml)
2. histologisch nachgewiesener Tumoreinbruch in Blut- oder Lymphgefäße
3. Rektumkarzinom mit dem Stadium pT₃
4. alle kolorektalen Karzinome im Stadium pT₄
5. alle Tumoren der Stadien III und IV der UICC-Klassifikation

Patienten, bei denen eine der genannten Bedingungen zutrifft, besitzen ein besonders hohes Risiko einen Tumorrückfall zu erleiden und werden dementsprechend intensiver und engmaschiger nachgesorgt.

Die Untersuchungen erfolgen dabei in den ersten beiden Jahren im 3-Monatsabstand, da gerade in diesem Zeitraum Rezidive bevorzugt auftreten.

Im darauffolgenden Jahr wird im halbjährlichen, ab dem 4.Jahr nach der R₀-Resektion im jährlichen Intervall nachuntersucht (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Schema der individuellen risikoadaptierten Nachsorge für Patienten mit hohem Rückfallrisiko (high-risk Gruppe)

Untersuchungen in den postoperativen Monaten												
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	48	60
Anamnese/Befund	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Abdomensonographie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CEA-Titer	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Koloskopie oder KE	x							x				x
Rö-Thorax	x			x				x				x

Nach linksseitigen Resektionen bei jeder Vorstellung Rektoskopie und Endosonographie nach abd.-perinealer Rektumamputation halbjährlich Becken-CT in den ersten zwei Jahren.

Alle Patienten, die weder der Gruppe III noch der Gruppe I angehören, werden der Gruppe II zugeteilt. Um unnötige Belastungen dieser Patienten mit geringem Rückfallrisiko zu vermeiden, finden die Nachuntersuchungen im Jahresrhythmus statt.

Neben Anamnese- und Befunderhebung werden dabei CEA-Kontrolle, Oberbauchsonographie, Koloskopie bzw. KE, Rö-Thorax sowie ggf. Rektoskopie und Endosonographie, vaginale Untersuchung und Becken-CT durchgeführt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Schema der individuellen risikoadaptierten Nachsorge für Patienten mit geringem Rückfallrisiko (low-risk Gruppe)

Untersuchungen in den postoperativen Monaten						
	3	12	24	36	48	60
Anamnese/Befund	x	x	x	x	x	x
Abdomensonographie	x	x	x	x	x	x
CEA-Titer	x	x	x	x	x	x
Koloskopie oder KE	x		x			x
Rö-Thorax	x		x			x

Nach linksseitigen Resektionen bei jeder Vorstellung Rektoskopie und Endosonographie nach abd.-perinealer Rektumamputation Becken-CT in den ersten zwei Jahren.

Die Nachsorgebemühungen werden in Gruppe I und II grundsätzlich solange durchgeführt, bis Alter oder Allgemeinzustand des Patienten eine weitere R₀-Resektion ausschließen. Der Patient wird dann der Gruppe III zugewiesen.

Kommt es im Laufe der Nachsorge bei einem Patienten der Gruppe II zu einem Tumorrückfall, durch den die Kriterien der Gruppe I erfüllt werden, findet eine Konvertierung statt und der Patient wird daraufhin entsprechend dem höherem Rezidivrisiko dem Schema der Gruppe I folgend nachgesorgt.

Ebenso kommt es zu einem Wechsel in die Gruppe III, wenn sich der Allgemeinzustand eines Patienten der Gruppe I oder II derart verschlechtert, daß eine kontinuierliche Nachsorge nicht mehr durchgeführt werden kann, sowie beim Auftreten eines nicht therapierbaren Tumorrückfalls.

Der individuelle Charakter dieser risikoadaptierten Form der Tumornachsorge zeigt sich nicht zuletzt in der Berücksichtigung des angewandten Operationsverfahrens. So werden Frauen nach abdominoperinealer Rektumamputation regelmäßig vaginal untersucht und gegebenenfalls sonographiert, um ein lokoregionäres Rezidiv auszuschließen.

Dementsprechend wird bei Männern eine Computertomographie des Beckens durchgeführt. Entsteht im Verlauf der Nachsorge bei einem Patienten der Verdacht auf ein erneutes Tumorstadium, so erfolgt die sofortige stationäre Aufnahme zur weiterführenden Diagnostik.

2. Material und Methoden

2.1. Art der Untersuchung

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive Studie mit fortlaufender Nachbeobachtung.

Die Studie vergleicht die prospektiv erhobenen Daten der Patienten ,die standardisiert nachgesorgt wurden mit den Daten derjenigen Patienten, die der individuellen risikoadaptierten Nachsorge angehörten.

2.2. Einschlußkriterien

An der Studie haben alle Patienten teilgenommen, die bis 01.04.1999 an einem kolorektalen Karzinom radikal operiert, und in dem Zeitraum vom 01.01.1980 bis 01.04.2002 in der Tumornachsorge des Marien-Hospitals regelmäßig nachuntersucht wurden.

2.3. Ausschlußkriterien

Sämtliche R₁-und R₂-Operationen wurden von der Studie ausgeschlossen, ebenso wie Patienten, deren Primärtumor nicht im Marien-Hospital entfernt worden war.

Zur Auswertung kamen demnach die Daten von 1189 Patienten, wovon 682 Patienten zwischen 1980 und 1991 standardisiert und 507 Patienten von 1992 bis 2002 nach dem individuellen Schema nachbetreut wurden.

Der Stichtag der Untersuchung war der 01.04.2002.

2.4. Fragestellung/Hauptkriterien

1. Die vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel festzustellen, ob durch die Umwandlung der Tumornachsorge von einer standardisierten in eine individuelle Form die Effektivität der Nachsorge signifikant gesteigert werden konnte.
Gemessen wurde die Effektivität dabei an der Zahl der Rezidive, die noch im asymptomatischen Stadium diagnostiziert und anschließend kurativ reseziert werden konnten.
2. Darüberhinaus sollte ermittelt werden, ob diese Umstellung der Nachsorge zu einer Verbesserung der Langzeitprognose geführt hat.
3. Eine getrennte Betrachtung dieser Ergebnisse jeweils für alle Patienten und für Patienten der Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe sollte verdeutlichen, inwieweit die Patienten von dieser Neueinteilung in Risikogruppen profitieren konnten.

2.5. Nebenkriterien

Ein weiteres Anliegen der Studie bestand darin, die 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten in Abhängigkeit von der Therapie des Primärtumors und den jeweiligen Tumorstadien gegenüberzustellen.

2.6. Methodik der Untersuchung

Die Patienten wurden in regelmäßigen Abständen zu den jeweiligen Nachsorgeterminen angeschrieben. Die mitgebrachten hausärztlichen Untersuchungsbefunde wurden durch die im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen erhobenen Daten ergänzt und zusätzlich zu den Nachsorgeakten EDV-gestützt verwaltet.

Aus den erhobenen Daten wurden folgende Parameter analysiert: Alter, Geschlecht, Beschwerden, Tumorstadium, Lokalisation und Histologie des Primärtumors, Operationsdatum, Operationsverfahren, adjuvante Therapie bei Erstoperation, Zeitpunkt der Rezidivdiagnose, Lokalisation, Art und Therapie des Tumorrückfalls.

Bei allen Patienten wurde darüberhinaus der Status (lebend, verstorben, unbekannt), das Datum des letzten Kontakts und im Todesfalle Art und Datum des Todes ermittelt.

Zur Vervollständigung dieser Informationen wurden Auskünfte teilweise von den weiterbehandelnden Hausärzten oder den Angehörigen der Patienten eingeholt.

Zusätzlich wurde im Falle eines Rezidivs verifiziert, ob der Patient über tumorassoziierte Beschwerden, wie z.B. Schmerzen, B-Symptomatik, perianale Blut-/oder Schleimabgänge, Stuhlnunregelmäßigkeiten oder rezidivierende Thrombosen klagte, oder ob die Diagnose noch im asymptomatischen Stadium gestellt werden konnte.

Ferner wurde ein erneutes Auftreten von Tumorwachstum danach klassifiziert, ob es sich dabei um Metastasen, ein lokoregionäres Rezidiv oder ein metachrones Zweitkarzinom handelte. Im Falle einer Filialisierung wurde außerdem zwischen solitären und multiplen Metastasen unterschieden.

Bei den Patienten, die einen Tumorrückfall erlitten, wurde zudem untersucht, ob sie nach Diagnosestellung einer potentiell kurativen (R_0 -Zweitresektion ggf. mit begleitender Chemotherapie u./o. Radiatio), einer palliativen ($R_{1,2}$ -Resektion, intestinaler Bypass, Stomaanlage, Chemo- u./o. Strahlentherapie) oder keiner weiteren Therapie zugeführt wurden.

Als kurativ wurde ein Eingriff nur dann angesehen, wenn die Absetzungsrän der des Resektats tumorfrei waren und weder mikro- noch makroskopische Tumorreste belassen wurden.

Im Anschluß an einen kurativen Zweiteingriff wurde darüberhinaus erfaßt, ob es im weiteren Verlauf der Nachsorge zu einem erneuten Rezidiv der Tumorerkrankung kam.

2.7. Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte weitestgehend in Anlehnung an die Empfehlungen des „International Documentation System (IDS) for Colorectal Carcinoma“ und unter Berücksichtigung der Nomenklatur der „International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT) for Colorectal Carcinoma“ [30].

Die Stadieneinteilung der Tumoren wurde ebenso nach den Richtlinien des TNM-Systems der UICC-Klassifikation [98] vorgenommen, wie die histologische Aufarbeitung der tumortragenden Operationspräparate durch das Pathologische Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H.E. Gabbert.

Die Lokalisation des Primärtumors wurde nach den Vorgaben der ICD-0 [102] erfaßt.

Zur besseren Übersicht wurden die Tumoren in Kolon- und Rektumkarzinome unterteilt.

Die Diagnose eines Tumorrückfalls wurde entweder anhand eindeutiger klinischer Befunde (Computertomographie) oder durch histologische Untersuchungen gesichert.

Zur Datenerhebung diente die Datenbank mit dem relationalen Datenbankverwaltungssystem dBase IV auf einem IBM-kompatiblen Personalcomputer.

Die Struktur dieser dBase-Datenbank wird im folgenden dargestellt.

Die Feldnamen werden dabei in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet. Als Feldtypen waren numerische Felder (N), alphanumerische Zeichenfelder (Z) und Datumsfelder (D) zugelassen.

Die verwendeten Abkürzungen wurden jeweils unterstrichen.

Name	Feldtyp	Beschreibung
ADENOMA	N	Anzahl der Adenome im Resektat Diese beinhaltet lediglich die im primären Resektat enthaltenen Adenome, weitere Adenome im Restkolon wurden nicht berücksichtigt
ADJUV	N	Adjuvante Therapie (<u>0</u> = keine Therapie, <u>1</u> = Chemotherapie, <u>2</u> = Strahlentherapie, <u>3</u> = Chemo + Radiatio) Als adjuvant wurde eine begleitende onkologische Therapie nur dann gewertet, wenn sie zur Unterstützung einer kurativen R ₀ -Resektion prä- oder unmittelbar postoperativ erfolgt war.
ANVERGE	N	Abstand von der Anokutanlinie in Millimetern Dieses Feld wurde nur bei Rektumkarzinomen nach abdominoperinealen Rektumamputationen ausgefüllt und ergab sich aus den Ergebnissen der starren Rektoskopie. Gemessen wurde der Abstand des unteren Tumorrandes von der Anokutanlinie. Gemäß der IDS [39] wurden demnach Tumoren mit einem Abstand von 16 cm oder weniger als Rektumkarzinome definiert.
BIRTH	D	Geburtsdatum
CANCDAT	D	Diagnosedatum metachroner Zweitkarzinome anderer Organe.
CANCTYP	Z	Art der Zweitkarzinome anderer Organe. Histopathologischer Befund metachroner Zweitkarzinome anderer Organe.
CAUSDE	Z	Todesursache (<u>C</u> = karzinombedingt, <u>N</u> = nicht tumorbedingt, <u>U</u> = unbekannt) Bei der Betrachtung der Todesursache des Patienten beschränken wir uns auf die Differenzierung zwischen tumorassoziierter und tumorunabhängiger Ursache.
CCF	N	Patientenstamnummer
CHEMO	Z	Chemotherapie (<u>J</u> = Ja, <u>N</u> = Nein)
CHEMODAT	D	Datum des Beginns der Chemotherapie
COMMENT	Z	Kommentar Dieses Feld stand für Besonderheiten im Verlauf der Tumorerkrankung des Patienten zu Verfügung.
EROEFF	N	Tumoreröffnung (<u>0</u> = Nein, <u>1</u> = Ja) Eine spontane oder intraoperative Eröffnung des Tumors in die Peritonealhöhle wurde automatisch als R ₂ -Resektion gewertet.
FSYMP	Z	Symptomatischer Tumorrückfall? (<u>Y</u> = Ja, <u>N</u> = Nein) Als tumorbedingte Symptome wurden angesehen: Schmerzen sakral oder perianal, B-Symptomatik, Leistungsschwäche, Müdigkeit, Blutungen, wechselnde Stuhlgewohnheiten, Schleimbeimengung zum Stuhl.
FOTHER	Z	Therapie des Tumorrückfalls (<u>0</u> = ohne Therapie, <u>p</u> = palliativ, <u>k</u> = kurativ) (<u>C</u> = Chemotherapie, <u>R</u> = Radiatio) (<u>0</u> = R ₀ -Resektion, <u>1</u> = R ₁ -Resektion, <u>2</u> = R ₂ -Resektion) R-Klassifikation: R = Residualtumor R ₀ = kein Residualtumor (kurative Resektion) R ₁ = mikroskopischer Residualtumor (palliative R.) R ₂ = makroskopischer Residualtumor (palliative R.)

IDCODE	Z	ID-Code Dieser setzte sich zusammen aus dem Geburtsdatum, dem Geschlecht und den Anfangsbuchstaben von Vor- und Nachnamen des Patienten.
INTRA	Z	Intraoperative Befunde (<u>P</u> = Perforation, <u>O</u> = Obstruktion/Ileus) Dieses Feld stand für intraoperativ erhobene Befunde, wie Perforation oder Obstruktion des Tumors zur Verfügung, da diese Faktoren nachgewiesenermaßen nachhaltig die Prognose des Tumorleidens des Patienten beeinflussen.
KONVERT	Z	Änderung der Nachsorgegruppe (<u>A</u> = von Gruppe 3 nach 1, <u>B</u> = von Gruppe 2 nach 1, <u>C</u> = von Gruppe 3 nach 2) Eine Änderung der Nachsorgegruppe wurde vorgenommen, wenn z.B. durch eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder durch erneutes Tumorwachstum die Kriterien der primären Gruppeneinteilung nicht mehr erfüllt wurden.
LAST	D	Datum des letzten Patientenkontakts. Als Datum war der letzte Kenntnisstand ausschlaggebend. Zum Teil wurden die Nachsorgeakten durch Auskünfte der weiterbehandelnden Hausärzte ergänzt.
LNNO	N	Zahl der untersuchten Lymphknoten Die Angaben zu Anzahl der histologisch untersuchten Lymphknoten gingen aus dem histopathologischen Befund der Universität Düsseldorf hervor.
LOCAL	Z	Lokalisation des Primärtumors (<u>C</u> oecum, <u>A</u> scendens, <u>H</u> epatische Flexur, <u>T</u> ransversum, <u>L</u> inke Flexur, <u>D</u> escendens, <u>S</u> igmoideum, <u>R</u> ektum)
LOCCOMP	Z	Lokale postoperative Komplikationen. (<u>L</u> = Anastomosensuffizienz, <u>A</u> = intraabdomineller Abszess, <u>F</u> = Fistel) Die Angaben in diesem Feld bezogen sich auf unmittelbar mit der Tumorresektion in Verbindung stehende Komplikationen, deren prognostische Bedeutung unklar ist.
LYM	Z	Lymphgefäßinvasion (<u>J</u> = Ja, <u>N</u> = Nein) Die Angaben über eine eventuell vorhandene Invasion der Lymphgefäße durch den Tumor gingen aus dem histopathologischen Befund der Universität Düsseldorf hervor.
M	Z	M-Stadium Die Fernmetastasierung (M) wurde eingeteilt in: M ₀ = keine Fernmetastasen, M ₁ = Fernmetastasen
METNUMB	N	Anzahl der Metastasen Die Anzahl der Fernmetastasen wurde aus den intraoperativen Befunden und den Ergebnissen der präoperativen Diagnostik entnommen.
MLOCAL	Z	Lokalisation der Metastasen (<u>L</u> = Leber, <u>U</u> = Lunge, <u>B</u> = Gehirn, <u>O</u> = Knochen, <u>T</u> = andere Lokalisation) Diese Informationen wurden analog zum Feld METNUMB erhoben.
MULTIPLE	Z	Multiple Kolreale Karzinome (<u>M</u> = Metachroner Tumor, <u>S</u> = Synchroner Tumor) Als synchron wurden multiple Karzinome angesehen, die zeitgleich in einem Abschnitt des Kolorektums auftraten. Metachrone multiple Karzinome traten dagegen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten im Dickdarm auf.

N	Z	<p>N-Stadium</p> <p>Als regionäre Lymphknoten galten die perikolischen bzw. perirektalen Lymphknoten und jene entlang den Aa.ileocolica, A.colica dextra, A.colica media, A.colica sinistra, A.mesenterica inferior und A. rectalis superior.</p> <p>Es wurden unterschieden:</p> <p>N_x = Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden</p> <p>N_0 = Keine regionären Lymphknotenmetastasen</p> <p>N_1 = Metastasen in 1 bis 3 perikolischen bzw. perirektalen Lymphknoten</p> <p>N_2 = Metastasen in 4 oder mehr perikolischen bzw. perirektalen Lymphknoten</p>
NERV	Z	<p>Perineurale Invasion</p> <p>(<u>J</u> = Ja, <u>N</u> = Nein)</p>
NUMINV	N	<p>Zahl der metastatischen Lymphknoten</p> <p>Die Angaben über eine eventuell vorliegende perineurale Invasion durch den Tumor sowie über die Zahl der tumorös befallenen Lymphknoten gingen jeweils aus dem histopathologischen Befund der Universität Düsseldorf hervor.</p>
OPART	Z	<p>Operationsart</p> <p>(<u>N</u> = Notfall, <u>E</u> = Elektiv)</p> <p>Als Notfall wurden alle Eingriffe gewertet, bei denen aufgrund der akuten Symptomatik eine eingehende präoperative Vorbereitung des Patienten nicht möglich war und die Operation noch am Tag der Aufnahme durchgeführt wurde (z.B. Ileus)</p>
OP1	Z	<p>Definitiver Eingriff, d.h. Art der Resektion.</p> <p>Als 1.Operation wurde der tumorresezierende Primäreingriff bezeichnet.</p>
OP2	Z	<p>Zu den angewendeten Operationsverfahren siehe unten.</p> <p>Zweitwichtigster Eingriff</p> <p>Als 2:Operation wurden alle weiteren operativen Eingriffe bezeichnet, wie z.B. zweizeitige Eingriffe bei notfallmäßiger Stomaaanlage bei Ileussympomatik, Nahtinsuffizienz oder zusätzlicher Entfernung von Milz oder Gallenblase. Auch koloskopische Polypektomien im Verlauf der Nachsorge wurden hier erfasst.</p>
OP3	Z	<p>Drittwichtigster Eingriff</p> <p>Als 3.Operation wurden dreizeitige Eingriffe, wie z.B. eine Stomarückverlagerung, oder weitere koloskopische Adenom-entfernungen gewertet.</p>
OPDAT1	D	Datum der Resektion des Primärtumors
OPDAT2	D	Datum des zweitwichtigsten Eingriffs
OPDAT3	D	Datum des drittwichtigsten Eingriffs
OSTAGE	N	<p>Operationsstatistik</p> <p>(<u>1</u> = einzeitige Resektion, <u>2</u> = zweizeitige Resektion, <u>3</u> = dreizeitige Resektion)</p>
PRAECEA	N	<p>Praeoperativer CEA-Wert in ng/dl</p> <p>Dieser Wert wurde den routinemäßigen praeeoperativen Laborbefunden entnommen.</p>
RADDAT	D	Datum der Radiotherapie
RADIO	Z	<p>Radiotherapie</p> <p>(<u>N</u> = keine, <u>R</u> = praeeoperativ, <u>O</u> = postoperativ)</p>
RDATE	D	Datum des ersten Tumorrückfalls

RECUR	Z	<p>Art des Tumorrückfalls (<u>L</u> = Lokoregionäres Rezidiv, <u>D</u> = Fernmetastase) Es wurde bei einem Tumorrückfall zwischen lokoregionärem Rezidiv und Fernmetastase unterschieden. Als lokoregionäre Rezidive wurden Tumorrückfälle im Bereich der Anastomose angesehen. Fernmetastasen waren definitionsgemäß alle außerhalb dieses Bereichs liegenden Rezidive.</p>
ROP	Z	<p>Art der Operation des Tumorrückfalls Zu den angewendeten Operationsverfahren siehe unten.</p>
ROPDAT	D	Datum der Tumorrückfalloperation
SEX	Z	<p>Geschlecht (<u>W</u> = weiblich, <u>M</u> = männlich)</p>
SIZE	N	<p>Tumorgröße in Millimetern Die Tumorgröße wurde den entsprechenden Angaben des histopathologischen Befundes der Universität Düsseldorf entnommen.</p>
STAFF	Z	<p>Aktueller Status des Patienten (<u>L</u> = lebend, <u>D</u> = tot, <u>U</u> = unbekannt) Die Angaben bezogen sich auf den aktuellen Status des Patienten zum Studienende. Bei Patienten, die für längere Zeit der Tumornachsorge ferngeblieben waren, wurde der Status durch Befragung des behandelnden Hausarztes oder der Angehörigen der Patienten festgestellt.</p>
T	Z	<p>T-Stadium Die Angaben hierzu gingen aus dem histopathologischen Befund der Universität Düsseldorf hervor und standen in Übereinstimmung mit der 4. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC. Danach wurde differenziert in: T_x = Primärtumor kann nicht beurteilt werden T₀ = kein Anhalt für Primärtumor T_{is} = Carcinoma in situ T₁ = Tumor infiltriert Submukosa T₂ = Tumor infiltriert Muscularis propria T₃ = Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches/perirektales Gewebe T₄ = Tumor perforiert das viszerale Peritoneum oder infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen</p>
TDIFF	Z	<p>Tumordifferenzierung (<u>W</u> = G₁, <u>M</u> = G₂, <u>P</u> = G₃, <u>A</u> = G₄, bei Angaben wie G₂-G₃ wurde immer G₃ gewählt) Die Tumordifferenzierung wurde mit der seit 1979 üblichen Einteilung nach dem Grading-System der WHO eingeteilt in: G = Grading G₁ = gut differenziert G₂ = mäßig differenziert G₃ = schlecht differenziert G₄ = undifferenziert</p>
TMARGIN	N	<p>Abstand des Tumors von der Resektionslinie Der Abstand wurde intraoperativ am aufgespannten Resektionspräparat bestimmt und in mm angegeben</p>
TODDAT	D	Todesdatum
VASC	Z	<p>Blutgefäßinvasion (<u>J</u> = Ja, <u>N</u> = Nein) Die Angabe über eine eventuell vorliegende Blutgefäßinvasion des Tumorgewebes wurde dem histopathologischen Befund der Universität Düsseldorf entnommen.</p>
WORK	Z	<p>Datensatz komplett? (<u>J</u> = Ja, <u>N</u> = Nein)</p>

2.8. Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden die Daten in das Datenformat des Statistischen Analyse Systems "SAS für Windows, 6.12" übertragen.

Bei verstorbenen Patienten errechnete sich die Überlebenszeit aus Operationsdatum und Todesdatum. Die Überlebensrate, sowie die Analyse der lokoregionären Rezidiv- und Metastasierungsquoten erfolgte gesondert für Kolon- und Rektumkarzinome.

Metrische Parameter wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft und dann mit Hilfe des t-Tests analysiert, sie werden als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben. Die univariante Analyse kategoriemer Daten wurde stets mit Hilfe des Fischer-Exact-Tests durchgeführt [1].

Die Schätzung der Überlebenskurven erfolgte nach der von Kaplan und Meier beschriebenen Methode, Unterschiede wurden zunächst mit dem log-rank-Test auf Signifikanz überprüft [1]. Zur Beurteilung des eigenständigen Einflusses von Faktoren auf die Rezidiv- und Überlebenskurve der Patienten wurde eine logistische Regressionsanalyse mit schrittweiser Selektion klinisch relevanter Variablen durchgeführt [1]. Analog erfolgte die Berechnung der Überlebenskurven mit einer Cox-Regressionsanalyse [1]. Für alle statistischen Berechnungen wurde die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art mit $\alpha = 0.05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientengut

In dem Zeitraum von 1980 bis 2002 wurden in der Tumornachsorge des Marien-Hospitals Düsseldorf 1189 Patienten nach R₀-Resektion eines kolorektalen Karzinoms regelmäßig nachuntersucht.

Dabei wurden insgesamt 682 Patienten, die zwischen 1980 und 1991 operiert worden waren, von 1980 bis 2002 gemäß dem standardisierten Schema (Gruppe A), und 507 Patienten, die zwischen 1992 und 1999 operiert worden waren, von 1992 bis 2002 entsprechend der individuellen risikoadaptierten Form nachgesorgt (Gruppe B).

Die bei diesen Patienten durchgeführten Operationen sind, der Häufigkeit nach geordnet, in Tabelle 6 aufgelistet.

Tabelle 6: Operationsverfahren bei 1189 Tumornachsorgepatienten mit kolorektalem Karzinom

Operationsverfahren	Anzahl	
	n	%
Rektumresektion	357	30
Sigmaresektion	238	20
Hemikolektomie rechts	226	19
Hemikolektomie links	178	15
Subtotale Kolektomie	95	8
Abdominoperineale Rektumamputation	83	7
Kolektomie	8	0,7
Transanale Tumorresektion	4	0,3
Gesamt	1189	100

In der standardisierten Nachsorge betragen die Abstände der Untersuchungsintervalle in den ersten beiden postoperativen Jahren für alle Patienten 3 Monate, im 3. und 4. Jahr erfolgten die Nachsorgeuntersuchungen halbjährlich und ab dem 5. Jahr jährlich.

In der high-risk Gruppe der individuellen risikoadaptierten Nachsorge fanden die Untersuchungen zu den gleichen Terminen wie in der standardisierten Nachsorge statt, also insgesamt 12 mal in den ersten 5 postoperativen Jahren.

Patienten der low-risk Gruppe wurden im Anschluß an die Staginguntersuchung zur Risikostratifizierung nach 3 Monaten einmal jährlich zur Nachsorgeuntersuchung einbestellt.

Das Schema der individuellen risikoadaptierten Nachsorge bedeutet somit quantitativ eine Reduktion der Nachsorgetermine um 24% im Vergleich zur standardisierten Nachsorge.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug dabei für alle Patienten 77,1 +/- 42,3 Monate (1-242 Monate), in Gruppe A durchschnittlich 95,2 +/- 44,9 Monate (2 bis 242 Monate) und in Gruppe B 52,4 +/- 22,3 Monate (1 bis 120 Monate) ($p = 0,0001$).

3.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen

In Gruppe A wurden mit 55,9 % ($n = 381$) deutlich mehr Frauen als Männer (44,1 % entsprechend $n = 301$) betreut.

Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug zum Zeitpunkt der Resektion 67,8 +/- 10,5 Jahre und lag bei den Frauen mit durchschnittlich 69,2 Jahren höher als bei den Männern mit 66,1 Jahren ($p = 0,0001$).

In Gruppe B überwog der Anteil der Frauen mit 54,4 % ($n = 276$) ebenfalls dem der Männer mit 45,6 % ($n = 231$).

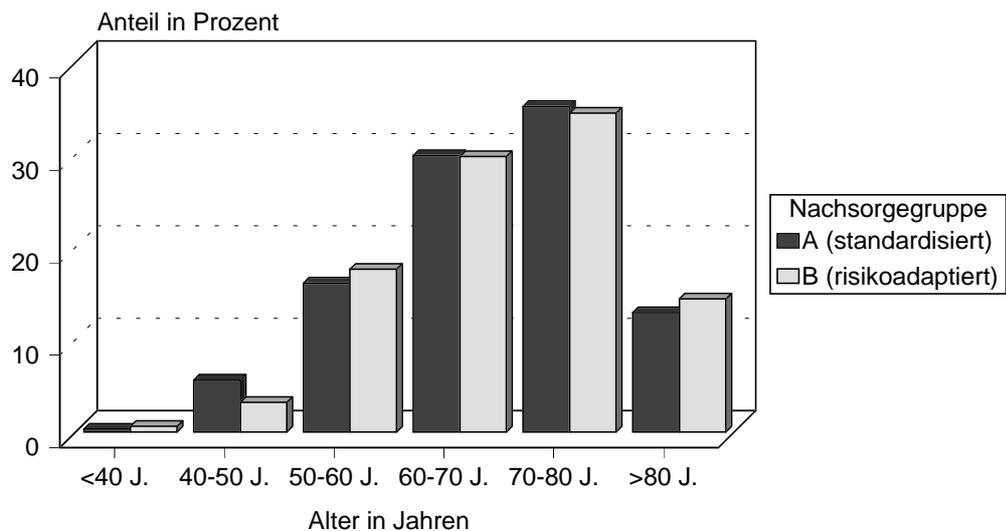
Das Durchschnittsalter lag hier bei 68,2 +/- 10,3 Jahren und war bei den Frauen (69,8 Jahre) durchschnittlich 2,9 Jahre höher als bei den Männern (66,9 Jahre) ($p=0,0001$).

In der Gruppe der 70-80 Jährigen zeigten sich mit 35,2 % ($n = 240$) in Gruppe A und 34,5 % ($n = 175$) in Gruppe B die meisten Tumorerkrankungen.

Beide Gruppen waren somit bezüglich der Alters-und Geschlechtszusammensetzung weitestgehend homogen verteilt (siehe Abbildungen 1-3).

Abbildung 1

Alterszusammensetzung beider Nachsorgegruppen



In der Gruppe der 70-80 Jährigen traten mit 35,2 % (n = 240) in Gruppe A und 34,5 % (n = 175) in Gruppe B die meisten Tumorerkrankungen auf.

Betrachtet man beide Gruppen getrennt voneinander, so zeigt sich, daß in Gruppe A der Erkrankungsgipfel bei beiden Geschlechtern zwischen 70 und 80 Jahren lag, wie auch bei den Frauen der Gruppe B.

Dagegen waren in Gruppe B bei den Männern die meisten Erkrankungsfälle im Alter von 60 bis 70 Jahren zu verzeichnen (siehe Abbildungen 2 und 3).

Abbildung 2

Geschlechtsspezifische Altersverteilung in Gruppe A

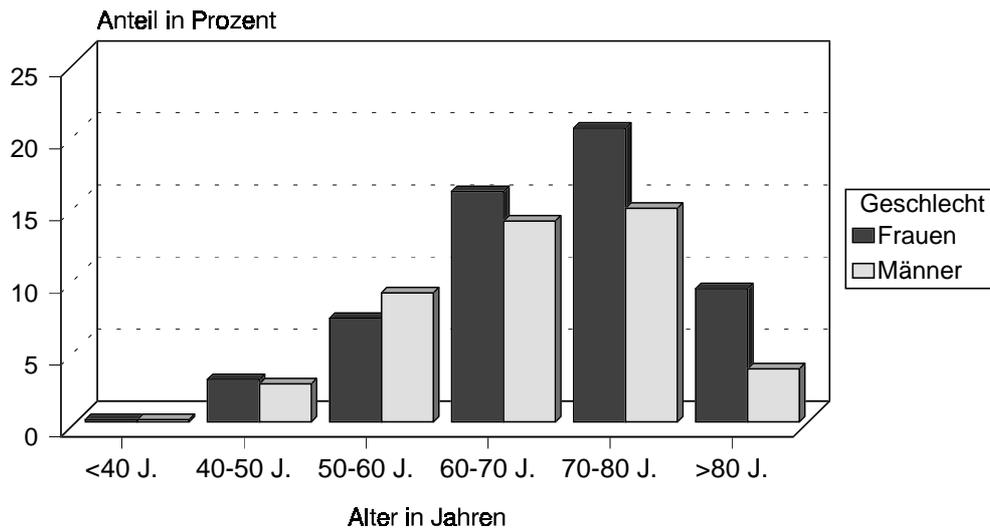
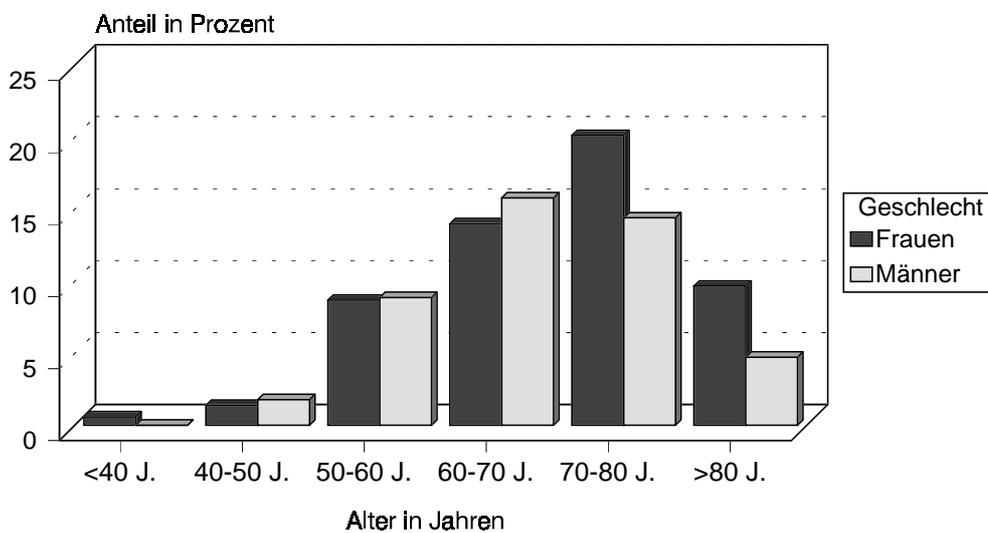


Abbildung 3

Geschlechtsspezifische Altersverteilung in Gruppe B



3.1.2. Tumorlokalisation

Bei 410 Patienten (60,1 %) wurde in Gruppe A das Karzinom im Kolon diagnostiziert. Bevorzugte Lokalisation war dabei das Sigmoid, in dem sich 45,4 % (n = 186) der Kolontumore befanden. 30,2 % (n = 124) waren im rechten Kolon und 69,8 % (n = 286) im Kolon transversum und linken Kolonabschnitt lokalisiert.

Bei 272 Patienten (39,9%) fand sich dagegen das Karzinom im Rektum.

In Gruppe B waren von 322 Kolontumoren (63,5 %) insgesamt 46,9 % (n = 151) im Sigma lokalisiert. Bezogen auf das gesamte Kolon befanden sich 33,5 % der Karzinome (n = 108) im rechten und 66,5 % (n = 214) im linken Kolonabschnitt und Kolon transversum.

In 36,5 % der Fälle (n = 185) entstand der Tumor im Rektum.

Bei der Lokalisation des Primärtumors zeigten sich demnach zwischen beiden Nachsorgegruppen hinsichtlich der Verteilung keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Tumorlokalisation und Tumorverteilungsmuster in beiden Nachsorgegruppen

Tumorlokalisation	Anzahl der Tumore in Gruppe A		Anzahl der Tumore in Gruppe B	
	n	%	n	%
Coecum	51	7,5	49	9,7
Ascendens	55	8,1	50	9,9
Hepatische Flexur	18	2,6	9	1,8
Transversum	48	7,0	22	4,3
Linke Flexur	8	1,2	12	2,4
Descendens	44	6,5	29	5,7
Sigmoid	186	27,3	151	29,8
Kolon (gesamt)	410	60,1	322	63,5
Rektum	272	39,9	185	36,5
Summe	682	100	507	100

3.1.3. Tumorstadien

Im Hinblick auf das UICC-Stadium wurden in Gruppe A 36,2 % (n = 247) aller Karzinome im Stadium I und 35,9 % (n = 245) im Stadium II entdeckt.

In 25,8 % (n = 176) der Fälle lag das Stadium III vor und bei 2,1 % (n = 14) der Patienten ergab sich das Stadium IV (p = 0,001).

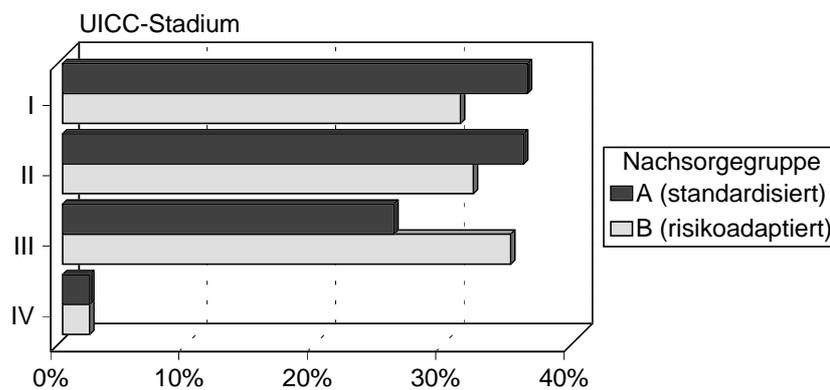
In Gruppe B wurden 31% (n = 157) der Tumore im Stadium I und 32 % (n = 162) im Stadium II diagnostiziert. Deutlich häufiger als in Gruppe A zeigte sich bei 34,9 % (n = 177) der Patienten in Gruppe B das UICC-Stadium III.

2,1 % (n = 11) der Karzinome waren bei Diagnosestellung bis in das Stadium IV fortgeschritten (p = 0,001).

Das Tumorverteilungsmuster in den jeweiligen Nachsorgegruppen ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

Abbildung 4

Tumorstadien der Kolorektalkarzinome in beiden Nachsorgegruppen



	I	II	III	IV
A (standardisiert)	36,2%	35,9%	25,8%	2,1%
B (risikoadaptiert)	31%	32%	34,9%	2,1%

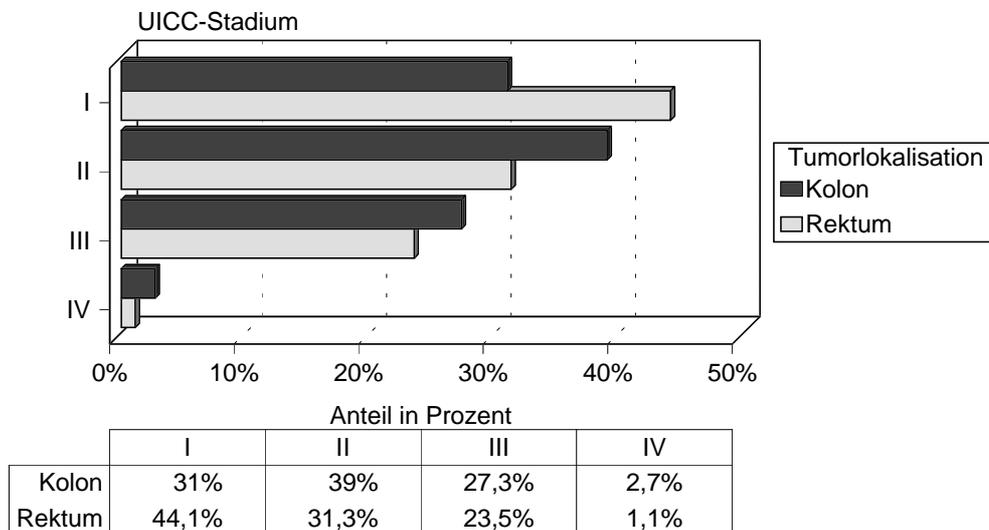
Betrachtet man Kolon- und Rektumkarzinome in beiden Nachsorgegruppen getrennt voneinander, so zeigt sich, daß in Gruppe A mit 39,0 % (n = 160) die meisten Kolontumore im UICC-Stadium II diagnostiziert wurden.

Im Stadium I befanden sich 31 % (n = 127), im Stadium III 27,3 % (n = 112) und im Stadium IV 2,7 % (n = 11) der Kolonkarzinome.

Bei primärer Tumorlokalisation im Rektum fand sich hingegen mit 44,1 % (n = 120) am häufigsten das UICC-Stadium I. In 31,1 % (n = 85) der Fälle lag das Stadium II, bei 23,5 % (n = 64) das Stadium III und bei 1,1 % (n = 3) das Stadium IV vor (p = 0,005) (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5

**Tumorstadien bei Kolonkarzinomen gegenüber
Rektumkarzinomen
in Gruppe A**



In Gruppe B zeigten sich ebenfalls mit 37,6 % (n = 121) die meisten Kolontumore im UICC-Stadium II. Allerdings wurden im Gegensatz zu Gruppe A mit 35,4 % (n = 114) mehr Kolonkarzinome im Stadium III als in Stadium I mit 24,2 % (n = 78) entdeckt.

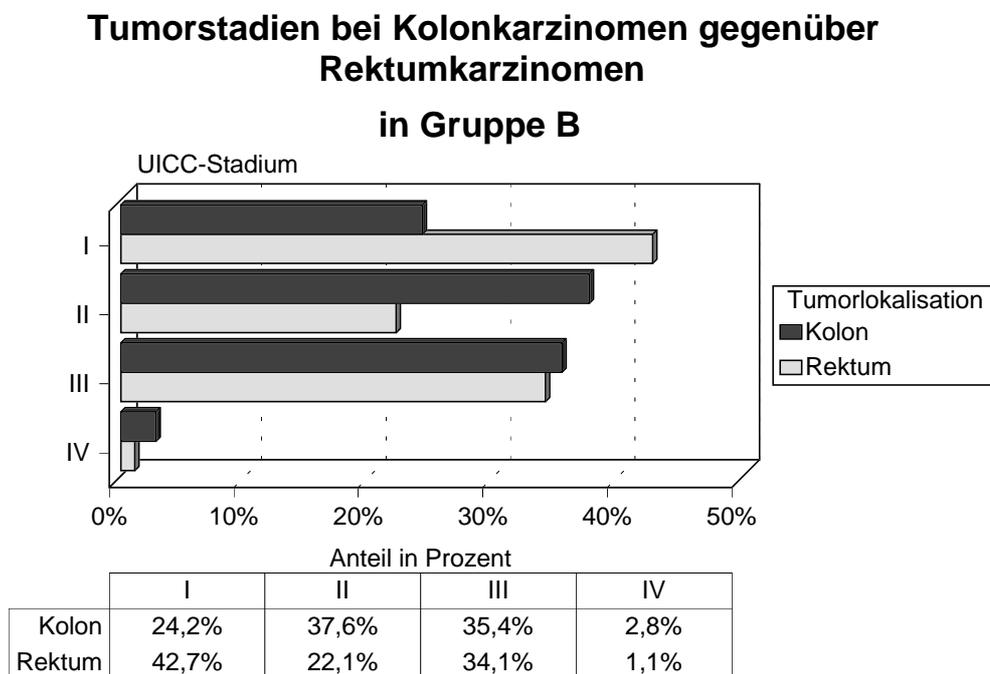
Bei 2,8 % (n = 9) der Patienten ergab sich das Stadium IV.

Ging der Tumor primär vom Rektum aus, so war mit 42,7 % (n = 79), analog zu Gruppe A, am häufigsten das Stadium I vertreten.

Im Unterschied zu Gruppe A befanden sich jedoch 34,1 % (n = 63) der Rektumkarzinome im Stadium III und nur 22,1 % (n = 41) im Stadium II.

In 1,1 % (n = 2) der Fälle lag das Stadium IV vor (p = 0,001) (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6



3.1.4. Risikogruppen

Um die Daten beider Nachsorgeformen besser vergleichen zu können, wurde bei der statistischen Auswertung die Gruppe A retrospektiv ebenfalls in eine Hoch-/ und eine Niedrigrisikogruppe unterteilt, obgleich die Nachsorge für alle Patienten dieser Gruppe nach dem gleichen Schema verlief.

Demnach befanden sich in der Gruppe A 419 Patienten (61,4 %), die nach den Kriterien der individuellen risikoadaptierten Nachsorge in die high-risk Gruppe eingeteilt wurden.

Entsprechend konnten 263 Patienten (38,6 %) der low-risk Gruppe zugeordnet werden ($p = 0,001$).

In Gruppe B gehörten 319 Patienten (62,9 %) der Hochrisiko- und 188 Patienten (37,1 %) der Niedrigrisikogruppe an ($p = 0,001$).

In der folgenden Tabelle sind beide Gruppen nach den wesentlichen Merkmalen gegenübergestellt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Tabellarische Übersicht über die Zusammensetzung beider Nachsorgegruppen. Unterscheidung nach Geschlecht, Alter, Tumorstadium, Tumorlokalisation und Risikogruppe

Merkmale		Gruppe A		Gruppe B	
		n	%	n	%
Geschlecht	Frauen	381	55,9	276	54,4
	Männer	301	44,1	231	45,6
Alter	< 40 J.	2	0,3	3	0,6
	40-50 J.	38	5,6	16	3,2
	50-60 J.	110	16,1	89	17,6
	60-70 J.	204	29,9	151	29,8
	70-80 J.	240	35,2	175	34,5
	> 80 J.	88	12,9	73	14,4
UICC-Stadium	I A	55	8,1	75	14,8
	I B	192	28,1	82	16,2
	II A	230	33,7	155	30,6
	II B	15	2,2	7	1,4
	III A	141	20,7	116	22,9
	III B	35	5,1	61	12,0
	IV	14	2,1	11	2,1
Tumorlokalisation	Kolon	410	60,1	322	63,5
	Rektum	272	39,9	185	36,5
Risikogruppen	high risk	419	61,4	319	62,9
	low risk	263	38,6	188	37,1

3.2. Tumorrückfälle

3.2.1. Gesamtrate

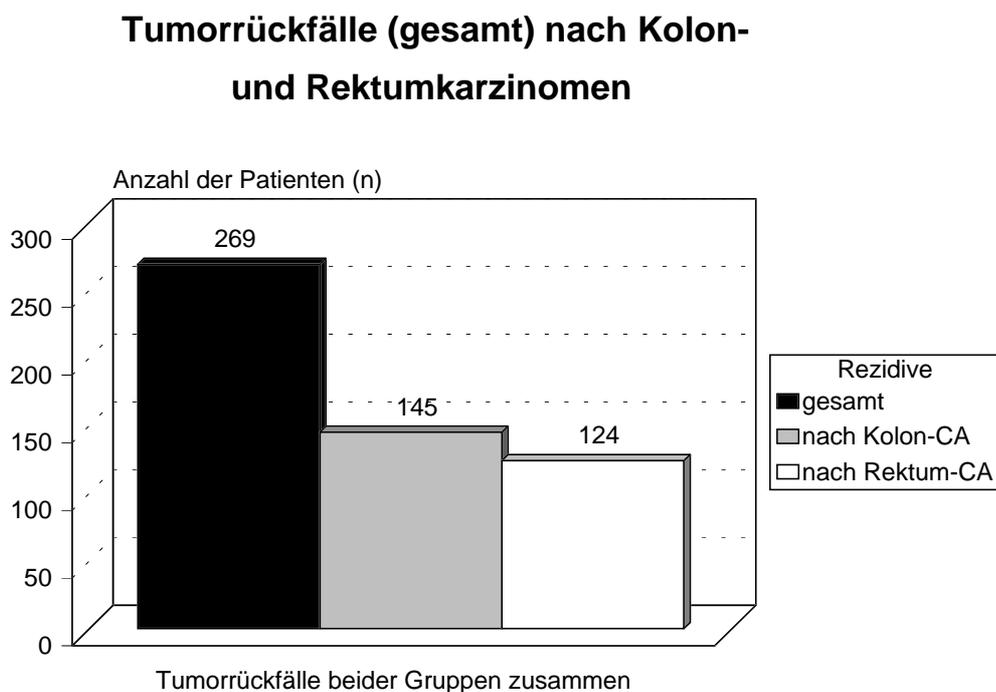
Bei 1189 Tumorpatienten, die zwischen 1980 und 2002 nachbeobachtet wurden, kam es in 22,6 % der Fälle (n = 269) zu einem erneuten Tumorwachstum.

Dabei entstanden 53,9 % (n = 145) der Rezidive auf dem Boden eines Kolonkarzinoms, 46,1 % (n = 124) entwickelten sich aus einem Rektumkarzinom (siehe Abbildung 7).

Insgesamt jedoch zeigte das Rektumkarzinom mit 27,1 % eine höhere Rezidivneigung als das Kolonkarzinom mit 19,8 %, obwohl sich 43,5 % (n = 199) aller Rektumkarzinome (n = 457) bei Erstdiagnose im UICC-Stadium I befanden.

Bei primärer Tumorlokalisation im rechten Kolonabschnitt (Coecum, Ascendens, Hepatische Flexur) kam es bei 16,8 % (n = 39) der Kolonkarzinome, bei Erstmanifestation im linken Abschnitt (Transversum, Linke Flexur, Descendens, Sigmoid) in 21,2 % (n = 106) der Fälle zu einem Tumorrückfall.

Abbildung 7



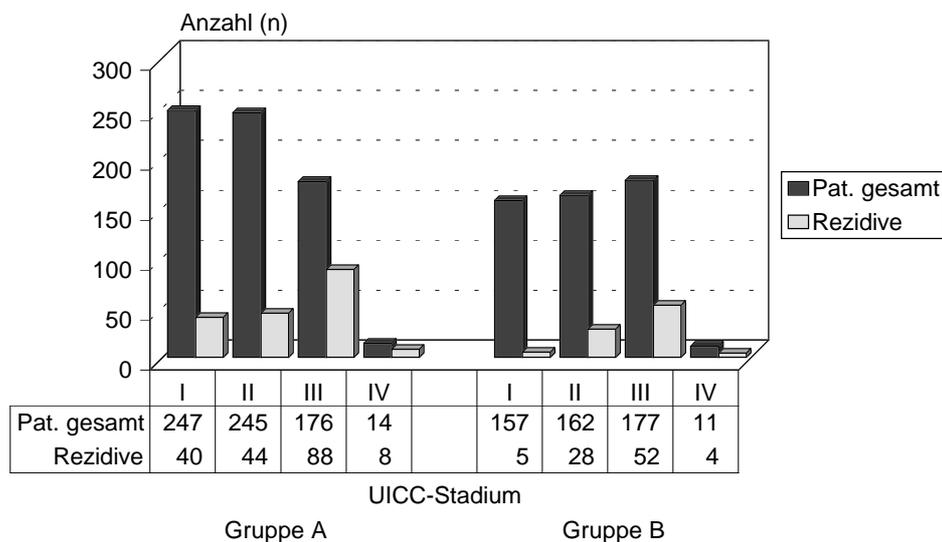
3.2.2. Rückfallquote in beiden Nachsorgegruppen

In Gruppe A traten in dem ausgewerteten Patientenkollektiv (n = 682) in 26,4 % (n = 180) Rezidive und Metastasen auf. In Gruppe B (n = 507) lag die Rückfallquote dagegen bei 17,6 % (n = 89) (p = 0,001).

Von den Patienten, deren Primärtumor sich im UICC-Stadium I befand, entwickelten in Gruppe A 16,2 % (n = 40) und in Gruppe B 3,2 % (n = 5) ein Tumorrezidiv. Im Stadium II konnte in Gruppe A bei 18,0 % (n = 44) und in Gruppe B bei 17,3 % (n = 28) ein Tumorrückfall diagnostiziert werden. Bei primärem UICC-Stadium III kam es in den jeweiligen Gruppen bei 50,0 % (n = 88) (A) bzw. 29,4 % (n = 52) (B) und im Stadium IV bei 57,5 % (n = 8) (A) bzw. 36,4 % (n = 4) (B) der Patienten zu einem erneuten Tumorwachstum (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8

stadienabhängige Rezidivhäufigkeit in beiden Nachsorgegruppen



Zieht man dagegen nur die Rezidivpatienten in Betracht, so zeigt sich, daß in Gruppe A (n = 180) bei 22,2 % (n = 40) und in Gruppe B (n = 89) bei 5,6 % (n = 5) der Rezidive ein primäres Tumorstadium I vorlag.

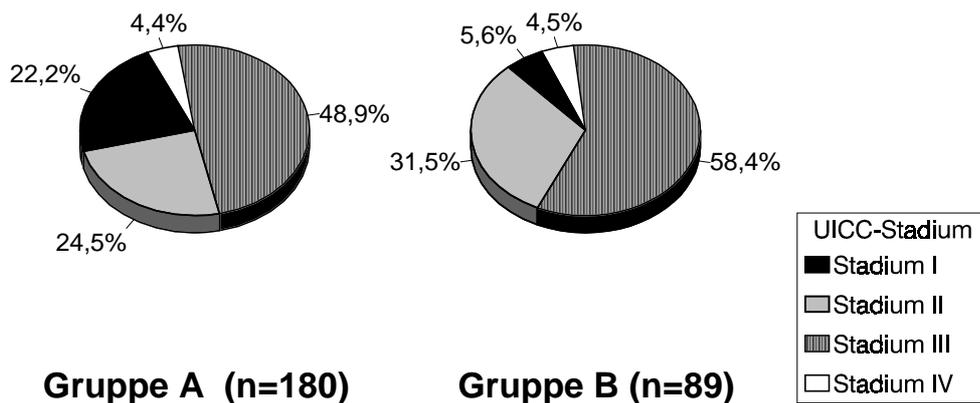
Bei 24,5 % (n = 44) der Rezidive in Gruppe A und 31,5 % (n = 28) in Gruppe B lag ein UICC-Stadium II zugrunde. Bei 48,9 % (n = 88) der Rezidivpatienten in Gruppe A und 58,4 % (n = 52) in Gruppe B war ursprünglich ein Stadium III-Tumor diagnostiziert worden.

Das Stadium IV lag bei 4,4 % (n = 8) der Rezidive in Gruppe A und bei 4,5 % (n = 4) in Gruppe B vor ($p < 0,05$).

Die Rezidivverteilung in Abhängigkeit vom primären Tumorstadium ist in Abbildung 9 graphisch dargestellt.

Abbildung 9

**Rezidivverteilung in Abhängigkeit vom UICC-Stadium
in beiden Nachsorgegruppen**

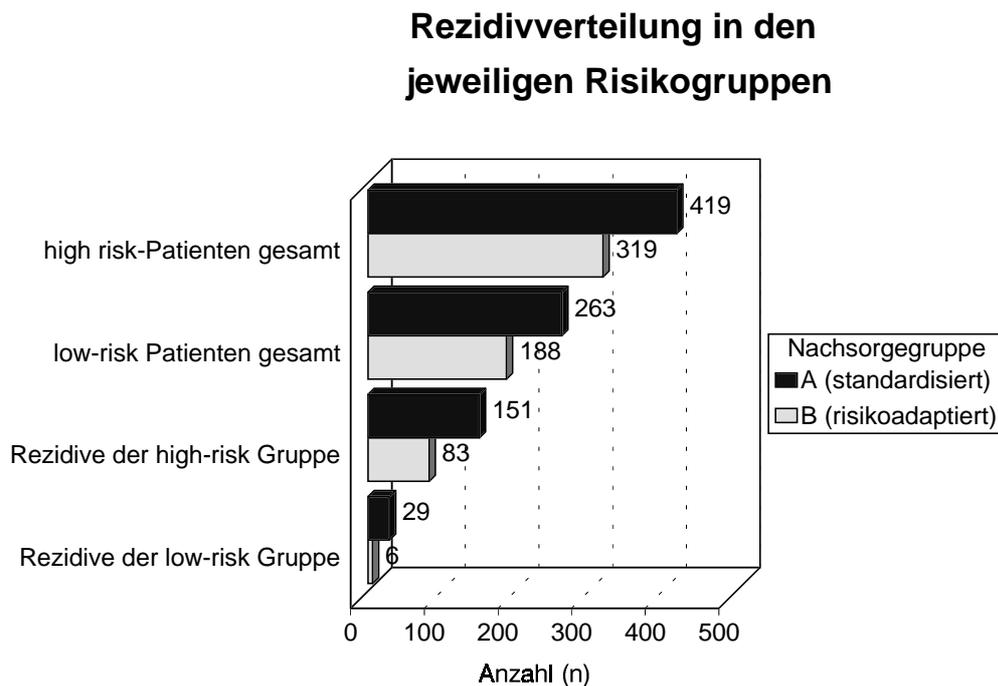


3.2.3. Rückfallquote in den Risikogruppen

Im Hinblick auf die jeweiligen Risikogruppen der beiden Nachsorgeformen zeigte sich in Gruppe A eine Rezidivneigung von 36,0% (n = 151) bei 419 Patienten, die der high-risk Gruppe zugeteilt wurden, und von 11,0 % (n = 29) bei den 263 Patienten der low-risk Gruppe.

In Gruppe B betrug der Anteil derjenigen Patienten, die der Hochrisikogruppe angehörten (n = 319) und im Verlauf der Nachsorge einen Tumorrückfall entwickelten 26,0 % (n = 83), wohingegen in der Niedrigrisikogruppe 3,2 % (n = 6) der insgesamt 188 Patienten von einem Rezidiv betroffen waren (p < 0,05) (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10



3.2.4. Rezidivformen

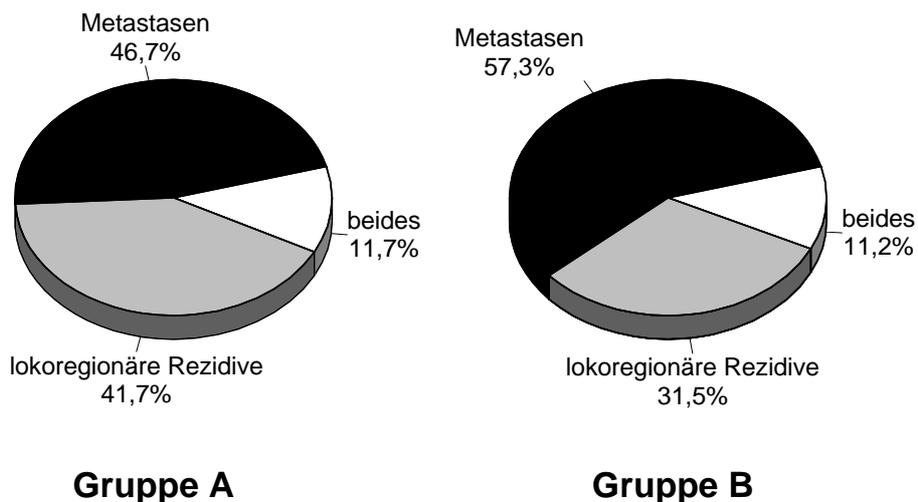
Ein erneutes Tumorwachstum manifestierte sich in Gruppe A bei 84 Patienten ausschließlich in Form von Metastasen, bei 75 Patienten wurde primär nur ein lokoregionäres Rezidiv und bei 21 Patienten sowohl Metastasen als auch ein lokoregionäres Rezidiv festgestellt ($p = 0,001$).

In Gruppe B zeigten sich bei 51 Patienten Metastasen, bei 28 Patienten lokoregionäre Rezidive und bei 10 Patienten beide Rezidivformen als primäre Manifestation des Tumorrückfalls ($p = 0,001$).

Die relative Häufigkeit der jeweiligen Rezidivformen in beiden Nachsorgegruppen ist in Abbildung 11 dargestellt.

Abbildung 11

Häufigkeitsverteilung von Rezidiven in beiden Nachsorgegruppen gegenübergestellt



3.2.5. lokoregionäre Rezidive

Bei insgesamt 134 Patienten (11,3 % von 1189 Patienten) wurden lokoregionäre Rezidive als Erstmanifestation des Tumorrückfalls diagnostiziert, entweder isoliert oder gemeinsam mit Metastasen.

In Gruppe A entspricht dies einem Anteil von 53,3 % (n = 96) aller Rezidive.

In Gruppe B wurden bei 42,7 % (n = 38) der Tumorrückfälle lokoregionäre Rezidive festgestellt.

Ein isoliertes Auftreten lokoregionärer Rezidive zeigte sich in Gruppe A bei 41,7 % (n = 75) und in Gruppe B bei 31,5 % (n = 28) der Rezidivpatienten (p = 0,001).

Bezogen auf das Gesamtkollektiv traten die lokoregionären Rezidive (n = 134) bei Rektumkarzinomen mit 55,2 % (n = 74) etwas häufiger auf als bei den Kolonkarzinomen mit 44,8 % (n = 60).

Diese Relation bestätigt sich auch in der Einzelbetrachtung beider Nachsorgegruppen:

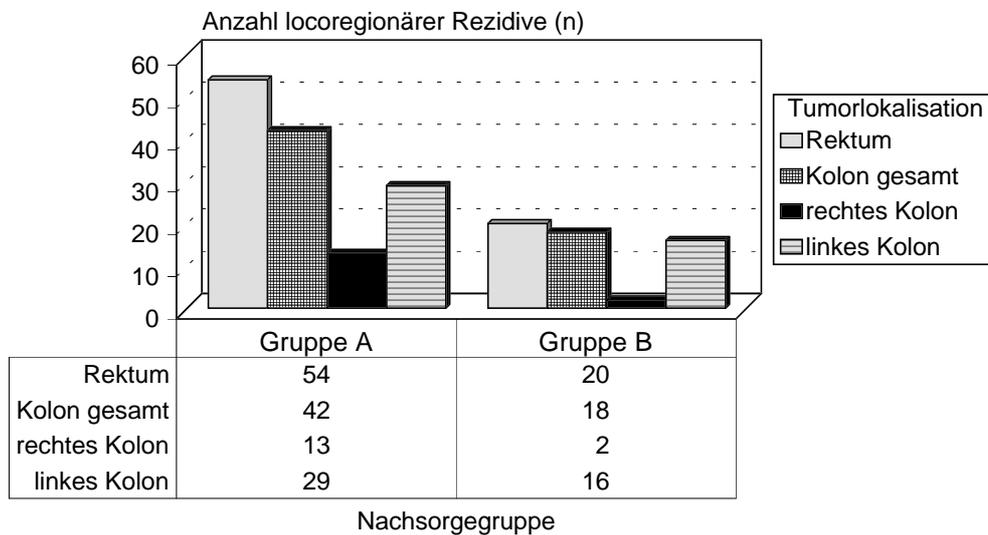
In Gruppe A entstanden 56,3 % (n = 54) und in Gruppe B 52,6 % (n = 20) aller lokoregionären Rezidive auf dem Boden eines Rektumkarzinoms.

Dagegen waren in Gruppe A 43,7 % (n = 42) und in Gruppe B 47,4 % (n = 18) der lokoregionären Rezidive nach primärem Tumorwachstum im Kolon aufgetreten.

Somit zeigte sich in beiden Nachsorgegruppen ein lokales Wiederauftreten des Tumors etwas häufiger, wenn der Primärtumor im Rektum lokalisiert war (siehe Abbildung 12).

Abbildung 12

Lokoregionäre Rezidive nach Kolon-und Rektumkarzinomen in beiden Nachsorgegruppen



3.2.6. Metastasen

In der Nachsorge wurde von den insgesamt 1189 Patienten bei 166 Patienten (14,0 %) eine Metastasierung nachgewiesen, entweder isoliert oder in Verbindung mit einem lokoregionären Rezidiv. Somit entwickelten 58,3 % (n = 105) der Rezidivpatienten in Gruppe A und 68,5 % der Rezidivpatienten in Gruppe B (n = 61) eine Metastase als erneutes Tumorwachstum.

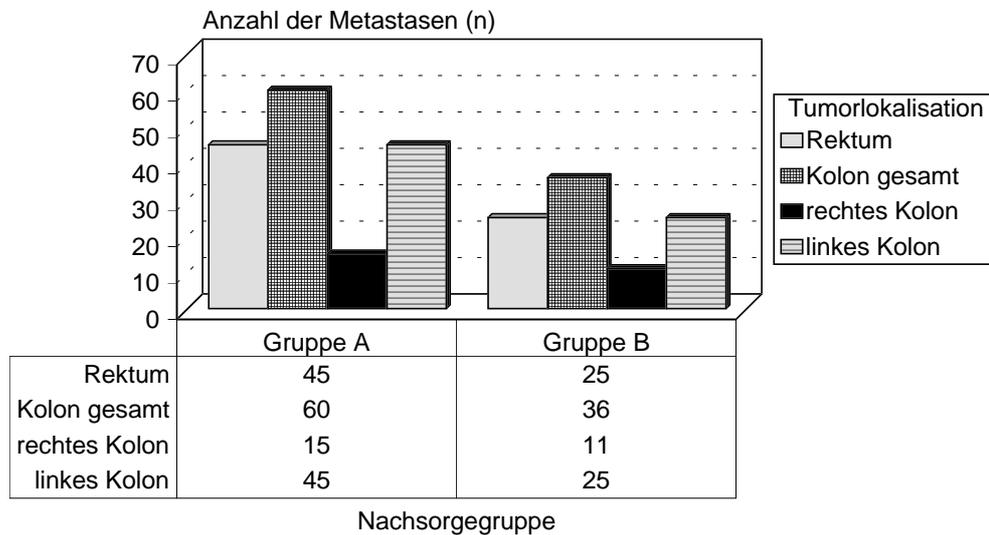
Isolierte Metastasen als alleinige Rezidivform zeigten sich in Gruppe A bei 46,7 % (n = 84) und in Gruppe B bei 57,3 % (n = 51) der Rezidivpatienten ($p > 0,05$).

Ging das primäre Tumorwachstum vom Kolon aus, so kam es im Gesamtkollektiv mit 57,8 % (n = 96) häufiger zu einer Metastasierung als beim Rektumkarzinom mit 42,2 % (n = 70).

Betrachtet man beide Gruppen getrennt voneinander, so bestätigt sich dieser Trend mit einer Metastasierungsrate von 57,1 % (n = 60) in Gruppe A und 59,0 % (n = 36) in Gruppe B, bei primärem Tumorwachstum im Kolon, respektive 42,9 % (n = 45) und 41,0 % (n = 25) in Gruppe A und B, bei Primärlokalisierung im Rektum (siehe Abbildung 13).

Abbildung 13

Metastasen nach Kolon- und Rektumkarzinomen in beiden Nachsorgegruppen



Die verschiedenen Rezidivformen innerhalb der beiden Nachsorgegruppen nach primärem Kolon- und Rektumkarzinom sind in Tabelle 9 einander gegenübergestellt.

Tabelle 9: Rezidivverteilung in beiden Nachsorgegruppen nach primärem Kolon- und Rektumkarzinom

Rezidivform	Gruppe A				Gruppe B				Gesamt	
	Kolon-CA		Rektum-CA		Kolon-CA		Rektum-CA		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
lokoregionäre Rezidive	32	7,8	43	15,8	15	4,7	13	7,0	103	8,7
Metastasen	50	12,2	34	12,5	33	10,2	18	9,7	135	11,4
beides	10	2,4	11	4,0	3	0,9	7	3,8	31	2,6
ohne Rezidiv	318	77,6	184	67,7	271	84,2	147	79,5	920	77,3
Summe	410	100	272	100	322	100	185	100	1189	100

3.2.7. Beschwerdebild der Rezidive

Bei insgesamt 98 Patienten in Gruppe A und 28 Patienten in Gruppe B haben tumoassoziierte Beschwerden zur Feststellung eines Tumorrückfalls geführt.

Bezogen auf alle Rezidive in den jeweiligen Nachsorgegruppen entspricht dies einem Anteil von 54,4 % in Gruppe A und 31,5 % in Gruppe B.

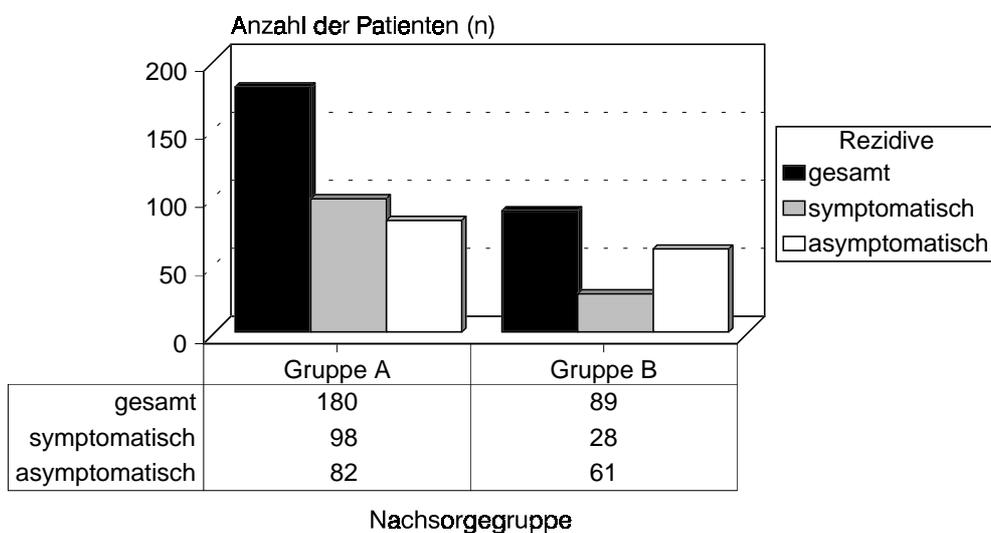
Dagegen waren in Gruppe A 82 Patienten (45,6 %) und in Gruppe B 61 Patienten (68,5 %) zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose beschwerdefrei.

Von den 105 Patienten der Gruppe A und den 61 Patienten der Gruppe B, die im Verlauf der Untersuchung Metastasen entwickelten, entweder isoliert oder in Kombination mit lokoregionären Rezidiven, konnten 39,0 % (n = 41) (A) bzw. 75,4 % (n = 46) (B) im asymptomatischen Stadium diagnostiziert werden.

Die Verteilung symptomatischer und asymptomatischer Rezidive in den jeweiligen Nachsorgegruppen ist in Abbildung 14 veranschaulicht.

Abbildung 14

symptomatische und asymptomatische Rezidive in beiden Nachsorgegruppen



In den fortgeschrittenen Tumorstadien mit hoher Rezidivneigung zeigte sich, daß in Gruppe A bei primärem UICC-Stadium II und III ein erneutes Tumorwachstum bevorzugt mit dem Auftreten von Symptomen einherging.

In Gruppe B hingegen konnten im Stadium II deutlich mehr asymptomatische Tumorrückfälle, nach vorausgegangenem Stadium III sogar mehr als doppelt so viele Rezidive im asymptomatischen wie symptomatischen Stadium diagnostiziert werden.

Die Häufigkeitsverteilung beschwerdeassoziiertes und -unabhängiger Rezidive in den jeweiligen Tumorstadien wird in Tabelle 10 aufgezeigt.

Tabelle 10: Tabellarische Übersicht über das Auftreten symptomatischer und asymptomatischer Rezidive in den jeweiligen UICC-Stadien

UICC-Stadium	Gruppe A				Gruppe B				Gesamt	
	asymptomatische Rezidive		symptomatische Rezidive		asymptomatische Rezidive		symptomatische Rezidive		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	23	28,0	17	17,3	5	8,2	–	–	45	16,7
II	18	22,0	26	26,5	16	26,2	12	42,9	72	26,8
III	37	45,1	51	52,1	37	60,7	15	53,5	140	52,0
IV	4	4,9	4	4,1	3	4,9	1	3,6	12	4,5
Summe	82	100	98	100	61	100	28	100	269	100

3.2.8. Rezidivzeitpunkt

Die mittlere Nachbeobachtungszeit der Rezidivpatienten betrug in Gruppe A 24,8 +/- 20,0 Monate (4 bis 115 Monate) und in Gruppe B 21,2 +/- 11,0 Monate (4 bis 61 Monate).

Bei einem Drittel der Patienten konnte innerhalb der ersten 10 (Gruppe A) bzw. 8 (Gruppe B) postoperativen Monate ein erneutes Tumorwachstum festgestellt werden.

50 % der Patienten hatten in Gruppe A nach 19 Monaten und in Gruppe B nach 15 Monaten einen Tumorrückfall erlitten.

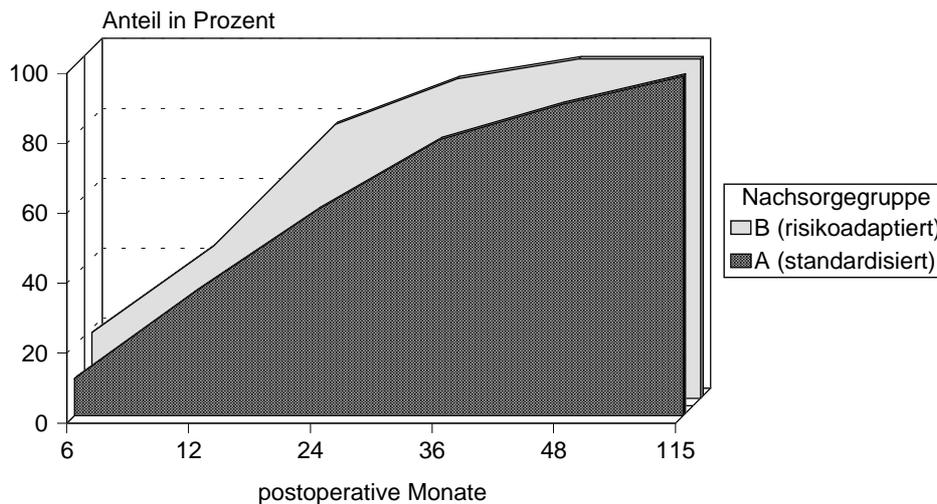
Innerhalb der ersten 4 Jahre nach Entfernung des Primärtumors wurden in Gruppe A 87,8 % und in Gruppe B alle Rezidive diagnostiziert.

Das rezidivfreie Intervall war bei den asymptomatischen Rezidivpatienten mit 17,5 +/- 6,2 Monaten in Gruppe A und 11,0 +/- 3,1 Monaten in Gruppe B etwas kürzer als bei den Patienten mit Symptomen, deren Tumorrezidiv in Gruppe A nach 21,4 +/- 7,3 Monaten und in Gruppe B nach 17,2 +/- 5,1 Monaten entdeckt wurde.

In Abbildung 15 wird das Auftreten von Tumorrezidiven in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf graphisch verdeutlicht.

Abbildung 15

**Zeitpunkt des Rezidivauftritts nach R0-Resektion
eines Kolorektalkarzinoms
in den beiden Nachsorgegruppen**



3.3. Therapie des Tumorrückfalls

Insgesamt wurde bei 269 Patienten (22,6 %) im untersuchten Zeitraum ein Tumorrückfall gesichert. 77,4 % aller Patienten waren zum Stichtag der Studie tumorfrei.

Bei 29,4 % (n = 53) der Rezidivpatienten in Gruppe A und 38,2 % (n = 34) in Gruppe B war eine R₀-Zweitresektion möglich.

53,2 % aller Rezidivpatienten zeigten zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose keinerlei tumorassoziierte Beschwerden.

Betrachtet man beide Nachsorgegruppen getrennt, unter Berücksichtigung des Beschwerdebildes der Rezidive, so konnten in Gruppe A 21,4 % (n = 21) der Patienten mit symptomatischem Tumorrückfall kurativ operiert werden.

Bei 54,1 % Patienten (n = 53) war lediglich eine palliative Therapie möglich.

In 24,5 der Fälle (n = 24) konnte aufgrund des hohen Lebensalters, des schlechten Allgemeinzustandes oder des fortgeschrittenen Tumorleidens keine spezielle onkologische Therapie mehr durchgeführt werden.

Bei den asymptomatischen Tumorrückfällen der Gruppe A wurden 39,0 % (n = 32) der Patienten mit kurativer Zielsetzung operiert, 35,4 % (n = 29) der Patienten wurden palliativ therapiert, und bei 25,6 % (n = 21) der Patienten war keine spezielle Therapie mehr möglich (p = 0,001).

In Gruppe B betrug der Anteil der kurativ operierten Patienten bei den symptomatischen Rezidiven 21,4 % (n = 6) und bei den asymptomatischen 45,9 % (n = 28).

57,2 % (n = 16) der symptomatischen und 42,6 % (n = 26) der asymptomatischen Rezidivpatienten wurden einer palliativen Therapie zugeführt und bei 21,4 % (n = 6) bzw. 11,5 % (n = 7) der Patienten war eine weiterführende onkologische Therapie nicht mehr indiziert (p = 0,001) (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Übersicht der symptomatischen und asymptomatischen Rezidive in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie

Rezidiv- therapie	Gruppe A				Gruppe B				Gesamt	
	asymptomatische Rezidive		symptomatische Rezidive		asymptomatische Rezidive		symptomatische Rezidive			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
kurative Therapie	32	39,0	21	21,4	28	45,9	6	21,4	87	32,3
palliative Therapie	29	35,4	53	54,1	26	42,6	16	57,2	124	46,1
ohne Therapie	21	25,6	24	24,5	7	11,5	6	21,4	58	21,6
Summe	82	100	98	100	61	100	28	100	269	100

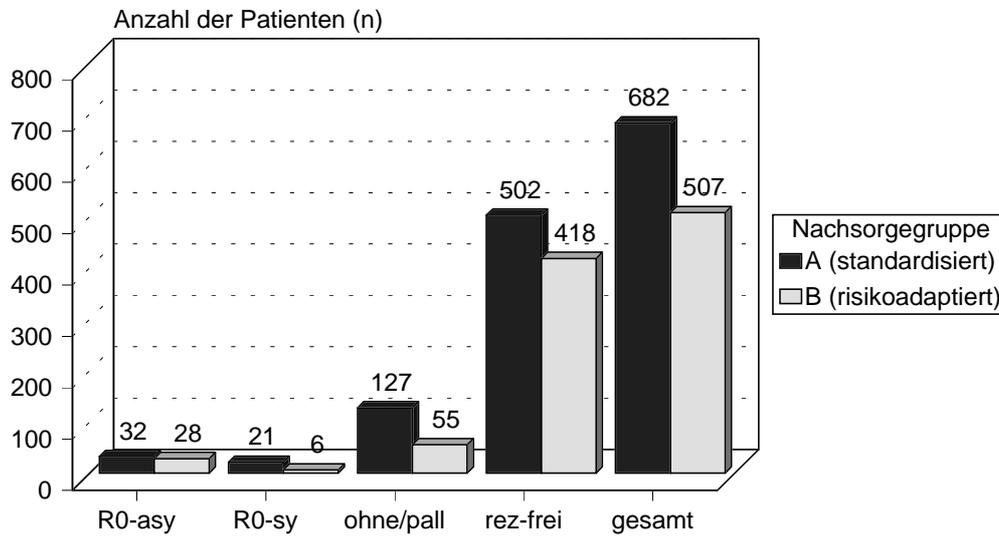
3.3.1. Effektivität der Nachsorge

Asymptomatische Rezidive und Metastasen konnten somit in beiden Nachsorgegruppen häufiger einer R₀-Zweitresektion unterzogen werden als symptomatische, in Gruppe B sogar mehr als viermal so häufig.

In Bezug auf alle untersuchten Patienten in den jeweiligen Nachsorgegruppen (n = 682 in Gruppe A bzw. n = 507 in Gruppe B) betrug die Effektivität der Nachsorge, gemessen an der Rate der asymptomatischen Tumorrückfälle, die mit kurativem Ansatz operiert werden konnten, in Gruppe A 4,7 % und in Gruppe B 5,5 % (siehe Abbildung 16).

Abbildung 16

Effektivität der Nachsorge bezogen auf alle Nachsorgepatienten

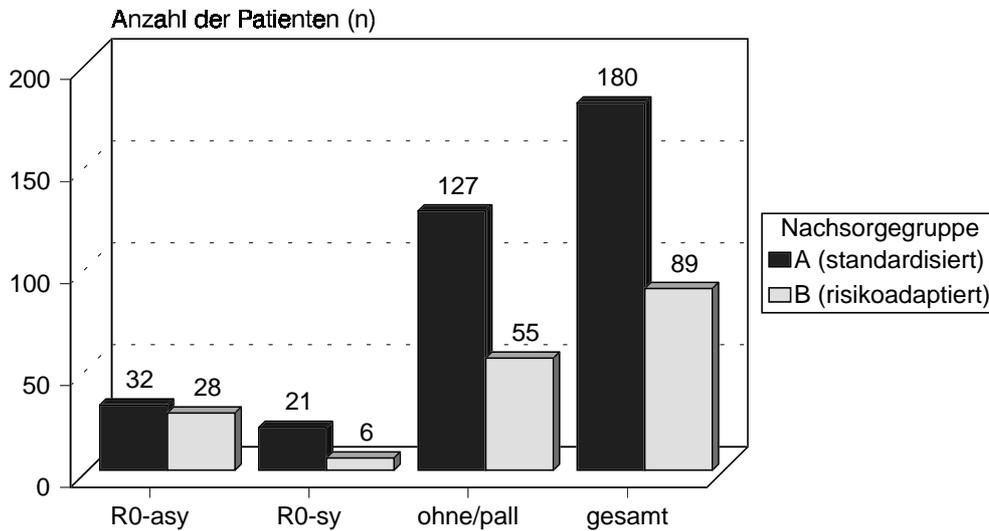


- R0-asy: alle R0-Resektionen asymptomatischer Rezidive
- R0-sy: alle R0-Resektionen symptomatischer Rezidive
- ohne/pall.: alle Rezidive, die nicht oder palliativ therapiert wurden (incl. R1-u. R2-Resektionen)
- rez-frei: alle rezidivfreien Patienten
- gesamt: alle Patienten der Nachsorge

Zieht man dagegen nur die Rezidivpatienten in Betracht (n = 180 in Gruppe A bzw. n = 89 in Gruppe B), so lag die Effektivität der Nachsorge in Gruppe A bei 17,8 % und in Gruppe B bei 31,5 % (siehe Abbildung 17).

Abbildung 17

Effektivität der Nachsorge bezogen auf alle Rezidivpatienten



- R0-asy: alle R0-Resektionen asymptomatischer Rezidive
- R0-sy: alle R0-Resektionen symptomatischer Rezidive
- ohne/pall: alle Rezidive, die nicht oder palliativ therapiert wurden (incl. R1- u. R2-Resektionen)
- gesamt: alle Rezidivpatienten der Nachsorge

Insgesamt betrachtet konnten in dem Zeitraum von 1980 bis 2002 60 Patienten mit einem Tumorrückfall, der sich im Vorfeld durch keinerlei Beschwerden bemerkbar machte, einem Zweiteingriff mit kurativer Zielsetzung zugeführt werden, was bei 1189 Nachsorgepatienten einem Anteil von 5,0 % entspricht.

Zieht man dagegen nur diejenigen Patienten in Betracht, die Metastasen entwickelten, so lag die Häufigkeit kurativer Zweitoperationen in Gruppe A bei 21,9 % (n = 23) und in Gruppe B bei 34,4 % (n = 21).

Die Rate der kurativen Zweitoperationen bei symptomatischen und asymptomatischen Rezidiven in beiden Nachsorgegruppen sind in Tabelle 12 den Patienten, die entweder keiner oder lediglich einer palliativen Therapie unterzogen werden konnten, gegenübergestellt.

Tabelle 12: Tabellarische Übersicht über die Rate der asymptomatischen R₀-Resektionen in beiden Nachsorgegruppen zusammen

Rezidivtherapie	Gruppe A		Gruppe B		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
R ₀ -Resektion bei asymptomatischen Rezidiven	32	4,7	28	5,5	60	5,0
R ₀ -Resektion bei symptomatischen Rezidiven	21	3,1	6	1,2	27	2,3
ohne bzw. palliative Therapie (incl. R ₁ / R ₂ -Resektion)	127	18,6	55	10,8	182	15,3
rezidivfreie Patienten	502	73,6	418	82,5	920	77,4
Summe	682	100	507	100	1189	100

3.3.2. Nachbeobachtungszeit nach Zweiteingriff

Die mittlere Nachbeobachtungszeit derjenigen Patienten, die noch im asymptomatischen Stadium mit kurativer Zielsetzung operiert werden konnten, betrug nach radikaler Entfernung des Rezidivtumors im Mittel in Gruppe A 50,7 +/- 46,1 Monate (1 bis 169 Monate) und 49,6 +/- 28,4 Monate (8 bis 112 Monate) in Gruppe B.

Die Patienten mit symptomatischen Tumorrückfällen und anschließender R₀-Resektion konnten in Gruppe A im Durchschnitt 22,8 +/- 19,8 Monate (1 bis 79 Monate) und in Gruppe B 20,6 +/- 15,9 Monate (2 bis 46 Monate) nachbeobachtet werden.

Alle übrigen Patienten (R₁ / R₂-Op's, palliative Radiatio u./ o. Chemotherapie, keine Therapie) wurden durchschnittlich 12,2 +/- 10,4 Monate (1 bis 98 Monate) in Gruppe A, bzw. 10,3 +/- 7,9 Monate (1 bis 38 Monate) in Gruppe B nachbeobachtet.

3.3.3. erneutes Tumorwachstum nach kurativem Zweiteingriff

In Bezug auf alle betreuten Rezidivpatienten (n = 269) konnte insgesamt bei 34,9 % (n = 87) eine R₀-Zweitresektion vorgenommen werden.

Bei 59 Patienten in Gruppe A und 18 Patienten in Gruppe B kam es nach radikaler Entfernung des Rezidivs zur Ausbildung eines zweiten Tumorrückfalls.

Dieses Zweitrezidiv war in Gruppe A bei 28 Patienten und in Gruppe B bei 8 Patienten durch das Auftreten tumorassoziierter Beschwerden aufgefallen.

Symptomatische Zweitrezidive konnten in Gruppe A in nur einem und in Gruppe B in keinem Fall mit kurativer Zielsetzung therapeutisch angegangen werden, wohingegen die asymptomatischen Zweitrezidive bei 4 Patienten in Gruppe A bzw. einem Patient in Gruppe B potentiell kurativ reseziert werden konnten.

Bei jeweils 2 Patienten in beiden Nachsorgegruppengruppen entwickelte sich im Anschluß an die R₀-Drittresektion ein drittes Tumorrezidiv, welches in allen Fällen nur noch palliativ therapeutisch angegangen werden konnte (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Übersicht der symptomatischen und asymptomatischen Zweitrezidive in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie

Therapie des Zweitrezidivs	Gruppe A				Gruppe B				Gesamt	
	asymptomatische Zweitrezidive		symptomatische Zweitrezidive		asymptomatische Zweitrezidive		symptomatische Zweitrezidive			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
kurative Therapie	4	12,9	1	3,6	1	10	–	–	6	7,8
palliative Therapie	18	58,1	22	78,6	8	80	8	100	56	72,7
ohne Therapie	9	29,0	5	17,8	1	10	–	–	15	19,5
Summe	31	100	28	100	10	100	8	100	77	100

3.4. Prognose

3.4.1. Gesamtüberlebensrate

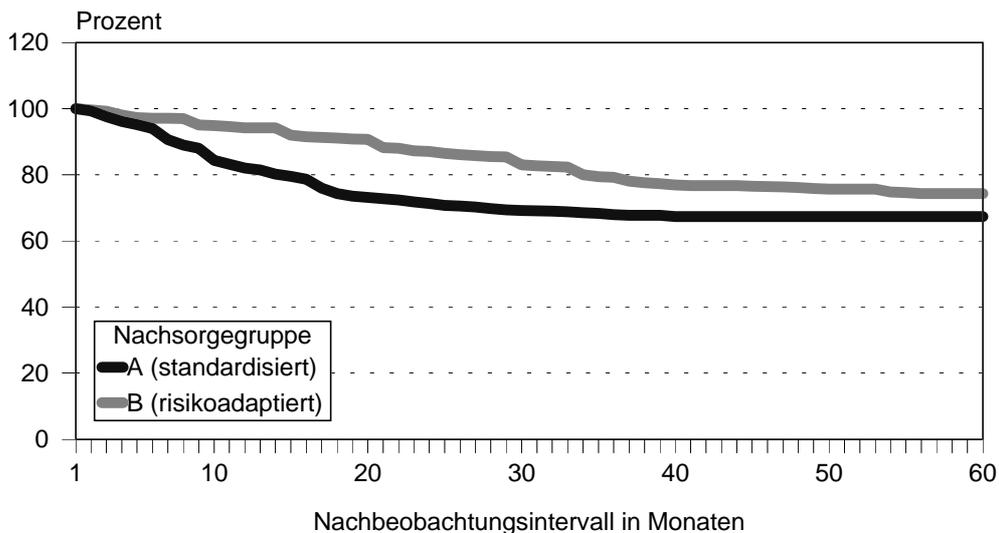
Die Langzeitprognose nach radikaler Entfernung des kolorektalen Primärtumors war im Vergleich beider Nachsorgegruppen, bezogen auf das Gesamtkollektiv der vorliegenden Untersuchung (n = 1189), signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$).

Bei standardisierter Tumornachsorge betrug die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten der Gruppe A (n = 682) 67,3 %.

Demgegenüber lebten von den insgesamt 507 Patienten der individuellen risikoadaptierten Nachsorge (Gruppe B) 74,3 % nach Diagnosestellung und kurativer Erstoperation länger als 5 Jahre (siehe Abbildung 18).

Abbildung 18

Gesamtüberlebensrate nach primärer Tumorresektion in beiden Nachsorgegruppen



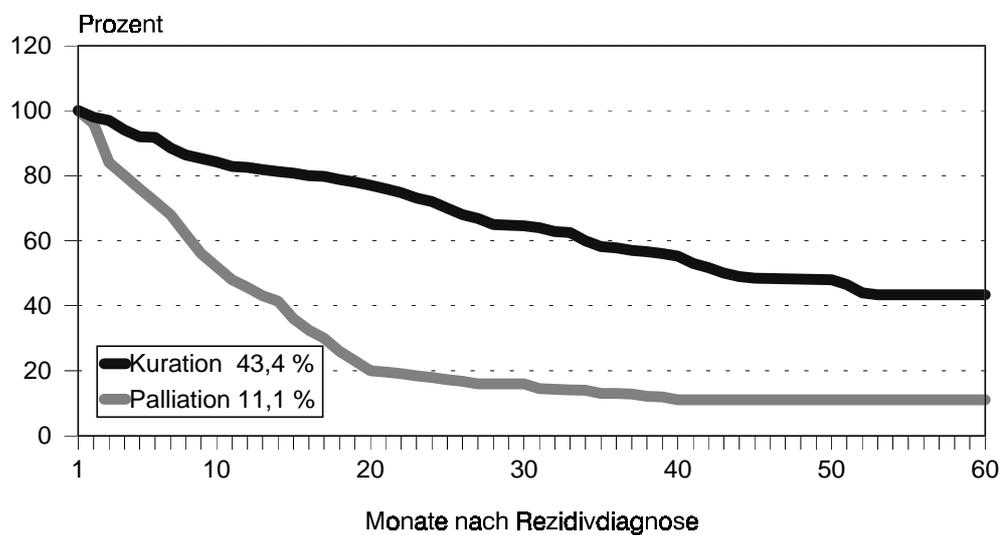
3.4.2. Überlebensrate nach Rezidivdiagnose

Die mittlere Überlebenszeit betrug bei den Rezidivpatienten in Gruppe A 20,2 +/- 27,9 Monate (0 bis 169 Monate) und in Gruppe B 17,7 +/- 15,1 Monate (1 bis 96 Monate), wobei jeweils eine Signifikanz von $p > 0,0001$ bestand.

Betrachtet man im Gesamtkollektiv aller Rezidivpatienten ($n = 269$) den Krankheitsverlauf innerhalb der ersten 5 Jahre nach Rezidivdiagnose, so konnten in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie 43,4 % der Patienten eine Kuration erfahren, bei 11,1 % der Patienten muß die Therapie als palliativ angesehen werden (siehe Abbildung 19).

Abbildung 19

5-Jahresüberlebensrate aller Rezidivpatienten in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie



Für beide Nachsorgegruppen getrennt zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei den Überlebenskurven der kurativ therapierten Patienten.

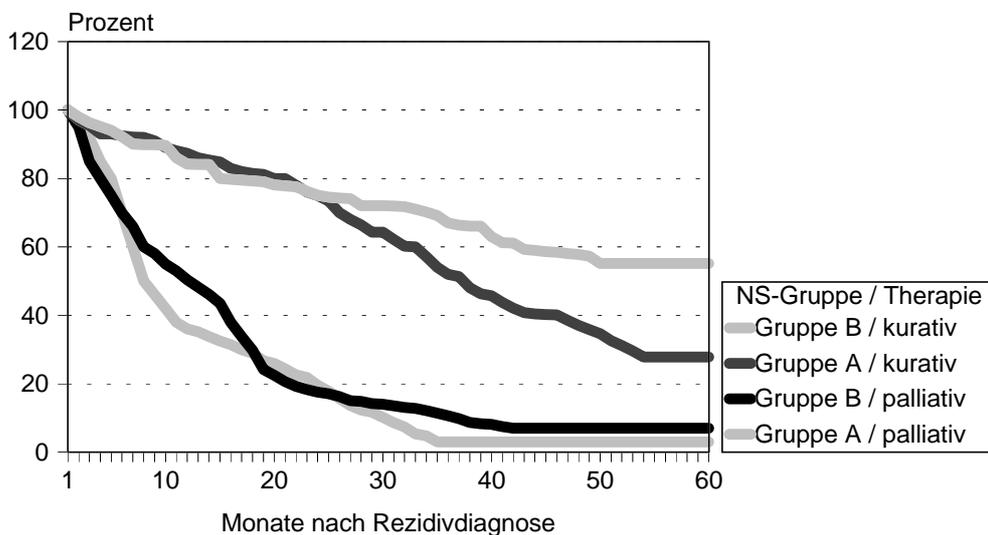
In Gruppe A überlebten 27,8 % der Rezidivpatienten innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung und R₀-Zweitresektion, in Gruppe B hingegen 55,1 % (p < 0,003).

Bei palliativer Therapie ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Risikogruppen ermitteln.

In Gruppe B überlebten immerhin noch 7 % der reoperierten Rezidivpatienten, in Gruppe A dagegen 3 % die ersten 5 postoperativen Jahre (siehe Abbildung 20).

Abbildung 20

5-JÜR nach standardisierter und risikoadaptierter Nachsorge bei Auftreten eines Rezidivs



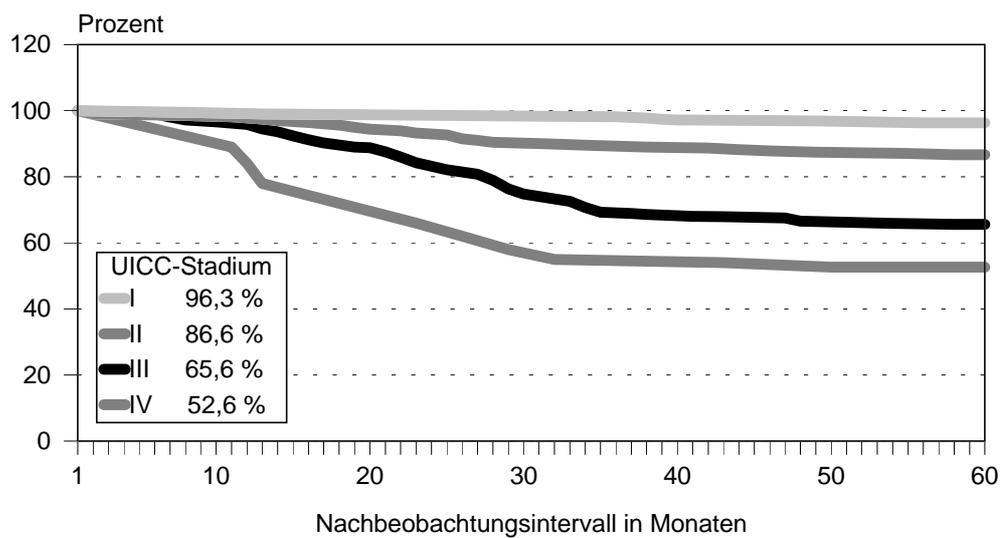
3.4.3. stadienabhängige Überlebensrate

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach primärer R₀-Resektion für alle Patienten beider Nachsorgegruppen betrug im Stadium I 96,3 %, im Stadium II 86,6 %, für das Stadium III 65,6 % und das Stadium IV 52,6 % (siehe Abbildung 21).

Der Unterschied zwischen den einzelnen Tumorstadien war jeweils signifikant ($p < 0,001$).

Abbildung 21

Überlebenskurven aller Nachsorgepatienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium



3.4.4. Überlebensrate in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Vergleicht man die Nachbeobachtungsintervalle der jeweiligen Risikogruppen der standardisierten Nachsorge mit denen der individuellen risikoadaptierten Nachsorge, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Langzeitprognose.

Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate betrug in der high-risk Gruppe der standardisierten Nachsorge (A) 69,0 % und der risikoadaptierten Nachsorge (B) 76,4 %, in der low-risk Gruppe der Gruppe A 92,0 % und der Gruppe B 93,1 % ($p > 0,05$) (siehe Abbildungen 22 und 23).

Abbildung 22

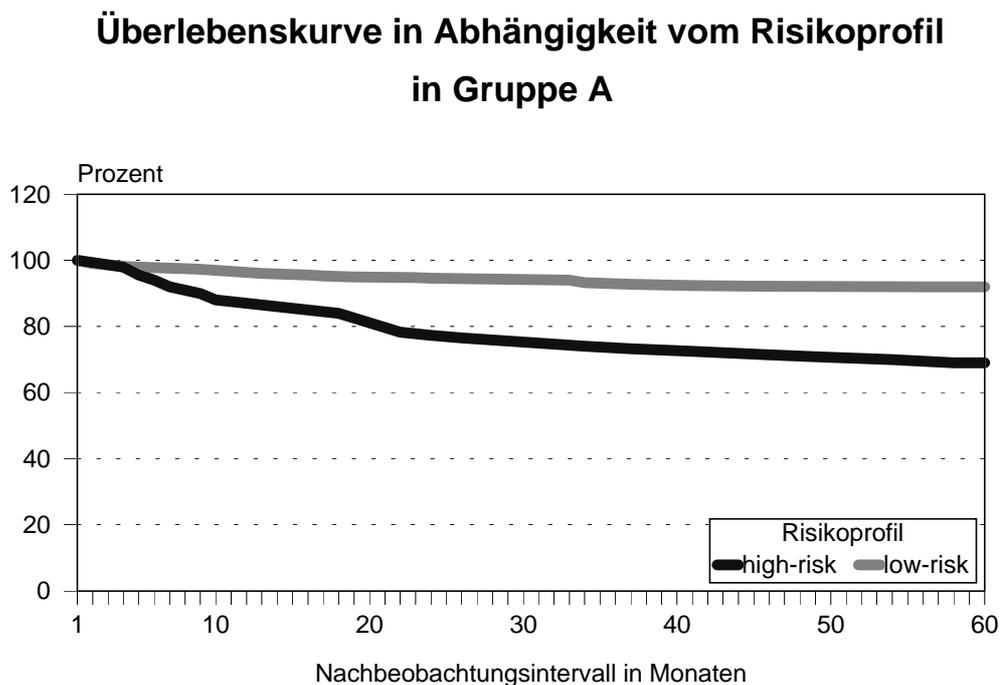
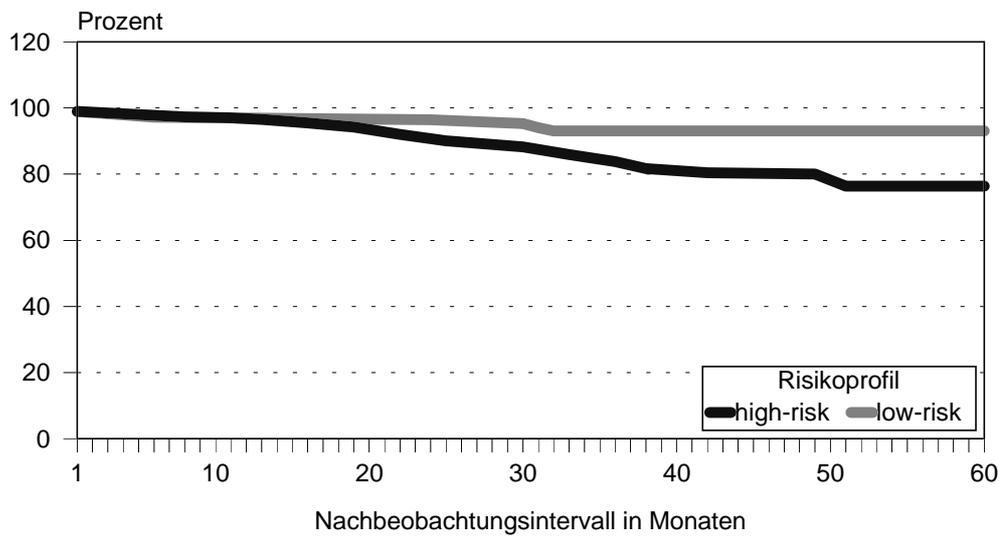


Abbildung 23

Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Risikoprofil in Gruppe B



3.4.5. Sterberate

Von den insgesamt 682 Patienten, die in Gruppe A seit 1980 standardisiert nachuntersucht wurden, sind im Laufe der Nachsorge bis zum Stichtag der Untersuchung 223 Patienten (32,7 %) verstorben, wovon 141 Patienten (63,2 %) dem fortgeschrittenen Tumorleiden erlagen.

Legt man nur diejenigen Patienten zugrunde, die im Laufe der Untersuchung einen Tumorrückfall erlitten haben (n = 180), so beträgt die Rate der tumorbedingt verstorbenen Rezidivpatienten 92,6 % (n = 113), bei insgesamt 122 Todesfällen (67,8 % der Rezidivpatienten) (p = 0,001).

Bei 8 Patienten konnte trotz intensiver Recherchen der aktuelle Status nicht erhoben werden.

In Gruppe B hingegen lag die Sterberate von allen untersuchten Patienten der individuellen Nachsorge (n = 507) bei 25,7 % (n = 130), wovon 94 Patienten (72,3 %) tumorbedingt verstarben.

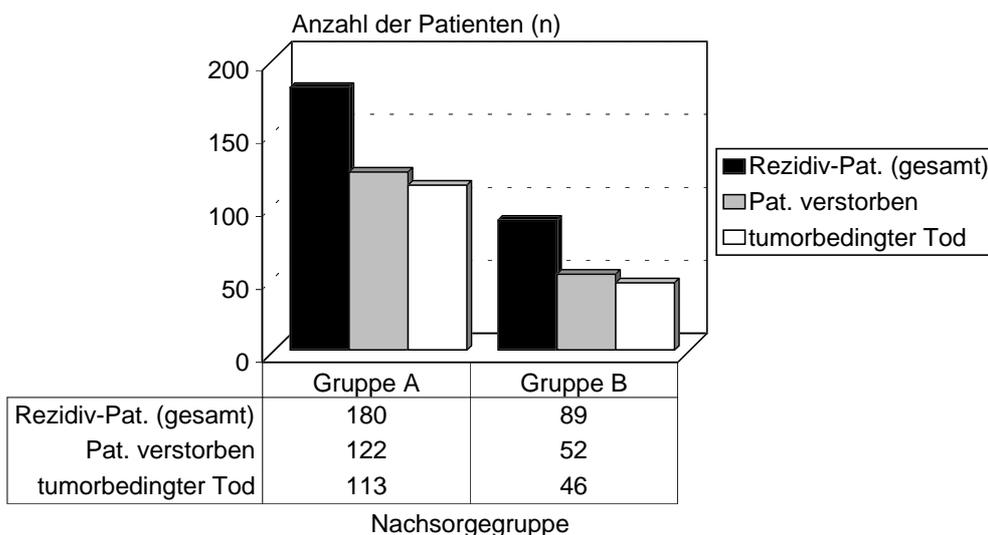
Betrachtet man nur die Rezidivpatienten (n = 89), so waren 46 der insgesamt 52 Todesfälle (58,4 % der Rezidivpatienten) als unmittelbare Folge der Tumorerkrankung aufgetreten, was einem Anteil von 88,5 % entspricht (p = 0,001).

Bei einem Patienten blieb der Status nach Abschluß der Untersuchung unbekannt.

Die Sterberaten der Rezidivpatienten beider Nachsorgegruppen sind in Abbildung 24 einander graphisch gegenübergestellt.

Abbildung 24

Sterberate der Rezidivpatienten in beiden Nachsorgegruppen



4. Diskussion

4.1. Allgemein

Die Prognose von Patienten, die an einem Kolon- oder Rektumkarzinom erkrankt sind, ist seit 40 Jahren nahezu unverändert [3,10,15,49,61].

Neben der Radikalität der primären Tumorentfernung und dem histologischen Stadium des Primärtumors, bestimmt vor allem das Auftreten eines Rezidivs die Prognose der Tumorerkrankung beim kolorektalen Karzinom [9,16,32,33,35,37,77,84,96].

In der Literatur wird die Rezidivhäufigkeit mit 30-50 % angegeben [13,48,56,62,64,77,79,84]. In 50 % der Fälle kommt es dabei innerhalb des ersten Jahres nach einer Operation mit kurativer Intention zu einem erneuten Tumorwachstum. Weitere 20 % der Rezidive entwickeln sich im zweiten postoperativen Jahr und nochmals 20 % bis zum Ablauf von 4 Jahren [13,54,84,87, 100].

Durch vielfältige Veränderungen der letzten Jahre im prä- und perioperativen Bereich konnte zwar die perioperative Morbidität und Letalität beim kolorektalen Karzinom deutlich gesenkt werden, eine wesentliche Verbesserungen der Gesamtprognose konnte dadurch allerdings nicht erzielt werden. [8,10,32,62,84,86].

Auch adjuvante und neoadjuvante Therapieformen, wie die Strahlentherapie, die kombinierte Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und Folinsäure oder die Gabe Monoklonaler Antikörper - beides vorwiegend im Stadium Dukes C - haben bisher zu keiner entscheidenden Lebensverlängerung geführt [24,38,41,48,74,83].

Nach wie vor bleibt die chirurgische Resektion die einzige Therapiemodalität mit bewiesener kurativer Möglichkeit [11,26,48,64,88], was für die Primärbehandlug gleichermaßen gilt wie für die Rezidivtherapie. Neben der Erforschung neuer und Verbesserung bestehender Therapiemodalitäten muß daher der hohen Rezidivneigung des kolorektalen Karzinoms, die für die Langzeitprognose von entscheidender Bedeutung ist [37,62], besonderes Interesse gelten, so-

wohl was die Prävention, als auch die Früherkennung und entsprechende Behandlung eines Tumorrückfalls anbelangt.

Wie die Ergebnisse der Studiengruppe Kolorektales Karzinom (SGKRC) [37] gezeigt haben, kommt dabei der chirurgischen Erstbehandlung zur Vermeidung eines erneuten Tumorwachstums eine, gegenüber den Möglichkeiten anderer Therapieverfahren (z.B. neoadjuvante Therapien), dominierende Rolle zu.

Neuere, allerdings nicht randomisierte Studien der jüngsten Vergangenheit, geben Anlaß zur Hoffnung, daß durch radikalere Operationstechniken, wie z.B. die mesorektale Totalexzision (TME), ggf. in Kombination mit (neo-)adjuvanter Radiochemotherapie beim fortgeschrittenen tiefsitzenden Rektumkarzinom, die Rezidivraten gesenkt werden könnten [2,29,41,88].

Kommt es nach erfolgreicher R₀-Resektion eines kolorektalen Karzinoms zur Entstehung eines Tumorrezidivs, so ist die rechtzeitige Diagnose für den weiteren Krankheitsverlauf entscheidend, da bislang allein die radikal chirurgische Therapie eine Chance zur Heilung bietet [48,64, 78].

Eine Nachsorge nach Primärbehandlung von Tumorpatienten wird vorwiegend unter der Zielsetzung durchgeführt, Tumorrezidive frühzeitig, möglichst im asymptomatischen Stadium zu erkennen, um durch erneute kurative Operation oder andere Therapiemöglichkeiten die Prognose zu verbessern [4,52,78,86,92].

Allerdings weisen Hermanek et al. [34] bezüglich der Resektion lokoregionärer Rezidive darauf hin, daß die Rate der möglichen kurativen Zweitresektionen und damit der Erfolg der Nachsorge ganz wesentlich von der Art der Erstoperation abhängen: Je radikaler nämlich die Erstoperation durchgeführt wurde, um so geringer sind die Chancen zur R₀-Zweitresektion.

Dementsprechend wird möglicherweise zukünftig das Hauptaugenmerk einer Tumornachsorge dem frühzeitigen Auffinden von distanten Rezidiven gelten, die einer potentiell kurativen Behandlung noch zugänglich sind.

Weitere wichtige Aufgaben der Nachsorge sind die Entdeckung metachroner Zweittumore, die Erkennung und Behandlung operationsspezifischer Folgezustände, sowie die psychologische und soziale Beratung und Begleitung der Tumorpatienten.

Darüberhinaus bietet die regelmäßige Nachsorge die Möglichkeit, bei lückenloser Dokumentation eine interne Qualitätskontrolle der eigenen chirurgischen Diagnostik und Therapie durchzuführen [28,62,81,86,87,91,92].

4.2. Effektivität standardisierter Nachsorge

Bereits zu Beginn der 80-iger Jahre wurde die schematisierte Nachsorge tumorkrankter Patienten in Deutschland flächendeckend institutionalisiert [62,81]. Die angewandten Schemata zur Nachsorge kolorektaler Karzinome zeigen dabei nur geringfügige Abweichungen voneinander [42,56,57,87,90,94].

Um die Effektivität der Tumornachsorge und ihren Einfluß auf die 5-Jahres-Überlebensrate zu prüfen, sind in den letzten Jahren eine Reihe von Untersuchungen angestellt worden, die sowohl den Sinn der Nachsorge an sich, als auch die Relation von Aufwand, Dauer und Kosten in Frage stellen, mit teils sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

Als Maß für die Effektivität muß dabei die Rate der asymptomatischen R₀-Zweitresektionen gelten, da zum einen asymptomatische Rezidive nachweislich häufiger kurativ behandelbar sind als symptomatische [11,54,56,57,92], und zum anderen Patienten mit tumorassoziierten Beschwerden von sich aus den Arzt aufsuchen würden und somit keine aufwändige, den Patienten belastende Nachsorge gerechtfertigt erschiene [9,86].

Das Konzept der standardisierten Tumornachsorge zum Nachweis eines frühen, potentiell kurablen Tumorrückfalls wurde von einigen Autoren [4,54,56,57,66,67,80,87] mit Erfolg praktiziert. Sie berichten über eine durchschnittliche Rate an R₀-Zweitresektionen von 5-15 % und eine Verlängerung der Überlebensrate bezogen auf das Gesamtkollektiv derjenigen Patienten, die regelmäßig nachgesorgt wurden, wobei die angegebenen Raten sich teilweise nicht nur auf asymptomatische, sondern auch auf symptomatische Tumorrückfälle beziehen.

Andere Autoren hingegen kritisierten die Nachsorge mit dem Hinweis, daß durch die regelmäßige Nachsorge lokale Rezidive und Fernmetastasen zwar häufiger und früher erfaßt wurden als ohne Nachsorge, die daraus resultierende Zunahme an kurativen Rezidivresektionen jedoch zu keiner signifikanten Verlängerung der Überlebensrate geführt hat [6,7,17,62,78,79,95].

Einschränkend muß zu den o.g. Untersuchungsergebnissen angemerkt werden, daß es sich bei den meisten Studien um retrospektive Beobachtungen und nicht um prospektive randomisierte Untersuchungen handelt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Retrospektive Studien zur Effektivität der standardisierten Tumornachsorge

Studie	Jahr	Nachsorgeprogramm	Anzahl der Patienten	Rezidivrate (%)	kurative Zweitoperationen (%) in Bezug auf:		5-JÜR* ¹ (%)
					Gesamtkollektiv	Rezidivpatienten	
Safi et al. ⁷⁹	1991	standard.	1054	33	5	16	38
Müller et al. ⁶²	1994	standard.	183	42	10	25	32
		keine	183	21	7	31	17
Törnqvist. ⁹⁵ / Berge et al. ⁷	1982	standard.	363	33	4 (3* ²)	13 (10* ²)	53
	1973	minimal	639	34	5	14	23
Ovaska et al. ⁶⁶	1990	standard.	368	32	7	21	47
		keine	139	21	1	7	kA*
Secco et al. ⁸⁷	1990	standard.	123	42	15(13* ²)	35 (31* ²)	28
		keine	125	42	7	17	0
Mentges et al. ⁵⁶	1987	standard.	238	39	10	37	30
		keine	121	39	3	17	0
Böhm et al. ⁹	1991	standard.	487	26	5 (4* ²)	20 (13* ²)	24* ³

* keine Angaben

*¹ 5-Jahres-Überlebensrate nach R₀-Zweitresektion, bezogen auf alle kurativ operierten Rezidivpatienten

*² Rate kurativer Zweitoperationen bei asymptomatischen Rezidivpatienten

*³ 2-Jahresüberlebensrate

Während die Empfehlungen zur Durchführung von Nachsorgeuntersuchungen in der Literatur teils erheblich variieren [5,6,27,28,42,45,58,69,70,89,99], wurde die Nachsorge in der chirurgischen Abteilung des Marien-Hospitals beim kolorektalen Karzinom bis 1991 nach einem standardisiertem Schema durchgeführt, welches sich an den Richtlinien der ATO (Aktionsgemeinschaft der Nordrhein-Westfälischen Tumorzentren und onkologischen Arbeitskreise) orientierte [90-92] (siehe Tabelle 3).

Nach 10-jähriger Anwendung erfolgte eine abschließende Untersuchung und Bewertung der Ergebnisse durch Böhm et al.[9]. Hierbei zeigte sich, daß lediglich 13,3 % der asymptomatischen Rezidivpatienten einem kurativen Zweiteingriff zugeführt werden konnten. Die Effektivität der standardisierten Tumornachsorge im Marien-Hospital betrug somit nur 3,5 % bezogen auf alle untersuchten Patienten. Gleichzeitig konnte keine signifikante Verlängerung der Überlebensrate bei Patienten nach R₀-Zweitresektion festgestellt werden.

Dennoch lies sich insgesamt eine geringfügige Verbesserung der Prognose dokumentieren, so daß die standardisierte Nachsorge mit ihren regelmäßigen Untersuchungen aller Patienten nach R₀-Resektion eines kolorektalen Karzinoms zugunsten einer individuellen risikoadaptierten Nachsorge verlassen wurde, was auch der Empfehlung anderer Autoren entsprach [11,13,20, 21,43,51,56,62,95].

4.3. individuelles Nachsorgeprogramm

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden die prospektiv erhobenen Daten der Patienten, die von 1980 bis 1991 standardisiert nachgesorgt wurden (Gruppe A) mit denen der individuellen risikoadaptierten Nachsorge von 1992-2002 (Gruppe B) verglichen.

Das angewandte Nachsorgeschema (siehe Tabelle 4 und 5), bei dem sich Art und Frequenz der Nachsorgeuntersuchungen nach dem individuellen Rezidivrisiko richteten, entsprach weitestgehend den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft (ISTO) durch Hermanek et al. [36] (siehe Anhang). Abweichend von diesen Leitlinien wurden jedoch alle Patienten 3 Monate nach dem Primäreingriff zum postoperativen klinisch-pathologischen Staging einbestellt, um eine definitive Entscheidung darüber vorzunehmen, ob die Patienten nach dem Schema der Hoch- oder Niedrigrisikogruppe nachgesorgt werden müssen.

Im Unterschied zu den o. g. Empfehlungen war neben dem UICC-Stadium II und III auch ein erhöhter präoperativer CEA-Wert oder ein histologisch nachgewiesener Tumoreinbruch in Blut- oder Lymphgefäße ein Kriterium zur Einteilung des Patienten in die high-risk Gruppe. Das Kolonkarzinom im UICC-Stadium IIA [98] wurde dagegen noch als niedriges Rückfallrisiko gewertet.

Darüber hinaus waren die Nachsorgeintervalle in der eigenen Nachsorge kürzer in beiden Risikogruppen als bei Hermanek et al. [36], und in der low-risk Gruppe erfolgte bei jeder Untersuchung eine CEA-Bestimmung und Abdomensonographie, sowie eine Röntgenuntersuchung des Thorax nach 2 und 5 Jahren.

4.4. Vergleichbarkeit beider Nachsorgegruppen

Stellt man die Daten der standardisierten Nachsorgeform (Gruppe A) in der eigenen Untersuchung denen der individuellen risikoadaptierten Nachsorge (Gruppe B) einander gegenüber, so zeigt sich eine homogene Zusammensetzung beider Gruppen, jeweils mit einem überwiegenden Anteil an Frauen (55,9 % versus 44,1 % Männern in Gruppe A, bzw. 54,4 % gegenüber 45,6 % Männern in Gruppe B) bei ähnlicher Altersstruktur (67,8 +/- 10,5 vs. 68,2 +/- 10,3 Jahre), was auch der Zusammensetzung des Patientenkollektivs anderer Autoren entspricht [52,65-67,79,86].

In beiden Nachsorgegruppen waren die Patienten hinsichtlich dem individuellen Rückfallrisiko gleichmäßig verteilt mit 61,4 % (A) bzw. 62,9 % (B) in der Hochrisikogruppe und 38,6 % (A) bzw. 37,1 % (B) in der Niedrigrisikogruppe.

Darüber hinaus fand sich für beide Gruppen ein vergleichbares Tumorverteilungsmuster mit einem jeweils überwiegenden Anteil von Kolon- gegenüber Rektumkarzinomen (60,1 / 39,9 % in Gruppe A, bzw. 63,5 / 36,5 % in Gruppe B).

Ähnliche Verteilungen zeigten sich bei Ohlsson et al. [65] und Mäkelä et al. [52], wohingegen Kjeldsen et al. [43] und Müller et al. [62] ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis von Kolon- und Rektumkarzinomen, und Secco et al. [87] sogar ein umgekehrtes Verhältnis nachweisen konnten.

Von entscheidender Bedeutung für die Rezidivhäufigkeit ist das Tumorstadium zum Zeitpunkt des Ersteingriffs [62,66,78], dessen Verteilungsmuster für beide Nachsorgegruppen mit Ausnahme des UICC-Stadiums III, in dem sich nur 25,8 % der Primärtumore in Gruppe A aber 34,9 % in Gruppe B befanden, nahezu identisch war.

Ursächlich für die gestiegene Zahl nodal positiver Patienten in der risikoadaptierten Nachsorge könnte zum einen der Wechsel des, für die histologische Aufarbeitung des Resektats verantwortlichen Pathologen zu Beginn der neunziger Jahre sein.

Zum anderen könnten aber auch die Veränderungen im Bereich der chirurgischen Operationstechnik in den letzten Jahren (z.B.TME) oder die Erhöhung der, zur Bestimmung des Lymphknotenstatus geforderten regionären Lymphknoten auf 12 oder mehr [23], maßgeblichen Anteil haben.

In der intensiven Nachsorgegruppe von Ohlsson et al. [65] zeigte sich ebenfalls ein Überwiegen, bei Mäkelä et al. [52] dagegen ein ausgeglichenes Verhältnis von Dukes C Tumoren im Vergleich mit der Kontrollgruppe.

Im Gegensatz dazu waren bei Kjeldsen et al. [44] und Schoemaker et al. [85] in der Kontrollgruppe mehr Tumore im fortgeschrittenen Stadium Dukes C mit hoher Rezidivneigung vertreten als in der intensiven Nachsorgegruppe.

4.5. Rezidivhäufigkeit und -verteilung

Das Auftreten eines Tumorrezidivs korrelierte in der eigenen Untersuchung eng mit den onkologischen Daten und dem zugrundeliegenden Tumorstadium des Primärtumors.

Erwartungsgemäß traten im UICC-Stadium III anteilig die meisten Rezidive in beiden Gruppen auf (50,0 % (n = 88) in Gruppe A und 29,4 % (n = 52) in Gruppe B), wenngleich im Stadium IV die höchste Rückfallquote bestand. So entwickelten im UICC-Stadium I in Gruppe A 16,2 % und in Gruppe B 3,2 %, im Stadium II 18,0 % (A) bzw. 17,3 % (B) und im Stadium IV 57,5 % (A) und 36,4 % (B) der Patienten ein Tumorrezidiv.

Über ähnliche stadienabhängige Rezidivraten berichten Safi et al. [78] und Ovaska et al. [67].

Nach primärem UICC-Stadium III entstand demnach bei der Hälfte der Patienten in Gruppe A, jedoch nur bei nahezu einem Drittel der Patienten in Gruppe B ein Tumorrezidiv, obwohl in Gruppe B der Anteil der Stadium III-Tumore deutlich höher war als in Gruppe A (34,9 % vs. 25,8 %) bei allerdings deutlich geringerer Gesamtpatientenzahl.

Dementsprechend lies sich in der Hochrisikogruppe der standardisierten Nachsorge mit 36,0 % eine höhere Rezidivneigung als in der risikoadaptierten Nachsorge mit 26,0 % nachweisen. In der Niedrigrisikogruppe lag die Rezidivhäufigkeit der Gruppe A mit 11,0 % ebenfalls über der in Gruppe B mit 3,2 %.

Bei alleiniger Betrachtung der Rezidivpatienten zeigt sich dagegen, daß in Gruppe B häufiger ein fortgeschrittenes UICC-Stadium II (31,5 %) und III (58,4 %) zugrundelag als in Gruppe A (24,5 % bzw. 48,9 %).

Die Gesamt-rückfallquote in den jeweiligen Nachsorgegruppen lag mit 17,6 % in Gruppe B niedriger als mit 26,4 % in Gruppe A, was sicherlich einerseits auf die geringere Patientenzahl (507 in B gegenüber 682 in A) zurückzuführen ist, andererseits jedoch auch hinweisend sein könnte auf einen möglichen Erfolg des Wandels in der Radikalität der chirurgischen Primärbehandlung [2,29,88].

Ähnliche Gründe könnten auch für die verminderte Rezidivneigung im fortgeschrittenen Tumorstadium III in Gruppe B verantwortlich sein, wobei nicht zuletzt auch die Anwendung zusätzlicher Therapieoptionen, wie z.B. die adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie oder die Applikation Monoklonaler Antikörper, mit ausschlaggebend sein dürfte [24,38,41,71,74].

Bezogen auf das Gesamtkollektiv der 1189 Patienten war die Rezidivrate von 22,6 % niedriger als beispielsweise bei Safi et al. [78] mit 33 %, deren Studie eine ähnlich große Patientenzahl umfaßte.

Andere Untersuchungen [13,48,56,62,64,84] zeigen Rückfallquoten zwischen 30 und 50 %, sind aber wegen der deutlich niedrigeren Fallzahlen nur eingeschränkt vergleichbar.

Der Anteil der Metastasen überwog in beiden Gruppen dem der lokoregionären Rezidive (46,7 % gegenüber 41,7 % in Gruppe A und 57,3 % vs. 31,5 % in Gruppe B).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Törnqvist et al. [95] und Müller et al. [62], wohingegen Kjeldsen et al. [44] in der intensiven Nachsorgegruppe ein Übergewicht von 55,3 % lokoregionärer Rezidive gegenüber 35,5 % Metastasen verzeichnen konnten.

Andere Autoren [3,14] berichten dagegen in ihren Untersuchungen von bis zu zwei Dritteln lokoregionärer Rezidive gegenüber einem Viertel isolierter Metastasen.

Von den insgesamt 180 Rezidiven in der standardisierten Nachsorgegruppe (A) waren 98 Patienten (54,4 %) anhand von Symptomen auffällig geworden, wobei ein Tumorrückfall dann als symptomatisch gewertet wurde, wenn der Patient zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über tumorassoziierte Beschwerden wie Gewichtsverlust, starke Leistungsverminderung, Schmerzen, perianale Blutabgänge oder Veränderungen der Stuhlgewohnheiten klagte.

Die Patienten wurden bezüglich des Auftretens von Früsymptomen und der sich daraus ergebenden Notwendigkeit eines Arztbesuchs außerhalb der regelmäßigen Nachsorgetermine instruiert, so daß davon auszugehen ist, daß ein Patient mit o. g. Beschwerden auch ohne regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen den Arzt aufgesucht hätte.

In der risikoadaptierten Nachsorgegruppe (B) haben dagegen nur bei 28 Patienten (39,1 %) tumorbedingte Beschwerden zur Feststellung eines Tumorrückfalls geführt.

Somit konnte in Gruppe B ein Rezidiv signifikant häufiger im asymptomatischen Stadium diagnostiziert werden (60,9 %) als in Gruppe A (45,6 %).

Das rezidivfreie Intervall der asymptomatischen Rezidivpatientenen war in Gruppe B durch die kurzfristigeren Zeitabstände der Nachsorgetermine gegenüber Gruppe A durchschnittlich um 6,5 Monate (von 17,5 auf 11,0 Monate) verkürzt.

Von allen Patienten, die im Laufe der Untersuchung Metastasen entwickelten (105 in Gruppe A und 61 in Gruppe B), konnten in Gruppe B beinahe doppelt so viele (75,4 %) im asymptomatischen Stadium diagnostiziert werden wie in Gruppe A (39,0 %), was für eine mögliche kurative Behandlungsoption von entscheidender Bedeutung ist, wenn man davon ausgeht, daß ein lokales Rezidiv bei den heutigen Operationsverfahren zur Entfernung des Primärtumors kaum mehr kurativ angegangen werden kann [34].

In Gruppe B wurden darüber hinaus im UICC-Stadium I alle Rezidive (n = 4) zu einem Zeitpunkt entdeckt, bevor es zur Ausbildung von tumorspezifischen Beschwerden gekommen war.

Vor allem jedoch in den UICC-Stadien II und III, zu denen 61,7 % (A) bzw. 66,9 % (B) der Nachsorgepatienten zählten und aus denen 73,4 % (A) bzw. 89,9 % (B) der Rezidive hervorgingen, konnten in Gruppe B im Gegensatz zu Gruppe A im Stadium II deutlich mehr (16 vs. 12) und im Stadium III mehr als doppelt so viele (37 vs. 15) Rezidive im asymptomatischen

wie im symptomatischen Stadium diagnostiziert werden, was sicherlich auf die engmaschigere und intensivere Nachsorge gerade der Hochrisikopatienten in Gruppe B zurückzuführen ist. In Gruppe A dagegen ging ein erneutes Tumorwachstum in den UICC-Stadien II und III bevorzugt mit dem Auftreten von Symptomen einher.

Dementsprechend konnten in der individuellen risikoadaptierten Nachsorge der Gruppe B die Rezidive insgesamt durchschnittlich früher diagnostiziert werden als bei der standardisierten Nachsorgeform der Gruppe A.

Wie die Ergebnisse einer Reihe nicht randomisierter Studien [17,56,57,62,66,87] zeigen, die Patienten mit regelmäßiger Nachsorge einem Kontrollkollektiv gegenüberstellten, welches nicht an der Nachsorge teilnahm, konnten durch die Nachsorgeuntersuchungen Rezidive insgesamt und insbesondere asymptomatische Rezidive früher und häufiger erkannt werden, als wenn Untersuchungen nur sporadisch oder nach Auftreten von Symptomen durchgeführt wurden.

Die gleichen Erfahrungen machten Ohlsson et al. [65] und Kjeldsen et al. [44] mit Patienten, die sich in randomisierten Studien einem intensiven Nachsorgeprogramm unterzogen im Gegensatz zu Patienten ohne Nachsorge.

Beim Vergleich von intensiver mit konventioneller standardisierter Nachsorge kamen Törnqvist et al. [95] in der intensiven Nachsorgegruppe zum gleichen Ergebnis, wohingegen Mäkelä et al. [52] keine signifikant höhere Anzahl von asymptomatischen Rezidiven durch intensive Nachsorgebemühungen finden konnten.

4.6. Rezidivtherapie

Die Rate an R₀-Zweitresektionen bei asymptomatischen Rezidiven war in der eigenen Untersuchung in Gruppe B mit 45,9 % größer als in Gruppe A (39,0 %), in beiden Gruppen überwog jedoch der Anteil gegenüber den kurativen Reoperationen bei symptomatischen Rezidiven (21,4 % in beiden Gruppen).

Betrachtet man nur diejenigen Patienten, die im Verlauf distante Rezidive entwickelten, so konnte die oben erwähnte frühzeitigere Diagnose der Metastasen noch im asymptomatischen Stadium in Gruppe B (75,4 %) auch durchaus therapeutisch genutzt werden.

So lag die Häufigkeit kurativer Zweitoperationen bei Metastasen in Gruppe B mit 34,4 % ebenfalls deutlich höher als in Gruppe A (21,7 %).

Die Effektivität der Tumornachsorge, gemessen an der Rate der asymptomatischen Tumorrückfälle, die noch mit kurativem Ansatz operiert wurden, konnte somit durch die Einführung einer individuellen risikoadaptierten Nachsorge (B) von 17,8 % in der standardisierten Nachsorge (A) auf 31,5 %, bezogen auf alle Rezidivpatienten (180 in A und 89 in B), gesteigert werden.

In Bezug auf sämtliche Patienten beider Nachsorgegruppen (682 in A und 507 in B) erbrachte die Umstellung der Tumornachsorge ebenfalls eine Steigerung der Effektivität von 4,7 % in der standardisierten Form auf 5,5 % in der risikoadaptierten Form.

Nach radikaler R₀-Zweitresektion konnten in Gruppe A 4 asymptomatische und ein symptomatisches Zweitrezidiv und in Gruppe B ein asymptomatisches, jedoch kein symptomatisches Zweitrezidiv erneut kurativ therapiert werden.

Bei jeweils zwei Patienten in beiden Nachsorgegruppen entwickelte sich ein drittes Rezidiv, welches in keinem Fall mehr kurativ zugänglich war.

In der Untersuchung von Ohlsson et al. [65] lag die Effektivität der intensiven Nachsorge bei 7,5 % (Gesamtkollektiv) bzw. 23,5 % (Rezidivpatienten). In der Gruppe, die minimal nachsorgt wurde, konnten keine asymptomatischen Rezidive kurativ reoperiert werden. Die Daten sind allerdings mit der eigenen Untersuchung nur eingeschränkt vergleichbar, da zum einen das Patientenkollektiv deutlich geringer ist und zum anderen Patienten nach lokaler Tumorexcision oder mit nachgewiesener Metastasierung von der Studie ausgeschlossen waren. Darüber hinaus bestand die minimale Nachsorge lediglich aus der Übergabe eines Haemoculttestes an die Gemeindeschwester alle 3 Monate, weitere Untersuchungen fanden jedoch nicht statt.

Bei Törnqvist et al. [95] und Secco et al. [87] betrug die Effektivität der standardisierten Nachsorge 3,3 % und 10,0 % (Törnqvist) bzw. 13,0 % und 30,8 % (Secco), jeweils in Bezug auf das Gesamtkollektiv bzw. die Gesamtheit der Rezidivpatienten, bei allerdings ebenfalls deutlich geringeren Patientenzahlen als in der vorliegenden Untersuchung.

4.7. Prognose

In einer prospektiven randomisierten Studie von Kjeldsen et al. [44] konnten bei Patienten, die sich einer intensiven Nachsorge unterzogen haben, häufiger asymptomatische Rezidive entdeckt und kurative Zweitoperationen durchgeführt werden als ohne Nachsorge, eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit ergab sich dadurch jedoch ebensowenig wie bei Ohlsson et al. [65]. Die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Ohlsson et al. [65] 75 % in der Gruppe, die intensiv nachgesorgt wurde, und 67 % in der Kontrollgruppe mit minimaler Nachsorge.

Bei Kjeldsen et al. [44] war der Unterschied mit 70 % respektive 68 % sogar noch geringer.

Ähnliche Erfahrungen mit intensiven Nachsorgeprogrammen im Vergleich zu standardisierter Nachsorge haben auch andere Autoren gemacht, wobei Törnqvist et al. [95] und Mäkelä et al. [52] zwar mehr Rezidive diagnostizieren, jedoch weder die Rate der kurativen Zweiteingriffe noch die 5-Jahres-Überlebensrate steigern konnten.

Die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate lag bei Mäkelä et al. [52] bei 54 % in der konventionellen Nachsorgegruppe und bei 59 % in der intensiven Nachsorge.

Auch bei Schoemaker et al. [85] ließ sich keine Verbesserung der Langzeitprognose durch intensive Nachsorge dokumentieren.

Dagegen konnten Pietra et al. [68] in einer prospektiv randomisierten Studie an 207 Patienten, von denen 103 standardisiert und 104 intensiv nachgesorgt wurden, eine im Vergleich zu dem überwiegenden Teil der bisher veröffentlichten Untersuchungen nahezu dreifach höhere Rate kurativer Reoperationen (65 %) bei intensiv nachgesorgten Patienten nachweisen.

Darüber hinaus wird über eine Langzeitüberlebensrate von 47 % bei den kurativ operierten Rezidivpatienten der intensiven Nachsorgegruppe berichtet, die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate konnte sogar von 58,3 % in der standardisierten Nachsorgegruppe auf 73,1 % gesteigert werden. Einschränkend zu der Studie muß jedoch erwähnt werden, daß Dukes A Tumore und Patienten mit primären Lebermetastasen trotz R₀-Resektion von der Untersuchung ausgeschlossen waren und die Angaben sich nur auf lokale Rezidive beziehen.

In den beiden großen Metaanalysen der letzten Jahre von Bruinvels et al. [13] 1994 und Rosen et al. [76] 1998 zur Überprüfung der Effektivität der intensiven Nachsorge zeichneten sich jedoch ähnliche Tendenzen ab wie bei Pietra et al. [68].

Beide Autoren belegten anhand der verwendeten Daten, daß durch intensive Nachsorge eine höhere Anzahl asymptomatischer Rezidive diagnostiziert und kurativer Zweitresektionen durchgeführt werden konnte. Eine statistisch signifikante Steigerung der kumulierten 5-Jahres-Überlebensrate um 9-14 % lies sich ebenfalls nachweisen, bei Bruinvels et al. [13] jedoch nur, wenn die Nachsorge regelmäßige CEA-Bestimmungen enthielt.

Rezidive wurden durch die Nachsorge im Mittel 10 Monate früher diagnostiziert, erneut kurative Resektionen waren durchschnittlich 2,4 mal häufiger möglich und das Überleben nach Tumorrückfall war um den Faktor 3,6 höher als ohne Nachsorge.

Fragwürdig bleibt jedoch, ob die, aus einer Fülle von Untersuchungen mit teilweise sehr unterschiedlicher Methodik und Patientenzahl gewonnenen Daten, derartige Schlußfolgerungen überhaupt zulassen. Es wurden teils prospektive mit retrospektiven, randomisierte mit Kohorten- und nicht randomisierten Studien zusammen ausgewertet, die intensive Nachsorge entweder mit standardisierter, mit minimaler oder keiner Nachsorge verglichen.

Somit muß die Aussagekraft dieser Metaanalysen infolge der Inhomogenität der untersuchten Patientenkollektive zumindest kritisch gewertet werden.

Das Problem der Inhomogenität wäre nur mit großangelegten randomisierten, prospektiven Studien wie die von Mäkelä et al. [52], Ohlsson et al. [65] und Pietra et al. [68] zu lösen, die allerdings zu geringe Patientenzahlen enthalten, um daraus statistisch repräsentative Aussagen ableiten zu können.

In einer aktuellen Metaanalyse des Jahres 2002 von Renehan et al. [71] wurden die bereits erwähnten kontrollierten randomisierten Studien [44,52,65,68,85] zusammengefaßt.

Die statistische Auswertung erbrachte eine Steigerung der kumulierten 5-Jahres-Überlebensrate durch intensive Nachsorge, die unter anderem auf eine frühzeitigere Diagnose und Therapie von Tumorrückfällen, insbesondere isolierter Rezidive zurückgeführt wurde.

Die tumorbedingte Sterberate konnte durch die intensiven Nachsorgebemühungen um 9-13 % gesenkt werden, v.a. wenn CT-Untersuchungen und/oder regelmäßige CEA-Bestimmungen im Nachsorgeprogramm enthalten waren.

Auch bei Jeffery et al. [40], die in ihrem Cochrane Review die Nachsorgestrategien mehrerer Studien hinsichtlich ihres Einflusses auf die Langzeitprognose kolorektaler Karzinome syste-

matisch untersuchten, zeigte sich, daß durch intensive Nachsorge der Diagnosezeitpunkt von Rezidiven signifikant verkürzt und die Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate evident erhöht werden konnte.

In der eigenen Untersuchung betrug die 5-Jahresüberlebensrate in Bezug auf das Gesamtkollektiv in der standardisierten Nachsorge 67,3 % und in der risikoadaptierten Nachsorge 74,3 %. Bei Auftreten eines Rezidivs im Verlauf der Untersuchung war das Langzeitüberleben nach R₀-Zweitresektion für beide Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich.

So führte die Umstellung der Tumornachsorge bei den Rezidivpatienten, die kurativ behandelt wurden, zu einer Steigerung der 5-Jahres-Überlebensrate von 27,8 % in Gruppe A auf 55,1 % in Gruppe B.

Insgesamt konnten in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie 43,4 % aller Rezidivpatienten eine Kuration erfahren. Bei 11,1 % der Patienten muß die Behandlung als palliativ angesehen werden.

Bei den einzelnen Tumorstadien zeigte sich eine gute Korrelation zwischen dem primären UICC-Stadium und der 5-Jahres-Überlebensrate: Im Stadium I überlebten 96,3 % aller Patienten die ersten fünf postoperativen Jahre, im Stadium II 86,6 %, im Stadium III 65,6 % und im Stadium IV 52,6 %.

In der high-risk Gruppe konnte die 5-Jahres-Überlebensrate von 69,0 % in Gruppe A auf 76,4 % in Gruppe B gesteigert werden, ohne jedoch dabei statistisch Signifikanzniveau zu erreichen.

In der low-risk Gruppe blieb die 5-Jahres-Überlebensrate nach der Umstellung der Tumornachsorge in etwa gleich (92,0 % in Gruppe A vs. 93,1 % in Gruppe B).

Allerdings sind die Überlebensraten der Risikogruppen nur begrenzt miteinander vergleichbar, da die Einteilung in die high-risk und die low-risk Gruppe in der standardisierten Nachsorge erst retrospektiv erfolgte und alle Patienten unabhängig vom Risikoprofil nach dem gleichen Schema nachgesorgt wurden.

Im gesamten Untersuchungszeitraum verstarben in Gruppe A von allen Nachsorgepatienten (n = 682) 32,7 % und in Gruppe B (n = 507) 25,7 %, wovon jeweils 63,2 % (A) und 72,3 % (B) dem fortgeschrittenen Tumorleiden erlagen.

Der höhere Anteil tumorbedingt verstorbener Patienten bei gleichzeitig geringerer Sterberate erklärt sich am ehesten durch die, um mehr als die Hälfte kürzere Nachbeobachtungszeit in Gruppe B (10 Jahre gegenüber 22 Jahre in Gruppe A), zumal in Gruppe B weniger Rezidive nachgewiesen wurden wie in Gruppe A (17,6 % vs. 26,4 %).

92,6 % der verstorbenen Rezidivpatienten in Gruppe A und 88,5 % in Gruppe B sind den Folgen der Tumorerkrankung erlegen, wobei einschränkend angemerkt werden muß, daß der aktuelle Status in Gruppe A bei 8 und in Gruppe B bei einem Rezidivpatienten trotz intensiver Recherchen nicht erhoben werden konnte.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung sind denen anderer Studien in Tabelle 15 einander gegenübergestellt.

Tabelle 15: Vergleich anderer Studien zur Effektivität der intensiven Tumornachsorge mit den eigenen Ergebnissen

Studie	Jahr	Nachsorgeprogramm	Anzahl der Patienten	Rezidivrate in Prozent	kurative Zweitoperationen (%) in Bezug auf:		5-JÜR* ¹ (%)
					Gesamtkollektiv	Rezidivpatienten	
Ohlsson et al. ⁶⁵	1995	intensiv minimal	53	32	9 (8* ²)	29 (24* ²)	40 kA*
			54	33	6	17	
Mäkelä et al. ⁵²	1995	intensiv konventionell	52	42	10	23	40
			54	39	6	14	33
Kjeldsen et al. ⁴⁴	1996	intensiv minimal	290	26	5	20	47
			307	26	2	6	20
Pietra et al. ⁶⁸	1998	intensiv konventionell	104	25* ³	16	65	47
			103	19* ³	2	10	0
eigene Untersuchung	2002	intensiv standardisiert	507	18	7 (6* ²)	38 (32* ²)	55
			682	26	8 (5* ²)	29 (18* ²)	28

* keine Angaben

*¹ 5-Jahres-Überlebensrate nach R₀-Zweitresektion, bezogen auf alle kurativ operierten Rezidivpatienten

*² Rate kurativer Zweitoperationen bei asymptomatischen Rezidivpatienten

*³ Angaben beziehen sich nur auf lokoregionäre Rezidive

Die Vergleichbarkeit der Studien mit der vorliegenden Untersuchung erfährt allerdings dadurch eine Einschränkung, daß sich bei den meisten Studien, abgesehen von den teils deutlich geringeren Fallzahlen, alle Patienten in der intensiven Nachsorge dem selben standardisierten Nachsorgeprogramm unterziehen mußten. Eine Einteilung der Patienten innerhalb der intensiven Nachsorge in verschiedene Risikogruppen, je nach individuellem Risikoprofil wie bei der vorliegenden Untersuchung, fand jedoch nicht statt.

4.8. Schlußfolgerung

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, daß trotz zahlreicher wissenschaftlicher Studien über die Tumornachsorge beim kolorektalen Karzinom nach wie vor große Uneinigkeit hinsichtlich der Effektivität angewandter Nachsorgeprogramme, ihrem Einfluß auf die Langzeitprognose betroffener Patienten und der bestehenden Kosten-Nutzen Relation herrscht [26,44,52,56,62,65, 68,79,87,95]. Gerade im Hinblick auf Art und Umfang der erforderlichen Nachsorgeuntersuchungen konnte bislang kein einheitliches Vorgehen erzielt werden.

Folglich existiert eine große Variationsbreite verschiedener Nachsorgeprogramme, zusammengefaßt unter dem Begriff der "standardisierten oder intensiven" Nachsorge, mit teils sehr unterschiedlichen Untersuchungsinhalten und zeitlichem Aufwand [40,42,45,58,71].

Eine abschließende Aussage zur bestmöglichen Kombination und Frequenz der Nachsorgeuntersuchungen ist aufgrund fehlender großangelegter randomisierter und prospektiver Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich [13,40,44,68,71].

Gemeinsames Ziel aller Nachsorgeprogramme bleibt jedoch nach wie vor, durch Früherkennung von Rezidiven eine Lebensverlängerung zu erzielen.

Anhand der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, daß sich durch die Umwandlung der standardisierten Nachsorge in eine individuelle risikoadaptierte Form die Effektivität der Tumornachsorge steigern und eine Verbesserung der Langzeitprognose erreichen ließ.

Im Rahmen der risikoadaptierten Nachsorge wurden signifikant mehr Rezidive in einem frühen asymptomatischen und damit potentiell kurablen Stadium entdeckt.

Vor allem bei den Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium mit hohem Rückfallrisiko, in dem die meisten Patienten vertreten und dementsprechend der überwiegende Teil der Rezidive entstanden waren, konnten deutlich mehr Rezidive im asymptomatischen Stadium diagnostiziert werden.

Dies hatte zur Folge, daß die Rate an R₀-Zweitresektionen bei asymptomatischen Rezidiven gesteigert und die Langzeitprognose im Gesamtkollektiv wie auch bei den kurativ behandelten Rezidivpatienten verbessert werden konnte, bei letzteren sogar statistisch signifikant.

Bei den Patienten, die der Hochrisikogruppe zugeteilt wurden, ließ sich in der individuellen im Vergleich zur standardisierten Nachsorge ebenfalls eine Überlebensverlängerung nachweisen, ohne jedoch signifikant zu sein.

Die Umstellung der Tumornachsorge erbrachte darüber hinaus eine Reduktion der Nachsorgetermine um ein viertel, wodurch sowohl der zeitliche und personelle Aufwand als auch die Kosten wirksam gesenkt werden konnten, bei gleichzeitig gesteigerter Effektivität.

Vor dem Hintergrund aktueller Kostendämpfungsmaßnahmen im Gesundheitswesen ist dieses Ergebnis von besonderer Bedeutung, zumal gerade die Imbalance zwischen Kosten und Nutzen nach wie vor Gegenstand kritischer Diskussionen um die Tumornachsorge ist [26,62,71,84].

Obwohl die Zahl der kurativer Zweitoperationen in der individuellen Nachsorge deutlich zugenommen hat, bleibt die Sterberate bedauerlicherweise unverändert hoch.

Um die Effektivität der Tumornachsorge vor allem auch hinsichtlich der Langzeitprognose weiter steigern zu können sind sicherlich noch vielfältige Veränderungen erforderlich.

Die Wertigkeit einzelner Nachsorgeuntersuchungen und deren optimale zeitliche Abfolge läßt sich erst durch Ergebnisse großangelegter kontrollierter randomisierter Studien mit prospektiver Datenerhebung definitiv beurteilen.

Möglicherweise können zukünftig molekularbiologische Verfahren zur besseren Charakterisierung des individuellen Rezidivrisikos dazu beitragen, die Nachsorgeindikation weiter einzugrenzen [63].

Fraglich ist auch, ob beispielsweise auf die Nachsorge von Patienten im Stadium Dukes A, die nach Primärbehandlung eine annähernd normale Lebenserwartung haben und daher eine Intervention kaum Verbesserungen der Prognose erwarten lässt, verzichtet werden könnte.

Darüber hinaus bleibt zu prüfen, ob nicht endoskopische Untersuchungen vor allem beim Kolonkarzinom weiter reduziert werden können, da lokale Rezidive meist zunächst extraluminale wachen, intraluminale Anastomosenrezidive im Unterschied zu Rektumkarzinomen sowie metachrone Zweitkarzinome selten vorkommen, und letztere eine langsame Wachstumsgeschwindigkeit aufweisen [26,62,65,71].

Um die Gesamtsituation des kolorektalen Karzinoms weiter verbessern zu können sind nicht zuletzt auch im präventiven und operativen Bereich Veränderungen unabdingbar.

Die Hinzunahme der qualitätsgesicherten hohen Coloskopie zur Ergänzung der bestehenden Maßnahmen im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen ist angesichts stetig steigender Inzidenzahlen beim kolorektalen Karzinom zweifelsohne ein Schritt in die richtige Richtung. Inwieweit innovative Methoden wie beispielsweise die virtuelle Koloskopie (CT-/ oder MR-Kolonographie) dabei von diagnostischem Nutzen sein werden, bleibt abzuwarten [22,72,101].

Solange aber der frühzeitigen Diagnose eines Tumorrückfalls durch die regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen keine effektiven Behandlungsmöglichkeiten zur Seite stehen, werden sich die derzeitigen Ergebnisse der Nachsorge nur bedingt verbessern lassen.

Abschließend sollte jedoch bei allem Bemühen um Kosteneffizienz, Effektivitätssteigerung und wissenschaftlichem Erkenntniszuwachs nicht außer Acht gelassen werden, daß der Tumornachsorge neben der Früherkennung von Rezidiven und Behandlung therapiebedingter Folgezustände weitere wichtige Aufgaben zukommen, von denen der psychosozialen Betreuung und Hilfestellung bei der Bewältigung der Krebserkrankung aus ärztlich-ethischer Sicht besonderer Stellenwert eingeräumt werden muß.

5. Zusammenfassung

Allein in Deutschland erkranken jährlich über 50.000 Menschen neu an Dickdarmkrebs, mit steigender Tendenz, mehr als 30.000 sterben daran.

Das kolorektale Karzinom stellt damit die zweithäufigste Todesursache aller Krebserkrankungen bei Männern und Frauen dar.

Die Prognose dieser malignen Tumorerkrankung hat sich in den letzten Jahren kaum verbessert. Sie hängt in entscheidendem Maße von der Qualität der Erstbehandlung, der histologischen Ausdehnung Primärtumors und nicht zuletzt dem Auftreten eines Tumorrückfalls und seinen Therapiemöglichkeiten ab.

Die Rezidivhäufigkeit liegt durchschnittlich bei 30-50 %, wobei 90 % der Rezidive innerhalb der ersten vier postoperativen Jahre auftreten und in einem Drittel der Fälle erneut kurativ behandelt werden können.

Eine Nachsorge im Anschluß an die Primärbehandlung wird vornehmlich unter der Zielsetzung durchgeführt, Tumorrückfälle in einem frühen, möglichst asymptomatischen Stadium zu erfassen, um durch erneute kurative Operation oder andere Therapiemodalitäten die Prognose zu verbessern.

Weitere wichtige Aufgaben der Nachsorge liegen in der Entdeckung metachroner Zweittumore, der Erkennung und Behandlung therapiebedingter Folgezustände, der psychosozialen Betreuung der Tumorpatienten und der internen Qualitätskontrolle der Behandlungsmethoden.

In der chirurgischen Abteilung des Marien-Hospitals Düsseldorf wurden Patienten nach primärer R₀-Resektion eines kolorektalen Karzinoms von 1980 bis 1991 nach dem Konzept der standardisierten Nachsorge regelmäßig nachbetreut, welches für alle Patienten, ungeachtet der Tumorausbreitung und des angewandten Operationsverfahrens, das gleiche Untersuchungsschema vorsah.

Eine abschließende Bewertung der Nachsorgeergebnisse ergab eine geringe Effektivität der standardisierten Nachsorge ohne signifikante Lebensverlängerung.

Als Maß für die Effektivität wurde dabei die Rate an asymptomatischen R₀-Zweitresektionen definiert, da symptomatische Rezidive und Metastasen einerseits auch ohne standardisierte Nachsorge erkannt und einer Therapie zugeführt werden können, und andererseits nachweislich seltener kurativ behandelbar sind als asymptomatische.

Trotzdem konnte insgesamt eine geringfügige Verbesserung der Prognose nachgewiesen werden, so daß die konsequente Nachsorge kolorektaler Karzinome weitergeführt wurde, allerdings in abgewandelter Form.

Das Konzept der standardisierten Nachsorge wurde verlassen und 1992 in eine individuelle risikoadaptierte Nachsorge umgewandelt, die sich vor allem darin unterschied, daß Art und Umfang der Nachsorgeuntersuchungen sich nach dem individuellen Risiko des Patienten richteten, einen Tumorrückfall zu erleiden.

Dabei fanden Alter, Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen des Patienten ebenso Berücksichtigung, wie die speziellen Gegebenheiten, die sich aus dem Ausmaß der Tumorerkrankung und der durchgeführten Therapie ergaben.

Die Patienten wurden entsprechend ihrem Rezidivrisiko in drei Gruppen eingeteilt:

Patienten mit hohem Rezidivrisiko und intensiver Nachsorge, Patienten mit niedrigem Rückfallrisiko und entsprechend geringerem Nachsorgeaufwand und Patienten, denen aufgrund des hohen Alters und des schlechten Allgemeinzustandes keine R₀-Resektion mehr zugemutet werden konnte.

Mit der vorliegenden prospektiven Studie sollte festgestellt werden, ob die Patienten von dieser Einteilung in Risikogruppen profitieren konnten und die Umwandlung in eine individuelle Nachsorge zu einer Steigerung der Effektivität und Verbesserung der Langzeitprognose geführt hat.

Die Untersuchung erbrachte zusammengefaßt folgende Ergebnisse:

1. Durch die individuelle Nachsorge wurden Rezidive, und insbesondere Metastasen, früher und auch signifikant häufiger in einem asymptomatischen Stadium entdeckt.
2. Gerade in der Hochrisikogruppe, in der die meisten Tumorrückfälle aufgetreten waren, wurden signifikant mehr Rezidive im asymptomatischen Stadium diagnostiziert.
3. Durch das frühzeitige Erkennen von Tumorrückfällen konnten mehr kurative Zweitresektionen durchgeführt werden als in der standardisierten Nachsorge, sowohl im Gesamtkollektiv, als auch bei asymptomatischen Rezidivpatienten.
4. Die Effektivität der Tumornachsorge wurde dadurch nachhaltig gesteigert, bei gleichzeitig deutlicher Reduktion von Kosten und Aufwand.
5. Die Langzeitprognose konnte bei den kurativ behandelten Rezidivpatienten ebenso verbessert werden, wie bei den Patienten der Hochrisikogruppe.

Die Ergebnisse der Untersuchung machen deutlich, daß Patienten mit kolorektalem Karzinom durch die Umwandlung von einer standardisierten in eine strukturierte und an dem individuellen Rezidivrisiko des einzelnen Patienten orientierte Form der Nachsorge profitieren, unabhängig davon, ob sie ein hohes oder ein geringes Risiko tragen, einen Tumorrückfall zu erleiden.

6. Literaturverzeichnis

1. Altman D. G. (1991): Practical statistics for medical research. Chapman und Hall London, New York and Tokyo
2. Arbman G., Nilsson E., Hallbook O., Sjudahl R. (1996): Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. Br. J. Surg., 83: 375-379
3. Ballantyne G. H., Modlin I. M. (1988): Postoperative follow-up for colorectal cancer: who are we kidding? J. Clin. Gastroenterol., 10: 359-364
4. Barillari P., Ramacciato G., Manetti G., Bovino A., Sammartino P., Stipa V. (1996): Surveillance of colorectal cancer: Effectiveness of early detection of intraluminal recurrences on prognosis and survival of patients treated for cure. Dis. Colon Rectum, 38: 388-393
5. Barlow A. P., Thompson M. H. (1993): Colonoscopic follow-up after resection for colorectal cancer: a selective policy. Br. J. Surg., 80: 781-784
6. Beart R. W., Jr., O'Connell M. J. (1983): Postoperative follow-up of patients with carcinoma of the colon. Mayo. Clin. Proc., 58: 361-363
7. Berge T., Ekelund G., Mellner C. et al. (1973): Carcinoma of the colon and rectum in a defined population. Acta. Chir. Scand., Suppl., 438: 1-84
8. Böhm B., Nouchirvani K., Hucke H.-P., Stock. W. (1991): Morbidität und Letalität nach elektiven Resektionen kolorektaler Karzinome. Langenbecks Arch. Chir., 376: 93-101
9. Böhm B., Oßwald J., Hucke H.-P., Stock W. (1991): Individuelle risikoadaptierte Nachsorge beim kolorektalen Karzinom? Langenbecks Arch. Chir., 376: 314-322
10. Bokey E. L., Chapuis P. H., Dent O. F., et al. (1997): Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer. A multivariate analysis. Dis. Colon Rectum, 40 (1): 3-10

11. Bond J. H. (1996): Colorectal cancer and polyps: Clinical decisions for screening, early diagnosis and surveillance of high-risk groups. *Comprehensive Therapy*, 22 (2): 100-106
12. Boring C. C., Squires T. S., Tong T. (1992): Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 42: 19-38
13. Bruinvels D. J., Stiggelbout A. M., Kievit J., van Houwelingen H. C., Habbema D. F., van de Velde C. J. H. (1994): Follow-up of patients with colorectal cancer. A Meta-Analysis. *Ann. Surg.*, 219 (2): 174-182
14. Cass A.W., Million R.R., Pfaff W.W. (1976): Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer (Philad.)*, 37: 2861-2865
15. CDC. Chronic diseases reports: deaths from colorectal cancer. United States (1986). *JA-MA* (1989), 262: 2666
16. Chapuis P. H., Dent O. F., Fischer R., Newland R. C., Pheils M. T., Smyth E. and Colquhoun K. (1985): A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br. J. Surg.*, 72: 698-702
17. Cochrane J. P. S., Williams J. T., Faber R. G., Slack W. W. (1980): Value of outpatient follow-up after curative surgery for carcinoma of the large bowel. *Br. Med. J.*, 280: 593-595
18. Deans G. T., Panks T. G., Rowlands B. J. and Spence R. A. J. (1992): Prognostic factors in colorectal cancer. *Br. J. Surg.*, 79: 608-613
19. Denoix, P. F. (1944): *Bull. Inst. Nat. Hyg. (Paris)*, 1: 1-69 und 5: 52-82
20. De Salvo L., Razzetta F., Arezzo A., Tassone U., Bogliolo G., Bruzzone D., Mattioli F. (1997): Surveillance after colorectal cancer surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 23: 522-525

21. Devesa J. M., Morales V., Enriquez J. M., Nuno J., Camunas J., Hernandez M. J., Avila C. (1988): Colorectal cancer. The bases for a comprehensive follow-up. *Dis. Colon Rectum*, 31 (8): 636-648
22. *Dt. Ärztebl.* (2002), 99 (40): A 2648-2650
23. *Dt. Krebsgesellschaft* (2002): Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. 3. Auflage 2002.
24. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/cho-kolk.htm> und [cho-rekt.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/cho-rekt.htm)
25. Dube S., Heyen F., Jenicek M. (1997): Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma. Results of a meta analysis. *Dis. Colon Rectum*, 40: 35-41
26. Dukes C. E. (1932): The classification of cancer of the rectum. *J. Pathol. Bacteriol.*, 35: 323-332
27. Eckardt V. F., Bernhard G. (1997): Nachsorge beim kolorektalen Karzinom. Eine Analyse von Effektivität und Kosten. *Dt. Ärztebl.*, 94 (8): A 456-462
28. Edelman M. J., Meyers F. J., Siegel D. (1997): The utility of follow-up testing after curative cancer therapy. A critical review and economic analysis. *J. Gen. Intern. Med.*, 12: 318-331
29. Eigler F. W., Gross E., Heckemann R. (1985): Lokale und regionale Tumorrezidive im Gastrointestinaltrakt. Wertigkeit der diagnostischen Verfahren und Nachsorgeprobleme bei lokalen und regionalen Tumorrezidiven im Gastrointestinaltrakt. *Chirurg*, 56: 485-491
30. Enker W. E., Thaler H. T., Canor M. L., Polyak T. (1995): Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J. Am. Coll. Surg.*, 181: 335-346

31. Fielding L. P., Arsenault P. A., Chapuis P. H., Dent O., Gathright B., Hardcastle J. D., Hermanek P., et al (1991): Clinicopathological staging for colorectal cancer: An International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 6: 325-344
32. Freedman L. S., Macaskill P., Smith A. N. (1984): Multivariate analysis of prognostic factors for operable rectal cancer. *Lancet*, ii: 733-736
33. Gall F. P., Hermanek P. (1992): Wandel und derzeitiger Stand der chirurgischen Behandlung des kolorektalen Karzinoms. *Chirurg*, 63: 227
34. Hermanek P. (1993): Long-term results of a german prospective multicenter study on colorectal cancer. In: *Recent advances in management of digestive cancers*. Takahashi T. (Hrsg). Springer Verlag Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York
35. Hermanek P., Gall F. P., Altendorf A. (1982): Lokalrezidive nach Rectumcarcinom-Entstehung, Diagnose, Prognose. *Langenbecks Arch. Chir.*, 356: 289
36. Hermanek P., Guggermoos Holzmann I., Gall F. P. (1989): Prognostic factors in rectal carcinoma. *Dis. Colon Rectum*, 32: 593-599
37. Hermanek P., Junginger T., Hossfeld D. K., Müller R.-P., Fölsch U. R. (1999): Nachsorge und Rehabilitation bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren. *Dt. Ärztebl.*, 96 (33): A-2084-2088
38. Hermanek P. J., Wiebelt H., Riedl S., Staimmer D., (1994): Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group (SGKRK). *Chirurg*, 65: 287-297
39. International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) Investigators (1995): Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet*, 348: 939-944

40. Jeekel J. (1987): Can radical surgery improve survival in colorectal cancer? *World J. Surg.*, 11: 412
41. Jeffery G.M., Hickey B.E., Hider P. (2002): Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane Review). *The Cochrane Library* (Oxford), Issue 1
42. Kapiteijn E. et al. (2001): Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 345: 638-646
43. Kelly C. J., Daly J. M. (1992): Colorectal cancer. Principles of postoperative follow-up: *Cancer, Suppl.*, 70 (5): 1397-1408
44. Kjeldsen B. J., Kronborg O., Fenger C., Jorgensen O. D. (1997): The pattern of recurrent colorectal cancer in a prospective randomized study and the characteristics of diagnostic tests. *Int. J. Colorect. Dis.*, 12: 329-334
45. Kjeldsen B. J., Kronborg O., Fenger C., Jorgensen O. D. (1997): A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br. J. Surg.*, 84: 666-669
46. Kronborg O. (1994): Optimal follow-up in colorectal cancer patients: What tests and how often? *Semin. Surg. Oncol.*, 10: 217-224
47. Krook J. E., Moertel C. G., Gunderson L. L., Wienand H. S., Collins R. T., Beart R. W., Kubista T. P., Poon M. A., Meyers W. C., et al (1991): Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N. Eng. J. Med.*, 324: 709
48. Kune G., ed. (1996): Causes and control of colorectal cancer: a model for cancer prevention. Boston: Kluwer Academic Publishers
49. Langevin J. M., Wong D. (1985): What is appropriate follow-up for the patient with colorectal cancer? *Can. J. Surg.*, 28 (5): 424-427

- 50.Larson G. M., Bond S. J., Shallcross C., Mullins R., Polk H. C. (1986): Colonoscopy after curative resection of colorectal cancer. *Arch. Surg.*, 121: 535-539
- 51.Lockhart-Mummery J. P. (1926-27): Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision. *Br. J. Surg.*, 14: 110
- 52.Mäkelä J. T., Laitinen S. O., Kairaluoma M. I. (1992): Early results of follow-up after radical resection for colorectal cancer. Preliminary results of a prospective randomized trial. *Surg. Oncol.*, 1: 157-161
- 53.Mäkelä J. T., Laitinen S. O., Kairaluoma M. I. (1995): Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch. Surg.*, 130 (10): 1062-1067
- 54.Mandel J.S., Church T.R., Bond J.H. et al. (2002): The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N. Eng. J. Med.*, 343: 1603-1607
- 55.Mentges B. (1988): Kontroversen in der Nachsorge des Kolonkarzinoms. *Zentralbl. Chir.*, 113: 1087-1092
- 56.Mentges B., Brückner R., Weiss C. (1990): Die Bedeutung des präoperativen CEA-Wertes für die Prognose des Rektumkarzinoms. *Langenbecks Arch. Chir.*, 375: 106-111
- 57.Mentges B., Stahlschmidt M., Brückner R. (1987): Die Effektivität der Nachsorge beim Colocarcinom. *Langenbecks Arch. Chir.*, 370: 223-234
- 58.Metzger U., Bronz K., Bühler H.,Dolder A., Seefeld U., Hollinger A. (1985): Die prospektive Nachsorgestudie radikal operierter kolorektaler Karzinome. *Schweiz. med. Wschr.*, 115: 1001
- 59.Metzger J., Glasmacher A., Sauerbruch T. (1995): Nachsorge bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen. *Dtsch. med. Wschr.*, 120: 1549-1554

60. Moertel C. G., Fleming T. R., Macdonald J. S., Haller D. G., Laurie C., Glick J. H., et al (1990): Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N. Eng. J. Med.*, 322: 352
61. Moertel C. G., Fleming T. R., Macdonald J. S., et al (1995): Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann. Intern. Med.* 122: 321-326
62. Moller Jensen O., Esteve J., Moller H., Renard H. (1990): Cancer in the European Community and its member states. *Eur. J. Cancer*, 26: 1167-1256
63. Müller J. M., Tübergen D., Zieren U. (1994): Nachsorge beim kolorektalen Karzinom. Eine daten- und patientenorientierte Bewertung. *Zentralbl. Chir.*, 119: 65-74
64. Nori D., Merimsky O., Samal E., Saw D., Cortes E., Chen E., Turner J.W. (1995): Tumor ploidy as a risk factor for disease recurrence and short survival in surgically-treated Dukes B2 colon cancer patients. *J. Surg. Oncol.* 59: 239-242
65. Obrand D. I., Gordon P. H. (1997): Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. *Dis. Colon Rectum*, 40 (1): 15-24
66. Ohlsson B., Breland U., Ekberg H., Graffner H., Tranberg K.-G. (1995): Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with now follow up. *Dis. Colon Rectum*, 38 (6): 619-626
67. Ovaska J. T., Järvinen H. J., Kujari H., Perttilä I., Mecklin J. P. (1990): Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma. *Am. J. Surg.*, 159: 593-596
68. Ovaska J. T., Järvinen H. J., Mecklin J. P. (1989): The value of a follow-up programme after radical surgery for colorectal carcinoma. *Scand. J. Gastroenterol.*, 24: 416-422

69. Pietra N., Sarli L., Costi R., Ouchemi C., Grattarola M., Peracchia A. (1998): Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer. A prospective randomized study. *Dis. Colon Rectum*, 41: 1127-1133
70. Pommier R., Woltering E. A. (1991): Follow-up of patients after primary colorectal cancer resection. *Semin. Surg. Oncol.*, 7: 129-132
71. Quentmeier A., Schlag P., Herfarth Ch. (1986): Schlüsselrolle des CEA-Testes für die Diagnostik und chirurgische Therapie des rezidierten colorectalen Carcinoms. *Chirurg*, 57: 83-87
72. Renehan A.G., Egger M., Saunders M.P., O'Dwyer S.T. (2002): Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br. Med. J.*, 324: 1-8
73. Riemann J.F., Classen M. (2002): Darmkrebsfrüherkennung. *Dt. Ärztebl.*, 99 (11): A 706-708
74. Riethmüller G., Holz E., Schlimok G., Schmiegel W., Raab R., Höffken K., Gruber R., Pichlmair H., Hirche H., Pichlmayr R. (1996): Monoclonal Antibody (MAB) adjuvant therapy of Dukes C colorectal carcinoma: 7-year update of a prospective randomized trial. *Proceedings of ASCO*, 15: 444
75. Riethmüller G., Schneider-Gädicke E., Schlimok G., et al (1994): Randomized trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes C colorectal carcinoma. German cancer Aid 17-1A Study Group [see comments]. *Lancet*, 343: 1177-1183
76. Robert-Koch-Institut (1997): <http://www.rki.de/gbe/krebs/htm>
77. Rosen M., Chan L., Beart R. W., Jr., Vukasin P., Anthone G. (1998): Follow-up of colorectal cancer. A Meta-Analysis. *Dis. Colon Rectum*, 41: 1116-1126

- 78.Safi F. (1996): Rezidive und Überlebensraten nach chirurgischer Therapie von Rectumcarcinomen. *Chirurg*, 67: 821-825
- 79.Safi F., Berger H. G. (1991): Ist die Tumornachsorge beim kolorektalen Karzinom sinnvoll? *Dtsch. med. Wschr.*, 116: 1001-1007, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
- 80.Safi F., Beger H. G. (1993): The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma. *Cancer Detect. Prev.*, 17 (3): 417-424
- 81.Schiessel R., Wunderlich M., Herbst F. (1986): Local recurrence of colorectal cancer: effect of early detection and aggressive surgery. *Br. J. Surg.*, 73: 342-344
- 82.Schlag P. (1991): Tumornachsorge- Quo vadis? *Langenbecks Arch. Chir.*, 376: 313
- 83.Schmiegel W., Adler G., Fölsch U., Layer P., Pox C., Sauerbruch T. (2000): Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung - Vorsorge bei Risikogruppen. *Dt. Ärztebl.*, 97 (34-35): 1697-1702
- 84.Dt. Ärztebl., 97 (34-35): 1697-1702
- 85.Schmiegel W., Petrasch S. (1994): Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom. *Internist (Berl.)*, 35: 1086-1094
- 86.Schölmerich J. (1996): Sinn und Unsinn der Nachsorge bei kolorektalem Karzinom. *Medizinische Klinik*, 91 (6): 420-427
- 87.Schoemaker D., Black R., Giles L., Toouli J. (1998): Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiographie do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*, 114: 7-14
- 88.Schwenk W., Stock W. (1994): Effektivität der regelmäßigen Nachsorge beim R₀ - resezierten Rektumkarzinom. *Zentralbl. Chir.*, 119: 805-813

89. Secco G. B., Fardelli R., Campora E., Rovida S., Martinolli C., Motta G. (1990): Ergebnisse einer postoperativen Nachuntersuchung versus keine Nachuntersuchung bei kolorektalen Karzinomen. *Colo-Proctology*, 6: 364-370
90. Singh S, Morgan M. B. F., Broughton M., Caffarey S., Topham C., Marks C. G. (1995): A ten-year prospective audit of outcome of surgical treatment for colorectal carcinoma. *Br. J. Surg.*, 82: 1486-1490
91. Steele G., Jr. (1993): Standard postoperative monitoring of patients after primary resection of colon and rectum cancer. *Cancer, Suppl.*, 71 (12): 4225-4235
92. Stock W. (1979): *Nachsorge beim kolorektalen Karzinom*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
93. Stock W. (1981): Bedeutung der Nachsorge beim kolorektalen Karzinom. *Münch. med. Wschr.* (123), 44: 1657-1658
94. Stock W., Schwenk W., Böhm B. (1991): Ergebnisse der Nachsorge beim Magenkarzinom und kolorektalen Karzinom. *Rhein. Ärztebl.*, 19/1991 vom 10.10.1991: 786-789
95. Sugarbaker P. H. (1995): Follow up of colorectal cancer. *Tumori, Suppl.*, 81: 126-134
96. Sugarbaker P. H., Gianola F. J., Dwyer A., Neumann N. R. (1987): A simplified plan for follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospective studies of laboratory and radiologic test results. *Surgery*, 102: 79
97. Törnqvist A., Ekelund G., Leandroer L. (1982): The value of intensive follow-up after curative resection for colorectal carcinoma. *Br. J. Surg.*, 69: 725-728
98. Tominaga T., Sakabe T., Koyama Y., Hamano K., Yasutomi M., et al (1996): Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only. Five-year follow-up report. *Cancer*, 78 (3): 403-408

99. Towler B., Irwig L., Glasziou P., Kewenter J., Weller D., Silagy C., (1998): A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemocult. *Br. Med. J.*, 317: 559-565
100. UICC, International Union against Cancer: TNM Klassifikation maligner Tumoren. Hermanek P., Scheibe O., Spiessl B., Wagner G. (Hrsg.), 4. Auflage, 2. Revision 1992, Springer Verlag, Berlin
101. Vernava A. M., Longo W. E., Virgo K. S., Coplin M. A., Wade T. P., Johnson F. E. (1994): Current follow-up strategies after resection of colon cancer. Results of a survey of members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis. Colon Rectum*, 37 (6): 573-583
102. Vetter C. (1999): Mehr Lebensqualität durch weniger Nachsorge. *Dt. Ärztebl.*, 96 (5): C 189-190
103. Vogl T.J., Mack M.G., Balzer J.O. (2002): Innovative Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms. *Dt. Ärztebl.*, 99 (13): A 866-867
104. Wagner G. (1988): Tumorlokalisationsschlüssel. International classification of diseases for oncology (ICD-O). Springer Berlin, Heidelberg und New York
105. Winawer S. J., Zauber A. G., Stewart E., O'Brien M. J. (1991): The natural history of colorectal cancer. *Cancer*, 67: 1143-1149

7. Anhang

Empfehlungen zur Nachsorge beim Kolon- und Rektumkarzinom, erstellt durch Expertengruppen der Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Krebsgesellschaft (ISTO) [23,36] (siehe Tabellen 16-20):

Deutsche Krebsgesellschaft (ISTO)

Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO)

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)

Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)

Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation, Nachsorge und Sozialmedizin (ARNS)

Tabelle 16: Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Kolonkarzinom UICC-Stadium I

Untersuchung	postoperative Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	x ^{*2}			x			x
Koloskopie ^{*1}	x ^{*2}			x			x

*¹ drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich, nach dem fünften Jahr alle drei Jahre Koloskopie

*² nach endoskopischer Abtragung

Spiral-Computertomographie Abdomen: befundorientiert (z.B. bei unklarem Sonographiebefund, CEA-Anstieg)

Tabelle 17: Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Kolonkarzinom UICC-Stadium II-III

Untersuchung	postoperative Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x
CEA	x	x	x	x	x	x	x
Abdomen-Sonographie	x	x	x	x	x	x	x
Rö-Thorax		x		x	x		x
Koloskopie*				x			x

* drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich, nach dem fünften Jahr alle drei Jahre Koloskopie

HNPCC: ohne subtotale Kolektomie: zweijährlich Koloskopie, wenn kein Adenomnachweis in der Voruntersuchung, nach subtotaler Kolektomie: alle zwei Jahre Rektoskopie

Spiral-Computertomographie Abdomen: befundorientiert (zum Beispiel bei unklarem Sonographiebefund, CEA-Anstieg)

Tabelle 18: Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinom UICC-Stadium I

Untersuchung	postoperative Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung				x			x
Koloskopie*				x			x

* drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich, nach dem fünften Jahr alle drei Jahre Koloskopie

Tabelle 19: Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinom*¹ UICC- Stadium II-III

Untersuchung	postoperative Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x
CEA	x	x	x	x	x	x	x
Abdomen-Sonographie	x	x	x	x	x	x	x
Rö-Thorax		x		x	x		x
Nach Rektumresektion: Rektoskopie oder Sigmoidoskopie, ev. Endosonographie	x	x	x		x* ²	x* ²	
Koloskopie* ³				x			x
Spiral-Computertomographie Becken	Drei Monate nach Abschluß der tumorspezifischen Therapie (Operation beziehungsweise adjuvanter Strahlen-/ Chemotherapie)						

*¹ Tumoren, die nicht eindeutig dem Rektum oder Sigma zuzuordnen sind (sogenannte Rektosigmoidkarzinome) werden in der Tumornachsorge wie Rektumkarzinome behandelt

*² nach adjuvanter Strahlen-/ Chemotherapie wegen verzögert auftretender Lokalrezidive

*³ drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich, nach dem fünften Jahr alle drei Jahre Koloskopie

Regelmäßige Nachuntersuchungen sind zu empfehlen bei Patienten nach R₀-Resektion von Tumoren des UICC-Stadiums II und III, sofern der Allgemeinzustand und die Lebenserwartung einen Eingriff bei Rezidiv vertretbar erscheinen lassen.

Tabelle 20: Nachsorgeempfehlung bei Patienten mit Rektumkarzinom nach lokaler Exzision oder Polypektomie*¹

Untersuchung	postoperative Monate						
	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x
Rektoskopie oder Sigmoidoskopie, ev. Endosonographie	x	x	x				
Koloskopie* ²				x			x

*¹ nach endoskopischer Abtragung eines gestielten Polypen mit pT1-Karzinom low-risk sind bei tumorfreier Polypenbasis die Nachuntersuchungen nach 12 und 18 Monaten entbehrlich

*² drei Monate postoperativ, wenn präoperativ Abklärung des gesamten Kolons nicht möglich, nach dem fünften Jahr alle drei Jahre Koloskopie

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. W. Stock danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie für die großzügige Unterstützung und Förderung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. O. Hansen für die wertvolle Hilfe und fachliche Betreuung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit. Er hat die Durchführung der Arbeit geleitet und wesentliche Akzente gesetzt.

Darüber hinaus möchte ich allen danken, die mir bei der Fertigstellung der Arbeit mit guten Ratschlägen zur Seite standen.

Nicht zuletzt bin ich meinen Eltern dankbar, die durch ihre Unterstützung mein Studium der Humanmedizin erst ermöglicht haben.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Ralf Hauer
geboren am	11.08.1966 in Regensburg
Konfession	evangelisch
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet
Kinder	1 Tochter, 2 Söhne

Schulbildung

1972-76	Killermann Grundschule Regensburg
1976-77	St. Wolfgang Hauptschule Regensburg
1977-82	Pindl Gymnasium Regensburg
1982-88	Goethe Gymnasium Regensburg

Hochschulausbildung

1988-90	Studium der Rechts-und Wirtschaftswissenschaften an der Universität Regensburg
1990-91	Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Universität Budapest
1991-98	Fortsetzung des Studiums der Humanmedizin an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Berufstätigkeit

1998-00	Arzt im Praktikum in der Abteilung für Anaesthesiologie und Intensivmedizin des Dominikus-Krankenhauses Düsseldorf
2000-01	Assistenzarzt in der internistischen Abteilung des Marien-Hospitals Düsseldorf
4/01-9/01	Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Malteser Krankenhauses St. Hildegardis Köln
12/01-11/02	Assistenzarzt in der allgemeinmedizinischen Gemeinschaftspraxis Dres Langer/Rauscher Regensburg
seit 04/03	selbstständig in eigener allgemeinmedizinischer Praxis

Regensburg, 11.08.2004

Ralf Hauer