

Aus der Abteilung für Chirurgie des Universitätsklinikums Rostock
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock
Direktor : Herr Prof. Dr. med. Ernst Klar

Bedeutung des Risikofaktors „Lebensalter“ für die chirurgische Behandlung
des kolorektalen Karzinoms:
postoperative Komplikationen und Langzeitüberleben

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Özcan, Seval
geboren am 09.07.1981 in Steinfurt

Rostock, 2009

urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0165-3

Dekan Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ernst Klar
2. Gutachter: PD Dr. med. Benno Mann
3. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Kaja Ludwig

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1. EINLEITUNG	9
1.1. Epidemiologie	9
1.2. Ätiologie und Pathogenese	10
1.2.1. Genetische Faktoren	10
1.2.2. Ernährungsfaktoren	12
1.2.3. Risikoerkrankungen	12
1.3. Klassifikation	13
1.3.1. Histologie	13
1.3.2. Lokalisation	13
1.4. Stadieneinteilung	14
1.5. Symptome	15
1.6. Diagnostik	15
1.6.1. Früherkennungsuntersuchungen	15
1.6.2. Koloskopie und Biopsie	16
1.6.3. Staginguntersuchungen	16
1.6.4. Laboruntersuchungen	16
1.7. Therapie	17
1.7.1. Radikale chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms	17
1.7.2. Radikale chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms	17
1.7.3. Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms	18
1.7.4. Neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms	18
1.7.5. Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms	19
1.7.6. Therapie bei Metastasen	19
1.7.7. Palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms	19

1.8.	Nachsorge	20
1.8.1.	Nachsorge beim Kolonkarzinom	20
1.8.2.	Nachsorge beim Rektumkarzinom	21
1.9.	Prognose	21
2.	AUFGABENSTELLUNG	23
2.1.	Stand der Forschung	23
2.2.	Fragestellung	25
3.	MATERIAL UND METHODEN	26
3.1.	Patientenauswahl	26
3.2.	Erfassung der perioperativen Daten	27
3.3.	Erfassung der Nachsorgedaten	29
3.4.	Statistische Auswertung	30
4.	ERGEBNISSE	31
4.1.	Patienten- und Tumorcharakteristika	31
4.2.	Ergebnisse zur Operation	32
4.3.	Postoperative Komplikationen und Mortalität	33
4.4.	Ergebnisse zur Nachsorge	35
4.4.1.	Adjuvante und palliative Therapie	35
4.4.2.	Rezidiv	35
4.4.3.	Langzeitüberleben	38
5.	DISKUSSION	46
5.1.	Conclusio	51
6.	ZUSAMMENFASSUNG	52
7.	PUBLIKATION	54
8.	LITERATURVERZEICHNIS	55
9.	DANKSAGUNG	59
10.	THESEN	60
11.	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Prozentualer Anteil an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2002	9
Abbildung 2	Adenom-Karzinom-Sequenz nach Vogelstein et al.	10
Abbildung 3	Der Altersaufbau der Bevölkerung Deutschlands in 1987 und die koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für 2017	23
Abbildung 4	Altersspezifische Inzidenz pro 100.000 für epitheliale Tumoren von 1993 – 1997 in den nördlichen Ländern Dänemark, Finnland, Schweden, Norwegen und Island	24
Abbildung 5	Vorder- und Rückseite des Erfassungsbogens zur Dokumentation der perioperativen Daten	28
Abbildung 6	Rezidivfreies Überleben für das KRK (UICC I-III) aufgeteilt nach Altersgruppen	36
Abbildung 7	Rezidivfreies Überleben für das Kolonkarzinom (UICC I-III) aufgeteilt nach Altersgruppen	37
Abbildung 8	Rezidivfreies Überleben für das Kolonkarzinom (UICC III) aufgeteilt nach Altersgruppen	37
Abbildung 9	Beobachtetes Gesamtüberleben für das KRK (UICC I-IV)	39
Abbildung 10	Beobachtetes Gesamtüberleben für das KRK (UICC I-IV) aufgeteilt nach Altersgruppen	39
Abbildung 11	Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC I-IV)	40
Abbildung 12	Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC I-IV) aufgeteilt nach Altersgruppen	41
Abbildung 13	Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC I-III) aufgeteilt nach Altersgruppen	41
Abbildung 14	Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC III) aufgeteilt nach Altersgruppen	42
Abbildung 15	Tumorbezogenes Überleben für das Kolonkarzinom (UICC III) aufgeteilt nach Altersgruppen	42
Abbildung 16	Tumorbezogenes Überleben für das Rektumkarzinom (UICC III) aufgeteilt nach Altersgruppen	43
Abbildung 17	Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC IV) aufgeteilt nach Altersgruppen	44
Abbildung 18	Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC IV) mit palliativer Therapie aufgeteilt nach Altersgruppen	44
Abbildung 19	Tumorbezogenes Überleben für KRK (UICC IV) ohne palliative Therapie aufgeteilt nach Altersgruppen	45
Abbildung 20	Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC IV) aufgeteilt nach Therapieoptionen	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Stadieneinteilung kolorektaler Karzinome	14
Tabelle 2	Erfasste Vorerkrankungen der Patienten	27
Tabelle 3	Patientencharakteristika	31
Tabelle 4	Tumorcharakteristika	32
Tabelle 5	Verteilung der Operationsarten beim Kolonkarzinom	32
Tabelle 6	Verteilung der Operationsarten beim Rektumkarzinom	33
Tabelle 7	Postoperative Komplikationen und Mortalität	34
Tabelle 8	Die postoperative Morbidität beeinflussende Faktoren	34
Tabelle 9	Die postoperative Mortalität beeinflussende Faktoren	34
Tabelle 10	Adjuvante und palliative (Radio-) Chemotherapie	35

Abkürzungsverzeichnis

APC	Adenomatosis Polyposis Coli
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
ca.	circa
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonic Antigen
cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
DCC	Delated in Colorectal Carcinoma
FAP	Familial Adenomatous Polyposis
FOBT	Fäkaler okkulter Bluttest
FOLFIRI	Folinsäure, Fluoruracil, Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure, Fluoruracil, Oxaliplatin
GERD	Gastro-Esophageal Reflux Disease
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion
HNPCC	Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer
KHK	Koronare Herzkrankheit
K-ras	Kirsten rat sarcoma
KRK	Kolorektales Karzinom
LJ	Lebensjahr
m	männlich
mind.	mindestens
MLH1	MutL homologue 1
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH2	MutS homologue 2
OP	Operation
p	pathologisch
p53	Protein 53
p.o.	postoperativ
PVE	Portal Vein Embolization
RCT	Radiochemotherapie
RR	Relatives Risiko
s.	siehe
sog.	so genannt
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TIS	Tumor in situ
TME	Totale Mesorektale Exzision, Totale Mesorektumexzision
TNM	Tumor, Nodus, Metastase
u. a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer

v. a. vor allem
w weiblich
wnt wingless mouse mammary tumor virus integration site family
z. B. zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 72,9 Fällen pro Jahr pro 100.000 bei Männern und 50,1 pro 100.000 bei Frauen^[1] stellt das kolorektale Karzinom mittlerweile die häufigste Krebsneuerkrankung in der deutschen Gesamtbevölkerung dar und ist mit 13,77%^[2] nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste Ursache für den Krebstod in Deutschland. Alleine für das Jahr 2002 wurden in Deutschland schätzungsweise 71.400 an kolorektalem Karzinom neuerkrankte Personen^[2] verzeichnet. Bei Diagnosestellung hatten etwa 84% der Patienten bereits das 60. Lebensjahr überschritten. Hierbei fällt auf, dass bei Männern das durchschnittliche Erkrankungsalter mit 69 Jahren deutlich niedriger liegt als bei Frauen mit 75 Jahren^[2]. Für das Jahr 2002 wurden in Deutschland bei insgesamt 209.576 tumorbedingten Todesfällen 28.868 Sterbefälle registriert, bei denen ein kolorektales Karzinom als Ursache angenommen wird. Seit Mitte der 1970er Jahre nimmt die Zahl der tumorbedingten Letalität für beide Geschlechter stetig ab^[2].

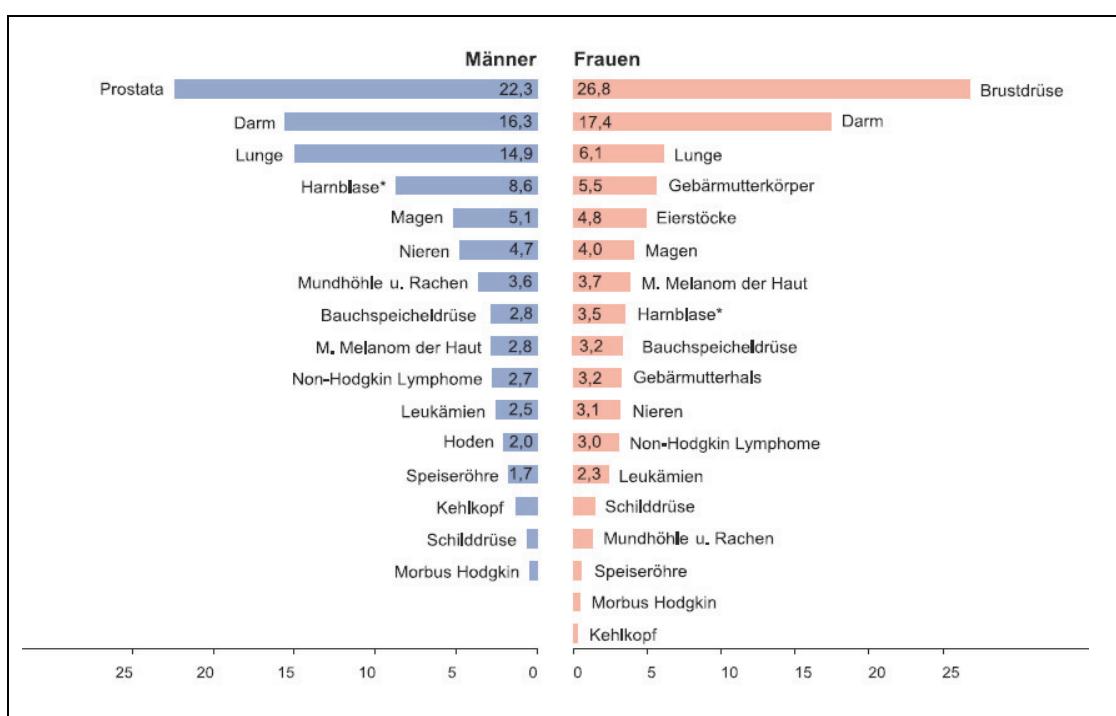


Abbildung 1: Prozentualer Anteil an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2002^[2]

1.2. Ätiologie und Pathogenese

1.2.1. Genetische Faktoren

Nach heutigem Stand der Forschung basiert die Entstehung des kolorektalen Karzinoms auf Mutationen in der DNA, welche zu einer ungehemmten Zellproliferation führen. Diese Mutationen können zum einen als sog. sporadische Form durch Spontanmutationen oder aber familiär gehäuft im Rahmen von erblichen Erkrankungen auftreten. Für die molekularbiologische Beschreibung der Karzinomentstehung aus Normalgewebe hat die Adenom-Karzinom-Sequenz nach Vogelstein et al. [3] [4] [5] eine breite Akzeptanz gefunden. Als Mechanismen kommen hierbei sowohl eine gesteigerte Aktivierung von Onkogenen als auch eine Hemmung von Tumorsuppressor-Genen in Betracht, die jeweils ein unkontrolliertes Zellwachstum zur Folge haben (siehe Abbildung 2).

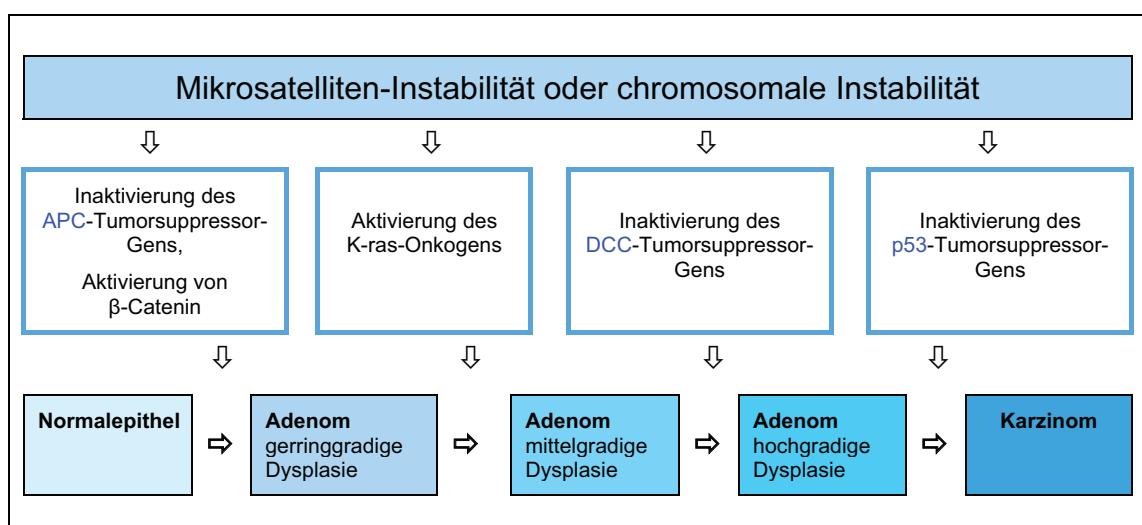


Abbildung 2: Adenom-Karzinom-Sequenz nach Vogelstein et al. [3] [4] [5]

Die weitaus größere Zahl der kolorektalen Karzinome muss der sporadisch auftretenden Form zugeordnet werden, bei der die pathogenen Mutationen v. a. mit zunehmendem Alter durch Replikations- oder DNA-Reparaturfehler entstehen. Da aber alle Tumoren, ungeachtet ihrer Ätiologie, aus zunächst adenomatösen Polypen hervorzugehen scheinen [4], müssen somit auch sämtliche erblichen Erkrankungen, die mit einer pathologisch gesteigerten Polypenbildung einhergehen, als begünstigende Faktoren für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms betrachtet werden. Zu diesen Erbkrankheiten zählen die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), das Cronkhite-Canada-Syndrom und die

hamartomatösen Polyposis-Syndrome wie z.B. das Peutz-Jehgers-Syndrom. Im Gegensatz dazu kommt es bei dem auch unter der Bezeichnung Lynch-Syndrom bekannten, hereditären nichtpolyposen Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC), wie schon der Name suggeriert, nicht zum Auftreten einer Polyposis. Trotzdem muss wohl auch hier bei der Tumorgenese davon ausgegangen werden, dass der Polyp als Entwicklungsstufe nicht komplett ausgelassen werden kann^[6]

Ursache für die FAP ist in der Regel eine autosomal-dominant vererbte Mutation des APC-Tumorsuppressor-Gens auf dem langen Arm des Chromosoms 5 (5q21). In etwa 25% der Fälle jedoch ist die APC-Mutation auf eine spontane Neumutation zurückzuführen. Physiologischerweise bildet das intakte APC-Protein, gesteuert vom sog. *wnt-pathway*, einen Komplex mit weiteren Proteinen, der den Abbau von β-Catenin im Cytoplasma katalysiert. Durch einen Defekt des APC-Gens und den damit einhergehenden Funktionsverlust des genannten Komplexes jedoch kommt es zur Kumulation von β-Catenin im Cytoplasma, welches nach Translokation in den Nukleus als Transkriptionsfaktor eine beschleunigte Zellproliferation induziert^[7]. Hierdurch kommt es bei FAP-Patienten bereits im Jugendalter zur Ausbildung multipler Kolonadenome mit hohem Entartungspotential. Da zur Senkung des Karzinomrisikos eine endoskopische Abtragung der Polypen aufgrund der zu hohen Anzahl ausscheidet, ist bei entsprechender Penetranz die frühzeitige prophylaktische totale Kolektomie mit Proktomukosektomie und Anlage eines ileoanalen Pouches alternativlos indiziert. Die Koinzidenz von FAP mit zusätzlichen Bindegewebs- oder Knochentumoren, wie z.B. Osteomen, Fibromen, Lipomen oder Epidermoidzysten, wird auch als Gardner-Syndrom bezeichnet. Das Auftreten von ZNS-Tumoren wie dem Glio- oder Medulloblastom neben der FAP ist charakteristisch für das Turcot-Syndrom.

Bei der HNPCC handelt es sich ebenfalls um eine autosomal-dominante Erbkrankheit, die aber durch Mutationen im Bereich von DNA-Reparatur-Genen, den *mismatch-repair-genes*, entsteht. Besondere Bedeutung kommt hierbei dem MLH1- und dem MSH2-Gen^[8] zu. Diese Veränderungen führen zu einer fehlerhaften Replikationshäufigkeit spezieller, durch repetitive Trinukleotid-Sequenzen charakterisierter DNA-Abschnitte, den so genannten Mikrosatelliten. Werden diese in ihrer Länge durch Replikationsfehler verändert, kommt es zu einer Rastermutation, wodurch Tumorsuppres-

sor-Gene inaktiviert werden, und die betroffene Zelle beginnt sich unkontrolliert zu vermehren. Dieses Phänomen wird auch als Mikrosatelliten-Instabilität bezeichnet. Während einige HNPCC-Patienten multiple Tumoren, synchron oder metachron, ausschließlich im Darm entwickeln (Lynch-Syndrom I), weisen andere zusätzlich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Zweittumoren in Endometrium (60%), Ovar, Urothel oder extrakolonischen gastrointestinalen Lokalisationen auf (Lynch-Syndrom II). Die Darmtumoren sind dabei zu 70% im proximalen Kolon lokalisiert^[9].

1.2.2. Ernährungsfaktoren

In epidemiologischen Studien konnte eine Korrelation zwischen dem Auftreten kolorektaler Karzinome und dem Pro-Kopf-Konsum von rotem Fleisch und tierischen Fetten gezeigt werden^[10]. Eine der gängigsten Hypothesen hierzu, welche besagt, dass die beim Proteinabbau im Darm entstehenden Metabolite wie z.B. Ammoniak, Phenole, Indole oder Amine einen toxischen Effekt auf die Darmschleimhaut besitzen, konnte inzwischen experimentell bewiesen werden^[11]. Zudem sollen auch Fette und Gallensäuren die Toxizität der Stuhlflüssigkeit erhöhen^[12].

Weiterhin stellen langjähriges Zigarettenrauchen, das durch Methylierungsvorgänge zur Mikrosatelliten-Instabilität führen kann^[13], sowie verstärkter Alkoholkonsum^[14] zusätzliche Risikofaktoren dar.

Im Gegensatz dazu werden Aspirin^[15], Kalzium^[16], körperlicher Aktivität und Ballaststoffen^[17] protektive Eigenschaften zugeschrieben. Während Kalzium Darmkarzinogene durch die Bildung nichtlöslicher Seifen inaktivieren soll, scheinen die Ballaststoffe in der Nahrung einen beschleunigten intestinalen Stuhltransport zu bewirken und dadurch den Kontakt der Darmschleimhaut mit potenziell karzinogenen Substanzen zu vermindern. Bei Versuchen an Ratten konnte die Karzinogenese von chemisch induzierten Darmtumoren durch Aspirin gehemmt werden.

1.2.3. Risikoerkrankungen

Als Risikogruppen sind zum einen wie unter 1.2.1. beschrieben all jene Patienten mit einer gesteigerten Polypenbildung im Darm anzusehen, zum anderen aber auch Personen mit bestimmten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie der Colitis ulcerosa^[18]. Weiterhin können bei Patienten mit langjährig bestehender Ureterosigmoido-

stomie an der Einmündungsstelle des Ureters in den Darm gehäuft Karzinome beobachtet werden^[19].

1.3. Klassifikation

1.3.1. Histologie

Bei den Malignomen des Dick- und Mastdarms handelt es sich fast ausschließlich um Adenokarzinome, die gelegentlich auch multipel vorkommen können. Seltene Karzinomtypen stellen das Siegelringkarzinom oder das Plattenepithelkarzinom dar. Der histologische Differenzierungsgrad des Tumorgewebes („Grading“) wird mit zunehmender Entdifferenzierung der Zellen in die Grade G1 bis G4 eingeteilt. Eine weitere Unterteilung erfolgt in sog. „Low-grade- und High-grade-Karzinome“, wobei den „High-grade-Karzinomen“ die schlecht differenzierten Adenokarzinome sowie Siezelzellkarzinome zugerechnet werden, die eine frühe lymphatische Metastasierung zeigen und daher als prognostisch besonders ungünstig anzusehen sind. Weitere wichtige Kriterien für die histopathologische Dignitätsbestimmung des Tumors anhand des OP-Resektares sind die Beurteilung der Vollständigkeit der Tumorentfernung (R-Klassifikation), der Infiltrationsstiefe des Tumors (pT-Klassifikation), sowie der Befall von Lymphknoten (pN-Klassifikation), Lymphgefäßen (L+) und Venen (V+). Hierbei sollte neben der Anzahl der befallenen auch immer die der insgesamt untersuchten Lymphknoten registriert werden. Zudem sind beim Rektumkarzinom Aussagen über die Qualität der Mesorektumexzision zu treffen. Bei Verdacht auf ein ursächliches HNPCC wird eine zusätzliche molekulargenetische Untersuchung zur Bestätigung einer Mikrosatelliteninstabilität empfohlen^[20].

1.3.2. Lokalisation

Kolorektale Karzinome finden sich mit einer Häufigkeit von 30,7% im Colon sigmoideum, gefolgt vom Rektum mit 26,1%, Coecum und Colon ascendens mit zusammen 21,7%, sowie Colon transversum und descendens mit insgesamt 21,5%^[21]. Nach den Leitlinien der AWMF werden all jene Darmtumoren als Rektumkarzinome bezeichnet, deren aboraler Rand bei der Tumorhöhenbestimmung mittels starrem Rektoskop 16cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt liegt^[22]. Eine genauere Unterteilung der

Enddarmneoplasien erfolgt in Karzinome des oberen (12-16 cm), des mittleren (6-12 cm) und des unteren Rektumdrittels (< 6 cm) [20]. Zudem sei angemerkt, dass in den letzten 50 Jahren eine tendenzielle Verschiebung der Lokalisationshäufigkeiten weg von Rektum und linkem Kolon hin zum Rechtskolon zu beobachten ist [23].

1.4. Stadieneinteilung

Die Tumoren werden entsprechend ihrer Infiltrationstiefe, dem Lymphknotenbefall und dem Vorhandensein von Metastasen anhand der TNM-Klassifikation in das Dukes-System [24] oder die Stadien der UICC [25] eingeteilt. Neben der obligaten radikal chirurgischen Resektion des Karzinoms wird die Therapie je nach Tumorstadium durch ein adjuvantes chemotherapeutisches Vorgehen (Kolonkarzinom meist ab UICC-Stadium III, Rektumkarzinom ab UICC-Stadium II) und in manchen Fällen eine zusätzliche neoadjuvante RCT (Rektumkarzinom ab UICC-Stadium II) ergänzt. Im fernmetastasierten Stadium (UICC IV) wird neben der Resektion des Primärtumors die chirurgische Entfernung der Tumorabsiedlungen, evtl. auch nach Größenreduktion durch eine Chemotherapie, angestrebt. Nur wenn diese Option nicht mehr möglich erscheint, sollte eine palliative Chemotherapie erwogen werden [20].

Tabelle 1: Stadieneinteilung kolorektaler Karzinome [25]

UICC	Dukes	TNM-Klassifikation			Definition
0		TIS	N0	M0	Carcinoma in situ
I	A	T1	N0	M0	Tumor infiltriert Mukosa oder Submukosa
		T2	N0	M0	Tumor infiltriert Muskularis
II	B	T3	N0	M0	Tumor infiltriert alle Wandschichten
		T4	N0	M0	Tumor infiltriert angrenzende Organe
III	C	T1-4	N1	M0	zusätzlich Metastasen in 1-3 perikolischen / perirektalen Lymphknoten
			N2	M0	zusätzlich Metastasen in 4 oder mehreren perikolischen / perirektalen Lymphknoten
IV	D	T1-4	N0-2	M1	zusätzlich Fernmetastasen in anderen Organen

1.5. Symptome

Anfänglich können als Symptome zwischen Diarrhoe und Obstipation wechselnde Stuhlgangregelmäßigkeiten, Flatulenz oder Meteorismus, sowie unspezifische abdominelle Schmerzen auftreten. Zusätzlich wird, wie bei anderen Tumorenerkrankungen auch, ein als B-Symptomatik bezeichneter Symptomenkomplex aus Fieber, Nachtschweiß und Abgeschlagenheit beobachtet. Im Weiteren kann sich der Tumor durch intermittierend auftretende peranale Blutabgänge oder im späteren Stadium eventuell sogar in Form eines walzenförmig tastbaren Tumors bemerkbar machen. Bei einer länger bestehenden chronischen Blutung besteht die Gefahr der Entwicklung einer Anämie. Wenn im fortgeschrittenen Stadium der Tumor das Darmlumen bereits merklich einengt, kann als gefürchtete Komplikation ein mechanischer Ileus mit starken Schmerzen und akut erhöhter Perforationsgefahr eintreten^[26].

1.6. Diagnostik

1.6.1. Früherkennungsuntersuchungen

Zur Früherkennung von Darmkrebs wird Personen mit normalem Risikoprofil ab dem 50. Lebensjahr die Teilnahme an einem Vorsorgeprogramm empfohlen. Als Standardverfahren hat sich die komplette Koloskopie, die bei negativem Befund nach 10 Jahren wiederholt werden sollte, etabliert, da sie die höchste Sensitivität für das Auffinden von Darmtumoren besitzt. Des Weiteren sollte im Screening routinemäßig die rektal digitale Untersuchung durchgeführt werden, da etwa ein Viertel aller kolorektalen Karzinome auf diese Weise bereits als Tastbefund festzustellen ist^[27]. Bei Ablehnung der Koloskopie durch den Patienten sollte zumindest die Durchführung einer Sigmoidoskopie alle 5 Jahre in Kombination mit jährlichem fäkalen okkulten Bluttest (FOBT) angestrebt werden, da bei alleiniger Sigmoidoskopie im proximalen Darmabschnitt lokalisierte Tumoren nicht eingesehen werden können. Der FOBT stellt insofern eine wichtige Screeningkomponente dar, als er sensitiv genug ist, auch geringste, makroskopisch nicht sichtbare Blutbeimengungen im Stuhl zu detektieren. Da angenommen werden darf, dass zwei Drittel aller kolorektalen Karzinome intermittierend bluten^[28], sollte der Test aus drei aufeinander folgenden Stuhlgängen durchgeführt werden. Auf ein positives

Testergebnis sollte immer eine komplette endoskopische Untersuchung des Dickdarms folgen. Bei Personen, die sowohl eine Koloskopie als auch die Sigmoidoskopie ablehnen, ist zumindest eine jährliche Durchführung des FOBT anzustreben^[20]. Der Einsatz der auch als virtuelle Kolonoskopie bezeichneten CT-Kolonographie^[29], MRT-Kolonographie oder Kapselendoskopie als Screeningmethoden wird u. a. aufgrund mangelnder Daten derzeit noch nicht empfohlen.

1.6.2. Koloskopie und Biopsie

Um den Verdacht eines kolorektalen Karzinoms zu sichern, ist eine Koloskopie mit einer bioptischen Probeentnahme obligat. Erst durch die histologische Untersuchung kann das Karzinom bestätigt werden. Unter anderem ist bei der Koloskopie auf eventuelle weitere synchrone Zweittumoren zu achten, da diese in bis zu 5% der Fälle auftreten können^[30]. Ist eine komplette Koloskopie aufgrund eines stenosierenden Prozesses nicht möglich, sollte diese ca. 3 bis 6 Monate nach Tumorresektion nachgeholt werden^[20].

1.6.3. Staginguntersuchungen

Nachdem die Diagnose histologisch am Bioptat gesichert wurde, muss eine mögliche Fernmetastasierung in Leber oder Lungen mittels Abdomen-Sonographie und Röntgenaufnahme des Thorax abgeklärt werden. Bei unklaren metastasenverdächtigen Befunden können weiterführende bildgebende Verfahren wie CT oder MRT zum Einsatz kommen. Bei Rektumkarzinomen sollte zusätzlich eine starre Rektoskopie zur Messung des Abstands des distalen Tumorrands von der Linea dentata sowie eine Endosonographie zur möglichst exakten Bestimmung von Infiltrationstiefe und Lymphknotenbeteiligung erfolgen. Vor allem bei ausgedehnteren Enddarmtumoren ($T > 2$, $N > 0$) kommt der hochauflösenden Dünnschicht-MRT eine immer größere Bedeutung zu. Eine digitale rektale Untersuchung zur orientierenden Beurteilung der Sphinkterfunktion gilt im Rahmen der präoperativen Untersuchungen als obligat^[20].

1.6.4. Laboruntersuchungen

Das CEA ist ein wichtiger Tumormarker beim kolorektalen Karzinom und anderen gastrointestinalen Tumoren. Während die Bestimmung des Blutspiegels nur einen geringen Nutzen als Screening-Methode darstellt, ist sie für die Tumornachsorge von großer

Bedeutung. Die Betrachtung des CEA-Spiegels im Verlauf besitzt eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Rezidiven und eignet sich deshalb gut als Indikator in der Nachsorge. Nach Möglichkeit sollte bereits präoperativ ein Ausgangswert bestimmt werden^[31]. Dem Nachweis von CEA im Stuhl wurde in neueren Studien bereits mehrfach eine dem FOBT vergleichbare oder sogar höhere Sensitivität für die Erkennung gastrointestinaler Karzinome zugeschrieben^[32]. In den Screeningempfehlungen der AWMF ist jedoch zu diesem Verfahren bis dato noch keine Stellungnahme zu finden.

1.7. Therapie

1.7.1. Radikale chirurgische Therapie des Kolonkarzinoms

Ohne eine radikalchirurgische Resektion des Tumors ist eine kurative Behandlung des Darmkrebses bis heute nicht möglich. Karzinome des Kolons breiten sich sowohl lokal intramural, als auch von den regionären Lymphknoten ausgehend über die entsprechenden Lymphabflußbahnen aus, deren Verlauf sich an den versorgenden Gefäßen orientiert. Daher wird das Ausmaß der Darmresektion maßgeblich durch die Mitnahme der entsprechenden Gefäße bestimmt. Ein Sicherheitsabstand von mind. 10cm beidseits des makroskopischen Tumorrhanges sollte hierbei nach Möglichkeit eingehalten werden. Nur in der sog. „Low-risk-Situation“ (T1, G1/2, N0) kann eine Entfernung des Tumorgewebes durch lokale chirurgische Eingriffe in Form einer lokalen Wandexzision, Mukosektomie oder Segmentresektion in Betracht kommen. Bei Infiltration benachbarter Strukturen ist eine En-bloc-Resektion der befallenen Organe anzustreben. Auch Fernmetastasen sollten nach Möglichkeit reseziert werden, sofern durch den Eingriff eine R0-Situation geschaffen werden kann^[20].

1.7.2. Radikale chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms

Die kurative Therapie des Rektumkarzinoms bedarf neben der Resektion des Primärtumors mit angemessenem Sicherheitsabstand einer partiellen Entfernung des Mesorektums bei Karzinomen im oberen Rektumdrittel bzw. einer totalen mesorektalen Exzision (TME) bei weiter aboral gelegenen Karzinomen. Die Operationsart wird entsprechend dem Abstand des Tumors von der Linea dentata, der Infiltrationsstiefe sowie der Sphinkterfunktion festgelegt. Hierbei unterscheidet man folgende Operationsverfahren: die

sphinktererhaltende (tiefen) anteriore Rektumresektion, die nicht-sphinktererhaltenende abdomino-perineale Rektumextirpation mit Anlage eines künstlichen Darmausganges sowie die intersphinktäre (abdomino-peranale) Rektumresektion. Bei „Low-risk-Tumoren“ (s. 1.7.1.), deren Breite weniger als 3cm beträgt, kann eine lokale chirurgische Tumorexzision (Vollwandexzision) in Form einer transanalen chirurgischen Exzision oder einer endoskopischen mikrochirurgischen Tumorabtragung durchgeführt werden^[20].

1.7.3. Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

Während bei Patienten mit einem Kolonkarzinom im UICC-Stadium I oder II im Regelfall keine Notwendigkeit für ein adjuvantes Vorgehen besteht, ist im Stadium III nach R0-Resektion des Tumors eine chemotherapeutische Nachbehandlung indiziert. Grundsätzlich ist hierbei die Therapie mit 5-FU und Folinsäure in Kombination mit Oxaliplatin (FOLFOX-Schema) zu favorisieren, welche das krankheitsfreie Überleben nachweislich positiv beeinflusst^[33]. Nach Möglichkeit sollte auf Oxaliplatin nur noch bei Unverträglichkeit verzichtet und dann auf Irinotecan ausgewichen werden (FOLFIRI). Die alleinige Monotherapie mit 5-FU sollte nur noch bei Kontraindikationen für eine Kombinationstherapie Anwendung finden. Die verschiedenen gängigen Behandlungsschemata differieren ansonsten im Wesentlichen in Dosierung und Behandlungsintervallen^[20].

1.7.4. Neoadjuvante Therapie des Rektumkarzinoms

Eine neoadjuvante Behandlung im Sinne einer simultanen Radiochemotherapie ist bei Rektumkarzinopatienten mit einer schon zum Diagnosezeitpunkt fortgeschrittenen Tumorerkrankung indiziert. Hierzu zählen all jene, bei denen der Tumor die mesorektale Faszie bereits durchbrochen hat (T4) oder mit einem im Dünnschicht-MRT gemessenen Abstand von 1mm oder weniger zu durchbrechen droht, sowie diejenigen mit einem im mittleren oder unteren Rektumdrittel lokalisierten T3 oder N+ Tumor. Als Chemotherapeutikum der Wahl gilt hierfür bis heute 5-FU, evtl. in Kombination mit Folinsäure. Der Einsatz neuerer Substanzen befindet sich noch in der Erprobung. Die chirurgische Resektion sollte 4 bis 6 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie erfolgen^[20].

1.7.5. Adjuvante Therapie des Rektumkarzinoms

Unabhängig vom p.o. bestimmten Tumorstadium wird allen Patienten, die sich einer neoadjuvanten Vorbehandlung unterzogen haben, nach Entfernung des Primärtumors eine ergänzende Chemotherapie empfohlen. Eine Indikation zur kombinierten Radio-chemotherapie besteht postoperativ nur dann, wenn bei Tumoren im UICC-Stadium II oder III sowie bei R1-Resektionen präoperativ noch keine neoadjuvante RCT erfolgt ist [20].

1.7.6. Therapie bei Metastasen

Eine Resektion von Metastasen in Leber oder Lunge sollte, sofern hierdurch das Erreichen einer R0-Situation noch möglich erscheint, stets angestrebt werden. Bei initial operationstechnischer oder funktioneller Irresekabilität von Metastasen kann durch eine intensivierte Chemotherapie oder bei Lebermetastasen durch eine Pfortaderembolisation (PVE) der Versuch unternommen werden, eine Reduktion der Metastasengröße und somit eine sekundäre Resekabilität zu erreichen. Bei einer Peritonealkarzinose besteht die Möglichkeit, durch die Kombination aus Peritonektomie und perioperativer hyperthermer intraperitonealer Chemoperfusion (HIPEC) eine Heilung zu erzielen [34]. Diese Methode kann jedoch wegen der unzureichenden Studienlage noch nicht generell empfohlen werden [20].

1.7.7. Palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms

Selbst wenn eine komplette Tumorfreiheit nicht mehr zu erreichen scheint, ist in der palliativen Situation die Resektion des Primärtumors häufig ratsam, um Komplikationen wie einen Ileus oder Funktionseinschränkungen benachbarter Organe zu vermeiden. Bei nicht mehr resektablen Tumoren können sowohl Techniken wie Stomaanlage, Umgehungsanastomose oder Stenteinlage als auch Verfahren zur Reduktion der Tumogröße wie Laser- bzw. Argonbeamertherapie Anwendung finden. Grundsätzlich ist eine Chemotherapie bei nachgewiesener Verlängerung des Langzeitüberlebens immer zu empfehlen. Während bei Patienten mit irresektablen Metastasen ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen, bei denen das Therapieziel nur noch in der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bestehen kann, auch eine Monotherapie mit 5-FU in Frage kommt, sollte bei dem Ziel einer Tumorremission oder beim Auftreten tumorbedingter Komplikationen immer auf eine effektive Kombinationstherapie zurück-

gegriffen werden. Als Erstlinientherapie wird auch hier die Kombination aus 5-FU/Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX-Protokoll) empfohlen. Bei Versagen des gewählten Schemas sollte in einem nächsten Schritt (Zweitlinientherapie) auf eine alternative Kombination, wie z. B. FU/Folinsäure mit Irinotecan (FOLFIRI-Schema) oder bei den Substanzen (FOLFOXIRI-Schema), ausgewichen werden. Nach neueren Erkenntnissen ist bei der Zweit- und Drittlinientherapie auch zusätzlich die Gabe von monoklonalen Antikörpern wie Bevacizumab oder Cetuximab möglich^[20].

1.8. Nachsorge

Die Nachsorge, welche nach den Leitlinien der AWMF erfolgen sollte, schließt sich an die Primärtherapie an und dient der frühzeitigen Erkennung von Tumorrezidiven. Somit soll gewährleistet werden, dass Patienten im Falle eines Rezidivs die Möglichkeit erhalten, sich einer erneuten Operation mit kurativer Zielsetzung zu unterziehen, sofern der Allgemeinzustand einen solchen Eingriff vertretbar erscheinen lässt. Die Nachsorgeempfehlungen hängen von der Tumorlokalisation (Kolon oder Rektum), dem Tumorstadium (UICC-Klassifikation) sowie der Vollständigkeit der Tumorresektion (R0-, R1- oder R2-Situation) ab. Bei Patienten mit Kolon- oder Rektumkarzinom, bei denen eine endoskopische Untersuchung des gesamten Kolons präoperativ nicht möglich war, wird zur Erkennung eines möglichen Zweittumors generell die Durchführung einer Koloskopie 3 Monate nach der Operation empfohlen. In der Regel sind beim kolorektalen Karzinom ab dem 5. postoperativen Jahr für die koloskopischen Nachsorgeuntersuchungen Dreijahres-Intervalle ausreichend^[20].

1.8.1. Nachsorge beim Kolonkarzinom

Für Patienten mit Kolonkarzinom in frühem Tumorstadium (UICC I) nach R0-Resektion wird keine spezielle Nachsorge empfohlen. Nach R0-Resektion von Tumoren im UICC-Stadium II und III sollten die Nachsorgeuntersuchungen in den ersten zwei Jahren in sechsmonatigen Abständen und anschließend einmal jährlich bis zum 5. p.o. Jahr durchgeführt werden. Hierbei sollten neben körperlicher Untersuchung, Anamnese und Abdomen-Sonographie auch Verlaufskontrollen des CEA-Blutspiegels erfolgen. Zudem ist eine koloskopische Darstellung des gesamten Dickdarms im 3. Jahr indiziert.

Bei HNPCC-Patienten jedoch ist die koloskopische (nach Hemikolektomie) bzw. rektoskopische Untersuchung (nach subtotaler Kolektomie) jährlich angezeigt, ebenso wie die Pouchoskopie (bei Ileum-Pouch) bei Patienten mit FAP. Bei Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium nach palliativer Tumorresektion (R2-Resektion) dient die Nachsorge der symptomorientierten Betreuung sowie der Überprüfung einer eventuellen sekundären Resektabilität^[20].

1.8.2. Nachsorge beim Rektumkarzinom

Bei Patienten im frühen Tumorstadium (UICC I) nach radikaler R0-Resektion ist zur Erkennung von Zweittumoren neben der körperlichen Untersuchung mit Anamneseerhebung eine Koloskopie nach zwei und fünf Jahren indiziert. Hingegen wird denjenigen Patienten nach lokaler Tumorexzision bzw. endoskopischer Polypektomie eine Wiedervorstellung zur Rektoskopie mit eventueller Endosonographie in sechsmonatigen Abständen bis zum 2. p.o. Jahr empfohlen. Bei Verdacht auf ein erhöhtes Rezidivrisiko kann beim Rektumkarzinom wie beim Kolontumor eine engmaschige Nachsorge angezeigt sein. Diejenigen Patienten nach R0-Resektion von Tumoren im UICC-Stadium II oder III sollten in den ersten zwei Jahren in Sechs-Monats-Abständen zur Nachsorgeuntersuchung gehen und anschließend einmal jährlich bis zum 5. p.o. Jahr. Die Untersuchungen umfassen CEA-Bestimmung, Abdomen-Sonographie, Endosonographie, Koloskopie und Rekto- oder Sigmoidoskopie. Drei Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie wird die Durchführung einer Computertomographie des Beckens empfohlen. Die Nachsorge der Patienten nach palliativer Tumorresektion dient vor allem der Erfassung von p.o. Langzeitproblemen, aber auch der Überprüfung der sekundären Resektabilität^[20].

1.9. Prognose

Die Prognose beim kolorektalen Karzinom ist von diversen Faktoren wie dem Tumorstadium (nach UICC oder Dukes), der Anzahl der metastasierten Lymphknoten, der Gefäß- und Lymphgefäßinvasion oder der vom Tumor eingenommenen Darmzirkumferenz abhängig^[35]. Zu den 5-Jahresüberlebensraten finden sich in der Literatur schwankende Angaben. Je nach Tumorstadium lassen sich zumindest folgende Bereiche ausmachen:

86 - 96% für UICC I, 70 - 87% für UICC II, 42 - 52% für UICC III und bis zu 3% für das UICC-Stadium IV^[36]^[37]. Jedoch ist in den letzten Jahren für Patienten mit Fernmetastasierung eine deutliche Verbesserung des Langzeitüberlebens aufgrund der Optimierung der chemotherapeutischen Behandlung zu verzeichnen. In Deutschland lag die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit kolorektalen Karzinomen aller Stadien im Jahr 2003/2004 bei 60 %^[38].

2. Aufgabenstellung

2.1. Stand der Forschung

In den Industrieländern nimmt der prozentuale Anteil der älteren Menschen an der Gesamtbevölkerung durch die steigende Lebenserwartung stetig zu [39]. In Deutschland betrug für das Jahr 2006 die durchschnittliche weitere Lebenserwartung für eine 65 jährige Frau in etwa 20 Jahre. Ein gleichaltriger Mann muss mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 81 Jahren rechnen [40].

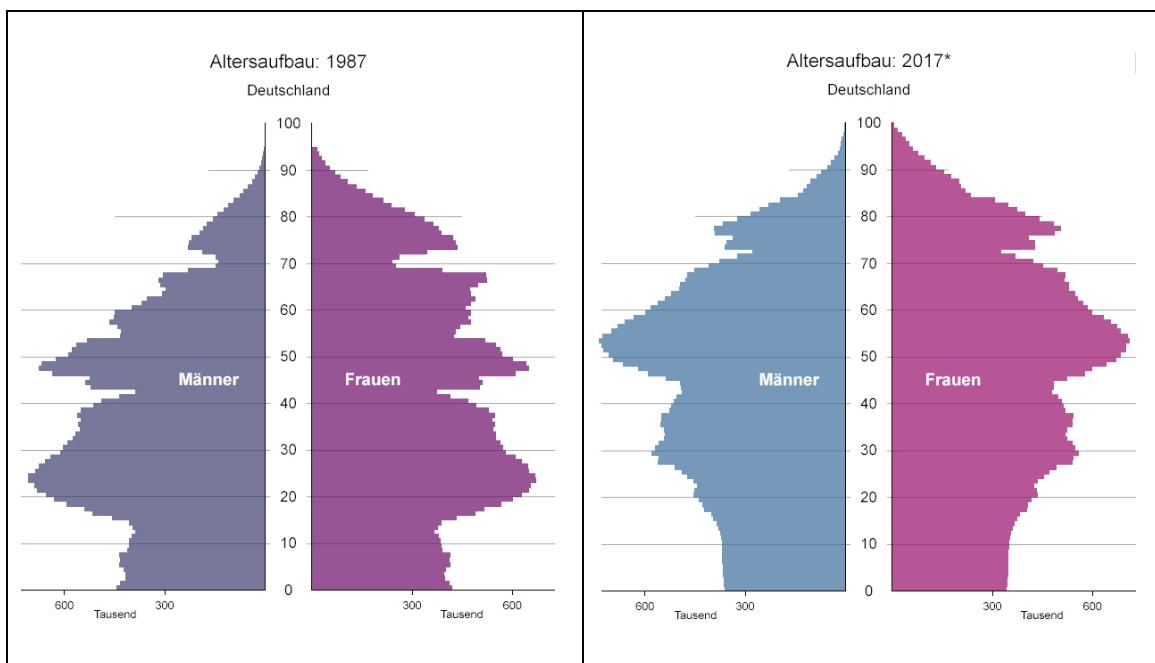


Abbildung 3: Der Altersaufbau der Bevölkerung Deutschlands in 1987 und die koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für 2017^[41]

In Anbetracht der demographischen Entwicklung Deutschlands und anderer Industrieländer sowie der mit fortschreitendem Lebensalter steigenden Tumorinzidenz (s. Abbildung 4) [42] [43] [44], muss in der Zukunft mit einer weiter wachsenden Anzahl älterer Krebspatienten gerechnet werden. Nachdem das kolorektale Karzinom sein Häufigkeitsmaximum im Senium findet, stellt es schon heute das häufigste Tumorleiden in der deutschen Gesamtbevölkerung dar und wird auch weiterhin an Bedeutung zunehmen. Insofern ist eine weitere Optimierung von Prophylaxe sowie Diagnose- und Therapiemanagement für diese Erkrankung von außerordentlicher Relevanz.

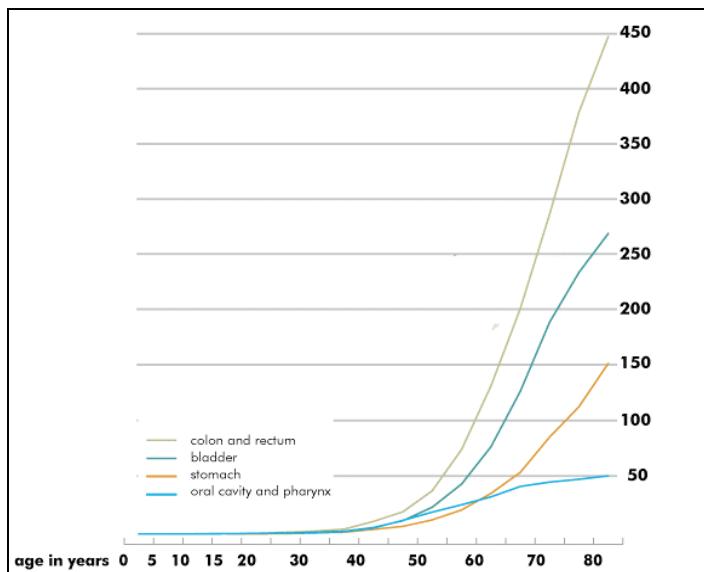


Abbildung 4: Altersspezifische Inzidenz pro 100.000 für vier epitheliale Tumoren von 1993 - 1997 in den nördlichen Ländern Dänemark, Finnland, Schweden, Norwegen und Island^[42]

Während in den Vereinigten Staaten beim kolorektalen Karzinom das Patientenalter keinen wesentlichen Einfluss auf die Entscheidung zur operativen Therapie zu nehmen scheint^[45], lässt sich in Europa eine distanzierte Haltung zur chirurgischen Behandlung älterer Patienten beobachten^[46]. Wie aus der EUORCARE-Studie von Gatta et al. hervorgeht, ist in Europa zwischen 1978-1985 eine mit fortschreitendem Lebensalter abnehmende Resektionsrate zu verzeichnen. Während bei 85% der jüngeren Patienten (< 65. LJ) das Kolonkarzinom operativ therapiert wurde, waren es bei den über 74-Jährigen lediglich 73%. Ähnliche Zahlen fanden sich auch für die Rektumkarzinome (85% vs. 70%)^[46]. Da für diese Divergenz keine ausreichende evidenzbasierte Rechtfertigung besteht, muss als Ursache eine von Iversen et al. als „nihilistische Skepsis“ bezeichnete Einstellung der behandelnden Ärzte gegenüber kurativen Eingriffen im fortgeschrittenen Lebensalter vermutet werden^[47]. Mitverantwortlich hierfür sind sicherlich limitierte Kenntnisse zum Risiko-Nutzen-Verhältnis operativer Interventionen im fortgeschrittenen Alter^[47], da einerseits ältere Patienten in klinischen Studien oft unterrepräsentiert sind und Ergebnisse jüngerer Patienten in der Tat nicht unkritisch auf die älteren übertragen werden dürfen^[47], und andererseits eine grundsätzliche Schwierigkeit in der Definition des „Alten Patienten“ zu bestehen scheint. So legen einige Autoren die Grenze zwischen Alt und Jung bei 65 Jahren^[48], andere hingegen bei 70 Jah-

ren^[49] ^[50], wieder andere bei 75 Jahren^[46] ^[51] ^[52] ^[53], 80 Jahren^[54] ^[55] ^[56] ^[57] oder 85 Jahren^[58], wodurch es zu sich mitunter widersprechenden Studienergebnissen kommt.

2.2. Fragestellungen

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss des Faktors „Lebensalter“ auf das Auftreten p.o. Komplikationen sowie das Langzeitüberleben von Patienten nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms zu klären, um anhand dessen das Risiko eines radicalchirurgischen Vorgehens bei Patienten im fortgeschrittenen Alter beurteilen zu können. Hierfür wurde das zu untersuchende Patientengut in zwei Altersgruppen unterteilt. Als Grenze wurde das 75. LJ gewählt, da die Abnahme des operativ therapierten Patientanteils in Europa ab diesem Alter signifikant wird^[46]. Verglichen wurden p.o. Komplikations- und Mortalitätsrate, allgemeines und tumorbezogenes Fünfjahresüberleben sowie die Rezidivfreiheit zwischen beiden Altersgruppen.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenauswahl

In die vorliegende retrospektive Studie wurden alle 517 Patienten eingeschlossen, welche sich in der chirurgischen Klinik der Universität Rostock im Zeitraum zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2004 der radikalen Resektion eines kolorektalen Karzinoms unterzogen. Hierbei wurden sowohl die primär kurativ behandelten Patienten berücksichtigt, als auch diejenigen, die im Rahmen eines womöglich palliativen Therapieansatzes lokal radikal operiert wurden. Der individuelle Behandlungsplan für jeden einzelnen Patienten einschließlich Vor- und Nachbehandlung richtete sich dabei nach den jeweils aktuellen Leitlinien der AWMF.

Die Wahl der Operationsart wurde entsprechend der jeweiligen Tumorlokalisation und -ausdehnung getroffen, wobei bei allen Patienten der operative Zugang mittels Medianlaparotomie erfolgte. Intraoperativ wurden jeweils zu Beginn palpatorisch oder ultraschallassistiert Lebermetastasen sowie eine Peritonealkarzinose ausgeschlossen bzw. bei positivem Befund direkt bioptiert. Bei der daraufhin durchgeführten radikalen Tumorsektion wurde sowohl das tumortragende Gewebe als auch das entsprechende Mesenterium, welches die lymphatischen Abflusswege beinhaltet, entfernt. Bei Rektumkarzinomen erfolgte zusätzlich die Entfernung des das Rektum umgebenden Bindegewebes im Sinne einer TME.

Das tumoröse Gewebe wurde von Mitarbeitern des pathologischen Instituts der Universität Rostock aufgearbeitet und entsprechend seiner histologischen Eigenschaften nach den TNM-Kriterien (TNM-Klassifikation von 1997) einem UICC-Stadium zugeordnet.

Die auf Grundlage des histologischen Befunds, aber auch unter Berücksichtigung bereits bestehender Komorbiditäten empfohlene Nachbehandlung wurde in Absprache mit dem Patienten in der onkologischen Tagesklinik der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock oder des Klinikums Südstadt Rostock oder bei niedergelassenen Onkologen der Region durchgeführt.

3.2. Erfassung der perioperativen Daten

Für die Erfassung der Daten wurde sowohl auf die archivierten klassischen Patientenakten als auch auf das digitale Krankenhausinformationssystems des Klinikums zurückgegriffen, wobei die für die Studie relevanten Daten in einen speziell entwickelten Fragebogen (s. Abbildung 4) eingetragen wurden. Hierbei handelte es sich um Daten zur Person des Patienten und seiner Gesundheit (Komorbiditäten, ASA-Score), um Informationen zur präoperativen klinischen, bildgebenden und laborchemischen Diagnostik, um Angaben zum chirurgischen Vorgehen, den Tumoreigenschaften inklusive der TNM-Klassifikation, den postoperativen Komplikationen und der Mortalität, sowie um Aussagen zum geplanten und durchgeführten adjuvanten bzw. palliativen Management. Bei Patienten mit Rektumkarzinom wurden zusätzliche Informationen im Zusammenhang mit der neoadjuvant durchgeführten Therapie erfasst.

Um den präoperativen gesundheitlichen Status jedes einzelnen Patienten beurteilen zu können, wurden alle eruierbaren Vorerkrankungen zunächst dokumentiert und im Anschluss nach der in Tabelle 2 dargestellten Einteilung gegliedert.

Tabelle 2: Erfasste Vorerkrankungen der Patienten

Erkrankungsgruppen	Vorerkrankungen
(einzelne erfasste Erkrankungen)	arterielle Hypertonie Diabetes mellitus
pulmonale Erkrankungen	COPD Asthma unspezifische Dyspnoe
kardiovaskuläre Erkrankungen	Arrhythmien Herzklappenfehler KHK
renale Erkrankungen	unterschiedlicher Ätiologie
sonstige Vorerkrankungen	frühere abdominal-chirurgische Eingriffe benigner Ätiologie GERD Hypo- oder Hyperthyreose Prostatahyperplasie Hämorrhoiden Varikosis Glaukom

Die Komorbidität spiegelt sich auch in dem miterfassten ASA-Score wider. Zudem wurde anhand von Körpergewicht und -größe der jeweilige BMI errechnet. Die zur

Anamnese erhobenen Daten umfassten sowohl Leitsymptome wie Stuhlveränderungen, Schmerzen, Ileus und rasche Gewichtsabnahme als auch die familiäre Häufung maligner Erkrankungen. Des Weiteren wurden die mittels Koloskopie, Rektoskopie, Kontrastmitteleinlauf und bei Rektumkarzinomen auch endosonographisch ermittelte Tumorhöhe und -ausdehnung verzeichnet. Die Ergebnisse des präoperativen Stagings mit Hilfe weiterführender bildgebender Diagnostik wie sonographischer Untersuchung des Abdomens und konventioneller Röntgenaufnahme des Thorax sowie bei unklarem Befund angewandter CT oder MRT, wurden ebenfalls protokolliert. Von den Resultaten der präoperativ durchgeföhrten Blutanalysen wurden die Konzentrationen der Tumormarker CA 19-9 und CEA erfasst.

Erhebungsbogen für Kolon-Rektum-Chirurgie												
Patientendaten												
Name	Aufnahmedatum											
Vorname	Operationsdatum											
Geschlecht	m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>	Entlassungsdatum										
Geburtsdatum	[TTMMJJJJ]											
Anschrift												
Telefon	/	Gewicht: ___ kg Größe: ___ cm										
Hausarzt												
Name	ASA: ___											
Vorname												
Geschlecht	m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>											
Anschrift												
Telefon	/											
Diagnose												
O Colonkarzinom	O Rektumkarzinom	O CED	O Divertikulitis									
O andere:												
Histologie												
T	O TD	O T1	O T2	O T3	O T4	O unbekannt						
N	O Nx	O N0	O N1	O N2	O unbekannt	[] LK untersucht, [] mit Metastasen						
M	O Mx	O M0	O M1	O unbekannt	O Leber	O Lunge						
V	O Lx	O L0	O L1	O V2	O kleinster Abstand zur zirkumferentiellen Abtragungs-Radiation	ebene: ___ mm						
	O Vx	O VO	O VD	O VZ	O unbekannt							
	O ja	O ja	O ja	O ja	O ja	O ja						
	O nein	O nein	O nein	O nein	O nein	O nein						
	Differenzierung: O gut, O mittel, O hoch											
	Adenokarzinom: O ja, O nein											
	O ja, O nein											
	UICC-Stadium: O I, O II, O III, O IV											
	O unbekannt											
	Weiterführende Untersuchung: O HNPCC, O APC-Mutation, O unbekannt											
Anamnese												
Stuhlveränderungen	O ja	Ileus	O ja									
Diarrhoe	O ja	Gewichtsabnahme	O ja									
Urturbation	O ja	in kg	oder									
Schleim	O ja	Symptombauer in Monaten: ___										
Blut	O ja											
Schmerzen	O ja											
Familiäre Häufung	O ja	O nein	O Eltern	O Kinder	O Geschwister	O Großeltern						
Präoperative Diagnostik (ggf. nach neoadjuvanter Behandlung)												
O Basisstatus	O Peritonitis											
O Colonoskopie:	Tumorbefand in ... cm ab ano; Ausdehnung ... cm; % der Zirkumferenz											
O Zweibefund	O nein	O ja (O Polyp, O Karzinom, O Diverikul); O nicht passierbar										
O Rektoskopie:	Tumorbefand in ... cm ab ano; Ausdehnung ... cm; % der Zirkumferenz											
O KM-Einlauf:	O nein	Tumorbefand in ... cm ab ano; Ausdehnung ... cm; % der Zirkumferenz										
O Zweibefund	O nein	O ja (O Polyp, O Karzinom, O Diverikul); O nicht passierbar										
O Endosonographie (u)	Tx	T0	T1	T2	T3	T4	Nx	N1	N2	Mx	M0	M1
O CT	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
O MRT	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
O Röntgen Thorax	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
O Sonographie	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Komplikationen (innerhalb von 30 Tagen)												
Kardiologisch	O nein	O ja										
Kardiovaskular	O nein	O Infarkt	O TVT	O LAE	O andere							
Infektion	O nein	O Sepsis	O Pneumonie	O HWI	O andere							
Chirurgisch	O nein	O Wundinfekt	O Nachblutung	O Abszess								
	O nein	O Anatomieninsuffizienz	O Endolekthanz	O Darmdehinzanz								
	O nein	O Organkomplikation	O protrudierende Darmparese	O Ileus								
Revision	O nein	O ja, Datum: [TTMMJJJJ]										
	O ja	Art: _____										
Andere Komplikationen	O nein	O ja										
Nachsorge geplant durch												
Geplante Vorgehen	O keine Therapie											
	O palliativ (O Chemo, O Radatio)											
	O adjuvant (O Chemo, O Radatio)											
Erfasst von												

Abbildung 5: Vorder- und Rückseite des Erfassungsbogens zur Dokumentation der perioperativen Daten

Der Fragebogenabschnitt zur Operation beinhaltet Operationsart, -dauer und das Datum, den Namen des Operateurs sowie Angaben zur Anlage eines Stomas oder Naht eines Pouches. Im Weiteren wurde protokolliert, ob eine intraoperative Ultraschalluntersuchung durchgeführt wurde, andere Organe mitentfernt werden mussten, eine Blutpro-

duktgabe erforderlich wurde, und ob der Tumor im Ganzen reseziert werden konnte oder Tumorreste auf Grund operativer Limitationen *in situ* belassen werden mussten.

Bei der Erfassung der p.o. Komplikationen wurden all jene mit eingeschlossen, welche in einem Zeitraum von bis zu 30 Tagen nach erfolgtem Eingriff aufgetreten waren. Diese wurden in spezifisch-chirurgische und allgemeine Komplikationen unterteilt. Zudem wurden alle Sterbefälle in dieser Periode als Komplikationstode erfasst.

Abschließend wurde in dem Bereich „Nachsorge“ das vor Entlassung geplante weitere Vorgehen notiert und der Name des für die Nachsorge favorisierten Arztes/Ärztin oder Einrichtung vermerkt.

3.3. Erfassung der Nachsorgedaten

Zur Erfassung der Nachsorgedaten konnte bei den im Raum Rostock die adjuvante Weiterbehandlung übernehmenden Onkologen direkter Einblick in deren Praxis- bzw. Klinikunterlagen genommen werden. Bei allen Patienten, bei denen keine Notwendigkeit einer adjuvanten Nachbehandlung bestand oder deren weiterbehandelnder Onkologe bis dato unbekannt war, wurde der jeweilige Hausarzt zur Erfassung der Nachsorgedaten angeschrieben. Hierbei nachträglich ermittelte sowie einzelne, nicht in der näheren Umgebung praktizierende Onkologen wurden in einem weiteren Schritt schriftlich kontaktiert. Bei einzelnen Patienten, zu denen auch auf diesem Wege keine vollständige Datenerhebung zu erreichen war, konnten die fehlenden Daten durch Abfrage des Tumoregister und der Totenscheinstelle sowie in Sonderfällen auch durch telefonische Kontaktaufnahme mit dem Patienten selbst komplettiert werden. Als Nachsorgedaten protokolliert wurden das Therapieschema, der Therapiezeitraum, eventuell aufgetretene Komplikationen, ein Therapieerfolg oder eine Tumorprogression sowie eine Kompletierung, oder aber auch ein vorzeitiger Abbruch der Therapie. Des Weiteren wurden das Datum der letzten bekannten Nachsorge, ein möglicherweise aufgetretenes Lokal- oder Fernrezidiv sowie eventuell eingetretene Todesfälle mit Ursache und Datum evaluiert.

Nach abgeschlossener Datenerhebung wurden alle Angaben in einer Microsoft Access® Datenbank digital erfasst und zur weiteren Verarbeitung in eine SPSS® 15.0 Datenbank transferiert.

3.4. Statistische Auswertung

Um den Einfluss des Alters auf die unmittelbaren postoperativen Resultate sowie die Langzeitergebnisse untersuchen zu können, wurde das Patientengut entsprechend des jeweiligen Alters am Operationstag in zwei Gruppen unterteilt, wobei die Unter-75-Jährigen der jungen und diejenigen mit einem Lebensalter von 75 Jahren oder mehr der älteren Gruppe zugeordnet wurden. Die statistische Analyse erfolgte unter Zuhilfenahme des Programms SPSS® 15.0. Für die Auswertung der statistischen Zusammenhänge wurde der Pearson Chi-Quadrat Test des Fisher Exakt Tests verwendet. Ergebnisse mit $p < 0,05$ wurden als signifikant betrachtet. Das allgemeine, tumorbezogene und rezidivfreie Überleben wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode in Diagrammen dargestellt, wobei Signifikanzen hierbei unter Anwendung des log-rank Tests ermittelt wurden.

4. Ergebnisse

4.1. Patienten- und Tumorcharakteristika

Alle 517 recherchierten Patientendatensätze konnten für die weitere Analystik eingeschlossen werden. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2, die Tumorcharakteristika in Tabelle 3 dargestellt. Sowohl bei der Geschlechterverteilung in den zwei Altersgruppen als auch bei ASA-Score und vorbestehenden Erkrankungen zeigen sich signifikante Unterschiede. Zwar variiert die Verteilung der Tumorstadien zwischen älteren und jüngeren Patienten nicht signifikant, bei der Tumorlokalisierung und den entsprechend durchgeführten Operationsarten hingegen sind deutliche Unterschiede zu erkennen. Während bei den jungen Patienten der Tumor gehäuft im Rektum lokalisiert ist, ist er bei den Älteren öfter im proximalen Dickdarm zu finden. Ebenfalls deutliche Differenzen zeigen sich für den Anteil der neoadjuvant vorbehandelten Patienten bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom.

Tabelle 3: Patientencharakteristika

	Anzahl aller Patienten n (%)	< 75 Jahre n (%)	≥ 75 Jahre n (%)
Patienten	517 (100)	375 (72,5)	142 (27,5)
Geschlecht (f : m) **	1 : 1,17	1 : 1,44	1 : 0,69
weiblich	238 (46,0)	154 (41,1)	84 (59,2)
männlich	279 (54,0)	221 (58,9)	58 (40,8)
Dringlichkeit der Operation			
Notfalleingriff	44 (8,5)	27 (7,2)	17 (12,0)
elektiver Eingriff	473 (91,5)	348 (92,8)	125 (88,0)
Risikoabschätzung			
ASA I-II**	280 (54,3)	236 (63,1)	44 (31,0)
ASA III-IV**	236 (45,7)	138 (36,9)	98 (69,0)
BMI < 25	165 (44,1)	120 (44,6)	45 (42,9)
BMI ≥ 25	209 (55,9)	149 (55,4)	60 (57,1)
Vorerkrankungen *			
pulmonale	65 (12,6)	43 (11,5)	22 (15,5)
kardiovaskuläre **	159 (30,8)	86 (22,9)	73 (51,4)
renale	35 (6,8)	25 (6,7)	10 (7,0)
Diabetes mellitus *	109 (21,1)	65 (17,3)	44 (31,0)
arterielle Hypertonie *	247 (47,8)	166 (44,3)	81 (57,0)
andere*	272 (52,6)	187 (49,9)	85 (59,9)

* p < 0,050

** p < 0,001

Tabelle 4: Tumorcharakteristika

	Anzahl aller Patienten n (%)	< 75 Jahre n (%)	≥ 75 Jahre n (%)
Patienten	517 (100)	375 (72,5)	142 (27,5)
Tumorstaging			
UICC I	88 (17,0)	64 (17,1)	24 (16,9)
UICC II	151 (29,2)	104 (27,7)	47 (33,1)
UICC III	147 (28,4)	108 (28,8)	39 (27,5)
UICC IV	131 (25,3)	99 (26,4)	32 (22,5)
Tumorlokalisation			
Kolon**	332 (64,2)	222 (59,2)	110 (77,5)
rechtes Hemikolon **	131 (25,3)	79 (21,1)	52 (36,6)
Colon transversum	41 (7,9)	28 (7,5)	13 (9,2)
linkes Hemikolon	25 (4,8)	21 (5,6)	4 (2,8)
Colon sigmoideum	135 (26,1)	94 (25,1)	41 (28,9)
Rektum **	185 (35,8)	153 (40,8)	32 (22,5)
neoadj. Radiochemotherapie*	59 (31,9)	55 (35,9)	4 (12,5)
multiple Lokalisationen	16 (3,1)	12 (3,2)	4 (2,8)

4.2. Ergebnisse zur Operation

Die signifikanten Unterschiede in der Tumorlokalisation zwischen den beiden Altersgruppen spiegeln sich folglich auch in der Verteilung der Operationsarten wider (Tabelle 5 und 6). Auffällig ist der signifikant höhere prozentuale Anteil der diskontinuierlich resezierten Rektumkarzinome in der älteren Gruppe. Dabei wurde bei den älteren Patienten häufiger als bei den Unter-75-Jährigen anstelle einer Kontinuitätsresektion mit Anlage eines protektiven Stomas eine Hartmann-Operation mit Anlage eines endständigen Stomas durchgeführt, um frühestmöglich eine endgültige Operationssituation zu schaffen. Aber auch für die präoperative Analspinkterinsuffizienz als Kriterium für die Wahl einer Diskontinuitätsresektion lässt sich ein altersabhängiger Unterschied erkennen, wenn auch ohne Signifikanz (Tabelle 6).

Tabelle 5: Verteilung der Operationsarten beim Kolonkarzinom

	Anzahl aller Patienten n (%)	< 75 Jahre n (%)	≥ 75 Jahre n (%)
Patienten mit Kolonkarzinom	332 (64,2)	222 (59,2)	110 (77,5)
Rechtshemikolektomie (erweiterte)	130 (39,2)	80 (36,0)	50 (45,5)
Transversumresektion	16 (4,8)	8 (3,6)	8 (7,3)
Linkshemikolektomie (erweiterte) **	63 (19,0)	54 (24,3)	9 (8,2)
(Rekto-) Sigmoidresektion	79 (23,8)	52 (23,4)	27 (24,5)
Hartmann	15 (4,5)	8 (3,6)	7 (6,4)
andere Operationsarten	29 (8,7)	20 (9,0)	9 (8,2)

Tabelle 6: Verteilung der Operationsarten beim Rektumkarzinom

	Anzahl aller Patienten n (%)	< 75 Jahre n (%)	≥ 75 Jahre n (%)
Patienten mit Rektumkarzinom	185 (35,8)	153 (40,8)	32 (22,5)
Kontinuitätsresektion *	129 (69,7)	112 (73,2)	17 (53,1)
mit protektivem Ileostoma	67 (51,9)	61 (54,5)	6 (35,3)
Rektosigmoidresektion	15 (8,1)	10 (6,5)	5 (15,6)
Anteriore Resektion	30 (16,2)	26 (17,0)	4 (12,5)
Tiefe anteriore Resektion *	84 (45,5)	76 (49,7)	8 (25,0)
mit TME	66 (78,6)	62 (81,6)	4 (50,0)
Diskontinuitätsresektion *	56 (30,3)	41 (26,8)	15 (46,9)
mit TME	47 (83,9)	34 (82,9)	13 (86,7)
Hartmann *	11 (5,9)	5 (3,3)	6 (18,8)
um Zweit-OP zu vermeiden	10 (90,9)	5 (100)	5 (83,3)
wg. intraoperativer chir. Probleme	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (16,1)
prä-op Analsphinkterinsuffizienz	0	0	0
Rektumextirpation	43 (23,2)	35 (22,9)	8 (25,0)
Analsphinkterinfiltration	27 (62,8)	22 (62,9)	5 (62,5)
Sicherheitsabstand sphinkternah	14 (32,6)	12 (34,3)	2 (25,0)
prä-op Analsphinkterinsuffizienz	6 (14,0)	3 (8,6)	3 (37,5)
Intersphinktäre Resektion	2 (1,1)	1 (0,7)	1 (3,1)

4.3. Postoperative Komplikationen und Mortalität

Für die untersuchten Patienten konnte eine durchschnittliche Liegedauer von etwa 19 Tagen ermittelt werden. Dabei zeigt sich für jüngere Patienten eine im Schnitt längere Liegezeit (19 vs. 18 Tage). Bei zusammengefasster Betrachtung der allgemeinen (nicht-chirurgischen) sowie der speziell-chirurgischen postoperativen Komplikationen ergibt sich eine Gesamtkomplikationsrate von 39,5% (n = 204), welche bei altersabhängiger Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen aufweist (Tabelle 7). Während die jungen Patienten häufiger unter Anastomoseninsuffizienzen litten, kam es in der älteren Gruppe vermehrt zu Pneumonien, jedoch ohne statistische Signifikanz (Tabelle 7). Indessen traten postoperative Blutungen signifikant häufiger bei Patienten ≥ 75 Jahren auf. In Tabelle 8 sind Parameter dargestellt, welche im Gegensatz zum Lebensalter die p.o. Morbidität als Risikofaktoren signifikant beeinflussten. Die 30-Tage-Mortalitätsrate lag zwar in der älteren Population mit 4,9% höher als in der jüngeren (vs. 1,6%), jedoch ohne Signifikanz ($p = 0,052$, Tabelle 7). Bei zusätzlicher stadienabhängiger Betrachtung sind die postoperativen Todesfälle vornehmlich auf Patienten im UICC-Stadium IV zurückzuführen. Subgruppenanalysen des gesamten Patientenguts zeigen erhöhte Mortalitätsraten bei hohem ASA-Score (4,2%, $p = 0,025$),

einer Notfallopoperation (11,4%, p = 0,003), bei metastasiertem Tumorstadium (6,1%, p = 0,006) sowie bei Operationen ohne kurative Zielsetzung (7,4%, p = 0,005). Aus Tabelle 9 ist das relative Risiko der oben erwähnten Faktoren zu entnehmen.

Tabelle 7: Postoperative Komplikationen und Mortalität

	Anzahl aller Patienten n (%)	< 75 Jahre n (%)	≥ 75 Jahre n (%)
Patienten	517 (100)	375 (72,5)	142 (27,5)
30-Tage-Mortalität	13 (2,5)	6 (1,6)	7 (4,9)
UICC I-III	5 (1,3)	2 (0,7)	3 (2,7)
UICC IV	8 (6,1)	4 (4,0)	4 (12,5)
30-Tage-Komplikationsrate	204 (39,5)	145 (38,7)	59 (41,5)
Chirurgische Komplikationen	146 (28,2)	107 (28,5)	39 (27,5)
Anastomoseninsuffizienz	37/442 (8,4)	31/324 (9,6)	6/118 (5,1)
Postoperative Blutungen *	9 (1,7)	3 (0,8)	6 (4,2)
Intraabdomineller Abszess	15 (2,9)	12 (3,2)	3 (2,1)
Wundinfekt	39 (7,5)	30 (8,0)	9 (6,3)
Ileus	11 (2,1)	9 (2,4)	2 (1,4)
andere	70 (13,5)	47 (12,5)	23 (16,2)
Relaparotomiehäufigkeit	59 (11,4)	43 (11,5)	16 (11,3)
nicht-chirurgische Komplikationen	101 (19,5)	68 (18,1)	33 (23,2)
Pneumonie	33 (6,4)	20 (5,3)	13 (9,2)
kardiale	20 (3,9)	12 (3,2)	8 (5,6)
Thrombose incl. Lungenembolie	5 (1,0)	4 (1,1)	1 (0,7)
andere	64 (12,4)	45 (12,0)	19 (13,4)

Tabelle 8: Die postoperative Morbidität beeinflussende Faktoren.

Parameter	relatives Risiko	p-Wert
Operationsart:	Notfall- vs. Elektiv-OP	1,451 *
Darmabschnitt:	Rektum vs. Colon	1,307 *
Vorerkrankungen:	pulmonale vs. keine	1,342
Alter:	≥ 75 vs. < 75	1,074

Tabelle 9: Die postoperative Mortalität beeinflussende Faktoren.

Parameter	relatives Risiko	p-Wert
ASA:	III oder IV vs. I oder II	3,968 *
Operationsart:	Notfall- vs. Elektiv-OP	6,711 **
Operationsabsicht:	Palliative vs. kurative Resektion	5,236 **
Alter:	≥ 75 vs. < 75	3,077

4.4. Ergebnisse zur Nachsorge

4.4.1. Adjuvante und palliative Therapie

Die durchschnittliche Nachsorgezeit der Patienten betrug in etwa 32 Monate (ca. 34 Monate bei den < 75 jährigen, 25 Monate bei den ≥ 75 jährigen). Wie in Tabelle 10 dargestellt, wurde ≥ 75 jährigen Patienten nach erfolgter Tumorresektion seltener eine Nachbehandlung, sei es unter adjuvanter oder aber auch palliativer Zielsetzung, zuteil als den Jüngeren. Insbesondere bei Betrachtung der Subgruppe der Kolonkarzinompatienten im UICC-Stadium III verdeutlicht sich diese Differenz. Im Schnitt wurde die adjuvante Therapie von 88,8% der Patienten, bei denen sie begonnen wurde, letztendlich auch vollständig beendet, wobei sie von den jüngeren Patienten insgesamt häufiger komplettiert wurde (90,8% vs. 77,3%, p = 0,075).

Tabelle 10: Adjuvante und palliative (Radio-) Chemotherapie

	Anzahl aller Patienten n (%)	< 75 Jahre n (%)	≥ 75 Jahre n (%)	Signifikanz p
adjuvante RCT				
UICC I-III **	152 (39,4)	130 (47,1)	22 (20,0)	< 0,001
UICC II * Rektumkarzinom	23 (33,3)	22 (39,3)	1 (7,7)	0,026
UICC III * Rektumkarzinom	50 (80,6)	46 (88,5)	4 (40,0)	0,002
UICC III ** Kolonkarzinom	66 (77,6)	51 (91,1)	15 (51,7)	< 0,001
palliative RCT				
UICC IV *	83 (63,4)	71 (71,7)	12 (37,5)	0,001

4.4.2. Rezidiv

Die Rezidivrate von durchschnittlich 26,7% (UICC I-III) weist keine altersspezifische Häufung auf, solange man Kolon- und Rektumtumoren zusammengefasst auswertet (< 75 Jahre: 28,3%; ≥ 75 Jahre: 22,7%). Bei getrennter Betrachtung wird bei Kolonkarzinompatienten im UICC-Stadium III eine, wenn auch nicht signifikant, erhöhte Rezidivrate im Alter erkennbar (55,2% vs. 33,9%, p = 0,068). Vergleichbare Ergebnisse zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für das rezidivfreie Überleben. Zwar sind keine Unterschiede zwischen den zwei Altersgruppen festzustellen, wenn das rezidivfreie Überleben der Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium I-III insgesamt betrachtet wird (Abbildung 6), bei nach Kolon- und Rektumkarzinom aufgeteilten Analysen hingegen wird zumindest für die Kolonkarzinompatienten ein signifikanter Unter-

schied zwischen Jung und Alt deutlich (Abbildung 7). Wenn man das rezidivfreie Überleben der Kolonkarzinompatienten zudem nach den einzelnen UICC-Stadien aufarbeitet, zeigt sich, dass die in Abbildung 7 sichtbar gewordene Divergenz auf die Patientengruppe des UICC-Stadiums III zurückzuführen ist (exemplarisch Abbildung 8).

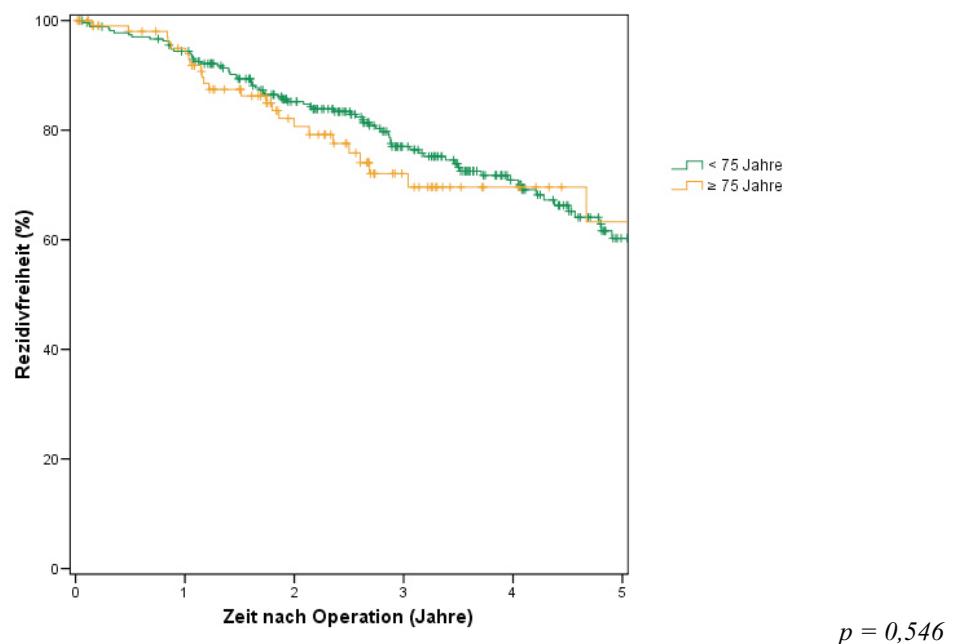


Abbildung 6: Rezidivfreies Überleben für das KRK (UICC I-III) aufgeteilt nach Altersgruppen

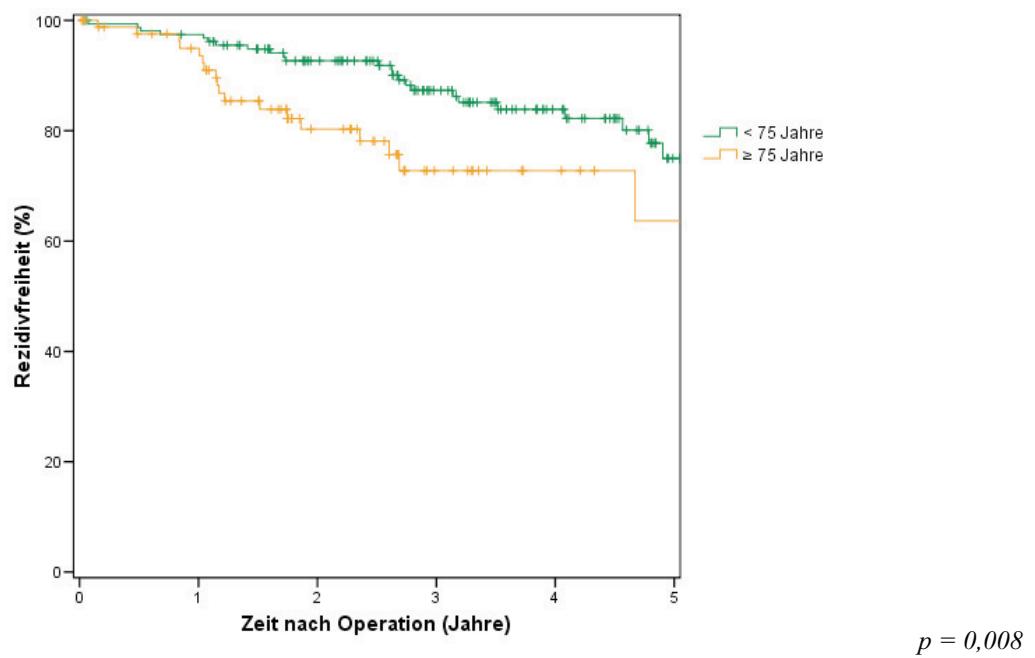


Abbildung 7: Rezidivfreies Überleben für das Kolonkarzinom (UICC I-III) aufgeteilt nach Altersgruppen

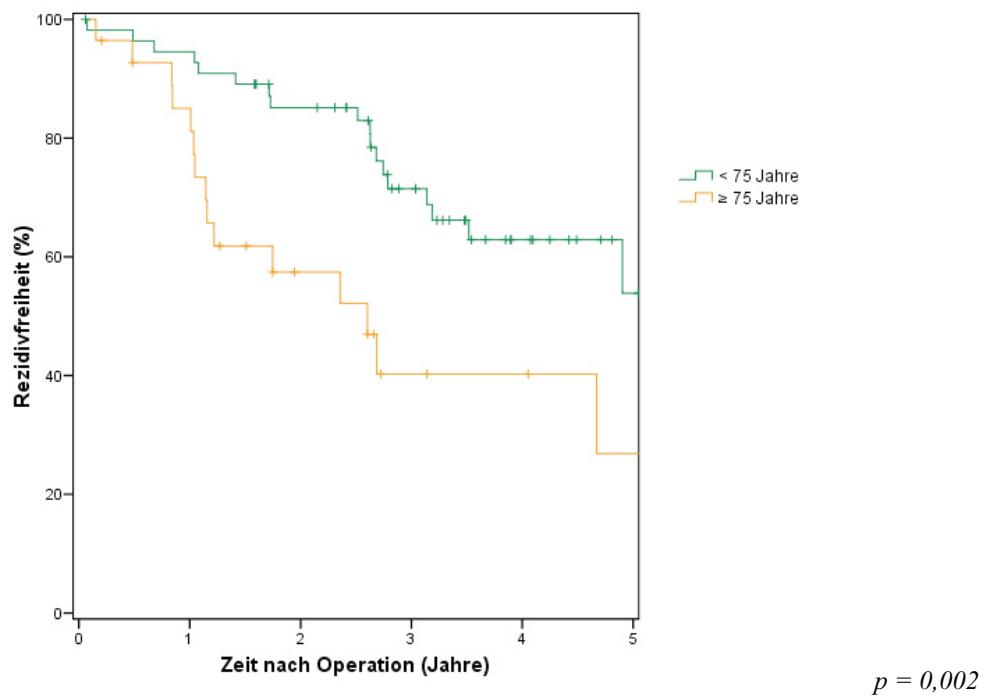


Abbildung 8: Rezidivfreies Überleben für Kolonkarzinom (UICC III) aufgeteilt nach Altersgruppen

Die Rezidivrate für Patienten nach vollständig beendeter adjuvanter (R)CT liegt bei 57,8%. Die altersgruppenspezifische Analyse zeigt hierbei für die älteren Patienten eine signifikant erhöhte Rezidivrate von 88,2% trotz beendeter (R)CT (vs. 53,4% bei < 75 Jahren, $p = 0,008$). Bei einer weiteren Unterteilung der Subgruppen nach UICC-Stadien (II und III) wird erkennbar, dass diese Signifikanz durch die Patienten im UICC-Stadium III hervorgerufen wird. Denn während die Rezidivraten nach vollendeter adjuvanter (R)CT für diejenigen im UICC-Stadium II keinen wesentlichen Unterschied zwischen den zwei Altersgruppen zeigen, ist für all jene im UICC-Stadium III eine signifikante Differenz zu erkennen (< 75 Jahre: 54,0%; ≥ 75 Jahre: 86,7%, $p = 0,022$).

Hinsichtlich der Rezidivlokalisation sei angemerkt, dass, während ältere Patienten eine vergleichsweise gesteigerte Tendenz zur Ausbildung von Lokalrezidiven zeigen (10,0% vs. 4,3%, $p = 0,054$), in der jungen Altersgruppe eine relativ erhöhte Fernrezidivrate zu vermerken ist (24,6% vs. 13,6%, $p = 0,019$).

4.4.3. Langzeitüberleben

Die Auswertung der Nachsorgedaten zeigt sowohl für das beobachtete Gesamtüberleben (siehe Abbildung 9) als auch für das krebsbezogene Überleben (siehe Abbildungen 11) signifikante Unterschiede zwischen den zwei Altersgruppen. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate für das Gesamtpatientengut lag bei 57,8% (Abbildung 9). Aus Abbildung 9 kann die mit steigendem Lebensalter abnehmende Überlebenswahrscheinlichkeit entnommen werden. Während die jüngeren Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 64,7% hatten, waren bei den ≥ 75 Jährigen nach den beobachteten 5 Jahren nur noch 36,7 % am Leben (Abbildung 10). Die festgestellte herabgesetzte Überlebensrate der älteren Patientengruppe ist für alle UICC-Stadien gleichermaßen reproduzierbar.

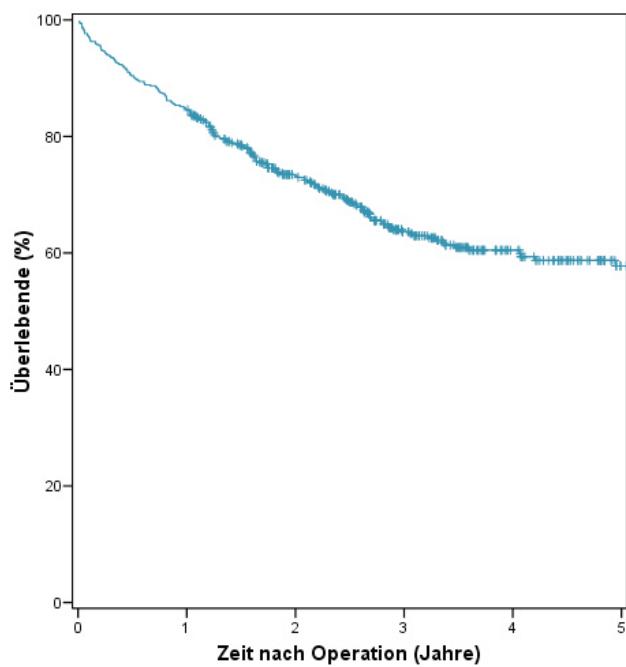


Abbildung 9: Beobachtetes Gesamtüberleben für das KRK (UICC I-IV)

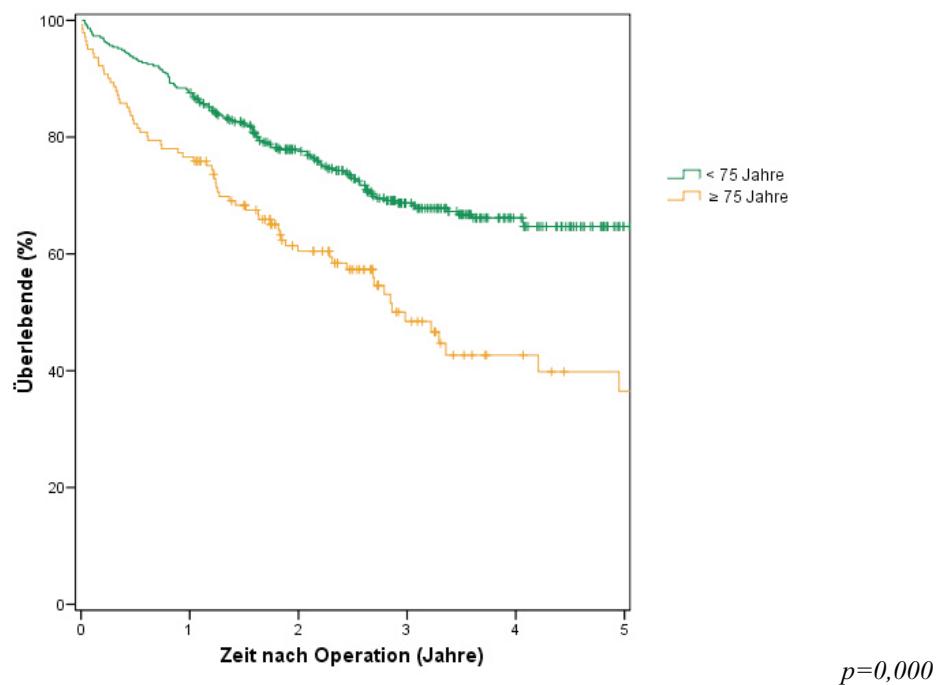


Abbildung 10: Beobachtetes Gesamtüberleben für das KRK (UICC I-IV) aufgeteilt nach Altersgruppen

Die schlechtere Prognose im Alter lässt sich auch bei Analyse der Daten zum tumorbedingten Tod zeigen. Die tumorbezogene 5-Jahres-Überlebensrate lag, wie auch aus Abbildung 11 zu entnehmen ist, für die Gesamtheit der Patienten bei 65,6%. Während die jüngeren Patienten hierbei eine Überlebensrate von 69,5% aufwiesen, nahm diese für die Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter ab (53,6%, siehe Abbildung 12). In Abbildung 13 ist die tumorbezogene 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter Ausschluss der Tumorpatienten im UICC Stadium IV dargestellt, wobei hier der altersabhängige Unterschied deutlicher in Erscheinung tritt als in Abbildung 12. Die Überlebensraten für die zwei Altersgruppen erhöhen sich nachvollziehbarer Weise durch dieses Ausschlusskriterium (< 75 Jahre: 89,7% , ≥ 75 Jahre: 67,4%). Weitere Subgruppenanalysen zeigen zwar signifikante Unterschiede des krebsbezogenen Überlebens zwischen den zwei Altersgruppen im UICC-Stadium III (Abbildung 14) und IV (Abbildung 17), nicht jedoch im UICC-Stadium I und II. Zusätzliche Auswertungen weisen darauf hin, dass die Signifikanzen im UICC-Stadium III vor allem durch die Patienten mit Kollontumoren hervorgerufen werden (Abbildung 15), da sich das tumorbedingte Überleben bei den Rektumkarzinompatienten, wie in Abbildung 16 dargestellt, zwischen den zwei Altersgruppen kaum unterscheidet (< 75 Jahre: 75,5% vs. 71,1% für ≥ 75 Jahre).

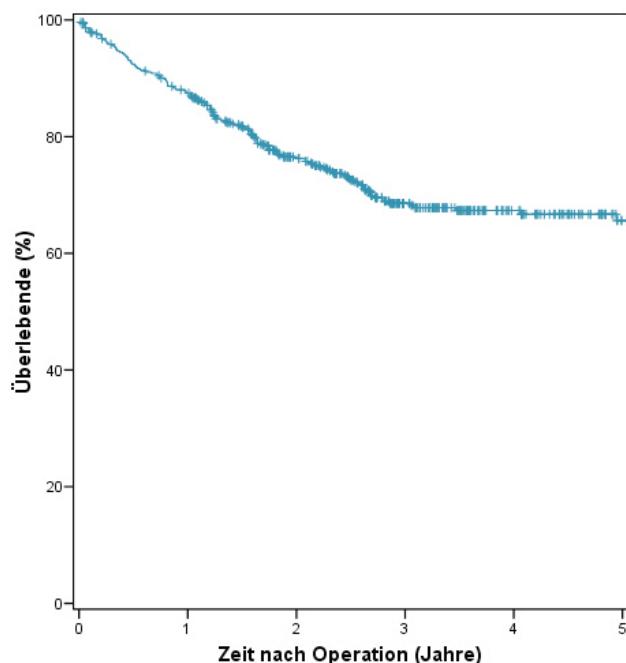


Abbildung 11: Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC I-IV)

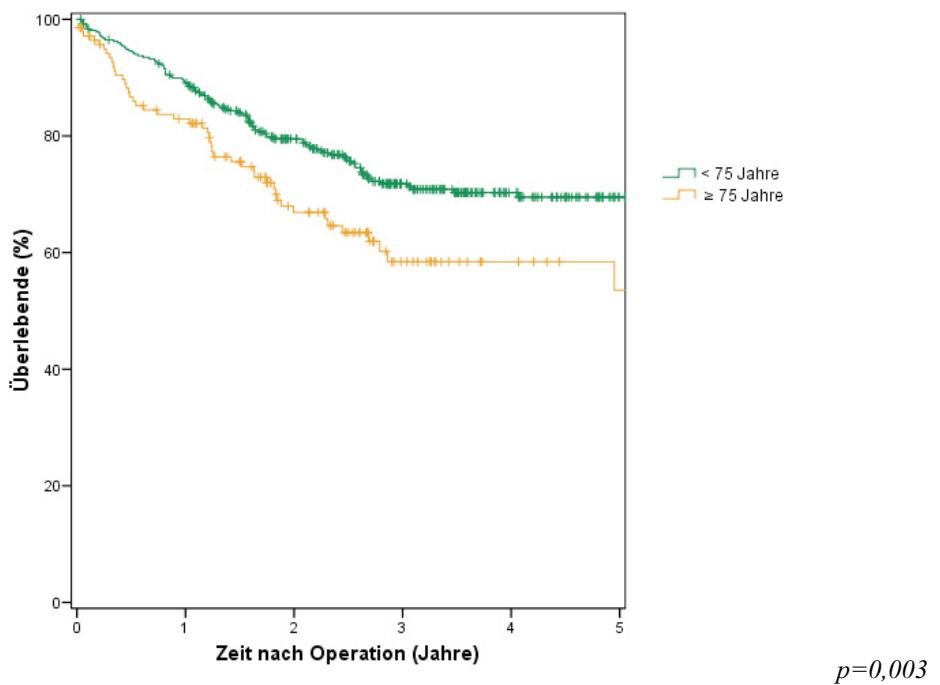


Abbildung 12: Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC I-IV) aufgeteilt nach Altersgruppen

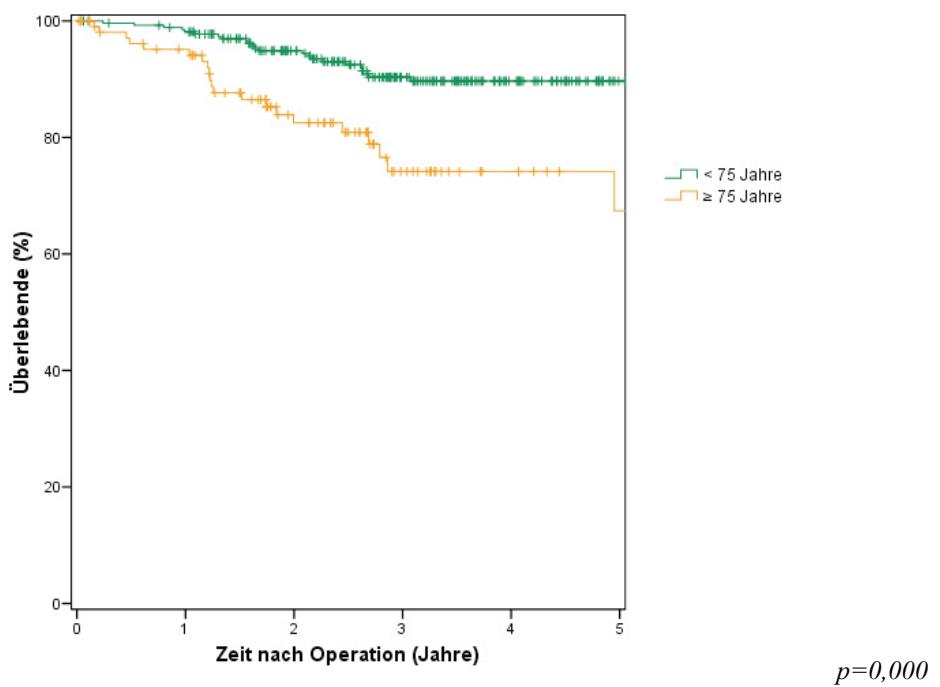


Abbildung 13: Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC I-III) aufgeteilt nach Altersgruppen

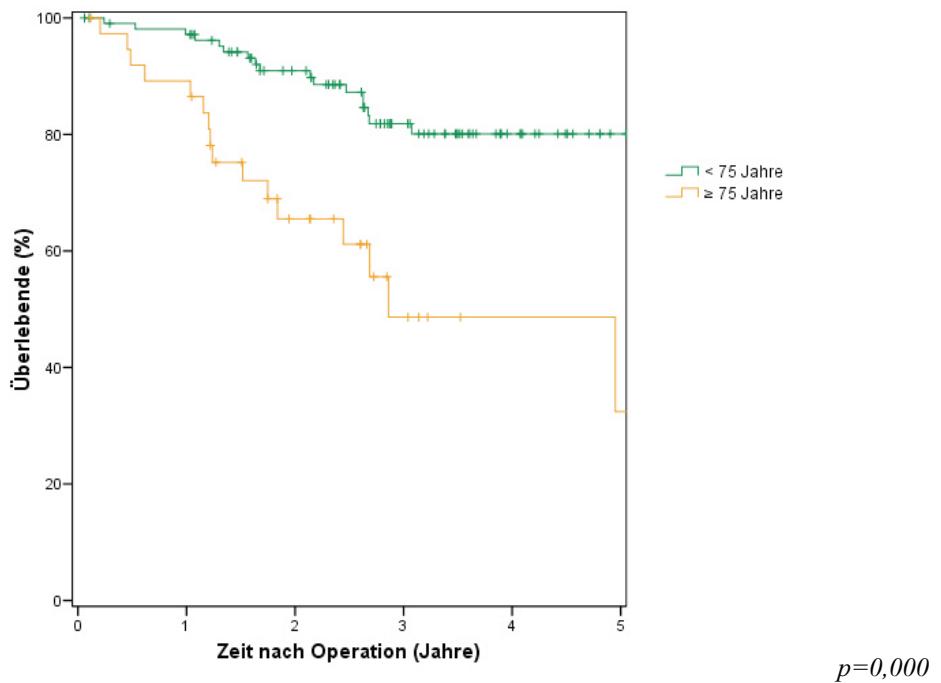


Abbildung 14: Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC III) aufgeteilt nach Altersgruppen

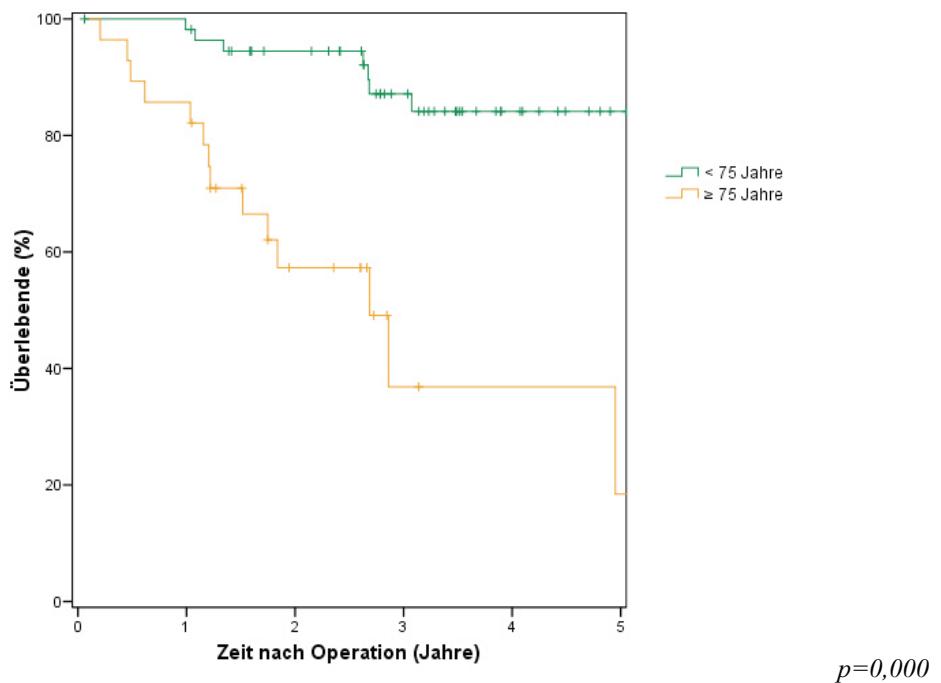


Abbildung 15: Tumorbezogenes Überleben für das Kolonkarzinom (UICC III) aufgeteilt nach Altersgruppen

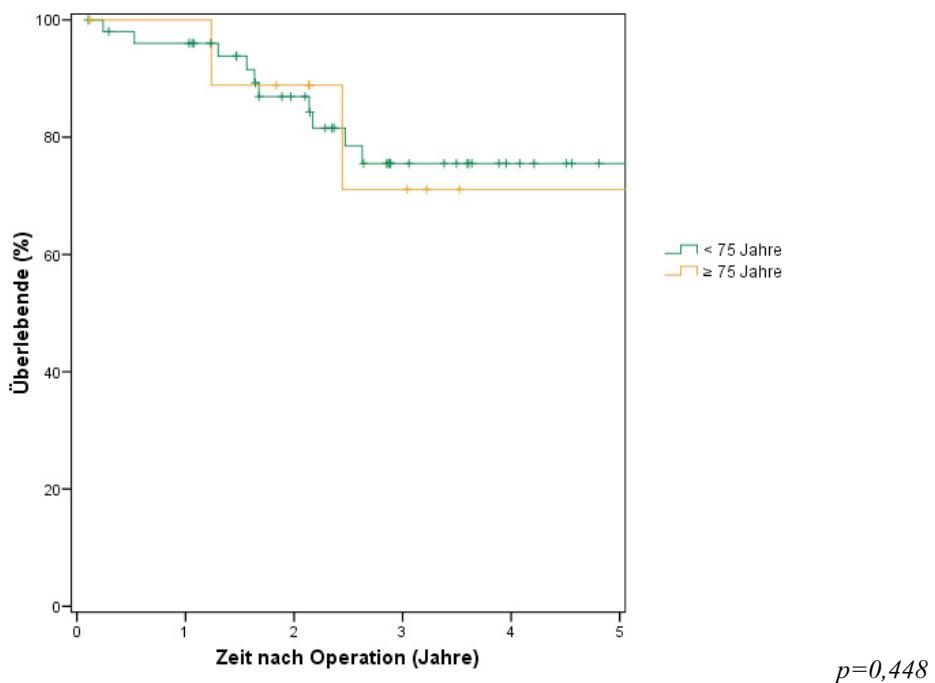


Abbildung 16: Tumorbezogenes Überleben für das Rektumkarzinom (UICC III) aufgeteilt nach Altersgruppen

Abbildung 17 veranschaulicht die signifikanten Unterschiede beim krebsbezogenen Überleben zwischen den zwei Altersgruppen im UICC-Stadium IV. Hierbei weisen die Patienten ≥ 75 Jahre mit 11,0% eine niedrigere tumorbezogene 5-Jahres-Überlebensrate auf als die jüngeren (vs. 17,0%). Wenn man jedoch das tumorbezogene Überleben weiter aufgetrennt nach erhaltener (Abbildung 18) und nicht erhaltener (Abbildung 19) palliativer Therapie altersspezifisch betrachtet, wird auffällig, dass die krebsbezogene Überlebensrate keineswegs vom Lebensalter des Patienten abhängen scheint, sondern vielmehr, wie in Abbildung 20 zu erkennen ist, von dem Erhalt einer palliativen Weiterbehandlung (19,0% vs. 8,3%).

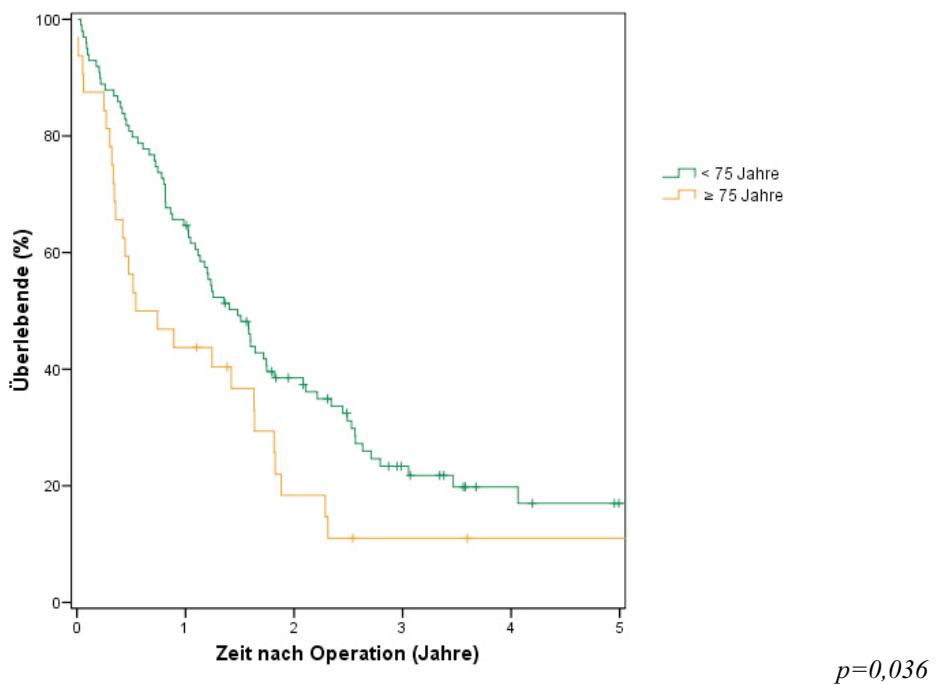


Abbildung 17: Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC IV) aufgeteilt nach Altersgruppen

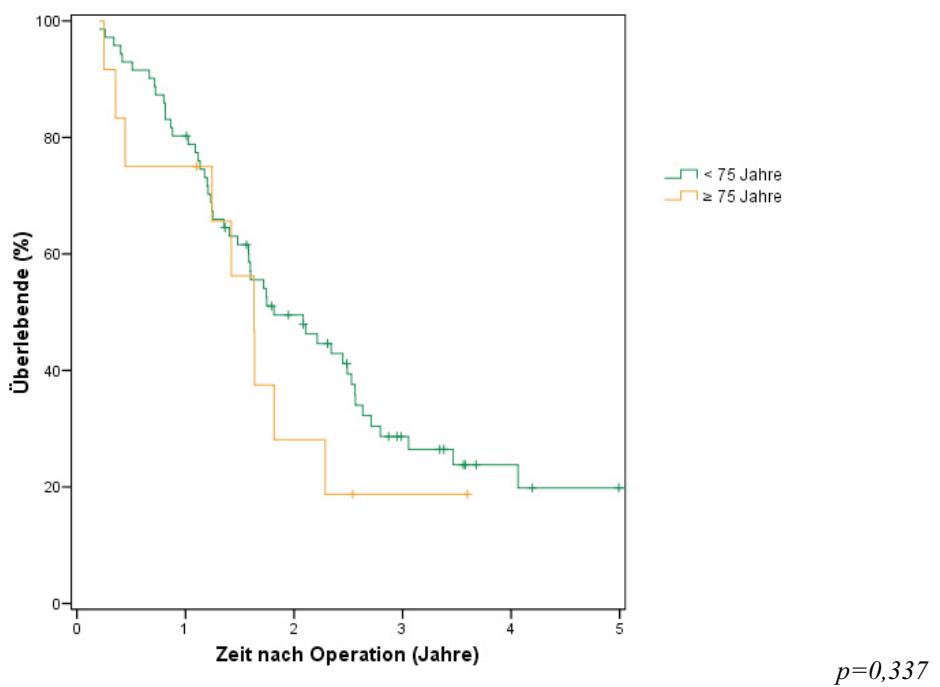


Abbildung 18: Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC VI) mit palliativer Therapie aufgeteilt nach Altersgruppen

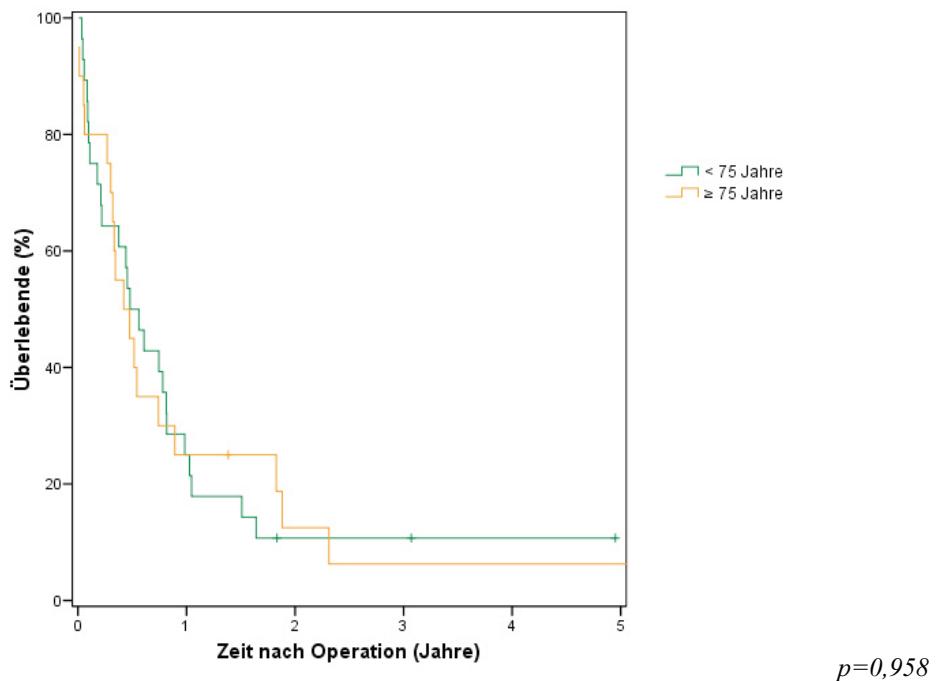


Abbildung 19: Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC VI) ohne palliativer Therapie aufgeteilt nach Altersgruppen

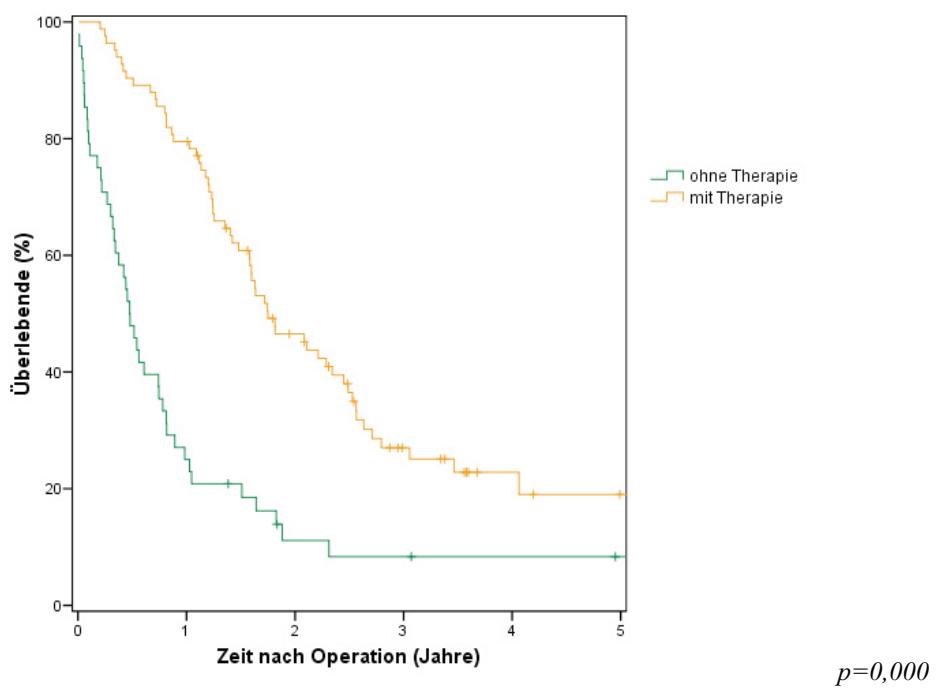


Abbildung 20: Tumorbezogenes Überleben für das KRK (UICC VI) aufgeteilt nach Therapieoptionen

5. Diskussion

Das kolorektale Karzinom ist eine sich häufig im fortgeschrittenen Lebensalter entwickelnde Erkrankung und stellt mit 13,77% die zweithäufigste Ursache für den Tumortod in Deutschland dar^[2]. In Anbetracht der sich mit fortschreitendem Lebensalter erhöhenden Tumorinzidenz und der ansteigenden Lebenserwartung in den Industrieländern muss in der Zukunft mit einer stetig wachsenden Anzahl an älteren Darmkrebspatienten gerechnet werden. Nach internationaler Ansicht, welche sich auch in den deutschen Leitlinien niederschlägt, stellt die operative Entfernung des Tumors die einzige kurative Behandlungsoption und damit den Goldstandard zur Therapie dar. Wie jedoch bereits Gatta et al. in ihrer EUROCARE Analyse zeigen konnten, nimmt in Europa der Anteil der mit einer chirurgischen Resektion versorgten Patienten im höheren Lebensalter signifikant ab: und zwar beim Vergleich der < 65 jährigen mit den > 74 jährigen Patienten von 85 auf 73% bei Kolonkarzinomen und von 85 auf 70% bei Rektummalignomen^[46]. Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, anhand des eigenen Patientengutes zu ermitteln, inwieweit das Lebensalter einen Risikofaktor für eine erhöhte p.o. Komplikations- und Mortalitätsrate darstellt und inwiefern es das tumorbezogene Langzeitüberleben beeinflusst.

Hierfür wurden alle Patienten, die sich im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Dezember 2004 in der Chirurgischen Klinik der Universität Rostock einer radikal-chirurgischen Resektion eines kolorektalen Karzinoms unterzogen, erfasst und entsprechend ihres Alters zum Zeitpunkt der Operation in zwei Vergleichsgruppen unterteilt. Als Altersgrenze wurde das 75. Lebensjahr gewählt, da nach der bereits oben erwähnten Studie von Gatta et al. die Abnahme des radikal-chirurgisch therapierten Patientenanteils in Europa ab diesem Alter signifikant wird. Zudem wurden durch die Wahl dieser Altersgrenze zwei Gruppen gebildet, deren jeweilige Patientenanzahl eine statistisch sinnvolle, vergleichende Analyse ermöglichte.

Die grundlegenden Voraussetzungen für eine in aussagekräftigen Ergebnissen resultierende Evaluation der Fragestellung wurden durch die hohe Anzahl an Patienten sowie die Erfassung möglichst lückenloser Datensätze über perioperativen Verlauf und Nachbehandlung der Patienten erfüllt. Da es sich beim Universitätsklinikum Rostock um ein

Krankenhaus der Maximalversorgung handelt, welches auch die hospitale Grundversorgung der Region maßgeblich bestimmt, konnte zum einen eine große Patientengruppe über einen überschaubaren Zeitraum rekrutiert werden. Zum anderen verblieb hiermit auch ein Großteil der Patienten für die weitere Nachsorge in der Betreuung des Klinikums, wodurch ein direkter Zugriff auf die follow-up-Daten gewährleistet war. Die Angaben zu den verbleibenden Patienten konnten durch eine ausgesprochen gute Zusammenarbeit mit den weiterbehandelnden Hausärzten und niedergelassenen Onkologen komplettiert werden. Trotz dieser günstigen Voraussetzungen konnten aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie einzelne Fragen, wie z. B. die Ursachen für die bei einigen Patienten trotz Empfehlung nicht durchgeführte adjuvante oder palliative Therapie, nicht geklärt werden. Einen weiteren Aspekt im Zusammenhang mit der unerwartet ausgeprägten inkonsequenter Nachbehandlung der älteren Patienten stellt die dadurch erschwerete Bewertung der tumorabhängigen Langzeitprognosen dar.

Bei Betrachtung der Altersgruppenverteilung ist auffällig, dass der Anteil der über-74-jährigen Patienten geringer ausfällt als es nach epidemiologischer Datenlage für Deutschland zu erwarten wäre. Dies kann zum einen mit der im Vergleich zur gesamten Bundesrepublik Deutschland niedrigeren durchschnittlichen Lebenserwartung in Mecklenburg-Vorpommern zusammenhängen^[59]. Zum anderen muss, da die radikale Resektion eines Darmtumors die Aufnahmebedingung für Patienten in die Studie darstellte, aufgrund einer zurückhaltenderen Zuweisung älterer Darmkrebspatienten zu einer chirurgischen Therapie eine Verzerrung der Altersverteilung dieser Art in Kauf genommen werden. Im Einklang mit anderen Studien^{[50] [51] [53] [54] [55]} dominiert das männliche Geschlecht in der Gruppe der Unter-75-Jährigen, wohingegen bei den älteren Patienten der Anteil der Frauen aufgrund der höhere Lebenserwartung überwiegt.

Ein mit steigendem Lebensalter gehäuftes Auftreten von Vorerkrankungen konnte hier wie auch schon von anderen Autoren^{[51] [54]} registriert werden, was sich ebenso in den miterfassten präoperativen ASA-Score-Werten widerspiegelt. Dabei waren zum Operationszeitpunkt unter den älteren Patienten bereits 86,6% anderweitig gesundheitlich vorbelastet (vs. 77,2%), bei 69,0% lag der ASA-Score gar schon bei Werten von III oder mehr (vs. 36,9%). Besonderes Augenmerk gilt hierbei den kardiovaskulären Le-

den, da sich bei der Häufigkeit dieser Beschwerden der deutlichste Unterschied zwischen den zwei Altersgruppen zeigt.

Während sich beim Tumorstaging keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Vergleichsgruppen fanden, ist in Übereinstimmung mit früheren Veröffentlichungen^[51]^[52]^[54]^[55] mit steigendem Alter eine Verlagerung der Tumorlokalisierung nach oralwärts zu beobachten. Im Gegensatz zu den jüngeren Patienten, bei denen 40,8% der Tumoren das Rektum betrafen, waren es bei den Über-75-Jährigen lediglich 22,5%. Umgekehrt war das Rektoskopon bei der jüngeren Subgruppe mit 21,1% als Lokalisation der malignen Entartung signifikant seltener befallen als bei den Ältern mit 36,6%.

Abgesehen von den sich aus der altersabhängig variierenden Lokalisationsverteilung ergebenden statistischen Unterschieden bezüglich der durchgeföhrten Operationsarten, lässt sich bei isolierter Betrachtung des chirurgischen Vorgehens bei den Rektumkarzinopatienten beider Altersgruppen eine weitere Signifikanz feststellen. So wurde bei den Über-74-jährigen statt einer Kontinuitätsresektion mit Anlage eines protektiven Ileostomas zur Vermeidung der hierbei im Verlauf notwendig werdenden operativen Stomarückverlagerung häufiger auf die Hartmann-Operation mit Anlage eines endständigen Stomas ausgewichen. Aber auch für die Entscheidung zur Diskontinuitätsresektion aufgrund einer bereits präoperativ bestehenden Analosphinkterinsuffizienz ist ein tendenzieller Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen zu beobachten. Als Ursache für die fehlende Signifikanz in diesem Punkt kann die durch Mehrfachunterteilung verursachte geringe Patientenzahl in dieser Subgruppe vermutet werden.

Die postoperative 30-Tage-Mortalitätsrate für das gesamte Patientengut fiel mit 2,5% im Vergleich zu anderen Studien^[50]^[53]^[56]^[58] sehr niedrig aus. Eine des Öfteren vorbeschriebene, signifikant höhere postoperative Mortalitätsrate unter älteren Patienten^[51]^[54]^[58] konnte so nicht bestätigt werden. Eine jedoch auch in dem hier analysierten Patientengut erkennbare Tendenz diesbezüglich könnte älteren Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium geschuldet sein, bei denen als Ursache ein limitierter Einsatz lebenserhaltender Maßnahmen nach dem Auftreten von Komplikationen zur Begrenzung eines ausufernden Leidensweges vermutet werden kann.

In zusätzlich durchgeführten altersunabhängigen Subgruppenanalysen ließen sich neben einem Tumor im metastasierten Stadium^[56] ein erhöhter ASA-Score^{[53] [56] [60]}, ein palliatives Operationsziel^{[53] [54]} sowie eine Notfalloperation^{[54] [56] [60]} als weitere Risikofaktoren für einen frühen postoperativen Tod bestätigen. Dabei könnte die höhere Mortalitätsrate bei Notfalloperationen auf der aufgrund des Dringlichkeitscharakters des Eingriffes zeitlich eingeschränkten präoperativen Vorbereitung des Patienten beruhen.

Wie schon für die postoperative Mortalität konnte auch für die postoperative 30-Tage-Komplikationsrate keine signifikante Altersabhängigkeit ermittelt werden. Im Einklang mit anderen Studien^{[51] [54]} war die Gefahr des Auftretens speziell-chirurgischer postoperativer Komplikationen in beiden Gruppen gleichermaßen ausgeprägt. Allgemeine, nicht-chirurgische Schwierigkeiten traten zwar etwas öfter bei den älteren Patienten auf, jedoch ohne statistische Signifikanz. In Bezug auf die speziell-chirurgischen Komplikationen litten die älteren Patienten häufiger an postoperativen Blutungen, was mit einem eventuell bestehenden altersabhängigen Unterschied in der perioperativen Antikoagulation zusammenhängen könnte. In der jüngeren Patientengruppe wiederum traten häufiger Anastomoseninsuffizienzen auf, wenn auch ohne Signifikanz. Bei den allgemeinen, nicht-chirurgischen Komplikationen ist für die Entwicklung von Pneumonien eine Tendenz zu Lasten der älteren Patienten zu erkennen. Dies kann zum einen auf einer durchschnittlich länger andauernden postoperativen Immobilität, zum anderen aber auch auf häufiger vorbestehenden chronischen Lungenerkrankungen im Alter beruhen. Zur Reduktion respiratorischer Komplikationen wäre daher eine noch beharrlichere frühzeitige Mobilisierung einschließlich einer Optimierung der Schmerztherapie, unter anderem auch zur Ermöglichung der bestmöglichen Thoraxexkursion, sowie eine regelmäßige Verordnung von Atemtherapie empfehlenswert^[61].

Bei der Analyse der Nachsorgedaten bestätigte sich auch für das hier untersuchte Patientengut eine inkonsequente Nachbehandlung der älteren Patienten^{[62] [63] [64]}. Während von den jüngeren Patienten mit Leitlinienempfehlung zur adjuvanten Chemo- bzw. Radiochemotherapie (Kolonkarzinom UICC-Stadium III und Rektumkarzinom UICC-Stadium II-III) insgesamt 72,6% eine solche erhielten, wurde in der entsprechenden Gruppe der Über-74-jährigen nur in 38,5% der Fälle eine Nachbehandlung durchgeführt, obgleich der positive Effekt einer adjuvanten Therapie nach aktuellen Studien

auch für ältere Patienten ausreichend dokumentiert ist^{[65] [66]}. Dieser Behandlungsunterschied zwischen Alt und Jung zeigt seine stärkste Ausprägung in der Gruppe der KOLONkarzinompatienten im UICC-Stadium III ($p < 0,001$), in der von den Älteren 48,3% keine adjuvante RCT erhielten (vs. 8,9% bei den Jüngeren). Generell kommen als Ursachen für den limitierten Einsatz der Nachbehandlungsmöglichkeiten, wie auch in der Arbeit von Mahoney et al. tiefergehend analysiert^[62], zum einen die Ablehnung der Therapie seitens des Patienten, zum anderen aber auch die fehlende Empfehlung seitens des weiterbehandelnden Arztes in Betracht. Ein signifikanter Unterschied in der Nachbehandlung der beiden Altersgruppen zeigt sich auch bei Betrachtung derjenigen Patienten, für die auf Grund des fortgeschrittenen Tumorstadiums (UICC-Stadium IV) nur noch eine palliative Chemotherapie in Frage kam. Im Vergleich zu den Jüngeren, von denen 71,7% eine solche Therapie erhielten, waren es bei den Über-74-jährigen lediglich 37,5%.

Die beschriebenen Ungleichheiten bei der durchgeführten Therapie spiegeln sich zudem auch in den Rezidivraten wider. Wenngleich bei Gegenüberstellung der altersgruppen-spezifischen Rezidivraten aller Patienten mit leitlinienbasierter Empfehlung zur adjuvanten Therapie keine Unterschiede feststellbar sind (43,3% vs. 42,3%), so zeigt sich zumindest bei der bereits oben beschriebenen Subgruppe mit den drastischsten alters-abhängigen Therapieunterschieden, den KOLONkarzinompatienten im UICC-Stadium III, eine deutliche Tendenz zu Lasten der Alten (33,9% vs. 55,2%, $p = 0,068$). Eine Ursache für die dennoch vergleichbar hohe Rezidivrate der gesamten jüngeren Gruppe ist im schlechteren Therapieansprechen der in der jüngeren Gruppe deutlich stärker vertretenen Rektumkarzinompatienten zu suchen. Altersabhängige Unterschiede bei der Radikalität des operativen Vorgehens, welche auch als Einflussfaktor für die Rezidivrate im Verdacht steht, waren hingegen nicht eruierbar. Sowohl bei der Zahl der jeweils mitresezierten Lymphknoten als auch beim Anteil der in TME-Technik durchgeführten tiefen anterioren Resektionen ergaben sich keine signifikanten Abweichungen.

Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate für das gesamte Patientengut liegt vergleichbar mit anderen Studien^[55] bei 57,8%. Dabei ergab die altersspezifische Analyse, ebenfalls im Einklang mit der Literatur^[51], für die Patienten über dem 74. Lebensjahr mit 36,7% eine signifikant schlechtere Prognose (vs. 64,7 %). Der bei undifferenzierter

Einbeziehung aller Todesursachen nicht zu vernachlässigende Einfluss des natürlichen Laufs des Lebens macht eine gesonderte Betrachtung der tumorbedingten Überlebensraten notwendig. Auch hierbei zeigt sich der signifikante Unterschied in der Prognose zwischen den zwei Altersgruppen, jedoch ist diese Abweichung erneut der Gruppe der Kolonkarzinompatienten im UICC-Stadium III zuzuschreiben. Die Subgruppenanalysen der anderen Tumorstadien hingegen weisen keine Signifikanzen auf.

Die Bedeutung der palliativen RCT für die Prognose verdeutlicht sich anhand der Patienten im UICC-Stadium IV. Es zeigt sich, dass die therapierten älteren Patienten die gleiche Prognose haben wie die behandelten Jüngeren und vice versa die unbehandelten Jüngeren eine ebenso schlechte Überlebensrate wie die unbehandelten Älteren.

5.1. Conclusio

Zusammengefasst offenbaren die Ergebnisse dieser Studie zwischen den zwei Altersgruppen weder einen signifikanten Unterschied bei der postoperativen Komplikationsrate noch bei der 30-Tage-Mortalität. In Anbetracht dessen stellt das chronologische Alter per se kein Kriterium zur Verweigerung des chirurgischen Eingriffs bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im fortgeschrittenen Lebensalter dar. Vielmehr sollte unabhängig vom Alter des Patienten besonderes Augenmerk einer sorgfältigen präoperativen Detektion von Vorerkrankungen und einer optimalen Vorbeugung perioperativer Komplikationen gelten. Ferner sollte älteren Patienten eine tumorstadiengerechte adjuvante bzw. palliative Nachbehandlung, welche nachweislich zur Verbesserung des Langzeitüberlebens führt [65] [66], nicht vorenthalten werden. Die Ursache für die unterschiedliche tumorbezogene Langzeitprognose der beiden Altersgruppen im hier analysierten Patientengut muss auf die inkonsequenteren Nachbehandlung der Über-74-Jährigen zurückgeführt werden.

6. Zusammenfassung

Die Indikation für die radikal-chirurgische Behandlung von älteren Patienten mit einem kolorektalen Karzinom wird bis dato kontrovers diskutiert. Um in dieser retrospektiven Studie die Bedeutung des Risikofaktors „Lebensalter“ für den postoperativen Verlauf und das Langzeitüberleben ermitteln zu können, wurden alle Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, die sich in der chirurgischen Klinik der Universität Rostock im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Dezember 2004 einer primären Resektion unterzogen, entsprechend ihrem Alter zum Zeitpunkt der Operation in zwei Vergleichsgruppen unterteilt: jünger als 75 Jahre ($n = 375$) bzw. 75 Jahre und älter ($n = 142$).

Die durchschnittliche Nachsorgezeit der 517 Patienten betrug ca. 32 Monate. Die ältere Patientengruppe präsentierte sich mit einem deutlich größeren Frauenanteil (59,2% vs. 41,1%), einem öfter im proximalen Darmabschnitt lokalisierten Tumor (77,5% vs. 59,2%), auffallend häufiger vorerkrankt (86,6% vs. 77,2%) und einem signifikant höheren ASA-Score (69,9% vs. 36,9%) als die Unter-75-Jährigen. Im Gegensatz zu der Tumorkalisation ließ sich in der Verteilung der Tumorstadien kein altersspezifischer Unterschied erkennen. Ebenso bot sich zwischen den beiden Altersgruppen weder ein signikanter Unterschied in der postoperativen Komplikationsrate (41,5% vs. 38,7%) noch in der 30-Tage-Mortalität (4,9% vs. 1,6%). Risikofaktoren für die postoperative Mortalität stellten hingegen ein ASA-Score > II (RR = 4,0), eine Notfalloperation (RR = 6,7) sowie ein palliatives Operationsziel (RR = 5,2) dar. Die Häufigkeit der durchgeführten adjuvanten sowie der palliativen Radio-/Chemotherapie nahm im Alter signifikant ab (adjuvant: 20% vs. 47%, palliativ: 37,5% vs. 71,7%). Die durchschnittliche Rezidivrate von 26,7% fiel in den beiden Altersgruppen vergleichbar aus. Zwar wiesen die tumorbezogenen 5-Jahres-Überlebensraten von 53,6% vs. 69,5% auf eine deutlich schlechtere Langzeitprognose der älteren Patienten hin, welche jedoch bei differenzierter Betrachtung auf die Kolonkarzinompatienten im UICC-Stadium III sowie eine seltener durchgeführte palliative Therapie im UICC-Stadium IV zurückzuführen ist.

Das Alter per se stellt somit keinen Risikofaktor für eine höhere postoperative Komplikations- und Mortalitätsrate dar. In Anbetracht dessen sollte den älteren Patienten die operative Therapie nicht aufgrund ihres fortgeschrittenen Lebensalters verwehrt werden.

Auch angesichts der im Weiteren ermittelten, einer inkonsequenteren adjuvanten bzw. palliativen Nachbehandlung älterer Patienten geschuldeten Unterschiede im Langzeitüberleben ist ein altersabhängiges therapeutisches Vorgehen beim kolorektalen Karzinom kontraindiziert.

7. Publikation

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Schiffmann L., Ozcan S., Schwarz F., Lange J., Prall F., Klar E.: “*Colorectal cancer in the elderly: surgical treatment and long-term survival.*“ International journal of colorectal disease (2008), Vol. 23, Nummer 6 / Juni 2008: Seite 601 - 610.

8. Literaturverzeichnis

1. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: "Darmkrebs Kapitel 1.2.6.2", *Gesundheit in Deutschland*, S. 43 - 44. Published by Robert Koch Institut in Berlin (2006). <http://www.gbe-bund.de>
2. Bertz J, Hentschel S, Stabenow R et al.: "Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends." 5. Auflage, S. 13 - 15, 32 - 35. Published by Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und das Robert Koch Institut in Saarbrücken (2006). www.gekid.de
3. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al.: "Genetic alterations during colorectal-tumor development." *N Engl J Med* (1988), Vol. 319 (9), S. 525-532.
4. Cho KR, Vogelstein B: "Suppressor gene alterations in the colorectal adenoma-carcinoma sequence." *J Cell Biochem Suppl* (1992), Vol. 16G S. 137-141.
5. Cho KR, Vogelstein B: "Genetic alterations in the adenoma--carcinoma sequence." *Cancer* (1992), Vol. 70 (6 Suppl), S. 1727-1731.
6. O'Brien M: "Colorectal adenomas: concepts and controversies.", *Seminars in Colon and Rectal Surgery* (1992), Vol. 3 S.
7. van Es JH, Giles RH, Clevers HC: "The many faces of the tumor suppressor gene APC." *Exp Cell Res* (2001), Vol. 264 (1), S. 126-134.
8. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF et al.: "Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer." *Science* (1994), Vol. 263 (5153), S. 1625-1629.
9. Lynch HT, Lanspa SJ, Boman BM et al.: "Hereditary nonpolyposis colorectal cancer - Lynch syndromes I and II." *Gastroenterol Clin North Am* (1988), Vol. 17 (4), S. 679-712.
10. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA et al.: "Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women." *N Engl J Med* (1990), Vol. 323 (24), S. 1664-1672.
11. Hughes R, Magee EA, Bingham S: "Protein degradation in the large intestine: relevance to colorectal cancer." *Curr Issues Intest Microbiol* (2000), Vol. 1 (2), S. 51-58.
12. Venturi M, Hambly RJ, Glinghammar B et al.: "Genotoxic activity in human faecal water and the role of bile acids: a study using the alkaline comet assay." *Carcinogenesis* (1997), Vol. 18 (12), S. 2353-2359.
13. Samowitz WS, Albertsen H, Sweeney C et al.: "Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer." *J Natl Cancer Inst* (2006), Vol. 98 (23), S. 1731-1738.
14. Ferrari P, Jenab M, Norat T et al.: "Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)." *Int J Cancer* (2007), Vol. 121 (9), S. 2065-2072.
15. Rao CV, Reddy BS, Steele VE et al.: "Nitric oxide-releasing aspirin and indomethacin are potent inhibitors against colon cancer in azoxymethane-treated rats: effects on molecular targets." *Mol Cancer Ther* (2006), Vol. 5 (6), S. 1530-1538.
16. Wu K, Willett WC, Fuchs CS et al.: "Calcium intake and risk of colon cancer in women and men." *J Natl Cancer Inst* (2002), Vol. 94 (6), S. 437-446.

17. Potter JD: "Risk factors for colon neoplasia--epidemiology and biology." *Eur J Cancer* (1995), Vol. 31A (7-8), S. 1033-1038.
18. Levin B: "Ulcerative colitis and colon cancer: biology and surveillance." *J Cell Biochem Suppl* (1992), Vol. 16G S. 47-50.
19. Georgacopulo P, Tataranni G, Franchella A et al.: "Ureterosigmoidostomy and cancer of the colon. Report of a case." *Z Kinderchir Grenzgeb* (1980), Vol. 30 (3), S. 280-283.
20. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D et al.: "Update s3-guideline "colorectal cancer" 2008." *Z Gastroenterol* (2008), Vol. 46 (8), S. 799-840.
21. Ponz de Leon M, Marino M, Benatti P et al.: "Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry." *Ann Oncol* (2004), Vol. 15 (6), S. 940-946.
22. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH et al.: "Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT)." *J Gastroenterol Hepatol* (1991), Vol. 6 (4), S. 325-344.
23. Obrand DI, Gordon PH: "Continued change in the distribution of colorectal carcinoma." *Br J Surg* (1998), Vol. 85 (2), S. 246-248.
24. Dukes CE, Bussey HJ: "The spread of rectal cancer and its effect on prognosis." *Br J Cancer* (1958), Vol. 12 (3), S. 309-320.
25. Hamilton SR, Aaltonen LA: "WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system.", 2. Auflage, S. 103 - 134. Published by IARC Press in Lyon (2000).
26. Harrison TR, Kasper DL, Fauci AS et al.: "Harrison's Principles of Internal Medicine, Cancer Genetics." 16. Auflage, S. 527 - 531. Published by McGraw-Hill Companies in (2005).
27. Weiss W, Hanak H, Huber A: "Clinical value of rectal digital examination in early diagnosis of colorectal cancer (author's transl)." *Wien Klin Wochenschr* (1977), Vol. 89 (19), S. 654-660.
28. Hardcastle JD, Thomas WM, Chamberlain J et al.: "Randomised, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Results for first 107,349 subjects." *Lancet* (1989), Vol. 1 (8648), S. 1160-1164.
29. Akerkar GA, Yee J, Hung R et al.: "Patient experience and preferences toward colon cancer screening: a comparison of virtual colonoscopy and conventional colonoscopy." *Gastrointest Endosc* (2001), Vol. 54 (3), S. 310-315.
30. Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R et al.: "Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms." *Acta Chir Scand* (1990), Vol. 156 (2), S. 163-166.
31. Duffy MJ: "Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful?", *Clin Chem* (2001), Vol. 47 (4), S. 624-630.
32. Kim Y, Lee S, Park S et al.: "Gastrointestinal tract cancer screening using fecal carcinoembryonic antigen." *Ann Clin Lab Sci* (2003), Vol. 33 (1), S. 32-38.
33. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al.: "Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer." *N Engl J Med* (2004), Vol. 350 (23), S. 2343-2351.

34. Yan TD, Welch L, Black D et al.: "A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma." *Ann Oncol* (2007), Vol. 18 (5), S. 827-834.
35. de Leon ML, Schoetz DJ, Jr., Coller JA et al.: "Colorectal cancer: Lahey Clinic experience, 1972-1976. An analysis of prognostic indicators." *Dis Colon Rectum* (1987), Vol. 30 (4), S. 237-242.
36. Davis NC, Evans EB, Cohen JR et al.: "Colorectal cancer: a large unselected Australian series." *Aust N Z J Surg* (1987), Vol. 57 (3), S. 153-159.
37. Staib L, Link KH, Blatz A et al.: "Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients--monoinstitutional experience." *World J Surg* (2002), Vol. 26 (1), S. 59-66.
38. Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S et al.: "Krebs in Deutschland 2003 - 2004, Häufigkeiten und Trends." 6. Auflage, S. 34 - 38. Published by Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und das Robert Koch Institut, in Lübeck (2008). www.gekid.de
39. Office for National Statistics: "*Period expectation of life (in years) at birth and selected age, 1981 onwards: Population Trends 130*", eingesehen am 07.01.2008. Published by Directgov (2005). <http://www.statistics.gov.uk>
40. Statistisches Bundesamt Deutschland: "*Lebenserwartung in Deutschland*", eingesehen am 08.02.2008. Published by Statistisches Bundesamt Deutschland (2007). <http://www.destatis.de>
41. Statistisches Bundesamt Deutschland: "*11. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung*", eingesehen am 09.12.2007. Published by Statistisches Bundesamt Deutschland (2007). <http://www.destatis.de>
42. Centers for Disease Control CDC: "*Age-specific Incidence. Incidence per 100,000 of four epithelial cancers by age group 1993-1997, Nordic countries: Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden*", eingesehen am 14.12.2008. Published by CDC - Centers for Disease Control and Prevention (2008). <http://apps.nccd.cdc.gov/dcpctglobalatlas/>
43. de Rijke JM, Schouten LJ, Hillen HF et al.: "Cancer in the very elderly Dutch population." *Cancer* (2000), Vol. 89 (5), S. 1121-1133.
44. Ries LA, Wingo PA, Miller DS et al.: "The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer." *Cancer* (2000), Vol. 88 (10), S. 2398-2424.
45. Wingo PA, Ries LA, Parker SL et al.: "Long-term cancer patient survival in the United States." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (1998), Vol. 7 (4), S. 271-282.
46. Gatta G, Sant M, Coebergh JW et al.: "Substantial variation in therapy for colorectal cancer across Europe: EUROCARE analysis of cancer registry data for 1987." *Eur J Cancer* (1996), Vol. 32A (5), S. 831-835.
47. Iversen LH: "Colorectal Cancer Surgery and Aging: Is Age Prognostic for Short-term Outcome." *World J Surg* (2005), Vol. 29 S. 1021 - 1022.
48. Paksoy M, Ipek T, Colak T et al.: "Influence of age on prognosis and management of patients with colorectal carcinoma." *Eur J Surg* (1999), Vol. 165 (1), S. 55-59.
49. Arenal JJ, Benito C, Concejo MP et al.: "Colorectal resection and primary anastomosis in patients aged 70 and older: prospective study." *Eur J Surg* (1999), Vol. 165 (6), S. 593-597.

50. Basdanis G, Papadopoulos VN, Michalopoulos A et al.: "Colorectal cancer in patients over 70 years of age: determinants of outcome." *Tech Coloproctol* (2004), Vol. 8 Suppl 1 S. s112-115.
51. Latkauskas T, Rudinskaite G, Kurtinaitis J et al.: "The impact of age on post-operative outcomes of colorectal cancer patients undergoing surgical treatment." *BMC Cancer* (2005), Vol. 5 S. 153.
52. Iversen LH, Pedersen L, Riis A et al.: "Age and colorectal cancer with focus on the elderly: trends in relative survival and initial treatment from a Danish population-based study." *Dis Colon Rectum* (2005), Vol. 48 (9), S. 1755-1763.
53. Hessman O, Bergkvist L, Strom S: "Colorectal cancer in patients over 75 years of age--determinants of outcome." *Eur J Surg Oncol* (1997), Vol. 23 (1), S. 13-19.
54. Marusch F, Koch A, Schmidt U et al.: "The impact of the risk factor "age" on the early postoperative results of surgery for colorectal carcinoma and its significance for perioperative management." *World J Surg* (2005), Vol. 29 (8), S. 1013-1021; discussion 1021-1012.
55. Smith JJ, Lee J, Burke C et al.: "Major colorectal cancer resection should not be denied to the elderly." *Eur J Surg Oncol* (2002), Vol. 28 (6), S. 661-666.
56. Heriot AG, Tekkis PP, Smith JJ et al.: "Prediction of Postoperative Mortality in Elderly Patients With Colorectal Cancer." *Dis Colon Rectum* (2006), Vol. S.
57. Miyakura Y, Togashi K, Konishi F et al.: "Appropriate operation for elderly colorectal cancer patients based upon an assessment of preoperative risk factors." *Surg Today* (2003), Vol. 33 (7), S. 498-503.
58. Takeuchi K, Tsuzuki Y, Ando T et al.: "Should patients over 85 years old be operated on for colorectal cancer?", *J Clin Gastroenterol* (2004), Vol. 38 (5), S. 408-413.
59. Statistisches Bundesamt Deutschland: "*Höchste Lebenserwartung in Baden-Württemberg*", eingesehen am 08.02.2008. Published by Statistisches Bundesamt Deutschland (2006). <http://www.destatis.de>
60. Edna TH, Bjerkeset T: "Colorectal cancer in patients over 80 years of age." *Hepatogastroenterology* (1998), Vol. 45 (24), S. 2142-2145.
61. Doyle RL: "Assessing and modifying the risk of postoperative pulmonary complications." *Chest* (1999), Vol. 115 (5 Suppl), S. 77S-81S.
62. Mahoney T, Kuo YH, Topilow A et al.: "Stage III colon cancers: why adjuvant chemotherapy is not offered to elderly patients." *Arch Surg* (2000), Vol. 135 (2), S. 182-185.
63. Potosky AL, Harlan LC, Kaplan RS et al.: "Age, sex, and racial differences in the use of standard adjuvant therapy for colorectal cancer." *J Clin Oncol* (2002), Vol. 20 (5), S. 1192-1202.
64. de Rijke JM, Schouten LJ, Schouten HC et al.: "Age-specific differences in the diagnostics and treatment of cancer patients aged 50 years and older in the province of Limburg, The Netherlands." *Ann Oncol* (1996), Vol. 7 (7), S. 677-685.
65. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD et al.: "A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients." *N Engl J Med* (2001), Vol. 345 (15), S. 1091-1097.
66. Popescu RA, Norman A, Ross PJ et al.: "Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older." *J Clin Oncol* (1999), Vol. 17 (8), S. 2412-2418.

9. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ernst Klar für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie anfertigen zu können.

Meinem Betreuer Herrn Dr. med. Leif Schiffmann (Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie) schulde ich besonderen Dank für seine sachverständigen Ratschläge, die zeitaufwendige Betreuung sowie seine fortwährende Geduld und stets freundliche Art.

Ich danke Herrn PD Dr. Prall aus dem Institut für Pathologie, für die Bereitstellung der Histologiebefunde zu den Tumorresektaten.

Frau Dipl.-Math. Krentz aus dem Institut für Medizinische Informatik und Biometrie danke ich für den SPSS-Kurs und die Beratung bei statistischen Angelegenheiten.

Ich danke Herrn Dr. rer. nat. Michael Linnebacher aus der Arbeitsgemeinschaft Molekulare Onkologie und Immuntherapie Rostock für die wissenschaftlichen Kurse und die hilfreichen Anregungen zu meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Freund und Mitdoktoranden Fabian Schwarz, der mich während der gesamten Promotionszeit ununterbrochen seelisch unterstützt und motiviert hat.

Meiner Mitdoktorandin Juliane Lange danke ich für die zahlreichen Anregungen.

Ich danke meiner Familie sowie Peter und Wiltrud Schwarz für ihren seelischen Rückhalt.

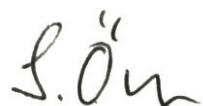
10. Thesen

1. Das kolorektale Karzinom stellt in Deutschland die häufigste Krebsneuerkrankung und die zweithäufigste Ursache für den Tumortod dar.
2. Die Inzidenz für das kolorektale Karzinom nimmt nachweislich mit fortschreitendem Lebensalter zu. Zudem zeigen demographische Daten eine stetig ansteigende Lebenserwartung, die mit einer Zunahme des Anteils der älteren Bevölkerung einhergeht. In Anbetracht dieser zwei Faktoren ist in Zukunft mit einer weiter wachsenden Zahl an Darmkrebspatienten im fortgeschrittenen Lebensalter zu rechnen.
3. Nach aktueller Datenlage muss in Europa von einer mit fortschreitendem Lebensalter abnehmenden Resektions- und Chemotherapierate ausgegangen werden, obwohl die positive Wirksamkeit dieser beiden Therapiemöglichkeiten belegt ist.
4. In der vorliegenden Arbeit wurden für 517 Patienten mit kolorektalem Karzinom nach der Tumorresektion die postoperative Komplikations- und Mortalitätsrate sowie das Langzeitüberleben und die Rezidivfreiheit ermittelt, um klären zu können, ob das Lebensalter einen Risikofaktor für die postoperative Genese darstellt. Um altersabhängige Analysen durchführen zu können, wurde das Patientengut in zwei Altersgruppen (jungen < 75 Jahre, alt 75 Jahre) unterteilt.
5. Als Risikofaktoren für postoperative Komplikationen konnten ein hoher ASA-Score, eine Notfalloperation sowie ein palliatives Operationsziel ermittelt werden, nicht jedoch das Lebensalter per se.
6. Die Ergebnisse zeigen eine im Alter signifikant abnehmende Häufigkeit der durchgeführten adjuvanten bzw. palliativen Radio-/Chemotherapie.
7. Die Rezidivrate fiel in beiden Altersgruppen vergleichbar aus. Die tumorbezogene 5-Jahresüberlebensrate wies auf eine deutlich schlechtere Prognose der älteren Patienten hin, welche jedoch auf die schlechtere Nachbehandlung der Über-75-Jährigen zurückzuführen ist.
8. In Anbetracht der Ergebnisse sollte älteren Patienten die operative Therapie nicht aufgrund des fortgeschrittenen Lebensalters vorenthalten werden.

11. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die hier vorgelegte Dissertation selbstständig ohne fremde Hilfe verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen wurden als solche deutlich kenntlich gemacht.

Kaufbeuren, den 14.12.2008

A handwritten signature in black ink, appearing to read "S. ÖZCAN".

Seval Özcan