

Vergleichende Untersuchung histopathologischer
Befunde von kolorektalen Karzinomen verschiedener
Kliniken hinsichtlich operativer und therapeutischer
Qualitätskriterien

MEIKE WISCHNEWSKI

INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2013

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2013

© 2013 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Vergleichende Untersuchung histopathologischer
Befunde von kolorektalen Karzinomen verschiedener
Kliniken hinsichtlich operativer und therapeutischer
Qualitätskriterien**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Meike Wischnewski
aus Gießen

Gießen 2012

Aus dem Institut für Pathologie und Zytologie – ÜGP
Überregionale Gemeinschaftspraxis Gießen/Limburg/Wetzlar
unter der Leitung von Priv. Doz. Dr. med. Jens Uwe Alles

Gutachter: Prof. Dr. L. Fink

Gutachter: Prof. Dr. S. Gattenlöhner

Tag der Disputation: 05.12.2012

1. Einleitung	1
1.1. Allgemein	1
1.1.1. Definition	1
1.1.2. Epidemiologie	2
1.1.3. Alters- und Geschlechtsverteilung	2
1.2. Anatomie des Kolons und Rektums	3
1.2.1. Allgemein	3
1.2.2. Peritoneal- und Faszienvverhältnisse	3
1.2.3. Gefäßversorgung	4
1.3. Klinische Symptomatologie	5
1.4. Pathogenese	5
1.4.1. Allgemein	5
1.4.2. Molekularbiologische Mechanismen der Krankheitsentstehung	6
1.4.3. Risikofaktoren	7
1.5. Pathologie	8
1.5.1. Makroskopisches Erscheinungsbild	8
1.5.2. Histopathologie	8
1.6. Tumorausbreitung	9
1.6.1. Direkte Ausbreitung	9
1.6.2. Diskontinuierliche Ausbreitung	10
1.6.3. Lymphatische Ausbreitung	10
1.6.4. Hämatogene Ausbreitung	10
1.7. Stadieneinteilung	10
1.8. Diagnostisches Vorgehen	12
1.8.1. Prävention und Früherkennung	13
1.9. Therapie	13
1.9.1. Chirurgie	14
1.9.1.1. <i>Kolonkarzinom</i>	14
1.9.1.2. <i>Rektumkarzinom</i>	16
1.9.1.3. <i>Palliative Chirurgie</i>	17
1.9.2. Perioperative Therapie bei Kolonkarzinomen	17
1.9.3. Perioperative Therapie bei Rektumkarzinomen	17
1.10. Nachsorge	18
1.11. Prognose	18
1.12. HNPCC	19

1.13. Qualitätssicherung	20
1.13.1. Qualität.....	20
1.13.2. Qualitätsanalyse	21
1.13.3. Besonderheiten bei der Qualitätsanalyse der chirurgischen Therapie kolorektaler Karzinome	21
1.13.4. Volume-Outcome-Hypothese	22
1.13.5. Darmzentren nach dem Anforderungskatalog der deutschen Krebsgesellschaft.....	22
1.14. Zielsetzung der Arbeit	23
1.14.1. Qualitätsindikatoren	24
1.14.1.1. Präparatlänge	24
1.14.1.2. Länge des anhängenden Gefäßstiels	24
1.14.1.3. Anzahl der untersuchten Lymphknoten pro Präparat	25
1.14.1.4. Lymphknotenratio	25
1.14.1.5. Residualtumorstatus (R-Klassifikation)	26
1.14.1.6. Anteil der Tumoreröffnungen.....	26
1.14.1.7. Qualität der mesorektalen Exzision (M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation).....	27
1.14.1.8. Tumorabstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand bei Rektumkarzinomen.....	28
1.14.1.9. Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand bei Rektumkarzinomen	29
1.14.1.10. Breite des resezierten Mesokolons	29
1.14.1.11. Dicke des resezierten Mesorektums	30
1.14.1.12. Anteil der durchgeführten HNPCC-Diagnostiken bei Patienten unter 51 Jahren ...	30
1.14.1.13. Anteil der durchgeführten neoadjuvanten Radio-Chemotherpien (bei Rektumkarzinomen T3 oder T4 oder N+).....	30
2. Material und Methode	32
2.1. Datenkollektiv	32
2.2. Datenrecherche	32
2.3. Datenerhebung	33
2.3.1. Allgemeine Daten	33
2.3.2. tumorbezogene, prognoserelevante Größen.....	34
2.3.3. zusätzliche Einflussgrößen	35
2.3.4. Qualitätsindikatoren	35
2.3.5. Risikoerkrankungen	37
2.4. Datenauswertung	37
2.4.1. Gliederung der Daten	37
2.4.2. Einschränkung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Fragestellung	39
2.4.2.1. Längenangaben	39
2.4.2.2. TNM-Klassifikation	40
2.4.2.3. Anzahl der untersuchten Lymphknoten.....	40
2.4.2.4. Lymphknotenratio.....	40
2.4.2.5. Residualtumorstatus (R-Klassifikation)	41
2.4.2.6. Qualität der mesorektalen Exzision (M.E.R.C.U.R.Y-Klassifikation).....	41
2.4.2.7. Tumorabstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand.....	41
2.4.2.8. Minimaler Abstand zum aboralen Resektionsrand.....	41
2.4.2.9. Breite des resezierten Mesokolons	42
2.4.2.10. Dicke des resezierten Mesorekums	42

2.4..2.11. HNPCC-Diagnostik.....	42
2.4.2.12. Neoadjuvante Therapie	42
2.4.2.13. Keine Einschränkung des Kollektivs	42
2.4.3. statistische Auswertung	43
3. Ergebnisse.....	44
3.1. Allgemeine Daten	44
3.1.1. Patientenalter.....	44
3.1.2. Geschlechtsverteilung	45
3.1.3. Tumorlokalisation.....	45
3.2. tumorbezogene, prognoserelevante Größen.....	46
3.2.1. Tiefenpenetration (T-Klassifikation)	46
3.2.1.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur „Tiefenpenetration (T)“.....	46
3.2.1.2. Auswertung der Variablen „Tiefenpenetration (T)“.....	46
3.2.2. Lymphogene Metastasierung (N-Klassifikation)	47
3.2.2.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur „lymphogenen Metastasierung (N)“.....	47
3.2.2.2. Auswertung der Variablen „lymphogene Metastasierung (N)“.....	47
3.2.3. Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation)	48
3.2.3.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur „Lymphgefäßinvasion (L)“.....	48
3.2.3.2. Auswertung der Variablen „Lymphgefäßinvasion (L)“.....	49
3.2.4. Blutgefäßinvasion (V-Klassifikation)	49
3.2.4.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur „Blutgefäßinvasion (V)“.....	49
3.2.4.2. Auswertung der Variable „Blutgefäßinvasion (V)“.....	50
3.2.5. Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Grading)	51
3.2.5.1. Anzahl der fehlenden Angaben zum Differenzierungsgrad der Tumorzellen (G).....	51
3.2.5.2. Auswertung der Variablen „Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Grading)“.....	51
3.2.6. histologischer Tumortyp.....	52
3.2.6.1. Anzahl der fehlenden Angaben zum histologischen Tumortyp.....	52
3.2.6.2. Auswertung der Variable „histologischer Tumortyp“.....	52
3.3. zusätzliche Einflussgrößen.....	53
3.3.1. Formalinfixierung	53
3.4. Qualitätsindikatoren	53
3.4.1. Präparatlänge	53
3.4.1.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur Präparatlänge	54
3.4.1.2. Auswertung der Variablen „Präparatlänge“.....	54
3.4.2. Länge des anhängenden Gefäßstiels.....	55
3.4.2.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur Länge des anhängenden Gefäßstiels	55
3.4.3. Anzahl der untersuchten Lymphknoten	55
3.4.3.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur „Anzahl der untersuchten Lymphknoten“	56
3.4.3.2. Auswertung der Variablen „Anzahl der untersuchten Lymphknoten“ für Patienten ohne neoadjuvante Therapie.....	56
3.4.3.3. Auswertung der Variablen „Anzahl der untersuchten Lymphknoten“ für Patienten mit neoadjuvanter Therapie.....	57
3.4.4. Lymphknotenratio	57
3.4.5. Residualtumorstatus (R-Klassifikation).....	58
3.4.5.1. Anzahl der fehlenden Angaben zum Residualtumorstatus (R).....	59
3.4.5.2. Auswertung der Variablen „Residualtumorstatus (R)“.....	59

3.4.6. Tumoreröffnung	60
3.4.7. Qualität der mesorektalen Exzision (M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation)	60
3.4.7.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation	60
3.4.7.2. Auswertung der Variablen „M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation“	61
3.4.8. Tumorabstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand	61
3.4.8.1. Anzahl der fehlenden Angaben zum zirkumferentiellen Resektionsabstand	62
3.4.8.2. Auswertung der Variablen „Tumorabstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand“	62
3.4.8.3. Anzahl der CRM-positiven Präparate	63
3.4.9. Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand	63
3.4.9.1. Anzahl der fehlenden Angaben zum aboralen Resektionsabstand	64
3.4.9.2. Auswertung der Variablen „Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand“	64
3.4.10. Breite des resezierten Mesokolons	65
3.4.10.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur Breite des resezierten Mesokolons	66
3.4.10.2. Auswertung der Variable „Breite des resezierten Mesokolons“	66
3.4.11. Dicke des resezierten Mesorektums	67
3.4.11.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur Dicke des resezierten Mesorektums	67
3.4.11.2. Auswertung der Variablen „Dicke des resezierten Mesorektums“	68
3.4.12. HNPCC-Diagnostik	69
3.4.12.1 HNPCC	69
3.4.13. Neoadjuvante Therapie	70
3.5. Risikoerkrankungen	70
3.5.1. Familiäre adenomatöse Polyposis- Syndrom (FAP)	70
3.5.2. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)	71
3.6. Vollständigkeit der pathologischen Befundung (Zusammenfassung)	72
4. Diskussion	74
4.1. Allgemeine Daten	74
4.1.1. Patientenalter	74
4.1.2. Geschlechtsverteilung	74
4.1.3. Tumorlokalisierung	74
4.2. tumorbezogene prognoserelevante Größen	75
4.2.1. Tiefenpenetration (T-Klassifikation)	75
4.2.2. Lymphogene Metastasierung (N-Klassifikation)	76
4.2.3. Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation)	76
4.2.4. Blutgefäßinvasion (V-Klassifikation)	77
4.2.5. Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Grading)	77
4.2.6. Histologischer Tumortyp	77
4.3. zusätzliche Einflußgrößen	78
4.3.1. Formalinfixierung	78
4.4. Qualitätsindikatoren	79
4.4.1. Präparatlänge	79
4.4.2. Anzahl der untersuchten Lymphknoten	80

4.4.3. Lymphknotenratio	83
4.4.4. Residualtumorstatus (R-Klassifikation).....	84
4.4.5. Tumoreröffnung	84
4.4.6. Qualität der mesorektalen Exzision (M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation)	86
4.4.7. Tumorabstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand	87
4.4.8. Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand.....	88
4.4.9. Breite des resezierten Mesokolons	88
4.4.10. Dicke des resezierten Mesorektums	89
4.4.11. HNPCC-Diagnostik	89
4.4.12. Neoadjuvante Therapie	90
4.5. Risikoerkrankungen.....	92
4.5.1. Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	92
4.5.2. chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)	92
4.6. Vollständigkeit der pathologischen Befundung.....	93
4.7 Zusammenfassende Diskussion.....	93
5. Zusammenfassung	100
6 Abkürzungsverzeichnis.....	102
7. Literaturverzeichnis	103
8. Anhang.....	113
8.1 Amsterdam-Kriterien	113
8.2 Bethesda-Kriterien	113
8.3 Dokumentationsbogen kolorektales Karzinom der pathologischen Gemeinschaftspraxis.....	114
9. Ehrenwörtliche Erklärung.....	116
10. Danksagung	117

1. Einleitung

1.1. Allgemein

1.1.1. Definition

Unter dem Begriff „kolorektales Karzinom“ werden bösartige, tumoröse Neubildungen des Kolons oder des Rektums zusammengefasst. Sowohl Kolon als auch Rektumkarzinome sind in ihrer Erscheinungsform und in der Art ihrer Entstehung weitgehend identisch. Eindeutige Unterschiede ergeben sich jedoch aus den ungleichen anatomischen Gegebenheiten in Rektum und Kolon, welche sich vor allem in einer unterschiedlichen Form der Tumorausbreitung bei beiden Karzinomen zeigen. Während Tumoren des Kolons vor allem eine lymphogene Metastasierung sowie Leber-, Lungen- und Skelettmetastasen zeigen, steht beim Rektumkarzinom die lokoregionäre Ausbreitung mit Infiltration benachbarter Strukturen im Vordergrund [97]. Dies hat nicht nur Einfluss auf die Symptomatologie, die sich bei beiden Tumoren deutlich unterscheiden kann, sondern spielt darüber hinaus eine wichtige Rolle im Hinblick auf das therapeutische Vorgehen. Laut der „international union against cancer“ (UICC) liegt ein Rektumkarzinom vor, wenn der makroskopisch erkennbare, distale Tumorrand bei starrer Rektoskopie 16 cm oder weniger von der Linea anocutanea entfernt ist. Alle anderen Tumore des Dickdarms werden als Kolonkarzinome bezeichnet [107].

Es wird zwischen sporadisch auftretenden und hereditären Formen kolorektaler Karzinome unterschieden. Sporadische Karzinome, die ohne ein erkennbares familiäres Muster in der Gesamtheit der Bevölkerung auftreten bilden mit einem Anteil von ca. 85% die weitaus größere Gruppe. Für ihre Entstehung wird vor allem der Einfluss exogener, kanzerogener Faktoren verantwortlich gemacht.

Hereditäre Karzinome kommen familiär gehäuft, hauptsächlich in Form bestimmter Syndrome vor und machen etwa 10% der kolorektalen Karzinome aus. Ihnen liegt eine Mutation der Keimbahn zugrunde, welche die Anfälligkeit gegenüber exogenen Faktoren erheblich steigert. Man unterscheidet unter anderem:

- Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)
- Gardner-Syndrom
- Turcot-Syndrom
- Peutz-Jeghers-Syndrom

- Familiäre juvenile Polyposis
- Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Krebsyndrom (HNPCC, Lynch-Syndrom)

1.1.2 Epidemiologie

Weltweit stellen Karzinome des Kolons und des Rektums nach den Lungentumoren die zweithäufigste Krebstodesursache dar.

Dabei ergeben sich jedoch große geographische Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit. Während die Inzidenzrate für kolorektale Karzinome in den westlichen Industrienationen ca. 51,72 pro 100000 Einwohner beträgt, liegt sie in den Entwicklungsländern mit 7,29 pro 100000 Einwohner deutlich niedriger. Ähnlich verhält es sich mit der Mortalitätsrate, die bei 26,34 pro 100000 in den Industrienationen und 4,34 pro 100000 in den Entwicklungsländern liegt [107].

Deutschland liegt derzeit mit einer Zahl von 90,0 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner für Männer und 77,1 pro 100000 für Frauen an einem der Spitzenplätze im weltweiten Vergleich [85].

Laut den aktuellen Veröffentlichungen der „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland“ (GEKID) konnte in Deutschland seit 1980 ein stetiger Anstieg der Erkrankungshäufigkeit festgestellt werden. Seit 1995 scheint sich dieses Wachstum jedoch zu minimieren und die Inzidenzrate nähert sich einem konstanten Wert an.

Die Mortalität konnte im überwachten Zeitraum von 1980 bis 2004 kontinuierlich gesenkt werden [84].

1.1.3. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das kolorektale Karzinom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. 90% aller Patienten sind 50 Jahre oder älter. Laut der „GEKID“ erkranken Männer im Mittel mit 69, Frauen mit 75 Jahren [84]. Beim Rektumkarzinom besteht für Männer ein etwa 1,5-mal höheres Erkrankungsrisiko als für Frauen. Das Risiko an einem Kolonkarzinom zu erkranken ist für Männer und Frauen etwa gleich groß [97].

1.2. Anatomie des Kolons und Rektums

1.2.1. Allgemein

Das Kolon (Dickdarm) schließt sich im Verdauungskanal dem Dünndarm direkt an. Es ist unterteilt in 5 Abschnitte.

- das Zäkum mit anhängender Appendix vermiformis
- das Kolon ascendens
- das Kolon transversum
- das Kolon descendens
- das Kolon sigmoideum

Die Einmündung des terminalen Ileums in das Kolon stellt den Übergang des Zäkums in das Kolon ascendens dar. Daran anschließend befindet sich das Kolon transversum. Es wird rechts von der Flexura coli dextra und links von der Flexura coli sinistra begrenzt. Der letzte Abschnitt des Kolons ist das Kolon sigmoideum, welches im kleinen Becken in das Rektum (Enddarm) übergeht. Diese Grenze zwischen Kolon und Rektum befindet sich auf Höhe des Promontoriums etwa 16 cm oral der Anokutanlinie und ist gekennzeichnet durch einen Übergang der Tännien in die zirkuläre Muskelschicht des Rektums. Das Rektum endet mit dem Übergang in den Analkanal.

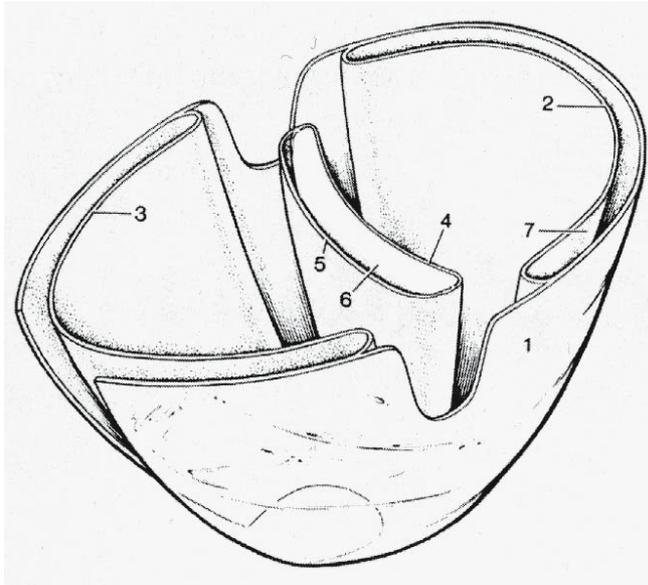
1.2.2. Peritoneal- und Faszienverhältnisse

Nur das Kolon transversum und das Kolon sigmoideum liegen vollständig intraperitoneal, besitzen also ein beidseitig mit Peritoneum überzogenes Mesenterium. Zäkum, Kolon ascendens und descendes sowie beide Flexuren sind nach dorsal auf dem Retroperitoneum fixiert und weisen lediglich partiell einen peritonealen Überzug auf. Das obere Drittel des Rektums liegt ebenfalls intraperitoneal wohingegen das mittlere und das untere Rektumdrittel vollständig im kleinen Becken liegen und keinen Bezug mehr zur freien Bauchhöhle haben. Diese distalen Rektumabschnitte sind zirkulär vom Mesorektum, einem blut- und lymphgefäßführenden Fettkörper umgeben. Im untersten Rektumviertel findet sich kein Mesorektum mehr.

Von besonderer Bedeutung für die chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms sind die Faszienverhältnisse im kleinen Becken. (siehe Abb. 1) Das Mesorektum wird nach außen von einer feinen Bindegewebsschicht, der viszeralen Rektalfaszie (Fascia propria recti, Waldeyer-Faszie) bedeckt. Diese kann in ein ventrales und ein dorsales Blatt unterteilt werden. Sie bildet gleichzeitig die innere Begrenzung des retro- bzw. prärektalen Raums,

welcher die Präparationsschicht bei der operativen Mobilisierung des Rektums darstellt. Nach dorsal, zum Becken hin wird dieses Spatium prä-sacrale von der parietalen pelvinen Faszie (Fascia diaphragmatica pelvis superior) begrenzt. Dorsal dieser Faszie verlaufen die Gefäße und vegetativen Nerven des kleinen Beckens. Nach ventral wird das Spatium prä-rectale durch die sogenannte Denonvillier-Faszie abgegrenzt [97].

Abbildung 1: Grenzlamellen im kleinen Becken [98]



1. Fascia diaphragmatis pelvis superior
2. posteriore Fascia propria recti, Waldeyer-Faszie
3. vordere Grenzlamelle des Urogenitalsystems
4. anteriore Fascia propria recti
5. Denonvillier-Faszie
6. Spatium praerectale
7. Spatium praesacrale

1.2.3. Gefäßversorgung

Abgesehen von einigen individuellen Ausnahmen, erfolgt die Gefäßversorgung nach einem bestimmten Muster.

Das rechtsseitige Kolon und das Kolon transversum werden durch Äste der A. mesenterica superior arteriell versorgt. Die A. ileocolica führt arterielles Blut zu terminalem Ileum und Zäkum. Die A. colica dextra versorgt das Kolon ascendens und die A. colica media das Kolon transversum.

Das linksseitige Kolon sowie das proximale Rektum beziehen ihr Blut via A. colica sinistra und A. rectalis superior aus der A. mesenterica inferior.

Der venöse Abfluss entspricht im Wesentlichen der arteriellen Blutversorgung. Über die V. mesenterica superior und inferior gelangt das venöse Blut des Kolons in die V. portae. Der venöse Abfluss des distalen Rektums erfolgt über die Vv. rectales mediae in die V. cava.

Entlang der Arterien verläuft der lymphatische Abfluss. Im Kolon werden vier Lymphknotenstationen unterschieden:

- Epikolische Lymphknoten (der Kolonwand anliegend)
- parakolische Lymphknoten (im Bereich der Marginalarterie)
- intermediäre Lymphknoten (entlang der großen Äste der Kolonarterien)
- zentrale Lymphknoten (im Abgangsbereich der A. mesenterica superior und inferior)

1.3. Klinische Symptomatologie

Das symptomatische Erscheinungsbild eines kolorektalen Karzinoms ist maßgeblich von seiner Lokalisation und seiner räumlichen Ausdehnung abhängig. Typisch ist ein langsamer, schleichender Beginn der Symptome. Sie können sich vor allem bei fortgeschrittenem Tumorwachstum mit Lokalisation im linken Kolon oder Rektum durch paradoxe Diarrhöen, Blut- und Schleimbeimengungen sowie durch bleistiftdünne Stühle äußern. Perianaler Blutabgang ist das häufigste und oft erste Symptom eines Rektumkarzinoms. Ein perianaler Blutabgang kann vor allem bei weiter proximal lokalisierten Kolontumoren (Kolon ascendens) lange unentdeckt bleiben und sich lediglich durch eine mikrozytäre, hypochrome Anämie als Folge des chronischen Blutverlusts äußern.

1.4. Pathogenese

1.4.1. Allgemein

Das Ursprungsgewebe kolorektaler Karzinome sind die Epithelzellschichten der Darmschleimhaut. Karzinomzellen weisen gegenüber ihren gesunden Vorläuferzellen spezifische Mutationen ihrer DNA auf, welche sie zu einem invasiven und gesteigerten Wachstum befähigen und gleichzeitig die Differenzierung zu ihrem Ursprungsgewebe unterbinden. Meist ist ein Zusammentreffen mehrerer Mutationen und ein dementsprechend langer Zeitraum nötig um aus einer normalen Mukosazelle eine Karzinomzelle entstehen zu lassen. Zwischen dem ersten Auftreten einer Schleimhautveränderung und dem Auftreten einer karzinomatös entarteten Zelle kann ein Zeitraum von 10- 20 Jahren liegen [97].

1.4.2. Molekularbiologische Mechanismen der Krankheitsentstehung

Auf molekularer Ebene geht man von zwei unterschiedlichen Mechanismen der Krankheitsentstehung aus.

Die überwiegende Mehrzahl der Karzinome entwickelt sich langsam und schrittweise über mehrere Vorläuferstufen. Korrelat dieser Vorläuferstufen sind die intraepithelialen Neoplasien (Dickdarmadenome). Dies sind Zellproliferationen des Mukosaepithels, welche eine geringere Differenzierung und eine veränderte Wachstumsstruktur gegenüber den normalen Mukosazellen aufweisen. Sie zeigen allerdings kein invasives Wachstum und besitzen sonst nicht die Fähigkeit zur Metastasierung. In der Regel zeigen Adenome ein exophytisches Wachstum und können anhand ihrer Drüsenstruktur in tubuläre, villöse oder tubulovillöse Adenome unterteilt werden.

Fearon und Vogelstein postulierten 1990 das Modell der „Adenom-Karzinom-Sequenz“ für sporadische Karzinome. Sie konnten zeigen, dass die verschiedenen Entwicklungsstadien der Adenome mit der Summation bestimmter Veränderungen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen korrelieren [22]. Ein Schlüsselmechanismus dieses Entstehungswegs ist die Mutation des *apc* (adenomatöse Polyposis coli)-Gens, einem Tumorsuppressorgen auf dem langen Arm des Chromosom 5. Etwa 35- 80% der sporadischen kolorektalen Karzinome und 29- 63% der sporadischen Adenome weisen diese Mutation auf. Bei der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) liegt eine dominant-vererbte Keimbahnmutation des *apc*-Gens vor. Auch das Gardner-Syndrom ist ein Krankheitsbild, dem eine Mutation des *apc*-Gens zugrunde liegt. Andere an diesem Weg der Karzinomentstehung beteiligte Gene sind das *mcc* (mutated in colorectal cancer)-, das *DCC* (deleted in colorectal cancer)-, das *p53*-, das *nm32*- und das *k-ras*-Gen [21, 111].

Darüber hinaus entsteht ein geringerer Anteil der Karzinome „de novo“, ohne die Zwischenstufe einer intraepithelialen Neoplasie. Aus molekularbiologischer Sicht werden hierfür Mutationen der Mismatch-repair-Gene verantwortlich gemacht. Durch diese Mutationen werden zelleigene Reparaturmechanismen außer Kraft gesetzt. In den Tumorzellen lässt sich dann eine sogenannte Mikrosatelliteninstabilität (MSI) nachweisen. Mikrosatelliten sind repetetive Di-, Tri- oder Tetranukleotidsequenzen, die über das gesamte Genom verteilt vorkommen und charakteristisch häufige, jedoch individuell unterschiedliche Motivwiederholungen aufweisen. Durch einen Fehler beim Korrekturlesen ergeben sich dann Unterschiede in der Sequenzlänge zwischen Tumorgewebe und normalem Gewebe. Diese Erkenntnis wird vor allem für diagnostische

Zwecke genutzt. Mutationen in den Mismatch-repair-Genen gelten als Ursache der HNPCC-Erkrankung, kommen aber auch in 10- 15% der sporadischen Karzinome vor [74].

1.4.3. Risikofaktoren

Bei der Entstehung kolorektaler Karzinome scheint zudem ein Zusammenhang mit verschiedenen umweltbedingten Risikofaktoren vorzuliegen. Einen wichtigen Hinweis für diesen Zusammenhang gaben die Ergebnisse zahlreicher Migrationsstudien [36, 61, 68, 114]. Hier zeigte sich, dass Migranten eines Landes mit niedriger Inzidenzrate für kolorektale Karzinome nach mehrjährigem Aufenthalt in einem Land mit höherer Inzidenzrate die gleiche Erkrankungshäufigkeit zeigten, wie die Einheimischen des Zuwanderungslandes.

- Ernährung
Die Ernährungsgewohnheiten werden als einer der Haupteinflussfaktoren auf die Karzinogenese in Kolon und Rektum gehandelt. Klinische Studien konnten belegen, dass ein erhöhtes Karzinomrisiko mit der täglichen Zufuhr von rotem oder verarbeitetem Fleisch einhergeht. [27, 29] Auch eine vermehrte Aufnahme von Alkohol lässt das Erkrankungsrisiko ansteigen [1]. Dagegen scheint sich eine ballaststoffreiche Ernährung mit ausreichend Obst und Gemüse [9, 77, 104] sowie eine ausreichende Zufuhr von Folsäure [58] und Kalzium [118] protektiv auszuwirken.
- Rauchen
Rauchen gilt als gesicherter Faktor, der sowohl das Risiko für Adenome als auch für Karzinome deutlich erhöht [82, 102, 103].
- Körpergewicht und körperliche Aktivität
In Querschnittsuntersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass bei Menschen mit einem höheren Grad an körperlicher Aktivität eine geringere Anzahl an Adenomen nachzuweisen ist [65, 30, 110]. Menschen mit einem höheren BMI hingegen weisen auch eine höhere Anzahl an Adenomen und damit ein gesteigertes Krebsrisiko auf [30].

- **Medikamente**
Bei regelmäßiger Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika sowie Östrogen-/Progesteron-Präparaten konnte eine präventive Wirkung bezüglich kolorektaler Karzinome nachgewiesen werden [14, 80]. Allerdings eignen sich diese Medikamente angesichts des bestehenden Nebenwirkungsprofils nicht zur generellen Chemoprophylaxe.
- **Chronisch entzündliche Darmerkrankungen**
Unabhängig von den oben genannten Risikofaktoren geht auch die Colitis ulcerosa mit einem erhöhten Auftreten kolorektaler Karzinome einher. Im Vergleich zur übrigen Bevölkerung haben Patienten mit einer Colitis ulcerosa ein 2- bis 8fach erhöhtes Risiko ein Kolonkarzinom zu entwickeln. Dabei weisen kolitis-assoziierte Karzinome einige Besonderheiten auf: Sie sind in ihrer Häufigkeit homogen über den gesamten Dickdarm verteilt, wachsen selten polypoid oder exophytisch und neigen zu einem multizentrischen Wachstum [97].
Auch der Morbus-Crohn geht mit einem gesteigerten Karzinomrisiko einher [2, 8, 92]. Seine Bedeutung ist jedoch im Vergleich zur Colitis ulcerosa deutlich geringer einzuschätzen.

1.5. Pathologie

1.5.1. Makroskopisches Erscheinungsbild

Die Karzinome des Dickdarms lassen sich makroskopisch in vier verschiedene Wachstumsformen einteilen:

- ulcerierendes Karzinom
- polypoides Karzinom
- ringförmig, stenosierendes Karzinom
- diffus infiltrierendes Karzinom

1.5.2. Histopathologie

In 85- 90% der Fälle handelt es sich histologisch um Adenokarzinome. Werden mehr als 50% der Schnittfläche von Schleim eingenommen spricht man von muzinösen Adenokarzinomen. Sie machen ungefähr 5 – 10% der Karzinome aus und gehen mit einer

schlechteren Prognose einher. Siegelringzellkarzinome weisen in mehr als 50% der Tumorzellen eine intrazytoplasmatische Schleimbildung auf. Sie sind genau wie Plattenepithelkarzinome, Adenosquamatöse Karzinome, kleinzellige Karzinome und undifferenzierte Karzinome sehr selten (<1%).

Zusätzlich lässt sich der Differenzierungsgrad des Tumors bestimmen. Das histologische Grading laut UICC ermöglicht die Unterscheidung zwischen vier Differenzierungsgraden. Zunehmend wird jedoch ein zweistufiges Modell mit einer Unterteilung in „low grade“ und „high grade“ Karzinome verwendet, welches weniger untersucherabhängige Schwankungen aufweist [6, 107].

Tabelle 1: Differenzierungsgrade der Tumorzellen (histologisches Grading) lt. UICC [107]

Kürzel	Beschreibung der Tumorzellen	neuere, zweistufige Klassifikation
G1	Gut differenziert	„low grade“
G2	Mäßig differenziert	
G3	Schlecht differenziert	„high grade“
G4	undifferenziert	

Bei T1-Karzinomen wird zusätzlich eine Unterteilung in „low risk“ (G1-G2 und L0) und „high risk“ (G3-G4 oder L1) –Karzinome vorgenommen. Es konnte gezeigt werden, dass bei „high risk“-Karzinomen im Vergleich zu „low-risk“-Karzinomen die Zahl der regionalen Lymphknotenmetastasen signifikant höher ist [59]. Nach endoskopischer Tumorentfernung oder Biopsie dient diese Einteilung der Abschätzung des Risikos einer eventuell vorliegenden regionalen Lymphknotenmetastasierung und beeinflusst damit maßgeblich das weitere therapeutische Vorgehen [6].

1.6. Tumorausbreitung

1.6.1. Direkte Ausbreitung

Die direkte Tumorausbreitung ist initial auf die Darmwand beschränkt und zeigt aufgrund der ringförmig verlaufenden intramuralen Lymphwege eine radiäre Wachstumstendenz. Mit Fortschreiten der Erkrankung breitet sich der Tumor dann zunehmend auch auf intraluminalem oder transluminalem Weg aus. Aufgrund der beschränkten Platzverhältnisse im kleinen Becken und der engen Beziehung des Rektums zu seinen Nachbarstrukturen spielt die direkte Ausbreitung beim Rektumkarzinom eine größere Rolle als beim Kolonkarzinom.

1.6.2. Diskontinuierliche Ausbreitung

Innerhalb von Lymphbahnen, kleinen Venen oder Perineuralräumen entwickeln sich in der Umgebung des Primärtumors mikroskopisch kleine Tumorknoten, sogenannte „Satelliten“. Ihre häufigste Lokalisation bei Rektumkarzinomen ist das Mesorektum auf Höhe des tumortragenden Darmabschnitts. Allerdings können extramurale Satelliten auch bis zu 4 cm unterhalb des Tumorrandes nachgewiesen werden [37, 63, 95].

1.6.3. Lymphatische Ausbreitung

Die lymphatische Metastasierung folgt dem Verlauf der Lymphbahnen entlang der Arterien. Das bedeutet beim Kolonkarzinom eine zentripetale Ausbreitung von den parakolischen zu den zentralen paraaortalen Lymphknoten, beim Rektumkarzinom vor allem eine Ausbreitung nach kranial entlang der A. rectalis superior bzw. der A. mesenterica inferior. Eine lymphogene Aussaat nach distal ist beim Rektumkarzinom nur in 6 -8% der Fälle zu beobachten [97].

1.6.4. Hämatogene Ausbreitung

Durch Zugang zum Blutsystem können sich Tumoren auch auf hämatogenem Weg ausbreiten. Bei kolorektalen Karzinomen kommt es hierdurch vor allem zu Fernmetastasen in der Leber. Seltener finden sich Metastasen in Lunge, Knochen und Gehirn. Die Inzidenz der Fernmetastasen korreliert mit der Penetrationstiefe und dem Differenzierungsgrad des Primärtumors.

1.7 Stadieneinteilung

Nicht nur für die individuelle Prognoseabschätzung und Therapieplanung, sondern auch für statistische Erhebungen im Rahmen der Qualitätssicherung ist eine standardisierte Stadieneinteilung der Tumorerkrankung von großer Bedeutung.

Die TNM- Klassifikation der UICC gilt seit einiger Zeit als Standardklassifikation. Anhand der Tiefenpenetration (T), der lymphogenen Metastasierung (L) und der Fernmetastasierung (M) wird die Tumorerkrankung einem von fünf Stadien zugeteilt (siehe Tab. 5).

Die Stadieneinteilung kann zum einen klinisch, prätherapeutisch mittels geeigneter Untersuchungsmethoden wie Sonographie, Endosonographie, Computertomographie

oder MRT oder auch postoperativ durch die pathologische Untersuchung des Operationspräparats nach Tumorresektion vorgenommen werden. Ein klinisch festgestelltes Tumorstadium wird durch das Präfix „c“, ein pathologisches durch das Präfix „p“ gekennzeichnet.

Wurde eine neoadjuvante Therapie durchgeführt, wird dies durch das Präfix „y“ dokumentiert [107].

Tabelle 2: Tiefenpenetration lt. UICC [107]

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

Tabelle 3: Lymphogene Metastasierung lt. UICC [107]

Kürzel	Beschreibung
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1–3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten.

Zur Ermittlung des N-Stadiums ist die histologische Untersuchung von mindestens 12 regionären Lymphknoten notwendig. Werden weniger Lymphknoten untersucht erhöht sich damit die Wahrscheinlichkeit mögliche Lymphknotenmetastasen zu übersehen und damit den N-Status zu niedrig anzugeben [6, 92].

Tabelle 4: Fernmetastasierung lt. UICC [107]

Kürzel	Beschreibung
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 5: Stadieneinteilung nach UICC [107]

Stadium	Tiefenpenetration	Lymphogene Metastasierung	Fernmetastasierung
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1	M0
IIIB	T3, T4	N1	M0
IIIC	Jedes T	N2	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Zusätzlich wird eine etwaige Tumorzellinvasion von Blutgefäßen oder Lymphgefäßen dokumentiert. Sie fließt allerdings nicht in die Stadieneinteilung mit ein.

Tabelle 6: Lymphgefäßinvasion lt. UICC [107]

Kürzel	Beschreibung
Lx	Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	mikroskopische Lymphgefäßinvasion

Tabelle 7: Blutgefäßinvasion lt. UICC [107]

Kürzel	Beschreibung
Vx	Blutgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
V0	Keine Blutgefäßinvasion
V1	Mikroskopische Blutgefäßinvasion
V2	Makroskopische Blutgefäßinvasion

1.8. Diagnostisches Vorgehen

Das wichtigste Instrument in der Diagnostik kolorektaler Karzinome ist die endoskopische Koloskopie. Sie ermöglicht die visuelle Darstellung des kompletten Dickdarms und Enddarms und bietet zusätzlich die Möglichkeit der direkten Intervention mittels Polypenexstirpation und Biopsieentnahme karzinomverdächtiger Strukturen. Die endgültige Diagnose „kolorektales Karzinom“ wird durch die histologische Untersuchung des Pathologen gestellt. Seine Beurteilung liefert wichtige Informationen über Art und

Differenzierungsgrad der Tumorzellen, welche nicht zuletzt ausschlaggebend für die Wahl der weiteren Therapie sind.

Obligatorisch werden zur Stadieneinteilung und zur Vorbereitung einer Operation eine Abdomensonographie, eine Röntgenuntersuchung des Thorax und die Bestimmung des präoperativen CEA-Wertes durchgeführt [97].

Bei Rektumkarzinomen hängt die Indikationsstellung zu einer neoadjuvanten Therapie von zwei Größen ab. Zum einen vom Ausmaß der Tiefenpenetration und zum anderen vom Tumorstatus der regionalen Lymphknoten. Um diese Größen zu bestimmen, ist eine Magnet-Resonanz-Tomographie oder eine Endosonographie notwendig.

1.8.1. Prävention und Früherkennung

Das Langzeitüberleben nach einem kolorektalen Karzinom hängt wesentlich vom Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ab. Die 5-Jahre-Überlebensrate im UICC-Stadium I und II liegt bei 90- 100%. Diese Tatsache und die relativ hohe Inzidenzrate der Erkrankung machen ein allgemeines Screeningprogramm zur Aufdeckung möglichst früher, noch präsymptomatischer Tumorstadien (wie z. B. Adenomen) sinnvoll.

Die S3-Leitlinien „Kolorektales Karzinom“ sind eine Leitlinienzusammenstellung zu Diagnostik und Therapie kolorektaler Karzinome, ermittelt in einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz verschiedener Arbeitsgruppen in Zusammenarbeit u.a. mit der deutschen Krebsgesellschaft [92].

Sie empfehlen die Teilnahme an einem Vorsorgeprogramm zur Prävention kolorektaler Karzinome für jeden Menschen ab dem 50sten Lebensjahr. Standardverfahren hierbei ist die Durchführung einer kompletten endoskopischen Koloskopie, die bei unauffälligem Befund nach 10 Jahren wiederholt werden sollte. Bei Patienten, die eine Koloskopie ablehnen, sollte jährlich eine Testung auf okkultes Blut im Stuhl anhand eines FOBT-Tests durchgeführt werden [92].

1.9. Therapie

Im Mittelpunkt des Therapiekonzepts beim kolorektalen Karzinom steht die Tumorchirurgie. Sie wird im Großteil der Fälle in kurativer Absicht durchgeführt. Allerdings profitieren die Patienten auch bei Vorliegen einer palliativen Situation von einer chirurgischen Intervention.

Ergänzt wird der chirurgische Therapieansatz zunehmend durch eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie; beim Rektumkarzinom auch in Kombination mit einer Radiotherapie.

1.9.1. Chirurgie

Die Tumorchirurgie mit kurativer Intention hat als Ziel die komplette Tumorentfernung mitsamt seines regionalen Lymphabflussgebiets.

Lediglich pT1-Karzinome mit einem Durchmesser <3cm, guter oder mäßiger Differenzierung ohne Lymphgefäßinvasion (low-risk-Karzinome) können endoskopisch oder durch ein lokales Operationsverfahren (z.B. Vollwandresektion) entfernt werden [54, 59].

Um eine örtliche Tumorzellaussaat zu vermeiden wird nach der „non-touch-isolation-Technik“ operiert, was bedeutet, dass der Tumor nach initialer Exploration möglichst wenig mobilisiert und ein direkter Kontakt vermieden wird. Ein deutlicher Vorteil konnte für Kolonkarzinome gezeigt werden [115].

Bei Adhärenz des Tumors an ein Nachbarorgan sollte dieses en-bloc mitentfernt werden (Multiviszzerale Resektion).

1.9.1.1. Kolonkarzinom

Da im Kolon der Lymphabfluss entlang der versorgenden Arterien verläuft, orientiert man sich bei der Resektion von Kolonkarzinomen am Verlauf der Arterien, die den tumortragenden Abschnitt versorgen. Liegt der Primärtumor zwischen den Versorgungsgebieten zweier zentraler Blutgefäße werden beide mit entfernt. Um eine vollständige Entfernung des Lymphabflussgebietes sicher zu stellen sollte eine möglichst zentrale Ligatur und Durchtrennung der versorgenden Gefäße angestrebt werden.

- Tumoren des Zäkum und des Kolon ascendens
Regeloperation ist die Hemikolektomie rechts mit radikulärer Durchtrennung der A. colica dextra und der A. ileocolica. Hierbei wird neben dem rechten Hemikolon und dem entsprechenden Lymphabflussgebiet auch ein mindesetens 10 cm messender Teil des terminalen Ileums und ein Teil des Omentum majus mitreseziert [92].

- Tumoren der rechten Flexur und des proximalen Kolon transversum
Hier wird eine erweiterte Hemikolektomie rechts durchgeführt. Zusätzlich zu der oben beschriebenen einfachen Hemikolektomie rechts wird hier zusätzlich die A. colica media zentral unterbunden. Die distale Resektionslinie befindet sich somit weiter distal nahe der linken Flexur. Die Resektion des großen Netzes erfolgt korrespondierend zur Lage des Karzinoms. Zusätzlich werden bei Karzinomen der rechten Flexur die Lymphknoten oberhalb des Pankreaskopfes entfernt.
- Tumoren der mittleren Drittels des Kolon transversum
Bei der Transversumresektion wird die A. colica media zentral ligiert. Auch hier erfolgt eine Mitentfernung eines Teils des Omentum majus. Ebenfalls kann bei dieser Tumorlokalisation eine erweiterte Hemikolektomie rechts erfolgen.
- Tumoren der linken Flexur und des distalen Kolon transversum
Die Operation der Wahl ist die erweiterte Hemikolektomie links mit Entfernung der Lymphabflussgebiete der A. colica media und der A. mesenterica inferior. Gleichwertig ist eine abgangsnahe Ligatur der A. colica sinistra unter Erhalt des Stammes der A. mesenterica inferior, wodurch das distale Sigma erhalten bleibt.
- Tumoren des Kolon descendes und des proximalen Sigmas
Hier wird eine Hemikolektomie links mit Ligatur und Durchtrennung der A. mesenterica inferior durchgeführt. Die Resektionslinien der Darmwand liegen oral der linken Flexur und innerhalb des oberen Rektumdrittels.
- Tumoren des mittleren und distalen Kolon sigmoideum
Regeloperation ist die radikale Sigmaresektion. Die A. mesenterica inferior wird hierbei zentral oder distal des Abgangs der A. colica sinistra durchtrennt. Die Resektionsebenen der Darmwand befinden sich im Kolon descendens und im oberen Rektumdrittel.

1.9.1.2. Rektumkarzinom

Im Rektum werden die Grenzen des regionalen Lymphabflussgebietes durch die pelvinen Faszien innerhalb des kleinen Beckens definiert. Eine entsprechende Entfernung dieses Abflussgebietes wird durch die totale oder partielle mesorektale Exzision sichergestellt. Die folgenden Operationsverfahren kommen in Abhängigkeit der Tumorlokalisation, der Tiefeninfiltration und der Sphinkterfunktion zum Einsatz.

- (tiefe) anteriore Rektumresektion
- abdomino-perineale Rektumexstirpation
- intersphinktäre Rektumresektion

Eine kontinenzershaltende anteriore Rektumresektion ist, soweit unter Einhaltung des notwendigen Sicherheitsabstandes von 2 cm zwischen Tumor und distaler Resektionslinie durchführbar, zu bevorzugen. Kann ein ausreichender Abstand nicht eingehalten werden, wird eine abdomino-perineale Rektumextirpation mit anschließender Anlage eines endständigen Kolostomas durchgeführt.

Die intersphinktäre Rektumresektion kann bei Tumoren des distalen Drittels eine Alternative zur Exstirpation darstellen, sofern ein ausreichender Resektionsabstand eingehalten werden kann und sich keine Infiltration der puborektalen Schlinge zeigt. Allerdings setzt diese Technik eine besondere Erfahrung des Operateurs voraus.

Mesorektale Exzision

Bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels wird zur Entfernung des regionalen Lymphabflussgebietes eine totale mesorektale Exzision (TME) durchgeführt. Dies beinhaltet die komplette Resektion des Mesorektums durch scharfe Dissektion entlang anatomischer Strukturen zwischen der Fascia pelvis visceralis und parietalis [37, 39, 97]. Tumoren des oberen Rektumdrittels erfordern nur die Resektion eines proximalen Anteils des Mesorektums (partielle mesorektale Exzision, PME). Der distale Schnitttrand sollte hierbei mindestens 5 cm distal des distalen Tumorrandes liegen um auch eventuell vorliegende Satelliten oder befallene Lymphknoten in diesem Bereich zu entfernen. Außerdem ist darauf zu achten, dass der Absetzungsrand des Mesorektums senkrecht zur Darmwand verläuft und nicht mit Fortschreiten der Resektion eine konische Form von außen oben nach innen unten annimmt. (Vermeidung des sog. Coning) [37, 39].

1.9.1.3. Palliative Chirurgie

Auch bei nachgewiesenen, nicht resektablen Fernmetastasen ist eine Resektion des Primärtumors anzustreben um Kontinenz und Funktion möglichst lange zu erhalten. Ebenso kann ein chirurgischer Eingriff (z. B. eine Umgehungsanastomose) bei nicht resektablem Primärtumor, die Symptomatik deutlich verbessern und das Leben verlängern.

1.9.2. Perioperative Therapie bei Kolonkarzinomen

Bei Kolonkarzinomen besteht neben der chirurgischen Therapie ebenfalls die Möglichkeit einer adjuvanten Chemotherapie im Anschluss an eine Operation.

Dies setzt jedoch in jedem Fall eine R0-Resektion des Primärtumors voraus.

Für Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im UICC-Stadium I ist eine adjuvante Therapie nicht indiziert. Für Patienten mit Tumorstadium III konnte jedoch in zahlreichen randomisierten Studien ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie nachgewiesen werden [25, 74]. Das UICC-Stadium II stellt einen Übergangsbereich dar, bei dem nach derzeitigem Kenntnisstand eine adjuvante Therapie durchgeführt werden kann, jedoch keine allgemeine Indikation besteht. Eine Therapie ist insbesondere bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren wie einer ausgeprägten Tiefeninfiltration (T4), einer Tumorverletzung, bei durchgeführter Notfalloperation oder einer zu geringen Anzahl untersuchter Lymphknoten in Erwägung zu ziehen.

Die Therapie erfolgt anhand des FOLFOX-Schemas, welches aus einer Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin besteht. Bei Kontraindikationen gegen dieses Regime kann eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen durchgeführt werden [92].

1.9.3. Perioperative Therapie bei Rektumkarzinomen

Bei Karzinomen der unteren beiden Rektumdrittel kann zusätzlich zur chirurgischen Therapie ebenfalls eine Chemotherapie aber auch eine Bestrahlung angewendet werden. Etabliert hat sich eine kombinierte Radio-Chemotherapie, welche im Vorfeld einer Operation durchgeführt wird. Diese neoadjuvante Therapie zielt vor allem auf die Abtötung von Tumorzellen in peripheren Tumoranteilen ab. So soll zum einen eine intraoperative Tumorzellverschleppung verhindern, aber auch eine Verkleinerung der Tumormasse erzielt werden [87, 97]. In zahlreichen Studien konnte so die Lokalrezidivrate nach Operation signifikant gesenkt werden [23, 26, 90]. Wie auch beim Kolonkarzinom

setzt die perioperative Radio- oder Chemotherapie beim Rektumkarzinom die komplette Entfernung des Primärtumors (R0) voraus.

Nach den aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinien besteht eine deutliche Indikation für Patienten mit Karzinomen des unteren Rektumdrittels im Tumorstadium II und III. Das Tumorstadium I stellt keine Indikation dar. Umstritten ist die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie bei Karzinomen des oberen Rektumdrittels. Sie können entweder wie Kolonkarzinome einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt werden oder wie Rektumkarzinome neoadjuvant radio-chemotherapiert werden.

1.10. Nachsorge

Die Nachsorge nach operativer Therapie eines kolorektalen Karzinoms verfolgt vor allem das Ziel ein mögliches Tumorrezidiv frühzeitig zu erkennen und es anschließend einer weiteren Therapie zuzuführen. Des Weiteren ist sie aber auch ein wichtiges Instrument bei der Beurteilung und Qualitätskontrolle der erfolgten Therapie. Entsprechend den gegenwärtigen Leitlinien wird zurzeit ein stadien- und risikoadaptiertes Nachsorgeschema empfohlen. Hierbei kommen neben regelmäßiger Anamnese und körperlicher Untersuchung auch die Bestimmung des Tumormarkers CEA und apparative Untersuchungen wie die Sonographie des Abdomen, Röntgenuntersuchung des Thorax, CT des Beckens und vor allem die endoskopische Koloskopie zum Einsatz.

1.11. Prognose

Die kumulierte relative 5-Jahres-Überlebensraten bei Darmkrebs liegt bei ca. 60 %. [84] Dabei wird die Prognose im Wesentlichen durch zwei Faktorengruppen bestimmt. Zum einen durch tumorspezifische Faktoren und zum anderen durch die Qualität der onkologischen Therapiemaßnahmen.

Bei den tumorspezifischen Faktoren sind vor allem die lokale Tumorausbreitung, die Anzahl betroffener regionalen Lymphknoten und das Vorhandensein von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von Bedeutung (UICC Stadium).

Tabelle 8: 5-Jahre-Überlebensrate bei Kolonkarzinomen [97]

UICC Stadium	5-Jahre-Überlebensrate
I	80-100%
II	60- 80%
III	30- 60%
IV	<30%

Weitere tumorspezifische Faktoren sind Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion, Differenzierungsgrad und histologischer Typ der Tumorzellen [16, 50].

Darüber hinaus wurden in zahlreichen Untersuchungen molekulare Marker (p53, k-ras-Mutation, Mikrosatelliteninstabilität und andere) identifiziert, die prognostische (d.h. Einfluss unabhängig von der Therapie) oder prädiktive (Einfluss auf den Verlauf einer bestimmten Therapie) Bedeutung haben.

Weiterführend ist jedoch eine leitliniengerechte und evidenzbasierte Therapie ausschlaggebend für das individuelle Outcome eines Patienten.

Die vollständige chirurgische Tumorentfernung hat hier den höchsten Stellenwert. Die Qualität der chirurgischen Therapie und anknüpfend auch der Chirurg an sich konnte als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden [43, 47, 94]. Daneben ist aber auch eine stadiengerecht angewandte adjuvante oder neoadjuvante Therapie und eine gut funktionierende interdisziplinäre Zusammenarbeit in Vorsorge, Diagnostik und Nachsorge von Bedeutung.

1.12. HNPCC

Das hereditäre nicht polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC, Lynch-Syndrom) stellt die häufigste Form der erblichen Dickdarmkreberkrankungen dar. Man geht davon aus, dass ca. 2-3% aller kolorektalen Karzinome auf eine HNPCC-Erkrankung zurückzuführen sind [48]. Betroffene haben ein deutlich erhöhtes Risiko nicht nur für das Auftreten kolorektaler Karzinome, sondern auch für Kreberkrankungen anderer Lokalisation. Hier sind vor allem Endometrium, Ovar, Dünndarm, Magen, ableitende Harnwege, Haut, hepatobiliäres System und Gehirn betroffen.

Es finden sich häufig synchrone und metachrone Zweittumoren des Kolons und Rektums. Die Tumoren sind in der Mehrzahl der Fälle im rechten Hemikolon lokalisiert und weisen gehäuft eine muzinöse oder siegelzellhaltige Komponente bei insgesamt geringerer Differenzierung der Tumorzellen auf. Auffällig ist, dass das Erkrankungsalter deutlich

niedriger ist als bei sporadischen Karzinomen. Die Krankheit manifestiert sich im Mittel im Alter von ca. 44 Jahren.

Karzinome im Rahmen einer HNPCC-Erkrankung gehen nicht wie die meisten sporadisch auftretenden Karzinome aus intraepithelialen Neoplasien hervor, sondern entstehen „de novo“ aus zuvor unauffälligem Gewebe. Molekulargenetisch liegt der Erkrankung eine autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutation der mismatch-repair Gene einhergehend mit einer Mikrosatelliteninstabilität zugrunde.

Bei der klinischen Diagnostik eines HNPCC geben die Amsterdam-Kriterien bzw. die etwas erweiterten Bethesda-Kriterien [siehe Anhang] einen ersten Hinweis auf die Erkrankung. Die Diagnose wird dann immunhistochemisch (Verlust der mismatch-repair-Proteine MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2 im Tumorgewebe) oder molekulargenetisch (Nachweis einer Keimbahnmutation der entsprechenden Gene) gestellt. Auch der Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumorgewebe gibt einen deutlichen Hinweis auf das Vorliegen eines HNPCC.

Die Therapie des HNPCC erfolgt nach den gleichen Richtlinien, wie bei sporadischen Karzinomen. Aufgrund des stark erhöhten Risikos ein erneutes Karzinom zu entwickeln ist aber eine intensivierete Nachsorge mit jährlich durchgeführter kompletter Koloskopie und Oberbauchsonographie erforderlich. Betroffene und deren Familienangehörige sollten in jedem Fall eine humangenetische Beratung erhalten [48, 92].

1.13. Qualitätssicherung

1.13.1. Qualität

Qualität ist laut DIN EN ISO 8402:1995-08 „die Gesamtheit von Merkmalen (und Merkmalswerten) einer Einheit bezüglich ihrer Eignung, festgelegte und vorausgesetzte Erfordernisse zu erfüllen“ [18].

Im Bereich der Medizin gilt es als Ziel oder vorausgesetztes Erfordernis die Wahrscheinlichkeit erwünschter Behandlungsergebnisse bei Individuen und in der Gesamtbevölkerung zu erhöhen. Voraussetzungen sind hierfür die fachliche Qualifikation und Richtigkeit, die Ausrichtung auf den Patienten und dessen Lebensqualität und die Wirtschaftlichkeit der medizinischen Behandlung.

Der Begriff der Qualität lässt sich darüber hinaus in drei große Teilgebiete unterteilen. Die **Ergebnisqualität** bezieht sich auf das Behandlungsergebnis. Sie kann anhand ausgewählter Qualitätsindikatoren im Rahmen von Überlebensraten oder Rezidivraten aber auch durch Befragungen zur Patientenzufriedenheit gemessen werden.

Die **Prozessqualität** beschreibt die Eigenschaften verschiedener Prozesse (Therapie, Pflege, Verwaltung, Fortbildung, usw.) und ihre Effektivität und Abstimmung aufeinander. Unter der **Strukturqualität** einer Einrichtung versteht man die Qualität der Ressourcen, die zur Leistungserbringung notwendig sind (finanzielle Voraussetzungen, Infrastruktur, Gebäude und Technikausstattung, Management, Systeme der Qualitätssicherung usw.)

1.13.2. Qualitätsanalyse

Um die Qualität eines Prozesses, einer Struktur oder eines Ergebnisses zu analysieren bedarf es der Festlegung und Dokumentation bestimmter Qualitätsindikatoren. Dies sind neutrale Messgrößen, die eine möglichst hohe Korrelation mit dem zu erreichenden Ziel aufweisen, jedoch einfacher und genauer zu bestimmen sind. Laut der sogenannten „**rumba**-Regel“ sollten sie folgende Eigenschaften aufweisen:

- Sie sollten möglichst **R**elevant für das jeweilige Problem sein.
- Sie sollten nachvollziehbar (**U**nderstandable) und objektiv messbar (**M**esurable) sein.
- Es muss möglich sein sie durch bestimmte Variablen zu verändern. (**B**ehavioral)
- Und ihre Erhebung und Dokumentation sollt machbar (**A**ttainable) sein. [53]

1.13.3. Besonderheiten bei der Qualitätsanalyse der chirurgischen Therapie kolorektaler Karzinome

Für die Erfassung der chirurgischen Qualität in der Therapie der kolorektalen Karzinome werden unterschiedliche Qualitätsindikatoren verwendet. Aus onkologischer Sicht sind hier vor allem die Rate der Lokalrezidive und die Überlebensrate fünf Jahre nach erfolgter Behandlung von Bedeutung. Sie geben ausreichend sicher Aufschluss über den Erfolg der Therapie und sind relativ einfach zu ermitteln und zu dokumentieren.

Allerdings sind diese Faktoren in Zeiten eines möglichst flexiblen und dynamischen Qualitätsmanagements nur bedingt einsetzbar.

Durch die relativ lange follow-up Zeit, die zur Erhebung dieser Faktoren nötig ist, wird auch der Prozess der Qualitätsverbesserung als Ganzes verlangsamt. Veränderungen im Bereich der Ergebnisqualität werden erst spät entdeckt und können so auch erst spät durch entsprechende Maßnahmen modifiziert werden. Darüber hinaus sind Rezidiv- und Überlebensraten oft das Ergebnis eines multifaktoriellen Geschehens und erlauben keine sicheren Rückschlüsse auf die Ursache des jeweiligen Ergebnisses. Eine direkte Kontrolle

der einzelnen Therapiemaßnahme wie zum Beispiel eines chirurgischen Eingriffs ist so nicht möglich.

Um diesen Umständen zu begegnen, wurde versucht direktere Qualitätsindikatoren insbesondere für die Beurteilung der chirurgischen Therapie zu ermitteln. Solche direkten Indikatoren nehmen die Rolle von Stellvertretern für die eigentlichen Therapieendpunkte oder Qualitätsindikatoren ein. Sie werden auch als Surrogatendpunkte bezeichnet und gehen größtenteils aus der pathologischen Begutachtung des Operationspräparates hervor. Somit ist schon direkt nach der Operation eine Aussage bezüglich der Qualität der durchgeführten Behandlung möglich und es kann ein direkter Rückschluss auf die Ursache des Behandlungsergebnisses gezogen werden.

1.13.4. Volume-Outcome-Hypothese

Die Volume-Outcome-Hypothese besagt, dass die Prognose einer Krankheit zwar nicht ausschließlich, jedoch zu einem gewissen Anteil von der Erfahrung der behandelnden Klinik oder des behandelnden Arztes abhängig ist. Institutionen mit einer hohen Fallzahl (Volumen) bezogen auf eine bestimmte Erkrankung weisen eine höhere Behandlungsqualität in diesem Gebiet auf und erzielen bessere Ergebnisse im Patienten-Outcome als solche mit einer geringeren Fallzahl. Auch für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms konnte in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen dem Volumen einer Klinik und dem Outcome der Patienten festgestellt werden [24, 93].

1.13.5. Darmzentren nach dem Anforderungskatalog der deutschen Krebsgesellschaft

Nicht nur allein eine hohe Fallzahl scheint sich positiv auf die Ergebnisqualität einer Klinik auszuwirken. Vielmehr sind vor allem Aspekte der interdisziplinären Zusammenarbeit in Diagnose, Therapie und Nachsorge von entscheidender Bedeutung. Um gerade diese Kooperation einzelner Fachdisziplinen einen einheitlichen Rahmen zu geben und weitere Möglichkeiten für deren Ausbau zu schaffen geht die Entwicklung immer mehr zur Bildung spezieller Organ- oder Erkrankungszentren. Eine wichtige Institution in diesem Bereich ist die deutsche Krebsgesellschaft, welche sich neben der in Zentren organisierten Versorgung anderer Krebserkrankungen (Brustzentren, Prostatazentren) sehr für die Bildung sogenannter Darmzentren einsetzt.

Ein Darmzentrum nach den Anforderungen der deutschen Krebsgesellschaft ist ein Zusammenschluss mehrerer Kernleistungserbringer wie Viszeralchirurgen, Gastroenterologen, Onkologen, Strahlentherapeuten, Pathologen und Radiologen. Hinzu kommen wichtige Supportbereiche wie Psychoonkologen, Palliativtherapeuten, Sozialarbeiter, Seelsorger und Selbsthilfegruppen.

Wichtige Voraussetzungen und Qualitätsmerkmale für die einzelnen Teilbereiche eines Darmzentrums sind in einem Anforderungskatalog definiert. Dieser fordert zum Beispiel für jeden operativen Standort eine Mindestzahl von 50 Operationen bei kolorektalem Karzinom inklusive mindestens 20 Rektumkarzinomoperationen. Darüber hinaus ist die Durchführung einer Chemotherapie bei mindestens 50 Patienten in adjuvanter, neoadjuvanter oder palliativer Intention eine Voraussetzung für ein Darmzentrum.

Wichtigstes Instrument und Ausdruck der starken interdisziplinären Verzahnung innerhalb eines Zentrums ist die wöchentlich stattfindende Tumorkonferenz, an der Vertreter sämtlicher Disziplinen eines Zentrums teilnehmen. Alle aktuellen Fälle werden in dieser Konferenz vorgestellt und das weitere Vorgehen besprochen und dokumentiert.

Neben Mindestmengen und intensiver interdisziplinärer Zusammenarbeit sind aber auch ein standardisiertes Vorgehen und eine einheitliche Dokumentation wichtige Voraussetzungen für ein Darmzentrum [79].

1.14. Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es anhand bestimmter Messwerte und Surrogatendpunkte, hervorgehend aus den Pathologiebefunden nach Darmresektionen bei kolorektalem Karzinom, eine vergleichende Qualitätskontrolle an verschiedenen, repräsentativen Kliniken durchzuführen. Hierbei wird ein besonderes Augenmerk auf die Ermittlung der Ergebnisqualität der chirurgischen Therapie gerichtet. Darüber hinaus werden die Qualität der pathologischen Untersuchung und ausgewählte Aspekte der allgemeinen Prozessqualität (Häufigkeit indizierter HNPCC-Diagnostik, Häufigkeit neoadjuvanter Radio-Chemo-Therapie) dokumentiert und evaluiert.

Die untersuchten Kliniken zeichnen sich zum einen durch unterschiedliche Versorgungsstufen (Grund- und Regel-, Schwerpunkt-, Maximalversorgung) sowie durch Unterschiede in Ihrer Organisationsstruktur aus. Eine der untersuchten Kliniken besitzt die Zertifizierung als Darmzentrum der dt. Krebsgesellschaft. Allen gemeinsam ist jedoch eine einheitliche, pathologische Befundung in derselben pathologischen Gemeinschaftspraxis. Letztendlich soll es möglich sein einen etwaigen Zusammenhang sowohl zwischen den Fallzahlen als auch der Organisationsstruktur (Darmzentrum vs. Nicht-Darmzentrum) der

teilnehmenden Kliniken und der Qualität in der Versorgung kolorektaler Karzinome aufzudecken.

Als Qualitätsmarker werden folgende Werte erhoben und ausgewertet:

- Präparatlänge
- Länge des anhängenden Gefäßstiels
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten pro Präparat
- Residualtumorstatus (R-Klassifikation)
- Anteil der am Präparat festgestellten Tumoreröffnungen
- Qualität der mesorektalen Exzision (M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation)
- Tumorabstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand bei Rektumkarzinomen
- Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand bei Rektumkarzinomen
- Breite des resezierten Mesokolons
- Dicke des resezierten Mesorektums
- Anteil der durchgeführten HNPCC-Diagnostiken bei Patienten ≤ 50 Jahre
- Anteil der durchgeführten neoadjuvanten Radio-chemotherapien bei Rektumkarzinomen mit T3 oder T4 oder N+

1.14.1. Qualitätsindikatoren

1.14.1.1. Präparatlänge

Die mediane Länge der Operationspräparate einer Klinik kann Aufschluss über das durchschnittliche Ausmaß bzw. die Radikalität der durchgeführten Operationen geben. Bei Untersuchung einer ausreichend großen Anzahl an Darmresektaten und unter Annahme einer annähernd gleichen Verteilung individueller, patientenbezogener Faktoren, welche Einfluss auf die Länge des Darmresektats nehmen, kann davon ausgegangen werden, dass ein Unterschied in der Präparatlänge verschiedener Kliniken auch mit einem Unterschied in der Radikalität der durchgeführten Operationen einhergeht [112].

1.14.1.2. Länge des anhängenden Gefäßstiels

Ähnlich wie die mediane Präparatlänge gilt auch die mediane Länge des anhängenden Gefäßstiels als Marker für das Ausmaß der durchgeführten Resektionen. Der anhängende Gefäßstiel stellt den entnommenen Teil der versorgenden Arterie des jeweiligen Darmabschnitts dar. Es ist anzunehmen, dass ein möglichst langer Gefäßstiel mit einer

möglichst abgangsnahen Ligatur der Arterie und damit einhergehend mit einer möglichst umfangreichen und vollständigen Entfernung des regionalen Lymphabflussgebietes vergesellschaftet ist.

Auch hier sollte eine ausreichend große Anzahl an Präparaten untersucht werden um eine annähernd gleiche Verteilung individueller Einflussgrößen zu gewährleisten.

1.14.1.3. Anzahl der untersuchten Lymphknoten pro Präparat

Laut UICC ist für die korrekte Erhebung des pN-Status die histologische Untersuchung von mindestens 12 Lymphknoten aus dem anhängenden Fettgewebe des Operationspräparates notwendig [92, 107]. Eine geringere Anzahl untersuchter Lymphknoten erhöht die Wahrscheinlichkeit des Understaging und damit das Risiko eine mögliche Indikation für eine adjuvante Therapie zu übersehen.

In dieser Studie wird der Anteil der Präparate mit einer Anzahl an untersuchten Lymphknoten ≥ 12 als Vergleichsgröße verwendet.

Einige Autoren gehen davon aus, dass die Anzahl der untersuchten Lymphknoten allein eine Aussage über die Qualität der pathologischen Untersuchung und im Speziellen über die Verlässlichkeit der pN-Klassifikation ermöglicht [6, 11]. Andere Autoren wiederum verwenden diese Größe wie auch die durchschnittliche Präparatlänge oder das Ausmaß des entnommenen perikolischen bzw. perirektalen Fettgewebes als Marker für die Radikalität der durchgeführten Resektion [49, 112]. und belegen den unabhängigen Einfluss der Lymphknotenanzahl auf das Patienten-Outcome [15, 52].

Im Rahmen dieser Arbeit wird zu klären sein, inwieweit sich eine dieser beiden Hypothesen bestätigen lässt.

1.14.1.4. Lymphknotenratio

Zahlreiche Studien konnten bereits den Quotient aus tumorinfiltrierten zu histologisch untersuchten, regionalen Lymphknoten (= Lymphknotenratio) als wichtigen Prognosefaktor identifizieren [5, 57, 62]. Hierbei geht eine niedrige Ratio mit einem verbesserten Patienten-Outcome einher.

Da eine deutliche Abhängigkeit der Ratio von der Anzahl der untersuchten Lymphknoten besteht kann sie zum einen als Indikator für die Qualität der pathologischen Untersuchung, zum anderen aber auch für das Ausmaß der Lymphknotendissektion durch den Chirurgen dienen.

1.14.1.5. Residualtumorstatus (R-Klassifikation)

Anhand der R-Klassifikation wird angegeben inwieweit der Tumor durch die Operation entfernt werden konnte. Die Angabe kann sich dabei entweder nur auf den Primärtumor und seine lokale Ausbreitung beziehen oder es werden ebenfalls die Fernmetastasen in die Erhebung des R-Status mit einbezogen. Innerhalb dieser Studie wird lediglich der R-Status des Primärtumors erfasst.

Nach histopathologischer Untersuchung des Operationspräparats wird zwischen folgenden Kategorien unterschieden:

Tabelle 9: Residualtumorstatus (R-Klassifikation) lt. UICC [107]

Kürzel	Beschreibung
RX	R kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopisch feststellbarer Residualtumor
R2	Makroskopisch feststellbarer Residualtumor

Die komplette Tumorentfernung stellt einen entscheidenden Faktor für den weiteren Verlauf der Erkrankung dar. Mit dem Verbleib von Tumorgewebe nach durchgeführter Operation verschlechtert sich die Prognose eklatant [47].

In dieser Studie wird der Anteil aller R0, also kurativ resezierten Tumoren ermittelt und unter den einzelnen Klinikgruppen verglichen. Unter Annahme einer annähernd gleichen Verteilung bezüglich des Tumorstadium und insbesondere der lokalen Tumorausdehnung (T) kann dieser Anteil als Marker für die Qualität der durchgeführten chirurgischen Therapie dienen.

1.14.1.6. Anteil der Tumoreröffnungen

Es konnte nachgewiesen werden, dass eine intraoperative Tumorzell dissemination, ausgelöst durch eine Verletzung des Tumorgewebes während der Operation, mit einem gesteigerten Risiko für ein Lokalrezidiv und einer verminderten Überlebensrate einhergeht [121]. Daher ist ein Einschnitt in tumoröses Gewebe, ein Riss oder eine Perforation intraoperativ unbedingt zu vermeiden. Auch die von Wiggers et. al 1988 eingeführt „no-touch-isolation“-Technik zielt auf eine Vermeidung einer Tumorzell dissemination und ist als einer der Grundsätze in der onkologischen Chirurgie anerkannt [92, 115]. Wird durch die pathologische Begutachtung eine Tumoreröffnung am Resektat festgestellt, so macht dies eine intraoperative Tumorzell dissemination sehr wahrscheinlich und kann dies als

Indikator für eine mindere Qualität der chirurgischen Therapie herangezogen werden [11, 42, 44, 69].

1.14.1.7. Qualität der mesorektalen Exzision (M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation)

Bei den Rektumkarzinomen hat sich die totale bzw. partielle mesorektale Exzision als Standardverfahren der radikalen Tumorchirurgie durchgesetzt. Das Mesorektum umgibt hierbei analog zum Mesokolon bei Kolonkarzinomen die regionalen, ableitenden Lymphbahnen und stellt damit die häufigste Lokalisation der lymphogenen Metastasierung sowie mikroskopisch kleiner Tumorzellnester, sogenannter „Satelliten“ dar. Eine komplette Entfernung des Mesorektums zielt darauf ab auch makroskopisch nicht sichtbare Tumorzellvorkommen zu entfernen und somit die Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv zu minimieren.

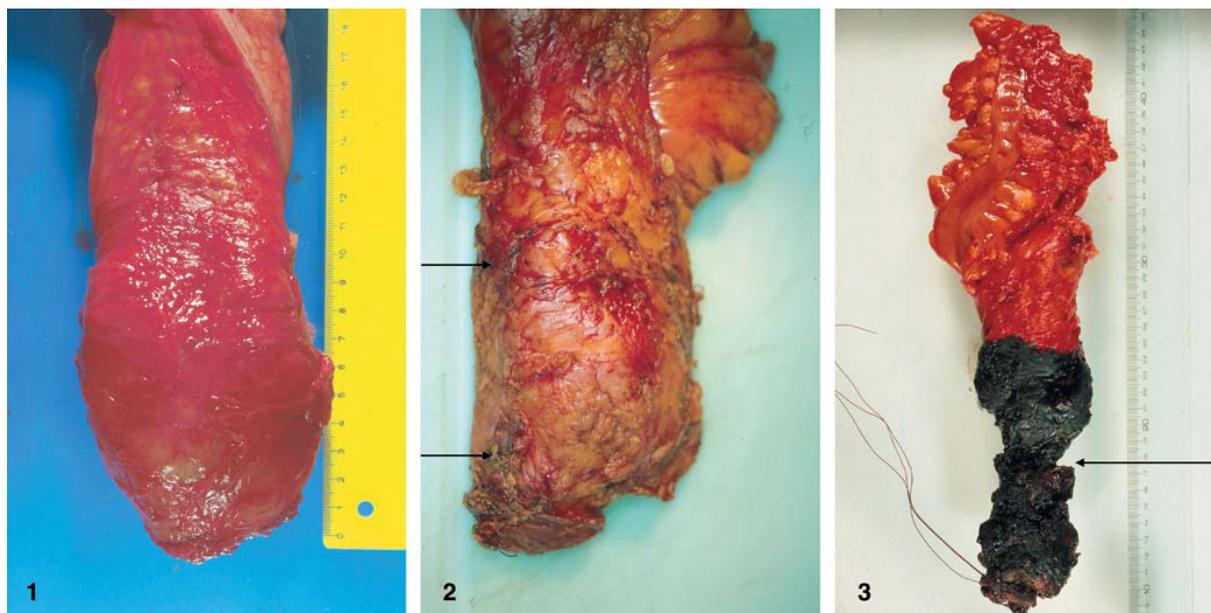
Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass nicht nur die Durchführung an sich, sondern darüber hinaus auch die Qualität der mesorektalen Exzision und hierbei insbesondere die Unversehrtheit der mesorektalen Hüllfaszie („holy plane“) einen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate haben [67]. Auch die Überlebensrate konnte signifikant erhöht werden [70].

Aus diesem Grund sollte bei jeder pathologischen Begutachtung eines Rektumpräparates bei Karzinom die Vollständigkeit des Mesorektums und der Zustand der Fascia rectalis beurteilt und dokumentiert werden. Derzeit existieren unterschiedliche Klassifikationssysteme zur Beurteilung der mesorektalen Exzision. Innerhalb dieser Studie wird die sogenannte M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation verwendet, welche im Rahmen der M.E.R.C.U.R.Y.-Studie (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study Projekt) 2002 erarbeitet wurde. Diese unterscheidet zwischen drei Qualitätsgraden (siehe Tab.10, Abb.2).

Tabelle 10: M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation

Qualitätsgrad	Definition
<u>M.E.R.C.U.R.Y 1</u> (Abb.2: 1)	<ul style="list-style-type: none"> - Intaktes Mesorektum mit nur geringen Unregelmäßigkeiten der glatten Mesorektumoberfläche, - kein Defekt größer als 5mm. - Kein Coning
<u>M.E.R.C.U.R.Y 2</u> (Abb.2: 2)	<ul style="list-style-type: none"> - Mäßige Menge von Mesorektum mit Unregelmäßigkeiten an der Mesorektumoberfläche. - Mäßiges Coning - Muscularis propria nicht sichtbar (außer am Ansatz der Levatormuskulatur)
<u>M.E.R.C.U.R.Y 3</u> (Abb.2: 3)	<ul style="list-style-type: none"> - Wenig Mesorektum mit Defekten bis zur Muscularis propria

Abbildung 2: Qualität der mesorektalen Exzision [39]



- 1) M.E.R.C.U.R.Y. 1;
- 2) M.E.R.C.U.R.Y. 2: kleinere Unregelmäßigkeiten an der Mesorektumoberfläche (Pfeile)
- 3) M.E.R.C.U.R.Y. 3 (nach Farbstoffmarkierung): geringe Menge an Mesorektum mit tiefem Defekt (Pfeil)

1.14.1.8. Tumorabstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand bei Rektumkarzinomen

Der zirkumferentielle Resektionsabstand (CRM) ist der kleinste, gemessene Abstand zwischen dem Tumorrand und der lateralen Resektionsebene. Er ist insbesondere beim Rektumkarzinom von Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass eine Tumorerinvasion

dieses Resektionsrandes oder ein Heranreichen des Tumorgewebes bis zu 1 mm und weniger (CRM positiv), unabhängig vom sonstigen R-Status mit einer erhöhten Lokalrezidivrate und einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist. Von zahlreichen Autoren wird daher die Rate der CRM-positiven Fälle bei annähernd gleicher Verteilung der Tumorstadien als ein Marker für die Qualität der chirurgischen Therapie bei Rektumkarzinomen verwendet [10, 11, 16, 31, 41].

In der eigenen Studie wird bei Rektumkarzinomen zusätzlich der Abstand zwischen Tumor und zirkumferentiellen Resektionsrand in cm ausgewertet. Der Median dieses Wertes kann Aufschluss über das durchschnittliche Ausmaß der Resektion geben.

1.14.1.9. Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand bei Rektumkarzinomen

Bei der chirurgischen Therapie tiefsitzender Rektumkarzinome sind in Bezug auf das Resektionsausmaß zwei wichtige Aspekte zu bedenken. Zum einen sollte der Tumor mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe entfernt werden. Nach aktuellen Empfehlungen sollte der Abstand des Tumors zum distalen Resektionsrand mindestens 2 cm betragen [92, 98]. Zum anderen sollte jedoch auch versucht werden möglichst kontinenserhaltend, d.h. unter Erhalt der Sphinktermuskulatur zu operieren. In der vorliegenden Studie wurde versucht beide Aspekte zu erfassen: Die Anzahl der Fälle mit einer Unterschreitung des geforderten Sicherheitsabstandes von 2cm geben einen direkten Hinweis auf die Qualität der durchgeführten Chirurgie und die Beachtung der aktuellen Leitlinien innerhalb einer Klinik. Der mediane aborale Tumorabstand aller Rektumresektate einer Klinik kann aufzeigen, in welchem Maße man um eine möglichst kontinenserhaltende Therapie bemüht war. Längere Abstände sprechen hier für die häufigere Durchführung kompletter Rektumamputationen.

1.14.1.10. Breite des resezierten Mesokolons

Das Mesokolon beinhaltet die regionalen Lymphabflusswege des Kolons und ist somit bei Durchführung einer radikalen Tumorchirurgie in kurativer Intension gemeinsam mit dem tumortragenden Darmabschnitt zu resezieren.

Die mediane Breite des resezierten Mesokolons kann Aufschluss über das Ausmaß der vorgenommenen Resektionen geben [112].

1.14.1.11. Dicke des resezierten Mesorektums

Analog zum Mesokolon entspricht das Mesorektum dem regionalen Lymphabflussgebiet des Rektums. Seine Breite unterliegt naturgemäß gewissen individuellen Schwankungen. Bei Auswertung der Daten einer ausreichend großen Stichprobe kann allerdings eine Gleichverteilung der unterschiedlichen Ausprägungen innerhalb der Vergleichsgruppen angenommen werden. Die medianen Längenangaben liefern dann einen Hinweis auf das durchschnittliche Ausmaß der stattgehabten Rektumresektionen.

1.14.1.12. Anteil der durchgeführten HNPCC-Diagnostiken bei Patienten unter 51 Jahren

Der Diagnoseprozess einer HNPCC-Erkrankung besteht aus mehreren Stufen. Grundlage bildet die klinisch gestellte Verdachtsdiagnose anhand der Amsterdam-Kriterien.

Patienten mit einem Erkrankungsalter unter 50 Jahren und solche mit einer positiven Familienanamnese kommen dann für eine nähere immunhistochemische Untersuchung in Betracht. Hierbei wird die Expression der mismatch-repair Proteine (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2) im Tumorgewebe getestet. Fällt hier ein Verlust mindestens eines dieser mismatch-repair Proteine auf, so ist eine molekulargenetische Analyse zum Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität indiziert. Bei positivem Befund kann von einer HNPCC-Erkrankung ausgegangen werden.

Exemplarisch für diesen Diagnoseprozess wird in dieser Studie der Anteil der geäußerten Verdachtsdiagnosen mit nachfolgender immunhistochemischer Testung bei Patienten \leq 50 Jahren ermittelt und unter verschiedenen Klinikgruppen verglichen. Dieser Anteil dient als Indikator für die Prozessqualität in der Diagnostik kolorektaler Karzinome.

1.14.1.13. Anteil der durchgeführten neoadjuvanten Radio-Chemotherapien (bei Rektumkarzinomen T3 oder T4 oder N+)

Die Durchführung einer neoadjuvanten Radio-chemotherapie bei Rektumkarzinomen kann in vielen Fällen das Outcome eines Patienten verbessern. Nach den aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinien besteht eine deutliche Indikation für Patienten mit Karzinomen des unteren Rektumdrittels im Tumorstadium II und III [92].

Innerhalb dieser Studie soll getestet werden, inwieweit Patienten mit entsprechenden Tumorstadien (T3 oder T4 oder N+) einer neoadjuvanten Therapie zugeführt wurden. Die verfügbaren Daten zum pTNM Status geben hierbei lediglich einen Hinweis auf den

therapieentscheidenden, prätherapeutischen cTNM-Status, können allerdings nicht mit ihm gleichgesetzt werden.

Zudem wird eine stattgefundenene neoadjuvante Therapie nicht standardmäßig in den Pathologiebefunden erfasst. Vielmehr obliegt es dem Chirurgen Informationen hierüber an den Pathologen weiterzugeben. Setzt man jedoch ein gleichbleibendes Informationsverhalten in den untersuchten Kliniken voraus, wird die Beurteilung eines Teilaspekts der Prozessqualität (leitliniengerechtes Therapievorgehen) möglich. Insgesamt bleibt aber die Rate der durchgeführten neoadjuvanten Therapien innerhalb dieser Studie eher ein weiches Kriterium.

2. Material und Methode

2.1. Datenkollektiv

Die Grundlage dieser Arbeit bilden alle Kolon- und Rektumresektate, die aufgrund eines kolorektalen Karzinoms oder Adenoms, im Zeitraum vom 01.06.2006 bis 30.10.2009 in einem Institut für Pathologie und Zytologie (überregionale Gemeinschaftspraxis, ÜGP) im Raum Mittelhessen untersucht und befundet wurden. Das pathologische Institut umfasst drei Standorte unter einer gemeinsamen ärztlichen Leitung. Hierdurch wird ein einheitliches Vorgehen in Bezug auf Befundungsprozess, Dokumentation und Qualitätssicherung erzielt. Überprüfung findet durch eine wiederkehrende Akkreditierung nach DIN EN ISO/IEC 17020 statt.

Die untersuchten Resektate stammen aus insgesamt 15 verschiedenen Kliniken unterschiedlicher Größe und Spezialisierung aus dem Raum Mittelhessen und Rheinland-Pfalz.

2.2. Datenrecherche

Die überregionale Gemeinschaftspraxis für Pathologie nutzt zur Dokumentation und Datenverwaltung das Programm „PathoPro“ der Firma „ifms –Institut für Medizinische Software“, Saarbrücken. Mithilfe der programmeigenen Suchfunktion wurden alle Befunde mit der Diagnose „Adenokarzinom“, „Karzinom“ oder „Adenom“ und der Materialangabe „Darm“, „Dickdarm“, „Kolon“, „Sigma“, „Rektum“ oder „Resektat“ mit Befundung im oben genannten Zeitraum herausgesucht. Die so erhaltene Trefferliste wurde dann auf ihre Relevanz hin untersucht. Darmresektate aufgrund anderer Erkrankungen oder Adenokarzinome anderer Organe wurden aus der Liste entfernt. Mehrfach vorkommende identische Präparate wurden nur einfach in die Liste aufgenommen.

In 36 der untersuchten Befunde wurden zum Zeitpunkt der Operation zwei synchrone Tumoren dokumentiert. Bei 35 Patienten waren diese beiden Karzinome in einem gemeinsamen Darmresektat lokalisiert, bei einem Patienten lagen die beiden synchronen Tumoren in jeweils unterschiedlichen Darmresektaten. In ersterem Fall wurde jedes Karzinom einzeln in die Auswertung aufgenommen, sodass sich die Anzahl der untersuchten Präparate insgesamt um 35 erhöhte.

Ein Patient wies einen synchronen Dreifachtumor auf, dessen drei Anteile innerhalb eines zusammenhängenden Darmabschnitts reseziert wurden. Auch hier wurde jeder Tumor einzeln in die Auswertung aufgenommen, wodurch sich die Gesamtzahl aller Präparate nochmals um 2 erhöhte.

Insgesamt ergibt sich so eine Gesamtanzahl von $n=1349$ untersuchten kolorektalen Karzinomen bzw. Adenomen.

In den Datensatz wurde auch eine geringe Anzahl von Patienten eingeschlossen, deren Darmresektat lediglich ein Adenom enthielt ($n=19$). Da diese Patienten allerdings unter klinischem und endoskopischem Verdacht wie bei Vorliegen eines Malignoms operiert wurden, wurden diese Fälle dennoch im Rahmen der Studie erfasst und bei folgenden Parametern mit ausgewertet: Alter und Geschlecht, Tumorlokalisation, Formalinfixierung, Präparatlänge, Länge des anhängenden Gefäßstiels, Rate der Tumoröffnungen, zirkumferentieller und aboraler Resektionsabstand und die Breite des resezierten Mesokolon- bzw. Mesorektums.

2.3. Datenerhebung

Die selektierten Pathologiebefunde wurden nun im digitalisierten Archiv der ÜGP gesichtet und ausgewertet. Dabei wurden sowohl die eigentlichen Qualitätsindikatoren als auch prognoserelevante Angaben und allgemeine Patientendaten für jeden einzelnen Befund festgehalten. Im Folgenden werden die erfassten Größen dargestellt.

2.3.1. Allgemeine Daten

- **Einsender**
Die einsendenden Kliniken wurden in verschlüsselter Form festgehalten. Es finden sich insgesamt 15 Kliniken, gekennzeichnet durch die Ziffern 1-15.
- **Alter**
Es wurde das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation ermittelt.
- **Geschlecht**
Die Resektate wurden dem Geschlecht „männlich“ oder „weiblich“ zugeordnet.

- **Tumorlokalisation**

Es wurde zwischen einer Lokalisation im Kolon, im Rektum oder im rektosigmoidalen Übergang unterschieden. Hierbei wurde die Lokalisationsangabe gemäß der klinischen Angaben übernommen.

Nach internationalen Richtlinien wird ein Tumor, dessen distaler Rand 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt liegt als Rektumkarzinom klassifiziert. Ein Tumor, dessen distaler Rand eine größere Entfernung zur Anokutanlinie aufweist wird dem Kolon zugeordnet. Tumore, die sich zu gleichen Teilen in Kolon und Rektum befinden werden dem rektosigmoidalen Übergang zugeordnet [4, 92].
- **Synchrone Tumoren**

Außerdem wurde festgehalten ob sich zum Zeitpunkt der Operation mehrere synchrone Tumore des Dickdarms nachweisen ließen. In speziellen Fällen, bei denen sich zwei oder mehr maligne Tumore in einem Darmresektat befanden, wurde jeder Tumor einzeln aufgeführt und mit seiner jeweiligen TNM-Klassifikation in die Auswertung aufgenommen.

2.3.2. tumorbezogene, prognoserelevante Größen

- **Tiefenpenetration, lymphogene Metastasierung sowie Lymph- und Blutgefäßinvasion und der Differenzierungsgrad der Tumorzellen** wurden gemäß der TNM-Klassifikation maligner Tumore festgehalten [107].

Da sich diese Studie allein auf die Auswertung von Pathologiebefunden beschränkt, sind die Informationen, die sich bezüglich der Fernmetastasierung (M-Klassifikation) erheben lassen, limitiert. Hinzu kommt der uneinheitliche Gebrauch der Klassifikation MX seitens der Pathologen bei nicht vorhandener Information über den Fernmetastasenstatus. Es wurde daher entschieden auf eine weitere Auswertung der Daten zur Fernmetastasierung zu verzichten.
- **Histologischer Tumortyp**

Es wurde festgehalten, um welchen histologischen Tumortyp es sich handelt. Unterteilt wurde in: Adenokarzinom, Muzinöses Adenokarzinom, Siegelringkarzinom, andere Karzinome.

Karzinome mit der Bezeichnung „teilweise verschleimendes Karzinom“ ohne explizite Benennung als „muzinöses Karzinom“ oder „Siegelringkarzinom“ und ohne Angaben zum Anteil der schleimbildenden Masse an der

Gesamttumormasse wurden als Adenokarzinom gewertet. Dies begründet sich in der Definition eines muzinösen Karzinoms als ein Adenokarzinom, dessen Querschnittsfläche zu mindestens 50% von Schleim eingenommen wird [107].

- Anzahl der befallenen Lymphknoten
Zusätzlich zur Angabe der N-Kategorie wurde die genaue Anzahl der befallenen Lymphknoten dokumentiert.

2.3.3. zusätzliche Einflussgrößen

- Formalinfixierung
Es wurde festgehalten, ob sich das Präparat zum Zeitpunkt der Untersuchung durch den Pathologen in einem formalinfixierten Zustand befand.

2.3.4. Qualitätsindikatoren

- Präparatlänge
Die Gesamtlänge des Präparates wurde dokumentiert. Lag ein Präparat in mehreren Fragmenten vor, wurden die Längen der Einzelstücke zu einer Gesamtlänge addiert.
- Länge des anhängenden Gefäßstiels
Die Länge des anhängenden Gefäßstiels wurde aufgezeichnet.
- Anzahl der untersuchten Lymphknoten
Es wurde erfasst, wie viele Lymphknoten durch die Präparation des Pathologen im anhängenden Fettgewebe des jeweiligen Präparates gefunden und anschließend histologisch untersucht wurden.
- Residualtumorstatus (R-Klassifikation)
Der Residualtumorstatus wurde im Bezug auf den Primärtumor und etwaige lokale Lymphknotenmetastasen angegeben. Angaben zu Fernmetastasen werden den Pathologen häufig nicht übermittelt und können somit nicht in den Pathologiebefunden berücksichtigt werden. Es wurde differenziert zwischen: RX, R0, R1, R2.

- **Tumoreröffnung**
Wurde eine Verletzung des Tumorgewebes in Form eines Risses, einer Perforation oder eines ähnlichen Gewebedefektes am untersuchten Präparat festgestellt, so wurde dies unter dem Punkt Tumoreröffnung festgehalten. Ebenfalls als Tumoreröffnung wurde ein Substanzdefekt in unmittelbarer Nähe des Tumors gewertet.
Spezielle Fälle, in denen der Tumor erst durch eine Nachresektion bei zuvor stattgefundener R1- oder R2-Resektion komplett entfernt wurde, wurden ebenfalls als Tumoreröffnung gewertet. Dahingegen wurden definitive R1- oder R2-Resektionen mit verbleibendem Residualtumor nicht unter diesem Punkt erfasst, da diese Größe bereits in die Bewertung der R-Klassifikation mit einfließt.
- **Qualität der mesorektalen Exzision (M.E.R.C.U.R.Y.- Klassifikation)**
Die mesorektale Exzision wurde anhand der M.E.R.C.U.R.Y- Klassifikation dokumentiert (siehe 1.14.1.6).
- **Tumorabstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand**
Bei Tumorlokalisierung im Rektum oder rektosigmoidalen Übergang wurde die kleinste Entfernung zwischen Tumor und zirkumferentiellem Schnittsrand in cm festgehalten.
- **Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand**
Bei Rektumresektaten wurde der Abstand zwischen dem distalen Tumorrand und dem aboralen Resektionsrand dokumentiert. (Angabe in cm).
- **Breite des resezierten Mesokolons**
Es wurde die maximale Breite des anhängenden Mesokolons in cm festgehalten.
- **Dicke des resezierten Mesorektums**
Angaben zur Dicke des anhängenden Mesorektums wurden in cm festgehalten.
- **HNPCC-Diagnostik**
Fand sich in der Datenbank der ÜGP der Hinweis auf eine nähere Untersuchung des Patienten in Hinblick auf ein etwa bestehendes HNPCC (immunhistochemische Färbung der mismatch-repair Proteine oder molokulargenetische Testung auf eine Mikrosatelliteninstabilität), so wurde dies

dokumentiert. Bereits die Äußerung einer Verdachtsdiagnose, mit nachfolgender genauerer Familienanamnese wurde als HNPCC-Diagnostik gewertet.

Darüber hinaus wurde erfasst, ob ein positives Ergebnis der HNPCC-Diagnostik vorlag. Als eine positive HNPCC-Diagnostik galt eine fehlende Anfärbarkeit der mismatch-repair-Proteine (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2) in der immunhistologischen Untersuchung des Tumorgewebes.

- Neoadjuvante Therapie
Soweit aus den Unterlagen ersichtlich, wurde dokumentiert, ob eine neoadjuvante Therapie stattgefunden hat.

2.3.5. Risikoerkrankungen

- Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)
Eine diagnostizierte FAP wurde dokumentiert.
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)
Fand sich im Pathologie Befund ein Vermerk auf eine diagnostizierte chronisch entzündliche Darmerkrankung wie eine Colitis ulcerosa oder ein M. Crohn, wurde dies festgehalten.

2.4. Datenauswertung

2.4.1. Gliederung der Daten

Zunächst wurden die Daten anhand der einsendenden Kliniken in drei Gruppen unterteilt. (siehe Tab.11)

- Gruppe A
Diese Gruppe umfasst alle Präparate aus Klinik Nr.6. Diese Klinik stellt mit insgesamt 338 eingesandten Darmresektaten 25,06% aller untersuchten Präparate und ist damit die größte Klinik innerhalb dieser Studie. Sie ist darüber hinaus in Form eines „Darmzentrums“ gemäß den Richtlinien der „deutschen Krebsgesellschaft“ organisiert und zertifiziert.

- **Gruppe B**
Gruppe B besteht aus allen eingesandten Darmresektaten der Klinik Nr. 7. Die 294 Darmresektate dieser Klinik bilden mit 21,79% die zweitgrößte Gruppe. Klinik Nr. 7 ist nicht in Form eines „Darmzentrums“ organisiert.
- **Gruppe C**
In Gruppe C werden alle Resektate der restlichen 13 Kliniken zusammengefasst. Die Fallzahlen dieser Kliniken liegen im Einzelnen zwischen 15 und 115 eingesandten Resektaten. Keine dieser 13 Kliniken ist Teil eines „Darmzentrums“. Insgesamt umfasst die Gruppe C 717 Präparate.

Tabelle 11: Gliederung der Daten

Einsendende Klinik	Anzahl der Präparate	Gruppe	Anzahl der Präparate
Nr.	n (%)		n (%)
6	338 (25,06)	A	338 (25,06)
7	294 (21,79)	B	294 (21,79)
1	18 (1,33)	C	717 (53,15)
2	43 (3,19)		
3	50 (3,71)		
4	95 (7,04)		
5	73 (5,41)		
8	82 (6,08)		
9	15 (1,11)		
10	115 (8,52)		
11	73 (5,41)		
12	47 (3,48)		
13	67 (4,97)		
14	16 (1,19)		
15	23 (1,70)		
Total	1349 (100)	Total	1349 (100)

2.4.2. Einschränkung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der Fragestellung

Für einige Fragestellungen war es sinnvoll die Auswertung nicht auf das gesamte Patientenkollektiv zu beziehen, sondern nur solche Präparate zu berücksichtigen, welche besondere Voraussetzungen erfüllen.

2.4.2.1. Längenangaben

Bei sämtlichen Längenangaben, die aus der pathologischen Untersuchung eines Darmresektats hervor gehen, spielt der Fixierungszustand des Präparats eine wichtige Rolle.

Durch die Dehydrierung während des Fixierungsprozess mittels Formalinbad kann sich das entnommene Darmpräparat um bis zu 30% gegenüber seiner Ausgangslänge zusammenziehen [33, 97]. Dadurch sind Längenangaben zwischen fixierten und unfixierten Präparaten nur bedingt vergleichbar. In dieser Studie wurde auf einen solchen Vergleich verzichtet, indem Präparate, welche als unfixiert beschrieben wurden, aus der Auswertung ausgeschlossen wurden. Längenangaben von Präparaten, die eindeutig als „fixiert“ beschrieben waren und solche, denen eine eindeutige Beschreibung ihres Fixierungszustands fehlte wurden hingegen zusammengefasst.

Hierbei wurde davon ausgegangen, dass Präparate ohne eine explizite Angabe zum Fixierungszustand in einem fixierten Zustand vermessen wurden. Diese Annahme rechtfertigt sich durch die Tatsache, dass die Fixierung der Operationspräparate mittels Formalinbad die allgemein angewandte Regelbehandlung darstellt. Es ist also naheliegend, dass in vielen Fällen nur unfixierte Präparate gesondert gekennzeichnet wurden (zumeist bei Schnellschnitanforderungen) und fixierte Präparate oftmals keine gesonderte Kennzeichnung erfahren haben.

Darüber hinaus kann gerade in Kliniken ohne angeschlossene Pathologie davon ausgegangen werden, dass alle Präparate in einem fixierten Zustand eingesandt wurden. Allein der lange Transportweg zur nächsten pathologischen Praxis verlangt eine Fixierung sämtlicher Präparate, um eine ordnungsgemäße Untersuchung der Resektate zu ermöglichen.

Auch nach statistischer Auswertung der Daten zur Formalinfixierung ließen sich keine Argumente finden, welche eine Zuordnung der Präparate ohne explizit dokumentierte Fixierung zu den fixierten Präparaten verbieten würde. Für jede Variable, die eine Längenangabe darstellt, wurden die Verteilungen zwischen „fixiert“ und „Fixierung nicht

angegeben“ verglichen. Hierbei wurden keine auffallenden Unterschiede gefunden, welche einer Zusammenfassung beider Gruppen entgegen sprechen würden.

Betroffene Variablen sind: Präparatlänge, Länge des anhängenden Gefäßstiels, Tumorabstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand und Dicke des resezierten Mesorektums.

2.4.2.2. TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation wird ausschließlich auf maligne Tumoren angewandt. Da das Kollektiv auch einige Präparate mit der Diagnose „Adenom“ beinhaltet, wurden diese in der Darstellung der Variablen Tiefenpenetration (T), lymphogene Metastasierung (N), Lymphgefäßinvasion (L), Blutgefäßinvasion (V) und Differenzierungsgrad der Tumorzellen(G) nicht berücksichtigt.

Bei der Auswertung der Variablen Tiefenpenetration (T) und lymphogene Metastasierung (N) mussten zur Ermöglichung der statistischen Testverfahren mehrere Ausprägungsgrade zusammengefasst werden. Da die Ausprägung X (nicht beurteilbar) nicht mit anderen Ausprägungsgraden zusammengefasst werden konnte und zudem nur einen geringen Anteil der Präparate ausmachte, wurden diese Präparate bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Im Ergebnisteil wird die Anzahl der ausgeschlossenen Präparate zusammen mit der jeweiligen Auswertung der Variablen angegeben.

2.4.2.3. Anzahl der untersuchten Lymphknoten

Da ein Befall der regionalen Lymphknoten bei Adenomen nicht möglich ist, wurden diese Präparate hier nicht berücksichtigt.

Des Weiteren wurde zwischen Präparaten mit zuvor stattgefundener neoadjuvanter Therapie und ohne neoadjuvante Therapie unterschieden. Hintergrund hierfür bildet die Erkenntnis, dass nach stattgehabter neoadjuvanter Therapie die Anzahl der gefundenen Lymphknoten pro Präparat verringert ist [19, 69, 73].

2.4.2.4. Lymphknotenratio

Wie auch bei der Auswertung der Anzahl der untersuchten Lymphknoten wurden Präparate, welche lediglich ein Adenom beinhalteten nicht berücksichtigt. Des Weiteren, wurden nur Präparate ohne eine neoadjuvante Behandlung ausgewertet, da die Vergleichbarkeit gegenüber Präparaten mit Vorbehandlung nicht gegeben war. Für die

Berechnung der Lymphknotenratio wurden außerdem nur Tumoren mit einem positiven Lymphknotenstatus (N1 oder N2) herangezogen, da die Ratio bei Tumoren ohne befallene Lymphknoten stets den Wert 0 annimmt.

2.4.2.5. Residualtumorstatus (R-Klassifikation)

Bei der Auswertung der R-Klassifikation wurden Adenome ebenfalls nicht berücksichtigt. Außerdem wurden Präparate mit der Klassifikation RX von der eigentlichen Auswertung ausgeschlossen, da sie keine eindeutige Aussage über den Residualtumorstatus und damit über die Qualität der Therapie erlauben.

2.4.2.6. Qualität der mesorektalen Exzision (M.E.R.C.U.R.Y-Klassifikation)

Die M.E.R.C.U.R.Y-Klassifikation bezieht sich nur auf Präparate, bei denen das Mesorektum mindestens teilweise reseziert wurde. Präparate mit Tumorlokalisation im Kolon wurden bei Auswertung dieser Variablen ausgeschlossen. Ebenfalls wurden „Adenome“ nicht berücksichtigt.

2.4.2.7. Tumorabstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand

Aus anatomischen Gründen ist bei Tumoren des Kolon die Angabe des Abstands zum zirkumferentiellen Resektionsrand nicht in dem Maße relevant wie bei Rektumtumoren. Zudem sind diese Größen untereinander nicht vergleichbar.

In dieser Studie wurde sich daher nur auf die Darstellung des zirkumferentiellen Sicherheitsabstands von Tumoren mit Lokalisation im Rektum und im rektosigmoidalen Übergang beschränkt.

Des Weiteren wurden Präparate, die eindeutig als „unfixiert“ beschrieben wurden ausgeschlossen.

2.4.2.8. Minimaler Abstand zum aboralen Resektionsrand

Für tief sitzende Rektumkarzinome sollte der Abstand zum aboralen Resektionsrand mindestens 2 cm betragen. Um zu prüfen, inwieweit dieser Empfehlung innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen entsprochen wurde, war es nötig ausschließlich die Tumore mit Lokalisation im Rektum zu betrachten. Kolontumore sowie Tumore des rektosigmoidalen Übergangs wurden ausgeschlossen.

Ebenfalls wurden Präparate ohne Formalinfixierung aus Gründen der Vergleichbarkeit nicht berücksichtigt.

2.4.2.9. Breite des resezierten Mesokolons

Hier wurden Karzinome des Rektums und Präparate, die als „unfixiert“ beschrieben wurden, nicht berücksichtigt.

2.4.2.10. Dicke des resezierten Mesorektums

Zur Auswertung der Variable „Dicke des resezierten Mesorektums“ war es notwendig das Kollektiv auf die Präparate mit Tumorlokalisierung „Rektum“ oder „rekto-sigmoidaler Übergang“ zu beschränken. Unfixierte Präparate wurden auch hier ausgeschlossen.

2.4.2.11. HNPCC-Diagnostik

Anhand der Amsterdam-Kriterien lässt sich ableiten, dass alle Patienten, die in einem Alter ≤ 50 Jahre an einem kolorektalen Karzinom erkranken, für eine weitere Diagnostik auf ein HNPCC in Frage kommen. Um den Anteil der richtliniengemäß durchgeführten HNPCC-Diagnostiken zu untersuchen, war es für diese Fragestellung nötig, das Patientenkollektiv auf Patienten ≤ 50 Jahre zu beschränken.

Adenome sind für diese Fragestellung nicht relevant und wurden daher unberücksichtigt gelassen.

2.4.2.12. Neoadjuvante Therapie

Laut Leitlinien ist eine neoadjuvante Therapie indiziert bei Tumoren des Rektums, die entweder T3 oder T4 klassifiziert wurden oder bei denen ein Befall der regionalen Lymphknoten vorliegt (ab UICC-Stadium II). Um einen leitliniengerechten Einsatz der neoadjuvanten Therapie zu überprüfen, wurde also eine entsprechende Einschränkung auf Präparate mit T3 oder T4 oder N+ vorgenommen.

2.4.2.13. Keine Einschränkung des Kollektivs

Bei den Variablen „Patientenalter“, „Geschlecht“, „Tumoreröffnung“, „FAP“, „CED“ sowie „HNPCC“ wurden alle erfassten Befunde berücksichtigt.

2.4.3. statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde vom Institut für medizinische Statistik der Universität Gießen vorgenommen.

Die Häufigkeit jeder Variablen wurde aufgeschlüsselt nach den drei unterschiedlichen Klinikgruppen (A, B, C) dargestellt. Anschließend wurde anhand statistischer Tests überprüft, mit welcher Wahrscheinlichkeit das erhaltene Ergebnis auf einem tatsächlichen Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen basiert.

Zur Testung stetiger Variablen dienten der Kruskal-Wallis Test und beim Vergleich ungleicher Verteilungen die Median One-Way Analyse. Diskrete Variablen wurden anhand des Fisher's Exact Test ausgewertet.

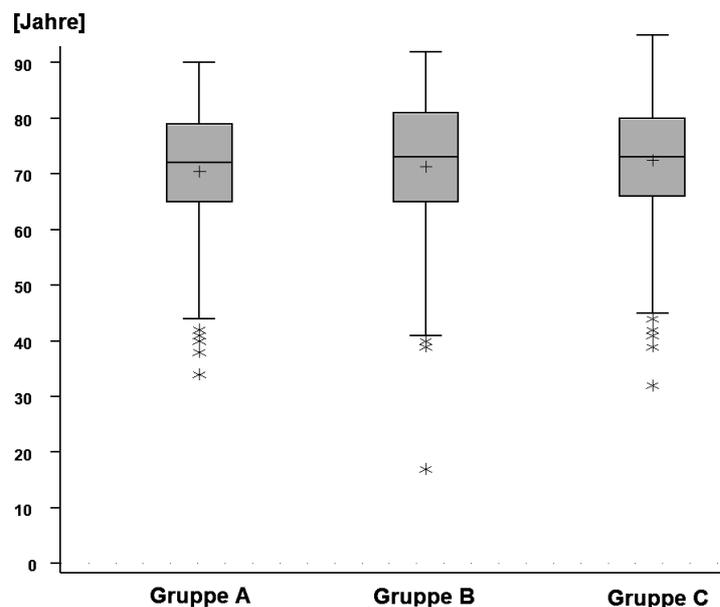
3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Daten

3.1.1. Patientenalter

Tabelle 12: Verteilung des Patientenalters

	Gruppe A [Jahre]	Gruppe B [Jahre]	Gruppe C [Jahre]
Maximum	90	92	95
75%-Quantil	79	81	80
Median	72	73	73
25%-Quantil	65	65	66
Minimum	34	17	32
n	338	294	717



Die Verteilung des Patientenalters innerhalb der drei zu untersuchenden Gruppen zeigte sich weitestgehend gleich. Das mediane Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation betrug in Gruppe B und C jeweils 73 Jahre; in Gruppe A 72 Jahre. Der jüngste Patient innerhalb dieser Studie wurde im Alter von 17 Jahren operiert, der älteste Patient im Alter von 95 Jahren.

Im Kruskal-Wallis Test ($p=0,0628$) fand sich kein klarer Hinweis auf Unterschiede.

3.1.2. Geschlechtsverteilung

Tabelle 13: Geschlechtsverteilung

	männlich n (%)	weiblich n (%)	Total n (%)
Gruppe A	204 (60,36)	134 (39,64)	338 (100)
Gruppe B	143 (48,64)	151 (51,36)	294 (100)
Gruppe C	395 (55,09)	322 (44,91)	717 (100)
Total	742 (55,00)	607 (45,00)	1349 (100)

Die Geschlechtsverteilung innerhalb des gesamten Patientenkollektivs zeigte einen geringfügig höheren Anteil (55%) an männlichen Patienten. Auch in den Gruppen A (60,36%) und C (55,09%) fanden sich mehr Männer als Frauen. Lediglich in Gruppe C überwog der Frauenanteil (51,36%) leicht. Der Fisher's Exact Test liefert einen p-Wert von $p=0,0128$.

3.1.3. Tumorlokalisation

Tabelle 14: Tumorlokalisation

	Kolon n (%)	Rektum n (%)	rekto-sigmoidaler Übergang n (%)	Total n (%)
Gruppe A	223 (65,98)	101 (29,88)	14 (4,14)	338 (100)
Gruppe B	185 (62,93)	102 (34,69)	7 (2,38)	294 (100)
Gruppe C	511 (71,27)	181 (25,24)	25 (3,49)	717 (100)
Total	919 (68,12)	384 (28,47)	46 (3,41)	1349 (100)

Karzinome des Kolons stellten innerhalb dieser Studie in allen drei Vergleichsgruppen den größten Anteil dar (insgesamt: 68,12%). Rektumkarzinome waren mit einem Gesamtanteil von 28,47% deutlich seltener. Einen relativ kleinen Anteil machten Karzinome des rekto-sigmoidalen Übergangs aus (insgesamt: 3,41%).

Darüber hinaus zeigten sich jedoch gewisse Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Gruppe B wies den höchsten Anteil an Rektumkarzinomen (34,69%) mit einem entsprechend niedrigeren Anteil an Kolonkarzinomen auf. In Gruppe C war der Anteil der Rektumkarzinome deutlich geringer (25,24%), Gruppe A zeigte einen mittleren Wert (29,88%).

Das Ergebnis des Fisher's Exact Test ($p= 0,0299$) macht einen tatsächlich vorliegenden Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen wahrscheinlich.

3.2. tumorbezogene, prognoserelevante Größen

3.2.1. Tiefenpenetration (T-Klassifikation)

Einschränkung des Datenkollektivs: Präparate mit der Diagnose „Adenom“ wurden nicht berücksichtigt.

3.2.1.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur „Tiefenpenetration (T)“

Tabelle 15: Anzahl der Angaben zur „Tiefenpenetration (T)“

	Anzahl der Präparate nach Einschränkung des Kollektivs n (%)	Fehlende Angaben zur Tiefenpenetration (T) n (%)	Anzahl der ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	332 (100)	0 (0)	332 (100)
Gruppe B	294 (100)	1 (0,34)	293 (99,66)
Gruppe C	703 (100)	1 (0,14)	702 (99,86)
Total	1329 (100)	2 (0,15)	1327 (99,85)

Fehlende Angaben zur T-Klassifikation kamen generell sehr selten vor (0,15%).

Insgesamt wurden nur bei zwei Präparaten keine Angaben zum T-Status gemacht. Eines dieser Präparate stammte aus Gruppe B, das andere aus Gruppe C.

3.2.1.2. Auswertung der Variablen „Tiefenpenetration (T)“

Tabelle 16: Auswertung der Variablen „Tiefenpenetration (T)“

	T0, Tis n (%)	T1, T2 n (%)	T3 n (%)	T4 n (%)	Total n
Gruppe A	11 (3,32)	100 (30,21)	171 (51,66)	49 (14,80)	331 (100)
Gruppe B	4 (1,40)	71 (24,91)	157 (55,09)	53 (18,60)	285 (100)
Gruppe C	9 (1,29)	186 (26,61)	379 (54,22)	125 (17,88)	699 (100)
Total	24 (1,83)	357 (27,15)	707 (53,76)	227 (17,26)	1315 (100)

12 Präparate mit der Klassifikation TX wurden nicht berücksichtigt (siehe 2.4.2.2)

Die Verteilungen der Tiefenpenetration unterschieden sich in den einzelnen Gruppen nicht wesentlich. Die Klassifikation T3 machte jeweils den größten Anteil der untersuchten Tumoren aus, insgesamt 53,76%. Tumoren mit Klassifikation T1 oder T2 bildeten die zweitgrößte Gruppe (27,15%), gefolgt von T4 (17,26%) und T0, Tis (1,83%).

Auch das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests gab keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen. ($p= 0,1627$)

3.2.2. Lymphogene Metastasierung (N-Klassifikation)

Einschränkungen des Datenkollektivs: Präparate mit der Diagnose „Adenom“ wurden nicht berücksichtigt.

3.2.2.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur „lymphogenen Metastasierung (N)“

Tabelle 17: Anzahl der fehlenden Angaben zur „lymphogenen Metastasierung (N)“

	Anzahl der Präparate nach Einschränkung des Kollektivs n (%)	Fehlende Angaben zur Lymphogenen Metastasierung (N) n (%)	Anzahl der ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	332 (100)	1 (0,30)	331 (99,70)
Gruppe B	294 (100)	1 (0,34)	293 (99,66)
Gruppe C	703 (100)	4 (0,57)	699 (99,43)
Total	1329 (100)	6 (0,45)	1323 (99,55)

Der Lymphknotenstatus wurde nur in einem geringen Anteil der Befunde nicht angegeben (0,45%). Die Rate der Fehlwerte lag in Gruppe C geringfügig höher (0,57%) als in den beiden anderen Gruppen (0,30% bzw. 0,34%), was allerdings aufgrund des allgemein geringen Vorkommens nicht durch statistische Testung bestätigt werden konnte ($p= 1,00$).

3.2.2.2. Auswertung der Variablen „lymphogene Metastasierung (N)“

Tabelle 18: Auswertung der Variablen „lymphogene Metastasierung (N)“

	N0 n (%)	N1 n (%)	N2 n (%)	Total n (%)
Gruppe A	180 (54,38)	84 (25,38)	67 (20,24)	331 (100)
Gruppe B	165 (56,51)	71 (24,32)	56 (19,18)	292 (100)
Gruppe C	379 (54,38)	168 (24,10)	150 (21,52)	697 (100)
Total	724 (54,85)	323 (24,47)	273 (20,68)	1320 (100)

3 Präparate mit der Klassifikation NX wurden nicht berücksichtigt (siehe 2.4.2.2)

Die Angaben bezüglich der lymphogenen Metastasierung unterschieden sich zwischen den einzelnen Gruppen nicht wesentlich. N0 war der am häufigsten vertretene N-Status (54,85%). Er wurde in allen Gruppen in etwas mehr als der Hälfte der Fälle angegeben. Am zweithäufigsten wurde N1 klassifiziert (24,47%), gefolgt von N2 (20,68%). Der Fisher's Exact Test lieferte keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. ($p= 0,9237$)

3.2.3. Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation)

Einschränkung des Datenkollektivs: Präparate mit der Diagnose „Adenom“ wurden nicht berücksichtigt.

3.2.3.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur „Lymphgefäßinvasion (L)“

Tabelle 19: Anzahl der Angaben zur „Lymphgefäßinvasion (L)“

	Anzahl der Präparate nach Einschränkung des Kollektivs n (%)	Fehlende Angaben zur Lymphgefäßinvasion (L) n (%)	Anzahl der ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	332 (100)	4 (1,20)	328 (98,80)
Gruppe B	294 (100)	4 (1,36)	290 (98,64)
Gruppe C	703 (100)	8 (1,14)	695 (98,86)
Total	1329 (100)	16 (1,20)	1313 (98,80)

In insgesamt 1,20% der Befunde wurde keine Angabe zum Befall der Lymphgefäße gemacht. Die Häufigkeiten für fehlende Angaben bei der L-Klassifikation lagen bei allen drei Gruppen im gleichen Bereich (1,20% vs. 1,36% vs. 1,14%). Das Ergebnis des Fisher's Exact Test machte das Vorliegen eines tatsächlichen Unterschieds sehr unwahrscheinlich. ($p= 0,9447$)

3.2.3.2. Auswertung der Variablen „Lymphgefäßinvasion (L)“

Tabelle 20: Auswertung der Variablen „Lymphgefäßinvasion (L)“

	LX n (%)	L0 n (%)	L1 n (%)	Total n (%)
Gruppe A	3 (0,91)	178 (54,27)	147 (44,82)	328 (100)
Gruppe B	0 (0,00)	215 (74,14)	75 (25,86)	290 (100)
Gruppe C	3 (0,43)	441 (63,45)	251 (36,12)	695 (100)
Total	6 (0,46)	834 (63,52)	473 (36,02)	1313 (100)

Präparate ohne Tumorbefall der Lymphgefäße (L0) machten sowohl in den einzelnen Gruppen als auch insgesamt den größten Anteil aus (63,52%). Die Klassifikation L1 kam mit insgesamt 36,02% deutlich seltener vor. In einigen wenigen Ausnahmen (0,46%) wurde die Lymphgefäßinvasion als „nicht beurteilbar“ (LX) angegeben.

Betrachtet man die Häufigkeiten für L0 und L1 in Abhängigkeit von den einzelnen Gruppen, so fällt auf, dass Gruppe B bei den L0-Klassifikationen den höchsten Wert aufweist (74,14%), bei den L1-Klassifikationen dagegen den geringsten (25,86%). Gruppe A zeigt dagegen bei den L1-Klassifikationen den größten Anteil (44,82%) und bei den L0-Klassifikationen den kleinsten (54,27%). Gruppe C liegt bei beiden Größen jeweils im Mittelfeld.

Der Fisher's Exact Test liefert einen P-Wert von $p < 0,001$ und macht somit das Vorliegen eines tatsächlichen Unterschiedes sehr wahrscheinlich.

3.2.4. Blutgefäßinvasion (V-Klassifikation)

Einschränkung des Datenkollektivs: Präparate mit der Diagnose „Adenom“ wurden nicht berücksichtigt.

3.2.4.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur „Blutgefäßinvasion (V)“

Tabelle 21: Anzahl der Angaben zur „Blutgefäßinvasion (V)“

	Anzahl der Präparate nach Einschränkung des Kollektivs n (%)	Fehlende Angaben zur Blutgefäßinvasion (V) n (%)	Anzahl der ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	332 (100)	1 (0,30)	331 (99,70)
Gruppe B	294 (100)	3 (1,02)	291 (98,98)
Gruppe C	703 (100)	13 (1,85)	690 (98,15)
Total	1329 (100)	17 (1,28)	1312 (98,72)

1,28% aller relevanten Befunde gaben keine Informationen über eine vorliegende Blutgefäßinvasion. In Gruppe C fand sich die größte Anzahl unvollständiger Befunde bezüglich der Blutgefäßinvasion. Hier fehlte die Angabe in 1,85% der Fälle. In Gruppe A liegt die Rate der Fehlwerte am niedrigsten (0,30%). Das Fisher's Exact Test lieferte einen p-Wert von $p = 0,0903$.

3.2.4.2. Auswertung der Variable „Blutgefäßinvasion (V)“

Tabelle 22: Auswertung der Variable „Blutgefäßinvasion (V)“

	VX n (%)	V0 n (%)	V1 n (%)	V2 n (%)	Total n (%)
Gruppe A	0 (0,00)	300 (90,63)	31 (9,37)	0 (0,00)	331 (100)
Gruppe B	1 (0,34)	275 (94,50)	15 (5,15)	0 (0,00)	291 (100)
Gruppe C	2 (0,29)	636 (92,17)	51 (7,39)	1 (0,14)	690 (100)
Total	3 (0,23)	1211 (92,30)	97 (7,39)	1 (0,08)	1312 (100)

V0 war in allen Gruppen die am häufigsten vorkommende Klassifikation. Insgesamt machen V0-klassifizierte Präparate 92,30% aller Präparate aus. Deutlich geringer war die Anzahl der V1-klassifizierten Präparate (7,39%). V2 und VX kommen nur sehr selten (0,08% bzw. 0,23%) vor.

Nach statistischer Testung konnte kein eindeutiger Hinweis auf einen Unterschied gefunden werden. ($p = 0,3304$)

3.2.5. Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Grading)

Einschränkung des Datenkollektivs: Präparate mit der Diagnose „Adenom“ wurden nicht berücksichtigt.

3.2.5.1. Anzahl der fehlenden Angaben zum Differenzierungsgrad der Tumorzellen (G)

Tabelle 23: Anzahl der fehlenden Angaben zum Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Grading)

	Anzahl der Präparate nach Einschränkung des Kollektivs n (%)	Fehlende Angaben zum Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Grading) n (%)	Anzahl der ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	327 (100)	1 (0,31)	326 (99,69)
Gruppe B	290 (100)	1 (0,34)	289 (99,66)
Gruppe C	699 (100)	8 (1,14)	691 (98,86)
Total	1316 (100)	10 (0,76)	1306 (99,24)

Der Differenzierungsgrad der Tumorzellen war in insgesamt 0,76% der Befunde nicht angegeben. Gruppe C zeigte eine geringfügig höhere Rate an Fehlwerten (1,14%) als die Gruppen A und B (0,31% bzw. 0,34%). Der Fishers Exact Test lieferte allerdings keinen eindeutigen Hinweis auf einen tatsächlich bestehenden Unterschied zwischen den Gruppen. (p= 0,3248)

3.2.5.2. Auswertung der Variablen „Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Grading)“

Tabelle 24: Auswertung der Variablen „Differenzierungsgrad der Tumorzellen“

	GX n (%)	low grade (G1/G2) n (%)	high grade (G3/G4) n (%)	Total n (%)
Gruppe A	0 (0,00)	285 (87,42)	41 (12,58)	326 (100)
Gruppe B	6 (2,08)	250 (86,51)	33 (11,42)	289 (100)
Gruppe C	2 (0,29)	591 (85,53)	98 (14,18)	691 (100)
Total	8 (0,61)	1126 (86,22)	172 (13,17)	1306 (100)

In allen drei Untergruppen wurden low grade-Karzinome am häufigsten diagnostiziert. Ihr Anteil machte insgesamt 86,22% der Fälle aus. High grade-

Karzinome bildeten einen Anteil von 13,17%. Gruppe C zeigte eine leicht erhöhte Rate an high grade-Karzinomen gegenüber den anderen Gruppen.

Auch nach statistischer Auswertung ergab sich ein Hinweis auf einen Unterschied im Differenzierungsgrad der Tumorzellen. ($p= 0,0185$)

3.2.6. histologischer Tumortyp

3.2.6.1. Anzahl der fehlenden Angaben zum histologischen Tumortyp

Tabelle 25: Anzahl der fehlenden Angaben zum histologischen Tumortyp

	Gesamtes Datenkollektiv n (%)	Fehlende Angaben zum histologischen Tumortyp n (%)	Anzahl der ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	333 (100)	0 (0)	333 (100)
Gruppe B	288 (100)	1 (0,35)	287 (99,65)
Gruppe C	715 (100)	3 (0,42)	712 (99,58)
Total	1336 (100)	4 (0,30)	1332 (99,70)

Lediglich in 0,30% der Fälle wurden keine Angaben zum histologischen Tumortyp gemacht. Die untersuchten Gruppen zeigten keine Unterschiede in der Häufigkeit fehlender Angaben. ($p= 0,6638$)

3.2.6.2. Auswertung der Variable „histologischer Tumortyp“

Tabelle 26: Auswertung der Variable „histologischer Tumortyp“

	Adenokarzinom	Muzinöses Adenokarzinom	Siegelringkarzinom und sonstige Karzinome	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gruppe A	306 (93,58)	14 (4,28)	7 (2,14)	327 (100)
Gruppe B	277 (96,52)	8 (2,79)	2 (0,70)	287 (100)
Gruppe C	654 (93,56)	31 (4,43)	14 (2,00)	699 (100)
Total	1237 (94,21)	53 (4,04)	23 (1,75)	1313 (100)

19 der untersuchten Präparate enthielten ein benignes Adenom.

Der am häufigsten vorkommende Tumortyp waren „Adenokarzinome“. Dies traf sowohl auf die Gesamtauswertung (94,21%) als auch jeweils auf die einzelnen Gruppen zu.

„Muzinöse Adenokarzinome“ bildeten die zweitgrößte Gruppe (4,04%).

„Siegelringkarzinome“ und „sonstige Karzinome“ machten nur einen kleinen Teil (1,75%) der insgesamt untersuchten Tumoren aus. Statistisch relevante Unterschiede zwischen den Untergruppen bestanden nicht ($p= 0,4033$). Jedoch ließ sich ein Trend zu einem selteneren Vorkommen muzinöser Karzinome in Gruppe B erkennen.

3.3. zusätzliche Einflussgrößen

3.3.1. Formalinfixierung

Tabelle 27: Formalinfixierung

	Keine Angaben n (%)	Unfixierte Präparate n (%)	Fixierte Präparate n (%)	Total n (%)
Gruppe A	27 (7,99)	11 (3,25)	300 (88,76)	338 (100)
Gruppe B	25 (8,50)	3 (1,02)	266 (90,48)	294 (100)
Gruppe C	124 (17,29)	0 (0,00)	593 (82,71)	717 (100)
Total	176 (13,05)	14 (1,04)	1159 (85,92)	1349 (100)

Die Operationspräparate mit eindeutig angegebener Formalinfixierung machten mit 85,92% aller Präparate die größte Gruppe aus. Auch bei der Betrachtung der einzelnen Kliniken waren die fixierten Präparate jeweils am häufigsten vertreten. Präparate ohne Angabe zur Fixierung machten einen Anteil von 13,05% an der Gesamtheit der Präparate aus und stammten zum Großteil aus Gruppe C. Sie kamen hier ca. doppelt so häufig vor wie in Gruppe A und B. Dahingegen waren eindeutig als „unfixiert“ angegebene Präparate in Gruppe C überhaupt nicht zu finden. In den beiden anderen Gruppen machten sie jeweils nur einen geringen Teil (3,25%, 1,02%) aus.

Die gefundenen Unterschiede konnten laut Fisher's Exact Test nicht als zufällig bezeichnet werden ($p < 0,001$).

3.4. Qualitätsindikatoren

3.4.1. Präparatlänge

Einschränkung des Datenkollektivs: Präparate, die als „unfixiert“ angegeben waren, wurden bei dieser Variablen nicht berücksichtigt.

3.4.1.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur Präparatlänge

Tabelle 28: Anzahl der fehlenden Angaben zur Präparatlänge

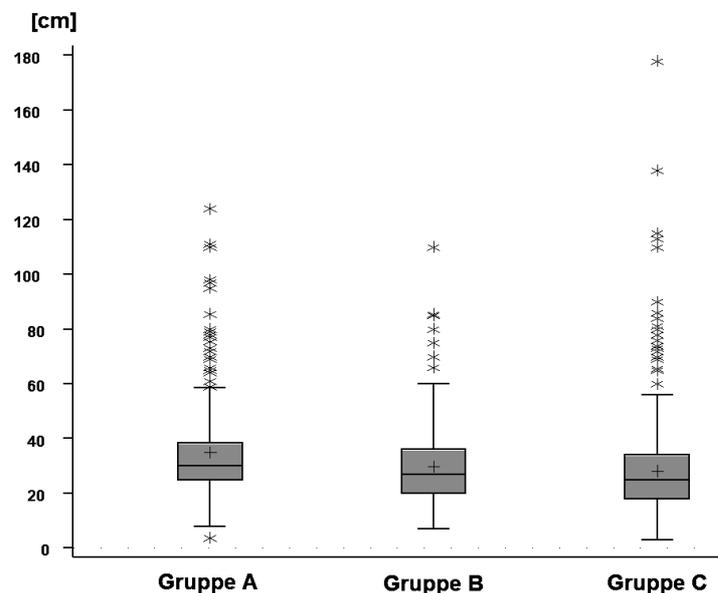
	Anzahl der Präparate nach Einschränkung des Kollektivs n	Fehlende Angaben zur Präparatlänge n (%)	Anzahl der ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	327	1 (0,31)	326 (99,69)
Gruppe B	291	12 (4,12)	279 (95,88)
Gruppe C	717	19 (2,65)	698 (97,35)
Total	1335	32 (2,40%)	1303 (97,60)

Gruppe B zeigte mit 4,12% den höchsten Anteil an Fehlwerten zur Präparatlänge. Dagegen waren in Gruppe C (2,65%) und insbesondere in Gruppe A (0,31%) die Anteile deutlich geringer. Der Fisher's Exact Test gab einen Hinweis darauf, dass hier ein tatsächlicher Unterschied zwischen den drei Gruppen besteht ($p=0,0024$).

3.4.1.2 Auswertung der Variablen „Präparatlänge“

Tabelle 29: Auswertung der Variablen „Präparatlänge“

	Gruppe A [cm]	Gruppe B [cm]	Gruppe C [cm]
Maximum	124	110	178
75%-Quantil	38,5	36	34
Median	30	27	25
25%-Quantil	25	20	18
Minimum	3,7	7	3
n	326	279	698



In Gruppe A war die mediane Länge der Operationspräparate mit 30 cm am größten. Gruppe B und C wiesen dagegen mit einer medianen Länge von 27 bzw. 25 cm kürzere Präparate auf. Der Kruskal-Wallis Test ($p<0,001$) und die Median One-Way Analyse ($p<0,001$) wiesen ebenfalls auf eine bestehende Ungleichheit der Präparatlängen zwischen den einzelnen Gruppen hin.

3.4.2. Länge des anhängenden Gefäßstiels

Einschränkung des Datenkollektivs: Präparate, die als „unfixiert“ angegeben waren, wurden bei der Auswertung dieser Variable nicht berücksichtigt.

3.4.2.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur Länge des anhängenden Gefäßstiels

Tabelle 30: Anzahl der fehlenden Angaben zur Länge des anhängenden Gefäßstiels

	Anzahl der Präparate nach Einschränkung des Kollektivs n	Fehlende Angaben zur Länge des Gefäßstiels n (%)	Anzahl der ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	327 (100)	98 (29,27)	229 (70,03)
Gruppe B	291 (100)	219 (75,26)	72 (24,74)
Gruppe C	717 (100)	521 (72,66)	196 (27,34)
Total	1335 (100)	838 (62,77)	497 (37,23)

Insgesamt war die Anzahl der Fehlwerte bei Angaben zur Länge des anhängenden Gefäßstiels sehr hoch (62,77%). In Gruppe B wird diese Variable nur in knapp einem Viertel der untersuchten Befunde angegeben. Gruppe C wies entsprechende Angaben in nur 27,34% der Fälle auf. Im Gegensatz dazu war die Häufigkeit der Angaben in Gruppe A mehr als doppelt so hoch (70,03%).

Laut Fisher's Exact Test kann hier von einem tatsächlichen Unterschied zwischen den Gruppen ausgegangen werden ($p < 0,001$).

Aufgrund der hohen Anzahl an Fehlwerten wurde auf eine weitere Auswertung der Länge des Gefäßstiels verzichtet.

3.4.3. Anzahl der untersuchten Lymphknoten

Einschränkung des Datenkollektivs: Befunde mit der Diagnose „Adenom“ sowie ein Präparat, welches kein Karzinom aufwies wurden bei der Auswertung dieser Variable nicht berücksichtigt.

3.4.3.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur „Anzahl der untersuchten Lymphknoten“

Tabelle 31: Anzahl der fehlenden Angaben zur „Anzahl der untersuchten Lymphknoten“

	Anzahl der Präparate nach Einschränkung des Kollektivs	Anzahl der Präparate ohne Angaben zur Anzahl der untersuchten LK n (%)	Anzahl der Ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	332 (100)	1 (0,30)	331 (99,70)
Gruppe B	294 (100)	6 (2,04)	288 (97,96)
Gruppe C	704 (100)	12 (1,70)	692 (98,30)
Total	1330 (100)	19 (1,43)	1311 (98,57)

Insgesamt sind die Angaben zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten recht vollständig. Fehlende Angaben fanden sich lediglich in 1,43% aller untersuchten Präparate. Gruppe A wies die niedrigste (0,3%) und Gruppe B die höchste Rate (2,04%) an Fehlwerten bezüglich dieser Größe auf. Nach statistischer Testung fand sich ein p-Wert von 0,0928.

3.4.3.2. Auswertung der Variablen „Anzahl der untersuchten Lymphknoten“ für Patienten ohne neoadjuvante Therapie

Tabelle 32: Auswertung der Variablen „Anzahl der untersuchten Lymphknoten“ für Patienten ohne neoadjuvante Therapie

	Anzahl der untersuchten LK <12 n (%)	Anzahl der untersuchten LK ≥12 n (%)	Total n (%)
Gruppe A	7 (2,35)	291 (97,65)	298 (100)
Gruppe B	67 (26,27)	188 (73,73)	255 (100)
Gruppe C	141 (20,92)	533 (79,08)	674 (100)
Total	215 (17,52)	1012 (82,48)	1227 (100)

Bei insgesamt 17,52% aller Präparate ohne neoadjuvante Therapie wurde die geforderte Anzahl von mindestens 12 untersuchten Lymphknoten pro Darmresektat unterschritten. Zwischen den drei beobachteten Gruppen bestanden deutliche Unterschiede. So wurden in Gruppe A die geforderte Lymphknotenanzahl in 2,35% der Fälle nicht erreicht. In Gruppe B und C war dagegen die Anzahl der Präparate mit einer Lymphknotenanzahl unter zwölf um ein vielfaches höher (26,27% bzw. 20,92%).

Der gefundene Unterschied kann laut Fisher's Exact Test nicht als zufällig bezeichnet werden ($p < 0,001$).

3.4.3.3. Auswertung der Variablen "Anzahl der untersuchten Lymphknoten" für Patienten mit neoadjuvanter Therapie

Tabelle 33: Auswertung der Variablen "Anzahl der untersuchten Lymphknoten" für Patienten mit neoadjuvanter Therapie

	Anzahl der untersuchten LK ≤ 6 n (%)	Anzahl der untersuchten LK 7-11 n (%)	Anzahl der untersuchten LK ≥12 n (%)	Total n (%)
Gruppe A	1 (3,33)	3 (10,00)	26 (86,67)	30 (100)
Gruppe B	1 (3,85)	5 (19,23)	20 (76,92)	26 (100)
Gruppe C	3 (16,67)	6 (33,33)	9 (50,00)	18 (100)
Total	5 (6,76)	14 (18,92)	55 (74,32)	74 (100)

Eine leitliniengerechte Anzahl untersuchter Lymphknoten wurde auch hier am häufigsten in Gruppe A erreicht. Mehr als 12 untersuchte Lymphknoten fanden sich hier in 86,67% der Fälle. Gruppe B erreicht die geforderte Anzahl bei 76,92%. Am seltensten wurden nach neoadjuvanter Therapie 12 oder mehr Lymphknoten in Gruppe C erreicht (50%). Insgesamt wurden in 6,76% der relevanten Fälle nicht mehr als 6 Lymphknoten pro Präparat untersucht. Hierbei hatte Gruppe C mit einer Rate von 16,67% eindeutig mehr Präparate mit einer niedrigen Lymphknotenanzahl als Gruppe A und B mit 3,33% bzw. 3,85%.

Zusammenfassend kann also davon ausgegangen werden, dass in Gruppe C die geringsten Anzahlen untersuchter Lymphknoten vorlagen.

Das Ergebnis des Fisher's Exact Test lieferte einen p-Wert von $p=0,0602$.

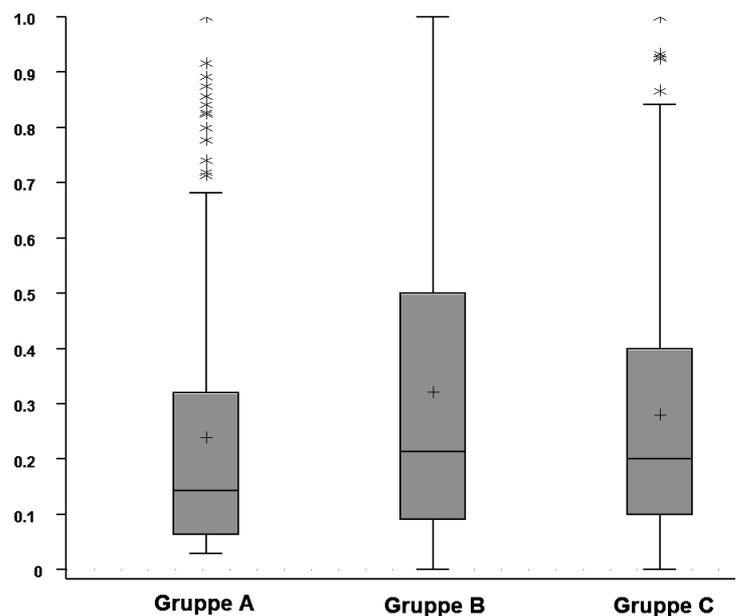
Im Vergleich zwischen Präparaten neoadjuvant vorbehandelter und nicht neoadjuvant behandelten Patienten ergab sich für die nicht vorbehandelten eine höhere Rate an leitliniengerechter Anzahl an Lymphknoten (82,48%) als für die vorbehandelten Präparate (74,32%). Dies galt im einzelnen auch für Gruppe A (97,65% vs. 86,67%) und Gruppe C (79,08% vs. 50,00%). In Gruppe B war unter neoadjuvanter Therapie die Rate leitliniengerechter Lymphknotenanzahlen (76,92%) höher als ohne neoadjuvante Therapie (73,73%).

3.4.4. Lymphknotenratio

Einschränkung des Datenkollektivs: Es wurden nur Präparate mit Befall der regionalen Lymphknoten und ohne neoadjuvante Therapie in die Auswertung mit einbezogen. Befunde mit der Diagnose „Adenom“ und ein Präparat, welches kein Karzinom aufwies wurden ebenfalls bei der Auswertung dieser Variable nicht berücksichtigt.

Tabelle 34: Lymphknotenratio

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Maximum	1,00	1,00	1,00
75%-Quantil	0,32	0,50	0,40
Median	0,14	0,21	0,20
25%-Quantil	0,06	0,09	0,10
Minimum	0,03	0	0
N	151	123	310



Die Verteilungen bezüglich der Lymphknotenratio stellten sich bei den einzelnen Gruppen nicht gleichförmig dar. Dennoch ließ sich ein recht deutlicher Hinweis auf niedrigere und damit bessere Werte in Gruppe A feststellen. Gegenüber den anderen beiden Gruppen zeigten sich hier die niedrigsten Werte sowohl bei der Darstellung der Mediane als auch bei der mittleren Rangsumme.

Die Median One Way Analyse lieferte einen p-Wert von $p= 0,0160$ und gab somit einen zusätzlichen Hinweis auf die Unterschiedlichkeit der untersuchten Gruppen.

3.4.5. Residualtumorstatus (R-Klassifikation)

Einschränkung des Datenkollektivs: Befunde mit der Diagnose „Adenom“ und ein Präparat, welches kein Karzinom aufwies, wurden bei der Auswertung dieser Variable nicht berücksichtigt.

3.4.5.1. Anzahl der fehlenden Angaben zum Residualtumorstatus (R)

Tabelle 35: Anzahl der fehlenden Angaben zum Residualtumorstatus (R)

	Anzahl der Präparate nach Einschränkung des Kollektivs n (%)	Fehlende Angaben zum Residualtumorstatus n (%)	Anzahl der ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	332 (100)	1 (0,30)	326 (98,19)
Gruppe B	294 (100)	5 (1,70)	285 (96,94)
Gruppe C	703 (100)	4 (0,57)	675 (96,02)
Total	1329 (100)	10 (0,75)	1286 (96,76)

Fehlende Angaben zur R-Klassifikation waren mit 0,75% sehr selten. Aufgeschlüsselt nach den einzelnen Untersuchungsgruppen ergaben sich hier keine größeren Unterschiede. Der Fisher's Exact Test gab ebenfalls keinen Hinweis auf eine ungleiche Verteilung der Fehlwert ($p=0,1222$). Gruppe B wies mit 1,70% die höchste, Gruppe A mit 0,3% die niedrigste Rate an Fehlwerten auf.

3.4.5.2. Auswertung der Variablen „Residualtumorstatus (R)“

Tabelle 36: Auswertung der Variablen „Residualtumorstatus (R)“

	R0 n (%)	R1 oder R2 n (%)	Total n (%)
Gruppe A	314 (96,32)	12 (3,68)	326 (100)
Gruppe B	272 (95,44)	13 (4,56)	285 (100)
Gruppe C	634 (93,93)	41 (6,07)	675 (100)
Total	1220 (94,87)	66 (5,13)	1286 (100)

33 Präparate mit der Klassifikation RX wurden nicht berücksichtigt (siehe 2.4.2.5)

Eine komplette Entfernung des Tumors wurde insgesamt in 94,87% der Fälle beobachtet. Die einzelnen Gruppen zeigten in diesem Punkt keinen statistisch nachweisbaren Unterschied ($p=0,2680$). Es ließ sich lediglich ein Trend dahingehend erkennen, dass in Gruppe A mit 96,32% R0-Resektionen ein etwas höherer Anteil kompletter Tumorentfernungen vorlag als in Gruppe B mit 95,44% und in Gruppe C mit 94,87%.

3.4.6. Tumoreröffnung

Tabelle 37: Anteil der Tumoreröffnungen

	Tumoreröffnung nein n (%)	Tumoreröffnung ja n (%)	Total n (%)
Gruppe A	336 (99,41)	2 (0,59)	338 (100)
Gruppe B	292 (99,32)	2 (0,68)	294 (100)
Gruppe C	697 (97,21)	20 (2,79)	717 (100)
Total	1325 (98,22)	24 (1,78)	1349 (100)

Eine Eröffnung des Tumorgewebes kam insgesamt selten vor (1,78%). Es zeigte sich allerdings ein Unterschied in der Häufigkeit der Tumoreröffnung zwischen den einzelnen Gruppen. Während Gruppe A und Gruppe B nahe beieinander liegende, niedrige Raten (0,59% bzw. 0,68%) zeigten, lag in Gruppe C die Häufigkeit bei 2,79%.

Der Fisher's Exact Test lieferte einen p-Wert von 0,0125 und gab somit einen zusätzlichen Hinweis auf einen tatsächlichen Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

3.4.7. Qualität der mesorektalen Exzision (M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation)

Einschränkung des Datenkollektivs: Befunde mit der Diagnose „Adenom“, sowie sämtliche Tumoren mit Lokalisation im Kolon wurden bei der Auswertung dieser Variablen nicht berücksichtigt

3.4.7.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation

Tabelle 38: Anzahl der fehlenden Angaben zur M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation

	Anzahl der Präparate nach Einschränkung des Kollektivs n (%)	Fehlende Angaben zur M.E.R.C.U.R.Y.- Klassifikation n (%)	Anzahl der ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	115 (100)	7 (6,09)	108 (93,91)
Gruppe B	109 (100)	28 (25,69)	81 (74,31)
Gruppe C	205 (100)	46 (22,44)	159 (77,56)
Total	429 (100)	81 (18,88)	348 (81,12)

Angaben zur M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation fehlten bei 18,88% der relevanten Befunde und sind damit recht häufig. Es fiel auf, dass der Anteil der Fehlwerte in Gruppe A mit 6,09% deutlich geringer war als in den beiden anderen Gruppen (25,69% bzw. 22,44%). Der Fisher's Exact Test bestätigte die Annahme über einen tatsächlichen Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ($p < 0,001$).

3.4.7.2. Auswertung der Variablen „M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation“

Tabelle 39: Auswertung der Variablen „M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation“

	M.E.R.C.U.R.Y.- 1 n (%)	M.E.R.C.U.R.Y.- 2 n (%)	M.E.R.C.U.R.Y.- 3 n (%)	Total n (%)
Gruppe A	94 (87,04)	10 (9,26)	4 (3,70)	108 (100)
Gruppe B	75 (92,59)	4 (4,94)	2 (2,47)	81 (100)
Gruppe C	135 (84,91)	14 (8,81)	10 (6,29)	159 (100)
Total	304 (87,36)	28 (8,05)	16 (4,6)	348 (100)

Die Mesorektale Exzision wurde sowohl insgesamt als auch in den einzelnen Gruppen am häufigsten mit MERCURY-1 bewertet. MERCURY-3 kam am seltensten vor. Mit dem höchsten Anteil an MERCURY-1- Resektionen (92,59%) und dem niedrigsten Anteil an MERCURY-3-Resektionen (2,47%) lagen in Gruppe B die besten Ergebnisse vor. Gruppe C wies dagegen den geringsten Anteil an MERCURY-1-Resektionen (84,91%) und dem höchsten Anteil an MERCURY-3-Resektionen (6,29%) auf.

Diese Ergebnisse ließen allerdings nur einen Trend hinsichtlich der unterschiedlich verteilten Qualität der mesorektalen Exzision erahnen. Der gefundene Unterschied ließ sich anhand des Fisher's Exact Test nicht belegen ($p = 0,5156$).

3.4.8. Tumorabstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand

Einschränkung des Datenkollektivs: Präparate in unfixiertem Zustand und Präparate mit Tumorlokalisierung im Kolon wurden bei der Auswertung dieser Variablen ausgeschlossen.

3.4.8.1. Anzahl der fehlenden Angaben zum zirkumferentiellen Resektionsabstand

Tabelle 40: Anzahl der fehlenden Angaben zum zirkumferentiellen Resektionsabstand

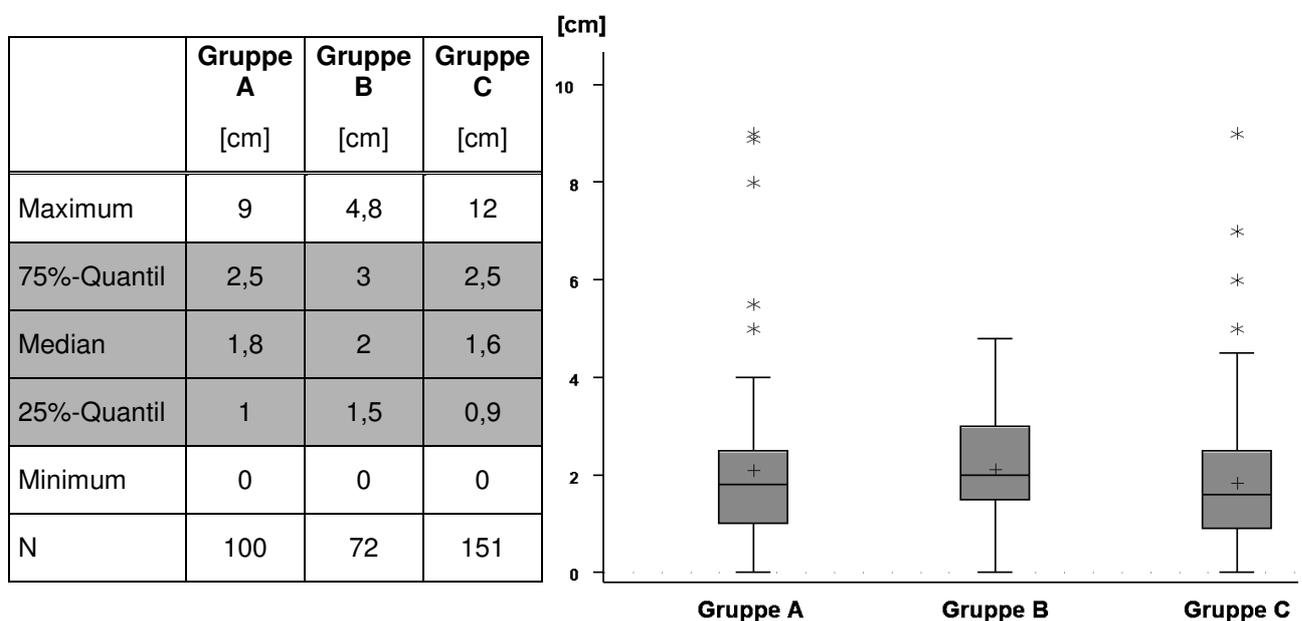
	Anzahl der Präparate nach Einschränkung des Kollektivs n (%)	Fehlende Angaben zum zirkumferentiellen Resektionsabstand n (%)	Anzahl der ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	106 (100)	6 (5,66)	100 (94,34)
Gruppe B	108 (100)	36 (33,33)	72 (66,67)
Gruppe C	206 (100)	55 (26,70)	151 (73,30)
Total	420 (100)	97 (23,10)	323 (76,90)

Der Abstand des Tumors zum zirkumferentiellen Resektionsrand war bei 23,10% aller relevanten Präparate nicht angegeben. Die Auflistung macht deutlich, dass fehlende Angaben am häufigsten in Gruppe B und C zu finden waren. Hier betrug die Rate der Fehlwerte 33,33% bzw. 26,70%. In den Befunden der Gruppe A wurden deutlich häufiger Angaben zum zirkumferentiellen Sicherheitsabstand gemacht. Es fehlten hier nur 5,66% der Werte.

Dieser gefundene Unterschied zwischen den Gruppen konnte auch durch den Fisher's Exact Test bestätigt werden ($p < 0,001$).

3.4.8.2. Auswertung der Variablen „Tumorabstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand“

Tabelle 41: Auswertung der Variablen „Tumorabstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand“



Die medianen zirkumferentiellen Resektionsabstände der einzelnen Gruppen zeigten minimale Unterschiede. Bei etwa gleichförmigen Verteilungen bezüglich dieser Variablen fanden sich in Gruppe B die größten Abstände (Median: 2,0 cm), gefolgt von Gruppe A (Median: 1,8 cm) und Gruppe C (Median: 1,6 cm).

Der Kruskal-Wallis Tests ($p= 0,0338$) und die Median One-Way Analyse ($p= 0,0017$) wiesen beide auf einen tatsächlich bestehenden Unterschied zwischen den drei untersuchten Gruppen hin.

3.4.8.3. Anzahl der CRM-positiven Präparate

Tabelle 42: Anzahl der CRM-positiven Präparate

	CRM positiv n (%)	CRM negativ n (%)	Total n (%)
Gruppe A	5 (5,00)	95 (95,00)	100 (100)
Gruppe B	3 (4,17)	69 (95,83)	72 (100)
Gruppe C	8 (5,30)	143 (94,70)	151 (100)
Total	16 (4,95)	307 (95,05)	323 (100)

Der Anteil der Präparate, die einen Tumorbefall des zirkumferentiellen Resektionsrandes zeigten betrug insgesamt 4,95%. Zwischen den einzelnen Klinikgruppen ließen sich keine Unterschiede nachweisen ($p= 1,00$).

3.4.9. Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand

Einschränkung des Datenkollektivs: Tumore mit Lokalisation im Kolon oder rektosigmoidalen Übergang sowie Präparate, die als unfixiert angegeben waren, wurden bei der Auswertung dieser Variablen ausgeschlossen.

3.4.9.1. Anzahl der fehlenden Angaben zum aboralen Resektionsabstand

Tabelle 43: Anzahl der fehlenden Angaben zum aboralen Resektionsabstand

	Anzahl der Präparate nach Einschränkung des Kollektivs n (%)	Fehlende Angaben zum aboralen Resektionsabstand n (%)	Anzahl der ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	94 (100)	5 (5,32)	89 (94,68)
Gruppe B	101 (100)	21 (20,79)	80 (79,21)
Gruppe C	181 (100)	30 (16,57)	151 (83,43)
Total	376 (100)	56 (14,89)	320 (85,11)

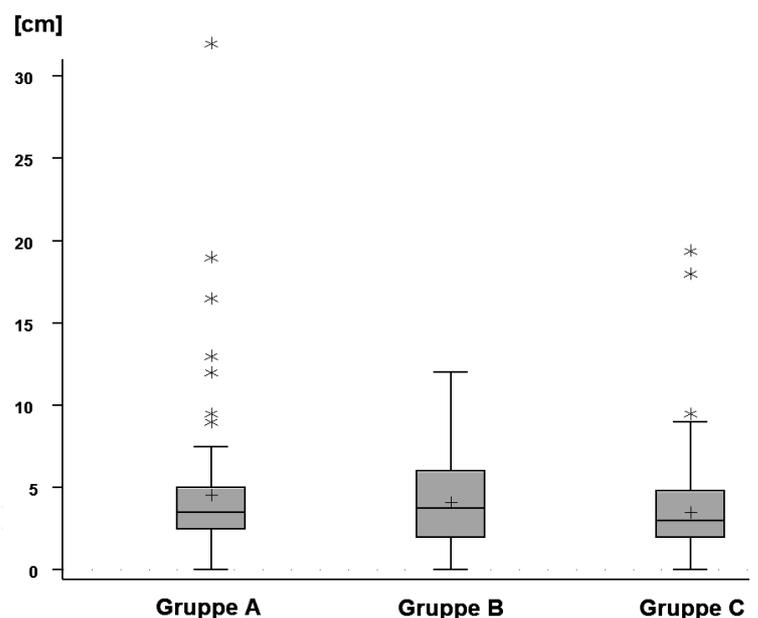
Bei insgesamt 14,89% der Rektumresektate fehlten die Angaben des Tumorabstandes zum aboralen Resektionsrand. Hierbei fiel auf, dass deutlich mehr Präparate mit fehlenden Angaben aus den Gruppen B und C stammten. In Gruppe B fehlten in 20,79% der Rektumpräparate Angaben zum distalen Resektionsrand. In Gruppe C waren es 14,89%. Im Vergleich dazu war die Rate der Fehlwerte in Gruppe A um ein vielfaches geringer (5,32%).

Auch nach statistischer Testung ließ sich der Verdacht auf einen tatsächlich bestehenden Unterschied erhärten ($p=0,0036$).

3.4.9.2. Auswertung der Variablen „Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand“

Tabelle 44: Auswertung der Variablen „Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand“

	Gruppe A [cm]	Gruppe B [cm]	Gruppe C [cm]
Maximum	32	12	19,4
75%-Quantil	5	6	4,8
Median	3,5	3,75	3
25%-Quantil	2,5	2	2
Minimum	0	0	0
n	89	80	151



Die medianen Angaben der einzelnen Gruppen bezüglich des aboralen Tumorabstandes unterschieden sich minimal. Präparate der Gruppe B wiesen die größten aboralen Tumorabstände auf (Median: 3,75 cm); Präparate der Gruppe C die kleinsten (Median: 3,00 cm).

Die graphische Darstellung der Daten verdeutlicht allerdings die unterschiedlichen Verteilungen dieser Variablen in den einzelnen Gruppen. Gruppe B zeigt weniger Präparate mit extrem hohen Werten („Ausreißer“) als Gruppe A und C, hatte dafür aber einen breiteren Interquantilenbereich.

Anhand der Median One-Way Analyse ließ sich dennoch ein Hinweis auf einen tatsächlichen Unterschied zwischen den Gruppen finden ($p= 0,0332$).

Tabelle 45: Anzahl der Präparate mit einem aboralen Resektionsabstand < 2cm

	Aboraler Resektionsabstand <2 cm n (%)	Aboraler Resektionsabstand \geq 2cm n (%)	Total n (%)
Gruppe A	9 (10,11)	80 (89,89)	89 (100)
Gruppe B	17 (21,25)	63 (78,75)	80 (100)
Gruppe C	31 (20,53)	120 (79,47)	151 (100)
Total	57 (17,81)	263 (82,19)	320 (100)

Der laut Leitlinien geforderte Mindestabstand von Rektumtumoren zum aboralen Schnittrand wurde insgesamt in 17,81% der Fälle unterschritten. Es fällt auf, dass der Anteil an Präparaten mit einem aboralen Resektionsabstand < 2cm in Gruppe B und C (21,25% bzw. 20,53%) etwa doppelt so groß war wie in Gruppe A (10,11%).

Der Fisher's Exact Test lieferte einen p-Wert von 0,0722.

3.4.10. Breite des resezierten Mesokolons

Einschränkung des Datenkollektivs: Tumoren des Kolons und Präparate, die als unfixiert beschrieben wurden, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

3.4.10.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur Breite des resezierten Mesokolons

Tabelle 46: Anzahl der fehlenden Angaben zur Breite des resezierten Mesokolons

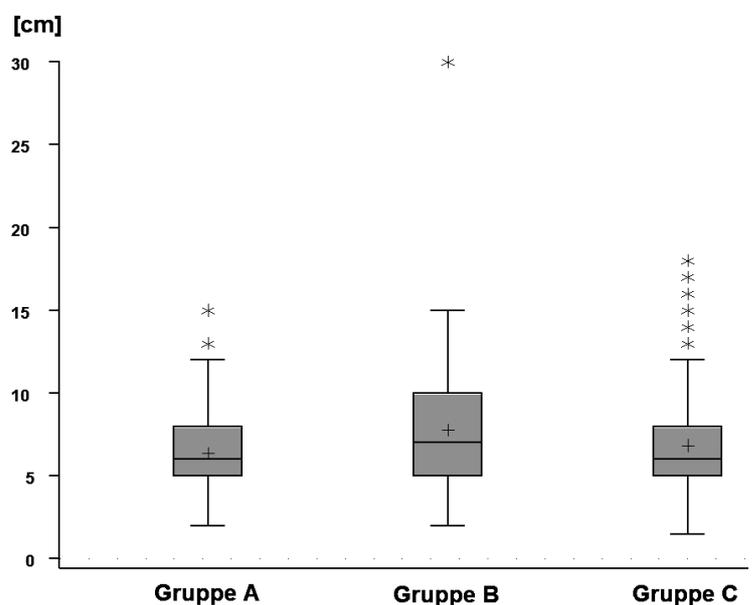
	Anzahl der Präparate nach Einschränkung des Kollektivs n (%)	Fehlende Angaben zur Breite des resezierten Mesokolons n (%)	Anzahl der ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	233 (100)	16 (6,87)	217 (93,13)
Gruppe B	190 (100)	20 (10,53)	170 (89,47)
Gruppe C	536 (100)	62 (11,57)	474 (88,43)
Total	959 (100)	98 (10,22)	861 (89,78)

Bei 10,22% aller Präparate des Kolons oder des rekto-sigmoidalen Übergangs wurde keine Angabe zum Ausmaß des resezierten Mesokolons gemacht. Fehlende Angaben fanden sich häufiger in Gruppe B und C (10,53% bzw. 11,75%) als in Gruppe A (6,87%). Der Fisher's Exact Test lieferte einen p-Wert von $p = 0,1344$.

3.4.10.2. Auswertung der Variable „Breite des resezierten Mesokolons“

Tabelle 47: Auswertung der Variable „Breite des resezierten Mesokolons“

	Gruppe A [cm]	Gruppe B [cm]	Gruppe C [cm]
Maximum	15,00	30,00	18,00
75%-Quantil	8,00	10,00	8,00
Median	6,00	7,00	6,00
25%-Quantil	5,00	5,00	5,00
Minimum	2,00	2,00	1,50
n	217	170	474



Die graphische Darstellung macht deutlich, dass bei den drei untersuchten Gruppen keine gleichförmigen Verteilungen bezüglich dieser Größe vorlagen. Des Weiteren fiel auf, dass die Messung lediglich in cm ohne Angabe von Dezimalstellen vorgenommen wurde, was die Aussagekraft der beobachteten Ergebnisse zusätzlich einschränkte.

Gruppe B wies mit 7,00 cm den höchsten Median auf und zeigt auch in der statistischen Testung den höchsten Wert für die mittlere Rangsumme. Somit kann auch generell von breiteren Mesokolonanteilen in Gruppe B ausgegangen werden. Gruppe A und C lagen jeweils auf vergleichbarem Niveau dahinter.

3.4.11. Dicke des resezierten Mesorektums

Einschränkung des Datenkollektivs: Tumoren mit Lokalisation im Kolon und Tumoren, die als unfixiert beschrieben waren, wurden bei der Auswertung dieser Variablen nicht berücksichtigt.

3.4.11.1. Anzahl der fehlenden Angaben zur Dicke des resezierten Mesorektums

Tabelle 48: Anzahl der fehlenden Angaben zur Dicke des resezierten Mesorektums

	Anzahl der Präparate nach Einschränkung des Kollektivs n (%)	Fehlende Angaben zur Dicke des resezierten Mesorektums n (%)	Anzahl der ausgewerteten Präparate n (%)
Gruppe A	106 (100)	31 (29,25)	75 (70,75)
Gruppe B	108 (100)	34 (31,48)	74 (68,52)
Gruppe C	206 (100)	68 (33,01)	138 (66,99)
Total	420 (100)	133 (31,67)	287 (68,33)

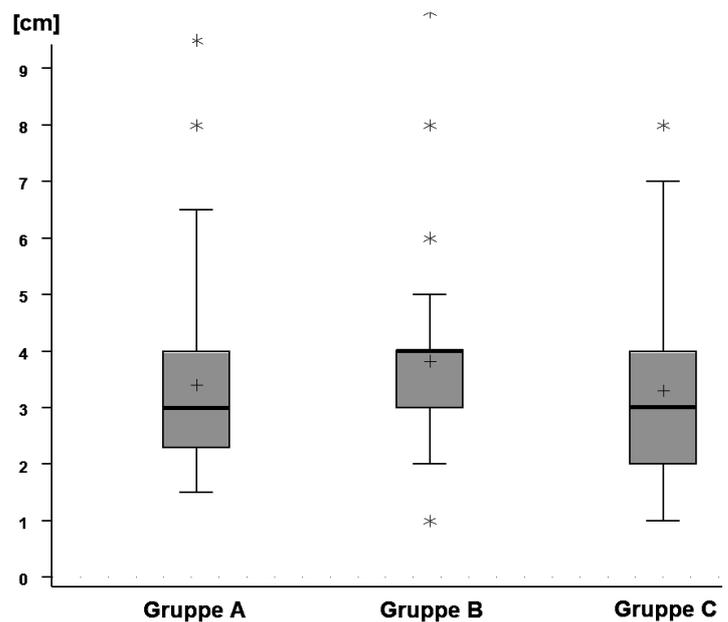
Bei allen relevanten Resektaten wurde die Dicke des resezierten Mesorektums nur in 68,33% der Fälle angegeben. Die Häufigkeit der Fehlwerte befand sich jedoch in allen drei Gruppen im gleichen Bereich (29,25% vs. 31,48% vs. 33,01%).

Fisher's Exact Test lieferte ebenfalls keinen Hinweis auf einen bestehenden Unterschied ($p= 0,8068$).

3.4.11.2. Auswertung der Variablen „Dicke des resezierten Mesorektums“

Tabelle 49: Auswertung der Variablen „Dicke des resezierten Mesorektums“

	Gruppe A [cm]	Gruppe B [cm]	Gruppe C [cm]
Maximum	9,5	10	8
75%-Quantil	4	4	4
Median	3	4	3
25%-Quantil	2,3	3	2
Minimum	1,5	1	1
n	75	74	138



Die einzelnen Gruppen wiesen wie auch bei den Angaben zum Mesokolon keine einheitlichen Verteilungen auf. Und auch hier wurden die Messungen im Großteil der Fälle lediglich in cm dokumentiert.

Gruppe C zeigt sowohl den größten Wert für die mediane Mesorektumdicke als auch für die mittlere Rangsumme in der statistischen Testung (168,07). Es konnte also von allgemein größeren Werten für die Dicke des Mesorektums in Gruppe B ausgegangen werden. Gruppe A und C lagen analog zur Auswertung der Breite des Mesokolons auf gleicher Höhe dahinter.

Die Median One-Way Analyse ergab ebenfalls einen Hinweis auf einen tatsächlichen Unterschied der Werte innerhalb der drei Gruppen ($p = 0,0157$).

3.4.12. HNPCC-Diagnostik

Einschränkung des Datenkollektivs: Das Kollektiv wurde auf Patienten beschränkt, die zum Zeitpunkt der Operation nicht älter waren als 50 Jahre. Befunde mit der Diagnose „Adenom“ wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Tabelle 50: Anzahl der HNPCC-Diagnostiken

	Keine HNPCC-Diagnostik durchgeführt n (%)	HNPCC-Diagnostik durchgeführt n (%)	Total n (%)
Gruppe A	5 (22,73)	17 (77,27)	22 (100)
Gruppe B	21 (95,45)	1 (4,55)	22 (100)
Gruppe C	12 (75,00)	4 (25,00)	16 (100)
Total	38 (63,33)	22 (36,67)	60 (100)

Lediglich 36,67% aller Patienten unter 51 Jahren wurden auf ein HNPCC untersucht. Deutlich häufiger (77,27%) wurde diese Untersuchung in Gruppe A durchgeführt. In Gruppe C war die Häufigkeit einer durchgeführten HNPCC-Diagnostik mit 25% deutlich geringer, in Gruppe B betrug sie sogar nur 4,55%.

Der Fisher's Exact Test bestätigte diesen gefundenen Unterschied ($p < 0,001$).

3.4.12.1 HNPCC

Tabelle 54: HNPCC

	Kein Hinweis auf ein HNPCC n (%)	HNPCC nachgewiesen n (%)	Total n (%)
Gruppe A	329 (97,34)	9 (2,66)	338 (100)
Gruppe B	293 (99,66)	1 (0,34)	294 (100)
Gruppe C	714 (99,58)	3 (0,42)	717 (100)
Total	1336 (99,04)	13 (0,96)	1349 (100)

Insgesamt wurde ein HNPCC in 0,96% der untersuchten Präparate diagnostiziert.

Auffällig war hier, dass die Anzahl der HNPCC- Fälle bezogen auf das gesamte Kollektiv in Gruppe A (2,66%) höher lag als in Gruppe B und C (0,34% bzw. 0,42%).

3.4.13. Neoadjuvante Therapie

Einschränkung des Datenkollektivs: Die Auswertung bezieht sich nur auf Rektumkarzinome, die entweder T3 oder T4 klassifiziert wurden oder bei denen ein Tumorbefall der regionalen Lymphknoten vorlag (N+).

Tabelle 51: Anzahl der neoadjuvanten Therapien

	Keine Neoadjuvante Therapie n (%)	Neoadjuvante Therapie n (%)	Total n (%)
Gruppe A	44 (66,67)	22 (33,33)	66 (100)
Gruppe B	49 (75,38)	16 (24,62)	65 (100)
Gruppe C	115 (91,27)	11 (8,73)	126 (100)
Total	208 (80,93)	49 (19,07)	257 (100)

Gruppe A zeigte deutlich die höchste Rate an leitliniengerecht durchgeführten neoadjuvanten Therapien (33,33%). Besonders klar war der Unterschied zu Gruppe C, welche nur eine Therapierate von 8,73% aufweist. Gruppe B lag mit 24,62% in der Mitte. Der Fisher's Exact Test gab einen deutlichen Hinweis auf einen tatsächlich bestehenden Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den drei Gruppen.

3.5. Risikoerkrankungen

3.5.1. Familiäre adenomatöse Polyposis- Syndrom (FAP)

Tabelle 52: FAP

	Kein Hinweis auf eine FAP n (%)	FAP nachgewiesen n (%)	Total n (%)
Gruppe A	336 (99,41)	2 (0,59)	338 (100)
Gruppe B	292 (99,32)	2 (0,68)	294 (100)
Gruppe C	714 (99,58)	3 (0,42)	717 (100)
Total	1342 (99,48)	7 (0,52)	1349 (100)

Das Familiäre adenomatöse Polyposis-Syndrom kam nur sehr selten vor (0,52%). Es konnten keiner Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nachgewiesen werden.

3.5.2. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Tabelle 53: CED

	Kein Hinweis auf eine CED n (%)	CED nachgewiesen n (%)	Total n (%)
Gruppe A	335 (99,11)	3 (0,89)	338 (100)
Gruppe B	291 (98,98)	3 (1,02)	294 (100)
Gruppe C	716 (99,86)	1 (0,14)	717 (100)
Total	1342 (99,48)	7 (0,52)	1349 (100)

Auch Darmresektate mit einer diagnostizierten chronisch entzündlichen Darmerkrankung kamen äußerst selten vor (0,52%). Rückschlüsse auf einen etwaigen Unterschied zwischen den drei untersuchten Gruppen ließen sich nicht ziehen.

3.6. Vollständigkeit der pathologischen Befundung **(Zusammenfassung)**

Tabelle 55: Anteil der fehlenden Angaben an der Gesamtheit der untersuchten Präparate

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Total	p
	%	%	%	%	
Patientenalter	0,00	0,00	0,00	0,00	-
Geschlecht	0,00	0,00	0,00	0,00	-
Tumorlokalisation	0,00	0,00	0,00	0,00	-
Tiefenpenetration (T) ^[1]	0,00	0,34	0,14	0,15	-
Lymphogene Metastasierung (N) ^[1]	0,30	0,34	0,57	0,45	1,00
Lymphgefäßinvasion (L) ^[1]	1,20	1,36	1,14	1,20	0,9447
Blutgefäßinvasion (V) ^[1]	0,30	1,02	1,85	1,28	0,0903
Differenzierungsgrad der Tumorzellen (G) ^[1]	0,31	0,34	1,41	0,76	0,3248
Histologischer Tumortyp ^[1]	0,00	0,35	0,42	0,30	0,6638
Formalinfixierung	7,99	8,50	17,29	13,05	<0,001
Präparatlänge ^[2]	0,31	4,12	2,65	2,40	0,0024
Länge des anhängenden Gefäßstiels ^[2]	29,27	75,26	72,66	62,77	<0,001
Anzahl der untersuchten Lymphknoten ^[1]	0,30	2,04	1,70	1,43	0,0928
Residualtumorstatus (R) ^[1]	0,30	1,70	0,57	0,75	0,1222
M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation ^{[1], [4]}	6,09	25,69	22,44	18,88	<0,001
Tumorabstand zum zirkumferentiellen Schnittrand ^{[2], [4]}	5,66	33,33	26,7	23,10	<0,001
Tumorabstand zum aboralen Schnittrand ^{[2], [3]}	5,32	20,79	16,57	14,89	0,0036
Breite des resezierten Mesokolons ^{[2], [7]}	6,87	10,53	11,57	10,22	0,1344
Dicke des resezierten Mesorektums ^{[2], [4]}	29,25	31,48	33,01	31,67	0,8068

^[1] Adenome nicht berücksichtigt

^[2] „unfixierte“ Präparate nicht berücksichtigt

^[3] bezogen auf alle Rektumkarzinome

^[4] bezogen auf alle Rektumkarzinome und Karzinome des Rekto-sigmoidalen Übergangs

^[5] bezogen auf alle Patienten ≤ 50 Jahre

^[6] bezogen auf alle Karzinome T3 oder T4 oder N+

^[7] bezogen auf Karzinome des Kolons und des rekto-sigmoidalen Übergangs

In Bezug auf die allgemeinen Patientendaten wie Alter und Geschlecht aber auch auf die Tumorlokalisation waren alle Befunde zu 100% vollständig. Die Angaben zur histopathologischen Untersuchung gemäß der TNM-Klassifikation maligner Tumore, einschließlich des Differenzierungsgrades der Tumorzellen, histologischem Tumortyp und Residualtumorstatus sowie Angaben zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten wiesen

insgesamt nur einen sehr geringen Anteil an Fehlwerten auf. Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen bestanden nicht.

Der Fixierungszustand des Präparates wurde in Gruppe C häufiger nicht angegeben, die Angaben zur Präparatlänge fehlten geringfügig öfter in Gruppe B.

Auffällig war jedoch, dass die Länge des anhängenden Gefäßstiels, die Beurteilung der mesorektalen Exzision sowie die Länge des zirkumferentiellen wie auch aboralen Sicherheitsabstandes deutlich häufiger in Gruppe A als in den beiden anderen Gruppen dokumentiert wurden. Fehlwerte beschränkten sich hier auf ca. 5- 6%, während sie in Gruppe B und C in bis zu einem Viertel der Befunde vorkamen.

Ebenfalls ließ sich ein Trend zu einer häufigeren Angabe der Anzahl der untersuchten Lymphknoten und der Breite des Mesokolons in Gruppe A erkennen.

Die Dokumentation der Breite des entnommenen Mesorektums fehlte in allen drei Untersuchungsgruppen etwa gleich häufig.

4. Diskussion

4.1. Allgemeine Daten

4.1.1. Patientenalter

Das mediane Patientenalter dieser Studie lag mit 72 bzw. 73 Jahren im Vergleich zu anderen Studienergebnissen etwas höher. Marusch et al. [66] fanden 2002 in einer prospektiven, anonymisierten Erfassung konservativ und operativ behandelter kolorektaler Karzinome in 282 Kliniken ein medianes Alter von 69 Jahre. Norwood et al. [73] beschrieb im Rahmen einer Datenanalyse von 2449 Patienten mit chirurgischer Therapie bei kolorektalem Karzinom ein medianes Alter von 69,5 Jahren.

Die Veröffentlichungen des Robert Koch-Instituts [84] zur Epidemiologie kolorektaler Karzinome in Deutschland beschrieben allerdings ebenfalls ein höheres Patientenalter mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren bei Männern (50,85% der erfassten Krebsfälle) und 75 Jahren bei Frauen (49,15%).

Insgesamt ist jedoch darauf hinzuweisen, dass das Alter der Patienten innerhalb dieser Studie sehr homogen verteilt ist. Ein etwa bestehender Unterschied bestimmter Qualitätsindikatoren zwischen den einzelnen Gruppen ist somit mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf einen Unterschied in der Verteilung des Patientenalters zurückzuführen.

4.1.2. Geschlechtsverteilung

Innerhalb des Patientenkollektivs zeigte sich eine leichte Mehrheit männlicher Patienten (55%). Diese Charakteristik in der geschlechtsbezogenen Krankheitshäufigkeit wurde auch in der entsprechenden Literatur häufig beschrieben [45, 60, 66, 69, 67, 73, 85]. Das eigene Ergebnis spricht somit für eine hohe Repräsentativität und Vergleichbarkeit des Datenkollektivs.

4.1.3. Tumorlokalisation

Die Auswertung der eigenen Daten lieferte Hinweise darauf, dass die Angaben zur Tumorlokalisation in den drei untersuchten Gruppen nicht homogen verteilt waren. Es zeigte sich ein statistisch nachweisbarer, höherer Anteil an Kolonkarzinomen in Kliniken

mit geringeren Fallzahlen (Gruppe C). Dieser ging mit einem konsekutiv verringerten Anteil an Rektumkarzinomen einher.

Es bleibt festzuhalten, dass sich das Verteilungsmuster der einzelnen Lokalisationen in den Vergleichsgruppen nicht unterschied. Karzinome des Kolons stellten in allen drei Gruppen den größten und Karzinome des rekto-sigmoidalen Übergangs den kleinsten Anteil dar.

In einigen Studien wurde ebenfalls ein etwas häufigeres Vorkommen von Kolonkarzinomen im Vergleich zu Rektumkarzinomen beschrieben. Marusch et al. [66] gaben einen Anteil von 64,1% Kolonkarzinomen und 35,6% Rektumkarzinomen an. Tsai et al. [106] fanden 2007 73,3% Kolon- und 26,7% Rektumtumoren. Diese Ergebnisse sind mit den Daten unserer Studie vergleichbar. Insgesamt zeigte sich hier ein Anteil der Kolonkarzinome von 68,12% und ein Rektumkarzinomanteil von 28,47%. Ungeklärt blieb in den Vergleichsstudien der Anteil der Karzinome des rekto-sigmoidalen Übergangs. Dieser machte in unserer Studie insgesamt 3,41% aller Präparate aus.

Die Daten der SGKRK (Studiengruppe Kolorektales Karzinom der Universität Erlangen, Hermanek et al. 1999) [44] zeigten hingegen eine andere Verteilung hinsichtlich der Tumorlokalisierung. Kolonkarzinome kamen hier nur in 46,1%, Rektumkarzinome hingegen in 53,9% der Fälle vor.

Diese Unterschiede können entweder auf Unterschiede in der Zusammensetzung des Patientengutes oder auf die unterschiedliche Zuordnung der Karzinome des rekto-sigmoidalen Übergangs zurückzuführen sein. In keiner der erwähnten Studien wurden diese Präparate gesondert aufgeführt. Sie wurden ohne weitere Angaben entweder dem Kolon oder dem Rektum zugeschrieben. Eine einheitliche Definition hinsichtlich des Umgangs mit Karzinomen dieser Lokalisation ist also dringend zu empfehlen, um die Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Studien zu erhöhen.

4.2. tumorbezogene prognoserelevante Größen

4.2.1. Tiefenpenetration (T-Klassifikation)

Die eigenen Daten gaben keinen Hinweis auf einen Unterschied der einzelnen Vergleichsgruppen bezüglich der Tiefenpenetration der untersuchten Karzinome. Diese Tatsache erlaubt eine Vergleichbarkeit der Daten im Hinblick auf weitere Qualitätsindikatoren, wie in etwa der Rate der R0-Resektionen oder der Häufigkeit CRM-positiver Fälle.

T3-Tumoren machten jeweils die größte Gruppe aus (insgesamt 53,76%). Ähnliche Ergebnisse ließen sich auch in den Arbeiten von Hermanek et al. [45] und Hohenberger et al. [49] finden. Hermanek fand 2009 bei der Untersuchung von 553 Rektumkarzinomen 67,3% pT3, 4- Karzinome. Hohenberger beschrieb ebenfalls 2009 nach Auswertung von 1438 Kolonkarzinomen einen Anteil von 63,0% pT3- Karzinomen.

4.2.2. Lymphogene Metastasierung (N-Klassifikation)

Auch für die Verteilung der lymphogenen Metastasierung bestand innerhalb des eigenen Datenguts kein Hinweis auf einen Unterschied.

Der Anteil der lymphknoten-positiven Fälle (N1 oder N2) lag insgesamt bei 45,15% und ist somit sehr gut mit den Werten von Marusch et al. (N1, N2: 44,2%) [66] und Hermanek et al. (N1, N2: 44,9%) [45] vergleichbar.

Der von der deutschen Krebsgesellschaft als Qualitätsmarker für die pathologische Diagnostik aufgestellte Zielwert von 40-50% lymphknoten-positiver Fälle [6] wurde klar erreicht.

Alles in allem sprechen diese Ergebnisse für eine gute Qualität der pathologischen Diagnostik im Institut für Pathologie und darüber hinaus für eine hohe Repräsentativität und Vergleichbarkeit der eigenen Daten.

4.2.3. Lymphgefäßinvasion (L-Klassifikation)

Das eigene Datenkollektiv zeigte eindeutige Unterschiede in der Häufigkeit einer diagnostizierten Lymphgefäßinvasion. Der Tumorbefall von Lymphgefäßen wurde im Darmzentrum deutlich häufiger festgestellt als in den anderen beiden Gruppen. Eine hohe Fallzahl der behandelnden Einrichtung schien hierbei keinen positiven Einfluss zu haben, da in der Gruppe mit kleinen Fallzahlen pro Klinik (Gruppe C) eine höhere Diagnoserate vorlag als in einem Klinikum mit relativ hoher Fallzahl (Gruppe B).

Als Qualitätsindikator für die histopathologische Untersuchung veröffentlichte die deutsche Krebsgesellschaft 1995 einen Zielbereich von 45-55% L1-Präparaten [6]. Dieser Wert wurde ausschließlich durch das Darmzentrum annähernd erreicht (44,82%) und spricht somit für eine dezidiere Diagnostik in pathologischen Einrichtungen mit Anschluss an ein Darmzentrum.

Nichts desto trotz bleibt festzuhalten, dass die Diagnose einer Lymphgefäßinvasion durchaus untersucherspezifischen Schwankungen unterworfen ist und somit der Anteil der L1-Fälle nicht als eine absolut objektive Größe angesehen werden sollte.

4.2.4. Blutgefäßinvasion (V-Klassifikation)

Die Häufigkeit einer Blutgefäßinvasion durch Tumorzellen lag im eigenen Datenkollektiv bei 7,47%. Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen bestanden nicht. Dennoch wurde der Zielbereich der deutschen Krebsgesellschaft von 30-40% diagnostizierter Veneninvasionen [6] nicht erreicht.

Andere Studien lieferten höhere Werte, welche den geforderten Zielbereich der deutschen Krebsgesellschaft jedoch ebenfalls nicht erreichten. Der gefundene Anteil an Blutgefäßinvasion von Marusch et al. lag bei 16,3% [66]. Hohenberger et al. konnten bei der Untersuchung von 1438 Kolonkarzinomen eine Veneninvasion bei 21,9% nachweisen [49].

Es ist jedoch zu beachten, dass auch die Feststellung einer Blutgefäßinvasion keine sicher objektivierbare Größe ist.

4.2.5. Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Grading)

Nach statistischer Auswertung zeigten sich geringfügige Unterschiede in der Verteilung der Tumorzellendifferenzierungsgrade. Aus medizinischer Sicht scheint allerdings eine Differenz von maximal 2% sehr gering und wenig relevant. Es kann davon ausgegangen werden kann, dass andere Ergebnisse hierdurch nicht relevant beeinflusst wurden.

Insgesamt fand sich ein Anteil von 13,17% high-grade Karzinomen.

Dies entspricht in etwa den Ergebnissen anderer deutscher Studien. Hermanek et al. fanden 85,4% low grade- und 14,6% high grade-Karzinome [45]. Hohenberger et al. beschrieben einen Anteil von 80,6% low grade- und 19,3% high grade-Karzinomen [49]. Dennoch wurde das Qualitätsziel der deutschen Krebsgesellschaft (Anteil der high grade-Karzinome: 20-25%) [6] nicht erreicht. Die Einteilung in low- und high grade –Karzinome erfolgt bislang aber gemäß relativ subjektiver histomorphologischer Kriterien und die Formulierung des „Qualitätsziels“ bleibt zu hinterfragen, insbesondere da auch andere Studien vergleichbare Ergebnisse in den Differenzierungsgruppen aufweisen.

4.2.6. Histologischer Tumortyp

Die Verteilung der einzelnen histologischen Tumortypen innerhalb der eigenen Studie entsprach den in der Literatur zu findenden Angaben. Den weitaus größten Anteil machten Adenokarzinome aus. Der Anteil der muzinösen Karzinome lag bei 4,04%.

Die deutsche Krebsgesellschaft verwendet den Anteil diagnostizierter, muzinöser Karzinome als Marker für die Qualität der histologischen Diagnostik. Als Ziel gilt eine Rate muzinöser Karzinome von 15% bei Kolonkarzinomen und 10% bei Rektumkarzinomen [66]. Auch wenn die eigenen Daten hier nicht nach Tumorlokalisierung getrennt ausgewertet wurden, lässt sich doch erkennen, dass dieses Ziel nicht erreicht wurde. Wie auch beim Differenzierungsgrad der Tumorzellen bleibt auch hier zu beachten, dass der Anteil der diagnostizierten, muzinösen Karzinome auch von der subjektiven Einschätzung des Untersuchers abhängig ist.

Zudem ist auch auf eine einheitliche Nomenklatur zu achten. Karzinome mit der Beschreibung „teilweise verschleimend“ ohne genauere Bezeichnung als ein muzinöses Karzinom wurden bei der Datenerhebung im Rahmen dieser Studie als Adenokarzinom gewertet. Hierdurch kann ebenfalls die Zahl der erfassten, muzinösen Karzinome reduziert worden sein.

4.3. zusätzliche Einflußgrößen

4.3.1. Formalinfixierung

Der Fixierungszustand des untersuchten Präparats sollte in jedem Pathologiebefund dokumentiert werden [6]. Nur so ist die richtige Einschätzung der am Resektat gemessenen Längenangaben und ein Vergleich mit vorliegenden Standards möglich. Die Auswertung der eigenen Daten machte deutlich, dass diese Angaben in einem beträchtlichen Teil der Fälle fehlten (13,05%). Dies war entscheidend häufiger in kleineren Kliniken (Gruppe C) der Fall (17,29%). Zwischen den beiden Kliniken mit einer hohen Fallzahl (Gruppe A und B) bestand hingegen kein nennenswerter Unterschied (7,99% bzw. 8,5%). Anders als bei anderen Parametern scheint also die Vollständigkeit der Angaben zum Fixierungszustand der Präparate nicht wesentlich durch die Organisationsstruktur eines Darmzentrums verbessert zu werden.

Bei der Fremdpräparierung (durch die behandelnde Klinik) ist jedoch zu beachten, dass die Präparate unvermeidlich in unterschiedlichen Fixationsstadien im Institut für Pathologie eingehen. Die meisten Präparate werden direkt nach der Entnahme in Formalin eingelegt, der Pathologie zugesendet und am Folgetag zugeschnitten. Ein Teil der Präparate wird jedoch bereits am Operationstag in einem nur anfixierten Zustand übersandt und abhängig vom Stadium der Fixierung direkt zugeschnitten oder für 24 Stunden fixiert. Ein kleiner Teil wird nativ oder mit ungenügender Menge an Formalin

übersandt sodass eine 24-stündige Fixierung erst im Institut durchgeführt wird. Insbesondere in den letzten beiden Gruppen wird die Angabe der Fixierung im endgültigen Befund häufig weggelassen, was einen Teil der fehlenden Daten erklärt. Außerdem wird hierdurch verdeutlicht, dass auch bei fehlender Angabe des Fixierungszustandes in der Regel eine Formalinfixierung stattgefunden hat. Der höhere Anteil an fehlenden Angaben in Gruppe C passt gut mit der subjektiven Beobachtung zusammen, dass der Fixierungszustand der eingehenden Resektate hier stärker schwankt. Es ist also nicht davon auszugehen, dass in Gruppe C eine höhere Rate an unfixierten Präparaten vorliegt als in den anderen Gruppen.

4.4. Qualitätsindikatoren

4.4.1. Präparatlänge

Die medianen Längen der Darmresektate zeigten gewisse Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen. Das Darmzentrum (Gruppe A, Median: 30 cm) wies längere Präparate auf als die Kliniken ohne Anschluss an ein Zentrum (Gruppe B, Median: 27 cm; Gruppe C, Median: 25 cm). Darüber hinaus schien auch eine hohe Fallzahl der Klinik mit einer Zunahme der Präparatelänge einherzugehen. Die beiden Häuser mit der höchsten Fallzahl (Gruppe A und B) zeigten auch die höchsten Werte bei der Länge der Operationspräparate.

Die Interpretation dieser Ergebnisse stellt sich allerdings schwierig dar.

Bei der Länge eines Darmresektats spielen sowohl patientenbezogene Einflussfaktoren wie etwa Körpergröße oder Körpergewicht, als auch Tumorlokalisierung und Operationstyp eine Rolle. So hat zum Beispiel ein größerer und schwererer Patient mit großer Wahrscheinlichkeit auch einen insgesamt längeren Darm und bei Definition des Resektionsausmaßes durch die jeweilige Gefäßversorgung auch ein längeres Darmresektat. Dahingegen scheint es ebenfalls einleuchtend, dass eine erweiterte Hemikolektomie in den meisten Fällen ein längeres Darmresektat liefert als eine Sigmaresektion.

Patientenbezogene Einflussfaktoren wie etwa der body-mass-index waren nachträglich nicht eruierbar. Es kann nur angenommen werden, dass bei ausreichender Größe der untersuchten Stichprobe eine annähernde Gleichverteilung dieser Werte vorlag.

Die Tumorlokalisierung ist der entscheidende Einflussfaktor auf die Wahl des Operationstyps und somit auch auf die Länge der Darmresektate. Aus den dargestellten Daten geht hervor, dass in den einzelnen zu untersuchenden Gruppen schon bei

alleiniger Unterscheidung zwischen Kolon und Rektum Unterschiede bestanden (siehe 3.1.3).

Somit ist die mediane Länge der Operationspräparate innerhalb dieser Studie als eher schwacher Parameter zur Einschätzung der Radikalität der durchgeführten Resektion einzuschätzen. Dennoch könnte die Beobachtung längerer Präparate in den größeren Kliniken unter anderem auch durch die hier vorliegende Tendenz zur etwas „radikaleren“ Lösung erklärt werden. Als Beispiel dient hier die Hemikolektomie links statt der erweiterten Sigmaresektion bei Tumoren nahe der linken Flexur oder die routinemäßige Mobilisation der linken Flexur bei Sigmakarzinomen.

In der Literatur finden sich nur wenige Vergleichswerte zu dieser Größe. West et al. führten 2010 einen Vergleich zwischen der von Hohenberger et al. [49] vorgestellten „Kompletten mesokolischen Exzision mit zentraler Gefäßligatur (CME mit CVL)“ und konventionellen Operationsverfahren durch. Sie beschrieben eine mediane Resektatlänge von 31,4 cm bei „CME mit CVL“ gegen 20,6 cm bei herkömmlichen Operationverfahren [112]. Da sich diese Angaben allein auf Resektate des Kolons beziehen fällt ein Vergleich mit den eigenen Daten schwer. Die Längenangaben scheinen jedoch im gleichen Bereich zu liegen. Allgemein liegen die Daten der eigenen Studie trotz Einbeziehung der tendenziell kürzeren Rektumresektate durchgehend über den von West et al. angegebenen 20,6 cm bei konventionellen Operationsverfahren. Gruppe A erreicht sogar fast den Wert von 31,4cm.

4.4.2. Anzahl der untersuchten Lymphknoten

Zunächst lässt sich feststellen, dass in der vorliegenden Studie der Anteil der Präparate mit einer Anzahl von mindestens 12 untersuchten Lymphknoten bei Resektaten nach durchgeführter neoadjuvanter Therapie mit 74,32% niedriger war als bei Präparaten ohne neoadjuvante Therapie (82,48%). Dieser Effekt wurde auch in anderen Studien beschrieben. Merkel et al. fanden in einer über mehrere Jahre angelegten Erfassung von Rektumkarzinompatienten für den Zeitraum 2004 – 2007 einen Anteil leitliniengerechter Lymphknotenanzahlen von 79,0% für vorbehandelte Resektate und 97,0% für nicht vorbehandelte Präparate [69]. Diese Zahlen liegen leicht über den Gesamtwerten der eigenen Studie, zeigen aber den gleichen Einfluss der neoadjuvanten Therapie auf die Anzahl der untersuchten Lymphknoten. Auch Norwood et al. beschrieb 2009 eine deutlich höhere Anzahl untersuchter Lymphknoten bei Präparaten ohne neoadjuvante Therapie [73].

Die Tatsache, dass dieser Effekt in der Einzelauswertung von Gruppe B nicht zu erkennen war, erklärt sich durch eine zu kleine und damit nicht repräsentative Stichprobe von nur 26 Präparaten.

Nach den Empfehlungen der „deutschen Krebsgesellschaft“ sollte der Anteil der Präparate mit 12 und mehr untersuchten Lymphknoten mindesten 95% betragen [6, 91, 92]. Diese Anforderung wurde in unserer Studie lediglich durch das Darmzentrum (Gruppe A) erfüllt. Die anderen beiden Klinikgruppen erreichten dieses Ziel nicht. Weiterführend ließ sich ein Trend dahingehend erkennen, dass Kliniken mit niedrigeren Fallzahlen (Gruppe C) in diesem Punkt eher leitliniengerecht arbeiten (79,08%) als ein Klinikum mit relativ hoher Fallzahl (Gruppe B: 73,73%). Die Ergebnisse können also dafür sprechen, dass die Anzahl der untersuchten Lymphknoten keine Abhängigkeit von der Größe der jeweiligen Klinik, wohl aber von seiner Organisationsstruktur (Darmzentrum vs. kein Darmzentrum) zeigt.

Interessant ist der Vergleich mit einer Arbeit von Scheidbach et al. [91]. Hier wurde der Anteil der Präparate mit mindestens 12 Lymphknoten in Bezug zum Versorgungstyp des Krankenhauses gesetzt. Universitätskliniken erreichten einen Anteil von 80,5% leitliniengerechter Lymphknotenanzahlen, Kliniken mit Maximalversorgung 82,4%, Kliniken mit Schwerpunktversorgung 79,7% und Kliniken mit Regelversorgung 76,9%. In dieser Studie scheint sich also ebenfalls ein Trend dahingehend abzuzeichnen, als dass in spezialisierteren Kliniken eher eine leitliniengerechte Therapie und Diagnostik erzielt wird.

In einer weiteren Studie konnte ebenfalls analog zu den eigenen Ergebnissen kein Einfluss der Fallzahlen einer Klinik auf die Anzahl der untersuchten Lymphknoten festgestellt werden. Kubea et al. beschrieb 2008 in einer Untersuchung von 2849 Patienten mit Rektumkarzinom für drei unterschiedliche Klinikgruppen mit unterschiedlicher Fallzahl (<20 Fälle pro Jahr; 20 – 40 Fälle pro Jahr; >40 Fälle pro Jahr) eine mediane Anzahl an untersuchten Lymphknoten von jeweils 15 [60].

Um eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse zu finden ist es wichtig noch einmal die Faktoren darzustellen, welche neben einer durchgeführten neoadjuvanten Therapie die Anzahl der untersuchten Lymphknoten unweigerlich beeinflussen.

Zum einen finden sich hier individuelle Unterschiede den Patienten betreffend. Die Lymphknotendichte im mesokolischen bzw. mesorektalen Fettgewebe ist von Mensch zu Mensch unterschiedlich. Als gesichert gilt die Erkenntnis, dass die Lymphknotenanzahl mit zunehmendem Alter abnimmt [73, 101].

Darüber hinaus gibt es auch einige individuell unterschiedliche Größen, die über eine Beeinflussung der Präparatlänge die Anzahl der untersuchten Lymphknoten mitbestimmen (siehe 4.4.1). In einem längeren Präparat findet sich auch bei gleicher Lymphknotendichte des Patienten eine höhere Anzahl an Lymphknoten [73]. Neben diesen patientenbezogenen Einflussfaktoren wirken sich zum einen die Art [19, 73] (Operationstyp) und das Ausmaß der chirurgischen Resektion auf die letztendliche Anzahl der untersuchten Lymphknoten aus. Mit einem größeren Ausmaß an reseziertem perirektalen und perikolischem Fettgewebe sowie einer größeren Länge des entnommenen Darmabschnitts nimmt auch die Zahl der mitresezierten Lymphknoten zu [72, 73]. Einige Autoren beschreiben die Lymphknotenanzahl als einen unabhängigen Qualitätsindikator für die chirurgische Therapie [49, 112].

Einen weiteren Einflussfaktor auf die Anzahl der histologisch untersuchten Lymphknoten stellt die Art und die Sorgfalt der Lymphknotenpräparation durch den Pathologen dar. Hier konnte bewiesen werden, dass ein deutlicher Unterschied zwischen der Anzahl der gefundenen Lymphknoten bei unterschiedlichen Untersuchern besteht [19, 51].

Betrachtet man nun die Ergebnisse der eigenen Studie, ergeben sich folgende Erkenntnisse:

Die Erklärung des beobachteten Ergebnisses durch eine unterschiedliche Verteilung der individuellen Lymphknotendichte der drei Patientenkollektive erscheint bei den untersuchten Stichprobenumfängen eher unwahrscheinlich.

Das Patientenalter war innerhalb der drei Vergleichsgruppen recht homogen verteilt, sodass auch diese Größe als Ursache für den gefundenen Unterschied weitgehend ausgeschlossen werden kann.

Die mediane Länge der Darmpräparate zeigte allerdings Unterschiede bezüglich der einzelnen Gruppen. Es erscheint logisch, dass das Darmzentrum mit den längsten Präparaten auch die höchste Anzahl untersuchter Lymphknoten aufwies. Allerdings lag die Gruppe der kleinen Kliniken (Gruppe C) bei der Präparatlänge hinter Gruppe B, zeigte aber dennoch einen höheren Anteil an leitliniengerechten Lymphknotenanzahlen.

Auch ein unterschiedliches Resektionsausmaß des perikolischen bzw. perirektalen Fettgewebes kann die beobachteten Ergebnisse bezüglich der Lymphknotenanzahl nicht erklären. Gruppe B zeigte sowohl bei der Breite des resezierten Mesokolons als auch bei der Dicke des Mesorektums die jeweils höchsten medianen Werte (7cm bzw. 4cm). Die Anzahl der untersuchten Lymphknoten waren hier jedoch am geringsten.

Diese Ergebnisse legen die Schlussfolgerung nahe, dass der Einfluss der Präparatlänge bzw. das Ausmaß der perikolischen/ perirektalen Resektion (ob nun beeinflusst von der Art der chirurgischen Therapie oder durch individuelle Unterschiede der Patienten) die

gefundenen Differenzen in der Anzahl der untersuchten Lymphknoten nur teilweise erklären können und andere Faktoren hier ebenfalls eine Rolle spielen.

Bedingt durch die genauer formulierten Anforderungen und Richtlinien im Rahmen eines Darmzentrums besteht in der ÜGP ein Unterschied in der Lymphknotenpräparation bei Darmzentrums-Präparaten gegenüber Nicht-Darmzentrums-Präparaten. Hier kommen im Fall, dass die alleinige manuelle Präparation durch den Pathologen nicht die vorgeschriebene Anzahl von 12 Lymphknoten liefert zusätzliche Verfahren wie die Einbettung von makroskopisch unauffälligem Fettgewebe oder die Acetonkompression [4] zum Einsatz. Hierdurch werden zusätzlich mikroskopisch kleine Lymphknoten im resezierten Fettgewebe detektiert, die in der Regel keinen Tumorbefall aufweisen. Bei nicht Darmzentrums-Präparaten wird in der Regel auf diese Methoden verzichtet. Folglich ergeben sich höheren Anzahlen an untersuchten Lymphknoten bei Darmzentrums-Präparaten. Fraglich bleibt, ob durch diese Verfahren auch eine höhere diagnostische Sicherheit erreicht wird, da wie bereits erwähnt zumeist nur unbefallene Lymphknoten detektiert werden. Die eigene Studie liefert eine relativ homogene Verteilung der N-Klassifikation (Anzahl der befallenen Lymphknoten) bei deutlichen Unterschieden in der Anzahl der untersuchten Lymphknoten. Dies könnte als Hinweis darauf dienen, dass eine höhere Zahl untersuchter Lymphknoten (ab einem gewissen Punkt) nicht zwangsläufig auch zu einer genaueren/besseren Diagnostik führt.

4.4.3. Lymphknotenratio

Die Auswertung der Lymphknotenratio zeigte entsprechende der jeweiligen Anzahl der untersuchten Lymphknoten eine deutlich niedrigere, mediane Lymphknotenratio bei Präparaten des Darmzentrums (0,14). Die Werte der Gruppen ohne eine spezielle Organisationsstruktur (Gruppe B und C) lagen klar darüber (0,21 bzw. 0,20).

In anderen Studien konnten vergleichbare Werte für die Lymphknotenratio festgestellt werden. Rosenberg et al. fanden 2008 in einer Untersuchung von insgesamt 3026 Patienten mit kolorektalen Karzinomen eine mittlere Lymphknotenratio von 0,14 [88]. Lee et al. dokumentierten bei 201 Kolonkarzinompatienten eine mediane Lymphknotenratio von 0,16. [62] Kim et al. beschrieben einen Wert von 0,20. bei 323 Patienten mit Rektumkarzinom [57].

Darüber hinaus wurde in allen drei Studien eine deutliche Verbesserung des Patienten-Outcome bei Abnahme der Lymphknotenratio festgestellt. Rosenberg et al. beschrieb für den Bereich (LNR: 0- 0,17) eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60,6% und für den Bereich (LNR: 0,17- 0,41) eine Rate von 34,4%. Die Anwendung dieser Erkenntnisse auf die Ergebnisse der eigenen Studie ist jedoch nicht möglich, da die niedrigere

Lymphknotenratio im Darmzentrum hier eher auf teilweise unterschiedliche Verfahren bei der pathologischen Lymphknotenpräparation zurückzuführen war. Hierdurch wurden vor allem unbefallene Lymphknoten detektiert. Eine sichere Beeinflussung der Lymphknotenratio durch ein wesentlich höheres Resektionsausmaß konnte nicht nachgewiesen werden.

4.4.4. Residualtumorstatus (R-Klassifikation)

Bezüglich des Anteils komplett durchgeführter Tumorresektionen ohne Belassung eines Residualtumors (R0-Resektionen) konnte kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den untersuchten Klinikgruppen gefunden werden. Bei weitestgehender Gleichverteilung der festgestellten Tumorausdehnungen (siehe 3.2.1.2 T-Klassifikation) zeigte sich lediglich ein Trend zu geringfügig besseren Ergebnissen im Klinikum mit Spezialisierung als Darmzentrum (Gruppe A). Des Weiteren schienen Kliniken mit höheren Fallzahlen (Gruppe A und B) bessere Ergebnisse zu erzielen als Kliniken mit kleineren Fallzahlen ohne Spezialisierung (Gruppe C).

Der Gesamtanteil der R0-Resektionen an allen untersuchten Darmpräparaten lag bei 94,87%. Marusch et al. dokumentierten für das Jahr 2000 eine Rate von 83,0% R0-Operationen bei insgesamt 9477 Patienten mit kolorektalem Karzinom an 282 deutschen Kliniken [66]. Hermanek et al. fanden bei Ausschluss aller makroskopisch inkompletten Tumorresektionen (R2) einen Anteil von 98,9% R0-Operationen [45].

Im Vergleich scheinen die eigenen Werte somit durchaus denen anderer Studien zu entsprechen. Insgesamt weisen die Erkenntnisse also auf ein annähernd gleich hohes Qualitätsniveau aller teilnehmenden Institutionen bezüglich des R-Status hin.

4.4.5. Tumoreröffnung

Der Anteil an Tumoreröffnungen bezogen auf die Gesamtheit aller untersuchten Präparate beträgt in dieser Studie 1,78%.

Hermanek et al. beschrieben 1999 in einer Auswertung der Daten der Studiengruppe Kolorektales Karzinom (SGKRK) eine Häufigkeit der örtlichen Tumorzell dissemination von 11,7% für Rektumkarzinome und 4,3% für Kolonkarzinome [44]. Andere Arbeiten bezogen sich lediglich auf Resektate des Rektums. Zirngibl und Mitarbeiter dokumentierten 1990 eine Rate von 8,7% Präparaten mit nachgewiesener, intraoperativer Tumorzellverschleppung bei Rektumkarzinomen [121]. Merkel et al. berichten in ihrer Arbeit über eine intraoperative Tumorzell disseminationsrate von 1,9% bei anteriorer Rektumresektion und 13% bei abdominoperinealer Rektumexzision [69].

Die oben genannten Werte entsprechen damit den von Bittner et al. festgelegten Richtlinien für Qualitätsindikatoren bei Diagnostik und Therapie des Rektumkarzinoms [11]. Bittner empfiehlt hier eine Rate an intraoperativer Tumorzell dissemination von <5% bei anteriorer Rektumresektion und <10% bei abdominoperinealer Rektumextirpation. In allen aufgeführten Arbeiten ist die Tumorzell dissemination definiert als Perforation oder Einschnitt in den Tumor während der Operation. Die Definition des Qualitätsindikators „Tumoreröffnung“ musste bei den eigenen Daten etwas weiter gefasst werden, da für die Datenerhebung lediglich die aus den vorliegenden Pathologie-Befunden hervorgehenden Informationen zur Verfügung standen. Informationen aus Operationsberichten oder Patientenakten lagen nicht vor. Es wurden also ausschließlich die am Darmresektat feststellbaren Verletzungen des Tumorgewebes dokumentiert. Somit kann eine hier aufgeführte Perforation oder Verletzung nicht zweifelsfrei als iatrogen und intraoperativ beschrieben werden. Es ist ebenfalls möglich, dass eine Läsion des Tumors bereits vor der Operation z. B. durch einen Ileus bei fortgeschrittenem Tumorstadium oder postoperativ durch unsachgemäße Behandlung des entnommenen Darmresektats entstanden ist.

Des Weiteren wurde auch eine Darmwandverletzung in unmittelbarer Nachbarschaft des makroskopisch sichtbaren Tumors als eine Verletzung des Tumors gewertet, da es auch hier durch die Manipulation an mikroskopisch kleinen Tumorausläufern zu einer Tumorzell dissemination gekommen sein konnte.

Trotz dieser weiter gefassten Definition für eine Tumorzell dissemination bleibt festzuhalten, dass die Ergebnisse des eigenen Datenkollektivs im Vergleich zu den anderen aufgeführten Daten immer noch recht niedrig ausfielen. Dies weist auf eine allgemein hohe Qualität der chirurgischen Therapie innerhalb der untersuchten Kliniken hin.

Der festgestellte, auch statistisch belegbare Unterschied zwischen den einzelnen Vergleichsgruppen dieser Studie belegt darüber hinaus, dass auch bei allgemein guten Ergebnissen in Kliniken mit einer höheren Fallzahl (Gruppe A und B) bessere Resultate erzielt werden als in Kliniken mit kleineren Fallzahlen (Gruppe C).

Ptok et al. veröffentlichte 2007 einen Vergleich unterschiedlicher Qualitätsindikatoren der Therapie rektaler Tumoren erhoben an Kliniken unterschiedlicher Fallzahlen. Ein Trend zu einer geringfügig höheren Rate an intraoperativen Tumorperforationen erwies sich hier als nicht signifikant [81].

4.4.6. Qualität der mesorektalen Exzision (M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation)

Nach statistischer Auswertung bestand zwischen den drei Vergleichsgruppen der eigenen Studie kein Unterschied bezüglich der Qualität der mesorektalen Exzision. Insgesamt wurden 87,36% aller Präparate mit MERCURY-1 bewertet, 8,05% der Präparate mit MERCURY-2 und 4,6% mit MERCURY-3.

Nagtegaal und Mitarbeiter untersuchten 2002 die Angaben zu insgesamt 180 Rektumresektaten niederländischer Patienten mit nicht vorbestrahlten Rektumkarzinomen. Bei 56,6% wurde die mesorektale Exzision als „complete“ (entspricht MERCURY-1), bei 19,4% als „nearly complete“ (entspricht MERCURY-2) und bei 23,9% als „poor“ (entspricht MERCURY-3) beschrieben [70].

Maslekar und Mitarbeiter [67] dokumentierten in ihrer Erfassung von insgesamt 130 Rektumresektaten 47% MERCURY-1, 40% MERCURY-2 und 13% MERCURY-3.

Tabelle 56: Literaturvergleich MERCURY-Klassifikation

	Nagtegaal et al. (2002) n= 180	Maslekar et al. (2006) n= 130	Eigenen Daten n= 348
MERCURY-1 „complete“	56,6%	47%	87,36%
MERCURY-2 „nearly complete“	19,4%	40%	8,05%
MERCURY-3 „poor“	23,9%	13%	4,6%

Im direkten Vergleich mit den beiden Studien fällt ein sichtlich höherer Anteil an MERCURY-1-Resektaten in der eigenen Studiengruppe auf. MERCURY-2 und MERCURY-3 sind hier hingegen deutlich seltener vertreten. Berücksichtigt man zusätzlich die Tatsache, dass sich alle drei verglichenen Studien bezüglich der Tiefenpenetration (T-Klassifikation) der behandelten Tumore nicht wesentlich unterscheiden, so lässt sich im Ganzen auf eine höhere Qualität in der eigenen Studienpopulation schließen.

Insgesamt ist darauf hinzuweisen, dass die Bewertung der mesorektalen Exzision anhand eines dreistufigen Qualitätsregisters keine rein objektive Messmethode darstellt. Trotz einer weitestgehend eindeutigen Definition der drei Ausprägungsgrade (siehe Tab. 10) ist sie letztendlich doch von der Einschätzung des untersuchenden Pathologen abhängig und somit individuellen Schwankungen unterlegen.

Trotzdem kann bei der Deutlichkeit des beobachteten Ergebnisses von einer einheitlich guten Qualität der chirurgischen Therapie innerhalb des eigenen Datenkollektivs ausgegangen werden.

Zusätzlich kann darauf hingewiesen werden, dass das laut Bittner et al. [11] geforderte Qualitätsziel von weniger als 10% inkompletten Mesorektumexzisionen (MERCURY-3) in allen drei Vergleichsgruppen der eigenen Studie erreicht wurde.

4.4.7. Tumorabstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand

Die Auswertung der angegebenen Abstände als eine stetige Variable kann Aufschluss über das allgemeine Resektionsausmaß der durchgeführten Operationen geben. Die eigenen Daten zeigten hier minimale Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Gruppe B wies den größten medianen Resektionsabstand auf, liegt allerdings nur 4 mm über Gruppe C, welche den geringsten medianen Abstand zeigte.

Als prognostisch relevanter Faktor wird in der Literatur der nachgewiesene Tumorbefall des zirkumferentiellen Schnittrandes angegeben (Anteil der CRM-positiven) [10, 11, 16, 31, 41, 69, 70]. Diese Anteile der CRM-positiven Fälle waren in allen drei Gruppen nahezu gleich. Es bleibt also fraglich, ob der festgestellte Unterschied in der medianen Länge des Tumorabstandes zum zirkumferentiellen Resektionsrand (von maximal 4mm) auch von prognostischer Bedeutung ist.

Merkel et al. fand einen Anteil von 4,3% CRM-positiver Fälle [69]. Hermanek und Junginger dokumentierten 2005 in einer Zusammenstellung verschiedener Arbeiten zum zirkumferentiellen Sicherheitsabstand bei Rektumkarzinomen einen mittleren Wert von 7,3% [41]. Beide Veröffentlichungen beziehen sich auf radikal durchgeführte Operationen in kurativer Intension. Verglichen mit diesen Angaben erscheint die Rate positiver CRM-Fälle in der eigenen Studie (4,95%) äquivalent. Darüber hinaus wurde das von Bittner et al. postulierte Qualitätsziel von <10% CRM-positiver Tumorentfernungen voll und ganz erreicht.

Ptok et al. beschrieb 2007 ein deutlich selteneres Vorkommen CRM-positiver Resektionen bei Kliniken mit mehr als 20 behandelten Fällen pro Jahr. In diesen Kliniken lag die Rate bei 1,3%. Kliniken mit einer Fallzahl zwischen 10 und 19 zeigten 3,2% und Kliniken, die weniger als 10 Rektumkarzinome pro Jahr behandelten wiesen 5% CRM-positive Fälle auf. Eine ähnliche Verteilung konnte in der eigenen Studie nicht festgestellt werden.

Allerdings wurden hier auch andere Fallzahlgrenzen für die Unterteilung in die drei Vergleichsgruppen vorgenommen. So befinden sich in Gruppe C sowohl Kliniken mit einer Fallzahl >20 als auch < 5 pro Jahr. Gruppe A und B behandelten beide mehr als 20 Fälle pro Jahr.

Abschließend kann in der eigenen Studie von insgesamt guten Ergebnissen ohne nennenswerte Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ausgegangen werden.

4.4.8. Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand

Laut S3-Leitlinien sollte bei Rektumresektionen aufgrund eines Rektumkarzinoms auf die Einhaltung eines Mindestabstandes von 2 cm zwischen Tumor und aboralem Resektionsrand geachtet werden [92]. Dieser Richtlinie wurde im Darmzentrum deutlich häufiger entsprochen als in den anderen beiden Gruppen. Aufgrund unterschiedlicher Verteilungen zeigte sich allerdings bei der Auswertung dieser Größe als stetige Variable der größte mediane Tumorabstand in Gruppe B. (3,75 cm).

Der vergleichsweise niedrige Medianwert in Gruppe A und C kann auf eine hier höhere Anzahl an sphinktererhaltenden Operationen hinweisen.

Insgesamt fällt somit das Darmzentrum durch eine bessere Einhaltung der Leitlinien sowie eine stärkere Tendenz zur sphinktererhaltenden Chirurgie auf.

Guillem et al. dokumentierten 2007 einen Anteil an Rektumresektaten mit einem distalen Resektionsabstand < 2 cm von 44% [34]. Im Vergleich dazu waren alle Werte der eigenen Studie um einiges geringer, was auf eine insgesamt gute chirurgische Qualität schließen lässt.

4.4.9. Breite des resezierten Mesokolons

Die mediane Breite des resezierten Mesokolons war in Gruppe B mit 7,00 cm am höchsten. Auch nach statistischer Testung ließ sich der bestehende Unterschied zu den beiden anderen Gruppen nachweisen. Bei Voraussetzung eines ausreichend großen Patientenkollektivs lässt dies auf ein allgemein höheres Resektionsausmaß bei Kolonresektionen in Gruppe B schließen. Ein spezieller Einfluss durch die Organisationsstruktur als Darmzentrum oder durch die Fallzahl einer Klinik ließ sich nicht zeigen. Gruppe A und C mit unterschiedlichen Fallzahlen wiesen die gleichen medianen Werte auf (6 cm).

Vergleichswerte für diese Größe sind in der Literatur selten. West et al. verglichen 2010 in ihrer Arbeit 49 Fälle von Kolonkarzinomen behandelt nach der von Hohenberger postulierten CME mit CVL und 40 Fällen behandelt mit herkömmlichen chirurgischen Verfahren. Als Vergleichsparameter diente unter anderem die Fläche des entnommenen Mesokolons. Dieser zeigte einen deutlich höheren Wert (19,657 mm²) für die CME mit CVL als für herkömmliche Therapieverfahren (11,829 mm²), was mit zur Erklärung der höheren 5-Jahre Überlebensrate der CME-Gruppe beitragen sollte [112].

Da in der eigenen Studie lediglich die maximale Breite des entnommenen Mesokolons festgehalten wurde, fällt ein Vergleich mit den Werten von West et al. schwer. Zudem

konnte der von West aufgedeckte Zusammenhang zwischen der Menge des resezierten, perikolischen Gewebes und der Anzahl der untersuchten Lymphknoten in der eigenen Studie nicht gefunden werden (siehe 4.4.2).

4.4.10. Dicke des resezierten Mesorektums

Gruppe B zeigte hier den höchsten Wert für die mediane Dicke des resezierten Mesorektums (4,00 cm). Da die Werte der anderen beiden Gruppen (Darmzentrum und Kliniken mit einer niedrigen Fallzahl) exakt den gleichen jedoch niedrigeren Wert (3,00 cm) zeigten, scheint diese Größe weder von der Fallzahl einer Klinik noch von der Organisationsstruktur maßgeblich beeinflusst zu werden.

Auffällig ist, dass diese Ergebnisse in großem Maße der Auswertung der Breite des resezierten Mesokolons entsprechen. Auch hier zeigte Gruppe B die größten Werte, während die anderen beiden Gruppen auf gleicher Höhe dahinter lagen.

Zusammenfassend sprechen diese Erkenntnisse also dafür, dass Operationen in Gruppe B generell radikaler mit der Entnahme einer größeren Menge an Gewebe durchgeführt wurden. Auch die jeweils höchsten Werte für die medianen zirkumferentiellen und aboralen Tumorabstände können diese These unterstützen.

Vergleichswerte zu dieser Größe fanden sich in der Literatur nicht.

4.4.11. HNPCC-Diagnostik

Die Ergebnisse zeigten sehr eindrücklich, dass im Darmzentrum ein viel höherer Anteil an HNPCC-Diagnostiken (77,27%) durchgeführt wurde als in Kliniken ohne Anbindung an ein Zentrum. Die Fallzahlen des jeweiligen Hauses schienen sich hierbei nicht positiv auf die Rate der durchgeführten Diagnostiken auszuwirken, da ein Klinikum mit relativ hoher Fallzahl (Gruppe B: 4,55%) sogar eine geringere Rate aufwies als die Gruppe der kleinen Kliniken (Gruppe C: 25,00%).

Folglich, lag auch die Rate der HNPCC-positiven Fälle im Darmzentrum deutlich höher als in den anderen Kliniken. Die Häufigkeit betrug hier 2,66%, was in etwa dem in der Literatur beschriebenen Anteil von 2-3% HNPCC-bedingter, kolorektaler Karzinome entspricht [48]. In Gruppe B fanden sich 0,34%, in Gruppe C 0,42%. Dies verdeutlicht noch einmal den Anteil an HNPCC-Patienten, die aufgrund einer zu selten durchgeführten Diagnostik nicht entdeckt wurden. Ginge man von einer tatsächlichen Krankheitshäufigkeit von ca. 2 % im allgemeinen Patientengut aus, so wurden in den Nicht-Darmzentrumskliniken (Gruppe B und C) ein großer Teil dieser Patienten nicht entdeckt.

Zu erklären sind diese Ergebnisse durch die engere interdisziplinäre Zusammenarbeit und die Einbeziehung eines größeren Kollegenkreises bei der Begutachtung eines Falles in einem Darmzentrum. In der wöchentlich stattfindenden Tumorkonferenz wird sichergestellt, dass das Wissen und die Erkenntnisse verschiedener Fachrichtungen in einem Punkt zusammen fließen und der Patient so von einem breiten Spektrum an Expertenwissen profitieren kann. Hinweise auf seltene Erkrankungen wie etwa das HNPCC-Syndrom können so eher entdeckt werden.

Klarer Verbesserungsbedarf in der Testung HNPCC-verdächtiger Patienten besteht in den Untersuchungsgruppen B und C. Dies könnte schon allein durch die Information und Schulung des ärztlichen Personals hinsichtlich diagnostischer Maßnahmen dieser Erkrankung erreicht werden. Darüber hinaus könnte auch der Anschluss an ein Darmzentrum mit der Teilnahme an einer wöchentlichen Tumorkonferenz die Rate indizierter Testungen auch dauerhaft erhöhen.

Nichts desto trotz erscheint aber auch das Ergebnis des Darmzentrums noch Raum für Verbesserungen zu bieten. Macht man es sich zum Ziel, jeden Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 51sten Lebensjahr einer genaueren Untersuchung zuzuführen, so wurde dies in 22,73% der Fälle nicht erreicht.

Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass diagnostische Maßnahmen zur Feststellung eines HNPCC noch nicht vollends etabliert sind und teilweise zu selten angewendet werden. Tranø et al. konnten in einer norwegischen Studie zeigen, dass wichtige Informationen aus der Familienanamnese nicht erfasst werden und so bei 8% der untersuchten Patienten Hinweise auf ein HNPCC verloren gingen [105].

Lier et al. stellten eine zu geringe Anwendung molekulargenetischer Testungen bei Patienten mit positiven klinischen Diagnosekriterien fest. Die Rate durchgeführter Untersuchungen bei Patienten < 50 Jahren lag bei 22% [108].

Abschließend bleibt zu sagen, dass insgesamt das Wissen um diese Krankheit und ihre Diagnostik bei den behandelnden Ärzten als entscheidender Faktor weiter ausgebaut werden muss. Nur so ist es möglich Erkrankte zu erkennen und neben den Patienten selbst auch ihre Angehörigen adäquaten Behandlungs- und Vorsorgemaßnahmen zuzuführen.

4.4.12. Neoadjuvante Therapie

Die Analyse der eigenen Daten ergab: von allen Rektumkarzinomen, die die Einschlusskriterien „T3 oder T4 oder N+“ erfüllten, wurden bei Behandlung in einem

Klinikum mit großer Fallzahl (Gruppe A und B) deutlich mehr einer neoadjuvanten Therapie zugeführt, als bei Behandlung in einem Klinikum mit geringeren Fallzahlen (Gruppe C). Zusätzlich ließ sich erkennen, dass in einem als Darmzentrum organisierten Klinikum (Gruppe A) mehr adäquate neoadjuvante Therapien durchgeführt wurden, als in einem vergleichbar großen Klinikum ohne Spezialisierung als Darmzentrum (Gruppe B). Diese Ergebnisse könnten darauf zurückzuführen sein, dass kleinere Kliniken oft weder über die nötige technische Ausstattung verfügen, um eine Radiotherapie durchzuführen, noch eine etablierte Kooperation mit radioonkologischen Kliniken besteht. Patienten müssten zudem einen weiteren Weg zur nächstgelegenen Radioonkologie zurücklegen, was mit einem zusätzlichen Arbeits- und Organisationsaufwand verbunden ist. Dahingegen besteht bei Darmzentren durch die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit oft eine Kooperation mit radioonkologischen Zentren. Eine neoadjuvante Therapie ist hier oftmals einfacher erreichbar und dadurch auch im gesamten Behandlungskonzept besser etabliert.

Eine ähnliche Verteilung bezüglich der Durchführung neoadjuvanter Therapien beobachteten auch Ptok et al. in einer Studie an der Universität Magdeburg. Bei der Untersuchung der Daten von 6886 Rektumkarzinompatienten, behandelt zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2001 wurden signifikant mehr neoadjuvante Therapien an Kliniken mit mehr als 20 Fällen pro Jahr durchgeführt als an Kliniken mit kleineren Fallzahlen. Der größte Anteil lag hier allerdings auch nur bei 16,8% aller tiefen Rektumkarzinome im UICC-Stadium I-III [81].

Auch Kube et al. konnten Entsprechendes nachweisen. Sie dokumentierten den Anteil der Indikationsstellungen zur neoadjuvanten Therapie unter 9627 Rektumkarzinompatienten in Abhängigkeit von der Größe der behandelnden Einrichtung. Kliniken mit hohen Fallzahlen (>40) zeigten einen deutlich höheren Anteil an neoadjuvanten Therapien. Jedoch näherten sich die Kliniken mit niedrigeren Fallzahlen bei insgesamt steigender Therapie-Häufigkeit im Zeitraum von 2000 bis 2005 den größeren Kliniken an. 2005 betrug der Anteil neoadjuvanter Therapien an Häusern mit mehr als 40 Fällen pro Jahr 41,8%, in Häusern mit 20 bis 40 Fällen pro Jahr 36,6% und in Kliniken mit weniger als 20 Fällen pro Jahr 31,7%. Berücksichtigt wurden nur Patienten mit Karzinom des mittleren oder unteren Rektumdrittels [60].

Vergleicht man die eigenen Ergebnisse mit dem von Bittner et al. formulierten Qualitätsziel von mindestens 90% neoadjuvanter Therapien bei cT3 und/oder cN1,2-M0-Karzinomen des mittleren und unteren Drittels [11], fällt auf, dass selbst die Ergebnisse des Darmzentrums (33,33%) deutlich hinter diesen Angaben zurück lagen. Dies erklärt sich vor allem dadurch, dass bei der vorliegenden Studie lediglich Informationen aus

Pathologiebefunden erfasst wurden. Viele Angaben über eine neoadjuvante Therapie werden hier jedoch nicht aufgeführt, da sie durch den betreuenden Arzt nicht an den Pathologen weitergegeben wurden. Setzt man allerdings diesen Umstand in allen Kliniken der Studie als gleich voraus, bleibt weiterhin das Verhältnis der einzelnen Gruppen untereinander aussagekräftig.

Ein weiterer Faktor ergibt sich aus dem Bezug auf verschiedene Grundgesamtheiten. Während Bittner et al. lediglich T3-Karzinome des mittleren und unteren Rektumdrittels mit lokaler Lymphknoteninvasion, aber ohne Fernmetastasen berücksichtigte, bezogen sich die eigenen Daten auf ein größeres Kollektiv. Hier wurden auch Karzinome des oberen Rektumdrittels, sowie T4-Karzinome und Karzinome bei vorliegenden Fernmetastasen, für welche keine eindeutige Indikation besteht, mit einbezogen. Außerdem konnten bei der eigenen Studie lediglich der pTNM-Status (also das Tumorstadium nach stattgefundener Therapie) zur Stadieneinteilung verwendet werden. Dies hatte zur Folge, dass gerade die Fälle, bei denen die neoadjuvante Therapie zu einem Downstaging unter UICC Stadium II (T0, T1, T2, N0) geführt hat, nicht in der Aufstellung vertreten waren. Hierdurch stellte sich der Anteil der neoadjuvanten Therapien in der eigenen Studie geringer dar, als er tatsächlich war.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die neoadjuvante Therapie bei der Behandlung von Rektumkarzinomen noch eine relativ neue Vorgehensweise darstellt. Zwar ist sie bereits Bestandteil der Leitlinien, jedoch konnte sie sich in der Praxis noch nicht in allen Bereichen vollends etablieren. Die Tatsache, dass diese Etablierung deutlicher in großen Kliniken und hier besonders in Darmzentren zu erkennen ist, spricht für eine aktuellere Medizin und damit bessere Qualität in diesen Einrichtungen.

4.5. Risikoerkrankungen

4.5.1. Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)

Die Häufigkeit diagnostizierter FAP-Fälle stellte sich in allen untersuchten Gruppen als gleich dar. Die Werte befanden sich alle im Bereich um ca. 0,5%, welcher auch in der Literatur als Referenzwert angegeben wird [75].

4.5.2. chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Das Vorkommen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zeigte keine sicheren Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen. Der Gesamtanteil der

CED-Fälle (0,52%) war insgesamt sehr gering. Aufgrund des seltenen Vorkommens liegen nur wenige und uneinheitliche Vergleichswerte in der Literatur vor. Valide Vergleiche waren hier nicht möglich.

4.6. Vollständigkeit der pathologischen Befundung

Die eigenen Daten belegten für einige Größen einen deutlich niedrigeren Anteil an Fehlwerten bei der pathologischen Befundung im Darmzentrum. Dies macht deutlich, wie die an ein Darmzentrum gestellten Anforderungen auch in der Praxis umgesetzt werden und so im Vergleich zu Kliniken ohne eine derartige Organisationsstruktur zu einer vollständigeren pathologischen Befundung führen.

Ein wichtiges Werkzeug bei der Bemühung um eine möglichst vollständige pathologische Befundung ist die Arbeit mit einem vorgegebenen, standardisierten Dokumentationsbogen. Dieser fragt systematisch für jedes untersuchte Präparat die relevanten Mess- und Untersuchungsgrößen ab und hilft so dem Pathologen Flüchtigkeitsfehler zu vermeiden. Die Gemeinschaftspraxis für Pathologie verwendet seit ca. 2007 einen solchen Dokumentationsbogen (siehe Anhang). Allerdings hat sich die Verwendung dieses Bogens noch nicht vollständig durchgesetzt. Sie fand bisher deutlich häufiger bei Darmzentrums-Präparaten statt. Teilweise können hieraus die beobachteten hohen Anteile an Fehlwerten bei „Nicht-Darmzentrums-Präparaten“ erklärt werden. Es ist also dringend zu empfehlen die standardisierte Befundung der Darmresektate anhand eines Erfassungsbogens weiter voranzutreiben und diesen weitestgehend auf alle zu erhebenden Größen auszuweiten. Der Berufsverband deutscher Pathologen und die Deutsche Gesellschaft für Pathologie geben „Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik des kolorektalen Karzinoms“ mit einer konkreten Auflistung aller zu dokumentierenden Größen [6].

4.7 Zusammenfassende Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, Aussagen über die Behandlungsqualität kolorektaler Karzinome in verschiedenen klinischen Einrichtungen in Abhängigkeit von den Faktoren „Fallzahl“ und „Organisationsstruktur“ zu ermöglichen. Hierzu zeigte sich die Auswertung pathologischer Befundberichte einer großen Gemeinschaftspraxis mit Einsendern unterschiedlicher Größe und Organisationsstruktur in besonderer Weise geeignet.

Die erhobenen und ausgewerteten Größen stellen eine Auswahl bekannter Qualitätsindikatoren sowohl der Ergebnis- als auch der Prozessqualität dar. Aspekte der Strukturqualität konnten innerhalb dieser Studie nicht erfasst werden. Ebenfalls entziehen sich durch die alleinige Betrachtung pathologischer Befundberichte nach erfolgter Operation einige aussagekräftige Qualitätsgrößen der Erfassung. Dies sind zum Beispiel Rezidivraten, Überlebensraten oder die Rate an Behandlungs-komplikationen wie etwa Anastomoseninsuffizienzen, welche noch weitere Informationen hinsichtlich der bestehenden Behandlungsqualität einer Klinik liefern könnten. Diese Größen haben allerdings den entscheidenden Nachteil, dass sie oft durch mehrere unüberschaubare Faktoren beeinflusst werden und ein direkter Rückschluss auf die Ursachen der Ergebnisse nicht möglich ist. Die in dieser Studie verwendeten Surrogatendpunkte erlauben dahingegen direkte Rückschlüsse und ermöglichen darüber hinaus eine relativ zeitnahe Ergebniskontrolle.

Zusätzlich zur Erfassung der chirurgischen Ergebnisqualität und der Qualität des Behandlungsprozesses wurde hier die Qualität der pathologischen Befunderhebung analysiert. Diese nimmt innerhalb der Studie eine Sonderstellung ein, kann aber als entscheidender Schritt in der Diagnosestellung ebenfalls als Aspekt der Prozessqualität angesehen werden.

Tabelle 57: Zusammenfassung der Ergebnisse

Qualitätsindikatoren bzw. Einflussgrößen		A	B	C	Total	p
		%	%	%	%	
Patientenalter	Median [Jahre]	72	73	73		0,3808
Geschlechtsverteilung	Männeranteil	60,36	48,64	55,09	55	0,0128
Tumorlokalisation	Kolon	65,98	62,93	71,27	68,12	0,0299
	Rektum	29,88	34,69	25,24	28,47	
	Rekto-sigmoidaler Ü.	4,14	2,38	3,49	3,41	
Tiefenpenetration (T) ^[1]	Anteil T1/T2	30,21	24,91	26,61	27,15	0,1627
	Anteil T3	51,66	55,09	54,22	53,76	
	Anteil T4	14,80	18,60	17,88	17,26	
Lymphogene Metastasierung (N) ^[1]	Anteil N0	54,38	56,51	54,38	54,85	0,9237
	Anteil N1	25,38	24,32	24,10	24,47	
	Anteil N2	20,24	19,18	21,52	20,68	
Lymphgefäßinvasion (L) ^[1]	Anteil L1	44,82	25,86	36,12	36,02	<0,001
Blutgefäßinvasion (V) ^[1]	Anteil V1/V2	9,37	5,15	7,53	7,57	0,3304

Qualitätsindikatoren bzw. Einflussgrößen		A	B	C	Total	p
		%	%	%	%	
Differenzierungsgrad (G) ^[1]	Anteil G1/G2	87,42	86,51	85,53	86,22	0,0185
	Anteil G3/G4	12,58	11,42	14,18	13,17	
Histologischer Typ	Anteil Adenokarzinome	93,58	96,52	93,56	94,21	0,4033
	Anteil Muzinöse Karzinome	4,28	2,79	4,43	4,04	
Präparatlänge ^[2]	Median [cm]	30	27	25		<0,001
Anzahl untersuchter Lymphknoten ^[1]	ohne neoadjuvante Therapie, Anteil ≥ 12 LK	97,65	73,73	79,08	82,48	<0,001
	mit neoadjuvanter Therapie, Anteil ≥ 12 LK	86,67	76,92	50	74,32	0,0602
Lymphknotenratio ^{[1], [7], [9]}	Median	0,14	0,21	0,20		0,016
Residualtumorstatus (R) ^[1]	Anteil R0	96,32	95,44	93,93	94,87	0,2680
	Anteil der Tumoreröffnungen	0,59	0,68	2,79	1,78	0,0125
Mesorektale Exzision ^{[1], [4]}	Anteil der M.E.R.C.U.R.Y. 1	87,04	92,59	84,91	87,36	0,5156
zirkumferentieller Resektionsabstand ^{[2], [4]}	Median [cm]	1,8	2,0	1,6		0,0017
	Anteil CRM +	5	4,17	5,3	4,95	1,00
aboraler Resektionsabstand ^{[2], [3]}	Median [cm]	3,5	3,75	3		0,0332
	Anteil < 2cm	10,11	21,25	20,53	17,81	0,0722
Breite des resezierten Mesokolons ^{[2], [8]}	Median [cm]	6	7	6		0,0003
Dicke des resezierten Mesorektums ^{[2], [4]}	Median [cm]	3	4	3		0,0125
Anteil der HNPCC-Diagnostiken ^{[1], [5]}		77,27	4,55	25,0	36,67	<0,001
Anteil HNPCC positiv		2,66	0,34	0,42	0,96	< 0,001
Anteil neoadjuvanter Therapien ^{[3], [6]}		33,33	24,62	8,73	19,07	<0,001
Anteil der FAP		0,59	0,68	0,42	0,52	
Anteil der CED		0,89	1,02	0,14	0,52	

^[1] Adenome nicht berücksichtigt

^[2] „unfixierte“ Präparate nicht berücksichtigt

^[3] bezogen auf alle Rektumkarzinome

^[4] bezogen auf alle Rektumkarzinome und Karzinome des Rekto-sigmoidalen Übergangs

^[5] bezogen auf alle Patienten ≤ 50 Jahre

^[6] bezogen auf alle Karzinome T3 oder T4 oder N+

^[7] nur Präparate mit Lymphknotenstatus N1 oder N2

^[8] bezogen auf Karzinome des Kolons und des rekto-sigmoidalen Übergangs

^[9] nur Präparate ohne neoadjuvante Therapie

Die Auswertung der Indikatoren bezüglich der chirurgischen Ergebnisqualität ermöglichte keine pauschalen Aussagen.

Die Betrachtung der Parameter, welche das mediane Ausmaß der Resektionen angeben (medianer Abstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand und medianes Ausmaß des resezierten perikolisches/-rektalen Fettgewebes) ließ ein geringfügig höheres Resektionsausmaß bei Kliniken mit großen Fallzahlen erkennen.

Ein genereller Vorteil bei Behandlung in einem Darmzentrum im Vergleich zu einem „Nicht-Darmzentrum“ konnte nicht festgestellt werden. Vielmehr erwies sich ein Klinikum mit hoher Fallzahl aber ohne Anschluss an ein Zentrum (Gruppe B) als führend bei den Radikalitätsindikatoren. Insgesamt bleibt allerdings zu erwähnen, dass die zur Verfügung stehenden Radikalitätsindikatoren eher weiche Kriterien bei der Beurteilung der chirurgischen Qualität darstellen und die gefundenen Ergebnisse lediglich Hinweise auf bestehende Unterschiede in der Operationsweise geben können.

Als ein sehr aussagekräftiges Kriterium für die chirurgische Ergebnisqualität ist jedoch die Rate der Tumoröffnungen anzusehen. Diese war in Einrichtungen mit geringeren Fallzahlen gegenüber den größeren Kliniken deutlich erhöht. Die zusätzliche Organisation als Zentrum schien neben einer höheren Fallzahl keinen weiteren Vorteil zu bieten. Die Rate der Tumoröffnungen stellte somit einen der wenigen klaren Unterschiede zwischen high-volume-Zentren und kleineren Einrichtungen dar.

Alle weiteren Kriterien für die chirurgische Ergebnisqualität ließen keine eindeutigen Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen feststellen. Bei gleicher Verteilung bezüglich der Tiefenpenetration des Tumors zeigte sich zwischen den drei untersuchten Gruppen kein nachweisbarer Unterschied in der Qualität der Mesorektalen Exzision (M.E.R.C.U.R.Y.- Klassifikation), in der Vollständigkeit der Tumorentfernungen (R-Klassifikation) oder in der Häufigkeit eines Tumorbefalls des zirkumferentiellen Resektionsrandes bei Rektumkarzinomen (CRM+). Die besseren Ergebnisse des Darmzentrums hinsichtlich der Anzahl der untersuchten Lymphknoten und der Lymphknotenratio waren in erster Linie nicht auf Unterschiede in der chirurgischen Qualität/Radikalität sondern vielmehr in der pathologischen Diagnostik zurückzuführen. Im Vergleich mit anderen Studien fiel darüber hinaus auf, dass das Qualitätsniveau bezüglich dieser Faktoren einheitlich in einem guten Bereich lag (siehe 4.4.4, 4.4.6, 4.4.7).

Die exemplarisch ausgewählten Marker für die Prozessqualität (Anteil der HNPCC-Diagnostiken und der Anteil der neoadjuvanten Therapien) wiesen beide auf eine höhere Qualität in Darmzentren hin.

Der Anteil der durchgeführten HNPCC-Diagnostiken stellte hierbei den weitaus fundierteren Qualitätsindikator dar. Es ließ sich nachweisen, dass durch eine stärkere Nutzung weiterführender Diagnostik in Darmzentren die Anzahl der diagnostizierten

HNPCC-Fälle hier deutlich höher lag. Eine hohe Fallzahl allein erwies sich in diesem Punkt nicht als qualitätsfördernd.

Die Rate der neoadjuvanten Therapien gilt aufgrund der nicht standardmäßigen Erfassung in Pathologiebefunden als eher weiches Kriterium. Jedoch ließ sich auch hier ein Trend zu einer besseren Qualität des Diagnose- und Therapieprozesses im Darmzentrum erkennen. Eine hohe Anzahl behandelter Fälle schien sich ebenfalls positiv auszuwirken.

Im eigenen Datengut fanden sich eindeutige Hinweise darauf, dass im Darmzentrum eine ausführlichere pathologische Untersuchung betrieben wurde. Dies äußerte sich in einer teilweise vollständigeren Befunderhebung (M.E.R.C.U.R.Y.-Klassifikation, Tumorabstand zum zirkumferentiellen bzw. aboralen Resektionsabstand) aber auch in höheren Werten beim Anteil der diagnostizierten Lymphgefäßinvasion als offiziell festgelegter Qualitätsindikator. Die höhere Anzahl histologisch untersuchter Lymphknoten und die damit einhergehende niedrigere Lymphknotenratio bei Darmzentrums-Präparaten lies sich - wenn auch mit fraglichem diagnostischen Nutzen - ebenfalls auf eine hier ausführlichere pathologische Untersuchung unter Anwendung spezieller Präparationsverfahren zurückführen.

Die Größe der behandelnden Klinik schien sich nicht auf die Art der pathologischen Untersuchung auszuwirken, da sowohl bei der Vollständigkeit der Befunde als auch bei der Einhaltung der festgelegten Qualitätsstandards keine nennenswerten Unterschiede zwischen Kliniken mit unterschiedlichen Fallzahlen festgestellt werden konnten.

Sieht man die pathologische Befundung als Teil des Diagnosesprozesses, deuten die gefundenen Ergebnisse auf eine höhere Prozessqualität innerhalb eines Darmzentrums hin.

Insgesamt betrachtet wurde der Nutzen eines Darmzentrums vor allem an einer detaillierteren pathologischen Untersuchung sowie einer stärkeren Orientierung an aktuellen Leitlinien, nicht aber durch eine generell unterschiedliche chirurgische Qualität deutlich. Vorteile zeigten sich hier also vor allem bei Indikatoren der Prozessqualität.

In Anbetracht des bestehenden Anforderungskataloges an Darmzentren der deutschen Krebsgesellschaft erscheint dieses Ergebnis als erwartungsgemäß. Gilt doch die Dokumentation und Erfüllung gewisser Qualitätsstandards und -Vorgaben als Kriterium für die Zertifizierung als Darmzentrum. Die eigenen Daten belegten jedoch darüber hinaus, dass die Bemühung um die Einhaltung dieser Vorgaben auch zu einer tatsächlich gründlicheren Diagnostik (HNPCC-Diagnostik, Anzahl der untersuchten Lymphknoten) führen.

Im Hinblick auf die Fallzahlen einer Klinik schienen größere Kliniken einen minimalen Vorteil in Bezug auf das chirurgische Ergebnis zu haben, wobei sich eine schlechtere Qualität in kleinen Kliniken nicht allgemein nachweisen ließ. Zudem schien sich eine hohe Fallzahl sehr deutlich auf die Frequenz der durchgeführten neoadjuvanten Therapien auszuwirken.

Dies unterstützt zu einem gewissen Teil die Volume-Outcome-Hypothese [24, 93], die besagt, dass in Kliniken mit einer hohen Fallzahl eine höhere Qualität in der medizinischen Behandlung erreicht wird. Eine generelle Übernahme dieser Hypothese kann allerdings aufgrund der eigenen Ergebnisse, insbesondere in Bezug auf die Qualität der pathologischen Untersuchung, nicht vorgenommen werden.

Auch Ptok et al. [81] konnten nur eine Abhängigkeit einzelner prognoserelevanter Größen (Häufigkeit einer neoadjuvanten Therapie, Anteil der CRM-positiven) vom Behandlungsvolumen der untersuchten Kliniken feststellen. Ein allgemein besseres Patienten-Outcome in größeren Kliniken, war ebenfalls nicht eindeutig nachzuweisen.

Roblik et al. [89] beleuchtete 2007 in einem Artikel über die derzeitigen Qualitätsstrukturen in der Kolon- und Rektumchirurgie die bestehende, inkonsistente Datenlage hinsichtlich der Volume-Outcome-Hypothese bei der Behandlung kolorektaler Karzinome. Nach eingehender Literaturrecherche ließ sich keine klare Aussage über einen tatsächlichen Vorteil bei Behandlung in einer größeren Institution machen.

Weiterführend wies er darauf hin, dass bestehende Qualitätsmängel eher durch eine Nicht-Einhaltung gewisser Leitlinien und Vorgaben vor allem im Bereich der Prozessqualität, nicht aber durch tatsächliche handwerkliche Mängel bei der operativen Therapie bedingt seien.

Kube et al. [60] kam 2008 ebenfalls zu dem Schluss, dass bessere Früh- und Spätergebnisse in Krankenhäusern mit einer größeren Fallzahl durch Unterschiede in der Prozessqualität bedingt sind.

Diese Aussagen decken sich in hohem Maße mit den Erkenntnissen aus der eigenen Studie.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass in Krankenhäusern mit einem hohen Behandlungsvolumen in einigen Punkten bessere Endergebnissen nachzuweisen sind. Werden diese volumenbedingten Vorteile im Rahmen eines Darmzentrums zusätzlich durch eine stärkere Orientierung an aktuellen Leitlinien und eine engere interdisziplinäre Verzahnung ergänzt, kann die Behandlung kolorektaler Karzinome optimiert werden. Aber auch Kliniken mit vergleichsweise kleinen Fallzahlen profitieren von einer standardisierten und interdisziplinär verzahnten Vorgehensweise. Somit ist die Entwicklung hin zur

Zentrenbildung und Standardisierung auch durch Aufnahme kleinerer Kliniken in eventuell schon bestehende Darmzentren als Teil der stetigen Qualitätsverbesserung in Zukunft denkbar.

5. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Erhebungsstudie wurden im Zeitraum vom 01.06.2006 bis 30.10.2009 insgesamt 1349 operativ behandelte kolorektale Karzinome anhand der Pathologiebefunde hinsichtlich bestimmter Qualitätsparameter der Diagnostik und Therapie untersucht. Die Auswertung der Daten erfolgte sowohl in Bezug auf das jeweilige Behandlungsvolumen als auch auf die Organisationsstruktur (Darmzentrum der dt. Krebsgesellschaft vs. Nicht-Darmzentrum) der behandelnden Kliniken.

Bei gleichen Verteilungen bezüglich der lokalen Tumorausbreitung, der Tumorzellendifferenzierungsgrade und des Patientenalters in den untersuchten Kliniken zeigte die Auswertung der Indikatoren der chirurgischen Qualität (Anteil der R0-Resektionen und MERCURY-Klassifikation) keine eindeutigen Hinweise auf einen Unterschied zwischen den verschiedenen Kliniken. Jedoch wiesen Einrichtungen mit einer höheren Fallzahl minimal höhere Werte bei Markern des allgemeinen Ausmaßes der durchgeführten Resektionen (mediane Resektionsabstände und Ausmaß des mitresezierten perikolischen/-rektalen Fettgewebes) auf. Die Rate der intraoperativen Tumoröffnungen lag mit 2,79% in kleineren Kliniken deutlich über den Werten der größeren Einrichtungen. Neoadjuvante Radio-Chemotherapien wurden häufiger in Institutionen mit hohem Behandlungsvolumen durchgeführt. Eine der teilnehmenden Kliniken wies die Zertifizierung als Darmzentrum nach den Richtlinien der dt. Krebsgesellschaft auf und fiel vor allem durch eine ausführlichere pathologische Diagnostik (einhergehend mit einer hohen Anzahl untersuchter Lymphknoten und einer niedrigen Lymphknotenratio) als auch durch eine hohe Rate an durchgeführten HNPCC-Diagnostiken auf.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nur geringe Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen hinsichtlich der Qualität bestehen. Die von der deutschen Krebsgesellschaft gestellten Anforderungen an Darmzentren werden weitgehend erfüllt.

Summary

In a retrospective acquisition study 1349 cases of surgically treated colorectal carcinoma were assessed in regard to certain quality parameters of diagnostics and therapy. Data interpretation was carried out both in relation to treatment volume and structure of organisation ("Center for colorectal cancer" of the German Cancer Society or Non-Bowelcentre) of the examined hospital.

Distribution of the depth of tumour cell penetration, grades of differentiation and patient age were equal in all examined clinics. Interpretation of indicators for surgical quality as

proportion of R0-resections or MERCURY-classification also showed no clear indication for a different distribution. However institutions with a higher volume had a slightly higher extent of the resection (median distances to the resection margin and extent of the removed pericolic/-rectal tissue) in general. The rate of intraoperative tumour cell dissemination was with 2.79% in smaller hospitals higher than in bigger institutions. Neoadjuvant radio-chemotherapy was found more often in high-volume hospitals. One of the examined institutions had a certification as a “Center for colorectal cancer” of the German Cancer Society and stood out by more detailed pathologic diagnostics (accompanied by a high number of examined lymph nodes and a low lymph node ratio) and a high frequency of HNPCC-testings.

Altogether it can be noted that there are only small differences between the examined groups. The requirements set to a “Center for colorectal cancer” by the German Cancer Society are largely fulfilled.

6 Abkürzungsverzeichnis

bzw.	Beziehungsweise
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
Cm	Zentimeter
CME	complete mesocolic excision (komplette, mesokolische Exzision)
CRM	circumferential resection margin (zirkumferentieller Resektionsrand)
CVL	central vascular ligation (zentrale Gefäßligatur)
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	Fäkaler okkultter Bluttest
HNPCC	hereditäres nichtpolypöses kolorektales Karzinom
KRK	kolorektales Karzinom
LK	Lymphknoten
Mm	Millimeter
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
N	lat. numerus (Zahl)
ÜGP	Überregionale Gemeinschaftspraxis Gießen/Limburg/Wetzlar
vs.	lat. versus (gegen)

7. Literaturverzeichnis

- 1 K. Almendingen, B. Hofstad, K. Trygg, G. Hoff, A. Hussain, M. Vatn (2001) Current diet and colorectal adenomas: a casecontrol study including different sets of traditionally chosen control groups. *European Journal of Cancer Prevention* 10: 395-406
- 2 W. Atkin, B. Morson, J. Cuzick (1992) Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *The New England Journal of Medicine* 326: 658-662
- 3 WDC Westdeutsches Darm-Centrum GmbH (Hg.) Benchmarking Darmzentren WDC Bericht 1. Halbjahr 2007 www.brustzentrum.de/doc/controls/document/docrender.aspx?ID=96 (15.04.2010)
- 4 O. Basten, D. Bandorski, C. Bismarck, K. Neumann und A. Fisseler-Eckhoff (2007) Acetonkompression - Schnelle, standardisierte Methode zur Untersuchung von Lymphknoten im Gastrointestinaltrakt. *Der Pathologe* 31: 218-224
- 5 A. Berger, E. Sigurdson, T. LeVoyer, A. Hanlon, R. Mayer, J. Macdonald, P. Catalano, D. Haller (2005) Colon Cancer Survival Is Associated With Decreasing Ratio of Metastatic to Examined Lymph Nodes *Journal of Clinical Oncology* 23: 8706-8712
- 6 Berufsverband deutscher Pathologen e.V., Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (Hg.) C. Wittekind, H. Koch (2005) Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik des kolorektalen Karzinoms
- 7 K. Bilimoria, D. Bentrem, A. Steward, S. Talamonti, D. Winchester. T. Russell, C. Ko (2008) Lymph node evaluation as a colon cancer quality measure: A national hospital report card *Journal of the national cancer institut* 100: 1310-1317
- 8 V. Binder, C. Hendriksen, S. Kreiner (1985) Prognosis in Crohn's disease based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 26: 146-150
- 9 S. Bingham, N. Day, R. Luben, P. Ferrari, N. Slimani, T. Norat, F. Clavel-Chapelon, E. Kesse, A. Nieters, H. Boeing, A. Tjønneland, K. Overvad, C. Martinez, M. Dorronsoro, C. Gonzalez, T. Key, A. Trichopoulou, A. Naska, P. Vineis, R. Tumino, V. Krogh, H. Bueno-de-Mesquita, P. Peeters, G. Berglund, G. Hallmans, G. Skeie, R. Kaaks, E. Riboli (2003) Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *The Lancet* 361: 1496-1501
- 10 K. Birbeck, C. Macklin, N. Tiffin, W. Parsons, M. Dixon, N. Mapstone, C. Abbott, N. Scott, P. Finan, D. Johnston, P. Quirke (2000) Rates of Circumferential Resection Margin Involvement Vary Between Surgeons and Predict Outcomes in Rectal Cancer Surgery *Annals of Surgery* 235: 449-457

- 11 R. Bittner, J. Burghardt, E. Gross, R. T. Grundmann, P. Hermanek, C. Isbert, T. Junginger, F. Köckerling, S. Merkel, G. Möslein, H.-R. Raab, J. Roder, G. Ruf, W. Schwenk, J. Strassburg, A. Tannapfel, A. de Vries, H. Zühlke (2007) Qualitätsindikatoren bei Diagnostik und Therapie des Rektumkarzinoms Zentralblatt für Chirurgie 132: 85-94
- 12 E. Bokey, P. Chapuis, O. Dent, B. Mander, I. Bissett, R. Newland (2003) Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. Disease of the Colon and Rectum 46: 860-866
- 13 H. Bruch, O. Schwandner, T. Schiedeck, U. Roblick (1998) Actual standards and controversies on operative technique and lymph-node dissection in colorectal cancer Langenbeck's Archives of Surgery 384: 167-175
- 14 A. Chan, E. Giovannucci, E. Schernhammer, G. Colditz, D. Hunter, W. Willett, C. Fuchs (2004) A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. Annals of Internal Medicine 140: 157-166
- 15 S. Chen, A. Bilchik (2006) More Extensive Nodal Dissection Improves Survival for Stages I to III of Colon Cancer A Population-Based Study Annals of Surgery 244: 602-610
- 16 C. Compton (2002) Pathologic Prognostic Factors in the recurrence of rectal cancer Clinical colorectal cancer 2: 149-160
- 17 DKG – Deutsche Krebsgesellschaft <http://www.krebsgesellschaft.de> (15.04.2010)
- 18 Deutsches Institut für Normung e.V. (2008) DIN EN ISO 8402:1995-08
- 19 M. Evans, K. Barton, A. Rees, J. Stamatakis, S. Karandikar (2007) Impact of surgeon and pathologist on lymph node retrieval in colorectal cancer and its impact on survival for patients with Dukes' stage B disease. Colorectal disease 10: 157-164
- 20 Eurocare - Survival of cancer patients in europe <http://www.eurocare.it> (15.04.2010)
- 21 N. Fearnhead, J. Wilding, W. Bodmer (2002) Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis British Medical Bulletin 64: 27-43
- 22 E. Fearon, B. Vogelstein (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 61: 759- 767
- 23 R. Fietkau, C. Rödel, W. Hohenberger, R. Raab, C. Hess, T. Liersch, H. Becker, C. Wittekind, M. Hutter, E. Hager, J. Karstens, H. Ewald, N. Christen, M. Jagoditsch, P. Martus, R. Sauer R; German Rectal Cancer Study Group (2007) Rectal cancer delivery of radiotherapy in adequate time and with adequate dose is influenced by treatment center, treatment schedule, and gender and is prognostic parameter for local control: results of study CAO/ARO/AIO-94 International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 15: 1008-1019

- 24 A. Flood, W. Scott, W. Ewy (1984) Does practice make perfect? Part I: The relation between hospital volume and outcomes for selected diagnostic categories. *Medical Care*. 22: 98-114
- 25 G. Francini, R. Petrioli, L. Lorenzini, S. Mancini, S. Armenio, G. Tanzini, S. Marsili, A. Aquino, G. Marzocca, S. Civitelli (1994) Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 106: 899-906
- 26 G. Frykholm, B. Glimelius, L. Pålman (1993) Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Disease of the Colon and Rectum* 36: 564-572
- 27 T. Fung, C. Fuchs C, E. Giovannucci, D. Hunter, M. Stampfer, G. Colditz, W. Willett (2003) Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Archives of internal medicine* 163: 309–331
- 28 P. Gervaz, P. Bucher, B. Konrad, P. Morel, S. Beyeler, L. Lataillade, A. Allal (2008) A Prospective longitudinal evaluation of Quality of life after abdominoperineal resection *Journal of surgical oncology* 97: 14-19
- 29 P. Ghadirian et al. (1997) Nutritional factors and colon carcinoma: a casecontrol study involving French Canadians in Montreal, Quebec, Canada. *Cancer* 80: 858–864
- 30 A. Giacosa, S. Franceschi, C. Vecchia, A. Favero, R. Andreatta (1999) Energy intake, overweight, physical exercise and colorectal cancer risk. *European Journal of Cancer Prevention* 8: 53-60
- 31 R. Glynne-Jones, S. Mawdsley, J. Novell (2006) The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemoradiotherapy in rectal cancer: why we need a common language *Colorectal Disease* 8:800-807
- 32 J. Göhl, J. Dörfer, W. Hohenberger, S. Merkel (2007) Bedeutung der TME im operativen Therapiekonzept des Rektumkarzinoms *Der Onkologe* 13: 365-374
- 33 N. Goldstein, A. Soman, J. Sacksner (1999) Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between in vivo and in vitro measurements. The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage. *American journal of clinical pathology* 111: 349-351
- 34 J. Guillem, D. Chessin, J. Shia, A. Suriawinata, E. Riedel, H. Moore, B. Minsky, D. Wong (2007) A Prospective Pathologic Analysis Using Whole-Mount Sections of Rectal Cancer Following Preoperative Combined Modality Therapy Implications for Sphincter Preservation *Annals of Surgery* 245: 88-93
- 35 N. Haboubi (2009) Colonic surgery for rectal cancer: a new paradigm *Colorectal Disease* 11: 333-334
- 36 W. Haenszel, M. Kurihara (1968) Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *Journal of the national cancer institute* 40: 43-68

- 37 R. Heald, E. Husband, R. Ryall (1982) The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *British journal of surgery* 69: 613-616
- 38 P. Hermanek (1999) Impact of surgeon's technique on outcome after treatment of rectal carcinoma. *Disease of the Colon and Rectum* 42: 559-562
- 39 P. Hermanek, P. Hermanek, W. Hohenberger, M. Klimpfinger, F. Köckerling, T. Papadopoulos (2003) The pathological assessment of mesorectal excision: implications for further treatment and management. *International journal of colorectal disease* 18: 335-341
- 40 P. Hermanek, W. Hohenberger (1996) The importance of volume in colorectal cancer surgery *European Journal of Surgical Oncology* 22: 213- 215
- 41 P. Hermanek, T. Junginger (2005) The circumferential resection margin in rectal carcinoma surgery. *Techniques in Coloproctology* 9: 193-199
- 42 P. Hermanek, U. Mansmann (2001) Kriterien der Wertung von Prognosefaktoren. *Der Chirurg* 72: 474-480
- 43 P. Hermanek, U. Mansmann, D. Staimmer, S. Riedl, P. Hermanek (2000) The German experience: the surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer surgery. *Surgical oncology clinics of North America* 9: 33-49
- 44 P. Hermanek, U. Mansmann, A. Altendorf-Hofmann, P. Hermanek jr., St. Riedel, D. Staimmer (1999) Vergleichende Beurteilung der onkologischen Ergebnisqualität beim colorectalen Carzinom. *Der Chirurg* 70: 407-414
- 45 P. Hermanek, S. Merkel, R. Fietkau, C. Rödel, W. Hohenberger (2010) Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TNM surgery. Implications for treatment decisions. *International journal of colorectal disease* 25: 359-368
- 46 P. Hermanek, H. Wiebelt, S. Riedl, D. Staimmer, P. Hermanek (1994) Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group. *Der Chirurg* 25: 287-297
- 47 P. Hermanek, H. Wiebelt, D. Staimmer, S. Riedl (1995) Prognostic factors of rectum carcinoma--experience of the German Multicentre Study SGCRC. German Study Group Colo-Rectal Carcinoma. *Tumori* 81: 60-64
- 48 HNPCC - Informationen für Ärzte <http://www.hnpcc.de/arztbroschuere.htm> (14.08.2010)
- 49 W. Hohenberger, K. Weber, K. Matzel, P. Papadopoulos, S. Merkel (2009) Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Disease* 11: 354-365
- 50 J. Horton, J. Tepper (2005) Staging colorectal cancer: past, present, future. *Clinical colorectal cancer* 5: 302-312
- 51 M. Jha, W. Corbett, R. Wilson, A. Koreli, S. Papagrigoriadis (2006) Variance of surgeons versus pathologists in staging of colorectal cancer. *Minerva Chirurgica* 61: 385-391

- 52 P. Johnson, G. Porter, R. Ricciardi, N. Baxter (2006) Increasing Negative Lymph Node Count Is Independently Associated With Improved Long-Term Survival in Stage IIIB and IIIC Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 24:3570-3575
- 53 T. Junginger, W. Kneist, A. Heintz (2003) Qualitätsindikatoren der chirurgischen Therapie des Rektumkarzinoms. *Der Chirurg* 74: 444-451
- 54 R. Kasperk, S. Willis, K. Riesener, V. Schumpelick (2001) Evidence-based surgery of rectal carcinoma *Zentralblatt für Chirurgie* 126: 259-301
- 55 R. Kasperk, S. Willis, K. Riesener, V. Schumpelik (2001) Evidence-based Chirurgie des Rektumkarzinoms. *Zentralblatt der Chirurgie* 126: 295-301
- 56 M. Khani, K. Smedh, W. Kraaz (2007) Is the circumferential resection margin a predictor after preoperative radiotherapy and optimal surgery for rectal carcinoma? *Colorectal Disease* 9: 706-712
- 57 Y. Kim, J. Kim, S. Yoon, E. Choi, S. Ahn, S. Lee, J. Kim, C. Yu, H. Kim, T. Kim, H. Chang (2009) Lymph node ratio as a prognostic factor in patients with stage III rectal cancer treated with total mesorectal excision followed by chemoradiotherapy International. *Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 74: 796-802
- 58 E. Konings, R. Goldbohm, H. Brants, W. Saris, P. van den Brandt (2002) Intake of dietary folate vitamers and risk of colorectal carcinoma: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer* 95: 1421-1433
- 59 C. Krones, M. Stumpf, V. Schumpelick (2009) Chirurgie des Rektumkarzinoms. *Der Chirurg* 80: 303-310
- 60 R. Kubea, H. Ptoka, U. Schmidt, P. Mroczkowskia, I. Gastingera, H. Lipperta (2008) Korrelieren die Früh- und Spätergebnisse nach Resektionen des Rektumkarzinoms mit der Anzahl der Eingriffe? *Chirurgische Gastroenterologie* 24:293–298
- 61 S. Kune, G. Kune, L. Watson (1986) The Melbourne Colorectal Cancer Study: Incidence Findings by Age, Sex, Site, Migrants and Religion International *Journal of epidemiology* 15: 483-493
- 62 H. Lee, H. Choi, MD, K. Park, J. Shin, H. Kwon, M. Roh, C. Kim (2007) Prognostic Significance of Metastatic Lymph Node Ratio in Node-Positive Colon Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 14: 1712-1717
- 63 A. Leong (2000) Selective total mesorectal excision for rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum* 43: 1237-1240
- 64 H. Lippert, I. Gastinger (2006) Versorgung von Patienten mit Rektumkarzinomen in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt* 41: 2704-2709
- 65 F. Lubin, P. Rozen, B. Arieli, M. Farbstein, Y. Knaani, L. Bat, H. Farbstein (1997) Nutritional and lifestyle habits and water-fiber interaction in colorectal adenoma etiology. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 6: 79–85

- 66 F. Marusch, A. Koch, U. Schmidt, S. Geissler, L. Meyer, J. Jost, B. Ulrich, I. Gastinger, F. Köckerling, H. Lippert (2002) Prospektive Multizenterstudie „Kolon-/Rektum Karzinome (Primärtumor)“ – Überblick über der Jahrgang 2000. Zentralblatt Chirurgie 127: 332-349
- 67 S. Maslekar, A. Sharma, A. MacDonald, F. Path, J. Gunn, J. Monson, J. Hardley (2007) Mesorectal grades predict recurrences after curative resection of rectal cancer Disease of the colon and rectum 50:168-175
- 68 A. McMichael, M. McCall, J. Hartshore, T. Woodings (1980) Patterns of gastrointestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change. International Journal of Cancer 25: 431-437
- 69 S. Merkel, D. Klossek, J. Göhl, T. Papadopoulos, W. Hohenberger, P. Hermanek (2009) Quality management in rectal carcinoma: what is feasible? International journal of colorectal disease 24: 931-942
- 70 I. Nagtegaal, C.J. G. van de Velde, E. van de Worp, E. Kapiteijn, P. Quirke, J. Han, J.M. van Krieken (2002) Macroscopic Evaluation of Rectal Cancer Resection Specimen: Clinical Significance of the Pathologist in Quality Control. Journal of clinical oncology 7: 1729-1734
- 71 I. Nagtegaal, van de Velde, C. Marijnen, J. van Krieken, P. Quirke (2005) Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. Journal of clinical oncology 23: 9257-9264
- 72 D. Neufeld, N. Bugyev, M. Grankin, M. Gutman, E. Klein, J. Bernheim, B. Shpitz (2007) Specimen length as a perioperative surrogate marker for adequate lymphadenectomy in colon cancer: the surgeon's role. International Surgery. 92: 155-160
- 73 M. Norwood, A. Sutton, K. West, D. Sharp, D. Hemingway, M. Kelly (2009) Lymph node retrieval in colorectal cancer resection specimen: national standards are achievable, and low numbers are associated with reduced survival. Colorectal disease 12: 304-311
- 74 M. O'Connell, J. Mailliard, M. Kahn, J. Macdonald, D. Haller, R. Mayer, H. Wieand (1997) Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. Journal of clinical oncology 15: 246-250
- 75 Onkodin – Kolorektales Krazinom
http://www.onkodin.de/zms/content/e2/e22972/e47994/e47995/index_ger.html
(02.05.2010)
- 76 P. Peltiomäki (2003) Role of DNA Mismatch Repair Defects in the Pathogenesis of Human Cancer. Journal of Clinical Oncology, 21: 1174-1179
- 77 U. Peters, R. Sinha, N. Chatterjee, A. Subar, R. Ziegler, M. Kulldorff, R. Bresalier, J. Weissfeld, A. Flood, A. Schatzkin, R. Hayes; Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team (2003) Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. The Lancet 361: 1491–1495
- 78 Phil Quirke colorectal cancer <http://philquirke.weebly.com> (02.08.2010)

- 79 C. Pox, W. Schmiegel (2006) Zertifiziertes Organzentrum - Bedeutung für die Versorgungsqualität am Beispiel Darmzentrum. *Forum* 7: 39-40
- 80 N. Prihartono, J. Palmer, C. Louik, S. Shapiro, L. Rosenberg (2000) A case-control study of use of postmenopausal female hormone supplements in relation to the risk of large bowel cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 9: 443-447
- 81 H. Ptok, F. Marusch, R. Kuhn, I. Gastinger, H. Lippert (2007) Influence of hospital volume on the frequency of abdominoperianal resections and long-term oncological outcomes in low rectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 33: 854-851
- 82 M. Reid, J. Marshall, D. Roe, M. Lebowitz, D. Alberts, A. Battacharyya, M. Martinez (2003) Smoking exposure as a risk factor for prevalent and recurrent colorectal adenomas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 12: 1006-1011
- 83 H. Renz-Polster, S. Krautzig, J. Braun; Urban & Fischer (2006) *Basislehrbuch der Inneren Medizin* 587 – 590
- 84 Robert Koch-Institut (Hg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hg.) (2008) *Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends*. 6: 34-37
- 85 Robert Koch-Institut (Hg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hg.) (2010) *Krebs in Deutschland 2005 – 2006. Häufigkeiten und Trends*. 7: 36-39
- 86 U. Roblick, R. Keller, P. Hildebrand, R. Czymek H. Bruch (2007) Qualitätsstrukturen und Mindestmengen in der Kolon- Rektumchirurgie. *Der Chirurg* 78: 989-993
- 87 C. Rödel, G. Grabenbauer, C. Schick, T. Papadopoulos, W. Hohenberger, R. Sauer (1998) Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil for locally advanced T4-primary rectal cancer. *Strahlentherapie und Onkologie* 176:161-167
- 88 R. Rosenberg, J. Friederichs, MD, T. Schuster, R. Gertler, M. Maak, K. Becker, A Grebner, K Ulm, H. Höfler, H. Nekarda, J. Siewert (2008) Prognosis of Patients With Colorectal Cancer Is Associated With Lymph Node Ratio A Single-Center Analysis of 3026 Patients Over a 25-Year Time Period. *Annals of Surgery* 248: 968–978
- 89 T. Salz, R. Sandler (2008) The effect of hospital and surgeon volume on outcomes for rectal cancer surgery. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 6: 1185-1193
- 90 R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger, C. Rödel, C. Wittekind, R. Fietkau, P. Martus, J. Tschmelitsch, E. Hager, C. Hess, J. Karstens, T. Liersch, H. Schmidberger, R. Raab, German Rectal Cancer Study Group (2004) Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *The New England Journal of Medicine* 351:1731-1740

- 91 H. Scheidbach, R. Kube, U. Schmidt, B. Robra, I. Gastinger, H. Lippert (2011) Qualität der Kolorektalchirurgie in Abhängigkeit von der Versorgungsstufe – geringe Unterschiede in der Ergebnisqualität bei Verbesserungspotenzial in der Prozessqualität leisten der Zertifizierung an deutschen Krankenhäusern Vorschub *Das Gesundheitswesen* 73: 134-139
- 92 W. Schmiegel, C. Pox, A. Reinbach-Schick, G. Adler, W. Feig, U. R. Fölsch, P. Frühmorgen, U. Graeven, W. Hohenberger, A. Holstege, T. Junginger, I. Kopp, T. Kühnbacher, R. Porschen, P. Propping, J.-F. Riemann, C. Rödel, R. Sauer, T. Sauerbruch, W. Schmitt, H.-J. Schmoll, M. Zeitz, H.-K. Selbmann (2008) S3-Leitlinien „Kolorektales Karzinom“ 2004/2008. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 46: 1-73
- 93 D. Schrag, D. Cramer, P. Bach, A. Cohen, J. Warren, C. Begg (2000) Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer. *The Journal of the American Medical Association* 284: 3028-3035
- 94 W. Schwenk, C. Pollmann, U. Korschake, J. Müller (2001) Ist der Chirurg ein prognostisch relevanter Faktor nach R0-Resektion kolorektaler Karzinome? *Coloproctology* 23: 253-261
- 95 N. Scott, P. Jackson, T. al-Jaberi, M. Dixon, P. Quirke, P. Finan (1995) Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *The British journal of surgery* 82: 1031-1033
- 96 G. Secco, G. Ravera, A. Gasparo, P. Percoco, S. Zoli (2007) Segmental resection, lymph nodes dissection and survival in patients with left colon cancer. *Hepato-gastroenterology* 54: 422-426
- 97 J. Siewert, Rothmund, Schumpelick; Springer 2006 *Praxis der Viszeralchirurgie - Onkologische Chirurgie* 2: 621-660
- 98 A. Smith, D. Driman, K. Spithoff, A. Hunter, R. McLeod, M. Simunovic, B. Langer (2010) Guideline for optimization of colorectal cancer surgery and pathology. *Journal of Surgical Oncology* 101: 5-12
- 99 R. Steinert, F. Marusch, A. Koch, H. Ptok, M. Reymond, I. Gastinger (2005) Möglichkeiten der Qualitätsverbesserung bei der Therapie des Rektumkarzinoms. *Zentralblatt für Chirurgie* 130: 387-392
- 100 F. Stelzner (2003) Anatomie- und Evolutionsmorphologie als eine Grundlage der Chirurgie. *Der Chirurg* 74: 937-943
- 101 P. Tekkis, J. Smith, A. Heriot, A. Darzi, M. Thompson, J. Stamatakis, On behalf of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (2006) A National Study on Lymph Node Retrieval in Resectional Surgery for Colorectal Cancer. *Disease of the Colon and Rectum* 49: 1673-1683
- 102 M. Terry, A. Neugut (1998) Cigarette smoking and the colorectal adenomacarcinoma sequence: a hypothesis to explain the paradox. *American Journal of Epidemiology* 147: 903-910
- 103 M. Terry, A. Neugut, R. Bostick, R. Sandler, R. Haile, J. Jacobson, C. Fenoglio-Preiser, J. Potter (2002) Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 11: 622–629

- 104 P. Terry, E. Giovannucci, K. Michels, L. Bergkvist, H. Hansen, L. Holmberg, A. Wolk. (2001) Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *Journal of the national cancer institute* 93: 525-533
- 105 G. Tranø, H. Wasmuth, W. Sjursen, E. Hofslø, L. Vatten (2008) Awareness of heredity in colorectal cancer patients is insufficient among clinicians: a Norwegian population-based study. *Colorectal Disease* 11: 456-463
- 106 H. Tsai, C. Lu, J. Hsieh, D. Wu, C. Jan, C. Chai, K. Chu, H. Chan, J. Wang (2007) The prognostic significance of total lymph node harvest in patients with T2-4N0M0 colorectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 11: 660-665
- 107 UICC (International Union Against Cancer) Hg: C. Wittekind, H. Meyer, F. Bootz, Springer (2002) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage
- 108 M. van Lier, J. Wilt, J. Wagemakers, W. Dinjens, R. Damhuis, A. Wagner, E. Kuipers, M. van Leerdam (2009) Underutilization of microsatellite instability analysis in colorectal cancer patients at high risk for Lynch syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 44: 600-604
- 109 J. Wang, M. Kulaylat, H. Rockette, J. Hassett, A. Rajput, K. Dunn, M. Dayton (2009) Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer? *Annals of Surgery*. 249: 559-563
- 110 E. Wei, E. Giovannucci, K. Wu, B. Rosner, C. Fuchs, W. Willett, G. Colditz (2004) Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *International Journal of cancer* 108: 433-442
- 111 J. Weitz, H.-J. Knaebel, M. Büchler (2003) Sporadisches und hereditäres Karzinom von Kolon und Rektum. *Der Chirurg* 74: 717-725
- 112 N. West, W. Hohenberger, K. Weber, A. Perrakis, P. Finan, P. Quirke (2010) Complete mesocolic excision with central ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *Journal of Clinical Oncology* 28: 272-278
- 113 N. West, E. Morris, O. Rotimi, A. Cairns, P. Finan, P. Quirke (2008) Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *The Lancette Oncology* 9: 857-865
- 114 Whittemore A et al (1990) Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *Journal of the National Cancer Institute* 82: 915-926
- 115 T. Wiggers, J. Jeekel, J. Arends, A. Brinkhorst, H. Kluck, C. Luyk, J. Munting, J. Povel, A. Rutten, A. Volovics (1988) No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *The British journal of surgery* 75: 409-415
- 116 C. Wittekind, C. Compton, P. Quirke, I. Nagtegaal, S. Merkel, P. Hermanek, L. Sobin (2009) A uniform Residual Tumor (R) Classification. *Cancer* 15: 3483-3488
- 117 A.C. Wotherspoon (2006) Pathological assessment of rectal carcinoma after preoperative therapy. *Colorectal Disease* 8: 37-39

- 118 K. Wu, C. W. Willett, C. Fuchs, G. Colditz, E. Giovannucci (2002) Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *Journal of the national cancer institute* 94: 437-446
- 119 E. Wynder (1975) The Epidemiology of Large Bowel Cancer. *Cancer research* 35: 3388-3394
- 120 S. Zaheer, J. Pemberton, R. Farouk, R. Dozois, B. Wolff, D. Ilstrup (1998) Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Annals of surgery* 227: 800-811
- 121 H. Zirngibl, B. Husemann, P. Hermanek (1990) Intraoperative spillage of tumor cells in surgery for rectal cancer. *Disease of the Colon and Rectum* 33: 610-614

8. Anhang

8.1 Amsterdam-Kriterien

- mindestens drei Familienmitglieder mit HNPCC-assoziierten Karzinomen (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Urothel (Ureter/Nierenbecken)).
- mindestens 2 aufeinanderfolgende Generationen betroffen,
- ein Familienmitglied erstgradig verwandt mit den beiden anderen,
- ein Erkrankter zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre,
- Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis.

8.2 Bethesda-Kriterien

Tumoren von Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, sollten auf eine Mikrosatelliteninstabilität untersucht werden:

- Diagnose eines KRKs vor dem 50. Lebensjahr,
- Diagnose von syn- oder metachronen kolorektalen oder anderen HNPCC assoziierten Tumoren [Kolon, Rektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Dünndarm, Gehirn (v.a. Glioblastom), Haut (Talgdrüsenadenome und -karzinome, Keratoakanthome)] unabhängig vom Alter bei Diagnose,
- Diagnose eines KRKs vor dem 60. Lebensjahr mit typischer Histologie eines MSI-H-Tumors (Tumor-infiltrierende Lymphozyten, Crohn's like Lesions, muzinöse oder siegelringzellige Differenzierung, medulläres Karzinom),
- Diagnose eines KRKs bei mindestens einem erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, davon Diagnose mindestens eines Tumors vor dem 50. Lebensjahr,
- Diagnose eines KRKs bei zwei oder mehr erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, unabhängig vom Alter.

8.3 Dokumentationsbogen kolorektales Karzinom der pathologischen Gemeinschaftspraxis

1.	Lokalisation Kolon Rektosigmoid Mesorektale Exzision	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 60px;"> <tr><td style="text-align: center;">-</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-</td></tr> </table>	-	-	-	C <table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 150px; height: 20px;"></table>													
-																			
-																			
-																			
2.	Mesorektale Exzision Bei PME: Coning? Makroskopische Beurteilung der Resektatoberfläche zusammenfassende Beurteilung der Qualität der Mesorektumexzision	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 60px;"> <tr><td style="text-align: center;">-</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-</td></tr> </table>	-	-	-														
-																			
-																			
-																			
4.	Histologischer Typ (WHO) ICD-O	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 350px; height: 20px;"></table>																	
5.	Histologisches Grading	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 60px; height: 20px;"></table>																	
6.	pTNM-Klassifikation	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 350px; height: 20px;"></table>																	
	Zahl untersuchter regionärer Lymphknoten	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 60px; height: 20px;"></table>																	
	Zahl befallener regionärer Lymphknoten	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 60px; height: 20px;"></table>																	
	Lokalisation mikroskopisch bestätigter Fernmetastasen	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 350px; height: 20px;"></table>																	
	UICC-Stadium	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 60px; height: 20px;"></table>																	
7.	Veneninvasion	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 60px; height: 20px;"></table>																	
8.	Lymphgefäßinvasion	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 60px; height: 20px;"></table>																	
10.	Daten zur R-Klassifikation A) Befund an Resektionslinien B) Definierte R-Klassifikation	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 60px;"> <tr><td style="text-align: center;">-</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">-</td></tr> </table>	-	-															
-																			
-																			
11.	Minimale Entfernung des Tumors von den Resektionsrändern (in mm)	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;"></th> <th style="width: 33%; text-align: center;">zirkumferentiell</th> <th style="width: 33%; text-align: center;">oral</th> <th style="width: 33%; text-align: center;">aboral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: right;">makroskopisch</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">histologisch</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">Messmethode</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			zirkumferentiell	oral	aboral	makroskopisch	-	-	-	histologisch	-	-	-	Messmethode	3		
	zirkumferentiell	oral	aboral																
makroskopisch	-	-	-																
histologisch	-	-	-																
Messmethode	3																		
12.	Entfernung in toto	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 60px; height: 20px;"></table>																	
13.	Örtliche Tumorzell-dissemination Schnitt durch Tumorgewebe Tumorperforation	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 60px;"> <tr><td style="text-align: center;">N</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">N</td></tr> </table>	N	N															
N																			
N																			

14. Begleitende Veränderungen	
Familiäre adenomatöse Polypose	<input type="checkbox"/>
andere Polypose	<input type="checkbox"/>
Adenome	<input type="checkbox"/>
andere chronisch entz. Darm-erkrankungen	<input type="checkbox"/>
Sonstige	<input type="checkbox"/>
15. Regressive Veränderungen nach neoadjuvanter Therapie	<input type="checkbox"/>
Bemerkung:	
Infiltrationstiefe in mm	<input type="checkbox"/>

9. Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

10. Danksagung

Für kontinuierliche und engagierte Betreuung während des gesamten Entstehungsprozesses gilt besonderer Dank Priv. Doz. Dr. med. Christian Kuntz, Prof. Dr. med. Ludger Fink, Priv. Doz. Dr. med. Jens Uwe Alles und Dr. med. Dipl. hum. biol. Ulrich Stahl. Ebenso danke ich Dr. R.-H. Bödeker und Frau Christine Scheibelhut der Arbeitsgruppe medizinische Statistik der Justus-Liebig Universität Gießen für eine freundliche und ergiebige Zusammenarbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie für die stetige Unterstützung nicht nur während meiner Promotion sondern während meiner gesamten Ausbildung danken.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5983-5



9 783835 195983 5