

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

Adäquate Therapie kolorektaler pT1-Karzinome

Überprüfung der Wertigkeit histologischer Risikofaktoren und Langzeit-Follow-up an einem Kollektiv von 168 primär endoskopisch behandelten und sekundär resezierten Fällen

Brigitte Popp

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Th. Rösch
2. Univ.-Prof. Dr. F. Fend

Die Dissertation wurde am 24.11.2003 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 05.05.2004 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Pathogenese des kolorektalen Karzinoms	3
3. Begriffsbestimmung	5
4. Grundlagen in der Diagnostik von pT1-Karzinomen	7
4.1. Grundlagenarbeiten von B.C. Morson, St. Mark's Hospital, London	7
4.2. Risiko von Lymphknotenmetastasen bei pT1-Karzinomen	10
4.3. Morbidität und Letalität in der kolorektalen Chirurgie	13
4.4. Morbidität und Letalität der diagnostischen und therapeutischen Koloskopie	15
5. Problem- und Themenstellung	16
6. Material und Methode	18
6.1. Material	18
6.2. Methode	19
6.2.1. Datenerfassung	19
6.2.2. Bearbeitung und makroskopische Beurteilung von Dickdarmpolypen und Darmresektaten/-amputaten	22
6.2.2.1. Bearbeitung kolorektaler Polypen	22
6.2.2.1.1. Makroskopische Befundung	22
6.2.2.1.2. Zuschnitt	25
6.2.2.2. Bearbeitung von Operationspräparaten	26
6.2.2.2.1. Vorbereitung und Fixierung	26
6.2.2.2.2. Zuschnitt	26
6.2.3. Feingewebliche Beurteilung	30
6.2.3.1. Differenzierungsgrad (Grading)	30
6.2.3.2. Lymphgefäßinvasion	36
6.2.3.3. Blutgefäßinvasion	40
6.2.3.4. Beurteilung der Abtragungsränder am Polypektomiepräparat	41
7. Ergebnisse und Auswertung	45
7.1. Gesamtkollektiv	45
7.2. Teilkollektiv der sekundär nachoperierten pT1-Karzinome	49
8. Diskussion	59
8.1. Differenzierungsgrad (Grading)	59
8.2. Lymphgefäßinvasion	60
8.3. Blutgefäßinvasion	62
8.4. Neuere Risikofaktoren	63
8.4.1. Tumorzelldissoziation an der Invasionsfront	63
8.4.2. Infiltrationstiefe / Invasionstiefe	66
8.5. Beurteilung der Abtragungsränder (R-Status)	72
9. Zusammenfassung	74

Abkürzungsverzeichnis	76
Literaturverzeichnis	77
Anhang	86
Dank	93
Lebenslauf	94

1. Einleitung

Nach Angaben des statischen Bundesamtes stehen Malignome im Kolon und Rektum sowohl bei Männern mit 34.1 als auch bei Frauen mit 41.1 Sterbefällen je 100.000 Einwohnern jeweils an zweiter Stelle in der Todesursachenstatistik. Im Jahr 1992 starben in Deutschland 13.429 Männer und 17.512 Frauen an einem kolorektalen Karzinom. Das heißt annähernd 31.000 Patienten sterben innerhalb eines Jahres an einem kolorektalen Karzinom. Die Inzidenz liegt in Mitteleuropa bei 50-60/100.000/Jahr, die Wahrscheinlichkeit an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken steigt mit dem Alter auf bis zu 200/100.000/Jahr (36).

Die Prognose der kolorektalen Karzinome ist nur bei Entdeckung und Therapie in frühen Stadien gut, fortgeschrittene Karzinome haben auch heute noch, trotz multimodaler Therapieansätze, eine ungünstige Prognose (s. **Abb. 1a/b**).

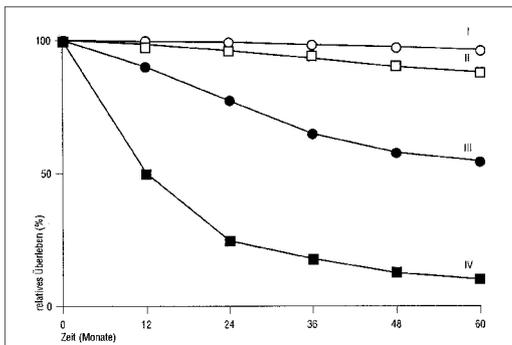


Abb. 1a
Survival Daten aus dem Tumorzentrum München: 2695 Patienten mit Kolonkarzinom der UICC Stadien I bis IV (57)

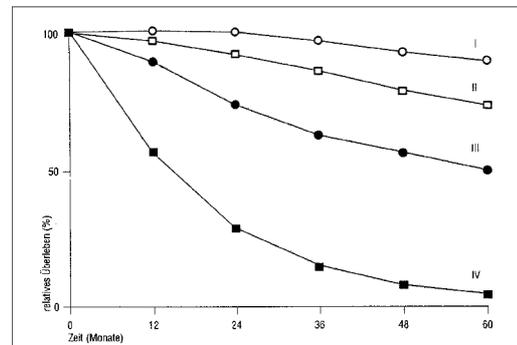


Abb. 1b
Survival Daten aus dem Tumorzentrum München: 2128 Patienten mit Rektumkarzinom der UICC Stadien I bis IV (57)

Den in Abb. 1a/b genannten Survival-Daten liegt die Stadiengruppierung nach TNM/UICC (**Tab. 1**, (66)) zugrunde.

Tab. 1 Stadiengruppierung für kolorektale Karzinome nach TNM/UICC (66)

Stadium I	pT1 pT2	pN0 pN0	pM0 pM0
Stadium II	pT3 pT4	pN0 pN0	pM0 pM0
Stadium III	alle pT alle pT	pN1 pN2	pM0 pM0
Stadium IV	alle pT	alle pN	pM1

Betrachtet man die 5-Jahresüberlebensraten kolorektaler Karzinome, so erkennt man, dass kolorektale Karzinome im Stadium I nach TNM/UICC mit über 95% 5-Jahresüberlebensrate eine exzellente Prognose aufweisen. Dagegen zeigen kolorektale Karzinome, einschließlich der kolorektalen pT1-Karzinome, bei gleichzeitigem Nachweis von Lymphknotenmetastasen, d.h. also im Stadium III

nach TNM/UICC, mit circa 50% 5-Jahresüberlebensraten eine deutlich schlechtere Prognose. Auch die operative Therapie mit Entfernung der Lymphknotenmetastasen führt also nur für die Hälfte der Patienten zu einer „Heilung“ in Form eines 5-Jahresüberlebens.

2. Pathogenese

Seit mehr als 30 Jahren ist bekannt, dass sich kolorektale Karzinome über die Vorstufen der Epitheldysplasie (intraepitheliale Neoplasie nach WHO) entwickeln. In circa 10% handelt es sich dabei um eine flache Dysplasie, in circa 90% um eine polypoide Form der Dysplasie, auch Adenom genannt (60). Bekanntermaßen hat Morson (43-46) diese Abfolge als „polyp-cancer-sequence“ bezeichnet.

Polypen können nicht nur makroskopisch verschiedengestaltige Gebilde sein, auch histologisch können ihnen ganz unterschiedliche Gewebsveränderungen zugrunde liegen. Nicht alle Polypen sind Präkanzerosen. Das gilt nur für neoplastische Polypen, dabei handelt es sich meist um Adenome. Morson hat den Begriff der „polyp-cancer-sequence“ deswegen später in „adenoma-cancer-sequence“ präzisiert (43-46). Die zunächst noch gutartige neoplastische Epitheltransformation in den Adenomen ist durch zelluläre Veränderungen charakterisiert, diese zellulären Veränderungen werden Dysplasie genannt. Da auch den Kolitis-Karzinomen dysplastische Epithelveränderungen vorausgehen und zunehmend häufiger auch flache Polypen (sog. flat lesions) in der Schleimhaut erkannt werden (60), spricht man heute von der „dysplasia-cancer-sequence“.

Die maligne Entartung manifestiert sich in einem lokal destruierendem Wachstum sowie in der Fähigkeit zur Ausbildung von Metastasen.

Solange die neoplastische Proliferation auf die Lamina mucosa der Darmschleimhaut begrenzt ist, besteht im Kolorektum kein Metastasenrisiko (15). Die lokale Entfernung - durch endoskopische Polypektomie oder bei größeren rasenförmigen Polypen im Rektum chirurgisch durch Proktomukosektomie - ist daher eine ausreichende kurative Therapie. Darmresektionen oder Rektumamputationen stellen für diese Befunde eine „Übertherapie“ dar mit allen Risiken und Folgen, die sich aus derartigen Operationen für die Patienten ergeben.

Zur Vermeidung dieser nicht indizierten Resektionen/Amputationen hat eine Expertengruppe der WHO 1976 bei der damaligen Neufassung der Klassifikation intestinaler Tumoren vorgeschlagen, die intramukösen Karzinome, das heißt die innerhalb der Lamina mucosa destruierend wachsenden Karzinome des Dickdarms nicht als Karzinome zu bezeichnen, sondern lediglich als „schwere“ Dysplasie. Nach TNM-Klassifikation (66) sind diese Befunde bis heute als Carcinoma in situ (Tis/ pTis) zu klassifizieren.

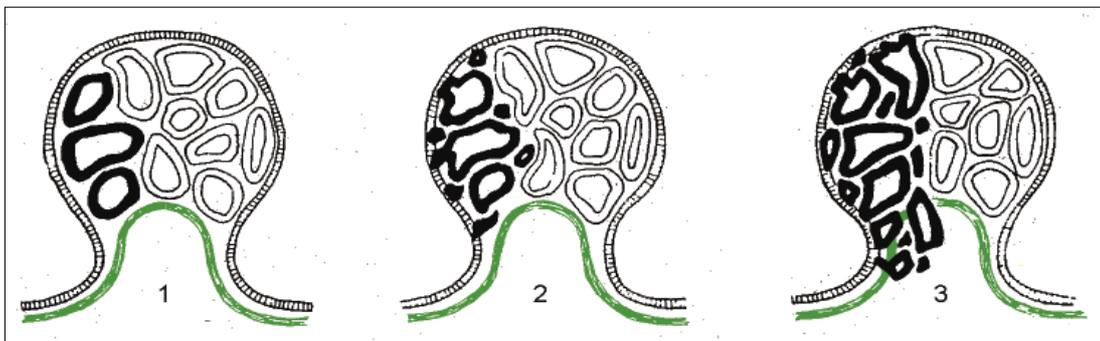


Abb. 2 Dysplasie-Karzinom-Sequenz. Dicke schwarze Linien: epitheliale Strukturen mit zellulären Zeichen der Malignität, grüne Linie entspricht Lamina muscularis mucosae. 1 Adenom mit schwerer Dysplasie (intraepitheliale Neoplasie, pTis); 2 Adenom mit schwerer Dysplasie (intramukosales Karzinom, pTis); 3 Adenom mit submukosainvasiven Karzinom (pT1) (mod. nach Hermanek(52))

Das Risiko einer lymphogenen Metastasierung besteht erst, wenn die karzinomatösen Drüsen in die Lamina submucosa eingedrungen sind. Der Befund entspricht jetzt dem „early cancer“ oder auch „malignen Polypen“ der älteren angelsächsischen Literatur, nach TNM-Klassifikation (66) einem T1/pT1-Karzinom.

Winawer und Kollegen (69) konnten zeigen, dass durch konsequente koloskopische Polypektomie die Inzidenz kolorektaler Karzinome zu senken ist. Diese Ergebnisse stützen die „Adenom-Karzinom-Sequenz“ und zeigen zudem, dass durch die Erkennung der Vorstufen (Adenome) die Inzidenz kolorektaler Karzinome zu senken ist. Die Erkennung der Frühstadien kolorektaler Karzinome (pT1-Karzinome) führen zu einer Senkung der Häufigkeit erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckter Karzinome und damit zu einer Senkung der Mortalität.

Die höchste Sensitivität, wenn es um das Auffinden von Adenomen und Karzinomen geht, besitzt die Koloskopie. In Deutschland wird seit dem 01. Oktober 2002 eine kostenlose Vorsorgekoloskopie ab dem 55. Lebensjahr sowie eine Kontrollkoloskopie nach 10 Jahren angeboten.

3. Begriffsbestimmung

Entgegen der Empfehlung der WHO (22) wird in Japan ein kolorektales Karzinom bereits auf der Basis nukleärer und struktureller Veränderungen innerhalb der Lamina mucosa diagnostiziert, während im angelsächsischen Raum für die Diagnose eines kolorektalen Karzinoms, in Übereinstimmung mit der WHO-Definition, das eindeutig invasiv-infiltrative Wachstum in die Lamina submucosa gefordert wird, als Voraussetzung beziehungsweise Korrelat für die biologische Potenz zu einem metastasierenden Wachstum (22,58).

Das hat zur Folge, dass erhebliche Unterschiede in der Differentialdiagnostik zwischen Dysplasie und Karzinom zwischen japanischen und „westlichen“ Pathologen bestehen. Veränderungen, die im angelsächsischen Raum als Adenome mit low grade (geringgradiger) oder auch high grade (hochgradiger) Dysplasie diagnostiziert werden, werden in Japan bereits Karzinom genannt (58).

Um eine Vergleichbarkeit der Literaturdaten zu erreichen, wurde auf dem Weltkongress für Gastroenterologie 1998 in Wien deshalb die „Wien-Klassifikation“ der epithelialen Neoplasien des Gastrointestinaltraktes erarbeitet.

Die im Jahr 2000 neu erschienene WHO-Klassifikation (22) sieht darüber hinaus vor, den Begriff der Dysplasie durch den Terminus „intraepitheliale Neoplasie (IEN)“ zu ersetzen, wobei diese IEN im weiteren mit „low grade“ und „high grade“ zu graduieren ist. Daraufhin wurde die „Wien-Klassifikation“ nochmals überarbeitet und hat in dieser modifizierten Form seither Bestand (Tab. 2).

Tab. 2 Modifizierte Wien-Klassifikation der gastrointestinalen epithelialen Neoplasien (62)

Kategorie	1	keine Neoplasie
Kategorie	2	„Indefinite“ für Neoplasie
Kategorie	3	geringgradige Neoplasie der Schleimhaut (Low-grade-Adenom/Dysplasie)
Kategorie	4	Hochgradige Neoplasie der Schleimhaut
	4.1.	High-grade-Adenom/Dysplasie
	4.2.	nichtinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)
	4.3.	Verdacht auf ein invasives Karzinom
	4.4.	intramukosales Karzinom
Kategorie	5	Submukosales invasives Karzinom (Karzinom mit Invasion der Submukosa oder tiefer)

Die Bedeutung der Wien-Klassifikation besteht vor allem darin, dass den einzelnen Kategorien diagnostische und therapeutische Empfehlungen zugeordnet wurden (Tab. 3).

Tab. 3 Empfehlungen, die sich aus der „Wien-Klassifikation“ ergeben (62)

Kategorie:	Konsequenz
1	optionale Nachbeobachtung
2	Nachbeobachtung
3	Nachbeobachtung / lokale Therapie
4	Lokale Therapie
5	Lokale Therapie / chirurgische Therapie

In der „Wien-Klassifikation“ sind nun morphologisch gleichartige Veränderungen - sowohl die high grade intraepitheliale Neoplasie (HGIEN), diagnostiziert von den „westlichen“ Pathologen, als auch das intramukosale Karzinom, diagnostiziert von den japanischen Kollegen, in die Kategorie 4 aufgenommen worden, und beiden Termini wurde die Empfehlung der lokalen Therapie an die Seite gestellt.

Nach Stolte (62) ist/bleibt die Diagnose eines intramukosalen kolorektalen Karzinoms (vgl. Kategorie 4.4. der Wien-Klassifikation) sehr problematisch. Selbst wenn diese Diagnose im histopathologischen Befundbericht mit der therapeutischen Empfehlung einer lokalen Therapie versehen würde, bestünde erfahrungsgemäß vor allem bei „westlichen“ Chirurgen die Gefahr einer Übertherapie in Form einer nicht indizierten Operation.

Alle bislang in der Literatur verwendeten Termini wie „early superficial cancer“, „focally invasive cancer“, initiales Karzinom, maligner Polyp etc. sollten zum Zwecke einer exakten Begrifflichkeit nicht weiter verwendet werden. Die bis dato veröffentlichten Arbeiten müssen auf diese begriffliche Unschärfe geprüft werden, bevor ein Datenvergleich zulässig ist.

4. Grundlagen in der Diagnostik von pT1-Karzinomen

4.1. Grundlagenarbeiten von B.C. Morson, St. Mark's Hospital, London

Studien von Lockhard-Mummery und Dukes (1952), Carden and Morson (1964), Morson (1966) sowie Shatney (1976) (32) bilden die Grundlage für das „policy of local excision for early colorectal cancer“, das ausführlich erstmals von Morson 1977 (41) diskutiert wurde und in einer zweiten Arbeit von 1984 (42) präzisiert wurde.

In der 1977 veröffentlichten Arbeit (41) berichtet Morson über 143 Patienten mit einem zumindest submukosainvasiven Adenokarzinom, das mittels endoskopischer Polypektomie makroskopisch lokal vollständig entfernt wurde. In seinem Kollektiv fanden sich 115 pT1-Karzinome, 20 pT2-Karzinome und 7 pT3-Karzinome, ein Fall konnte nicht klassifiziert werden (TNM-Klassifikation s. Anhang). In 6 Fällen zeigten die Karzinome einen geringen Differenzierungsgrad (G3). Die 143 Fälle wurden in erster Linie unter dem Gesichtspunkt der lokalen Abtragungssituation betrachtet.

Die weitaus bedeutendste Gruppe ist dabei die Gruppe der lokal im Gesunden abgetragenen Karzinome („excision complete“, R0, n= 102).

Bei 91 der 102 Patienten erfolgte keine weitere Therapie. Der Follow-up zeigte ein exzellentes Ergebnis. Innerhalb von 5 Jahren wurden lediglich 2 Lokalrezidive und ein Fall einer hämatogenen Metastasierung in die Lunge beobachtet. Bei 11 von 102 Patienten wurde aus diversen Gründen nachoperiert, Tumor in Form von Karzinomrest in der Darmwand oder von Lymphknotenmetastasen fand sich nicht. Die Operation war, im Nachgang betrachtet, überflüssig.

Interessant sind auch die Gruppe der lokal nicht sicher im Gesunden abgetragenen Karzinome („local excision doubtfully complete“, RX, n=18) und die Gruppe der lokal nicht im Gesunden abgetragenen Karzinome („local excision incomplete“, R1, n=23).

Bei 14 von 18 Patienten mit einem lokal nicht sicher im Gesunden abgetragenen Karzinom blieb es bei der lokalen Tumorabtragung, das heißt es wurde nicht nachoperiert. 1 Patient entwickelte ein Lokalrezidiv, offenbar infolge zurückgelassenen Tumors an der Abtragungsstelle. 1 Patient zeigte 2 Jahre später eine hämatogene Metastasierung. Diesbezüglich lässt sich rückblickend nicht bewerten, ob dieses Ereignis durch eine Operation hätte verhindert werden können. 12 von 14 Patienten hingegen profitierten davon, dass sie trotz eines lokal nicht sicher im Gesunden abgetragenen Karzinoms keine weitere Therapie erhalten hatten. Ein Tumorrezidiv oder eine Tumorprogression trat nicht auf. 4 der 18 Patienten wurden nachoperiert. Bei 2 Patienten ließ sich Resttumor im Resektat nachweisen. Zu berücksichtigen ist, dass es sich in einem Fall um ein pT2-Karzinom gehandelt hat.

9 von 23 Patienten mit einem lokal nicht im Gesunden abgetragenen Karzinom wurden nachoperiert. Lokal in der Darmwand verbliebener Resttumor fand sich in keinem Fall. In 3 Fällen konnten Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden.

Weniger ausführlich wurde in dieser Arbeit der Differenzierungsgrad diskutiert. Ersichtlich ist, dass 2 Patienten mit einem gering differenzierten (G3) Karzinom Lymphknotenmetastasen aufwiesen und 2 weitere Patienten mit gering differenziertem Karzinom keine Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Der Verbleib der restlichen 2 gering differenzierten Karzinome ist unklar.

Morson kam aufgrund seiner Ergebnisse zum Schluss, dass die Invasionstiefe (pT1/pT2) und der Differenzierungsgrad die Grundlagen für oder gegen ein lokales Vorgehen sind. Größe und Form sind ebenso wie das Vorhandensein eines Polypenstiels irrelevante Faktoren, wenn man einmal davon absieht, dass durch einen Stiel die endoskopische Polypektomie technisch einfacher gelingt.

Morson plädiert dafür, dass bei polypoiden Läsionen, wenn technisch möglich, zunächst die endoskopische Abtragung erfolgen sollte. Ergibt sich in einem endoskopisch abgetragenen Polypen feingeweblich der Befund eines pT1-Karzinoms, sollte die Entscheidung über das weitere Vorgehen in enger Kooperation zwischen dem Kliniker und seinem Pathologen erfolgen. Durch ein zweizeitiges Vorgehen, d.h. erst endoskopische Polypektomie und im Bedarfsfall sekundäre Operation werden keine therapeutischen Optionen vergeben.

Bereits 1984 stellte Morson (42) eine Überarbeitung seiner Strategie vor, die es erlauben sollte, das Kollektiv der Patienten mit pT1-Karzinomen so zu differenzieren, dass nur noch ein Teil der Patienten einer Operation zugeführt werden muss. Seine Arbeit **„Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy“** sollte zum Meilenstein in der endoskopischen Therapie und zum Maßstab für weitere Untersuchungen an kolorektalen pT1 -Karzinomen werden.

In einer prospektiv angelegten Untersuchung von 60 Patienten stellte er ein Therapiekonzept vor, das eine zuverlässige Einteilung der Patienten in eine Low-risk-Gruppe und eine High-risk-Gruppe erlauben sollte, eine Einteilung, aus der sich unterschiedliche Therapiestrategien ergeben.

Keine weitere Therapie:	gut/mäßig differenziertes pT1-Karzinom (G1/2) und lokal im Gesunden abgetragen
Sekundäre Operation:	gering differenziertes pT1-Karzinom (G3), unabhängig von der lokalen Abtragung
Individuelle Therapieentscheidung:	Bei lokal nicht sicher oder nicht im Gesunden abgetragenen pT1-Karzinom mit Differenzierungsgrad G1/2, in Abhängigkeit vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten

Seinem Konzept liegt folgender Entscheidungsbaum zugrunde.

1. Differenzierungsgrad zur Beurteilung des lymphogenen Metastasenrisiko:
Bei gering differenzierten (G3) pT1-Karzinomen besteht ein erhöhtes Risiko einer lymphogenen Metastasierung, so dass unabhängig von der lokalen Abtragungssituation die sekundäre Operation mit Lymphknotendissektion zu empfehlen ist.

2. Beurteilung des Abtragsstatus

Bei gut/mäßig differenzierten (G1/2) pT1-Karzinomen ist die Sicherstellung der vollständigen Abtragung wichtig. Lokal nicht oder nicht sicher im Gesunden abgetragene Karzinome beinhalten das Risiko eines lokal in der Darmwand verbliebenen Resttumors und damit das Risiko eines Lokalrezidivs.

Geprüft wurde dieses Konzept von Morson an einem aus 60 Patienten mit 61 pT1-Karzinomen bestehendem Kollektiv.

Nur 3 Karzinome zeigten einen geringen Differenzierungsgrad (G3), alle 3 Patienten wurden sekundär reseziert. Lymphknotenmetastasen fanden sich nicht. Einer dieser

Patienten verstarb in der Folge an seinem Tumorleiden, obwohl sich im Resektat weder Resttumor noch Lymphknotenmetastasen nachweisen hatten lassen. Die 2 weiteren Patienten mit gering differenzierten (G3) Karzinomen zeigten im Follow-up einen unauffälligen Verlauf.

Aussagekräftiger sind Morson's Ergebnisse in Abhängigkeit vom Abtragungsstatus (R-status), die Ergebnisse sind in Tab. 4 dargestellt. Folgende Definitionen liegen dabei zugrunde:

complete (R0)	vollständige Abtragung mit tumorfreien Abtragungsrändern
doubtfully complete (RX) incomplete (R1)	Karzinom innerhalb der Koagulationsnekrose endoskopisch oder histologisch Anhalt für zurückgelassenen Tumor

Tab. 4 Ergebnisse des Langzeit-Follow-up in Abhängigkeit vom Abtragungsstatus (mod. nach 42)

Anzahl	Eigenschaft	Therapie	Follow up
40x	R0 und G1/2	37x endoskopische Therapie 3x sekundäre Operation	unauffällig unauffällig
8x 1x	RX und G1/2 RX und G3	8x endoskopische Therapie 1x sekundäre Operation	unauffällig unauffällig
9x	R1 und G1/2	1x endoskopische Therapie 8x sekundäre Operation	unauffällig 2x Resttumor
2x	R1 und G3	2x sekundäre Operation	kein Resttumor, pN0 Follow up 1x unauffällig, 1x tumorabhängig verstorben

Morson zog daraus den Schluss, dass im Gesunden abgetragene gut oder mäßig differenzierte (G1/2) pT1-Karzinome des Kolorektums eine exzellente Prognose haben und die endoskopische Polypektomie Therapie der Wahl ist. Das Risiko von Lymphknotenmetastasen ist nur über den Differenzierungsgrad fassbar, ein geringer Differenzierungsgrad (G3) stellt eine Indikation zur sekundären Resektion dar.

Bei Patienten mit einem lokal nicht sicher oder nicht im Gesunden abgetragenen pT1-Karzinom (RX/R1) lässt sich nur in 10% der Fälle Resttumor im Operationspräparat nachweisen. Nur eine Minderheit dieser Patienten profitiert also von einer sekundären Resektion. Verantwortlich dafür ist offensichtlich die während der endoskopischen Polypektomie erzeugte Koagulationsnekrose, in der eventuell zurückgebliebener Tumor zugrunde geht. Trotz akkurat erhobenen RX- oder R1-Status am Polypektomiepräparat durch den Pathologen ist das Karzinom de facto bereits komplett entfernt oder zerstört. Für die Mehrheit dieser Patienten stellt die Operation also eine Übertherapie darstellt, allerdings lässt sich dies erst am nachfolgenden Operationspräparat sicher feststellen.

4.2. Risiko von Lymphknotenmetastasen bei pT1-Karzinomen

Aus der Literatur (6,8,11,12,21) ist bekannt, dass Lymphknotenmetastasen bei kolorektalen pT1-Karzinomen selten sind (Tab. 5).

Tab. 5 Percentage of Lymph Node Metastases in Four Series (mod. nach 11)

Author	No. of acic operated	No. of lymph nodes metastases	% lymph node metastases
Cranley	20	3	15.0
Haggitt	26	4	15.3
Cooper	34	5	14.7
Present series	31	5	16.1

(acic = adenoma containing invasive cancer)

Betrachtet man die pT1-Karzinome nach ihrem Differenzierungsgrad, zeigt sich, dass Lymphknotenmetastasen vor allem bei gering differenzierten (G3) pT1-Karzinomen beobachtet werden (Tab. 6).

Tab. 6 Percentage of Lymph Node Metastases in Acic (adenoma containing invasive cancer) Grade 3 Carcinoma (mod. nach 11)

Author	No. of acic grade 3 cases	No. of cases with lymph nodes metastases	%
Cooper	3	2	66
Lockart-Mummery	3	3	100
Morson	3	0	0
Hermanek	3	1	33
Present series	4	3	75
Totals	20	10	50

Das Risiko einer zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose bereits bestehenden Metastasierung in die regionären Lymphknoten ist offenbar eng mit dem Differenzierungsgrad des pT1-Karzinoms korreliert.

Ferner wird der Lymphangiosis carcinomatosa, also dem Tumoreinbruch in Lymphgefäße, ein prognostischer Wert zugesprochen, wenngleich die Datenlage in der Literatur diesbezüglich nicht eindeutig ist und immer noch sehr kontrovers diskutiert wird (4,10,13,19,25,72).

Den Daten des Erlanger Krebszentrums (26) liegt folgende Definition von Risikogruppen zugrunde:

- Low risk: G1/2 (low grade) und keine Lymphgefäßinvasion (L0)
- High risk: G1/2 (low grade) und Lymphgefäßinvasion (LX/L1)
- G3/4 (high grade) mit/ohne Lymphgefäßinvasion (L0/LX/L1)

Tab. 7 Daten des Erlanger Krebszentrums (1969-1993) zur Häufigkeit regionärer Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen und radikaler R0-Tumorentfernung (26)

pT-Kategorie	over all	Low risk	High risk
pT1	6.9% (17/244)	2.9% (5/172)	16.6% (12/72)
pT2	21.4% (159/701)	15.1% (77/511)	38.4% (73/190)
pT3	41.7% (747/1788)	20.9% (120/574)	51.6% (627/1214)
pT4	55.4% (185/334)	28.6% (36/126)	71.6% (149/208)

Die Daten zeigen eine im Vergleich zur Literatur geringere Over-all-Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei pT1-Karzinomen, bestätigen aber eine mit 16.6% höhere Frequenz von Lymphknotenmetastasen in der High-risk-Gruppe im Vergleich zur Low-risk-Gruppe mit 2.9%. Darüber hinaus zeigen die Daten des Erlanger Krebszentrums, dass diese Korrelation für alle pT-Kategorien gilt. Legt man die o.g. Einteilung der pT1-Karzinome in low risk und high risk zugrunde, ergibt sich folgende Datenlage anhand der neueren Literatur.

Tab. 8 Auflistung publizierter Studien mit Aufteilung in Hochrisiko- und Niedrigisikogruppen und der Häufigkeit beobachteter Lymphknotenmetastasen bei kolorektalen pT1-Adenokarzinomen (mod. nach 13)

Autor und Jahr	n	Lymphknotenmetastasen	
		Niedrigisiko	Hochrisiko
Christie et al. 1984	101	0/46	1/55 (1.8%)
Morson et al. 1988	60	0/46	0/14
Jung et al. 1988	87	0/70	1/17 (5.8%)
Coverlizza et al. 1989	81	0/67	5/14 (35.7%)
Sugihara et al. 1989	28	0/10	1/18 (5.5%)
Muto et al. 1991	27	0/7	3/20 (15%)
Stolte 1991	60	2/42 (5%)	5/18 (27%)
Hermanek 1991	82	2/41 (5%)	11/41 (27%)
Moreira et al. 1992	24	0/11	1/13 (7.7%)
Huddy et al. 1993	27	0/10	3/17 (17.6%)
Kudo et al. 1993	80	0/49	3/31 (9.6%)
Hackelsberger et al. 1995	86	1/45 (2.2%)	1/45 (2.2%)
Hase et al. 1995	79	0/32	11/47 (23.4%)
Kikuchi et al. 1995	182	4/146 (2.7%)	9/36 (25%)
Tanaka et al. 1995	65	1/23 (4.3%)	5/42 (11.9%)
Masaki et al. 2000	57	0/38	2/19 (10.5%)
Nivatvongs et al. 2002	151	0/38	13/113 (11.5%)
Summe	1277	10/717 (1.4%)	75/560 (13.4%)

Nimmt man die Zahlen der in der Tabelle 8 genannten Publikationen als Grundlage, ergibt sich eine Over-all-Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei kolorektalen pT1-Karzinomen von 6.6% (85 von 1277 Fällen). Bei Low-risk-Fällen beträgt demnach das Risiko von synchronen Lymphknotenmetastasen nur 1.4%, bei High-risk-Fällen liegt es bei 13.4%.

4.3. Morbidität und Letalität in der kolorektalen Chirurgie

In den letzten Jahrzehnten ist eine kontinuierliche Abnahme der Operationsletalität festzustellen. So beträgt die Operationsletalität nach abdominoperinealer Rektumexstirpation in der Erlanger Klinik in den Jahren 1969-1977 6.3%, 1978-1983 ebenfalls 6.3% und 1984-1988 3% (18).

Betrachtet man die Daten aus der SGKRK (Studiengruppe Kolorektales Karzinom) - Studie (27), einer Multicenter Studie mit 7 teilnehmenden Kliniken, zeigen sich ähnliche Ergebnisse, darüber hinaus lässt sich eine deutliche Abhängigkeit von weiteren Parametern zeigen (Tab. 9).

Tab. 9 Postoperative Letalität bei kolorektalen Karzinomen (27/33)

Postoperative Letalität (SGKRK)	Kolonkarzinom n = 1225 in %	Rektumkarzinom n = 1115 in %
Gesamt	5.0%	4.3%
Elektiveingriff ohne präoperative Komplikation	3.5%	4.0%
Notfalleingriff mit präoperativer Tumorkomplikation	11.5%	13.0%
ohne Begleiterkrankung	2.6%	2.0%
mit Begleiterkrankung	9.7%	9.5%
Altersabhängigkeit		
<50 Jahre	} < 5%	0.5%
51-60 Jahre		2.0%
61-75 Jahre		4.7%
76-80 Jahre		8.8%
> 80 Jahre		> 10%

Für die höhere Letalität bei notfallmäßig durchgeführten Operationen sind zum einen die Komplikationsursachen (Ileus, Perforation) selbst als auch die fehlende lokale oder systemische Vorbereitung des Patienten verantwortlich. Heutzutage gilt es nahezu als gesichert, dass weniger das Alter an sich, als vielmehr die im Alter vorkommenden Zweiterkrankungen für die deutlich höhere Letalität im Alter verantwortlich sind (51).

So erfreulich der in den letzten Jahrzehnten beobachtete Rückgang der Letalitätsraten in der kolorektalen Chirurgie in entsprechend spezialisierten Kliniken(!) ist, die Rate der operationsspezifischen Morbidität ist weiterhin sehr hoch, und schwankt nach Zahlen der Chirurgischen Universitätsklinik Ulm zwischen 20 und 54% (Tab. 10, (56)).

Tab. 10 Operationen an Kolon/Rektum: Morbidität in Abhängigkeit zum Operationsverfahren (mod. nach 56)

Morbidität in Abhängigkeit zum Operationsverfahren	Anzahl		Morbidität	
	n	in %	n	in %
Hemikolektomie rechts	186	14.7	51	27
Transversumresektion	28	2.2	9	32
Hemikolektomie links	115	9.0	27	23
Sigmaresektion	260	20.5	51	20
Hartmann Operation	33	2.5	9	27
anteriore Rektumresektion	241	19.0	59	24
abdomino-perineale Exstirpation	239	18.9	129	54
andere	168	13.2		

Die Morbidität bezeichnet die Anzahl der Patienten, die peri- oder postoperative Komplikationen erlitten haben.

Dabei sind prinzipiell lokale und systemische Komplikationen zu unterscheiden. Die häufigsten lokalen Komplikationen sind intraoperative Blutungen, Milzverletzung mit nachfolgend erforderlicher Splenektomie, perioperative Nachblutung, postoperative Wundheilungsstörung, Ileus, urogenitale Komplikationen, Anastomoseninsuffizienz und -striktur, Inkontinenz oder Stomaprobleme. Auch systemische Komplikationen wie Infektionen, kardiale, pulmonale, renale und zerebrovaskuläre Störungen sind zu beobachten (28).

Unabhängig von manifesten Komplikationen - lokal oder systemisch-, die eine sekundäre Intervention erfordern, gibt es eine Reihe von „unerwünschten“ Begleiterscheinungen, gleichsam Nebenwirkungen, im Rahmen der Operation, die oftmals bei der Betrachtung der Komplikationen zu sehr vernachlässigt werden. Dazu gehören Nebenwirkungen der Narkose einschließlich Intubation oder Komplikationen in Verbindung mit arteriellen und venösen Kathetern. Nicht messbar sind funktionelle Störungen der Darmmotilität, bedrohlicher dagegen sind sich daraus ergebende Komplikationen wie Infektionen oder Ischämie. Kaum Literaturdaten gibt es über die psychische Traumatisierung durch einen abdominellen chirurgischen Eingriff (28).

Erst in den letzten Jahren wird zunehmend auch auf den Bereich Psychoonkologie und Lebensqualität ein Augenmerk gelegt.

Die Lebensqualität von Tumorpatienten gilt als ein wesentliches Zielkriterium bei der Evaluation von medizinischen Maßnahmen. Neben den zeitnah zur „Krebsdiagnose“ auftretenden psychischen Reaktionen stellen auch chronische Behandlungsfolgen (Verdauung z.B. Störung der Darmmotilität mit Stuhlproblemen, Stomabeeinträchtigungen, männliche Impotenz) erhebliche Beeinträchtigungen dar (57).

4.4. Morbidität und Letalität der diagnostischen und therapeutischen Koloskopie

Im Vergleich zur abdominalen Chirurgie ist die endoskopische Polypektomie eine sichere Methode.

Komplikationen bei Koloskopien werden overall in 0.68-2.7% berichtet. Dabei liegt die Komplikationsrate bei diagnostischen Koloskopien bei 0.17-0.72% und bei therapeutischen Koloskopien bei 0.86-4.03% (32). Die Perforationsrate in prospektiven Studien liegt global bei 0.08-0.83%, die Blutungsrate bei 0.84-3.4%. (59) Todesfälle infolge einer endoskopischen Polypektomie sind selten, in 8 von 11 Serien sind keine Todesfälle aufgetreten, in den übrigen Serien liegen die höchsten Letalitätsraten bei 0.06% bis 0.1% bei endoskopischer Polypektomie (32).

In der prospektiven multizentrischen Münchener Polypektomie Studie (MUPS) wurden in 1.27% schwere Komplikationen beobachtet (Perforation mit nachfolgender Operation, Schock, transfusionspflichtige Blutung). Die Letalität betrug 0% (60). Gleichartige Zahlen berichtet Nivatvongs (48) mit einer Komplikationsrate von 1.2% bei 1172 endoskopischer Polypektomie, Todesfälle hat auch er nicht beobachtet.

5. Problem- und Themenstellung

Wie dargelegt findet sich in der kolorektalen Chirurgie eine Operationsletalität bei Elektiveingriffen von 3-4%. In der Literatur veröffentlichte Zahlen stammen vorwiegend aus Schwerpunktkliniken, so dass die Over-all-Letalität in der kolorektalen Chirurgie eher etwas höher liegen dürfte. Berücksichtigt man ferner, dass das kolorektale Karzinom vorwiegend eine Erkrankung des höheren Alters ist, muss man der Diskussion eine Operationsletalität von mindestens 5% zugrunde legen.

Dieser Operationsletalität stehen eine Metastasenfrequenz (13,26) bei pT1-Karzinomen over all von 6.5-7%, eine Metastasenfrequenz von circa 2% bei Low-risk-pT1-Karzinomen und eine Metastasenfrequenz von circa 15% bei High-risk-pT1-Karzinomen gegenüber.

Was ergibt sich aus diesen Zahlen?

Statistisch sterben von 100 Patienten mit einem pT1-Karzinom, wenn sie sekundär operiert werden, mindestens 4 Patienten unmittelbar an der Operation (Elektiveingriff).

Von diesen 100 Patienten mit pT1-Karzinomen haben circa 7 Patienten im Resektat/ Amputat nachweisbare Lymphknotenmetastasen, 93 Patienten dagegen haben keine Lymphknotenmetastasen, profitieren also nicht von der Operation, tragen aber das Risiko der Operation.

Für die Low-risk-Gruppe der pT1-Karzinome bedeutet dies, dass bei einer Metastasenfrequenz von 2% innerhalb dieser Gruppe, 2 von 100 Patienten von einer Operation profitieren, nämlich dadurch, dass vorhandene Lymphknotenmetastasen entdeckt und entfernt werden. 98 von 100 Patienten haben keine Lymphknotenmetastasen und profitieren damit auch nicht von der Operation, tragen aber das 4% Letalitätsrisiko. In der Konsequenz bedeutet dies, dass 3, wahrscheinlich 4 Patienten an einer Therapie versterben, die statistisch für 2 Patienten mit Lymphknotenmetastasen einen „Benefit“ bringt, wobei dieser Benefit bei einer 50% 5-Jahresüberlebensrate bei lymphogen metastasierten kolorektalen Karzinomen zu relativieren ist. Abgesehen vom Letalitätsrisiko leiden zudem circa 25 der 100 Patienten an den Folgen der Operation.

Ziel jeder Therapiestrategie muss es sein, vor allem der Low-risk-Gruppe innerhalb der pT1-Karzinome gerecht zu werden. Die Einteilung der kolorektalen pT1-Karzinome in eine Low-risk- und eine High-risk-Gruppe muss zuverlässig gelingen, um die Low-risk-Gruppe nicht einem Rezidiv- oder Metastasenrisiko auszusetzen, das über das Operationsrisiko hinausgeht.

Patienten mit einem High-risk-pT1-Karzinom dagegen haben mit 15% ein Metastasenrisiko, das deutlich über das Operationsrisiko hinausgeht.

Ziel muss es sein, die High-risk-Gruppe so weit zu definieren, um zuverlässig alle Metastasenfälle zu erfassen und so eng zu definieren, um nicht unnötig viele Patienten operieren zu müssen, um alle Metastasenfälle zu erfassen.

Zu diesem Thema ist seit Einführung der endoskopischen Polypektomie viel - teilweise recht kontrovers- publiziert worden. Das Spektrum der therapeutischen Empfehlungen reicht von grundsätzlich nachresezieren (32) bis hin zu Resektion nur in Ausnahmefällen („Hands off cancerous large bowel polyps“) (55).

Ziel dieser Arbeit ist es nun, zu prüfen, ob die von Morson aufgestellten Kriterien zur Therapieplanung und -entscheidung bei pT1-Karzinomen im Kolorektum sich an unserem Material als zuverlässig und insbesondere auch als hinreichend erweisen. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf die Lymphangiosis carcinomatosa zu richten sein, also auf den Nachweis eines Tumoreinbruchs in Lymphgefäße. Dabei handelt es sich um ein Kriterium, das in den frühen Arbeiten von Morson nicht berücksichtigt wurde und in späteren Arbeiten von Williams (19) aus der gleichen Arbeitsgruppe des St. Mark's Hospital, London nicht als eigenständiges Kriterium akzeptiert wurde. Im Gegensatz dazu gibt es Autoren (2,8,9,10,47), die der Lymphangiosis carcinomatosa als eigenständiges Merkmal prognostische Bedeutung zumessen.

6. Material und Methode

6.1. Material

Im Zeitraum von 1974 bis 2001 wurden im Institut für Pathologie des Krankenhauses München Neuperlach 490 Fälle von endoskopisch abgetragenen kolorektalen pT1-Karzinomen untersucht. Die Fälle wurden, beginnend im Jahr 1974, chronologisch nach Eingangsdatum und Eingangsnummer registriert und nach Befundberichterstellung fortlaufend gesondert aufbewahrt. Dabei handelt es sich zum einen um Material von im Krankenhaus München Neuperlach stationär behandelten Patienten aus der 1. Medizinischen Abteilung sowie der 1. Chirurgischen Abteilung, zum anderen um ambulantes Einsendegut des Instituts für Pathologie aus umliegenden gastroenterologisch spezialisierten Praxen.

Die 490 Polypen mit einem submukosainvasiven Karzinom (pT1) wurden bei 479 Patienten entfernt.

161 Patienten mit 168 pT1-Karzinomen unterzogen sich nach endoskopischer Polypektomie mit zeitlichen Abstand von bis zu 8 Wochen einer sekundären Darmresektion mit Lymphknotendisektion.

Alle Patienten erfüllten die nachfolgend aufgeführten Kriterien.

Einschlusskriterien:

- nach Einschätzung des Endoskopikers vollständig entfernter Polyp, wobei sowohl in einem Stück (d.h. en bloc) als auch in mehreren Teilen (d.h. fragmentiert) entfernte Polypen berücksichtigt wurden.
- Adenokarzinome mit eindeutig submukosa-invasivem Wachstum (pT1 nach TNM)

Ausschlusskriterien:

- makroskopisch-endoskopisch unvollständige Polypektomie
- Patienten mit bekannter chronischer Kolitis (Kolitis ulzerosa oder Morbus Crohn)
- Patienten mit bekannter Adenomatosis coli
- Patienten mit anamnestisch bekanntem oder synchronem lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Karzinom.

6.2. Methode

6.2.1. Datenerfassung

Zur Erfassung der Daten wurde ein Datenerfassungsbogen (s. Anlage) mit 4 Bereichen erarbeitet:

1. Identifikation und allgemeine Daten
2. Befunde am Polypektomiepräparat
3. Befunde am Operationspräparat
4. Follow-up-Daten

zu 1. Identifikation und allgemeine Daten

Alter und Geschlecht des Patienten sowie das Diagnosedatum in MM/JJ wurden erfasst. Zwischen „internen“ Einsendern (1. Medizinische Abteilung und 1. Chirurgische Abteilung, Krankenhaus München Neuperlach) sowie „externen“ Einsendern (umliegende gastroenterologische Praxen) wurde unterschieden. Unter „externe“ Einsender werden außerdem 10 Patienten geführt, die nach auswärts diagnostiziertem pT1-Karzinom im Krankenhaus München Neuperlach operiert wurden. Die Polypektomiepräparate wurden eingesehen und konsiliarisch begutachtet.

zu 2. Befunde am Polypektomiepräparat

Die Schnittpräparate aller Polypen mit pT1-Karzinomen wurden nach dem o.g. Datenerfassungsbogen begutachtet. Die Beurteilung erfolgte nach Anonymisierung, d.h. nur in Kenntnis des Patientenalters und Geschlechts sowie der Tumorlokalisation, Polypengröße und der Abtragung (en bloc oder fragmentiert). Klinische Daten über den Verlauf lagen dabei dem untersuchenden Pathologen vor. Die Beurteilung wurde von 2 auf dem Gebiet der gastroenterologischen Pathologie erfahrenen Pathologen getrennt voneinander durchgeführt und entsprechend gesondert dokumentiert. Nach Abgleich der Daten wurden diskrepante Befunde in einer nachfolgenden Sitzung diskutiert und ein Konsens hergestellt. Dieses Vorgehen entspricht der Praxis in der täglichen Routinediagnostik.

Lokalisation	nach Angabe des Endoskopikers
Polypengröße	nach Angabe des Einsendescheins oder des pathomorphologischen Befundberichtes, bei fehlender Angabe wurde der Polyp am histologischen Schnittpräparat vermessen
Polypenkonfiguration	Endoskopiebefund und/oder Makroskopiebefund, dabei wurden alle Polypen mit erkennbarem Stiel als gestielt, alle übrigen Polypen als sessil gruppiert
Polypenabtragung	entsprechend des Endoskopiebefundes oder anhand des vorliegenden Materials wurde unterschieden zwischen Abtragung en bloc (d.h. in einem Stück) und fragmentiert /piecemeal (d.h. in mehreren Anteilen), wobei die Anzahl der Polypenstücke erfasst wurde

Adenomtyp	unterschieden wurde zwischen tubulär (mehr als 2/3 des Adenoms zeigen „tubuläre“ Strukturen), villös (mehr als 2/3 des Adenoms zeigen „villöse“ Strukturen) und tubulovillös (Adenom nicht „tubulär“ und nicht „villös“)
High grade intraepitheliale Neoplasie (HGIEN)	eine neben dem submukosainvasiven Karzinom vorliegende intramukosale hochgradige intraepitheliale Neoplasie (entsprechend der Definition der WHO (22)) wurde erfasst
Carcinom/Adenom- Relation	diese Kenngröße wurde nicht exakt vermessen/berechnet, sondern liegt als Schätzmaß anhand der vorliegenden zweidimensionalen Schnittpräparate vor. Polypoide Karzinome bestehen komplett aus karzinomtösen Strukturen
Beurteilung der Abtragungsränder	erfasst wurde der Status der Abtragung sowohl für die Adenomkomponente als auch gesondert für die HGIEN-Komponente. Dabei wurde unterschieden nach Abtragung im Gesunden, lokal nicht sicher im Gesunden und lokal nicht im Gesunden. Entscheidend war dabei die Identifikation der Schorfzone, der durch Diathermie verursachten eosinophilen Koagulationsnekrose am Resektionsort. Für die Adenom- und die HGIEN-Komponente wurde lokal nicht sicher im Gesunden verwendet für fragmentiert entnommene Polypen sowie für Fälle mit Adenomanteil oder HGIEN-Anteil unmittelbar in der Schorfzone, lokal nicht im Gesunden wurde verwendet für Fälle mit Adenomanteil oder HGIEN-Anteil direkt im Abtragungsrand. Der Beurteilung des Abtragungsstatus für die Karzinomkomponente lagen folgende Definitionen zugrunde: Polypenabtragung en bloc R0: karzinomfreier Submukosasaum einschließlich erkennbarer Schorfzone < 1mm Abstand zum Abtragungsrand > 1mm Abstand zum Abtragungsrand RX: Karzinom in der Schorfzone, aber nicht direkt randbildend R1 Karzinom randbildend Polypenabtragung fragmentiert R0: Karzinom nur in einem Anteil und Abtragungsrand erkennbar tumorfrei RX: Karzinom nur in einem Anteil aber ohne eindeutig erkennbare Schorfzone Karzinom in mehreren Anteilen, erkennbare Schorfzonen tumorfrei R1 Karzinom in Schorfzonen oder Abtragungsrand

Differenzierungsgrad	zweier Gradingsystem nach WHO (22) low grade: gut und mäßig differenzierte Karzinome (G1/2) high grade: gering und undifferenzierte Karzinome (G3/4)
Lymphgefäßinvasion:	als Lymphgefäßinvasion wurde nur der zweifelsfreie Tumoreinbruch in einen mit Endothel ausgekleideten Hohlraum ohne erkennbare muskuläre Wand anerkannt. L1, LX und L0 entsprechend TNM-Klassifikation (66)
Blutgefäßinvasion	als Blutgefäßinvasion wurde nur der zweifelsfreie Tumoreinbruch in einen mit Endothel ausgekleideten Hohlraum mit erkennbarer muskulärer Wand anerkannt. V1, VX und V0 entsprechend TNM-Klassifikation (66)

zu 3. Befunde am Operationspräparat

Operationsindikation	high risk (high grade und L0/LX/L1 oder low grade und LX/L1) Lokalbefund (RX/R1) andere Indikationen
Vorhandensein der EPE stelle	Zweifelsfreie Identifikation der Polypenabtragungsstelle im Operationspräparat
Tumorrest	Adenomrest und/oder HGIEN-rest Karzinomrest - submuköser Tumorrest - intravasaler Tumorrest (intra- / extramural)
Lymphknotenstatus	pN-Kategorie nach TNM 6. Auflage 2002 (66)
Fernmetastasen	zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose nachweisbare Fernmetastasen sind nach Organzugehörigkeit erfasst

zu 4. Follow-up-Daten

Daten wurden während Nachsorgeuntersuchungen einschließlich Kontrollkoloskopien im Krankenhaus Neuperlach, über den betreuenden Hausarzt der Patienten oder durch Kontakt mit dem Patienten selbst oder mit seinen Angehörigen erhoben. Dazu wurde ein mit den Grunddaten bestückter Fragebogen (s. Anhang) entweder an den/die Hausärzte oder an den Patienten versandt. Bei nicht eindeutigen Antworten oder fehlendem Rücklauf wurden der/die Hausarzt/-ärzte oder der Patient/Angehörige telefonisch befragt.

Erfasst wurden das Follow-up-Datum, entsprechend dem Datum des letzten Patientenkontakts sowie die Follow-up-Dauer in Monaten. Die Anzahl der seit pT1-Karzinomdiagnose durchgeführten Koloskopien, weitere endoskopisch abgetragene Polypen (nicht neoplastisch/neoplastisch) sowie das Datum der letzten (tumorfreien) Koloskopie wurden dokumentiert.

Die erhobenen Befunde wurden nach Lokalbefund (Adenomrezidiv mit oder ohne HGIEN, Karzinomrezidiv), nach Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen differenziert.

Der Patientenstatus (Patient lebt, Patient ist verstorben), im Bedarfsfall das Todesdatum sowie Angaben zu Todesursache (tumorabhängig, nicht tumorabhängig, nicht zu ermitteln, nicht zu entscheiden) wurden erfasst.

6.2.2. Bearbeitung und makroskopische Beurteilung von Dickdarmpolypen und Darmresektaten/-amputaten

Der pathologischen Untersuchung kommt in der Beurteilung von Gewebeproben in zweierlei Hinsicht eine bedeutende Rolle zu.

1. Die technische Bearbeitung hat einem standardisierten Verfahren und
2. die Interpretation des Befundes durch den Pathologen hat den geltenden Definitionen und Richtlinien zu folgen, so dass eine Vergleichbarkeit der Befunde ermöglicht wird.

6.2.2.1. Bearbeitung kolorektaler Polypen

Die Fixierung erfolgt in 4%-iger Formalinlösung, wobei ein Verhältnis 1:10 (Gewebevolumen zu Lösungsvolumen) wünschenswert ist. Erfahrungsgemäß erreichen Polypen das Institut für Pathologie in Transportgefäßen, wobei ein Verhältnis deutlich unter 1:5 Gewebevolumen zu Lösungsvolumen vorliegt. Je nach Erfordernis sollte daher frühzeitig Fixierlösung nachgefüllt werden, bei Blutbeimengung sollte die Fixierlösung vollständig ausgetauscht werden.

Die Fixierungsdauer ist abhängig von der Polypengröße. Bei Polypen von bis 2.0 cm Größe reichen in aller Regel 2-3 Stunden aus, zumal das Gewebe während der nachfolgenden maschinellen Bearbeitung nochmals für einige Stunden in Fixierlösung verbracht wird. Größere Polypen werden vor dem Zuschnitt entsprechend länger, wenn erforderlich, auch über Nacht, fixiert.

Nur eine ausreichende Fixierung ermöglicht einen optimalen Zuschnitt und das Erhaltenbleiben der Orientierung am Präparat. Bei zu kurzer Fixierungsdauer ist infolge fehlender Konsistenz des Polypen beim Zuschneiden mit einem Zerfall des Polypen in Einzelteile zu rechnen (**Abb. 3**). Darüber hinaus sind vor allem zentrale Areale im Polypenkopf nicht oder noch nicht ausreichend fixiert. Die Schnittqualität leidet ganz erheblich darunter und die feingewebliche Beurteilung des Präparates ist deutlich eingeschränkt.

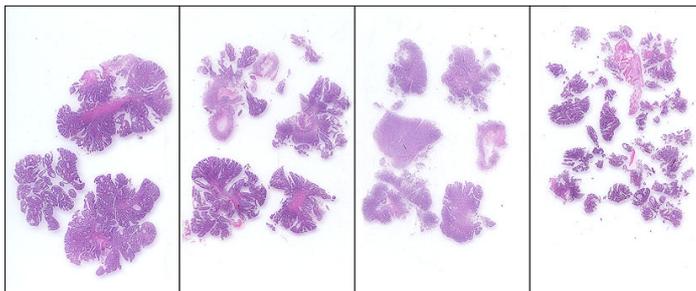


Abb. 3 inadäquat fixierter und zugeschnittener Polyp. Fragmentation in zahlreiche Einzelstücke, die keine Orientierung erlauben.

6.2.2.1.1. Makroskopische Befundung

Nach ausreichender Fixierung werden vor dem Zuschnitt Größe (dreidimensional) und Konfiguration des Polypen dokumentiert.

Unterschieden werden gestielte, sog. taillierte und sessile Polypen (**Abb. 4**):

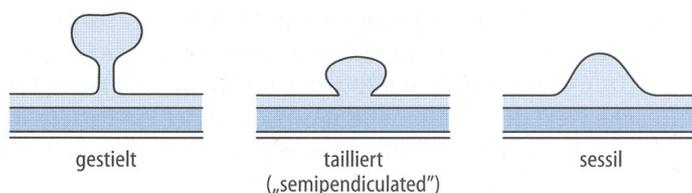


Abb. 4 Makroskopisches Erscheinungsbild (Konfiguration) kolorektaler Polypen (31)

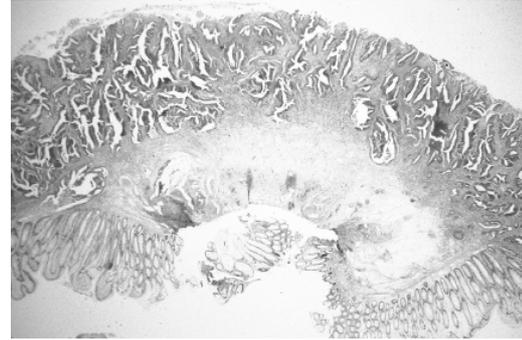
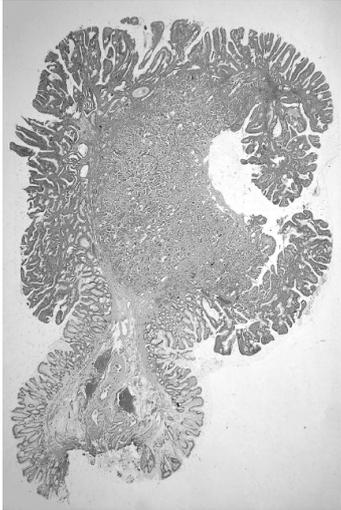


Abb. 6 (oben rechts) Sessiler Polyp ohne abgrenzbaren Polypenstiel.

Abb. 5 (links) Langgestielter Polyp mit abgrenzbarem Polypenstiel.

Zwischen den gestielten (**Abb. 5**) und den sessilen (**Abb. 6**) Polypen finden sich gleichsam als Übergangsform sogenannte taillierte (**Abb. 7**) Polypen. Bei diesen Polypen ist der Querdurchmesser des „Polypenstiels“ größer als die Länge des Polypenstiels. In unserem Kollektiv sind auch die taillierten Polypen unter den gestielten Polypen aufgeführt.

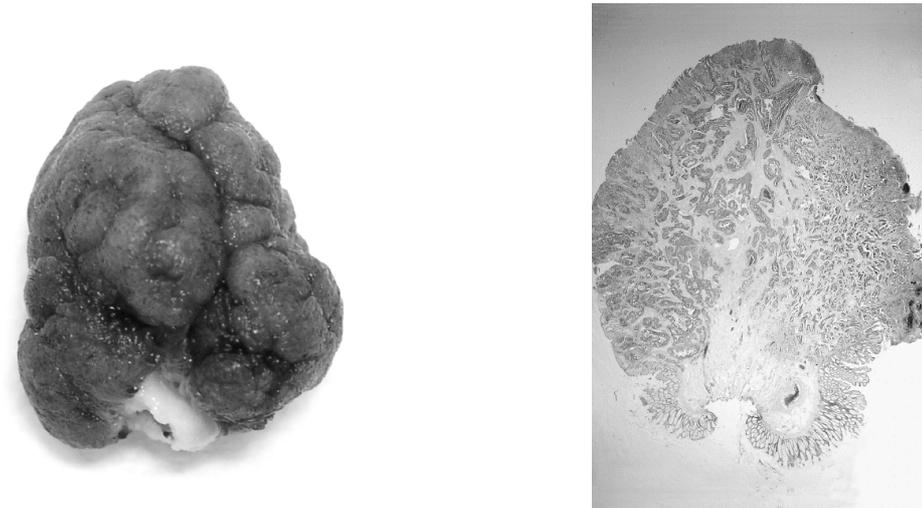


Abb. 7 Makroskopisches (links) und mikroskopisches (rechts) Übersichtsbild eines taillierten Polypen.

Bei gestielten Polypen fällt die Erkennung der endoskopischen Abtragungsstelle in aller Regel leicht, bei taillierten Polypen kann es bedingt durch Fixierungsprozesse zu einer Schrumpfung und Einziehung der Abtragungsfläche kommen, die dann mit dem bloßen Auge ohne weiteres nicht mehr erkennbar ist. Einige Autoren schlagen vor, im frischen unfixierten Zustand durch den Kliniker oder Pathologen die Abtragungsstelle entweder mit Tusche oder mit einer Nadel zu markieren. Unserer Erfahrung nach lässt sich mit ganz wenigen Ausnahmen eine Abtragungsstelle bei sorgfältiger Suche, eventuell unter Einsatz einer Lupe, erkennen, vorausgesetzt natürlich, dass der Polyp in einem Stück abgetragen wurde. Eine zusätzliche Markierung wurde an unserem Material zu keiner Zeit durchgeführt.

Bei sessilen Polypen gelten die gleichen Überlegungen wie bei taillierten Polypen. Durch fixierungsbedingte Retraktion können die seitlichen Polypenränder eingerollt sein. Hilfreich kann vor dem Zuschnitt das kurzzeitige zugfreie Fixieren auf einer Korkplatte sein.

In ganz entscheidendem Maße hängt die Beurteilung des Polypen von der Erfahrung und dem technischen Geschick des Endoskopikers ab. Anzustreben ist eine Entfernung des Polypen im Ganzen, das heißt in einem Stück. Nur dann ist eine eindeutig orientierte Bearbeitung möglich.

In Abhängigkeit von Polypengröße und Konfiguration ist gelegentlich eine fragmentierte Abtragung, sog. „piecemeal“ Abtragung, nicht zu vermeiden. Wenn möglich, sollte der endoskopisch tätige Kollege das Partikel, das den definitiven Abtragungsrand beinhaltet, markieren oder gesondert in einem Transportgefäß ins Institut für Pathologie einschicken. Sollte dies nicht möglich sein oder zerfällt der Polyp während der Bergung, kann die Beurteilung des Abtragungsrandes äußerst diffizil und in vielen Fällen sogar unmöglich sein.

Dem Pathologen liegen dann 2 oder mehrere Polypenstücke vor, er kann am histologischen Präparat versuchen, nach Art eines Puzzles den Polypen zusammenzusetzen und die Abtragungsfläche zu identifizieren. Häufig wird dies aber nicht gelingen: selbst wenn einige Diathermielinien tumorfrei sind, ist nicht sicher zu sagen, ob sich die „definitive“ Diathermielinie darunter befindet, besonders dann, wenn an anderen Teilstücken Tumor am Abtragungsrand ansteht (**Abb. 8a/b/c**).

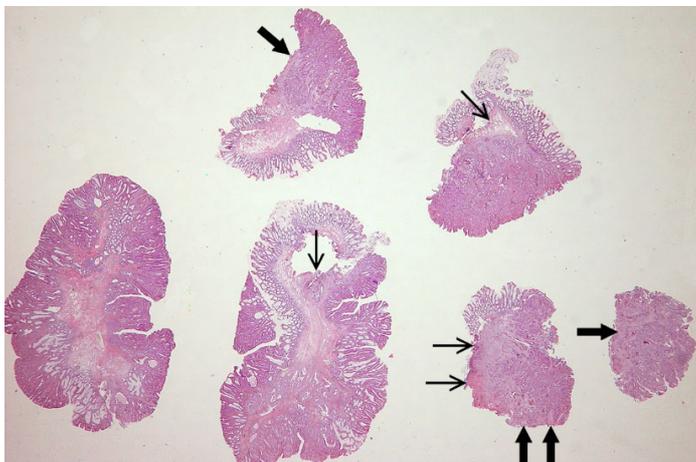
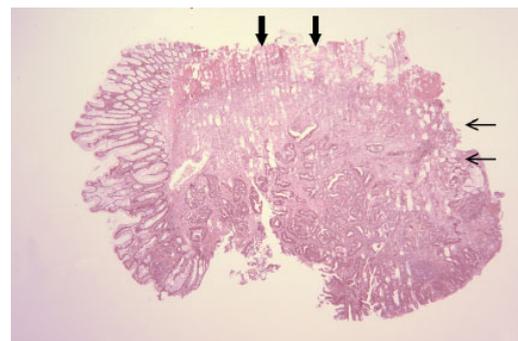
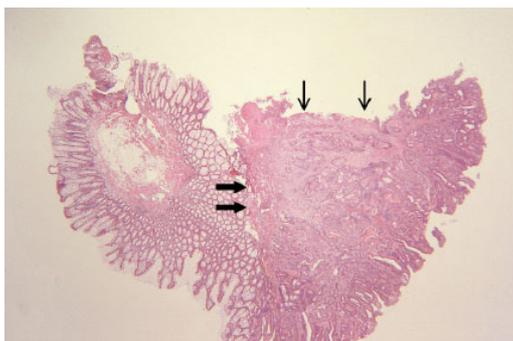


Abb. 8a (links)

In Teilen abgetragener Polyp mit mehreren tumorfreien (dünne Pfeile) und tumorpositiven Rändern (dicke Pfeile)

Abb. 8b/c (unten links / unten rechts)

Teilbild aus 8a: sich eventuell ergänzende Ränder zur Seite (dünne Pfeile) und zur Tiefe (dicke Pfeile)



6.2.2.1.2. Zuschnitt

Prinzipiell gilt:

die Schnittführung/-richtung ist senkrecht auf die Abtragungsfläche gerichtet (Abb. 9a). Bei großen Polypen mit langem Stiel empfiehlt es sich, diesen je nach vorliegender Länge abzutrennen und gesondert zu bearbeiten, nicht ohne vorherige Markierung des „echten“ Abtragungsrandes. Eine zuverlässige Rekonstruktion der Abtragungsverhältnisse muss jederzeit möglich sein.

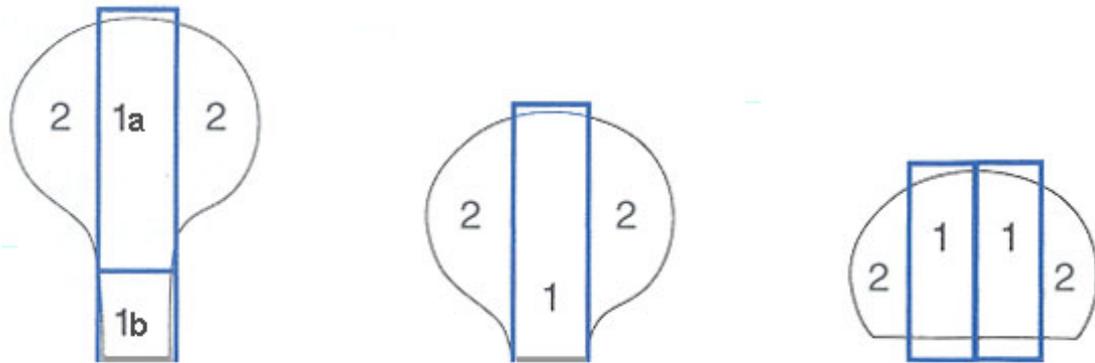


Abb. 9a Prinzip des Zuschnitts gestielter, taillierter und sessiler Polypen.

(1 bezeichnet Polypenmittelstück mit erkennbarer Abtragungsstelle, 2 bezeichnet die seitlichen Anteile. Bei langgestielten Polypen ist eventuell der Polypenstiel gesondert einzubetten (1a/b))

Von einer prinzipiellen Abtrennung des Abtragungsrandes, wie bei Hermanek (Abb. 9b, (31)) empfohlen, sehen wir ab. Für die Beurteilung des Abstandes zwischen Karzinom und Abtragungsrand ist eine genaue Messung im Millimeterbereich erforderlich, nach Abtrennung des Resektionsrandes und Einbettung in horizontaler Richtung ist hingegen nur noch eine Schätzung des Abstandes möglich. Der Vorteil, der sich aus der Abtrennung ergibt, nämlich die Beurteilung des Resektionsrandes in voller Zirkumferenz anhand eines Schnittpräparates, kann, wenn diagnostisch von Bedeutung, auch bei der von uns bevorzugten Technik mittels Stufenschnitten erreicht werden.

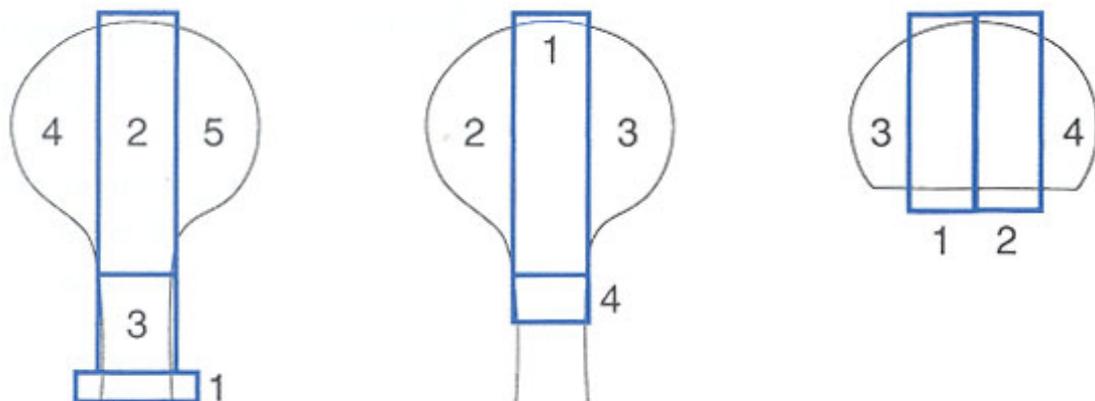


Abb. 9b Zuschnittempfehlung für kolorektale Polypen nach Hermanek (31).

(Nummerierung der Polypenanteile nach vorgegebenen Schema (1-5))

Die Polypenteile sind vollständig einzubetten und feingeweblich zu untersuchen. Über die Anzahl der anzufertigenden Schnitte und Schnittstufen gibt es keine einheitlichen Richtlinien.

Nach Hermanek (Tab. 11, (25)) ist eine Bearbeitung in 200 µm -Schritten erforderlich, um eine zuverlässige Karzinomdiagnose zu erhalten. Das heißt, mindestens im Abstand von 200 µm ist jeweils ein Gewebeschnitt zu untersuchen.

Tab. 11 Endoscopic polypectomy. Correct diagnosis of 18 adenomas with adenocarcinoma in dependence on histological technic (25)

Histological technic	Correct diagnosis		Diagnosis of carcinoma missed	
Section only from the centre of the block	16	(89%)	2	(11%)
Step sections/intervals				
1080 µm	16	(89%)	2	(11%)
860 µm				
640 µm	17	(94%)	1	(6%)
420 µm				
200 µm	18	(100%)	0	(0%)

Wir schneiden 3 Levels pro Paraffinblock, ähnlich wie es auch Cooper (10) empfiehlt. Sollte sich dann noch kein eindeutiger Befund ergeben haben, wird das Material weiter in Stufen aufgearbeitet.

Hematoxylin-Eosin (HE) als Routinefärbung ist hinreichend. Im Bedarfsfall können Spezialfärbungen durchgeführt werden. Immunhistochemisch besteht bei Verdacht auf eine Gefäßinfiltration die Möglichkeit mit Faktor VIII, Ulex europaeus oder CD 34 Endothel zu markieren. Problematisch ist allerdings, dass oftmals die entsprechende Läsion am nachträglich angefertigten Schnittpräparat nicht mehr aufzufinden ist.

6.2.2.2. Bearbeitung von Operationspräparaten

6.2.2.2.1. Vorbereitung und Fixierung

Kolorektale Resektate werden im Krankenhaus München Neuperlach unfixiert aus dem Operationssaal ins Institut für Pathologie angeliefert und routinemäßig wie folgt bearbeitet: Kolonresektate werden an der Taenia libera eröffnet, Rektumresektate an der Vorderwand. Die Präparate werden gesäubert und zugfrei auf einer Korkplatte aufgespannt und in 4% Formalinlösung fixiert. Dabei werden die Präparate frühestens nach 10 Stunden von der Korkplatte abgepinnt und danach für weitere 24 Stunden frei schwimmend fixiert. Vor dem Zuschnitt wird eine Fotokopie des Darmpräparates erstellt.

6.2.2.2.2. Zuschnitt

Der Zuschnitt erfolgt nach einem festgelegten Protokoll (Abb. 10):

1. Aufsuchen der Polypenabtragungsstelle und vollständige histologische Einbettung der Läsion in bis zu 0.5 cm dicken Gewebescheiben.
2. Entnahme von Gewebe von allen Resektionsrändern (oral, aboral, zirkumferentiell).

3. Aufsuchen der Lymphknoten. Dabei wird das perikolische bzw. perirektale Gewebe in feinen Schritten von ca. 0,5 cm Dicke lamelliert. Angeschnittene Lymphknoten werden mit ihrem größeren Anteil eingebettet. Danach wird die einzelne Fettgewebslamelle nochmals palpirt, die dabei aufgefundenen in der Regel kleineren Lymphknoten werden vollständig eingebettet. Sollten feingeweblich weniger als 12 Lymphknoten nachgewiesen werden, wird das Gesamtpräparat ein weiteres Mal auf Lymphknoten durchsucht, bereits angeschnittene Lymphknoten werden nicht mehr berücksichtigt.
4. Alle sonstigen auffälligen Areale werden histologisch untersucht.

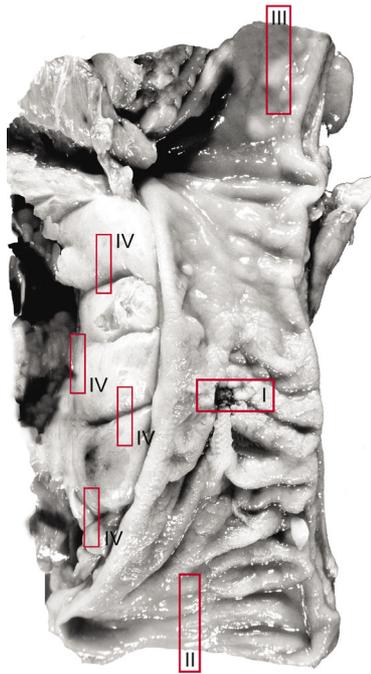


Abb. 10 Prinzip des Zuschnitts kolorektaler Resektatpräparate

Entnahme zur histologischen Untersuchung:

- I Endoskopische Polypektomiestelle (EPE-stelle)
- II EPE-stellen naher Abtragungsrand
- III EPE-stellen ferner Abtragungsrand, oder Darmwand mit mindestens 10 cm Abstand von EPE-stelle
- IV regionäre Lymphknoten
- V Sonstige auffällige Läsionen

Makroskopisch sind Polypektomiestellen je nach Zeitintervall zwischen endoskopischer Polypektomie und Operation entweder als frisches Ulkus oder als umschriebene Schleimhautnarbe zu erkennen (**Abb. 11**).



Abb. 11 Makroskopisches Erscheinungsbild kolorektaler Polypektomiestellen: Polypektomieulkus (links), Polypektomienarbe (rechts)

Am feingeweblichen Schnittpräparat ist sicherzustellen, dass die Polypektomiestelle richtig entnommen ist. Korrelat für eine Polypektomiestelle sind entweder ein frisches Ulkus, teilweise auch an der Kuppe eines Stielrestes oder bei zeitlich zurückliegender Polypektomie eine Schleimhautnarbe mit zentraler Regeneratschleimhaut und Schleimhauthyperplasie im Randbereich, eine Unterbrechung der Lamina muscularis mucosa und eine fokale Vernarbung der Submukosa. Teilweise sind Schleimseen oder Eisenpigment nachzuweisen (Abb. 12).

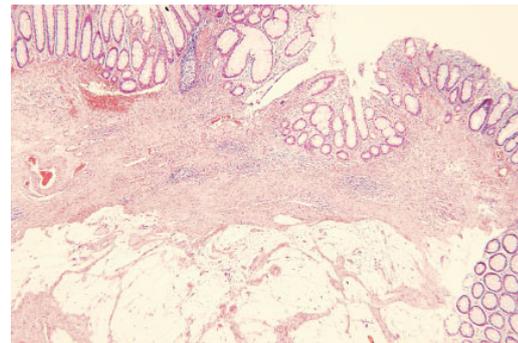
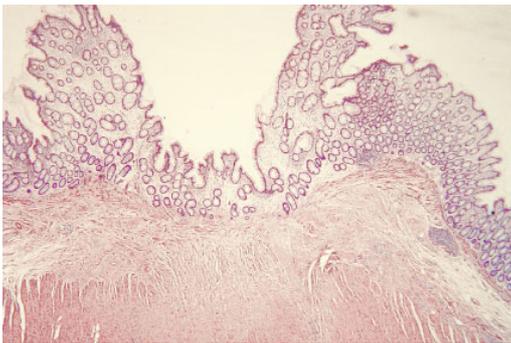
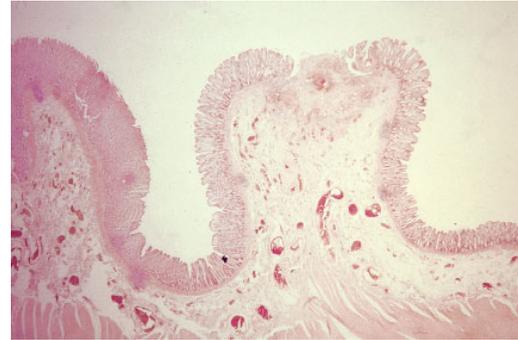
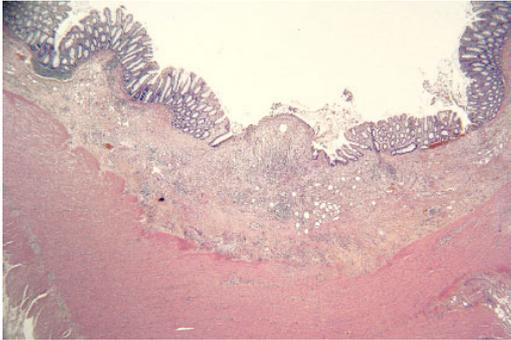


Abb. 12 Mikroskopisches Erscheinungsbild kolorektaler Polypektomiestellen: Polypektomieulkus (oben links), Polypektomieulkus in einem Polypenstielrest (oben rechts), Regeneratschleimhaut (unten links), Submukosararbe und Schleimseen (unten rechts).

Exkurs Lymphknotenpräparation

Zum Auffinden von Lymphknoten gibt es zwei grundsätzlich verschiedene Methoden. Zum einen die sorgfältige Präparation des perikolischen oder perirektalen Gewebes, zum anderen sog. „Clearing methods“ (Aufhellungsmethoden). Unter der Voraussetzung einer sorgfältigen Durchführung erbringen beide Techniken gute und zuverlässige Ergebnisse und darüber hinaus keine signifikanten Unterschiede (**Tab. 12**).

Tab. 12

Value of clearing technics in examining resection specimens in carcinoma of the rectum (26)

Institution	Method	n	Number of lymph nodes found (mean value)	Number of cases with lymph node metastases
Guildford	clearing	51	23.1	27 = 53%
St. Mark's	dissection	50	13.1	25 = 50%
others	dissection	171	10.5	82 = 48%

Die Zuverlässigkeit der Aussage - pN0 - ist ganz entscheidend von der Anzahl aufgefundener Lymphknoten abhängig. Bei weniger als 12 Lymphknoten nimmt die Zuverlässigkeit der Aussage - pN0 - zunehmend ab (**Abb. 13**).

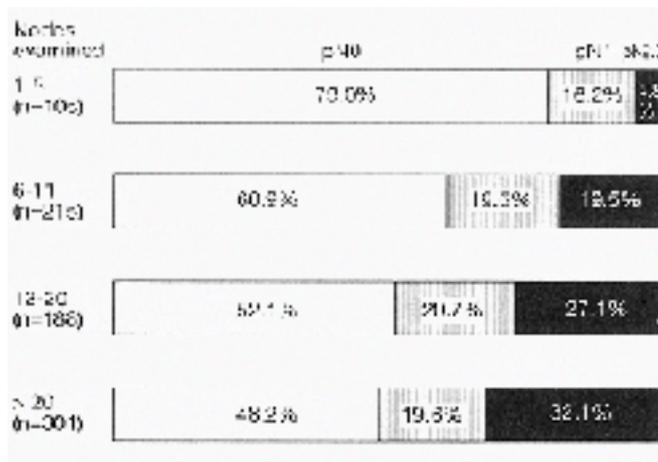


Abb. 13 Zuverlässigkeit des pN0-Status in Abhängigkeit von der Anzahl untersuchter regionärer Lymphknoten (67)

Bei der heute durchgeführten Operationsradikalität ist das Auffinden von 12 Lymphknoten kein Problem. Lediglich bei technisch eingeschränkter Resektion oder bei den in den 70-iger Jahren durchgeführten Segmentresektionen liegen mitunter weniger als 12 Lymphknoten vor.

Das vorliegende Material ist klassifiziert nach den derzeit gültigen Regeln TNM/UICC 2003 (66).

Die pN-Klassifikation wurde anlässlich der 5. Neuauflage der UICC/TNM-Klassifikation 1998 geändert. Bis einschließlich der 4. Auflage von 1993 galt nachfolgende pN-Klassifikation.

- (p) NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- (p) N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen
- (p) N1: Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
- (p) N2: Metastasen in mehr als 3 regionären Lymphknoten
- (p) N3: Metastasen entlang eines benannten Gefäßstammes.

Darüber hinaus wurden vom Primärtumor getrennte Tumorknötchen im Bindefettgewebe des Lymphabflussgebietes ohne erkennbare Reste eines Lymphknotens als Lymphknotenmetastase gewertet, wenn sie größer als 0.3 cm waren.

Nach der jetzt gültigen UICC/TNM-Klassifikation werden solche Herde - ohne Berücksichtigung der Größe - in der **pT**-Klassifikation erfasst, wenn sie eine unregelmäßige Kontur aufweisen und nicht Form und glatte Kontur von Lymphknoten zeigen.

Die Präparation entlang eines benannten Gefäßstammes ist nicht weiter eine Anforderung der TNM/UICC-Klassifikation, allein die Anzahl befallener Lymphknoten ist für die Klassifikation ausschlaggebend. Daraus ergibt sich, dass die vormalige Kategorie - pN3 - in den Kategorien - pN2 - oder auch - pN1 - aufgeht. Aus diesen Änderungen ergab sich die Notwendigkeit in unserem Kollektiv der sekundär operierten pT1-Karzinome Fälle mit Nachweis von Lymphknotenmetastasen zum Teil umzukategorisieren. Entsprechende Änderungen der pN-Kategorie zum Originalbefund erfolgten.

6.2.3. Feingewebliche Beurteilung

Die Beurteilung von Dickdarmkarzinomen hinsichtlich ihrer biologischen Aggressivität stützt sich feingeweblich auf 2 Kriterien: Zum einen auf den Differenzierungsgrad (Grading) des Karzinoms, zum anderen auf eine mögliche Gefäßinfiltration. Beide Kriterien sind keine objektivierbaren Messvariablen, sondern sind in hohem Maße von einer klaren, einheitlichen und insbesondere reproduzierbaren Definition abhängig. Daneben spielt die Erfahrung des Pathologen eine nicht unerhebliche Rolle. Aufgrund der außergewöhnlichen Bedeutung der Kriterien Differenzierungsgrad und Gefäßinfiltration in der Risikoabschätzung der biologischen Aggressivität der pT1-Karzinome sollen diese Kriterien näher dargestellt werden. Für die lokale Situation ist die feingewebliche Beurteilung des Abtragungsrandes am Polypektomiepräparat entscheidend, die Bestätigung der Entfernung im Gesunden („R0“) muss histologisch erfolgen.

6.2.3.1. Differenzierungsgrad (Grading)

Nach geltender WHO-Definition (22) unterscheidet man innerhalb der malignen epithelialen Tumoren (Karzinomen) des Kolorektums mehrere verschiedene Typen.

- Adenokarzinome einschließlich muzinöser Adenokarzinome und Siegelringzellkarzinome
- Squamöse Karzinome
- Adenosquamöse Karzinome
- kleinzellige (oat cell) Karzinome
- undifferenzierte Karzinome und
- andere

Der ganz überwiegende Anteil kolorektaler Karzinome sind Adenokarzinome. Die WHO (22) definiert ein Karzinom als Adenokarzinom, wenn folgendes Merkmal erfüllt ist:

„A malignant tumour of glandular epithelium composed of tubular and/or villous structures. The presence of small foci of squamos differentiation does not influence the classification”

Innerhalb der Gruppe der Adenokarzinome unterscheidet man weiter:

1. Muzinöses Adenokarzinom:
“Tumour in which a substantial amount of mucin (more than 50% of the tumour) is retained within the tumour. Two growth pattern may be encountered:
a) glands lined by a columnar mucus-secreting epithelium, together with interstitial mucin and
b) chains or irregular clusters of cells surrounded by mucus”.
2. Siegelringzell-Karzinom:
“an epithelial tumour in which a predominant component (more than 50% of the tumour) is made up of isolated cells containing intracytoplasmic mucin”.

Nach TNM (66) gilt folgende Definition der G-Kategorie (Differenzierungsgrad) für alle Tumoren des Verdauungstrakts (ausgenommen Lebertumoren):

- GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1 gut differenziert
- G2 mäßig differenziert
- G3 schlecht differenziert
- G4 undifferenziert

Nach dem TNM-Supplement (67) ist dabei G4 für die undifferenzierten Karzinome vorgesehen. Per definitionem ist ein Adenokarzinom im Verdauungstrakt nur als G1, G2 oder G3 zu kategorisieren. Sollten neben einem undifferenzierten Areal (G4) auch Anteile mit glandulärer Differenzierung vorhanden sein, so ist der Tumor als G3 zu kategorisieren, das heißt, wie bei einigen Weichgewebstumoren gilt auch hier die Regel „erst Typing dann Grading“.

Für die einzelnen Differenzierungsgrade gilt:

- G1 histologische und zytologische Charakteristika, die normalem Epithel sehr ähnlich sind, durchgängige Drüsenbildung, keine soliden Anteile, überwiegend hohe Zylinderzellen, keine stärkere Polymorphie (**Abb. 14 a/b**)
- G2 weder Charakteristika von G1 noch von G3 (**Abb. 15 a/b**)
- G3 histologische und zytologische Charakteristika, deren Ähnlichkeit mit dem normalen Epithel nur mit Mühe erkennbar ist, wenigstens stellenweise starke Kernpolymorphie und reichlich Mitosen, nur angedeutete, schwer erkennbare Drüsenbildung (**Abb. 16 a/b**). Muzinöse Adenokarzinome und Siegelringkarzinome (**Abb. 17**) sind per definitionem als G3 zu kategorisieren

Alternativ besteht die Möglichkeit der Einteilung in low grade (gut oder mäßig differenzierte Adenokarzinome) und in high grade (gering oder teilweise undifferenzierte Adenokarzinome).

Ein Adenokarzinom, das neben einer Low-grade- auch eine High-Grade-Komponente aufweist ist als high grade zu klassifizieren, ohne Berücksichtigung quantitativer Verhältnisse. Dabei sind umschriebene Veränderungen direkt an/in der Invasionsfront nicht zu berücksichtigen.

In der WHO Klassifikation von 2000 (22) wird als Alternative ein Grading allein anhand der drüsigen Differenzierung vorgeschlagen.

- | | | |
|----|-----------|----------------------------------------|
| G1 | > 95 % | Drüsenstrukturen innerhalb des Tumors |
| G2 | 50 - 95 % | Drüsenstrukturen innerhalb des Tumors |
| G3 | 5-50 % | Drüsenstrukturen innerhalb des Tumors |
| G4 | < 5 % | Drüsenstrukturen innerhalb des Tumors. |

Im historischen Rückblick gesehen unterlag das Grading maligner Tumoren deutlichen Entwicklungen/Schwankungen, immer mit dem Ziel, eine Vereinfachung des Grading-Systems und eine höhere Reproduzierbarkeit desselben zu erreichen.

Wie wichtig eine Vereinheitlichung und Vereinfachung des Grading ist, zeigt die von Thomas und Dixon 1983 (65) nachgewiesene beträchtliche Intra- und Interobserver-Variabilität. Die Intraobserver-Übereinstimmung als auch die Interobserver-Übereinstimmung bezüglich des Grading bei auf dem Gebiet der Gastroenterologie erfahrenen Histopathologen liegt bei ca. 80%, währenddessen die Interobserver-

Übereinstimmung bei nicht erfahrenen Pathologen, die ohne vorherige Absprache das in der eigenen Praxis angewandte Grading verwenden, bei 50-74% liegt.

Das vorliegende Material ist nach den Kriterien der WHO kategorisiert und entspricht damit dem auch von Morson verwendeten Gradierungsschema.

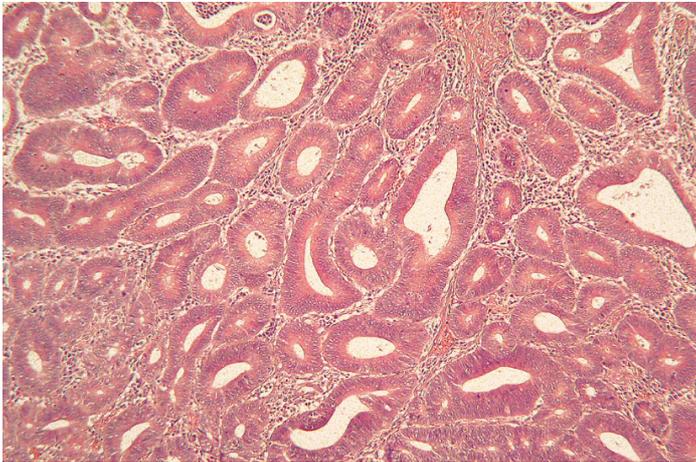


Abb. 14a Gut differenziertes Adenokarzinom (G1/low grade)

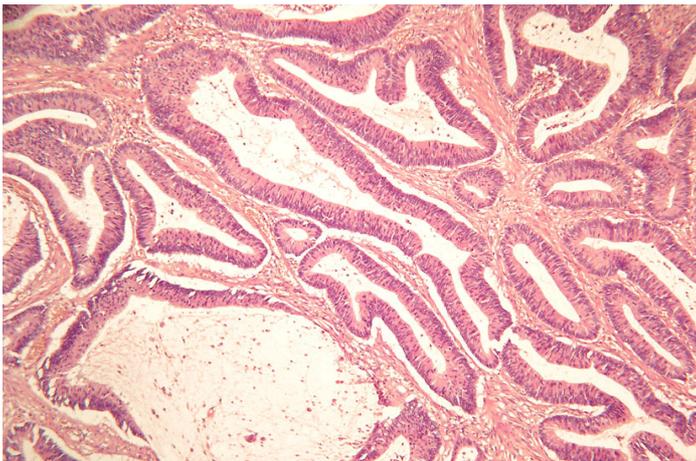


Abb. 14b Gut differenziertes Adenokarzinom (G1/low grade)

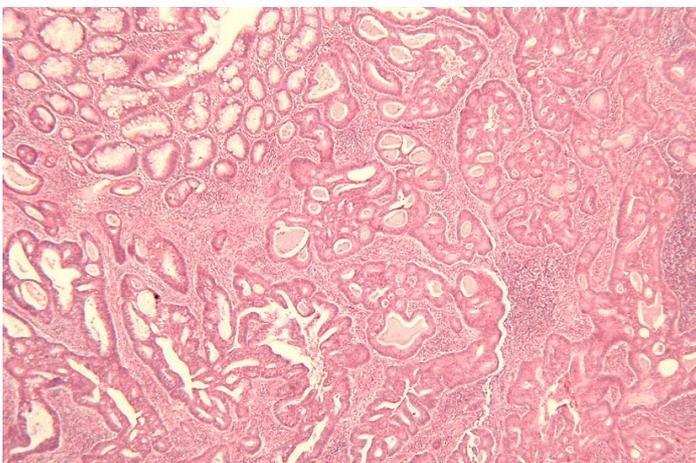


Abb. 15a Mäßig differenziertes Adenokarzinom (G2/low grade)

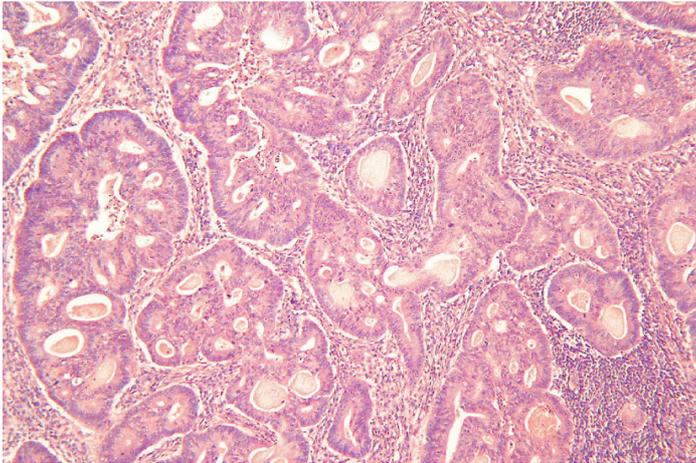


Abb. 15b Mäßig differenziertes Adenokarzinom (G2/low grade)

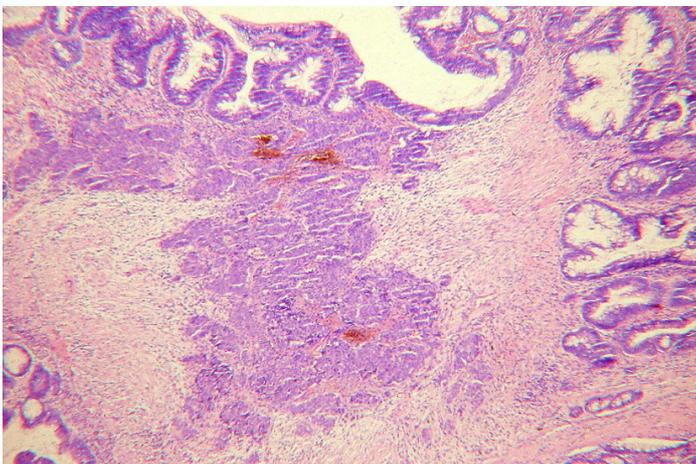


Abb. 16a Gering differenziertes Adenokarzinom (G3/high grade): Umschriebener gering differenzierter Karzinomanteil

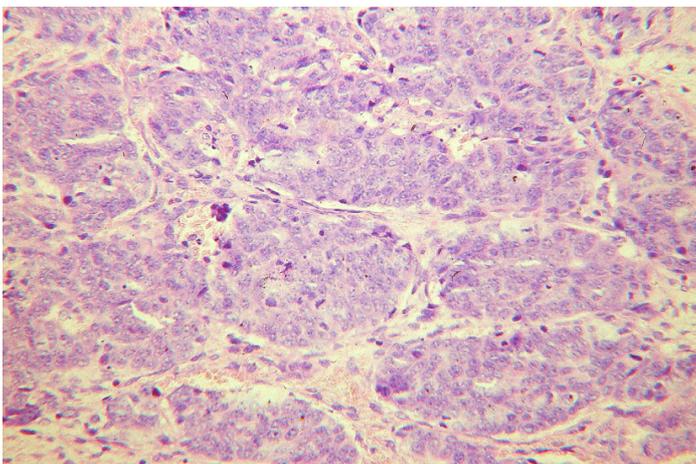


Abb. 16b Gering differenziertes Adenokarzinom (G3/high grade): Detailbild aus 16a

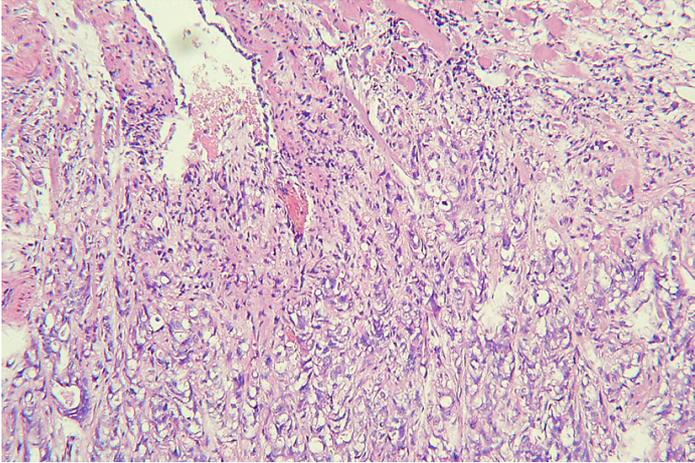


Abb. 17 Gering differenziertes Adenokarzinom (G3/ high grade) vom Siegelringzellentyp

Trotz aller Festlegungen gibt es naturgemäß Grenzfälle. Der Terminus eines mäßig bis wenig differenzierten Carcinoms (also G2-3) ist letztlich eine Verlegenheitsdiagnose. Es gibt Fälle, in denen in überwiegend drüsig differenzierten Karzinomen solide Areale lediglich in oder in unmittelbarer Nähe der Invasionsfront zu finden sind, oder in denen trotz Ausbildung drüsiger Strukturen die Polymorphie und die Mitosenrate exzessiv hoch sind, so dass eine Gruppierung als low grade nicht mehr und eine Gruppierung als high grade noch nicht gerechtfertigt ist. Diese Fälle werden von uns im Befundbericht als G2-3 bezeichnet und letztlich der High-risk-Gruppe zugeordnet (**Abb. 18 a/b**).

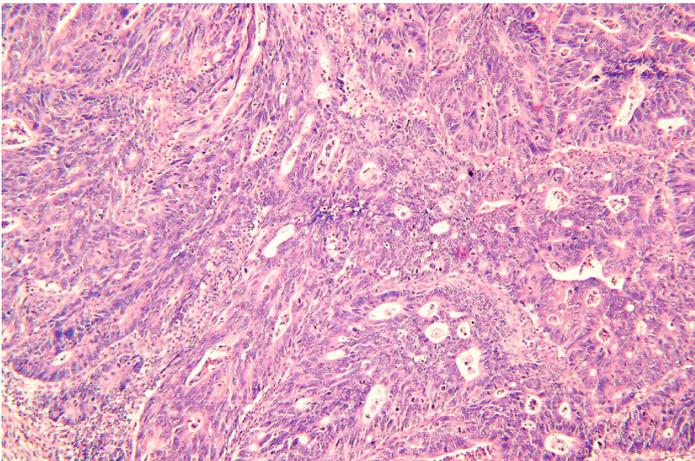


Abb. 18a Gering differenziertes Adenokarzinom mit drüsig - cribriformen Wachstumsmuster bei gleichzeitig ausgeprägter Zell- und Kernpolymorphie

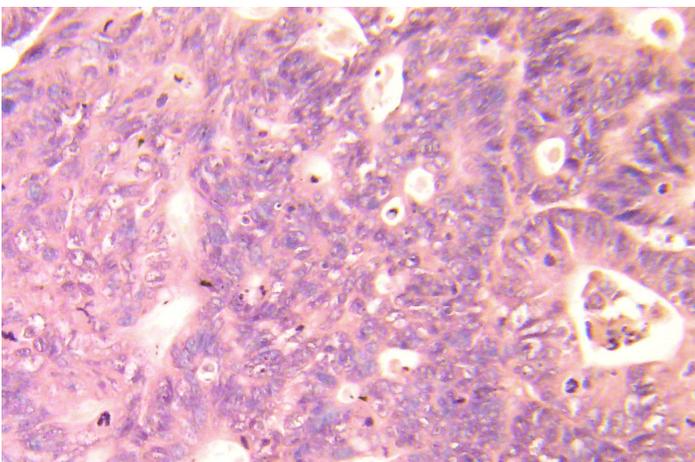


Abb. 18b Gering differenziertes Adenokarzinom mit drüsig - cribriformen Wachstumsmuster bei gleichzeitig ausgeprägter Zell- und Kernpolymorphie

6.2.3.2. Lymphgefäßinvasion

Eine Lymphgefäßinvasion (L1) ist definiert als unzweifelhafter Tumoreinbruch in ein Lymphgefäß. Ein Lymphgefäß ist ein von Endothel ausgekleideter präformierter Hohlraum, eine muskuläre Wandschicht ist nicht nachzuweisen. Typischerweise finden sich keine roten Blutzellen im Lumen (**Abb. 19 a/b, 20a/b**).

Ein Tumoreinbruch in ein Lymphgefäß kann in 2 Formen vorliegen:

- Tumorthromb-/embolus
Nachweis eines mehr/weniger wandadhärenten Zellkomplexes mit Tumorzellnachweis
- Einzelzellen oder kleine „clusters“ von Tumorzellen innerhalb des Gefäßlumens ohne Wandadhärenz.

Neben L0 (kein Nachweis einer Lymphgefäßinvasion) und L1 kennt das TNM-System LX, definiert als Lymphgefäßinvasion, die nicht beurteilt werden kann. Darunter sind auch die Fälle zu subsummieren, die bezüglich einer Lymphgefäßinvasion als „indefinite“ klassifiziert werden, d.h. bei denen eine fragliche aber nicht eindeutige Lymphgefäßinvasion vorliegt.

Von LX ist immer dann zu sprechen, wenn der Eindruck besteht, dass ein präformierter Hohlraum, das heißt ein Gefäß vorliegt, auch wenn eine Endothelschicht nicht zu beweisen (**Abb. 21 a/b**).

Vor allem die Abgrenzung zu Artefakten, das heißt zu artefiziellen Spaltbildungen innerhalb des Gewebes, ist mitunter schwierig bis unmöglich. Durch Fixierung des Polypen in 4%-iger Formalinlösung sowie durch die weitere Bearbeitung mit Entwässerung kommt es zu Schrumpfungsprozessen mit bis zu 10% Volumenverlust des Gewebes. Dadurch kann es zu Rissbildungen vor allem an Übergangsstrukturen wie Bindegewebe zu Epithelverbänden kommen. Tumorzellkomplexe liegen dann in sekundär entstandenen Hohlräumen (**Abb. 22 a/b**). Zudem können gelegentlich Fibroblasten eine Endothelschicht vortäuschen. Die Lokalisation und die Beziehung zum Tumor können mitunter in der Abgrenzung von Artefakt zu echter Lymphgefäßinvasion hilfreich sein. Eine Lymphangiosis carcinomatosa lässt sich mitunter auch entfernt vom Haupttumor in den ableitenden Lymphgefäßen finden, während fixierungsbedingte artefizielle Spaltbildungen nur innerhalb oder im Randbereich des Tumors vorkommen.

Für die Therapieplanung ist die LX-Problematik von entscheidender Bedeutung. LX wie auch L1 werden als Risikofaktoren für eine bereits eingetretene lymphogene Metastasierung gewertet, eine LX-Situation führt demnach zu einer Einschätzung als High-risk-Fall und damit zur Empfehlung einer sekundären Operation.

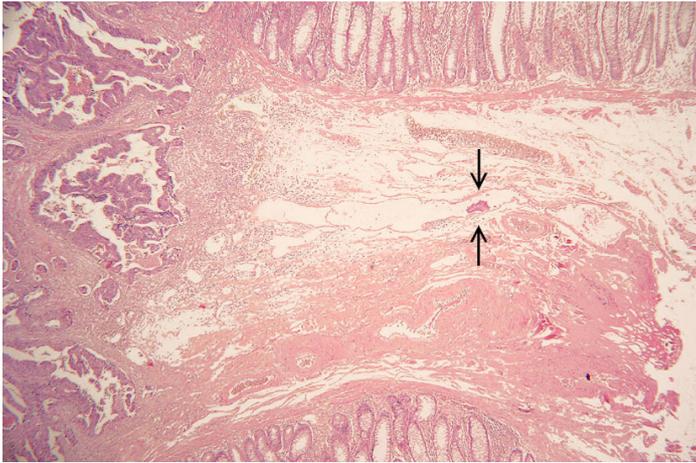


Abb. 19a
Lymphgefäßinvasion
(L1) in einem der
Invasionsfront vorgelagerten
Lymphgefäß.
Übersichtsbild

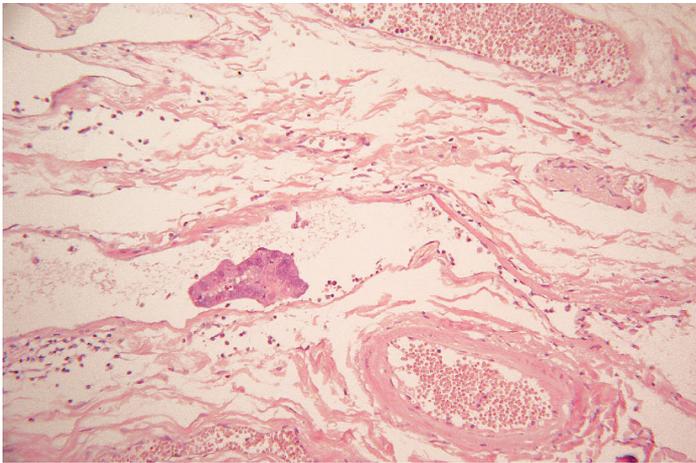


Abb. 19b
Lymphgefäßinvasion
(L1) in einem der
Invasionsfront vorgelagerten
Lymphgefäß.
Detailbild aus Abb. 19a

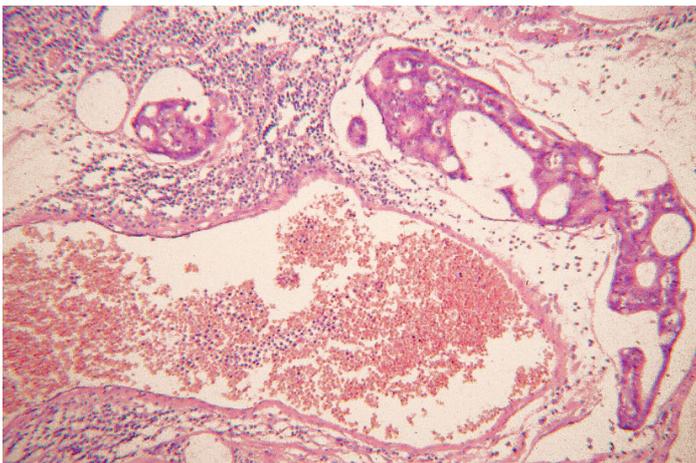


Abb. 20a
Lymphgefäßinvasion (L1):
Von Endothel ausgekleidete
dünnwandige Gefäße ohne
Nachweis einer muskulären
Wand. Beachte tumorfreie
venöse Gefäße in der direkten
Nachbarschaft.

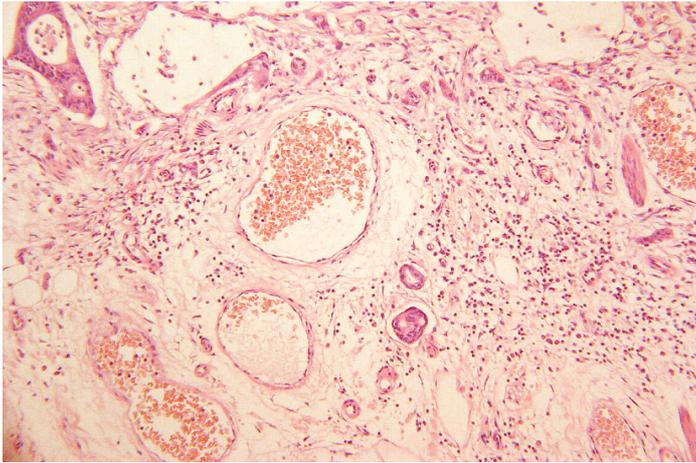


Abb. 20b

Lymphgefäßinvasion (L1):
 Von Endothel ausgekleidete
 dünnwandige Gefäße ohne
 Nachweis einer muskulären
 Wand. Beachte tumorfreie
 venöse Gefäße in der direkten
 Nachbarschaft.

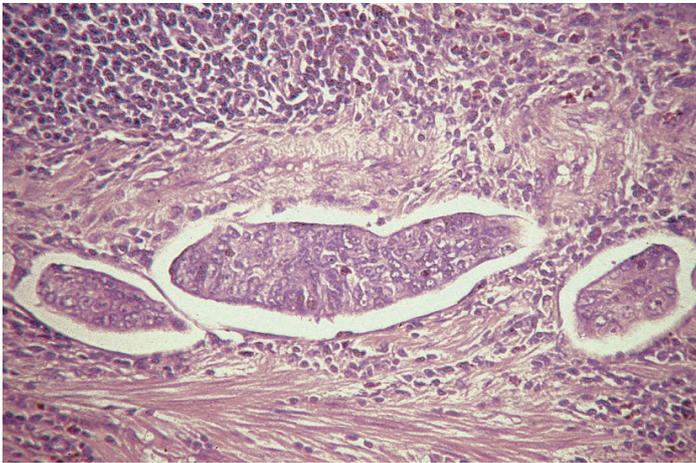


Abb. 21a Nicht eindeutige
 Lymphgefäßinvasion (LX):
 Hohlrumbildung nach Art
 eines Gefäßes ohne eindeutig
 erkennbare endotheliale
 Auskleidung, wahrscheinlich
 L1.

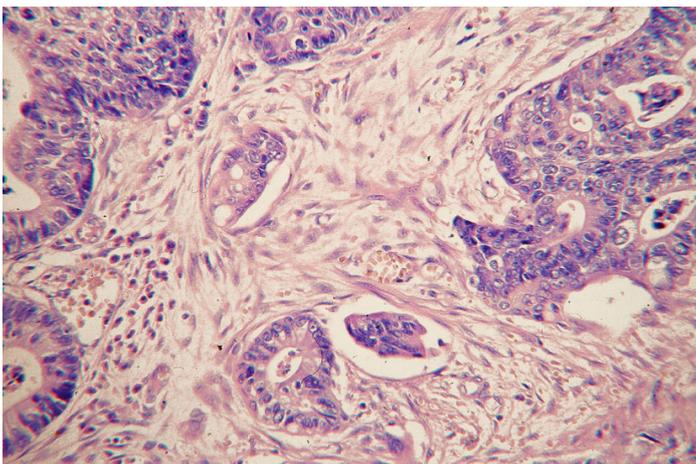


Abb. 21b Nicht eindeutige
 Lymphgefäßinvasion (LX):
 Hohlrumbildung nach Art
 eines Gefäßes ohne eindeutig
 erkennbare endotheliale
 Auskleidung, wahrscheinlich
 nicht L1, beachte Läsion
 liegt innerhalb des invasiven
 Karzinoms

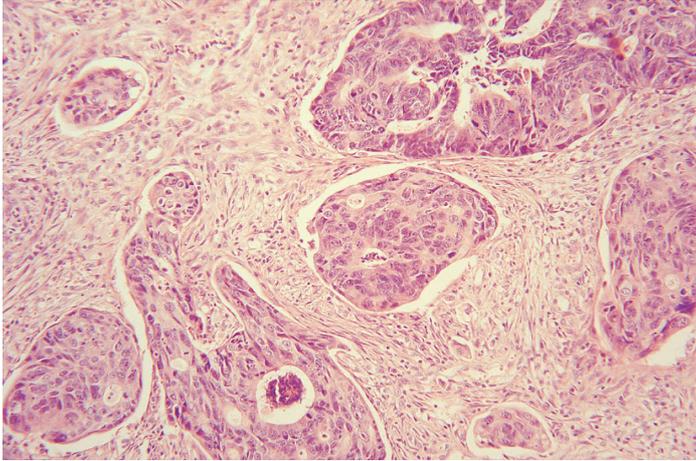


Abb. 22a Artefakt:
Spaltbildungen um solide
Tumorverbände innerhalb des
invasiven Karzinoms .

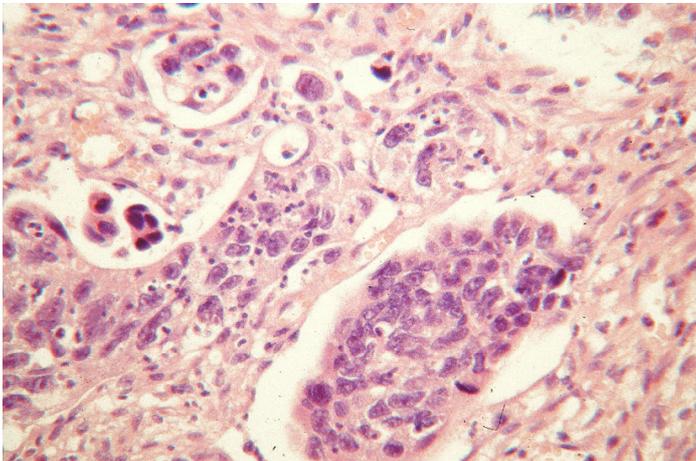


Abb. 22b Artefakt:
Spaltbildungen um solide
Tumorverbände innerhalb des
invasiven Karzinoms .

Allgemeine Richtlinien, die ein Auffinden einer Lymphangiosis carcinomatosa gewährleisten, gibt es nicht. Kontrovers diskutiert wird die Methode und insbesondere der technische Aufwand, der zu betreiben ist, um auch in der Routinediagnostik und nicht nur unter Studienbedingungen, eine verlässliche Aussage zur L-situation zu ermöglichen. Erfahrungsgemäß (8,10,19) genügt die Aufarbeitung der Paraffinblöcke in 3 Levels, eine Unmenge an Serienschnitten ist in der Routine nicht zu bewältigen. Der Einsatz von immunhistochemischen Techniken ist in der Regel nicht erforderlich, zumal bei nochmaligem Anschneiden des Paraffinblockes oftmals das entsprechende Areal nicht mehr nachzuweisen ist.

6.2.3.3. Venöse Blutgefäßinvasion

Eine Invasion in ein venöses Blutgefäß (V1) ist definiert als unzweifelhafter Tumoreinbruch in ein venöses Gefäß. Ein Blutgefäß ist ein von Endothel ausgekleideter präformierter Hohlraum mit nachweisbarer muskulärer Wandschicht. Typischerweise finden sich roten Blutzellen im Lumen (**Abb. 23a/b**).

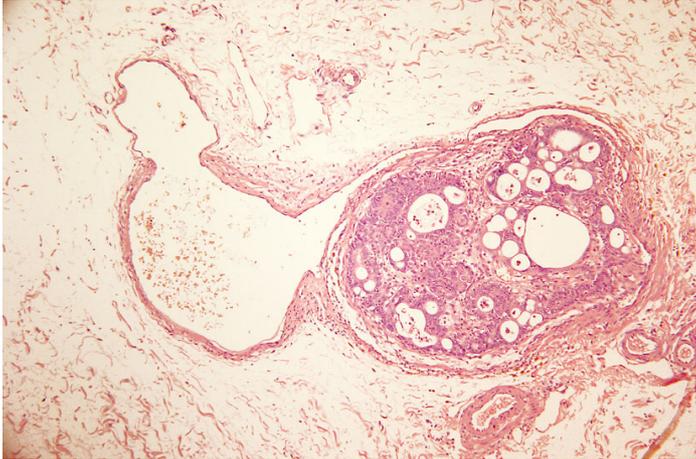


Abb. 23a Blutgefäßinvasion (V1): Beachte die nachweisbare endotheliale Auskleidung und die muskulären Wandstrukturen.

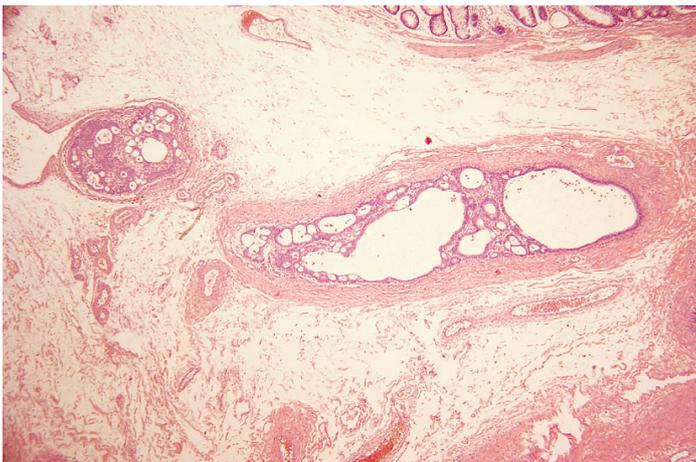


Abb. 23b Blutgefäßinvasion (V1): Beachte die nachweisbare endotheliale Auskleidung und die muskulären Wandstrukturen.

6.2.3.4. Beurteilung der Abtragungsränder am Polypektomiepräparat

Grundlage der Beurteilung der Abtragungsränder an einem Polypektomiepräparat ist die Sicherstellung der kompletten Polypenabtragung durch den Endoskopiker, makroskopisch erkennbarer Tumorrest darf nicht vorliegen.

Eine sogenannte lokale „R1“-Situation liegt vor, wenn feingeweblich Anteile des Karzinoms direkt im Abtragungsrand (transsection point) nachzuweisen sind (Abb. 24a/b).

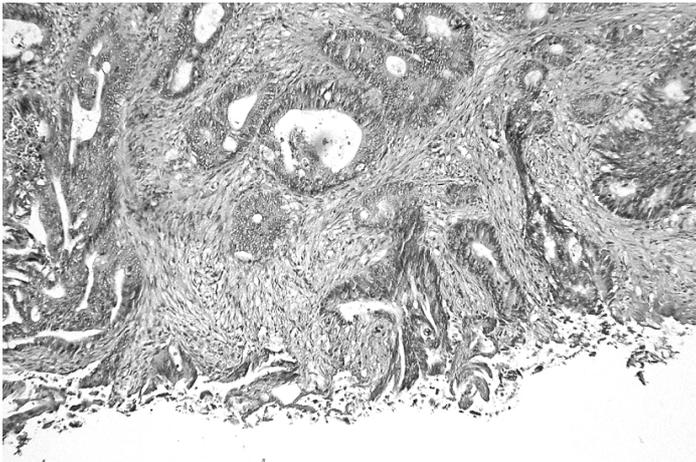


Abb. 24a Beurteilung des Abtragungsrandes am Polypektomiepräparat. Beachte Karzinominfiltrate direkt im Abtragungsrand (R1)

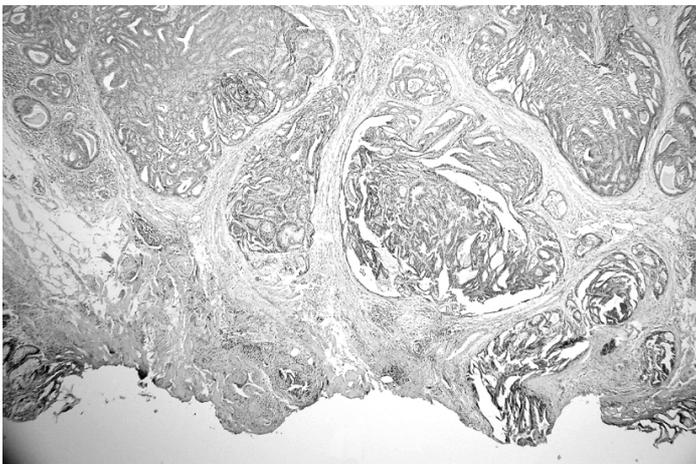


Abb. 24b Beurteilung des Abtragungsrandes am Polypektomiepräparat. Beachte Karzinominfiltrate direkt im Abtragungsrand (R1)

Eine lokale „R0“-Situation liegt sicher vor, wenn zwischen Abtragungsrand und Karzinomproliferation feingeweblich ein tumorfreier Gewebesaum vorhanden ist, der keine Diathermie-bedingten Gewebeveränderungen aufweist (Abb. 25a/b, 26a/b). Die zu fordernde Breite dieses tumorfreien Gewebesausms ist Gegenstand der Diskussion.

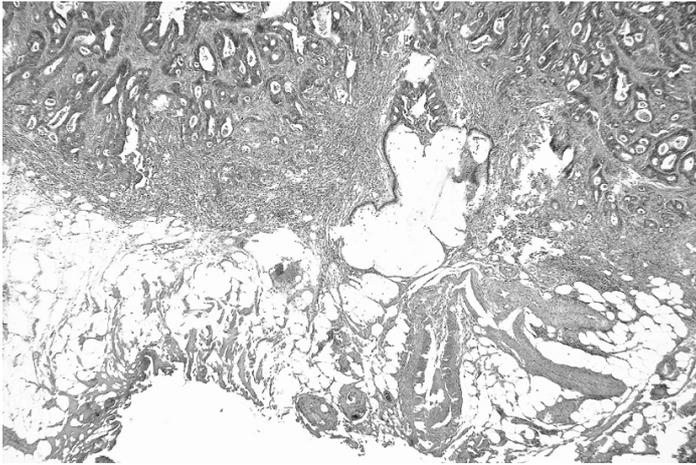


Abb. 25a Beurteilung des Abtragungsrandes am Polypektomiepräparat. Tumorfreie Schorfzone und tumorfreier Submukosasaum (R0). Abstand >1 mm

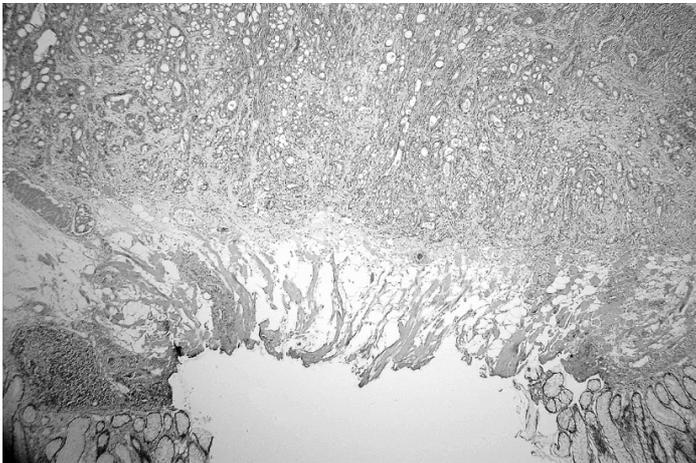


Abb. 25b Beurteilung des Abtragungsrandes am Polypektomiepräparat. Tumorfreie Schorfzone und tumorfreier Submukosasaum (R0). Abstand >1 mm

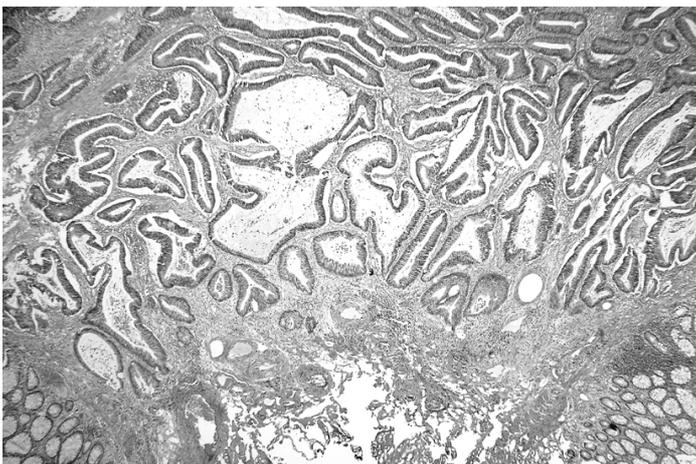


Abb. 26a Beurteilung des Abtragungsrandes am Polypektomiepräparat. Tumorfreie Schorfzone und tumorfreier Submukosasaum (R0). Abstand <1 mm

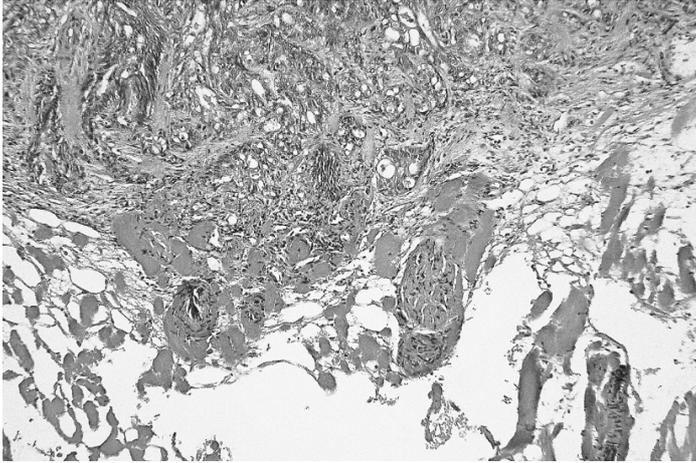


Abb. 26b Beurteilung des Abtragungsrandes am Polypektomiepräparat. Tumorfreie Schorfzone und tumorfreier Submukosasaum (R0). Abstand <1 mm

Sobald sich Anteile des invasiven Karzinoms innerhalb der Diathermie bedingten Veränderungen im Abtragungsbereich (Schorfzone) nachweisen lassen, wenn gleich auch nicht direkt im Abtragungsrand, ist die Abtragung im Gesunden nicht mehr sicherzustellen. Die feingewebliche Beurteilung ist durch die vorliegenden Verkochungsartefakte erheblich eingeschränkt. Solche Befunde werden als RX klassifiziert (**Abb. 27a/b, 28**).

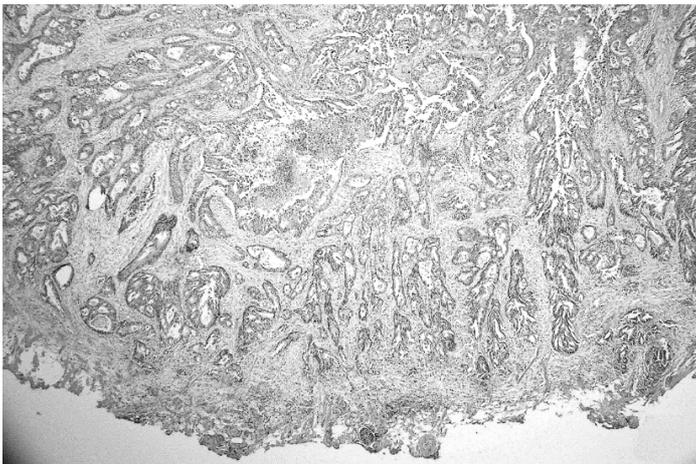


Abb. 27a Beurteilung des Abtragungsrandes am Polypektomiepräparat. Beachte Karzinominfiltrate innerhalb der Schorfzone, aber nicht direkt in im Abtragungsrand (RX)

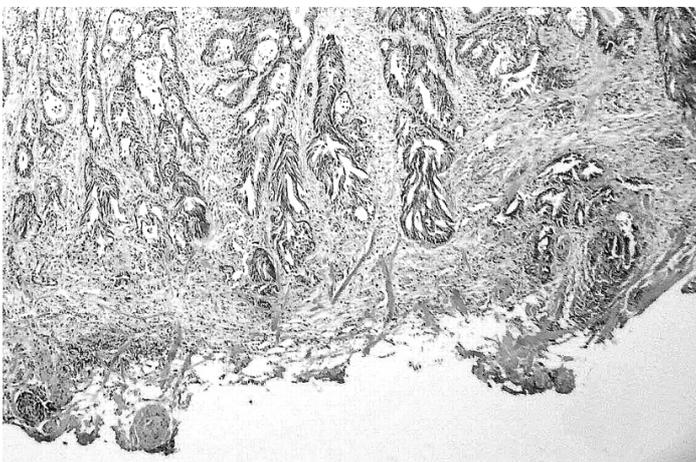


Abb. 27b Detail aus 27a

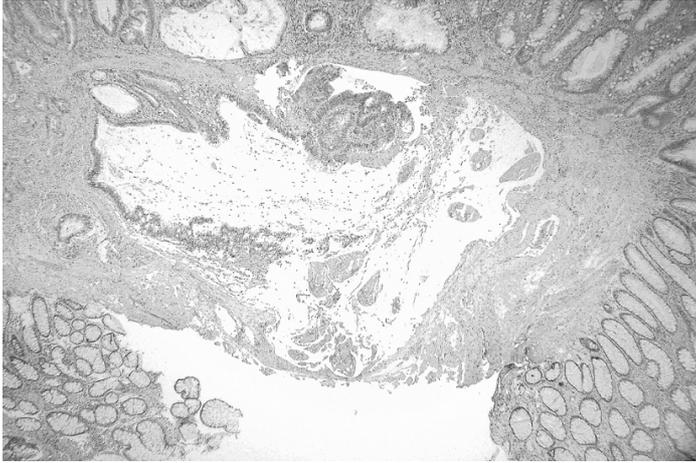


Abb. 28 Beurteilung des Abtragungsrandes am Polypektomiepräparat. Beachte Karzinominfiltrate innerhalb der Schorfzone, aber nicht direkt im Abtragungsrand (RX)

7. Ergebnisse und Auswertung

7.1. Gesamtkollektiv

Im Zeitraum von 1974-2001 wurden 490 endoskopisch entfernte kolorektale pT1-Karzinome von 472 Patienten im mittleren Alter von 64,6 Jahren im Institut für Pathologie des Krankenhaus München Neuperlach untersucht.

311 Patienten mit 322 pT1-Karzinomen wurden allein lokal durch endoskopische Polypektomie (EPE) therapiert, 161 Patienten mit 168 pT1-Karzinomen unterzogen sich in einem zweiten Schritt einer sekundären Darmresektion.

In der Folge wird mit der Absolutzahl der pT1-Karzinome gearbeitet, da jedes Karzinom für sich ein Ereignis darstellt.

Langzeit-Follow-up-Daten konnten für 448 Fälle (pT1-Karzinome) erhoben werden. Das entspricht einer Datenvollständigkeit von 91.4%. Die Follow-up-Dauer beträgt zwischen 1-279 Monaten (**Abb. 29**). Die mittlere Follow-up-Dauer beträgt 80.7 Monate.

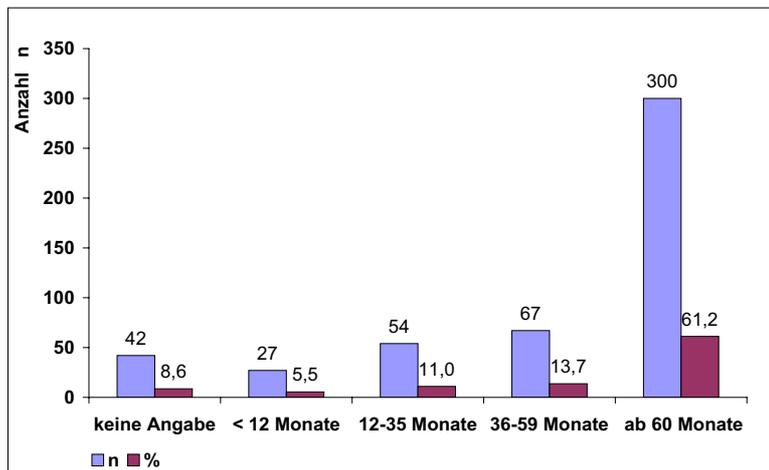


Abb. 29 Follow-up-Dauer (n=490)

Die Verteilung der pT1-Karzinome bezüglich der Lokalisation im Kolorektum und die Polypengröße sind in Abbildung 30 bzw. Abbildung 31 dargestellt.

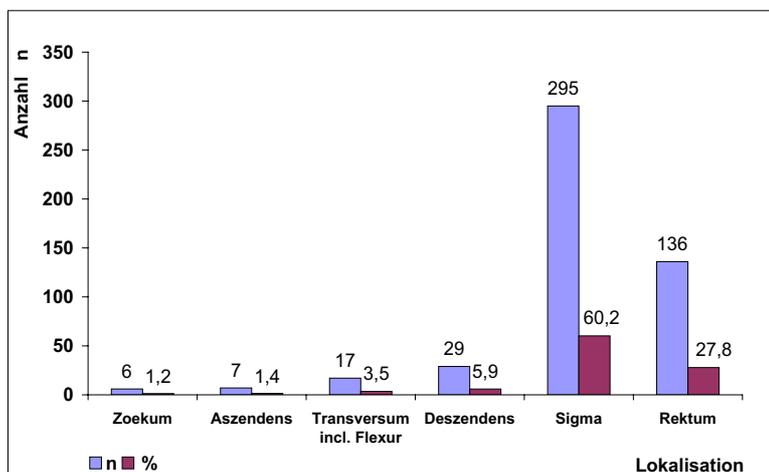


Abb. 30 Lokalisation der pT1-Karzinome (n=490) im Kolorektum

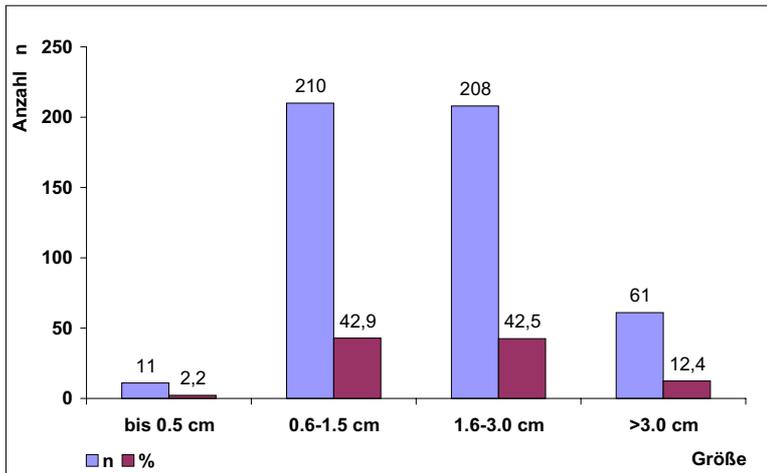


Abb. 31 Polypengröße der pT1-Karzinome, (n=490)

Die Polypenabtragung erfolgte in 367 Fällen (74.9%) en bloc, das heißt in einem Stück, fragmentiert in 122 Fällen (24.9%). Die Gruppe der fragmentiert entnommenen pT1-Karzinome unterteilt sich weiter in:

29x fragmentiert in 2 Teile, 11x fragmentiert in 3 Teile, 82x fragmentiert in mehr als 3 Teile.

Beurteilung der Abtragungsränder am Polypektomiepräparat (R-status):

In 358 Fällen wurde das pT1-Karzinom im Gesunden (R0-Status), in 90 Fällen nicht sicher im Gesunden (RX-Status) und in 42 Fällen nicht im Gesunden abgetragen (R1-Status) (**Abb. 32**).

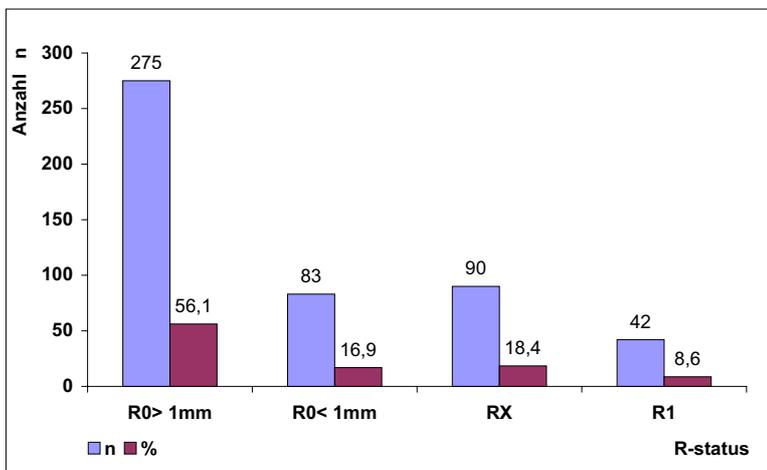


Abb. 32 Beurteilung der Ränder (R-Status), (n=490), R0 im Gesunden abgetragen, RX nicht sicher im Gesunden abgetragen, R1 nicht im Gesunden abgetragen

Differenzierungsgrad:

440 von 490 pT1-Karzinome waren gut oder mäßig differenziert (G1/2), entsprachen also low grade (89.8%), 50 von 490 pT1-Karzinome waren gering differenziert (G3), entsprachen also high grade (10.2%).

Lymphgefäßinvasion:

Ein Tumoreinbruch in ein Lymphgefäß (L1) ließ sich in 35 Fällen (7.1%) zweifelsfrei nachweisen, ein fraglicher aber nicht sicher belegbarer Tumoreinbruch in ein Lymphgefäß, also eine LX-Situation, lag in 28 Fällen (5.7%) vor und in 427 Fällen (87.1%) ließ sich ein Tumoreinbruch in ein Lymphgefäß nicht nachweisen (L0).

Blutgefäßinvasion:

Ein Tumoreinbruch in ein venöses Blutgefäß (V1) ließ sich in 26 Fällen (5.3%) zweifelsfrei nachweisen, ein fraglicher aber nicht sicher belegbarer Tumoreinbruch, also eine VX-Situation, lag in 9 Fällen (1.8%) vor und in 455 Fällen (92.8%) ließ sich ein Tumoreinbruch in ein venöses Blutgefäß nicht nachweisen (V0).

Risikoklassifikation:

Sowohl ein geringer Differenzierungsgrad (G3/high grade) als auch ein Tumoreinbruch in ein Lymphgefäß (LX/L1) werden als Risikofaktoren für eine lymphogene Metastasierung definiert. Kombiniert man beide Risikofaktoren (G/L), ergeben sich in unserem Kollektiv folgende Risikogruppierungen (**Abb. 33**):

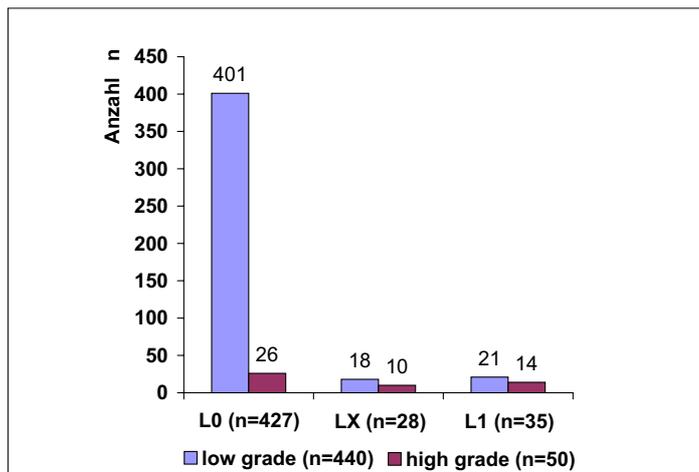


Abb. 33 Risikoprofil (low risk/high risk) bezüglich Lymphknotenmetastasen (n=490)

Ein niedriges Risiko (low risk) für eine bereits eingetretene lymphogene Metastasierung haben nur die Träger von 401 pT1-Karzinomen (81,8%), die als low grade (G1/2) und L0 klassifiziert sind. Die Träger von 89 pT1-Karzinomen (18,2%) weisen mindestens einen der beiden Risikofaktoren auf und sind daher bezüglich des Metastasenrisikos als high risk zu klassifizieren.

Die 50 Fälle, bei denen das pT1-Karzinom als high grade (G3) klassifiziert wurde, sind bereits aufgrund dieses Kriteriums - unabhängig vom L-status (26x G3/L0, 10x G3/LX, 14x G3/L1) als Risikofälle zu bewerten.

Bei insgesamt 39 Fällen mit einem low grade Karzinom begründet der Lymphgefäßeinbruch des Karzinoms (18x low grade/LX, 21x low grade/L1) ein erhöhtes Metastasenrisiko.

Daraus ergibt sich, dass für die Träger von 89 pT1-Karzinomen aufgrund der histologischen Risikofaktoren eine Indikation zur sekundären Resektion gegeben war.

Operationsindikation:

Das Studienprofil gibt vor, dass für eine alleinige endoskopische Therapie nur pT1-Karzinome in Frage kommen, die neben einem Low-risk-Profil bezüglich der lymphogenen Metastasierung auch, histologisch gesichert, lokal im Gesunden abgetragen wurden. Eine vollständige endoskopische Antragung des pT1-Karzinoms konnte in 358 Polypen histologisch belegt werden (low risk n=291, high risk n=67). Bei insgesamt 90 Polypen wurde die Abtragungssituation als RX (low risk n=79, high risk n=11), in weiteren 42 Fällen als R1 (low risk n=31, high risk n=11) bewertet. Auch für diese 90 Fälle ergab sich damit eine Indikation zur sekundären Resektion (OP-indikation somit für insgesamt 199 der 490 pT1-Karzinome (40.6%) (**Abb. 34**).

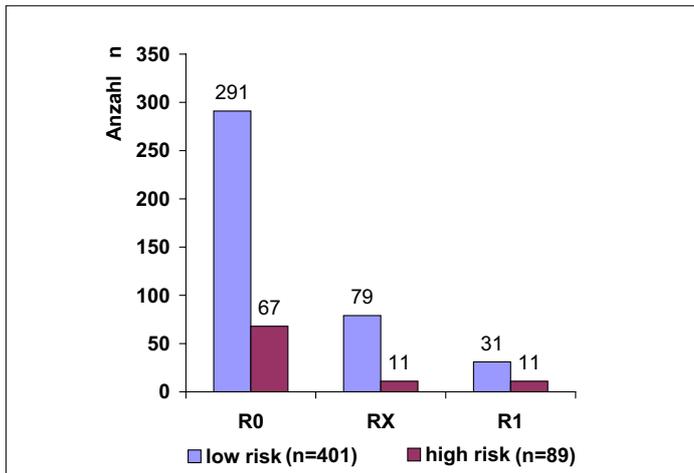


Abb. 34 Operationsindikation (high risk und/oder RX/R1, n=490)

In der klinischen Praxis wurden die aufgrund der histologischen Kriterien vorgegebenen OP-indikationen nicht konsequent umgesetzt/befolgt. Tatsächlich wurde einige Fälle mit Operationsindikation (High-risk-Fälle/R-status) aufgrund des Patientenwunsches oder aufgrund einer gleichzeitig bestehenden lebensbegrenzenden Zweiterkrankung nicht operiert, dafür andere Fälle ohne Operationsindikation (Low-risk-Fälle/R0-status) aufgrund des Patientenwunsches sekundär operiert. Somit ergibt sich folgende Verteilung der Low-risk- und High-risk-Fälle innerhalb der beiden Therapiegruppen (Tab. 13):

Tab. 13 Verteilung der pT1-Karzinome ohne/mit Operationsindikation innerhalb der 2 Kollektive (EPE n=322, EPE und sek. OP n=168) und in Bezug auf das Gesamtkollektiv (n=490)

	nur EPE n=322	%	% Gesamt	EPE und sek. OP n=168	%	% Gesamt
ohne OP-Indikation	248	77,0%	50,6%	43	25,6%	8,8%
mit OP-Indikation	74	23,0%	15,1%	125	74,4%	25,5%

Die Gruppe der nicht sekundär operierten pT1-Karzinome, d.h. die Gruppe der nur durch endoskopische Polypektomie therapierten Fälle, beinhaltet 248 Fälle ohne Operationsindikation (77%) und 74 Fälle mit Operationsindikation (23%), die Gruppe der sekundär operierten pT1-Karzinome hingegen beinhaltet 43 Fälle ohne Operationsindikation (25.6%) und 125 Fälle mit Operationsindikation (74.4%). Overall teilt sich das Gesamtkollektiv auf in 291 Fälle ohne Operationsindikation (59.4%) und 199 Fälle mit Operationsindikation (40.6%). Tatsächlich wurden 322 Fälle nur durch endoskopische Polypektomie therapiert (65.7%) und 168 Fälle sekundär operiert (34.3%).

7.2. Teilkollektiv der sekundär nachoperierten pT1-Karzinome

Im weiteren sind die Ergebnisse der Patienten mit pT1-Karzinomen dargestellt, die nach primärer endoskopischer Polypektomie in einem zweiten Schritt operiert wurden.

Die Verteilung der pT1-Karzinome in eine Low-risk-Gruppe und eine High-risk-Gruppe bezogen auf das Lymphknotenmetastasenrisiko spiegelt sich nicht vollständig in der Aufteilung der nicht operierten zu den operierten Patienten wieder. Patienten aus der High-risk-Gruppe wurden aus diversen Gründen (Alter, Multimorbidität, persönlicher Wunsch) nicht operiert, dagegen wurde eine Reihe von Patienten aus der Low-risk-Gruppe vor allem in der Anfangszeit des Erhebungszeitraumes auf persönlichen Wunsch des Patienten operiert.

Das Teilkollektiv der operierten Patienten umfasst 161 Patienten mit 168 pT1-Karzinomen. Bei 3 Patienten fanden sich synchron jeweils 2 pT1-Karzinome und bei 2 Patienten synchron jeweils 3 pT1-Karzinome. Jedes einzelne pT1-Karzinom wurde dabei zunächst mittels endoskopischer Polypektomie entfernt.

Alle Patienten wurden nach endoskopischer Polypektomie innerhalb von 8 Wochen sekundär reseziert.

17 pT1-Karzinome von 16 Patienten wurden im Institut für Pathologie konsiliarisch begutachtet, die Darmresektion erfolgte anschließend in der Chirurgischen Abteilung des Krankenhaus München Neuperlach, das OP-Präparat wurde feingeweblich im Institut für Pathologie begutachtet. In 2 Fällen wurde der Patient extern in einem anderen Münchener Krankenhaus operiert, Informationen über das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung liegen vor.

Unter den 161 sekundär operierten Patienten finden sich 74 Frauen (46%) und 87 Männer (54%).

Im folgenden wird wiederum mit der Anzahl der pT1-Karzinome und nicht mit der Patientenzahl gearbeitet, da jedes pT1-Karzinom ein Ereignis für sich mit individuellem Risiko für eine Tumorprogression darstellt.

Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der pT1-Karzinomdiagnose ist in Abb. 35 dargestellt.

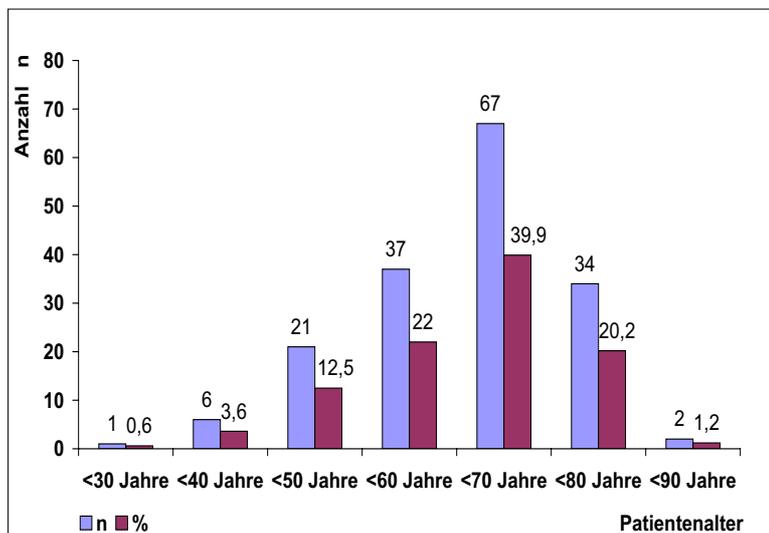


Abb. 35
Altersverteilung zum Zeitpunkt der pT1-Karzinomdiagnose (n=168)

Der jüngste Patient ist 27 Jahre, der älteste Patient ist 86 Jahre alt, das mittlere Alter beträgt 61,1 Jahre.

Die Lokalisationsverteilung der pT1-Karzinome mit sekundärer Operation im Kolorektum entspricht der Verteilung im Gesamtkollektiv: 3x Zoekum (1,8%), 4x Kolon ascendens (2,4%), 6x Kolon transversum einschließlich der beider Kolonflexuren (3,6%), 7x Kolon descendens (4,1%), 105x Sigma (62,5%) und 43x Rektum (25,6%).

Polypenkonfiguration:

100 x (58.3%) wurde der zuvor endoskopisch abgetragene Polyp bezüglich seiner Konfiguration als sessil und 68 x (40.5%) als gestielt klassifiziert.

Die Verteilung der Polypengröße sowie die Korrelation zur Polypenkonfiguration ist in Abb. 36 dargestellt.

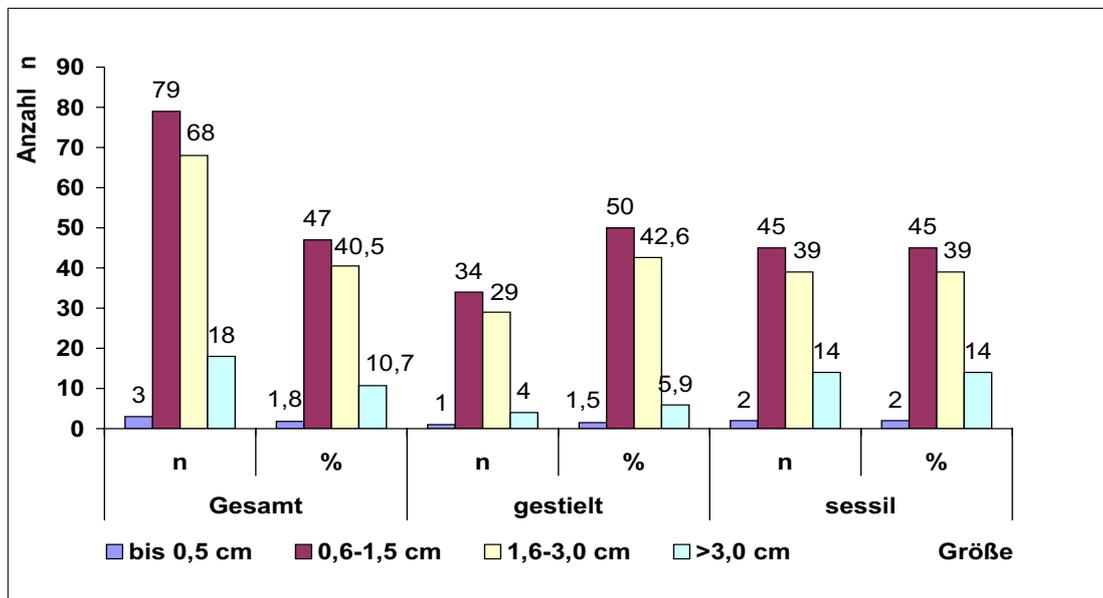


Abb. 36 Polypengröße, sowie Korrelation zur Polypenkonfiguration (n=168)

Polypenabtragung:

Die endoskopische Abtragung des Polypen erfolgte in einem Stück (en bloc) in 121 Fällen (72.0%), fragmentiert in 46 Fällen (27.4%), davon fragmentiert in 2 Teilen in 11 Fällen, fragmentiert in 3 Teilen in 5 Fällen und fragmentiert in mehr als 3 Teilen in 30 Fällen, in einem Fall fehlen entsprechende Angaben und die Rekonstruktion am histologischen Schnittpräparat gelingt nicht (0.6%).

Die Korrelation der Polypengröße mit der Polypenabtragung (en bloc/fragmentiert) ist in Abb. 37 dargestellt.

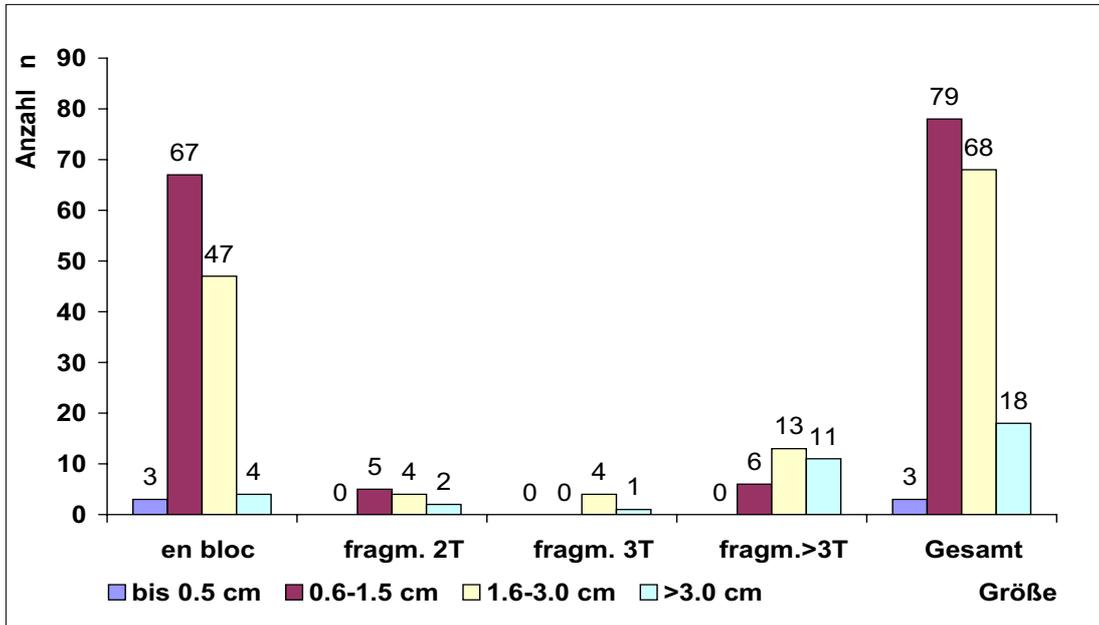


Abb. 37 Korrelation der Polypengröße zur Polypenabtragung (en bloc/fragmentiert) (n=168)

Beurteilung der Abtragungsränder am Polypektomiepräparat (R-status):

Das Karzinom konnte in 98 Fällen (58.3%) im Gesunden (R0) abgetragen werden, in 62 Fällen betrug der minimale Abstand zwischen Karzinom und Abtragungsrund dabei mehr als 1mm, in 36 Fällen weniger als 1mm. Lokal nicht sicher im Gesunden (RX) abgetragen wurde das Karzinom in 43 Fällen (25.6%) und lokal nicht im Gesunden (R1) in 27 Fällen (16.1%).

Die Korrelation der Polypenabtragung (en bloc/fragmentiert) mit dem Abtragungsstatus („R-Status“) ist in Abb. 38 dargestellt.

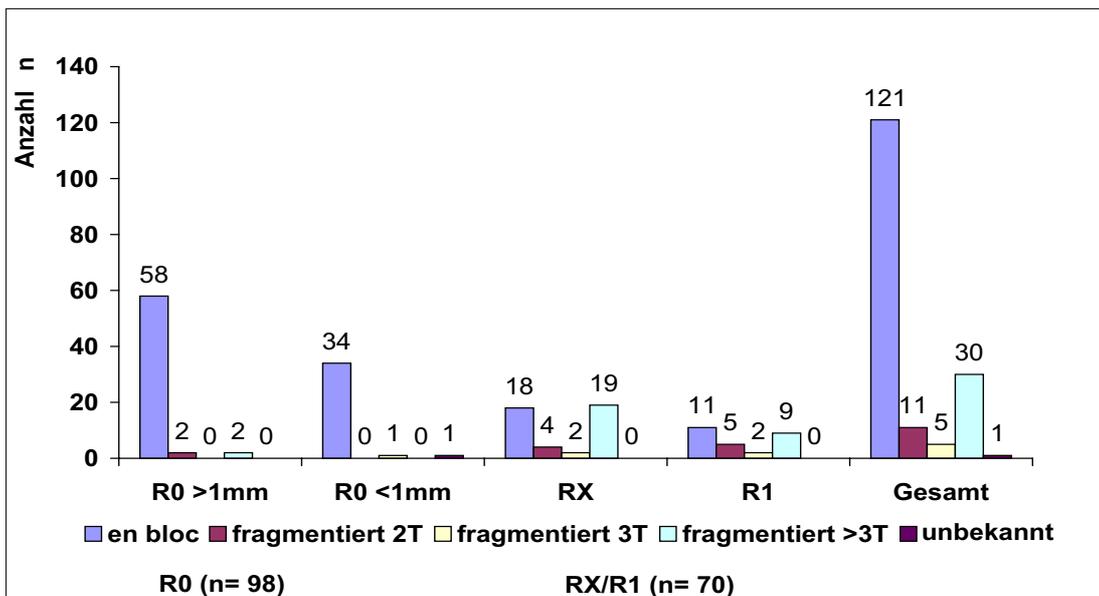


Abb. 38 Korrelation der Polypenabtragung (en bloc/fragmentiert) mit dem Abtragungsstatus („R-Status“) (n=168)

Differenzierungsgrad:

128 pT1-Karzinome waren gut oder mäßig differenziert (G1/2), entsprachen also low grade (76.2%), 40 waren zumindest teilweise gering differenziert (G3), entsprachen also high grade (23.8%).

Lymphgefäßinvasion:

Ein Tumoreinbruch in ein Lymphgefäß (L1) ließ sich in 30 Fällen (17.8%) zweifelsfrei nachweisen, ein fraglicher aber nicht sicher belegbarer Tumoreinbruch in ein Lymphgefäß, also eine LX-Situation, lag in 22 Fällen (19.1%) vor und in 116 Fällen (69.1%) ließ sich ein Tumoreinbruch in ein Lymphgefäß nicht nachweisen (L0).

Risikoklassifikation:

Sowohl ein geringer Differenzierungsgrad (G3/high grade) als auch ein Tumoreinbruch in ein Lymphgefäß (LX/L1) werden als Risikofaktoren für eine lymphogene Metastasierung, wie oben für das Gesamtkollektiv, definiert. Kombiniert man beide Risikofaktoren (G/L) so ergeben sich in unserem Kollektiv der sekundär operierten Fälle folgende Risikogruppierungen (**Abb. 39**):

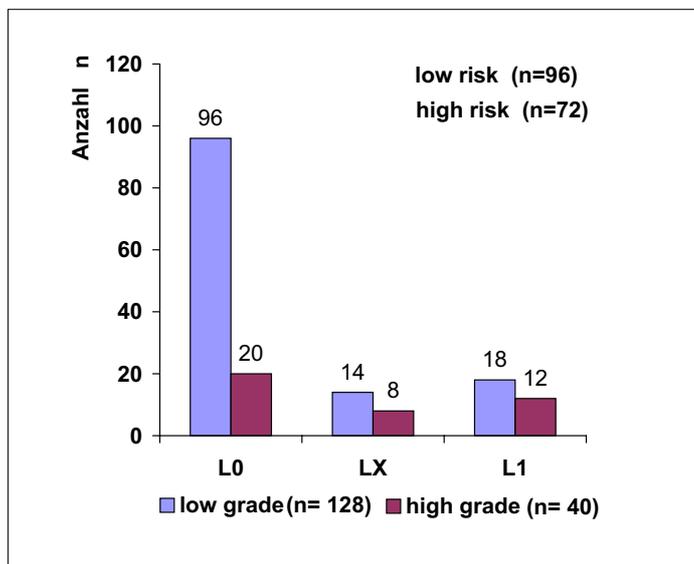


Abb. 39 Risikoprofil (low risk/high risk) bezüglich Lymphknotenmetastasen (n=168)

72 Fälle (42.9%) weisen eine High-risk-Situation bezüglich einer bereits eingetretenen Lymphknotenmetastasierung auf, 96 Fälle (57.1%) weisen diesbezüglich eine Low-risk-Situation auf. Die High-risk-Situation ergibt sich bei 32 low grade (G1/2) Fällen über einen nicht eindeutigen (LX) oder einen sicheren Nachweis einer Lymphgefäßinvasion (L1). Bei den übrigen 40 Fällen liegt ein geringer Differenzierungsgrad (G3/high grade) vor, von diesen zeigen 20 Fälle zusätzlich eine Kombination mit einer nicht eindeutigen (LX) oder sicher nachgewiesenen Lymphgefäßinvasion (L1).

Unter den 96 Low-risk-Fällen waren 33 Fälle (34.4%) lokal nicht sicher (RX) und 20 Fälle (20,8%) nicht im Gesunden (R1) entfernt. Die Operationsindikation ergab sich in diesen Fällen aus der Unsicherheit bezüglich der vollständigen Karzinomabtragung. 125 pT1-Karzinome (74.4%) zeigen somit Risikofaktoren in Hinblick auf eine lymphogene Metastasierung oder auf lokal verbliebenen Resttumor und weisen nach unserer Definition eine Indikation zur sekundären Operation nach endoskopischer Polypektomie auf.

Blutgefäßinvasion:

Ein Tumoreinbruch in ein venöses Blutgefäß (V1) ließ sich in 17 Fällen (10.1%) zweifelsfrei nachweisen, ein fraglicher aber nicht sicher belegbarer Tumoreinbruch, also eine VX-Situation, lag in 6 Fällen (3.6%) vor und in 145 Fällen (86.3%) ließ sich ein Tumoreinbruch in ein venöses Blutgefäß nicht nachweisen.

Resektatbefunde:

Lymphknotenmetastasen im Resektat ließen sich in 17 Fällen nachweisen.

Das Risikoprofil der pT1-Karzinome mit Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist in Tab. 14 wiedergegeben.

Tab. 14 Profil von 17 Fällen mit nachweisbaren Lymphknotenmetastasen im Resektat, Befunde im Polypektomiepräparat

Fall-Nr.	Lokalisation	Konfiguration	Abtragung	R-status	Grading	L-status	V-status
1	Asc	sessil	fr>3T	R0>1	low	L1	V0
2	Sig	sessil	en bloc	R0<1	low	L1	V0
3	Sig	sessil	fr>3T	R1	low	L1	VX
4	Sig	gestielt	en bloc	R0>1	high	LX	V0
5	Rec	gestielt	en bloc	R0>1	low	L1	V0
6	Sig	gestielt	en bloc	R0>1	high	L1	V1
7	Rec	gestielt	en bloc	R0<1	high	L1	V1
8	Rec	sessil	en bloc	R0<1	low	L0	VX
9	Sig	gestielt	en bloc	RX	low	L1	V0
10	Sig	gestielt	en bloc	R0>1	high	L0	V0
11	Sig	gestielt	en bloc	R0>1	high	L1	V0
12	Rec	sessil	o.A.	R0<1	high	L1	V0
13	Rec	sessil	en bloc	R0>1	high	L1	V0
14	Sig	gestielt	en bloc	R0>1	high	L1	VX
15	Sig	sessil	en bloc	R0<1	high	LX	V0
16	Rec	sessil	en bloc	R0>1	high	L1	V0
17	Rec	gestielt	en bloc	RX	low	L1	V0

Die pT1-Karzinome mit Lymphknotenmetastasen waren entsprechend der allgemeinen Häufigkeitsverteilung überwiegend im Sigma und Rektum lokalisiert. Die endoskopisch abgetragenen Polypen waren etwa zu gleichen Teilen gestielt oder sessil (9 versus 8 Fälle). Die Mehrzahl der Polypen konnte endoskopisch en

bloc vollständig abgetragen werden (n= 14), in 2 Fällen war die endoskopische Abtragung nur in Fragmenten gelungen, 1x gab es diesbezüglich keine Angabe. Die Abtragung wurde histologisch in 14 Fällen als R0 (sicher im Gesunden abgetragen) bewertet, 2x war die Abtragung von en bloc abgetragenen Polypen nach dem histologischen Befund nicht sicher im Gesunden erfolgt (RX), in einem Fall eines fragmentiert abgetragenen Polypens war die Abtragung histologisch unvollständig (R1). Der Differenzierungsgrad des pT1-Karzinoms im Polypen war in 10 Fällen als high grade (G3), in 7 Fällen als low grade (G1/2) klassifiziert worden. Bei 13 Fällen hatte im Polypen eine Lymphangiosis carcinomatosa bestanden (L1), in 2 weiteren Fällen waren eine fragliche Lymphgefäßeinbrüche nachweisbar (LX). Die Lymphgefäßeinbrüche wurden in 9 Fällen in einem high grade (G3) Karzinom (7x G3/L1) und 2x G3/LX) und in 6 Fällen in einem low grade (G1/2) Karzinom gefunden. Bei einem Fall eines high grade Karzinoms mit Lymphknotenmetastasen im Resektat (Fall 10) ließen sich im Polypen Lymphgefäßeinbrüche nicht nachweisen (G3/L0). In einem weiteren Fall (Fall 8) waren Lymphknotenmetastasen im Resektat nachweisbar, obwohl das pT1-Karzinom im Polypen nur als low grade (G1/2) klassifiziert war und Lymphgefäßeinbrüche nicht nachweisbar waren. Als fraglicher Risikofaktor fanden sich lediglich fragliche Venengefäßeinbrüche (VX). Fragliche Blutgefäßeinbrüche fanden sich auch in einem weiteren High-risk-Fall (Fall 14 high grade/ L1/VX).

16 von 17 Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Resektat hatten demzufolge entsprechende Risikobefunde im Polypektomiepräparat (high grade und/oder LX/L1), 10 Fälle wurden über den geringen Differenzierungsgrad (high grade) ohne oder in Kombination mit einer Lymphgefäßinvasion (LX/L1) erfasst, 7 Fälle waren gut oder mäßig differenziert (low grade), davon wurden 6 Fälle mit Lymphknotenmetastasen über eine eindeutig belegbare Lymphgefäßinvasion (L1) erfasst. Fall Nr. 8 zeigt unserer Einschätzung nach feingeweblich keine Anhaltspunkte, die eine vorliegende Lymphknotenmetastasierung erklären könnten. Letztendlich stellt der Fall 8 einen „Versager“ des Systems zur Erkennung der biologischen Aggressivität eines pT1-Karzinoms dar.

In dem, der endoskopischen Polypektomie nachfolgenden, Darmresektat ließ sich die Polypektomiestelle unzweifelhaft in 165 Fällen nachweisen, in 3 Fällen war die EPE stelle nicht mehr eindeutig zu identifizieren.

Lokal verbliebener Resttumor (Adenom/Karzinom) im Darmresektat fand sich in insgesamt 25 Fällen. 19x handelte es sich dabei um einen Karzinomrest, wobei 7x ausschließlich intravasal gelegene Karzinomanteile vorlagen. Tabelle 15 zeigt eine Übersicht über die 19 Fälle, bei denen nach endoskopischer Polypektomie Karzinomreste (außer Lymphknotenmetastasen) im Darmresektat nachweisbar waren.

Tab. 15 Profil von 19 Fällen mit im Darmresektat nachweisbarem Karzinomrest nach vorausgegangener endoskopischer Polypektomie

Fall-Nr.	Größe	Konfiguration	Abtragung	R-status am Polyp	Grading/L-status	Karzinomrest im Resektat
1	>3,0	sessil	fragm. >3T	R0 >1 mm	low grade L1	submukös
2	>3,0	sessil	en bloc	R0 >1 mm	high grade L1	intravasal
3	1,6-3,0	sessil	en bloc	R1	low grade L0	submukös
4	0,6-1,5	sessil	en bloc	R1	low grade L0	submukös
5	1,6-3,0	sessil	en bloc	R1	low grade L0	submukös
6	1,6-3,0	gestielt	en bloc	R0 >1 mm	high grade L1	intravasal
7	0,6-1,5	sessil	fragm. >3T	R1	low grade L1	submukös
8	1,6-3,0	sessil	en bloc	R0 <1 mm	high grade L0	submukös
9	>3,0	gestielt	en bloc	R0 >1 mm	low grade L1	intravasal
10	0,6-1,5	sessil	fragm. >3T	R1	low grade L0	submukös
11	1,6-3,0	gestielt	en bloc	R1	low grade LX	intravasal
12	1,6-3,0	gestielt	fragm. >3T	R1	low grade LX	submukös
13	0,6-1,5	sessil	en bloc	R0 <1 mm	high grade LX	intravasal
14	1,6-3,0	sessil	en bloc	R0 >1 mm	high grade LX	intravasal
15	1,6-3,0	gestielt	en bloc	RX	low grade L1	submukös
16	1,6-3,0	sessil	fragm. >3T	RX	low grade L0	submukös
17	>3,0	sessil	fragm. >3T	R1	high grade L0	submukös
18	0,6-1,5	sessil	en bloc	R0 <1 mm	low grade LX	intravasal
19	>3,0	sessil	fragm. >3T	RX	low grade L0	submukös

Die Tabelle 15 zeigt auf, dass es sich bei den Fällen mit histologisch im Resektat nachweisbarem Resttumor um Polypen variabler Größe (von 0.6 cm bis >3.0cm) gehandelt hat, dass diese Polypen nur in 5 Fällen als gestielt und in 14 Fällen als sessil beschrieben waren und dass die Polypektomie in 12 Fällen en bloc und in 6 Fällen fragmentiert erfolgt war.

In 11 Fällen war die Polypektomie histologisch als unvollständig (3x RX, 8x R1) erkannt worden, dagegen war in 8 Fällen der Abtragungsrand am Polypektomiepräparat als tumorfrei (R0) bewertet worden. Bei 2 Fällen (Fall 1 und 8) waren trotz vermeintlich vollständiger Polypenabtragung - mit histologisch karzinomfreien Abtragungsrandern (R0) - im Resektat innerhalb des Polypektomieulkus Karzinomreste nachweisbar: Beide Fälle wurden wegen einer High-risk-Konstellation operiert (Fall 1: low grade/L1 und Fall 8: high grade/L0), d.h. unabhängig von der Beurteilung der Abtragungsrandern

lag bereits eine Operationsindikation vor. Retrospektiv muss man einräumen, dass bei dem in mehreren Teilen abgetragenen Polypen (Fall 1) der Versuch, die R-situation an den Fragmenten zu rekonstruieren, zu einer Fehlinterpretation geführt hat. Bei dem 2. Fall (Fall 8) ließ sich auch retrospektiv keine Erklärung für die „falsche“ R0-bewertung am Polypektomiepräparat finden.

13 der 19 Fälle mit Karzinomrest im Resektat sind von uns am Polypektomiepräparat als High-risk-Fälle eingeschätzt worden und wiesen daher unabhängig vom R-status bereits eine Operationsindikation auf (2x high grade/L0, 1x high grade/LX, 3x high grade/L1, 3x low grade/LX, 4x low grade/L1). Somit zeigten 11 dieser 13 Fälle eine fragliche (LX) oder eindeutige Lymphgefäßinvasion (L1). Darunter finden sich auch alle 7 Fälle, in denen im Resektat ein Karzinomrest lediglich intravasal nachzuweisen war. 6 der 19 Fälle mit Karzinomrest im Resektat sind von uns am Polypektomiepräparat als Low-risk-Fälle (low grade/L0) eingeschätzt worden, allerdings konnte eine Abtragung im Gesunden (R0) histologisch nicht belegt werden, so dass sich für diese Fälle die Operationsindikation über den R-status am Polypektomiepräparat ergab.

Daraus ergibt sich: In 98 von 168 Fällen zunächst endoskopisch behandelter und sekundär operierter pT1-Karzinomen wurde von uns am Polypektomiepräparat eine Abtragung des Karzinoms im Gesunden histologisch diagnostiziert, in zwei Fällen erwies sich diese Einschätzung als unzutreffend (2.0%), wobei in einem Fall die Polypenabtragung fragmentiert in mehr als 3 Teilen erfolgt war, was zu einer Fehlinterpretation des R-status geführt hatte.

Zum Zeitpunkt der Operation wurden keine Fernmetastasen nachgewiesen.

Follow-up

Langzeit-Follow-up-Daten (Abb. 40) konnten in 154 Fällen erhoben werden. Das entspricht einer Datenvollständigkeit von 91.7%. Die Follow-up-Dauer beträgt zwischen 1 (30-Tage-Letalität) bis 239 Monaten, in 79.2% beträgt die Follow-up-Dauer 36 bzw. mehr Monate. Die mittlere Follow-up-Dauer beträgt 81,6 Monate.

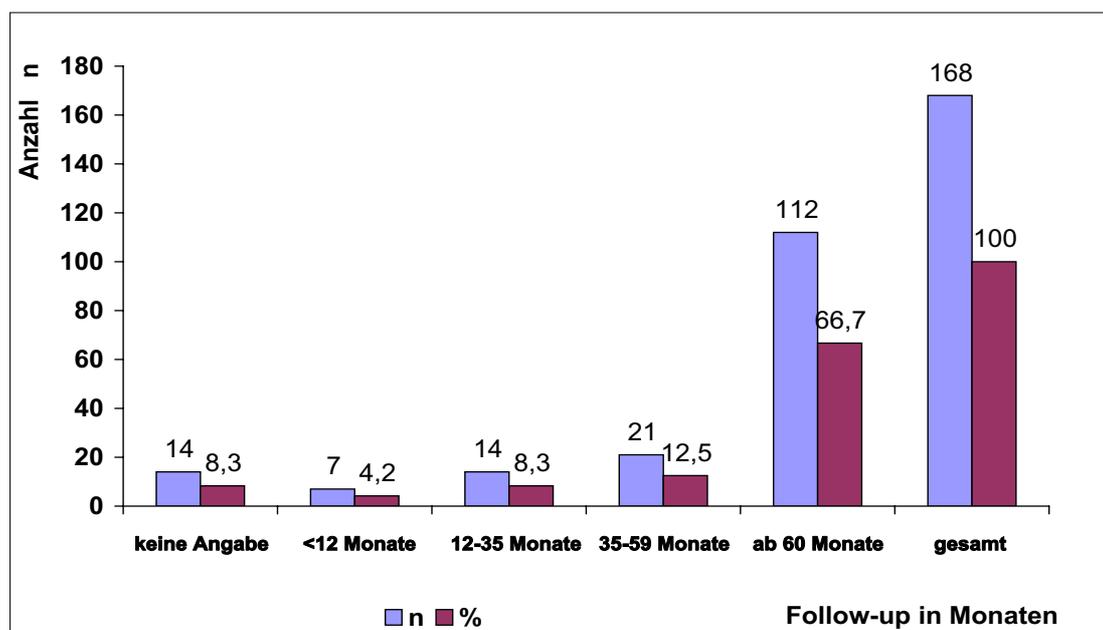


Abb. 40 Follow-up-Dauer der nach Polypektomie sekundär operierten pT1-Karzinome (n=168)

Ergebnisse des Langzeit – Follow-up

In einem Fall fand sich 12 Monate nach sekundärer Darmresektion ein submuköses Anastomosenrezidiv, dieses wurde endoskopisch bioptisch entfernt, 6 Monate später zeigte sich an gleicher Stelle wiederholt ein submuköses Rezidiv, die Patientin hatte zu diesem Zeitpunkt Metastasen in der Leber und verstarb nach Hemihepatektomie postoperativ. Die anschließende Obduktion erbrachte keine weitere Tumormanifestation.

Eine hämatogene Fernmetastasierung ließ sich in 5 Fällen innerhalb eines Zeitraumes zwischen 12 Monaten und 144 Monaten nach der chirurgischen Resektion nachweisen (**Tab. 16**). 4 mal traten Lebermetastasen auf, in einem Fall zusätzlich Lungen- und Hirnmetastasen. In dem 5. Fall trat eine solitäre Lungenmetastase auf. Die Langzeitergebnisse dieser 5 Patienten sind wie folgt: Der Patient mit der solitären Lungenmetastase wurde reseziert, verstarb aber postoperativ. Von 4 Patienten mit Lebermetastasen verstarben 3 Patienten tumorbedingt, darunter ein Patient unmittelbar postoperativ. Ein Patient (Fall 1) konnte erfolgreich reseziert werden, der Patient ist nach jetzt 72 Monaten weiterhin gesund.

Tab. 16 Hämatogene Fernmetastasierung bei pT1-Karzinomen mit sek. Darmresektion (n=168)

Fall	Metastasen-Lokalisation	Zeitraum in Monaten	Histologische Befunde am Polypen- und Resektatpräparat	Follow up
1	Leber	36	low grade / LX / V1 / pN0,	post OP unauffällig
2	Leber	12	high grade / L1 / V0 / pN2	post OP verstorben
3	Leber	144	low grade / L0 / V0 / pN0	verstorben keine OP
4	Leber, Lunge, Hirn	65	low grade / L1 / V0 / pN2	verstorben keine OP
5	Lunge	35	low grade / LX / V0 / pN0	post OP verstorben

Neben den oben aufgeführten 4 verstorbenen Patienten mit Nachweis einer Fernmetastasierung verstarb ein weiterer Patient nach Angaben des zuletzt behandelnden Hausarztes tumorbedingt, wobei aber Angaben über die Art der Tumormanifestation nicht mehr zu eruieren waren.

Lediglich 2 der 168 operierten Patienten verstarben postoperativ innerhalb 30 Tage nach sekundärer Darmresektion (Letalität 1.2%) (**Tab. 17**).

Tab. 17 Patienten mit beobachteter Operationsletalität (30-Tage-Letalität)

Fall	Risikokonstellation	Todesursache
1	RX am Polyp / low grade / L0 / V0 R0 / pN0 im Resektat	Blutung, Leberzirrhose
2	R0 am Polyp / high grade / LX / V0 R0 / pN0 im Resektat	Anastomoseninsuffizienz Peritonitis

Bemerkenswert ist, dass bei dem einen Patienten (Fall 1) lediglich eine fragliche unvollständige Abtragung des pT1-Karzinoms, aber keine Risikoveränderungen für eine lymphogene Metastasierung vorgelegen hatte. Bei dem anderen Patienten (Fall 2) war ein high grade Karzinom mit fraglicher Lymphangiosis carcinomatosa die Indikation zur Resektion. In beiden Fällen konnten weder Karzinomreste im Polypektomieulkus noch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden, beide Patienten hatten also von der Operation nicht profitiert.

8. Diskussion

1969 stellten Wolff und Shinya die flexible Koloskopie als Möglichkeit einer verbesserten visuellen Betrachtung des Dickdarm, aber auch als Möglichkeit einer gezielten Biopsie aus dem gesamten Kolon vor. Seit 1971 ist die endoskopische Polypektomie, das heißt die Entfernung eines Darmpolypen mittels endoskopischer Schlingenabtragung etabliert.

Seitdem wird diskutiert, ob neben den Adenomen als benignen Vorstufen auch „frühe“ Dickdarmkarzinome im Stadium pT1 durch die alleinige lokale Abtragung hinreichend therapiert sind. Durch die Arbeitsgruppe um Morson, St. Marks Hospital, London, wurden die Grundlagen für die alleinige lokale Therapie der kolorektalen pT1-Karzinomen („policy of local excision“) (41) geschaffen.

Für die Langzeitprognose von pT1-Karzinomen sind grundsätzlich zwei Gesichtspunkte zu berücksichtigen: Zum einen muss sichergestellt sein, dass nach endoskopischer Polypektomie lokal kein Resttumor im Darm des Patienten verbleibt, der zu einer lokalen Tumorprogression führen könnte, zum anderen sollte ein Risiko für Lymphknotenmetastasen nicht bestehen. Die Therapiestrategie bei pT1-Karzinomen muss sensitiv genug sein, um möglichst alle pT1-Karzinome mit hohem Risiko für Lymphknotenmetastasen zu erkennen, aber auch spezifisch genug, um nur die kleine Gruppe pT1-Karzinome zu identifizieren, die aufgrund ihrer morphologischen Eigenschaften ein erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen besitzt.

Allen Patienten, bei denen die histologische Untersuchung des abgetragenen pT1-Karzinoms keine Risikokriterien für das Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen ergibt und für die sich durch die histologische Untersuchung die vollständige endoskopische Abtragung des pT1-Karzinoms belegen lässt, sollte wegen der nicht unbeträchtlichen Operationsrisiken die sekundäre Darmresektion erspart werden.

Risikofaktoren:

Differenzierungsgrad (Grading) und Lymphgefäßinvasion versus Risiko von Lymphknotenmetastasen

8.1, Differenzierungsgrad

Die Tumordifferenzierung (Grading) ist ein durchwegs akzeptiertes Kriterium, um bei pT1-Karzinomen die Risikosituation hinsichtlich des Lymphknotenmetastasenrisikos anzuzeigen.

pT1-Karzinome im Kolorektum sind überwiegend gut oder mäßig differenziert ((G1/2)/low grade). pT1-Karzinome mit geringem Differenzierungsgrad (G3/high grade) sind insgesamt selten.

Nach der Literatur (3,6,8,11,12,21) sind Lymphknotenmetastasen bei pT1-Karzinomen in circa 15% der Fälle nachzuweisen. Gering differenzierte (G3) pT1-Karzinome zeigten durchwegs ein hohes Risiko für eine Metastasierung in regionäre Lymphknoten, hingegen wies die durchwegs größere Gruppe der gut und mäßig differenzierten pT1-Karzinome (G1/2) Lymphknotenmetastasen im Resektat nur in Ausnahmefällen auf. Frühzeitig rückte somit die feingewebliche Beurteilung der pT1-Karzinome in den Mittelpunkt der Diskussion. Seither wird um die bestmögliche Unterteilung der pT1-Karzinome hinsichtlich des Risikos von Lymphknotenmetastasen wie auch hinsichtlich einer lokalen oder systemischen Tumorprogression gerungen.

In unserem Kollektiv finden sich unter 490 pT1-Karzinomen 50 Fälle mit einem geringen Differenzierungsgrad (G3/high grade), dies entspricht 10.2%. In 440 Fällen

(89.8%) wurde das pT1-Karzinom als low grade (G1/2) klassifiziert. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Datenlage der Literatur.

Von den 490 pT1-Karzinomen wurden bei insgesamt 168 Fällen eine sekundäre Darmresektion/Rektumexstirpation durchgeführt (34.3%).

Darunter fanden sich 128 Fälle mit Low-grade-Karzinomen (G1/2) und 40 Fälle mit High-grade-Karzinomen (G3) (76.2% versus 23.8% der resezierten Fälle). Bei den 128 Fällen mit einem Low-grade-Karzinom im endoskopisch abgetragenen Polypen wurden überraschenderweise in 7 Fällen Lymphknotenmetastasen im Resektat nachgewiesen (5.5%). Bei den 40 Fällen mit einem High-grade-Karzinom lag die Rate der Lymphknotenmetastasen mit 10 Fällen (25%) erwartungsgemäß deutlich höher, aber immerhin wiesen 75% der High-grade-pT1-Karzinome keine Lymphknotenmetastasen auf.

Hier stellt sich die Frage, ob sich mit Hilfe der Lymphangiosis carcinomatosa das Risiko von Lymphknotenmetastasen weiter einengen lässt.

8.2. Lymphgefäßinvasion

Die Bedeutung der Lymphgefäßinvasion (L1) als prognostisch relevantes Kriterium ist in der Literatur nicht einheitlich. Obwohl die Definition der Lymphgefäßinvasion einheitlich und klar geregelt ist, bereitet die Diagnose, wie oben bereits dargestellt, teilweise erhebliche Schwierigkeiten, insbesondere in der Abgrenzung zu einer Tumorinvasion kleiner venöser Blutgefäße (V1) und zu fixationsbedingten Spaltbildungen im Gewebe, also zu Artefakten. Die Diagnose einer Lymph- oder Blutgefäßinvasion erfordert große Sorgfalt und Erfahrung. Nach Literaturdaten (6,11,12) ist durchschnittlich in 15.6% (9.7-44%) eine Lymphgefäßinvasion bei pT1-Karzinomen nachzuweisen und durchschnittlich 38.8% (16.6-62.5%) der pT1-Karzinome mit Nachweis einer Lymphgefäßinvasion zeigen einen adverse outcome (definiert als Nachweis von Lymphknotenmetastasen im nachfolgendem Operationspräparat oder als Tumorrezidiv, lokal oder systemisch in Form von Metastasen).

Wie Hase (24) vertreten auch Brodsky und Kollegen (2) die Auffassung, dass die Blutgefäß- und Lymphgefäßinvasion wichtige prognostische Hilfsmittel sind, um die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen zu bestimmen. Bei 154 Patienten mit Rektumkarzinomen fanden sie unabhängig vom Differenzierungsgrad und von einer Gefäßinfiltration Lymphknotenmetastasen in 12% bei pT1-Karzinomen und in 22% bei pT2-Karzinomen. Betrachtet man dieses Kollektiv unter Berücksichtigung des Differenzierungsgrades und der Gefäßinvasion, finden sich unter den low grade/L0/V0 pT1-Karzinomen keine nodal positiven Fälle (0 von 15 Fällen), hingegen zeigen 3 von 9 low grade/L1/V1 pT1-Karzinomen (33%) Lymphknotenmetastasen im Resektat.

Auch Cooper (11) definiert die Lymphgefäßinvasion als Risikofaktor. In seinem Kollektiv von 140 Low-grade-pT1-Karzinomen findet sich in 17 Fällen eine L1-Situation (12.1%) und in 22 Fällen eine LX-Situation (15.7%). Im Follow up zeigt die L1-Gruppe in 17.6 % und die LX-Gruppe in 15.7% einen adverse outcome, definiert über das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen im Resektat und/oder Lokalrezidiv und/oder Fernmetastasen im Langzeitverlauf. Im Einzelnen zeigt der Autor, dass sowohl low grade (G1/2) pT1-Karzinome auch high grade (G3) pT1-Karzinome, wenn sie mit einer Lymphgefäßinvasion (LX/L1) kombiniert sind, jeweils signifikant häufiger einem adverse outcome zeigen. Aufgrund seiner Ergebnisse fordert Cooper, dass die LX-Gruppe (indefinite bezüglich einer Lymphgefäßinvasion) in ihrer Risikoabwägung der L1-Gruppe und damit der High-risk-Gruppe zuzuschlagen ist.

In den Veröffentlichungen aus St. Mark's Hospital, London, wird die Gefäßinvasion nicht berücksichtigt. In den Arbeiten von Morson (41,42) werden Aussagen zur

Lymphgefäß- oder Blutgefäßinfiltration nicht gemacht, wobei nicht ersichtlich ist, ob eine Gefäßinvasion nicht diagnostiziert wurde, oder ob das Kriterium nicht gesondert betrachtet und ausgewertet wurde. Noch 1987 empfahlen Williams und Kollegen (70), ebenfalls St. Mark's Hospital, London, einen zweifelhaften Gefäßeinbruch (LX/VX) zu vernachlässigen, aber bei einem eindeutig belegbaren Tumoreinbruch in Lymphgefäße oder in intramurale Venengefäße Patienten mit pT1-Karzinomen nach primärer endoskopischer Polypektomie sekundär zu operieren. Die intramurale V1-Situation wird dabei wie eine L1-Situation behandelt. Nach Meinung dieser Autorengruppe ist eine intramurale Venengefäßinvasion kein zuverlässiger Marker für die Vorhersage von hämatogenen Fernmetastasen (in erster Linie Lebermetastasen), vielmehr zeige die intramurale Venengefäßinvasion eine Korrelation zu einer Metastasierung in regionäre Lymphknoten. 1991 beginnt sich die Strategie in St. Mark's, London, zu ändern (71). Die Problematik der Diagnostik, insbesondere die mangelhafte Diskriminierungsmöglichkeit zwischen einer Lymphgefäßinvasion und einer Venengefäßinvasion rückt in den Vordergrund. Nach Williams besteht der hauptsächliche Effekt der Gefäßinvasion darin, einen Kanal für die lokale Invasion zu bilden. In einer Übersichtsarbeit von 2000 spielt bei Williams (72) die Gefäßinvasion (Lymphgefäß- und Venengefäßinvasion gleichermaßen) keine Rolle mehr. Aufgrund der hohen Interobserver-Variabilität und der insgesamt geringen Fallzahlen von low grade pT1-Karzinomen, die gleichzeitig eine LX- oder L1-Situation aufweisen, wird der Gefäßinvasion keine prognostisch relevante Bedeutung zugebilligt. Eine mögliche Gefäßinvasion wird nun prinzipiell vernachlässigt. Ein ähnliches Vorgehen hat Volk (68) bereits 1995 vorgeschlagen.

Hingegen wird in dem 2000 veröffentlichten Bericht der *American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference* (4) sogar als Ergänzung der TNM-Klassifikation vorgeschlagen, die T1 Kategorie der Kolon- und Rektumkarzinome zu unterteilen in T1a und T1b, je nach dem ob eine Gefäßinvasion vorliegt oder nicht. Eine Gefäßinvasion, also T1b, ist Indikation für eine onkologischen Nachresektion.

In unserem Kollektiv von 490 pT1-Karzinomen fanden wir in 35 Fällen (7.1%) eine Lymphgefäßinvasion (L1), in weiteren 28 Fällen (5.7%) war die Diagnose eines Lymphgefäßeinbruches fraglich (LX). Mit insgesamt 12.8% deckt sich die von uns beobachtete Häufigkeit einer Lymphgefäßinvasion mit der Datenlage der Literatur.

Von unserem Gesamtkollektiv von 490 primär endoskopisch abgetragenen pT1-Karzinomen wurden 168 Fälle sekundär operiert.

Mit den 168 Operationsfällen (LX/1 n= 52, L0 n=116) wurden 30 der 35 L1-Fälle (17.9% bezogen auf 168 operierte pT1-Karzinome) und 22 der 28 LX-Fälle (13.1% bezogen auf 168 operierte pT1-Karzinome) erfasst.

18 der L1-Fälle und 14 der LX-Fälle waren mit einem Low-grade-Karzinom (n=128; low grade/L1 14%, low grade/LX 10.9%), 12 der L1-Fälle und 8 der LX-Fälle waren mit einem High-grade-Karzinom (n=40; high grade/L1 30%, high grade/LX 20%) kombiniert. Von den 128 sekundär operierten Low-grade-Karzinomen wiesen demnach insgesamt 32 Fälle eine fragliche oder sichere Lymphgefäßinvasion (LX/L1) auf, entsprechend 25%. Von den High-grade-Karzinomen zeigten 20 von 40 eine LX/L1-situation, entsprechend 50%.

Lymphgefäßeinbrüche in High-grade-Karzinomen sind demnach erwartungsgemäß häufig, sie stellen aber auch bei Low-grade-Karzinomen keineswegs einen seltenen Befund dar.

In unserem Kollektiv der 168 sekundär operierten pT1-Karzinome wiesen 17 Fälle Lymphknotenmetastasen im Resektat (10.1%) auf.

Wie oben bereits dargelegt, wurden diese Metastasen in 7 von 128 Low-grade-Karzinomen (5.5%) und in 10 von 40 High-grade-Karzinomen (25%) nachgewiesen. Berücksichtigt man außer dem Differenzierungsgrad (Grading) auch den L-status, so zeigt sich, dass von den 7 Fällen eines Low-grade-Karzinoms mit Lymphknotenmetastasen im Resektat 6 Fälle eine Lymphangiosis carcinomatosa aufwiesen (low grade/L1). Nach unserer oben gegebenen Definition lag in diesen 6 Fällen eine High-risk-Situation vor und eine Operationsindikation war gegeben. Nur bei einem der Metastasenfälle in der Gruppe der Low-grade-Karzinome war keine Lymphgefäßinvasion nachweisbar, in diesem Fall lag aber eine fragliche Veneninvasion vor (VX).

Eine Korrelation der beiden Risikokriterien (Differenzierungsgrad und Lymphgefäßinvasion) ergibt für die High-grade(G3)-Gruppe (Tab. 18), dass das Risiko von Lymphknotenmetastasen in der High-grade-Gruppe wesentlich durch die L-situation bestimmt wird.

Tab. 18 Risikoprofil bei high grade pT1-Karzinomen mit Lymphknotenmetastasen

Differenzierungsgrad	L-status	Lymphknotenmetastasen	%
	20 x L0	1x	5
40 x high grade	12 x L1	7x	58
	8 x LX	2x	25

Für die High-grade/L1-Fälle lag die Metastasenhäufigkeit bei 58%, bei den High-grade/LX-Fällen entsprach sie mit 25% dem des unselektierten High-grade-Kollektivs, für die High-grade/L0-Fälle betrug sie dagegen nur 5%.

Nach diesen Untersuchungsergebnissen gelingt es über die beiden Risikokriterien, Differenzierungsgrad (Grading) und L-status, das Risiko für regionäre Lymphknotenmetastasen von Patienten mit pT1-Karzinomen des Kolons und des Rektums einzugrenzen.

16 der 17 Fälle von Lymphknotenmetastasen im Resektat wurden bei Patienten beobachtet, bei denen nach unseren Kriterien eine Risikokonstellation (high grade und/oder L1/LX) vorgelegen hat. Die Metastasenhäufigkeit lag in diesem Kollektiv an 72 Patienten (Abb. 39, Tab. 14) bei 22.2%.

In dem „Kontroll“-Kollektiv von 96 Low-risk-Fällen, die aus anderen Gründen operiert wurden, waren dagegen nur in einem Fall (1%) Lymphknotenmetastasen nachweisbar, bei Low-risk-Fällen ist demnach eine generelle Indikation zur sekundären Resektion nicht gegeben.

8.3. Blutgefäßinvasion

Gleichfalls wie die Lymphangiosis carcinomatosa wird auch die Hämangiosis carcinomatosa kontrovers diskutiert. Muller (47) diskutiert die Venengefäßinvasion als prädiktiven Faktor für einen adverse outcome. Die ganz überwiegende Mehrzahl der Autoren aber zeigt auf, dass der Venengefäßinvasion allein kein prognostischer Wert zukommt. Gerathy (19) berichtet über den Nachweis einer Hämangiosis carcinomatosa in 37% (30 von 80 Fällen). 77 Karzinome davon gehören der Low-risk-Gruppe an und trotz Nachweis einer Veneninvasion in 30 Fällen zeigen alle einen unauffälligen

5-Jahre- Langzeitverlauf. Nach Talbot (63,19), St. Mark's Hospital London, liegt in 52% der Rektumkarzinome eine Veneninvasion vor. Der intramurale, in der Regel submuköse, Venengefäßbefall verändert dabei die Prognose von Rektumkarzinomen im Stadium Dukes A, Dukes B und Dukes C (s. Anhang) nicht. Im Gegensatz dazu verschlechtert sich die Prognose bei Nachweis eines extramuralen Venenbefall. Die Schlußfolgerung der Autorengruppe lautet: "As would be expected, since the invading margin in malignant polyps is confined to the submucosa, venous invasion, whether in thin or thick wall veins, conferred no increased risk of recurrence in patients in the present series" (19, S.777).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt Riddell: "If venous invasion is present, tumor either has or has not metastasized to the liver. Subsequent resection of the bowel is clearly irrelevant in this situation unless the invasion of blood vessels is an indication that lymphatics may also be involved" (55, S.434).

In unserem Kollektiv der operierten pT1-Karzinomen findet sich eine Venengefäßinvasion (V1) in 17 Fällen (10.1%) und eine nicht eindeutige Venengefäßinvasion (VX) in 6 Fällen (3.6%). 6 dieser 23 Patienten hatten Lymphknotenmetastasen im Resektat, davon hatten aber 5 der Patienten ein sog. High-risk-pT1-Karzinom. In einem Fall handelte es sich um ein Low-risk-pT1-Karzinom mit Nachweis einer VX-Situation. Eine von uns definierte High-risk-Konstellation lag in diesem Fall also nicht vor. Folgt man den Ausführungen von Williams und Kollegen (70) über die mangelnde Unterscheidungsmöglichkeit zwischen einer Venengefäß- und einer Lymphgefäßinvasion, so könnte man bei unserem Fall diskutieren, dass die von uns diagnostizierte nicht eindeutige Venengefäßinvasion (VX) in Wirklichkeit eine Lymphgefäßinvasion (LX) darstellt. Allerdings zeigen unsere Ergebnisse, wie oben ausgeführt, dass auch eine alleinige LX-Situation bei ansonsten Low-risk-pT1-Karzinomen offenbar kein zuverlässiger prognostischer Marker für einen adverse outcome ist. Letztlich handelt es sich bei dem genannten Fall um ein pT1-Karzinom mit „günstiger“ Histologie, bei dem die beobachtete biologische Aggressivität zumindest kein feingewebliches Korrelat hat.

Eine hämatogene Fernmetastasierung wurde im Kollektiv der sekundär operierten pT1-Karzinomen in 5 Fällen beobachtet, 4x zeigten sich Lebermetastasen, einmal davon in Kombination mit Lungen- und Hirnmetastasen, ein weiterer Patient zeigte eine solitäre Lungenmetastase. Nur einer dieser Patienten wies eine V1-Situation auf, zusätzlich zu einer nicht sicheren Lymphgefäßinvasion (LX).

Wenngleich eine Hämangiosis carcinomatosa in unserem Kollektiv bei weitem nicht so häufig, wie in der Literatur beschrieben, diagnostiziert wurde, so kommen auch wir zu dem Ergebnis, dass der Tumoreinbruch in ein submuköses venöses Blutgefäß keinen signifikanten Einfluß auf die Langzeitprognose hat.

8.4. Exkurs: Neuere Risikofaktoren

In den letzten Jahren werden neben den klassischen Risikofaktoren wie Differenzierungsgrad und Lymphgefäßinvasion vor allem 2 „neue“ Faktoren in der Literatur als Indikatorveränderung für eine lymphogene Metastasierung bei pT1-Karzinomen diskutiert: die Tumorzelldissoziation an der Invasionsfront und der Grad der Submukosainvasion.

8.4.1. Tumorzelldissoziation an der Invasionsfront

Die Beurteilung der Invasionsfront gewinnt unter der Vorstellung, dass das biologische Verhalten eines Tumors vom Verhalten des Tumors an der Invasionsfront abhängig ist, zunehmend an Bedeutung.

Bereits 1977 stellte Ming (40) eine Klassifikation der Magenkarzinome vor, die sich

ganz auf die Begrenzung des Tumors zum umgebenden Gewebe stützt. Beim sog. „expansiven Typ“ ist der Tumor gut gegenüber der Umgebung begrenzt (sog. „pushing margin“), während beim sog. „infiltrativen Typ“ der Tumor unscharf in die Umgebung übergeht („infiltrating margin“). Jass (30) zeigte hingegen, dass das Wachstumsmuster (growth pattern) an der Invasionsfront speziell bei Dickdarmkarzinomen im Stadium pT1 und pT2 keinen Einfluss auf die 5-Jahresüberlebensraten hat.

Durch Hase (23) wurde 1993 die Diskussion um die Bedeutung der Invasionsfront wieder aufgenommen. Hase belebte den auf Imai (1954) zurückgehenden Begriff des „budding“. Synonym ist der Begriff der Tumorzelldissoziation zu gebrauchen, der auf Gabbert (17) zurückgeht. Tumorzelldissoziation bedeutet, dass in und unmittelbar an der Invasionsfront einzelne oder in kleinen Komplexen liegende undifferenzierte Tumorzellen nachzuweisen sind. Hase konnte zeigen, dass zwischen dem Grad der Tumorzelldissoziation an der Invasionsfront und dem Tumorstadium, dem Differenzierungsgrad, der Lymphgefäßinvasion, der Venengefäßinvasion, der perineuralen Tumordinfiltration und dem Lymphknotenstatus eine Korrelation besteht (Abb. 41, 42).

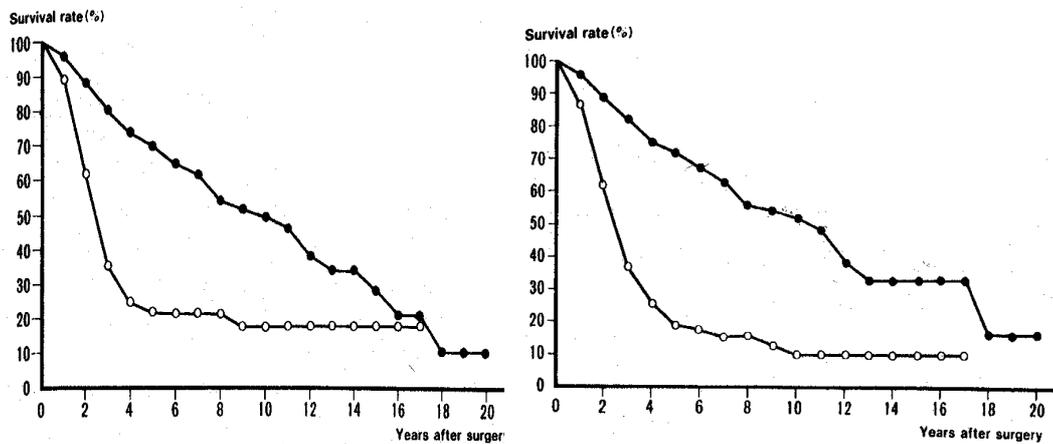


Abb. 41 (links) Einfluß des Tumor budding auf das Überleben von Patienten mit kolorektalen Karzinomen ohne Nachweis einer Lymphgefäßinvasion (23)

Abb. 42 (rechts) Einfluß des Tumor budding auf das Überleben von Patienten mit kolorektalen Karzinomen bei low grade (gut/mäßig differenzierten) Tumoren (23)

Zudem erwies sich das Budding als unabhängiger prognostischer Parameter in der Vorhersage der 5- und 10- Jahresüberlebensraten (Abb. 43).

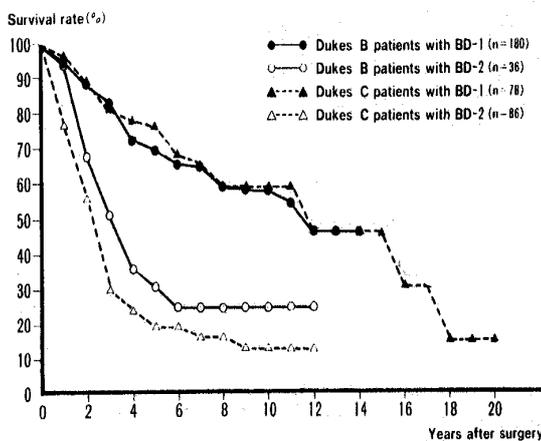


Abb. 43 Einfluß des Tumor budding auf das Überleben von Patienten mit Kolonkarzinomen in Abhängigkeit zum Tumorstadium (nach Dukes); BD-1 none or mild budding, BD-2 moderate or severe budding (23)

1995 stellte Hase (24) eine Liste von 5 Kriterien (s. Tab. 19) zusammen und konnte an seinem Material von pT1-Karzinomen zeigen, dass Patienten mit weniger als 4 dieser Kriterien stets keine Lymphknotenmetastasen aufweisen, währenddessen Patienten mit 4 dieser Kriterien in 33.3% und Patienten mit 5 dieser Kriterien in 66.7% Lymphknotenmetastasen aufweisen.

Tab. 19 Histological risk factors for lymph node metastasis according to Hase (24)

Tumor budding:	small clusters of undifferentiated cancer cells ahead of the invasive front of the lesion
poor demarcation of cancer at the invasion front (growth pattern)	
moderately and poorly differentiated tumour in the submucosal invasive front	
increasing depth of submucosal invasion (sm 1-3)	
lymphatic invasion	

Masaki und Kollegen (39) zeigten an seinem Kollektiv an pT1-Karzinomen, dass ausschließlich das Vorliegen einer „ungünstigen“ Histologie ein unabhängiger signifikanter Faktor hinsichtlich der Vorhersage von Lymphknotenmetastasen oder eines Lokalrezidivs ist. „Ungünstige Histologie“ ist bei Masaki definiert als das Vorhandensein einer Tumorzelldissoziation und/oder als muzinöse Karzinomkomponente an der Invasionsfront. Allein anhand dieses Kriteriums glauben die Autoren eine zuverlässige Selektion der Patienten in eine Low-risk- und eine High-risk-Gruppe zu erzielen.

Ein ähnliches Denkmodell zeigte Tanaka (64). Nach der Bestimmung des Differenzierungsgrades wurde die Gruppe der mäßig differenzierten Karzinome (G2, low grade) weiter subklassifiziert. Kriterium war die Tumordifferenzierung an der Invasionsfront. Dadurch entstand eine Subgruppe aus G2-Karzinomen mit einem hohen Differenzierungsgrad an der Invasionsfront (Mw=moderately-well) und eine weitere Subgruppe mit einem geringen Differenzierungsgrad an der Invasionsfront (Mp=Moderately-poor). Beobachtet wurde eine deutlich höhere Inzidenz von Lymphknotenmetastasen in der Subgruppe der Moderately-poor Karzinome im Vergleich zur Subgruppe Moderately-well Karzinome. Die Autoren zogen den Schluss, dass der Submukosainvasionstiefe (definiert als slight < 400 µm und massive > als 400 µm), der Lymphgefäßinvasion und darüber hinaus dem Differenzierungsgrad an der Invasionsfront Bedeutung in der Beurteilung des Risikos von Lymphknotenmetastasen zukommt. Nicht übersehen werden darf aber, dass in Japan ganz überwiegend nach der „predominant tumour histology“ graduiert wird, kleine gering differenzierte Karzinomherde gehen nicht in den Differenzierungsgrad ein. Diesbezüglich sind die Ergebnisse aus der japanischen Literatur nicht ohne weiteres auf den angloamerikanischen Raum zu übertragen.

Die WHO hingegen misst der Invasionsfront nicht diese Bedeutung zu, vielmehr wird diese in der Beurteilung ganz explizit außer Acht gelassen. „When a carcinoma has heterogeneity in differentiation, grading should be based on the least differentiated component, not including the leading front of invasion. Small foci of apparent poor differentiation are common at the advancing edge of tumours, but this feature is insufficient to classify the tumour as poorly differentiated (22, S. 110).

Nur prospektive Studien können klären, ob dem Budding ganz allgemein in der Beurteilung von Malignomen ein unabhängiger prognostischer Wert zukommt. Ob das Budding das Kriterium der Lymphgefäßinvasion, also den L-status der TNM-Klassifikation ersetzen kann, wie Hase diskutiert (23), ist im jetzigen Stadium nicht zu entscheiden. Vielmehr ist denkbar, dem Vorschlag Okuyama´s zu folgen (50), das

Kriterium der Lymphgefäßinvasion in Kombination mit der Tumorzelldissoziation als prädiktiven Marker für eine lymphogene Metastasierung insbesondere innerhalb der Gruppe der gut und mäßig differenzierten (low grade) kolorektalen Karzinome im Stadium I nach TNM (Dukes A) zu betrachten.

Speziell ist im Rahmen einer prospektiven Studie zu prüfen, ob die Tumorzelldissoziation zu einer verbesserten Diskriminierung der Low-risk-Gruppe von der High-risk-Gruppe innerhalb der pT1-Karzinome beitragen kann.

8.4.2. Infiltrationstiefe / Invasionstiefe

Die Beurteilung der Infiltrationstiefe/Invasionstiefe eines pT1-Karzinoms in die Lamina submucosa gehört zu den am lebhaftesten geführten Diskussionen. In den Anfangszeiten war die Invasion der Lamina submucosa per se eine Operationsindikation, das heißt alle invasiven und damit auch die submukosainvasiven Tumore wurden operiert. Bald aber zeigten einige Autoren auf (3,12,14,54,69,74,75), dass pT1-Karzinome mit bestimmten Eigenschaften auch durch lokale Maßnahmen hinreichend therapiert seien. Dabei richtete sich das Augenmerk zunächst auf die Polypenkonfiguration. Sessile Polypen sind in der Regel größer und damit auch technisch schwerer zu entfernen, so dass diesbezüglich lange die Empfehlung bestand, alle sessilen Polypen mit pT1-Karzinomen gleich primär zu operieren oder, nach endoskopischer Polypektomie, sekundär eine Operation durchzuführen (6). Bei gestielten Polypen dagegen versuchte man anhand der Infiltrationstiefe in die Lamina submucosa, d.h. anhand der Infiltrationstiefe in den Polypenstiel, eine Aussage zur biologischen Aggressivität des Karzinoms zu treffen.

Shatney (61) fand Lymphknotenmetastasen bei pT1-Karzinomen nur in einem von insgesamt 11 Fällen mit Submukosainfiltration bis an die Polypenschulter, keine Lymphknotenmetastasen fanden sich in 17 Fällen, in denen die Submukosa lediglich innerhalb des Polypenkopfes infiltriert war. Seine Schlussfolgerung, dass die Stielinvasion das entscheidende Kriterium sei, ist in zweierlei Hinsicht problematisch. Zum einen bestand Shatney's Kollektiv aus primär resezierten pT1-Karzinomen zum anderen wies der genannte Fall mit Lymphknotenmetastasen auch eine Lymphgefäßinfiltration, also eine klassische High-risk-Konstellation auf.

Cranley (12) fand in 10 von 28 pT1-Karzinomen mit Infiltration in den Polypenstiel einen adverse outcome, wobei in allen 10 Fällen der Abstand der Karzinominfiltration zum Abtragungsrand weniger als 2mm betrug. Cranley folgerte, dass der Stielinvasion allein nicht der Wert eines unabhängigen Kriteriums zukommt.

Haggitt (21) bemühte sich mit einer neuen Klassifikation aufzuzeigen, dass die Infiltrationstiefe das entscheidende Kriterium in der Voraussage eines adverse outcome sei.

Er definierte 4 Level der Submukosainvasion, zudem Level 0 entsprechend der intraepithelialen Neoplasie (IEN), bzw. Carcinoma in situ/pTis.

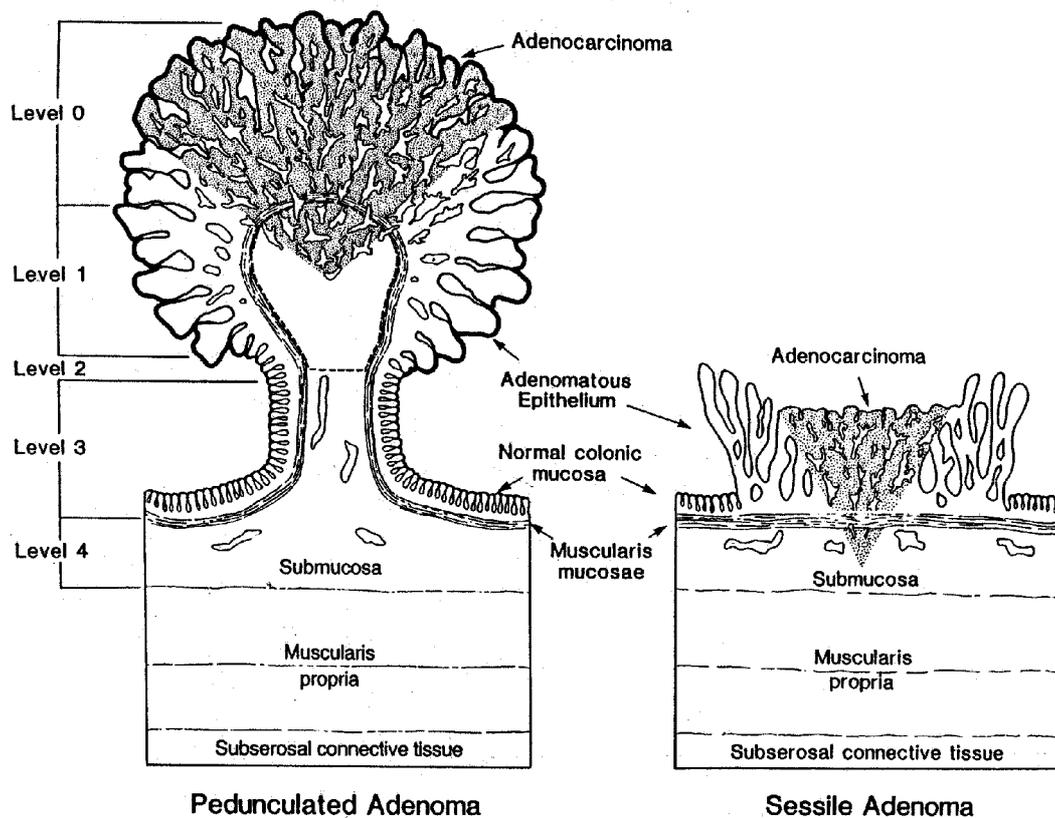


Abb. 44 Haggitt-Klassifikation von Polypen mit pT1-Karzinom (21)

Level 1: Invasion nur in den Polypenkopf, Level 2: Invasion bis zum Polypenhals (Grenze zwischen Polypenkopf und -stiel, Level 3: Invasion in den Polypenstiel, Level 4: Invasion in die Submukosa der Darmwand unterhalb des Polypenstiels

Retrospektiv beurteilte er sein aus 129 Patienten bestehendes Kollektiv anhand der von ihm entworfenen Klassifikation. 65 Patienten zeigten Level 0, ein submukosainvasives Karzinom lag in diesen Fällen also nicht vor. Nach Ausschluss dieser Fälle verblieb ein Restkollektiv von 64 Patienten, davon waren 26 der pT1-Karzinome Level 1 oder Level 2, 10 der pT1-Karzinome Level 3 und 28 der pT1-Karzinome Level 4. Ein adverse outcome (Lymphknotenmetastasen, Tumorrezidiv, Fernmetastasen) wurde in keinem pT1-Karzinom mit Infiltrationstiefe Level 1 oder Level 2 beobachtet. Ein pT1-Karzinom mit Infiltrationstiefe Level 3 und 7 pT1-Karzinome mit Infiltrationstiefe Level 4 dagegen zeigten einen adverse outcome. Für Haggitt erwies sich allein die Submukosainfiltrationsstiefe Level 4 als ein unabhängiger prognostischer Faktor in der Voraussage einer Tumorprogression.

In der Praxis ist die Anwendung der Klassifikation nach Haggitt problematisch. Haggitt erstellte seine Klassifikation an einem Kollektiv, das zu einem großen Teil aus Patienten bestand, deren Polypen nicht primär mittels endoskopischer Polypektomie, sondern durch primäre Operation entfernt wurden. Zur Bestimmung des Level 4 der Submukosainfiltrationsstiefe benötigt man einen Überblick über die gesamte Darmwand oder zumindest über die nicht polypöse Schleimhaut. Alternativ kann die Aussage des Endoskopikers über die Ausdehnung der Abtragung in der Beurteilung weiterhelfen. So schließt ein nach endoskopischer Polypektomie verbliebener Stielrest, bei tumorfreien Abtragungsrändern (R0), eine Infiltration Level 4 aus. Andererseits kann bei nicht tumorfreien Abtragungsrändern (R1) sowohl Level 2, Level 3 oder Level 4 vorliegen. Bei fehlender Angabe des Endoskopikers über die

Ausdehnung der Abtragung ist auch bei im Gesunden abgetragenen Polypen (R0) eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Level 3 und Level 4 nicht möglich. In Teilen abgetragene pT1-Karzinome lassen sich ebenfalls nicht sicher klassifizieren. Zudem wird die Gruppe der High-risk-Fälle sehr groß, dadurch dass alle sessilen pT1-Karzinomen automatisch dem Level 4 zugeordnet werden.

Andere Autoren folgten dem Vorschlag Haggitts (38,49,53).

Nivatvongs (49) teilte mit, dass eine Invasion Level 4 der entscheidende Faktor für die Einschätzung des Lymphknotenmetastasenrisikos sei. Der Lymphgefäß- und Venengefäßinvasion ebenso wie dem Differenzierungsgrad (high grade/G3, einschließlich muzinöser Karzinome) bemisst er keinen Wert zu.

Kyzer (38) teilte mit, dass, in Abwesenheit eines geringen Differenzierungsgrades (high grade/G3) und bei fehlendem Nachweis eines Tumoreinbruchs in Lymph- oder Blutgefäße, allein die Infiltrationstiefe Level 4 der Haggitt-Klassifikation für die Prognose ausschlaggebend sei. Für Level 4 wird eine Resektionsempfehlung ausgesprochen.

Pollard (53) empfiehlt ebenfalls für alle Polypen mit Infiltrationstiefe Level 4 der Haggitt-Klassifikation eine Resektion, Level 1-3 sind bei gleichzeitig günstiger Histologie (G1/2 und L0,V0 sowie R0) durch endoskopische Polypektomie ausreichend therapiert.

Aufgrund ihrer Erfahrungen mit flachen Polypen (flat lesions) versuchen japanische Arbeitsgruppen schon seit längerem, über eine exakte Messung der Infiltrationstiefe in die Lamina submucosa verlässliche Aussagen zur biologischen Aggressivität der pT1-Karzinome zu erreichen. Zum besseren Verständnis sei hier kurz die Definition „flacher Läsionen“ erwähnt. Nach Schmitt) (60, S.136) ist der flache Polyp am besten über das histologische Präparat zu definieren: „Die maximale Höhe der flachen Läsion (gemessen von der Lamina muscularis mucosae bis zur Spitze der Läsion) darf nicht größer sein als die doppelte Höhe der angrenzenden nicht neoplastischen, das heißt der normalen Lamina mucosa. In der Praxis sind die meisten flachen Läsionen <2 mm in der Höhe, nur große flache Läsionen (>2cm) erreichen eine Höhe > 5mm (sog. laterally spreading tumours, LST).

Hintergrund der Messung der Infiltrationstiefe ist die Überlegung, dass, je tiefer ein Karzinom in die Lamina submucosa infiltriert hat, desto höher die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein pT1-Karzinom durch endoskopische Polypektomie lokal nicht im Gesunden entfernt werden kann oder dass bereits Lymphknotenmetastasen vorliegen.

Kudo (37) schlug als einer der Ersten eine Aufteilung der Lamina submucosa in ein oberes (sm1), ein mittleres (sm2) und ein unteres Drittel (sm3) vor.

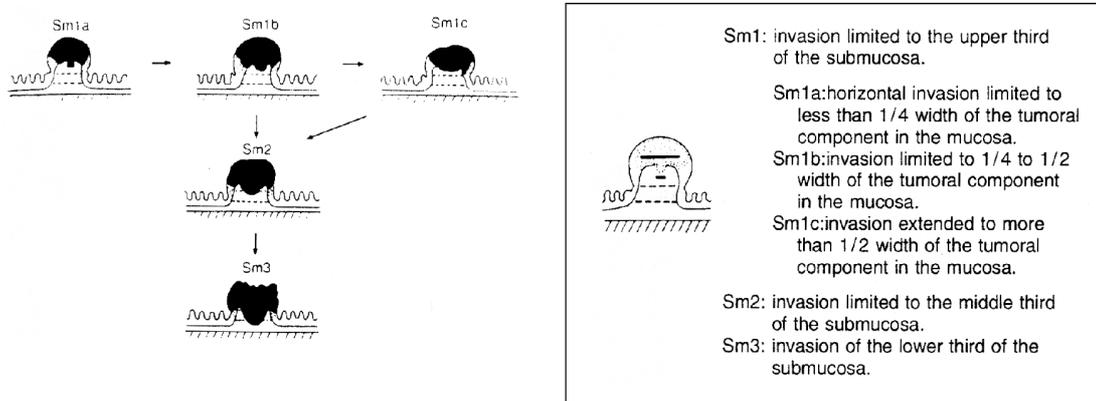


Abb. 45 Kudo-Klassifikation der Submukosainvasionstiefe von kolorektalen pT1-Karzinomen (37)

Der Vorschlag von Kikuchi (34) lehnt sich teilweise an die Einteilung von Kudo (37) an, ist aber in einigen Details modifiziert. Die Infiltrationstiefe „sm1“ (slight submucosal invasion) ist beschränkt auf 200-300 µm, sm2 bedeutet eine Infiltrationstiefe, die nicht sm1 und nicht sm3 ist, sm3 bedeutet Infiltration des Karzinoms bis nahe an die Lamina muscularis propria heran.

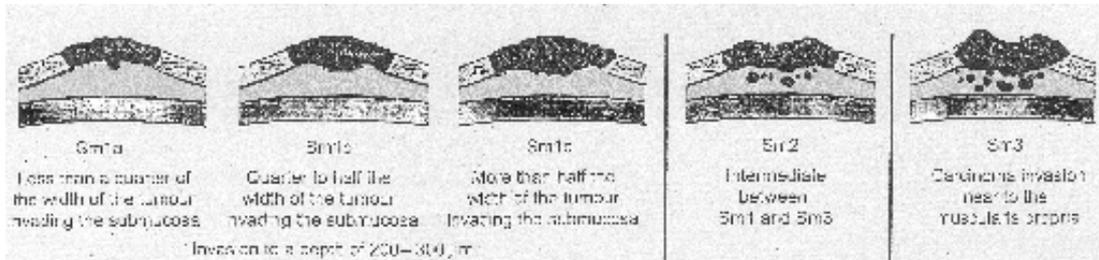


Abb. 46 Kikuchi-Klassifikation der Submukosainvasionstiefe von kolorektalen pT1-Karzinomen (34)

Kikuchi's Kollektiv von 182 pT1-Karzinomen, an dem er seine Überlegungen hinsichtlich der Bedeutung der Infiltrationstiefe überprüfte, bestand in etwa zu gleichen Teilen aus primär operierten Patienten und Patienten, die allein durch endoskopische Polypektomie therapiert wurden. Nur ein kleiner Anteil des Kollektivs besteht aus Patienten, die nach endoskopischer Polypektomie sekundär nachoperiert wurden. Sm1 wurde in 64 Fällen (35.2%), sm2 in 82 Fällen (45.0%) und sm3 in 36 Fällen (19.8%) diagnostiziert. In 13 Fällen wurden im Resektat Lymphknotenmetastasen gefunden, 4x bei sm2 (8.5%) und 9x bei sm3 (25%). Alle im Kollektiv der nicht operierten pT1-Karzinome aufgetretenen Lokalrezidive (n=4) fanden sich bei sm2. Die Beurteilung hinsichtlich des Differenzierungsgrades ist nicht möglich, da das Grading nicht entsprechend den Vorgaben der WHO (66) durchgeführt wurde, Gut differenzierte (G1) Karzinome (n=149, 81.9%) wurden den mäßig und gering differenzierten (G2 und G3) Karzinomen (n=33, 18.1%) gegenübergestellt, d.h. eine differenzierte Betrachtung der wenig differenzierten pT1-Karzinome (high grade/G3) ist nicht möglich, da diese nicht gesondert aufgeführt werden. Zudem überrascht in dieser Arbeit der hohe Anteil von pT1-Karzinomen mit Lymphgefäßinvasion, allein bei den sm1 Fällen, also bei Fällen mit einer sehr diskreten Submukosainvasion wird in 30% eine Lymphgefäßinvasion berichtet. Die Schlußfolgerung der Autoren lautet, dass pT1-Karzinome mit Infiltrationstiefe sm1 unabhängig von ihrem Differenzierungsgrad und einer möglichen Lymphgefäßinvasion durch die endoskopische Polypektomie ausreichend therapiert sind, hingegen bei pT1-Karzinomen mit Infiltrationstiefe sm3, insbesondere bei einer Lokalisation im Rektum und bei gleichzeitigem Nachweis einer L1-Situation eine Operation indiziert ist. Für die pT1-Karzinome mit Infiltrationstiefe sm2 wird je nach Polypenkonfiguration ein unterschiedliches Vorgehen empfohlen. Bei gestielten Polypen genügt die endoskopische Polypektomie, bei sessilen Polypen ist eine Operation zu erwägen.

Weitere ähnliche Einteilungsschemata werden, ebenfalls aus dem japanischen Raum, mitgeteilt. So stellte Sano (persönliche Mitteilung) auf einem Kongress für Gastroenterologie in San Francisco, 2002, ein Konzept vor, das vorsieht die Submukosainvasionstiefe metrisch zu bestimmen. Eine Invasionstiefe von 1500 µm soll den Grenzwert darstellen. In einer uni-, als auch multivariaten Analyse erwiesen sich die Submukosainvasionstiefe (cut off bei 1500 µm), der Differenzierungsgrad und die Lymphgefäßinvasion als Faktoren, die in hohem Maße mit einem Auftreten von Lymphknotenmetastasen korrelieren. Dabei wurden entsprechend dem japanischen Vorgehen und different zur WHO wiederum die gut differenzierten pT1-Karzinome

den mäßig und gering differenzierten pT1-Karzinomen (G2 und G3) gegenüber gestellt. In der entsprechend definierten Low-risk-Gruppe (G1 und Sm-invasion $<1500\mu\text{m}$ und L0) wurden keine Lymphknotenmetastasen beobachtet, in der High-risk-Gruppe (G2, G3 und/oder Sm-invasion $>1500\mu\text{m}$ und/oder L1) finden sich in 15% Lymphknotenmetastasen. Das augenscheinlich gute Ergebnis bezüglich der Diskriminierung des Auftretens von Lymphknotenmetastasen wird relativiert, wenn man die Verteilung des Kollektivs betrachtet. Nur 94 von 387 Fällen (24.3%) erfüllen die Low-risk-Kriterien, dagegen werden 293 von 387 Fällen (75.7%) der High-risk-Gruppe zugeordnet.

Abgesehen davon, dass es sich bei den 387 Fällen um primär resezierte pT1-Karzinome handelt, weist auch die Methode der Invasionstiefenbestimmung Unschärfen auf. Gemessen wurde die tatsächliche vertikale Distanz zwischen der Lamina muscularis mucosae und dem Punkt der tiefsten Tumordinfiltration, in Fällen, in denen die Lamina muscularis mucosae nicht abgrenzbar war, wurde alternativ von der Tumoroberfläche gemessen.

Aktuell wurde von Deinlein, Stolte und Vieth (13) ein Vorschlag zur Einteilung der Submukosainvasionstiefe veröffentlicht. Ihr Vorschlag, der sich an die Dritteileinteilung der Lamina submucosa hält, wird, „ganz pragmatisch“, wie die Autoren selbst anmerken, auch auf gestielte Polypen übertragen. Die zur Veranschaulichung veröffentlichte Schemazeichnung stellt konstant die Lamina muscularis propria dar, dies entspricht der Situation, die sich bei einer primären Resektion eines pT1-Karzinoms darstellt.

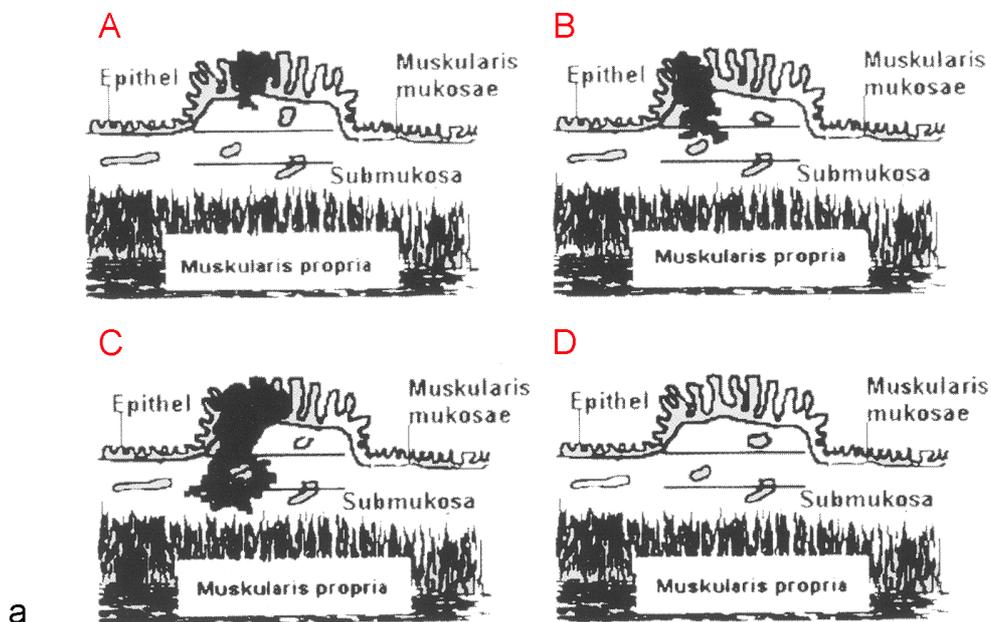


Abb. 47a Schematische Darstellung der Tiefeninfiltration (13) eines kolorektalen Karzinoms auf dem Boden eines breitbasigen villösen Adenoms. Der invasive Tumor ist jeweils schwarz dargestellt. Teilabb.A gibt die Infiltration in das obere Drittel der Submukosa (sm1) wieder. Teilabb.B zeigt die Infiltration in das mittlere Drittel (sm2) und Teilabb.C in das untere Drittel der Submukosa wieder (sm3) Teilabb. D zeigt im Vergleich ein breitbasiges Adenom ohne Nachweis eines invasiven Karzinoms.

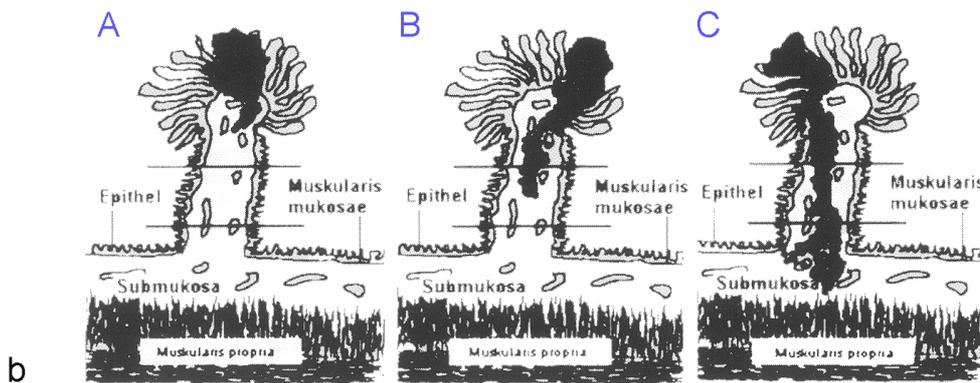


Abb. 47b Übertragung der schematischen Abb. 47a von breitbasigen Adenomen auf gestielte Adenome. Schwarz ist jeweils der Anteil des kolorektalen Adenokarzinoms dargestellt. Pragmatisch wird auch der Stiel in 3 Etagen unterteilt, anhand derer die Einteilung der Tiefeninfiltration in das obere Drittel (Teilabb.A; sm1), mittlere Drittel (Teilabb.B; sm2) und untere Drittel (Teilabb.C; sm3) der Submukosa vorgenommen wird.

Mittels endoskopischer Polypektomie entfernte pT1-Karzinome lassen in aller Regel am feingeweblichen Präparat keine Anteile der Lamina muscularis propria erkennen. Somit kann eine verlässliche Dritteileinteilung der Lamina submucosa nicht erfolgen. In der Tat sehr pragmatisch ist es, einen Polypenstiel in 3 Teile zu gliedern, denn der entfernte Polypenstiel ist nicht zwangsweise auch der gesamte Polypenstiel, und die Länge des Stiels beeinflusst in nicht unerheblichem Maße die Einstufung in die Kategorie sm3.

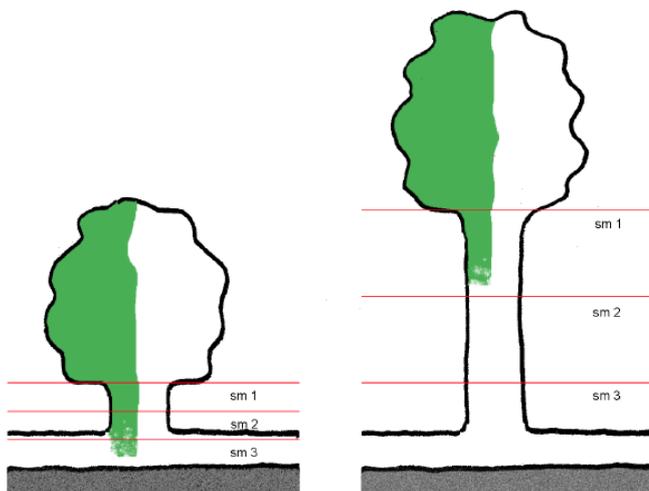


Abb. 48

Korrelation zwischen Submukosainfiltrationstiefe (sm1-3) und Polypenstiellänge:

links:

pT1-Karzinom (grün) mit Submukosainfiltration von 13 mm, entsprechend sm3 bei Submukosahöhe von 15 mm.

rechts:

pT1-Karzinom (grün) mit Submukosainfiltration von 13 mm, entsprechend sm1 bei Submukosahöhe von 45 mm.

Ganz abgesehen von den schon genannten prinzipiellen Problemen, sind noch EPE-Technik bedingte Einflussfaktoren, wie das Unterspritzen sessiler Läsionen mit physiologischer Kochsalzlösung (5-30 ml) und/oder mit Adrenalin (1:30.000) zu bedenken.

Abschließend ist festzustellen, dass die Submukosainfiltrationstiefe möglicherweise in der Zukunft ein wichtiges Kriterium in der Beurteilung von pT1-Karzinomen wird. Zunächst ist aber das Problem der zuverlässigen Bestimmung der Infiltrationstiefe an

lokal entfernten sessilen wie gestielten Polypen zu lösen. Nur Polypen, die an der Basis Anteile der Lamina muscularis propria aufweisen, lassen derzeit eine zuverlässige Bestimmung zu. Erst wenn in prospektiven Studien gezeigt werden kann, dass die Infiltrationstiefe einfach und reproduzierbar bestimmbar ist und sie sich weiterhin als unabhängiger Prognosefaktor erweist, sollte die Submukosainvasionstiefe in der Therapieentscheidung eine Rolle spielen.

8.5. Beurteilung der Abtragungsränder (R-Status)

Im Gegensatz zu den voraus diskutierten Kriterien zur Beurteilung des lymphogenen Metastasierungsrisikos ist die korrekte Beurteilung der Abtragungsränder, also die „R“-situation, zunächst nur für lokale Situation am Polypektomieulkus von Bedeutung. Verbliebener Resttumor birgt die Gefahr zum Lokalrezidiv.

Einheitliche Definitionen gibt es hinsichtlich der Beurteilung der Abtragungsränder nicht.

Die von Morson (40,41) verwendeten Kriterien - complete, incomplete und doubtfully complete- sind nur bedingt anzuwenden. Voraussetzung für die Beurteilung der R-Situation ist, dass kolorektale Polypen endoskopisch vollständig abzutragen sind, Nur dann ist ein zuverlässiger Überblick über die Läsion zu gewinnen. Makroskopisch-endoskopisch nicht vollständig erfaßte Polypen sind nicht Bestandteil in unserem Kollektiv.

Als „R1“ (nicht im Gesunden abgetragen) ist in jedem Fall zu werten, wenn Karzinomproliferationen direkt an/in der Resektionslinie vorliegen.

Für die R0-Situation ist die Definition nicht einheitlich: Exemplarisch sind einige Festlegungen mit ihren Autoren aufgeführt.

- R0 bedeutet:
- Karzinom nicht in Schorfzone (41)
 - Karzinom mehr als 1 HPF (high power field) von der Schorfzone entfernt (8)
 - Karzinom mehr als 1mm vom Rand entfernt (9)
 - Karzinom mehr als 2 mm vom Rand entfernt (12, 68)

Noch problematischer ist die Aussage „nicht sicher im Gesunden entferntes Karzinom“(RX). Nach Morson handelt es sich dabei um Fälle, in denen das Karzinom innerhalb der Schorfzone nahe an oder direkt im Abtragungsrand nachzuweisen ist. Entsprechend der oben aufgeführten Definitionen von R0, bedeutet RX aber auch Tumor weniger als 1mm oder weniger als 2 mm vom Abtragungsrand entfernt.

Jede RX-Situation bedeutet Unklarheit über die lokale Situation und ist dem Grunde nach mit R1 gleichzusetzen. Gerathy (19) behauptet, dass bei nicht oder nicht sicher im Gesunden abgetragenen Polypen mittels ausgedehnter Nachbiopsien keine Sicherheit über die Lokalsituation zu erzielen ist, das heißt, Nachbiopsien sind seiner Meinung nach kein geeignetes Mittel, um nachträglich eine R0-Situation herzustellen und sicherzustellen.

In unserem Kollektiv sind alle Karzinome, die Tumordinfiltrate bis in die Schorfzone zeigen, als RX klassifiziert. Für R0 wurde eine tumorfreier Submukosasaum ohne Diathermiezeichen gefordert, zusätzlich wurde der Abstand zur Abtragungsrand dokumentiert.

19x ließen sich in unserem Kollektiv im nachfolgenden Darmresektat Karzinomreste nachweisen (Tab. 15). In 7 Fällen handelte es sich dabei um ausschließlich intravasal nachweisbaren Tumor. 12x wurden im Bereich der endoskopischen Polypektomiestelle Karzinomreste gefunden. Vorausgegangen war in 7 Fällen eine R1-bewertung, in 3 Fällen eine RX-bewertung und in 2 Fällen eine R0-bewertung. Stellt man diesen Zahlen die Gesamtzahl der nicht sicher und nicht im Gesunden abgetragenen pT1-Karzinome gegenüber, so lässt sich in 26% (7 / 27) der R1-Fälle und in 7% (3 / 43)

der RX-Fälle im nachfolgenden Resektat Karzinom noch nachweisen. Allerdings fanden wir auch in 2 der R0 -Fälle noch Karzinom im Resektat. Der eine Fall war ein in mehr als 3 Teilen fragmentiert entnommener Polyp mit Nachweis einer Lymphgefäßinvasion, also eine klassische High-risk-Situation, der andere Fall ein en bloc abgetragener Polyp mit Nachweis eines geringen Differenzierungsgrades (high grade/G3), also ebenfalls eine klassische High-risk-Situation.

Mit 26% beziehungsweise 7 % nachweisbaren Resttumor bei R1/RX-situationen liegt die Rate unerwartet niedrig. Der bei Polypenabtragung verwendete Koagulationsstrom bewirkt eine breite Koagulationsnekrose, die zum einen am Polypen selbst an der Abtragungszone nachzuweisen ist, zum anderen wirkt sich diese Nekrose auch innerhalb der Darmwand aus, so dass innerhalb der Nekrose eventuell noch verbliebene Tumorreste zugrunde gehen und dann im nachfolgenden Resektat nicht mehr nachzuweisen sind. Möglicherweise hat der verwendete Koagulationsstrom auf die Art und Intensität der Nekrose Einfluß (16).

Für die Praxis stellt sich das Problem folgendermaßen dar:

Wenn ein High-risk-Karzinom vorliegt, ist die R-Situation unerheblich, weil aufgrund eines erhöhten Lymphknotenmetastasenrisikos die Indikation zu einer sekundären Darmresektion gegeben ist. Problematischer ist das Low-risk-Karzinom mit unklarer Abtragungssituation. Therapierisiken und -komplifikationen sind bei Operationen, - auch in erfahrener Hand - nie völlig auszuschließen. Hier geht es also um die Vermeidung nicht indizierter Resektionen. Bei der Entscheidungsfindung ist der Eindruck des Endoskopikers ganz wesentlich, dahingehend ob sich der Polyp bei der endoskopischen Polypektomie von der Unterlage gut hat abheben und fassen lassen. In einem zweiten Schritt ist zu prüfen, ob durch erneute lokale Maßnahmen eine R0-Situation zu erreichen ist. Nachbiopsien aus dem Polypektomie-ulkus und dem -ulkusrand können dabei bei Karzinomnachweis die Indikation zur Resektion erhärten, im negativen Fall eine gewisse, wenn auch nicht 100% Sicherheit geben, dass das Karzinom im Gesunden entfernt ist. Im Rektum besteht die Möglichkeit zu einer lokalen Vollwandexzision, im übrigen Kolon besteht - in günstigen Fällen - die Möglichkeit einen Stielrest abzutragen oder das Polypektomieulkus nachzuektomieren (59).

Sollte eine derartige lokale Sanierung nicht möglich sein, ist wie auch bei ausgewählten High-risk-Fällen ein patientenadaptiertes Vorgehen zu diskutieren. Aufgrund eines höheren Alters und/oder einer schweren lebensbegrenzenden Erkrankung des Patienten kann für den einzelnen Patienten das Operationsrisiko das Risiko einer Tumorprogression übersteigen, die durch eine Operation verhindert werden soll (20), in diesen Fällen sollte von einer Operation abgesehen werden.

Eine Validierung dieser, am Kollektiv der zunächst endoskopisch abgetragenen und sekundär operierten kolorektalen pT1-Karzinomen, erhobenen Befunde soll in einer zweiten Dissertationsarbeit erfolgen, in der das Kollektiv der 322 nur lokal durch endoskopische Polypektomie therapierten kolorektalen pT1-Karzinomen im Langzeit-follow-up betrachtet wird.

9. Zusammenfassung

Es ist bewährter Standard, metastasierungsfähige maligne epitheliale Neoplasien, also Karzinome, im Gastrointestinaltrakt durch Resektion mit Dissektion der regionären Lymphknoten zu behandeln. Nur diese Therapie erlaubt die sichere Entfernung bereits bestehender regionärer Lymphknotenmetastasen und durch die histologische Untersuchung eine zuverlässige Stadiengruppierung und damit eine prognostische Beurteilung.

Therapierisiken und -komplikationen sind bei Operationen nie völlig auszuschließen. Gerade für Patienten mit prognostisch günstigen Tumorstadien besteht somit die Gefahr, dass der Schaden durch die operative Therapie größer ist als deren Nutzen und dass der Schaden außerdem vermeidbar ist, da diese Patienten durch die risikoärmere -nur lokale- Tumorentfernung bereits kurativ und definitiv behandelt sind.

Kolorektale submukosainvasive (pT1) Karzinome sind unter folgenden Voraussetzungen durch ein lokales endoskopisch-bioptisches oder chirurgisches Vorgehen hinreichend therapiert:

1. Differenzierungsgrad: non high grade (non G3)
2. Lymphgefäßinvasion: non L1
3. R-status am Polypen:

Die Abtragung des Karzinoms muss, histologisch belegbar, im Gesunden erfolgt sein. Ein tumorfreier Submukosasaum von 1mm, letztlich aber auch von weniger als 1mm ist dabei ausreichend. Benötigt wird aber, was Morson als „total biopsy“ bezeichnet hat, nämlich die vollständige und möglichst „En-bloc-Entfernung“ des Tumors. Nur dann ist die Aussage über die Abtragung der Läsion im Gesunden zuverlässig.

Aber auch die Diagnose eines nicht sicher oder nicht im Gesunden abgetragenen Low-risk-pT1-Karzinoms bedeutet nicht zwingend die Indikation zur sekundären Resektion. Zunächst sollte die Möglichkeit einer erneuten lokalen Intervention (ausgiebige Nachbiopsien, Nachexzision eines Stielrestes oder der endoskopischen Polypektomiestelle, im Rektum Vollwandexzision) diskutiert werden. Nicht zu unterschätzen sind die Diathermie bedingten Veränderungen in der Darmwand nach Polypektomie, wodurch ein eventuell verbliebener Tumorrest häufig vollständig zerstört wird.

Nicht sinnvoll ist eine Vermischung der Risikofaktoren, die einerseits ein erhöhtes Risiko für eine systemische Tumorprogression (Lymphknotenmetastasen, hämatogene Fernmetastasen) und andererseits ein erhöhtes Risiko für eine lokale Tumorprogression (Lokalrezidiv) anzeigen. Zunehmend wird in der neueren Literatur diese Trennung nicht mehr vorgenommen und die Tumorabtragungssituation (R-status) wird neben dem Differenzierungsgrad und der Lymphangiosis carcinomatosa als gleichwertiger Risikofaktor gewertet. Die Gruppe der pT1-Karzinome mit Nachweis eines erhöhten „Risikos“ wird dadurch größer, d.h. deutlich häufiger wird die Indikation zu einer sekundären Operation gestellt.

Diese Entwicklung zielt in die falsche Richtung, denn die Vermeidung der Operation sollte das Ziel sein. Der durch eine Operationskomplikation bedingte Tod ist ein

Sofortereignis und trifft der Wahrscheinlichkeit nach einen karzinomfreien Patienten, hingegen sind die mit einer Wahrscheinlichkeit von 1-2% auftretenden Tumorrezidive bei low risk pT1-Karzinomen oft wiederum kurativ zu therapieren und auch bei Entwicklung von Fernmetastasen ist eine adäquate Lebensqualität meist noch über einen längeren Zeitraum aufrecht zu halten.

Was C.B. Williams mit "Im Zweifel keine Operation" bei kolorektalen pT1-Karzinomen (71, S.334) formuliert, drückt R.H. Riddell, der schon frühzeitig vor überflüssigen Resektionen warnte („Hands off cancerous large bowel polyps“, 55, S.435) mit den Worten Oscar Wilde's aus:

...„to do nothing at all is the most difficult thing in the world, the most difficult and the most intellectual“.

Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Asc	Kolon ascendens
bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
EPE	endoskopische Polypektomie
et al.	et alter
fr	fragmentiert
frag.	fragmentiert
HGIEN	high grade intraepitheliale Neoplasie
IEN	intraepitheliale Neoplasie
m	männlich
mm	Millimeter
mod.	modifiziert
n	Anzahl
Nr.	Nummer
o.A.	ohne Angabe
o.g.	oben genannt
OP	Operation
Rec	Rektum
s.	siehe
S.	Seite
sek.	sekundär
Sig	Kolon sigmoideum
sog.	sogenannt
T	Teile
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
UICC	International Union Against Cancer
w	weiblich
WHO	World Health Organisation

Abkürzungen des TNM-systems

G	Grading (Differenzierungsgrad)
L	Lymphgefäß (-status)
M	(Fern-) Metastasen (-staus)
N	Lymphknoten (lymph node) (-status)
R	Residualtumor (-status)
T	Tumor
V	Blutgefäß (-status)
X	nicht zu bestimmen, nicht sicher
1	liegt vor, ist vorhanden, ist nachweisbar
0	liegt nicht vor, ist nicht vorhanden, ist nicht nachweisbar

Literaturverzeichnis

1.
Bond, J.H.
Position paper Polyp Guideline: Diagnosis, Treatment and Surveillance for Patients with Nonfamilial Colorectal Polyps
Ann Intern Med 119 (1993) 836-843
2.
Brotsky, J.T., Richard, G.K., Cohen A.M., Minsky, B.D.
Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer
Cancer 69 (1992) 322-326
3.
Christie, J.P.
Malignant colon polyps - cure by colonoscopy or colectomy?
Am J Gastroenterol 79 (1984) 543-547
4.
Compton, C., Fenoglio-Preiser, C.M., Prettigrew, N., Fielding, L.P.
American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference.
Colorectal working group
Cancer 88 (2000) 1739-1757
5.
Compton, C.
Pathology Report in Colon Cancer: What Is Prognostically Important?
Dig Dis 17 (1999) 76-79
6.
Cooper H.S.
Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum
Am J Surg Pathol 7 (1983) 613-623
8.
Cooper, H.S.
The role of the Pathologist in the Management of Patients with Endoscopically Removed Malignant Colorectal Polyps
Pathol Annu 23 (part 1) (1988) 27-43
9.
Cooper, H.S., Deppisch, L.M., Guorley, W.K., Kahn, E.I., Lev, R., Manley, P.N., Pascal, R.R., Qizilbash, A.H., Rickert, R.R., Silverman, J.F., Wirman, J.A.
Endoscopically Removed Malignant Colorectal Polyp: Clinicopathologic Correlations
Gastroenterology 108 (1995) 1657-1665
10.
Cooper, H.S., Deppisch, L.M., Kahn, E.I., Lev, R., Manley, P.N., Pascal, R.R., Qizilbash, A.H., Rickert, R.R., Silverman, J.F., Wirman, J.A.
Pathology of Malignant Colorectal Polyp
HUM PATHOL 29 (1998) 15-26

11.
Coverlizza, S., Risio, M., Ferrari, A., Fenoglio-Preiser, C.M., Rossini, F.P.
Colorectal Adenomas containing invasive carcinoma - Pathologic assessment of lymph node metastatic potential
Cancer 64 (1989) 1937-1947
12.
Cranley, J.P., Petras, R.E., Carey, W.D., Paradis, K., Sivak, M.B.
When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma?
Gastroenterology 91 (1986) 419-427
13.
Deinlein, P., Reulbach, U., Stolte, M., Vieth, M.
Risikofaktoren der lymphogenen Metastasierung von kolorektalen pT1-Karzinomen
Pathologie 24 (2003) 387-393
14.
Eckardt, V., Fuchs, M., Kanzler, G., Remmele, W., Sienen, U.
Follow up of patients with colonic polyps containing severe atypia and invasive carcinoma
Cancer 61 (1988) 2552-2557
15.
Fenoglio-Preiser, C.M., Kaye, G.I., Lane, N.
Distribution of human colonic lymphatics in normal, hyperplastic, and adenomatous tissue
Gastroenterology 64 (1973) 51-65
16.
Frühmorgen, P., Ruffe, W., Kobras, S., Seeliger, H., Herrmann, C.
Prospektive Studie zur endoskopischen Therapie des kolorektalen pT1-Karzinoms
Z Gastroenterol 41 (2003) 703-710
17.
Gabbert, H.
Mechanisms of tumor invasion: evidence from in vivo observations
Cancer Metastasis 4 (1985) 293-309
18.
Gall, F.P., Hermanek, P.
Wandel und derzeitiger Stand der chirurgischen Behandlung des colorektalen Carcinoms
Chirurg 63 (1992) 227
19.
Gerathy, J.M., Williams, C.B., Talbot, I.C.
Malignant colorectal polyps: venous invasion and successful treatment by endoscopic polypectomy
Gut 32 (1991) 774-778

20.
Hackelsberger, A., Frühmorgen, P., Weiler, H., Heller, T., Seeliger, H.,
Junghanns, K.
Endoscopic polypectomy and management of colorectal adenomas with invasive
carcinoma.
Endoscopy 27 (1995) 153-158
21.
Haggitt, R.C., Goltzsch, R.E., Soffer, E.E., Wirbule, L.D.,
Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications of
lesions removed by endoscopic polypectomy
Gastroenterology 89 (1985) 328-336.
22.
Hamilton, S.R., Vogelstein, B., Kudo, S., Riboli, E., Nakamura, S., Hainaut, P.,
Rubio, C.A., Sobin, L.H., Fogt, F., Winawer, S.J., Goldgar, D.E., Jass, J.R.
Carcinoma of the colon and rectum
In: World Health Organisation Classification of Tumours
Pathology and Genetics - Tumours of the Digestive System
Hamilton, S.R., Aaltonen, L.A. (Hrsg.)
IARC Press, Lyon 2000, 103 - 143
23.
Hase, K., Shatney, C., Johnson, D., Trollope, M., Vierra, M.
Prognostic Value of Tumor "Budding" in Patients with Colorectal Cancer
Dis Colon Rectum 36 (1993) 627-635
24.
Hase, K., Shatney, C., Mochizuki, H., Johnson, D., Tamakuma, S., Vierra, M.,
Trollope, M.
Long term Results of Curative Resection of "Minimally Invasive" Colorectal Cancer
Dis Colon Rectum 38 (1995) 19-26
25.
Hermanek, P.
Polypectomy in the colorectum, histological and oncological aspects
Endoscopy 15 (1983) 158 - 161
26.
Hermanek, P., Giedl, J., Dworak, O.
Two programmes for examination of regional lymph nodes in colorectal carcinoma
with regard to the new pN-classification
Pathol Res Pract 185 (1989) 867-873
27.
Hermanek, P., Riedl, St., Wiebelt, H.
Studiengruppe SGKRK
Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Kolonkarzinoms
Chirurg 65 (1994) 287-97

28.
Herzog, U.
Pathologie
In: Das Rektumkarzinom - Diagnostik, Behandlung, Resultate
Hans Huber Verlag, Bern-Göttingen-Toronto-Seattle, 1994, 37-59
29.
Jass, J.R., Sobin, L.H.
Histological typing of intestinal tumours
WHO International Histological Classification of Tumours (Hrsg.)
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1989, 2. Auflage
30.
Jass, J.R., Atkin, W.S., Cuzick, J., Bussey, H.J., Morson, B.C., Northover, J.M., Todd, I.P.
The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases
Histopathology 10 (1986) 437-459.
31.
Junginger, T., Hermanek, P., Klimpfinger, M., Wagner, G., Wittekind, Ch.
Maligne Tumoren von Kolon und Rektum
In: Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts I,
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2002, 211-310
32.
Kafka, N.C., Collier, J.A.
Endoscopic Management of Malignant Colorectal Polyps
In: Polyps of the Gastrointestinaltract
Surgical Oncology clinics of north America (1996) Vol. 5 Nr.3, 633-661
33.
Kessler, H., Hermanek, P., Wiebelt, H.
Operative mortality in carcinoma of the rectum. Results of German Multicentre Study.
Int J Colorect Dis 8 (1993) 158
34.
Kikuchi, R., Takano, M., Takagi, K., Fujimoto, N., Nozaki, R., Fujiyoshi, T., Uchida, Y.
Management of Early Invasive Colorectal Cancer.
Risk of Recurrence and Clinical Guidelines
Dis Colon Rectum 38 (1995) 1286 - 1295
35.
Knudsen, J.B., Nilsson, T., Spechler, M., Johannson, A., Christensen, N.
Venous and nerve invasion as prognostic factors in postoperative survival of patients with resectable cancer of the rectum
Dis Colon Rectum 26 (1983) 613-617

36.
Krause, D., Aulbert, E.
Anwendungsbereiche der Palliativmedizin - Onkologische Erkrankungen
In: „Lehrbuch der Palliativmedizin“,
Aulbert, E., Zech, D. (Hrsg.)
Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1997, 99-114
37.
Kudo, S.
Endoscopic Mucosal Resection of flat and Depressed Types of Early Colorectal Cancer
Endoscopy 25 (1993)455-461
38.
Kyzer, S., Begin, L.R., Gordon, P.H., Mitmaker, B.
The care of patients with colorectal polyps that contain invasive adenocarcinoma
Endoscopic polypectomy or colectomy?
Cancer 70 (1992) 2044-2050
39.
Masaki, T., Muto, T.,
Predictive value of histology at the invasive margin in the prognosis of early colorectal cancer
J Gastroenterol 35 (2000) 195-200
40.
Ming, S.C.
Gastric carcinoma: A pathobiological classification
Cancer 39 (1977) 2475-2485
41.
Morson, B.C., Bussey, H.J., Samoorian, S.
Policy of local excision for early cancer of the colorectum
Gut 18 (1977) 1045-1050.
42.
Morson, B.C., Whiteway, J.E., Jone, E.A., Macrae, F.A., Williams, C.B.
Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy
Gut 25 (1984) 437-444.
43.
Morson, B.C.
Some peculiarities in the histology of the intestinal polyps
Dis Colon Rectum 5 (1962) 337
44.
Morson, B.C.
The polyp-cancer-sequence in the large bowel
Proc R Soc Med 67 (1974) 451

45.
Morson, B.C.
Polyps and cancer of the large bowel
West J Med 125 (1976) 93
46.
Morson, B.C., Dawson, I.M.P.
In: Gastrointestinal pathology
Blackwell Verlag, Oxford-London-Edinburgh-Melbourne 1972
47.
Muller, S., Chesner, I.M., Egan, M.J., Rowlands, D.C., Collard, M.J., Swarbrick, E.T., Newman, J.
Significance of venous and lymphatic invasion in malignant polyps of the colon and rectum
Gut 30 (1990) 1385-91
48.
Nivatvongs, S.
Complications in Colonoscopic Polypectomy.
An Experience with 1555 Polypectomies
Dis Colon Rectum 29 (1986) 825-830
49.
Nivatvongs, S., Rojanasakul, A., Rayman, H.M., Dozlis, R.R., Wolff, B.G., Pembert, J.H., Baert, W., Jaques, L.F.
The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma
Dis Colon Rectum 34 (1991) 323-328
50.
Okuyama, T., Oya, M., Ishikawa, H.
Budding as a Risk Factor for Lymph Node Metastasis in pT1 or pT2 Well-Differentiated Colorectal Adenocarcinoma
Dis Colon Rectum 45 (2002) 628-634
51.
Ondrula, D.P., Nelson, R.L., Prasad, M.L., Coyle, B.W., Abcarian, H.
Multifactorial index of preoperative risk factors in colon resections
Dis Colon Rectum 35 (1992) 117
52.
Ottenjann, R., Altaras, J., Elster, K., Hermanek, P.
Adenome
In: Atlas der Darmerkrankungen - Dickdarm II und Analregion
PVG Pharmazeutische Verlagsgesellschaft mbH, München, 1983, 343-364
53.
Pollard, C.W., Nivatvongs, S., Rojanasakul, A., Reiman, H.M., Dozois, R.R.
The fate of patients following polypectomy alone for polyps containing invasive carcinoma
Dis Colon Rectum 35 (1992) 933-937

54.
Richards, W.O., Webb, W.A., Morris, S.J., Davis, R.C., Mc Daniel, L., Jones, L., Littauer, S.
Patient management after endoscopic removal of the cancerous colon adenoma Ann Surg 205 (1987) 665-672
55.
Riddell, R.H.
Hands off „cancerous“ large bowel polyps
Gastroenterology 89 (1985) 432-441
56.
Safi, F., Beger, H.G.
Morbidity and Letality of the operative therapy of colorectal carcinoma
Chirurg 65 (1994) 127-131
57.
Schalhorn, A., Siebeck, M., Bumm, R., Gross, M., Günther, M., Heiss, M.M., Huber, F.T., Lamerz, R., Lau-Werner, U., Lersch, C., Roder, J.D., Sackmann, M., Sander, R., Stieber, P., Waldner, H., Weber, B., Wiebecke, B., Zoller, W.G.
Kolonkarzinome
In: Manual Gastrointestinale Tumoren, Tumorzentrum München
Heiss, M.M. (Hrsg.)
W. Zuckschwerdt Verlag München, Bern–Wien–New York, 2001, 6. Auflage, 215-265
58.
Schlemper, R.J., Itabashi, M., Kato, Y., Lewin, K.J., Riddell, R.H., Shimoda, T., Sipponen, P., Stolte, M., Watanabe, H.
Differences in the diagnostic criteria used by Japanese and western pathologists to diagnose colorectal carcinoma
Cancer 82 (1998) 60-9
59.
Schmitt, W., Gospos, J., Heid, T., Dollhopf, M.
Endoskopische Therapie der kolorektalen Neoplasie - neue Technik
Dtsch. med. Wschr. 126 (2001) 150-153
60.
Schmitt, W., Gospos, J., Heid, T., Dollhopf, M.
Breitbasige, flache und eingesenkte kolorektale Neoplasien -
Detektion, biologische Eigenschaften und Therapie
Dtsch. med. Wschr. 128 (2003) 136-138
61.
Shatney, C.H., Lober, P.H., Gilbertson, V., Sosin, H.,
Management of focally malignant pedunculated adenomatous colorectal polyps
Dis Colon Rectum 19 (1976) 334-341

62.
Stolte, M.
Die neue „Wien-Klassifikation“ der epithelialen Neoplasien des Gastrointestinaltrakts
Pathologie 22 (2001) 4-12
63.
Talbot, I.C., Ritchie, S., Leighton, M.H., Hughes, A.O., Bussey, H.J., Morson, B.C.
Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features
and significance.
Histopathology 5 (1981) 141-163
64.
Tanaka, S., Haruma, K., Teixeira, C., Tatsuta, S., Ohstsu, N., Hiraga, Y., Yoshihara,
M., Sumi, K., Kajiyama, G., Shimamoto, F.
Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal cancer with special
reference to risk factors for lymph nodes metastasis
J Gastroenterol 30 (1995) 710-717
65.
Thomas, G.D., Dixon, M.F., Smeeton, N.C., Williams, N.S.
Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma
J Clin Pathol 36 (1983) 385-391
66.
UICC (International Union Against Cancer)
TNM - Klassifikation maligner Tumoren
Wittekind, Ch., Meyer, H.J., Bootz, F. (Hrsg.)
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg – New York, 2002, 6. Auflage
67.
UICC (International Union Against Cancer)
TNM supplement – A Commentary on Uniform Use
Wittekind, Ch., Henson, D.E., Hutter, R.V., Sobin, L.H. (Hrsg.)
Wiley-Liss, New York, 2. Auflage, 2001
68.
Volk, E.E., Goldblum, J.R., Petras, R.E., Carey, W.D., Fazio, V.W.
Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal
polyps
Gastroenterology 109 (1995) 1801-1807
69.
Wilcox, G.M., Anderson, P.B., Colacchio, T.A.
Early invasive carcinoma in colonic polyps - A review of the literature with emphasis
on the assessment of the risk of metastasis
Cancer 57 (1986) 160-171
70.
Williams, C.B., Whiteway, J.E., Jass, J.R.
Practical aspects of endoscopic management of the malignant polyps
Endoscopy 19 (1987) 31-37

71.
Williams, C.B.
Grenzen des endoskopischen Managements maligner kolorektaler Polypen
Internist 32 (1991) 330-334
72.
Williams, C.B., Saunders, B.P., Talbot, I.C.
Endoscopic Management of Polypoid Early Colon Cancer
World J Surg 24 (2000) 1047-1051
73.
Winawer, S.J., Zauber, A.G., Ho M.N.,
Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy
N Engl J Med, 329 (1993) 1977-81
74.
Wolff, W.I., Shinya. H.
Definitive treatment of „malignant“ polyps of the colon
Ann Surg 185 (1975) 516-525
75.
Wolff, W.I., Shinya, H.
Endoscopic polypectomy - Therapeutic and clinicopathologic aspects
Cancer 36 (1975) 683-690

Klassifikation kolorektaler Karzinome

I. TNM/UICC Klassifikation (66)

T / pT - Klassifikation

(p) TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
(p) T0	Kein Anhalt für Primärtumor
(p) T1	Tumor infiltriert Submucosa
(p) T2	Tumor infiltriert Muskularis propria
(p) T3	Tumor infiltriert durch die Muskularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
(p) T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

N / pN - Klassifikation

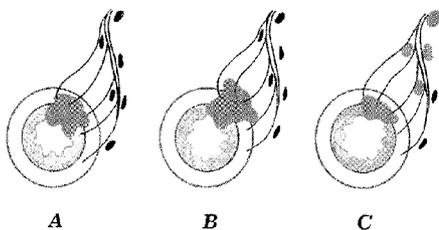
(p) NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
(p) N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
(p) N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
(p) N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

Üblicherweise werden für eine verlässliche pN-Klassifikation mindestens 12 regionäre Lymphknoten gefordert, sollte diese Anzahl nicht erreicht werden, ist dem Befund pN0 in Klammern die Zahl der untersuchten Lymphknoten zuzusetzen.

M / pM - Klassifikation

(p) MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
(p) M0	keine Fernmetastasen
(p) M1	Fernmetastasen

II. Dukes Klassifikation (28)



Dukes A Tumor ist auf die Submukosa und Muskularis propria beschränkt

Dukes B Tumor perforiert Organgrenzen (**Dukes B1**) oder infiltriert direkt in andere Organe bzw. Strukturen (**Dukes B2**)

Dukes C Metastasen in 1-3 perikolischen bzw. perirektalen (**Dukes C1**) oder in mehr als 3 Lymphknoten bzw. Lymphknotenbefall entlang größerer Gefäßstämme (**Dukes C2**)

Datenerfassungsbogen

1. Identifikation und persönliche Daten

Kollektiv nicht operiert operiert

E-Nummer extra muros Präparate vorhanden
 Präparate eingesehen

Diagnosedatum (MM, JJ)

Name

Geburtsdatum (TT/MM/JJ)

Alter bei Diagnosestellung

Geschlecht weiblich männlich

Einsender intern (KMN) extern (Institut für Pathologie)

2. Endoskopische Polypektomie

Lokalisation: Coecum Ascendens rechte Flexur Transversum
 linke Flexur Descendens Sigma Rectum
 unbekannt

Polypengröße < 0.5 cm 0.6-1.5 cm 1.6-3.0 cm > 3.0 cm
 unbekannt

Polypenkonfiguration gestielt sessil unbekannt

Polypenabtragung in toto fragmentiert unbekannt
 2 Teile
 3 Teile
 >3 Teile

Abtragung-Carcinom R 0 R X R 1
 < 1mm
 > 1mm

Carcinom/Adenomrelation bis 10% bis 50 % bis 80 % bis 99 %
 100 % unbekannt

Adenomtyp tubulär tubulovillös villös kein Adenomanteil
 unbekannt

HGIEN ja nein unbekannt

Abtragung Adenom R 0 R X R1 kein Adenomanteil
 unbekannt

HGIEN R 0 R X R1 keine HGIEN
 unbekannt

Differenzierungsgrad low grade (G1/G2) high grade (G2-3/G3) unbekannt

Lymphgefäßinvasion L 0 L X L 1 unbekannt
 Venengefäßinvasion V 0 V X V 1 unbekannt

Nachbiopsie nein ja, o.B. ja, Adenom ja, HGIEN
 ja, Karzinom

Technik der Nachbiopsie PE PME LE
 (Probeexcision) (Proktomukosektomie) (Lokalexcision)

3. Resektatbefunde				
Operationsindikation	<input type="radio"/> high risk	<input type="radio"/> Lokalbefund <input type="checkbox"/> R X <input type="checkbox"/> R1	<input type="radio"/> andere <input type="checkbox"/> klinisch <input type="checkbox"/> morphologisch <input type="checkbox"/> sonstige	
EPE - stelle	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht eindeutig	
Adenomrest	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
HGIEN-rest	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
Karzinomrest	<input type="radio"/> ja <input type="checkbox"/> Submucosa <input type="checkbox"/> intravasal <input type="checkbox"/> xx intramural <input type="checkbox"/> xx extramural		<input type="radio"/> nein	
Lymphknotenstatus	<input type="radio"/> pN0	<input type="radio"/> pN1	<input type="radio"/> pN2	<input type="radio"/> unbekannt
Fernmetastasen	<input type="radio"/> ja <input type="checkbox"/> Leber <input type="checkbox"/> andere	<input type="radio"/> nein		
4. Follow - up				
Follow up Datum	(TT/MM/JJ)		
Datum verloren	(TT/MM/JJ)		
Follow up Dauer		Monate	
Datum letzte Koloskopie	(TT/MM/JJ)		
Anzahl der Koloskopien			
Weitere EPE (endoskopische Polypektomie)		<input type="radio"/> ja <input type="checkbox"/> Adenom <input type="checkbox"/> high-grade-IEN <input type="checkbox"/> pT1 Carcinom <input type="checkbox"/> sonstige		<input type="radio"/> nein
Lokalbefund	<input type="radio"/> kein Rezidiv	<input type="radio"/> Adenom	<input type="radio"/> HGIEN	<input type="radio"/> Carcinom
Lymphknotenmetastasen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein		
Fernmetastasen	<input type="radio"/> keine	<input type="radio"/> Lunge	<input type="radio"/> Leber	<input type="radio"/> Sonstige
Patient verstorben	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein		
Todesdatum	(TT/MM/JJ)		
Todesursache	<input type="radio"/> tumorabhängig <input type="radio"/> andere	<input type="radio"/> andere Tumore <input type="radio"/> nicht beurteilbar	<input type="radio"/> kardiovaskulär <input type="radio"/> nicht zu ermitteln	

Anhang 3

Krankenhaus München Neuperlach, Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München

1. medizinische
Abteilung

Chefarzt:
Prof. Dr. Wolfgang
Schmitt

Herrn / Frau

Schwerpunkte:
Gastroenterologie
Hepatologie

Datum:

Telefon:
089/6794-2311

Fax:
089/6794-2931

E-mail:
Prof.W.Schmitt@extern.
lrz-muenchen.de

Studie über den weiteren Verlauf von Patienten mit pT1-Carcinom

Sehr geehrter Herr / Frau _____,

derzeit führen wir eine Studie durch, bei der wir den weiteren klinischen Verlauf von Patienten mit endoskopisch bzw. operativ entfernten Dickdarpolyphen mit Carcinom im Frühstadium beobachten. Dazu benötigen wir möglichst umfassende Informationen zu sämtlichen Patienten, bei denen im Zeitraum von 1985 bis 2001 ein pT1- Carcinom diagnostiziert wurde.

Wir haben festgestellt, daß auch einige Ihrer Patienten betroffen sind. Eine genaue Auflistung finden sie in der Anlage. Bitte unterstützen Sie uns, bei den betroffenen Patienten die Krankenkarte zu überprüfen und den beigefügten Fragebogen zu vervollständigen.

Die Patienteninformationen werden nur im Rahmen dieser Studie intern gespeichert. Für die Auswertungen werden sie ausschließlich in anonymer Form ausgegeben.

Bitte senden Sie den ausgefüllten **Fragebogen** und eventuell Ihnen vorliegende **Histologiebefunde** per Post oder per Fax an:

Krankenhaus Neuperlach, 1. Med. Abteilung, Sekretariat Prof. Schmitt, Oskar-Maria-Graf Ring 51, 81737 München, Fax 089/6794-2931

Wir sind gerne bereit, nach Abschluss der Studie Ihnen die Ergebnisse zur Verfügung zu stellen. Falls sie dies wünschen, bitten wir sie dies auf dem Fragebogen anzugeben.

Wir bedanken uns sehr herzlich für ihre Mithilfe und verbleiben

mit freundlichen Grüßen.



Prof. Dr. W. Schmitt
Chefarzt
1. Med. Abteilung
Krankenhaus München Neuperlach



Prof. Dr. T. Rösch
Abteilung Endoskopie
Klinikum rechts der Isar

Anhang 4

Krankenhaus München Neuperlach, Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München

1. medizinische
Abteilung

Chefarzt:
Prof. Dr. Wolfgang
Schmitt

Herrn / Frau

Schwerpunkte:
Gastroenterologie
Hepatologie

Datum:

Telefon:
089/6794-2311

Fax:
089/6794-2931

E-mail:
Prof.W.Schmitt@extern.
lrz-muenchen.de

Studie über den weiteren Verlauf von Patienten mit Darmfrühkrebs

Sehr geehrter Herr / Frau _____,

nach unseren Unterlagen waren Sie bei uns bzw. bei den niedergelassenen Gastroenterologen, die mit unserem Hause zusammenarbeiten, in ärztlicher Behandlung wegen Darmpolypen bzw. Darmfrühkrebs.

Wir möchten die Langzeitergebnisse unserer Behandlung überprüfen. Aus diesem Grunde wären wir Ihnen außerordentlich dankbar, wenn Sie uns Informationen über Ihren jetzigen Gesundheitszustand geben könnten. Sie können versichert sein, daß die Daten vertraulich behandelt werden, die Auswertung erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form.

Wir möchten Sie deshalb bitten, den beigefügten Fragebogen auszufüllen bzw. Ihrem Hausarzt zu geben und per Post oder per Fax an uns zurückzusenden:

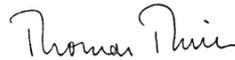
Krankenhaus Neuperlach, 1. Med. Abteilung, Sekretariat Prof. Schmitt, Oskar-Maria-Graf Ring 51, 81737 München, Fax 089/6794-2931

Vielen Dank für Ihre Mithilfe.

mit freundlichen Grüßen.



Prof. Dr. W. Schmitt
Chefarzt
1. Med. Abteilung
Krankenhaus München Neuperlach



Prof. Dr. T. Rösch
Abteilung Endoskopie
Klinikum rechts der Isar

Anhang 5

Fragebogen Polypenstudie vom **Arzt** auszufüllen:

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____

Diagnosedatum: MM/JJ Lokalisation: _____ E-Nr.: _____

Patient noch bekannt: o ja o nein

Letzter Patientenkontakt:

Anzahl der Koloskopien seit Diagnosedatum:

Datum letzte Koloskopie/letzter Befund (auswertige Histologie?):

Polypenabtragungsstelle/ Anastomosenbereich:

Lokalbefund o kein Rezidiv
 o Adenom
 o Adenom mit schwerer Epitheldysplasie
 o Carcinom

Lymphknotenmetastasen o ja o nein

Fernmetastasen o keine
 o Lunge
 o Leber
 o Sonstige

Übriger Dickdarm:

Weitere endoskopische Polypenabtragung o keine
 o Adenom
 o pT1-Carcinom
 o Sonstige

Patient verstorben: o ja o nein

Todesdatum:

Todesursache: o tumorabhängig
 o andere Tumore
 o kardiovaskulär
 o Andere

Kommentar:

«Arzt_Nachname»

Anhang 6

Fragebogen Polypenstudie vom **Patienten** auszufüllen:

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____

Diagnosedatum: MM/JJ Lokalisation: _____ E-Nr.: _____

Hausarzt: Name:

Adresse:

Telefon:

Wann wurde die letzte Darmspiegelung durchgeführt?

Wie viele Darmspiegelungen wurden bei Ihnen seit damals durchgeführt?

Wurden noch weitere Polypen bei Ihnen entfernt? o ja o nein

Bei welchem Arzt wurden die Darmspiegelungen durchgeführt?

Name:

Adresse:

Telefon:

Kommentar:

Dank

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Thomas Rösch, Klinikum Rechts der Isar, für die Annahme der Arbeit.

Für die wissenschaftliche Betreuung danke ich den Herren Professoren Dres. Thomas Rösch und Wolfgang Schmitt, Krankenhaus München-Neuperlach.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Hans-Joachim Seib, bis 1998 Chefarzt am Institut für Pathologie, Krankenhaus München-Neuperlach, für die Überlassung der von ihm begonnenen und gepflegten Sammlung kolorektaler pT1-Karzinome sowie für die fachliche Beratung und Unterstützung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Carl-Michael Büsing, Chefarzt am Institut für Pathologie, Klinikum Ingolstadt, für die Motivation, diese Arbeit fertig zu stellen und meinen Arbeitskollegen für die Zeit, die sie mir zur Verfügung gestellt haben.

Ganz herzlich danke ich Thomas Schulz für die tatkräftige Unterstützung bei der Layout - und Bildbearbeitung und Dr. Anton Strobel für die Unterstützung bei der Erstellung und Auswertung der Datenbank.

Meinen Eltern gilt ein besonderer Dank.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name	Popp Brigitte
Anschrift	Schlierseestrasse 6, 81541 München
Telefon	089 / 69372760
Geburtsdatum	18. Oktober 1965
Geburtsort	Ingolstadt /Bayern

Ausbildung

6/ 1985	Abitur am Gnadenthal-Gymnasium Ingolstadt
	Studium der Medizin
10/ 1985 - 9/ 1987	Universität Regensburg
10/ 1987 - 11/ 1992	TU München, Klinikum Rechts der Isar
11/ 1992	Erlaubnis für die Tätigkeit als Ärztin im Praktikum
9/ 1994	Approbation
2/ 2002	Anerkennung als Facharzt für Pathologie

Berufliche Tätigkeit

3/ 1993 bis 8/ 1994	Ärztin im Praktikum im Institut für Pathologie Städt. Krankenhaus München Neuperlach
9 /1994 - 12/ 1999	Assistenzärztin im Institut für Pathologie Städt. Krankenhaus München Neuperlach
8/ 2000 - 12/ 2000	Assistentin Onkologische Praxis im Elisenhof Arbeitskreis Ambulante Onkologie PD Dr. Tigges, Dr. Böning, Dr. Abenhardt
1/ 2001 - 12/ 2001	Assistenzärztin im Institut für Pathologie Städt. Krankenhaus München Neuperlach
seit 1/ 2002	Assistenzärztin im Institut für Pathologie Klinikum Ingolstadt

München, November 2003