Aus der Medizinischen Klinik für Gastroenterologie/Hepatologie
und Stoffwechselerkrankungen/Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

„Die Symptomatologie fortgeschrittener rektosigmoidaler Tumoren unter palliativer Therapie mit dem Neodym:YAG-Laser“

Zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Carsten Giesche
aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schulz

2. Prof. Dr. med. Volker Budach

3. Prof. Dr. med. Hans Detlef Saeger

Datum der Einreichung: 22.08.1999

Datum der Promotion: 07.07.2000

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG ... 1

1.1 ÄTIOLOGIE DES KOLOREKTALEN KARZINOMS ... 1
1.2 PROBLEME DER DIAGNOSTIK ... 3
1.3 STADIENEINTEILUNG UND HISTOLOGIE DES KOLOREKTALEN KARZINOMS ... 4
1.4 THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN ... 6
1.4.1 Chirurgische Therapieverfahren ... 6
1.4.2 Chemotherapie ... 8
1.4.3 Radiotherapie ... 10
1.4.4 Immunotherapie ... 12
1.4.5 Elastische Metallgitterstents ... 14
1.4.6 Argon-Beamer ... 14
1.4.7 Lasertherapie und Photodynamische Therapie ... 14
1.5 WAS IST LEBENSQUALITÄT ? ... 16
1.6 ZIELSTELLUNG DER DISSERTATION ... 17

2 MATERIAL UND METHODE ... 18

2.1 PATIENTENGUT ... 18
2.2 ERFASSUNG DER PATIENTENDATEN ... 20
2.3 TECHNIK DER LASERTHERAPIE ... 21
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG ... 22

3 ERGEBNISSE ... 24

3.1 INDIKATIONEN ZUR LASERTHERAPIE ... 24
3.2 PRÄMEDIKATION ... 24
3.3 BEHANDLUNGSDATEN ... 25
3.4 BEEINFLUSSUNG DER SYMPTOMATIK DURCH DEN ND:YAG-LASER ... 25
3.5 ERGEBNISSE DER LASERTHERAPIE REKTOSIGMOIDALER KARZINOME ... 30
3.6 ÜBERLEBENSZEIT UND TODESURSACHEN ... 31
3.7 SUBJEKTIVE EINSCHÄTZUNG ZUR LASERTHERAPIE DURCH DIE PATIENTEN ... 31
3.8 BEGLEITENDE THERAPIEFORMEN ... 31
3.8.1 Begleitende Chemotherapie ... 32
3.8.2 Begleitende Immuno-Chemotherapie ... 32
3.8.3 Begleitendes Afterloading ... 32
3.9 KOSTEN DER LASERTHERAPIE UND KOSTENVERGLEICH MIT PALLIATIV-CHIRURGISCHEN THERAPIEVERFAHREN ... 32

4 DISKUSSION ... 35

4.1 KURZZEITEFFEKT DER PALLIATIVEN LASERTHERAPIE ... 35
4.2 LANGZEITEFFEKT DER PALLIATIVEN LASERTHERAPIE ... 35
4.3 EINFLUß DER TUMORAUSDEHNUNG AUF DIE SYMPTOMATOLOGIE IM RAHMEN DER LANGZEIT-LASERTHERAPIE ... 36
4.4 EINFLUß DER TUMORLOKALISATION AUF DIE SYMPTOMATOLOGIE IM RAHMEN DER LANGZEIT-LASERTHERAPIE ... 36
4.5 SYMPTOME IN ABHÄNGIGKEIT VOM TM-STADIUM VOR BEHANDLUNGSBEGINN ... 37
4.6 PASSAGESICHERUNG UND KOMPLIKATIONSRATE ... 37
4.7 THERAPIEBEDINGTE LETALITÄTSRATE UND MITTLERE ÜBERLEBENSZEIT ... 37
4.8 SUBJEKTIVE EINSCHÄTZUNG ZUR LASERTHERAPIE VON SEITEN DER PATIENTEN ... 38
4.9 KANN DURCH EINE DIE LASERTHERAPIE BEGLEITENDE BEHANDLUNGSFORM EIN NUTZEN FÜR DEN PATIENTEN ERZIELT WERDEN? ... 38
4.10 VERGLEICHENDE BETRACHTUNG ANDERER BEHANDLUNGSVERFAHREN ... 39
4.10.1 Chirurgische Verfahren ... 39
4.10.2 Palliative Chemotherapie ... 40
4.10.3 Palliative Radiotherapie ... 41
4.10.4 Andere, palliativ-endoskopische Verfahren ... 41
4.11 SCHLUßFOLGERUNGEN UND VERGLEICH MIT DER PALLIATIVEN LASERTHERAPIE ... 41
4.12 KOSTENVERGLEICH ZWISCHEN DER LASERTHERAPIE UND DER ANLAGE EINES ANUS PRAETER ... 42

5 ZUSAMMENFASSUNG ... 44

1 EINLEITUNG

Kolorektale Karzinome sind in Europa die zweithäufigste Krebserkrankung und damit eine der führenden Ursachen krebsbedingter Morbidität und Mortalität. Ab dem 80. Lebensjahr sind sie in Deutschland sogar die häufigste Todesursache bei malignen Neubildungen (SB1998).

Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einen malignen Tumor von Kolon oder Rektum zu erkranken, beträgt für Individuen mit durchschnittlichem Risiko 6 Prozent (ACS1996).

Nach jahrelangem Anstieg zeichnet sich bei der Inzidenz in den letzten Jahren in Deutschland eine Stabilisierung auf hohem Niveau ab (Becker1997). Laut gemeinsamen Krebsregister der ostdeutschen Bundesländer und Berlin lag die altersstandardisierte Inzidenz für den Zeitraum 1980-1989 je 100.000 Einwohner für das Kolonkarzinom bei 13,8 (Männer) beziehungsweise 12,8 (Frauen) und für das Rektumkarzinom bei 15,2 (Männer) beziehungsweise 10,2 (Frauen) (Möhner1994). Die geschätzte jährliche Inzidenz laut Krebsatlas der BRD beträgt derzeit beim kolorektalen Karzinom 22.800 (Männer) beziehungsweise 27.700 (Frauen) (Becker1997).

Die Sterblichkeit weist seit Ende der 80er Jahre in den alten Bundesländern einen leichten Rückgang auf, während in den neuen Ländern seit Anfang der 90er Jahre ein Sprung auf das westliche Niveau zu beobachten war (Becker1997). Insgesamt sterben jährlich in der Bundesrepublik Deutschland etwa 30.000 Menschen an einem kolorektalen Karzinom, wobei der Trend einer langsamen Zunahme über die Jahre weiterhin anhält (BfG1995).

Dickdarmkarzinome entwickeln sich langsam über adenomatöse Polypen oder Dysplasien und verursachen meist erst im fortgeschrittenen Tumorstadium Beschwerden. Durch eine frühzeitige Diagnostik und konsekutive Therapie ließe sich eine Reduktion der Mortalität erreichen. Tatsächlich besteht jedoch bei Diagnosestellung bei etwa der Hälfte der Betroffenen ein fortgeschrittenes Krebsleiden, sodaß eine kurative Therapie unmöglich ist. Dann stellt sich die Frage nach der besten Palliation für den Patienten.

1.1 Ätiologie des kolorektalen Karzinoms

Für die Entstehung des Dickdarmkarzinoms gibt es eine Reihe von prädisponierenden Faktoren. Von besonders hohem Risiko sind dabei:

- villöse Adenome
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, M. Crohn)
- familiäre Polyposis coli
- Verwandte 1. Grades mit kolorektalen Karzinomen oder Adenomen;

weiterhin von Bedeutung sind:

- Alter jenseits des 50. Lebensjahres
- anamnestisch bekanntes Mamma-, Endometrium- oder Ovarialkarzinom
- anamnestisch bekannte Neoplasien des Kolorektums
- vorangegangene Bestrahlungstherapie der Beckenregion;

prädisponierend, aber aufgrund ihres relativ seltenen Vorkommens weniger bedeutsam sind folgende Syndrome:

- erbliche Nonpolyposis Kolorektal-Karzinom Syndrome (Lynch-Syndrom I und II)
- juvenile Polyposis Syndrome
- Gardner-Syndrom
- Peutz-Jeghers-Syndrom und
- Turcot-Syndrom (Lee1992, Prokop1991).

In der Ursachenforschung der Kolorektalkarzinome erzielte man im Jahr 1993 zumindest für einen Teil der Erkrankungsfälle einen bedeutsamen Durchbruch. Einem finnisch-amerikanischem Team um Albert de la Chapelle und Bert Vogelstein gelang es, für die Fälle, für die man aufgrund familiärer Häufung eine erbliche Genese vermutete, einen genetischen Marker auf dem kurzen Arm von Chromosom 2 zu identifizieren (Marx1993_2, Peltomäki1993).

Schon 80 Jahre zuvor hatte der US-Mediziner Alfred Warthin die Vermutung geäußert, daß das familiär gehäufte Auftreten der Erkrankung auf die Vererbbarkeit der Veranlagung für das Karzinom zurückzuführen sei (Warthin1913).

Das neu entdeckte Gen könnte auch bei den sogenannten sporadischen Dickdarmkarzinomen, die den familiär gehäuften in einigen klinischen Merkmalen ähneln, eine nicht unwesentliche Rolle spielen. Denn sowohl die oben genannte Arbeitsgruppe als auch Thibodeau et al. fanden einen bislang für "Krebsgene" unbekannten Mechanismus der sogenannten genetischen Instabilität, der bisher erst bei einigen Erbkrankheiten wie der Chorea Huntington bekannt war (Aaltonen1993,Marx1993, Thibodeau1993). Träger dieses Erbfaktors haben, so die Entdecker, eine über 90prozentige Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken (Katz1993).

Vermutlich trägt einer von 200 Menschen die genetische Veranlagung in seinem Erbgut. Damit wäre das Gen „eine der häufigsten Ursachen für Erbkrankheiten - wenn nicht die häufigste", kommentierte de la Chapelle die Arbeit (Marx1993).

Neben dem genetischen Aspekt spielt auch die Lebensweise in der Ätiologie des kolorektalen Karzinoms eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Epidemiologisch betrachtet ist der Dickdarmkrebs zu über 80 % umweltbedingt, der Rest entfällt auf die genetische Komponente (Grundmann1994).

Rozen beschreibt die Entstehung der meisten Fälle von kolorektalen Karzinomen als Folge einer überwiegend ernährungsbedingten Imbalance zwischen protektiv und schädigend wirkenden Agenzien bei genetisch Disponierten. Eine "positive" oder schädigende Korrelation besitzen: zu geringe physische Aktivität, erhöhte kalorische Energiezufuhr, das Körpergewicht, die Fettzufuhr (insbesondere die tierischen Fette) und der Fleischkonsum (insbesondere Rindfleisch). Einen protektiven Effekt ("negative" Korrelation) hingegen weisen Fisch, Olivenöl, faserreiche Nahrungsmittel, Antioxidantien, Prostaglandinantagonistisch-wirkende Pharmaka und Mineralien, besonders Calcium, auf (Rozen1992).

Kune et al. ermittelten ein erhöhtes Risiko für Kolorektalkrebs bei positiver Familienanamnese (Kune1992). In einem Studien-Rückblick fand er direkte und indirekte Effekte des Alkoholkonsums auf die Karzinogenese. Insbesondere der Biergenuß besitzt häufiger für Männer als für Frauen und etwas häufiger für das Rektum- als für das Kolonkarzinom ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko (Kune1992_2).

Die Aufzählung von Autoren und ihrer Untersuchungsergebnisse ließe sich noch weiterführen. Die Mehrzahl der Befunde sind bisher nur sehr unzureichend durch Studien und Beobachtungen gestützt und es gibt eine Reihe von Besonderheiten und auch Widersprüchen.

Letzten Endes kommt man jedoch zu dem Schluß, daß gerade die "westliche Lebensweise" (eine Kost mit hohem Energiegehalt, reich an tierischem Eiweiß und gesättigten Fettsäuren, arm an pflanzlichen Fasern und häufig auch an Vitaminen und körperliche Inaktivität) das Auftreten von Dickdarmkrebs begünstigt (Berndt1991). Daraus lassen sich entsprechende Empfehlungen für eine gesunde, das Darmkrebsrisiko mindernde Ernährung beziehungsweise Lebensweise ableiten.

Der Vergleich verschiedener Staaten hinsichtlich der Zahl der Sterbefälle am kolorektalen Karzinom läßt den oben genannten Schluß bezüglich des Einflusses der "westlichen Lebensweise" ebenfalls zu (SB1993).

In der überwiegenden Mehrzahl erfolgt die Karzinomentstehung auf dem Boden eines Adenoms. Die Reihenfolge der Vorgänge dabei wird als **Adenom-Karzinom-Sequenz** bezeichnet. Adenomatöse Polypen stellen echte Neoplasien des Drüsenepithels dar. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines invasiven Karzinoms in einem Adenom steigt mit der Größe des Polypen, dem Dysplasiegrad und liegt bei villösen Adenomen deutlich höher als bei tubulären (Winawer1997).

1.2 Probleme der Diagnostik

Die rechtzeitige Diagnostik rektosigmoidaler Karzinome wird häufig durch Fehldeutung früher Symptome und/oder unzureichende Nutzung der Möglichkeiten zur Vorsorge erschwert. Diese beiden Tatsachen finden insbesondere darin Ausdruck, daß bis zum Zeitpunkt einer Operation bei 40 bis 50% aller Patienten eine lymphogene Aussaat des Tumors stattgefunden hat (Melcher1991).

Vorsorgemaßnahmen haben die Entdeckung von Krebsvorstadien oder -frühstadien zum Ziel, um die Prognose des Patienten zu verbessern. Dabei unterscheidet man grundsätzlich zwischen einem allgemeinen **Screening** bei asymptomatischen Individuen mit durchschnittlichem Kolonkarzinomrisiko und individuellen Überwachungsstrategien von Risikogruppen (Neuhaus1998), auf die nicht näher eingegangen werden soll.

Zum Screening stehen derzeit der Test auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT: fecal occult blood test), die Sigmoidoskopie und die Koloskopie zur Verfügung. Basierend auf prospektiven kontrollierten Studien zum FOBT (Hardcastle1996,Kronborg1996, Mandel1993) beziehungsweise fallkontrollierter Studien zur periodisch durchgeführten Sigmoidoskopie (Atkin1993,Selby1992) empfehlen die WHO und andere Fachgesellschaften:

Ab dem 50.Lebensjahr:

- Jährlicher fäkaler Test auf okkultes Blut (FOBT) und
- Sigmoidoskopie alle 3-5 Jahre (Neuhaus1998).

Alternativ empfiehlt die American Cancer Society alle 10 Jahre eine Koloskopie (Neuhaus1998).

Molekularbiologische Methoden werden in Zukunft dazu führen, daß die Zahl zu überwachender Risikopatienten bei familiärer Häufung des kolorektalen Karzinoms eingegrenzt werden kann. Dann ließen sich diejenigen Familienmitglieder, die mit hoher Wahrscheinlichkeit erkranken werden, identifizieren und in ein Früherkennungsprogramm einbinden (Aaltonen1993,Peltomäki1993).

Die **Diagnostik** beim kolorektalen Karzinom erfolgt zur Primärlokalisation des Tumors, zur Klärung der Histologie, zur Erfassung synchroner Befunde sowie zur prätherapeutischen Stadieneinteilung. Einfluß auf die Wahl der diagnostischen Methoden hat die Tumorlokalisation im Dickdarm. Etwa ein Drittel aller kolorektalen Karzinome sind proximal der linken Kolonflexur (Winawer1997) und etwa die Hälfte im Rektum lokalisiert (Prokop1991,Winawer1997).

In der diagnostischen Abfolge kommen nach der rektal-digitalen Untersuchung (Rektumkarzinome sind in der Hälfte der Fälle tastbar (Prokop1991) folgende Verfahren in Betracht:

- Rektosigmoidoskopie oder Koloskopie mit Biopsie
- Röntgen mit Doppelkontrasteinlauf
- Oberbauchsonographie
- Endo-, Hydrosonographie
- Computertomographie.

Die Magnetresonanztomographie beziehungsweise die 3D Magnetresonanz-Kolonographie können nach Ermittlung des tatsächlichen diagnostischen Stellenwertes noch an Bedeutung gewinnen (Luboldt1998, Vogl1997).

Auf der Suche nach Mikrometastasen kann die Szintigraphie mit Anti-CEA-Antikörpern hilfreich sein.

Weiterhin ist es möglich, verschiedene Tumormarker wie CEA, CA 19-9, CA 50 und CA 125 im Serum zu bestimmen. Diese sind jedoch für das Kolon- beziehungsweise Rektumkarzinom nicht spezifisch, weshalb sie nur als Verlaufsparameter nach erfolgter Therapie dienen.

In der **Nachsorge** von Patienten mit kolorektalen Karzinom gehen die Auffassungen über den Umfang und Häufigkeit der Untersuchungen auseinander. Schoemaker et al. führten kürzlich eine Studie durch, in deren Ergebnis die regelmäßige Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung, ein regelmäßig durchgeführter FOBT, regelmäßige Überprüfung des Blutbildes, der Leberwerte und des CEA sowie eine Koloskopie alle 5 Jahre geauso effizient sind wie jährliche Koloskopie, zusätzliche Computertomographie des Abdomens und Röntgenaufnahme vom Thorax (Schoemaker1998).

1.3 Stadieneinteilung und Histologie des kolorektalen Karzinoms

Die Stadieneinteilung oder das Staging von malignen Tumoren liefert Informationen über die anatomische Ausdehnung der Erkrankung. Die gewonnenen Daten sind aus verschiedenen Gründen wertvoll:

1. Sie unterstützen den Kliniker in der Planung der Behandlung;
2. Sie geben Hinweise auf die Prognose;
3. Sie helfen bei der Bewertung von Therapieergebnissen;
4. Sie erleichtern den Informationsaustausch zwischen Behandlungszentren;
5. Sie haben Einfluß auf die weitere Erforschung von menschlichen Krebserkrankungen (Beahrs1992).

Die erste Stadieneinteilung wurde 1932 von DUKES für das Rektumkarzinom aufgestellt. Sie unterscheidet drei Stadien in Abhängigkeit von der Infiltrationstiefe und vom Lymphknotenbefall und legt die postoperative histologische Untersuchung des Präparates zugrunde. DUKES wies schon damals nach, daß dem Stadium größere Bedeutung als dem histologischen Tumorgrad zukommt (Gasser1992).

Diese Einteilung ist seitdem mehrfach verändert worden, unter anderem durch Kirklin et al. 1949 (Kirklin1949) mit Einbeziehung des Kolon und zuletzt durch Turnbull et al. 1967 (Turnbull1967), der das klinisch-pathologische Staging einführte und ein viertes Stadium (Vorhandensein von Fernmetastasen) hinzufügte.

Die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) schlug 1966 eine klinische Klassifikation von malignen Tumoren vor, nach der Kolon- und Rektumkarzinome getrennt voneinander eingeteilt werden. Nach Empfehlung der UICC zusammen mit dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) wurde diese 1987 letztmalig modifiziert und stellt ein Pendant zur DUKES-Klassifikation dar. Diese Klassifikation ist die sogenannte TNM-Klassifikation: **T** beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors, **N** das Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen und **M** das von Fernmetastasen. Es wird einerseits eine prätherapeutische klinische (**TNM**) und andererseits eine postoperative histopathologische Klassifikation (**pTNM**) unterschieden (Beahrs1989). Zusätzliche Kategorien wie für das histopathologische Grading (**G**) oder Angaben über postoperativ zurückgelassenes Resttumorgewebe (**R**) (Fielding1991) können erhoben werden.

Ein weiteres, klinisch-pathologisches Einteilungssystem, das Australian Clinico-Pathological System (ACPS), soll nur erwähnt werden (Davis1984).

In Abbildung 1 wird ein detaillierter Überblick der beschriebenen Stadieneinteilungen nach DUKES, TNM 3, TNM 4 und ACPS gegeben (aus Gasser1992).

Nach dem histologischen Bild lassen sich die kolorektalen Karzinome wie folgt einteilen:

- Adenokarzinome (70 %)
- Verschleimende Karzinome (20 %) :
  Siegelringkarzinom (intrazellulär verschleimend),
  Gallertkarzinom (extrazellulär verschleimend)
- Undifferenziertes Karzinom (10 %)
- Adenokanthom, Plattenepithelkarzinom (selten) (Müller1994).

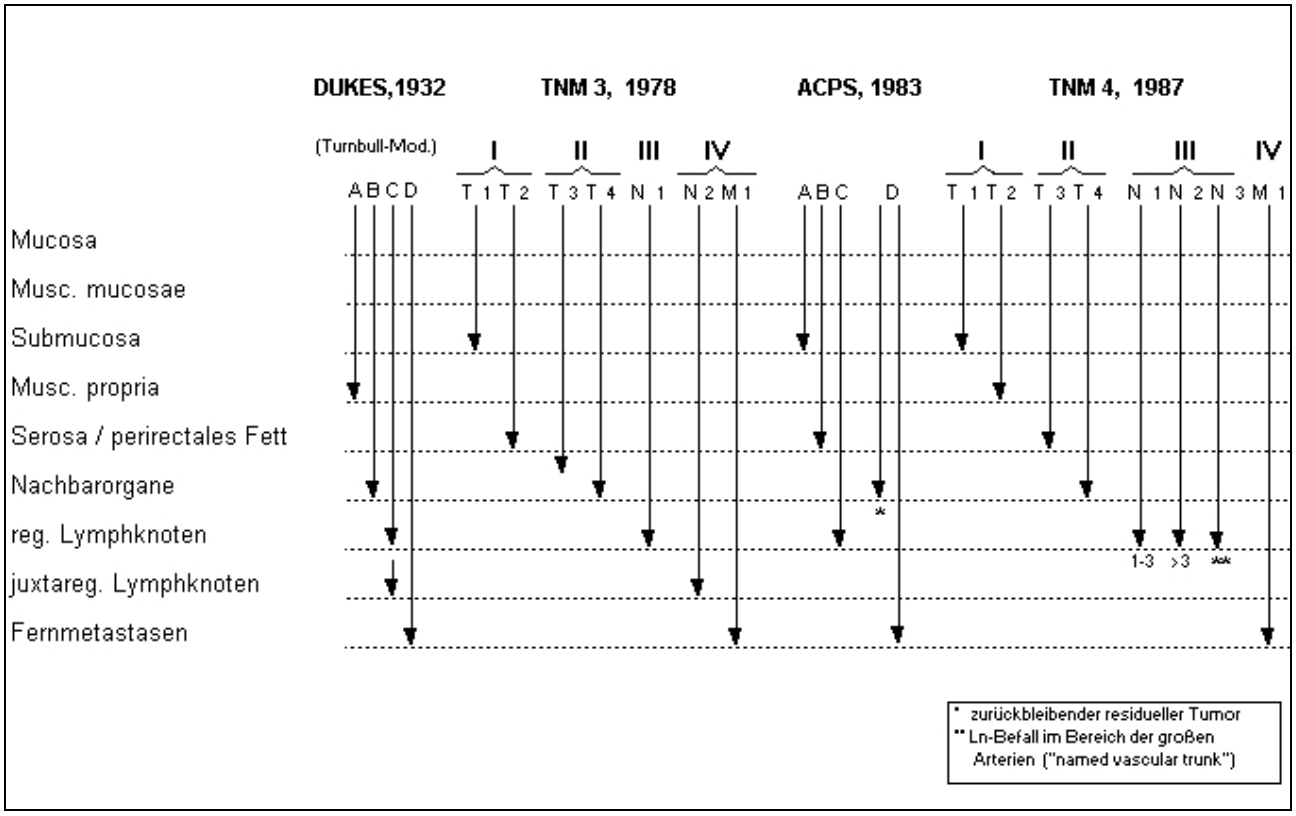

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Stadieneinteilungen nach DUKES, TNM3, TNM4 und ACPS

1.4 Therapeutische Möglichkeiten

Generell werden bei allen malignen Neoplasien drei Therapierichtungen unterschieden:

- **kurativ** mit der Tumorresektion in toto als Methode der Wahl,
- **palliativ** mit dem Ziel der Verminderung der Symptomatologie, des Funktionserhaltes des Organs, der Vermeidung von Komplikationen und der Tumormassenreduktion,
- **„downstaging“**, wobei primär als inoperabel eingeschätzte Tumoren nach Verringerung der Tumormasse durch eine Radio- oder Radio-Chemotherapie einer Operation mit kurativem Therapieziel zugeführt werden können.

Bei palliativen Therapieverfahren des kolorektalen Karzinoms stellen die Tumorstenose beziehungsweise der Tumorileus, die Infiltration des umgebenden Gewebes und die peranale Blutung therapeutische Probleme dar. Grundsätzlich wird auch hierbei eine primäre Resektion angestrebt. Allerdings gibt es häufig Gründe, die ein chirurgisches Vorgehen unmöglich machen.

Dazu gehören:

- allgemeine Inoperabilität
  Viele Patienten haben Begleiterkrankungen, die eine Operation zu risikoreich erscheinen lassen oder ausschließen.
- lokale Inoperabilität
  Diese liegt beim Tumorstadium T_4 gemäß TNM-Klassifikation vor.
- Ablehnung des operativen Eingriffs durch den Patienten.

Das Spektrum der palliativen Behandlungsalternativen hat sich in den letzten Jahren stetig erweitert. Im Folgenden werden diese insbesondere für den rektosigmoidalen Bereich aufgezeigt und den kurativen Behandlungsverfahren gegenübergestellt.

1.4.1 Chirurgische Therapieverfahren

- Sigmakarzinome

Unter *kurativer* Zielstellung werden in Abhängigkeit von der Lokalisation des Sigmakarzinoms folgende Regeleingriffe gewählt:

1. die Hemikolektomie links mit Transversorektostomie bei Karzinomen des proximalen Sigma
2. die (radikale) Sigmaresektion mit Descendorektostomie bei Karzinomen des mittleren und distalen Sigma.

Als *palliative* Maßnahme wird bei Tumoren im T_4-Stadium, bei peritonealer Tumoraussaat beziehungsweise bei nicht kurativ resektablen Fernmetastasen die Entfernung des Primärtumors im Sinne einer Segmentresektion (auch laparoskopisch) zur Sicherstellung der Darmpassage angestrebt. Bei nicht-resektablen Tumor bleiben nur noch die Anlage einer Umgehungsanastomose oder eines vorgeschaltenen Anus praeter (Junginger1997).

- Rektumkarzinome

Bei der *kurativen* Therapie des Rektumkarzinoms kommen folgende Operationsverfahren in Betracht:

1. die anteriore Rektumresektion
2. die abdomino-perineale Rektumexstirpation mit Opferung der Kontinenz
3. die intersphinktäre oder abdomino-peranale Rektumresektion.

Eine lokale chirurgische Tumorexzision ist im Rektum unter *kurativer* Zielsetzung bei pT_1, „low-risk-Karzinom“ möglich (Eigler1997). Geeignet dabei sind die transanale oder transsphinktäre chirurgische Exzision (bei Tumoren zwischen 4 und 10 cm ab ano)(Prokop1991) und die endoskopische mikro-chirurgische Tumorabtragung. Letztere wurde von Buess als transanale endoskopische Mikrochirurgie entwickelt, eine Sonderform der minimal invasiven Chirurgie. Sie ermöglicht es, Tumore, die bis zu 20 cm vom Analrand entfernt sind (an der Rektumvorderwand nur bis 12 cm), über ein Rektoskop nach CO_2-Insufflation zu exzidieren (sogenannte Vollwandexzision). Vorteile der Methode: niedrige Komplikationsrate, keine Operationsletalität (Buess1992).

Zur *Palliativbehandlung* bei Inoperabilität des Patienten ist eine operative Entfernung des Primärtumors auch bei Vorliegen von Fernmetastasen indiziert, wobei bei der Entscheidung zur Operation die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch eine Kolostomie berücksichtigt werden muß (Eigler1997). Bei alleiniger Anlage eines Kolostomas ohne Tumorentfernung werden nur die Symptome der mechanischen Okklusion, nicht aber die anderen Beschwerden, insbesondere Schmerzen und Blutungen, beeinflußt (Mandava1991). Ein Überlebensgewinn wird ebenfalls nicht erzielt (Prokop1991).

Bei Operationsverweigerung des Patienten kann die transanale endoskopische Mikrochirurgie unter *palliativen* Aspekt als Alternative erwogen werden (Buess1992).

- Obstruierendes kolorektales Karzinom

In dieser Notfallsituation stehen mehrere Operationsverfahren zur Verfügung:

- das klassische dreizeitige Verfahren: Umgehung, Resektion, und Kolostoma
- das zweizeitige Verfahren: Umgehung plus Resektion, und Kolostoma
- die primäre Resektion mit sofortiger Rekonstruktion (Anastomose)
- die primäre Resektion nach intraoperativer Lavage
- die subtotale Notfall-Kolektomie mit primärer Anastomose (Barillari1992,Eckhauser1992)
- die Hartmann-Operation: Resektion im Rektosigmoid, Blindverschluß des Rektums und Kolostoma (Barillari1992).

Allerdings ist die Letalität bei diesen Notfallverfahren bis zu 4mal höher als bei Elektiveingriffen (Prokop1991). Letalitätsraten von 11 bis 39 % und Morbiditätsraten von bis zu 58 % weisen die drei- beziehungsweise zweizeitigen Verfahren auf (Eckhauser1992). Nachteilig bei diesem Vorgehen sind zudem der verzögerte Beginn einer nachfolgend adjuvanten Therapie und höhere Kosten (Daneker1991). Somit sollte eine primäre Resektion mit Anastomosierung nach intraoperativer Lavage angestrebt werden.

1.4.2 Chemotherapie

Die Behandlung mit Zytostatika unterscheidet drei Formen:

- **Adjuvante Chemotherapie:**
  Auf die primäre Therapie folgende Zytostatika-Behandlung zur Elimination möglicher Mikrometastasen.
- **Neoadjuvante Chemotherapie:**
  Vor oder gleichzeitig mit der Tumorresektion durchgeführte Zytostatikatherapie.
- **Palliative Chemotherapie** (Kleeberg1993).

In der chemotherapeutischen Behandlung kolorektaler Karzinome ist der Antimetabolit **5-Fluorouracil** (5-FU) auch heute noch die effektivste Substanz.

Als Monotherapeutikum eingesetzt erzielt 5-FU in der traditionellen Methode der Bolusinjektion eine mittlere Ansprechrate von ca. 11 % (ACCMAP1992). Außerdem kann 5-FU als kontinuierliche Infusion in unterschiedlichen Schemata appliziert werden, wobei die sogenannte protrahierte kontinuierliche Infusionstherapie Ansprechraten von bis zu 30 % verzeichnet. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten ist gegenüber der Bolusinjektion jedoch nicht signifikant verbessert (Ardalan1991, Diaz1990,Hansen1990, Lokich1989,Weinerman1990).

Die Kombination mit anderen zytotoxisch wirkenden Substanzen, insbesondere den Nitrosoharnstoffen (zum Beispiel Methyl-CCNU), Vincristin sowie Mitomycin C, ist vielfältig untersucht worden. Das sogenannte MOF-Protokoll (5-FU plus Methyl-CCNU plus Vincristin) erzielt einen Überlebensvorteil für die Patienten (Fisher1988). Nachteilig ist dabei der potentiell leukämogene Effekt von Methyl-CCNU. Auf die Kombination **5-FU plus Levamisol**, einem Anthelminthikum mit immunmodulatorischer Aktivität, wird später eingegangen.

In heutigen Behandlungsschemata zur adjuvanten und palliativen Chemotherapie des kolorektalen Karzinoms spielt die sogenannte biochemische Modulation von 5-FU eine bedeutende Rolle. Ziel dabei ist es, durch Gabe einer pharmakologischen Agens den biologischen Effekt einer zweiten Substanz zu verstärken, zum Beispiel durch selektive Erhöhung der antitumorösen Aktivität (Martin1987).

Derzeit werden neuere Substanzen in der Chemotherapie kolorektaler Karzinome sowohl als „single agent therapy“ als auch in Kombination mit 5-FU getestet. Dazu gehören der direkte **Hemmstoff der Thymidilatsynthetase Tomudex**, der **Topoisomerase-Inhibitor Irinotecan** und die neue **Platin-Verbindung Oxaliplatin** (Bleiberg1998,Bokemeyer1997). Ob diese Sustanzen einen Fortschritt gegenüber der Kombination 5-FU plus Leucovorin darstellen, bleibt abzuwarten.

Im Folgenden werden die aktuellen Behandlungsstrategien näher beschrieben.

- Kolonkarzinom

Neoadjuvante Chemotherapie

Neoadjuvante Chemotherapiekonzepte mit erwiesener Effektivität existieren nicht.

Adjuvante Chemotherapie

Nach dem Konsensus der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO), der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und der Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) sollten Patienten mit kurativer Resektion im Stadium UICC III (jedes pT, pN_{1-3}, M_0) möglichst in klinische Studien aufgenommen werden. Außerhalb von klinischen Studien wird die einjährige adjuvante Therapie mit **5-FU plus Levamisol** empfohlen (Junginger1997). Ausschlaggebend für diese Empfehlung waren zwei

prospektive Studien, die Studie der North Central Cancer Treatment Group (NCCTG 1989) und die Intergroup-Studie (Int-0035). Beide zeigten für die einjährige Therapie mit 5-FU/Levamisol eine signifikante Verlängerung der 5-Jahres-Überlebensrate im UICC-Stadium III (Laurie1989,Moertel1995).

Daneben spielt zunehmend die Therapie mit **5-FU plus Leucovorin**, einem Biomodulator, eine Rolle. Diese Kombination ist insbesondere in der Behandlung von metastasierten kolorektalen Karzinomen sehr wirksam. Drei randomisierte Studien (Francini 1994, IMPACT 1995, NCCTG 1997) wiesen im Vergleich gegen eine unbehandelte Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung des Überlebens im UICC-Stadium III nach (Francini1994,IMPACT1995,O´Connell1997).

Studiengruppen in den USA stellten fest, daß die halbjährige 5-FU/Leucovorin-Therapie als Bolusapplikation genauso effektiv war wie die einjährige 5-FU/Levamisol-Therapie (Haller1997,O´Connell1998, Wolmark1996). Porschen et al. zeigten in einer Interims-Analyse eine signifikant niedrigere Rezidivrate sowie ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben für die Kombination 5-FU/Leucovorin auf (Porschen1998).

Bei Patienten im UICC-Stadium II (pT_{3-4}, pN_0, M_0) sowie im UICC-Stadium IV (jedes pT, jedes pN, M_1) nach R_0-Resektion von Lebermetastasen ist derzeit eine adjuvante systemische Chemotherapie außerhalb von Studien nicht angezeigt (Junginger1997).

Zur Zeit wird in einer Reihe von Studien an der Optimierung der adjuvanten Therapie im Stadium III gearbeitet. So soll zum Beispiel die Wertigkeit der 24-Stunden-Infusion mit 5-FU/Leucovorin gegenüber Bolusregimen untersucht werden.

Palliative Chemotherapie

Häufigst verwendetes Schema ist die Applikation von **5-FU plus Leucovorin**. Das Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project zeigte eine durchschnittliche Remissionsrate für 5-FU/Leucovorin von 23 % versus 11 % für die Monotherapie (ACCMAP1992). Neuere Studienergebnisse belegen, daß die kontinuierliche Infusion einer hohen Gesamtdosis von 5-FU eine verbesserte Effizienz bei guter Verträglichkeit zu bewirken scheint (Riedel1998,Wein1998).

Die Verzögerung des Beginns einer palliativen Chemotherapie bis zur Progredienz beziehungsweise dem Auftreten tumorbedingter Symptome hat bis auf eine kontrollierte Studie keinen Einfluß auf das Überleben und die symptomfreie Zeit (NGTATG1992,Schöber1992).

Neue Entwicklungen zielen auf ein *oral* zu applizierendes Fluoropyrimidin-Derivat mit hoher Bioverfügbarkeit, wodurch eine Verbesserung der Lebensqualität unter palliativer Therapie erzielt werden könnte (Bokemeyer1997).

- Rektumkarzinom

Die Chemotherapie erfolgt beim Rektumkarzinom überwiegend in Kombination mit einer externen Radiotherapie (siehe Abschnitt Radiotherapie).

Adjuvante Chemotherapie

Die alleinige Chemotherapie beim Rektumkarzinom mit adjuvanter Therapieintention hat sich in Studien der Gastrointestinal Tumor Study Group (1985 und 1986) und des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (1988) als nicht effektiv erwiesen. Im Unterschied zu den Studien der Gastrointestinal Tumor Study Group konnte das National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project jedoch eine Beeinflussung der Überlebensrate aufzeigen (GITSG1985,GITSG1986,Fisher1988).

Palliative Chemotherapie

Bei Rektumkarzinomen mit diffuser Metastasierung ist die alleinige Chemotherapie mit **5-FU in Kombination mit Leucovorin** etabliert. Beim inoperablen lokoregionären Rezidiv ist die Chemotherapie

ineffektiv (Eigler1997).

- Toxizität der Chemotherapie

Trotz verbesserter Ansprechraten auf die Chemotherapie und einer Reduktion der Einzeldosen durch biochemische Modulation beziehungsweise durch neue Therapieschemata stellen die ***Nebenwirkungen*** der Pharmaka häufig einen dosislimitierenden Faktor dar oder zwingen sogar zum Therapieabbruch. Die immer noch wirksamste Substanz **5-Fluoruracil** besitzt ein relativ breites Nebenwirkungsspektrum: Knochenmarkdepression, Anorexie-Nausea-Emesis, Stomatitis, Gastroenteritis mit Diarrhoe, Darmulcera, seltener Dermatitis insbesondere bei UV-Lichtexposition, cerebellare Ataxie und Haarausfall (Kleeberg1993). Als relativ selten, aber bedrohlich, werden kardiale Nebenwirkungen wie Angina pectoris oder Arrhythmien beschrieben (Robben1993). Die prolongierten Infusionen von 5-FU verursachen gegenüber den Bolusinjektionen ein differenzierteres Toxizitätsprofil. **Levamisol** als alleinige Substanz hat folgende Nebenwirkungen: Knochenmark-depression (häufig), Agranulozytose (durch Antikörper), Anorexie-Nausea-Emesis, Metallgeschmack, Hautausschlag und andere (Symoens1978). Die **Kombination aus 5-FU und Levamisol** zeichnet sich durch gute Verträglichkeit aus. Nur selten werden schwere zentralnervöse Nebenwirkungen (Apathie, Koma) beobachtet (Leichman1993). Für die **Kombinationsbehandlung 5-FU/ Leucovorin** werden gastrointestinale und hämatologische Nebenwirkungen, Erytheme und Dysurie beobachtet (Minsky1994). Der potentiell leukämogene Effekt von **Methyl-CCNU** wurde schon erwähnt. Wichtige Nebenwirkungen von **Vincristin** sind: Knochenmarkdepression (gering), Haarausfall, häufig Neurotoxizität mit Paresen, Obstipation, gelegentlich paralytischer Ileus und Fieber (Kleeberg1993). Auch das Nebenwirkungsspektrum von **Mitomycin C** ist relativ breit: Knochenmarkdepression, Anorexie-Nausea-Emesis, Stomatitis, Haarausfall, Hepato- und Nephrotoxizität (selten), Lungentoxizität und hämolytisch-urämisches Syndrom (Kleeberg1993).

1.4.3 Radiotherapie

Standardtherapie ist die **externe oder perkutane Bestrahlung** des Tumorbetts, eventuell auch der befallenen Lymphknoten. Limitierend für die Wahl der Dosis sind die im Bestrahlungsfeld lokalisierten gesunden Gewebe und Organe (Dünndarm, Niere, Leber, Harnblase) (Nag1991).

Die **intraoperative Bestrahlung** als weitere Therapieform kann über zwei Wege zur Applikation gelangen: als intraoperative externe Strahlentherapie und als Brachytherapie. Bei der intraoperativen externen Strahlentherapie wird der Tumor beziehungsweise das Tumorbett direkt unter Sicht während der Operation durch eine hohe Einzelfraktionsdosis (1 bis 2 Gy) in Minuten bestrahlt. Bei der Brachytherapie wird intraoperativ radioaktives Material in die Nähe oder direkt in das Tumorgewebe implantiert (zum Beispiel Iridium-192 oder Jod-125) (Nag1991).

Die **endokavitäre Röntgenbestrahlung** ist zur Behandlung von T_1- und kleinen T_2-Karzinomen des Rektums, also Frühformen der Erkrankung, geeignet. Sie schließt die Kontakt-Radiotherapie und die interstitielle Radiotherapie durch Iridium-192-Implantate ein, wobei beide Verfahren miteinander kombiniert werden können (Bennett1993,Papillon1992). Im Einzelfall ist der Einsatz mit palliativer Intention möglich.

Brachytherapie und endokavitäre Bestrahlung als Kontakttherapieverfahren sind für das gesunde Gewebe besonders schonend und erlauben daher die Applikation einer hohen Gesamtdosis.

- Kolonkarzinom

Die Strahlentherapie hat sich beim Kolonkarzinom weder als neoadjuvantes, adjuvantes noch als palliatives Therapiekonzept etabliert.

- Rektumkarzinom

Nach dem Konsensus der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO), der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und der Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) werden folgende Therapiestrategien verfolgt:

Neoadjuvante Radiotherapie

Ziele einer neoadjuvanten (präoperativen) Therapie sind: Tumorverkleinerung, um die technische Operabilität zu verbessern, Verhinderung der intraoperativen Tumorzelldissemination und gegebenenfalls Erreichen eines „downstaging“ (Lehnert1998_2).

Eine präoperative Radiotherapie wird für T_4-Tumoren empfohlen, wenn aufgrund präoperativen Stagings oder nach explorativer Laparotomie eine R_0-Resektion nicht erreichbar erscheint (Eigler1997). Eine komplette Resektion ist dann bei etwa 50 % der Patienten möglich. Die Resektabilität konnte in nicht randomisierten Studien für den Einsatz einer präoperativen Radiochemotherapie mit 5-FU noch erhöht werden, sodaß diese heute als Standard gilt (Budach1998).

Bei Rektumtumoren im Stadium T_3 N_1 führt die alleinige präoperative Radiotherapie zur Senkung der Lokalrezidivrate, was in einigen Studien auch mit einem Überlebensvorteil verbunden war. Ob die Ergebnisse durch den Einsatz einer simultanen Chemotherapie noch verbessert werden können, wird noch in verschiedenen Phase-III-Studien geprüft (Budach1998).

Adjuvante Radiotherapie

Nach dem Konsensus sollten Patienten im UICC-Stadium II (pT_{3-4}, pN_0, M_0) und UICC-Stadium III (jedes pT, pN_{1-3}, M_0) möglichst in kontrollierte Studien eingebracht werden. Außerhalb von Studien sollen diese Patienten auf die Bedeutung einer postoperativen Radiochemotherapie hingewiesen werden (Eigler1997). Nach den Ergebnissen der Gastrointestinal Tumor Study Group (1992) und der North Central Cancer Treatment Group (1994) wurde für diese Patienten ein Behandlungsschema für eine postoperative Radiochemotherapie entworfen (GITSG1992,O´Connell1994_2), wobei die Deutsche Krebsgesellschaft eine höhere Gesamtstrahlendosis bis 55,8 Gy empfiehlt. Eine Kombination von 5-FU mit Leucovorin oder Levamisol zeigte hierbei bislang keinen Vorteil (Tepper1997), die Dauerinfusion scheint der Bolusapplikation überlegen zu sein (O´Connell1994_2).

Die *Kombination aus prä- und postoperativer Radiotherapie* („sandwich“-Verfahren) sollte heute nicht mehr zur Anwendung kommen.

Die *lokale Gewebshyperthermie* auf über 40 °C erhöht die Zytotxizität einer begleitenden Radio- und/oder Chemotherapie (Furuta1997).

Palliative Radiotherapie

Zur Palliativbehandlung von Rektumkarzinomen kann das gesamte Spektrum der Bestrahlungstechnik genutzt werden, wobei deren Einsatz individuell von der vorliegenden Situation abhängig ist. Ziel ist die Palliation der Beschwerden, wobei die Schmerzsymptomatik gut gelindert werden kann. Die Symptomkontrolle ist bei den meisten Patienten jedoch nicht dauerhaft.

Bei einem inoperablen lokoregionären Rezidiv zuvor nicht bestrahlter Patienten kann durch eine *externe Radiotherapie* mit 50 bis 60 Gy in 5-6 Wochen eine gute Palliation erzielt werden. Insbesonders die Schmerzsymptomatik kann in 60 bis 90 % der Fälle sehr effektiv beeinflußt werden. Allerdings ist der Effekt nur bei etwa 20 % der Patienten von Dauer (Cohen1997).

Bei ausgedehnten Rezidiven bestrahlter Patienten sind die strahlentherapeutischen Möglichkeiten sehr begrenzt. Hier kann eine *palliative Re-Bestrahlung* mit 30 Gy in 3 Wochen in Kombination *mit Hyperthermie* bei einem Teil der Patienten erfolgreich sein (Budach1998).

- Toxizität der Radiotherapie

Durch die moderne Strahlentherapie konnte unter Verwendung der 3- oder 4-Feldertechnik die Nebenwirkungsrate deutlich reduziert werden.

Akute Nebenwirkungen sind: Schleimhautreizungen an Darm und Blase (Proktitis, Zystitis, Diarrhoen), selten Nausea und Emesis, Hautreizungen mit kleineren Epitheldefekte (Budach1998). Bei präoperativer Radiotherapie werden im Vergleich zur postoperativen Radiotherapie vermehrt Wundheilungsstörungen beobachtet (Pahlman1990).

Spätkomplikationen sind: Fistelbildungen zwischen intraabdominalen Hohlorganen, Stenosen, Fibrosen, in seltenen Fällen Nervenschädigungen (Budach1998). Eine Studie fand deutlich schlechtere funktionelle Ergebnisse für Patienten mit postoperativer Radiotherapie im Anorektalbereich (Lundby1997).

Diese Nebenwirkungen der Bestrahlungstherapie werden durch eine Kombination mit einer Chemotherapie nur unwesentlich verstärkt (Budach1998).

1.4.4 Immunotherapie

In den letzten Jahren gewinnt die Immunotherapie als *adjuvantes Therapiekonzept* zunehmend an Bedeutung in der Behandlung von Krebserkrankungen, so auch des kolorektalen Karzinoms. Ziel ist es, durch Stimulierung des Immunsystems des Patienten die immunologische Abwehr der Tumorzellen zu ermöglichen. Zahlreiche Laboratoriums- und klinische Studien an Tier und Mensch haben schon zu (Teil-) Erfolgen geführt. Die Zukunft liegt in der Immunisierung und Induktion einer spezifischen Immunität gegen die Tumorzellen. Im folgenden werden verschiedene Strategien dieses Gebietes kurz skizziert. Auf eine ausführliche Abhandlung immuntherapeutischer Therapiemodalitäten in der Tumorbehandlung sei bei Rosenberg hingewiesen (Rosenberg1997).

Aktive, spezifische Immunotherapie

Hierbei wird ein unspezifisches Immunadjuvans mit einem tumorassoziierten Antigen kombiniert, sodaß daraus eine tumorspezifische Immunität resultiert. Ein Beispiel hierfür ist die postoperative Immunisierung mit autologen Tumorzellen in Kombination mit Bacille-Calmette-Guerin (BCG). Einen signifikanten Überlebensvorteil fand man nur bei Kolonkarzinomen im Stadium DUKES B2 und C (Hoover1993).

Aktive, unspezifische Immunotherapie

Bei der aktiven, unspezifischen Immunotherapie soll über eine Stimulierung des Immunsystems durch adjuvante Agentien (zum Beispiel toxinhaltige bakterielle Zellwände) eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort bewirkt werden. Für BCG konnte in mehreren Studien kein signifikanter Effekt auf das tumorbezogene Überleben demonstriert werden (Lehnert1998). Levamisol als semisynthetische Substanz hat in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms einen festen Stellenwert (Laurie1989,Moertel1995).

Adoptive Immunotherapie

Bei dieser Form erfolgt eine passive Immuntherapie mit Zellen des Immunsystems. Hierbei werden

beispielsweise Lymphokin-aktivierte Killerzellen (LAK) oder spezifische tumorinfiltrierende Zellen verwendet. Daneben wurden Methoden zur in vitro-Stimulation von zytotoxisch wirkenden Zellen entwickelt. Beispiel hierfür ist die kombinierte in vivo- und in vitro-Stimulation durch das Zytokin Interleukin-2 (IL-2), bei der eine Population von LAK gebildet wird. Problematisch ist das unter der Hoch-Dosis-IL-2-Behandlung auftretende Toxizitätsprofil (Rosenberg1990).

Passive, spezifische Immunotherapie mit monoklonalen Antikörpern

Monoklonale Antikörper (MoAb) sind von einem Klon gebildete, homogene und monospezifische Antikörper. MoAb können alleine oder in Kombination mit Konjugaten eingesetzt werden. Bei letzterem verwendet man verschiedene Antigen-Antikörper Kombinationen. Beispielsweise wird der radioaktiv markierte anti-CEA MoAb genutzt, der sowohl zur Therapie als auch zur Radioimmunodiagnostik eingesetzt wird.

In breiterer klinischer Anwendung beim kolorektalen Karzinom befindet sich seit 1995 ein gegen die Antigenstruktur CO17-1A gerichteter MoAb mit dem Handelsnamen Panorex® der Firma Wellcome. Seine Wirksamkeit beruht auf einer Antikörper-abhängigen, zellvermittelten Zytotoxizität. In einer Multizenterstudie konnte MoAb 17-1A eine Reduktion der Mortalität um 30 % erzielen bei einem überwiegend milden Nebenwirkungsspektrum (Raab1996).

Andere Immunkonjugate für MoAb sind Isotope, Zytostatika, Toxine und Enzyme.

Biologische Reaktionsmodifikation, Kombinationstherapie

Biologische „response modifier“ wie IL-2 und Interferone (IFN) haben alleine keinen großen Einfluß auf das Wachstum fortgeschrittener kolorektaler Karzinome. Die Kombination von 5-FU und IFN beispielweise kann den zytotoxischen und zytokinetischen Effekt gegenüber der alleinigen Gabe der Einzelsubstanzen erhöhen. Ein objektivierbares Ansprechen bei Patienten fanden Wadler et al. für die Kombination 5-FU und alpha-IFN (Wadler1991).

Daneben wurde beispielsweise auch die Anwendung der Kombination von radioaktiv markierten MoAb als Radioimmunotherapie überprüft (Blumenthal1991).

1.4.5 Elastische Metallgitterstents

Die Implantation von selbstexpandierenden elastischen Metallgitterstents bei Tumoren im Rektosigmoid könnte neben einem präoperativen Verfahren vor der elektiven Operation eine sehr vielversprechende palliative Therapieform zur Beherrschung der Stenose darstellen. In der Literatur wird zumeist über den erfolgreichen Einsatz bei fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen berichtet (Binkert1998,Canon1997, Choo1998,Furtwängler1996,Rey1995,Spinelli1993,Storek1995). Einige Autoren empfehlen jedoch die palliative Stent-Implantation nur bei einem selektierten Patientengut vorzunehmen (Binkert1998, Turegano1998). Problematisch ist die Freisetzung des Stents, da diese im Rektosigmoid technisch schwieriger und komplikationsträchtiger ist als im oberen Gastrointestinaltrakt. Häufigste Komplikationen sind die Perforation nach vorangegangener Dilatation der Stenose, die Stentdislokation und die Tumordurchwachsung nicht beschichteter Stents (Canon1997,Kozarek1997, Saida1996). Letzteres kann bislang nur mit dem Argon-Beamer angegangen werden, ist aber möglicherweise durch Anwendung beschichteter Stents lösbar (Grund1995).

1.4.6 Argon-Beamer

Konkurrenz für die endoskopische Lasertherapie stellt die Argon-Gas-Koagulation (Argon-Beamer) dar. Bei dieser neueren Methode der Hochfrequenz-Chirurgie wird ionisiertes Argongas in Art eines Lichtbogens an das Tumorgewebe herangeführt (kontaktfreies Verfahren). Eingesetzt wird der Argon-Beamer zur Blutstillung, zur Tumortherapie, bei Gewebedurchwachsung nach Stentimplantation und zur Restgewebe-entfernung nach endoskopischer Adenom- oder Polypabtragung. Lediglich für die Abtragung großer Tumormassen ist er dem Laser unterlegen, da seine Eindringtiefe bei nur 2 bis 3 mm liegt. Das wiederum erlaubt seinen Einsatz auch in kritischen Bereichen mit Perforationsgefahr (zum Beispiel Kolon) (Grund1993). Auch bei längerfristiger Anwendung kann der Argon-Beamer beim Beherrschen von Tumorstenosen erfolgreich sein und trägt damit zur effektiven Erweiterung der lokalen palliativen Tumortherapie bei (Storek1995).

1.4.7 Lasertherapie und Photodynamische Therapie

Die Lasertherapie soll im folgenden eingehender beschrieben werden, da sie die Grundlage dieser Dissertation darstellt.

Wirkung der Laserstrahlung auf biologische Strukturen

Die Wirkung der Laserstrahlung kommt durch die Wechselwirkung der Photonen mit den Molekülen und Molekülverbänden des Gewebes zustande. Grad und Ausmaß des Effekts hängen von einer Reihe von Faktoren ab, die einerseits das Gewebe und andererseits die Laserstrahlung betreffen.

In Abhängigkeit von der Expositionsdauer und der Leistungsdichte lassen sich drei Typen der Gewebeinteraktion bestimmen:

1. Bei langen Expositionszeiten und niedrigen Leistungsdichten kommt es zu **photo-chemischen Effekten**, das heißt durch Absorption von Licht kommt es zur photo-chemischen Transformation ohne primäre Erhitzung des Gewebes.
   Beispiel ist die Photodynamische Therapie (Riemann1989).
2. Bei kürzeren Expositionszeiten und höheren Leistungsdichten beginnt der Übergang zu **photothermischen Effekten**. Abbildung 2 faßt die thermischen Gewebeveränderungen nach Laserbestrahlung zusammen (Riemann1989).

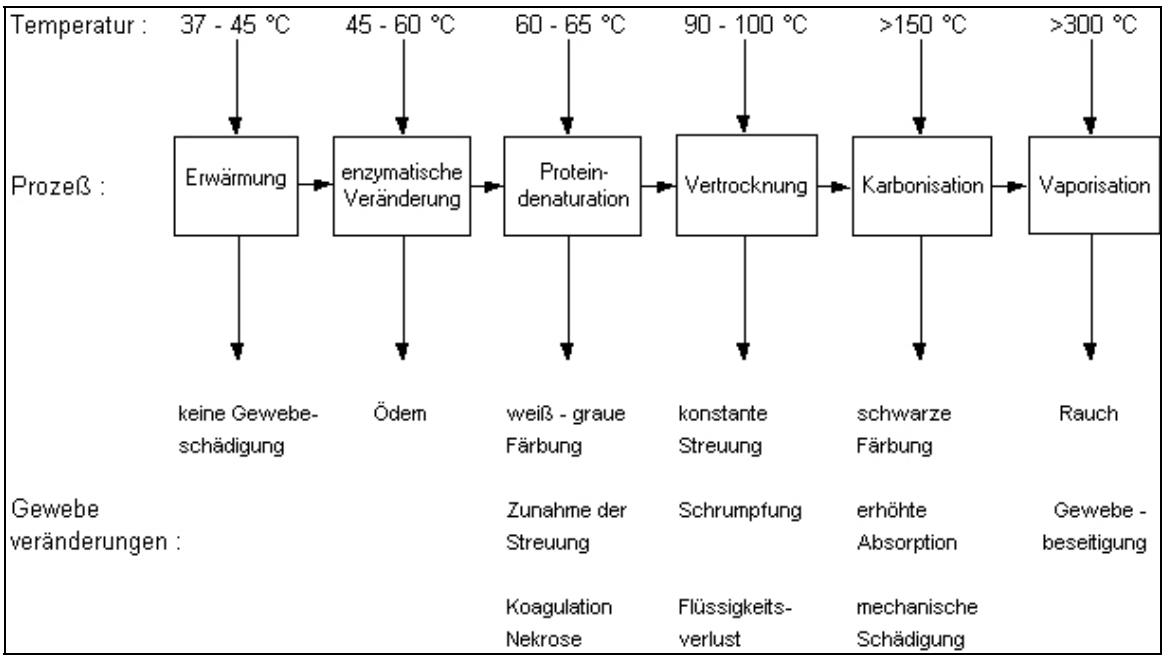

Abbildung 2: Thermische Gewebeveränderungen nach Laserbestrahlung

Daraus läßt sich ableiten, daß Effekte durch Temperaturen bis 60°C (lokale Erwärmung, Ödembildung, Entzündung) reversibel sind. Zunehmende Erwärmung, die zur Gewebedestruktion (Nekrose) führt, zeigt nachfolgend eine Rekonstruktion durch Narbenbildung oder Regeneration. Bei sehr hohen Temperaturen resultiert eine totale Gewebezerstörung (Carbonisation oder Vaporisation) (Krasner1991,Schulz1990).

3. Bei ultrakurzen Expositionszeiten und Einwirkung sehr hoher Leistungsdichten resultieren **photoionisierende** oder nichtlineare **Effekte**. Durch die hohe Leistungsdichte wird ein starkes elektrisches Feld erzeugt, das zu Dissoziations- oder Ionisationsvorgängen führt. Auf diese Weise wird Laserlicht in kinetische Energie umgewandelt (Riemann1989).

Der Neodym:YAG-Laser

Unter den zur Tumortherapie zur Verfügung stehenden Lasern hat der Neodym:YAG-Laser weite Verbreitung gefunden.

Der Nd:YAG-Laser emittiert Licht im nahen Infrarotbereich (bei 1064 nm und bei 1318 nm). Als Lasermedium dient ein mit Neodymium-Ionen dotierter Yttrium-Aluminium-Garnet-Kristall.

Eigenschaften, die den Nd:YAG-Laser auszeichnen, sind:

- hohe mittlere Laserleistung,
- relativ hohe thermische Leitfähigkeit,
- große mechanische Stabilität,
- gute optische Qualität,
- in günstigen Kristallgrößen züchtbar.

Bei einer Wellenlänge von 1064 nm ist die Absorption im Gewebe sehr gering, im Blut hoch. Es dominiert Streuung, das heißt die kollimierte Strahlenqualität geht im Gewebe verloren und es resultiert ein sogenannter diffuser Streukegel. Die Eindringtiefe des Laser liegt zwischen 2 und 8 mm. Das hohe Absorptionsvermögen im Blut und damit die ausgeprägte Koagulationswirkung sind durch die bevorzugte Ankopplung an Hämoglobin sowie an andere organische Bestandteile erklärt (Berlien1989). Das Koagulationsvolumen vergrößert sich entsprechend der Intensität der Laserbestrahlung, dann kommt es zur Carbonisation an der Oberfläche und das Gewebe verdampft. Durch Schrumpfungseffekte des behandelten Gewebes und Koagulation verschließt der Nd:YAG-Laser Arterien bis zu 2 mm und Venen bis zu 3 mm im

Durchmesser schnell und zuverlässig. Dazu trägt außerdem noch die leimartige Konsistenz des denaturierten Gewebes bei.

Bei einer Wellenlänge von 1318 nm sind der Absorptionskoeffizient von Wasser höher, die Umwandlung der Energie in Wärme ausgeprägter und die Gewebepenetration tiefer als bei einer Wellenlänge von 1064 nm. Deshalb kann der Nd:YAG-Laser mit einer Wellenlänge von 1318 nm auch zum Schneiden eingesetzt werden (Riemann1989).

Indikationen für den Nd:YAG-Laser (1064 nm)

Indikationen für den Einsatz des Nd:YAG-Laser in der Gastroenterologie sind:

- Entfernung beziehungsweise Destruktion benigner und maligner Tumoren,
- Eröffnung tumorbedingter Stenosen,
- Blutstillung (Tumor-, Ulcusblutungen) sowie
- Koagulation vaskulärer Fehlbildungen (Riemann1989).

Weiterhin gehört dazu die präresektionale Lasertherapie bei Obstruktion, Blutung oder bestehenden operativen Risikofaktoren zur Verbesserung des präoperativen Status des Patienten (Eckhauser1989, Sankar1988).

Photodynamische Therapie

Hierbei erfolgt eine selektive und lokale Zerstörung von Tumorgewebe. Zuvor systemisch (intravenös) applizierte Photosensibilisatoren reichern sich bevorzugt im Tumorgewebe an und führen nach deren Aktivierung durch Laserlicht (zumeist eines Argon-Farbstofflasers) zu einem zytotoxischen Effekt (Riemann1989).

Photosensibilisatoren sind Hämatoporphyrinderivate oder Dihämatoporphyrinether (Riemann1989). Neuere Substanzen sind die Phthalocyanine oder die 5-Aminolävulinsäure. Letztere hat den Vorteil einer wesentlich kürzeren Halbwertzeit, weshalb die Photosensibilisierung der Haut auf 24 Stunden (im Vergleich 4 - 6 Wochen bei Porphyrinen) reduziert werden kann. Zudem ist die orale Applikation möglich (Ortner1995).

Indikationen zur Photodynamischen Therapie in der Gastroenterologie sind vor allem Frühstadien des Ösophagus-, Kardia- und Magenkarzinoms, Klatskin-Tumore (auch im fortgeschrittenen Tumorstadium) sowie funktionell inoperable Patienten mit kolorektalen Karzinom (Arnold1998).

1.5 Was ist Lebensqualität ?

Ziele der Palliativtherapie sind die Minderung der Symptomatologie, die Abwendung drohender Komplikationen und die Verbesserung des Allgemeinzustandes des Patienten. Im Ergebnis dessen stehen die Lebensverlängerung und der Erhalt von Lebensqualität.

In einem Artikel von Padilla et al. (Padilla1992) werden Tumorpatienten nach Kriterien für ihre Lebensqualität befragt. Sie erklären "Freude haben" oder "nicht Freude haben" am Leben als ein kritisches Merkmal ihrer Lebensqualität. Auf die Frage nach dem, was zu schlechter Lebensqualität beiträgt, führt der Großteil das Symptom "Schmerz" an und das Bedürfnis, diesen beherrschen zu können. Desweiteren wird Lebensqualität als dynamischer Zustand, der sich während des Lebens verändert, oder als Ergebnis von Krankheit und Therapie beschrieben. Die Erhaltung von Lebensqualität ist ein adaptiver Prozeß, das heißt die Patienten sind trotz der Belastungen durch ihre Erkrankung bestrebt, ein akzeptables Niveau ihrer Lebensqualität beizubehalten. Padilla et al. führen verschiedene Dimensionen der Lebensqualität an, die auch klassifiziert werden als physisches, psychisches und interpersonelles Wohlbefinden. Insbesondere Belastungen wie starke Schmerzen oder ein Kolostoma haben einen negativen Einfluß auf das psychische und physische Wohlbefinden. Und hier kann die Palliativtherapie sehr wirkungsvoll angreifen, indem sie diese negativen Effekte mindert und damit die Lebensqualität erhalten hilft.

Versucht man, die verschiedenen Behandlungsverfahren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Lebensqualität

zu betrachten, so müssen mehrere Aspekte berücksichtigt werden, die schwer zu vergleichen sind. Die **Operationsverfahren mit Kolostomie**, das heißt mit Anlage eines Anus praeter, gehen mit relativ kurzen Hospitalisations- und Genesungszeiten einher. Die Pflege des Stomas ist gerade für ältere Menschen problematisch, was die Lebensqualität mindert. Die **Resektionsverfahren ohne Kolostoma** bringen längere Hospitalisation und verlängerte Erholung mit sich, aber der Patient bleibt kontinent. Die **Lasertherapie** erfordert einen meist kurzen Klinikaufenthalt zur Vorbereitung und zur eigentlichen Behandlung, jedoch sind in der Regel mehrere Wiederholungen notwendig (Tacke1993). Die Kontrolle der lokalen Symptome, die Vermeidung eines Anus praeter und die kontinuierliche ärztliche Zuwendung führen zu einem Gewinn an Lebensqualität.

1.6 Zielstellung der Dissertation

Bei Diagnosestellung eines kolorektalen Karzinoms sind zahlreiche Patienten aufgrund des Tumorstadiums oder wegen funktioneller Inoperabilität nicht mehr kurativ zu behandeln. Für diese Patientengruppe stellen palliative Therapieverfahren eine Alternative dar.

Die „beste“ Palliation ist dann erreicht, wenn das angewandte Verfahren patientenfreundlich ist, die Lebensqualität des Patienten erhalten bleibt, die Vorteile gegenüber den potentiellen Nachteilen der Methode überwiegen und zugleich die Behandlungskosten niedrig gehalten werden.

In einer Vielzahl von Studien ist die palliative Lasertherapie kolorektaler Karzinome vor allem hinsichtlich ihres Kurzzeiteffekts und aus technischer Sicht ausführlich dokumentiert worden.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, an einem unselektierten Krankengut prospektiv die Entwicklung der Symptomatologie fortgeschrittener rektosigmoidaler Tumoren unter einer palliativen Lasertherapie zu untersuchen. Die gewonnenen Ergebnisse werden mit denen anderer Autoren und anderen Palliativmaßnahmen, insbesondere mit der Anlage eines Anus praeter, verglichen. Dem Langzeiteffekt und der subjektiven Einschätzung der Lasertherapie von seiten der Patienten sollen dabei besonderes Augenmerk geschenkt werden.

Im einzelnen werden folgende Fragen detailliert erörtert:

1. Welche Symptome kann der Laser gut, welche kaum oder gar nicht beeinflussen?
2. Wie verhält sich die Symptombeeinflußbarkeit durch den Laser in Abhängigkeit von Tumorlängsausdehnung, -lokalisation und -stadium?
3. Welche Symptome lassen sich durch eine Langzeit-Lasertherapie von mehr als drei Monaten gut behandeln?
4. Wie gut kann die Stuhlpassage während des Behandlungszeitraumes gesichert werden?
5. Welche Komplikationen treten unter der Behandlung auf?
6. Wie hoch ist die therapiebedingte Letalität unter der Lasertherapie?
7. Wie wird die Laserbehandlung von den Patienten toleriert?
8. Lassen sich die Ergebnisse der Lasertherapie durch eine begleitende Therapieform noch verbessern?
9. Wie hoch sind die Kosten für die Lasertherapie? Vergleich mit palliativ-chirurgischen Therapieverfahren.

2 MATERIAL UND METHODE

2.1 Patientengut

Im Arbeitsbereich Endoskopie der Universitätsklinik für Innere Medizin der Charité zu Berlin, Campus Mitte, wurden vom 01.Januar 1992 bis 31.Dezember 1994 bei insgesamt 73 Patienten palliative Laserbehandlungen wegen eines Karzinoms des Rektums, des Rektum-Sigma-Übergangs oder des Sigmas durchgeführt. 12 Patienten wurden nur einmalig behandelt, weshalb von diesen keine Aussagen über die langfristige Beeinflussung der Symptomatik zu erheben waren. Somit beziehen sich alle folgenden Angaben auf **61 Patienten**: 23 Frauen im Durchschnittsalter von 77,7 Lebensjahren (54 - 90 Lebensjahre) und 38 Männer im Durchschnittsalter von 70,5 Lebensjahren (34 - 88 Lebensjahre).

Die häufigste Tumorlokalisation war das Rektum bei 36 Patienten (59,0 %), gefolgt vom Tumor im rektosigmoidalen Übergang bei 18 (29,5 %) und im Sigma bei 7 Patienten (11,5 %) (Abbildung 3).

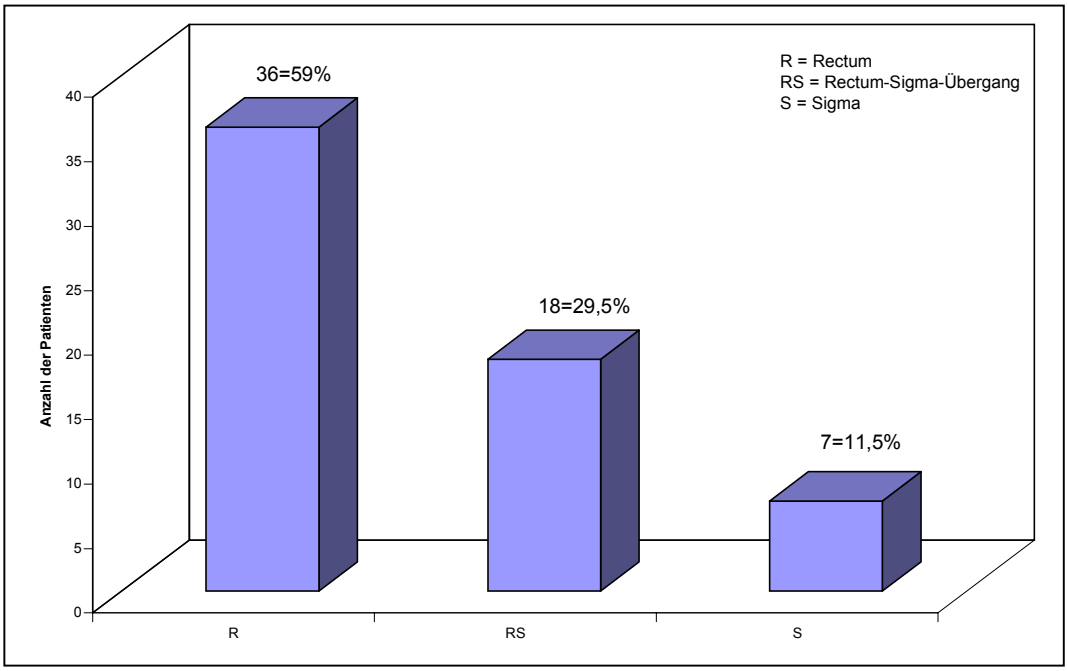

Abbildung 3: Tumorlokalisation

Bei der Erstvorstellung jedes Patienten wurde endoskopisch die Tumorausdehnung in Zentimeter bestimmt und im Verlauf der Behandlungen dokumentiert. Entsprechend drei gebildeter Ausdehnungsintervalle (0 - 5 cm, >5 - 10 cm, >10 - 15 cm) und der zu Beginn der Lasertherapie ermittelten Tumorgröße verteilen sich die Patientendaten wie aus Abbildung 4 ersichtlich.

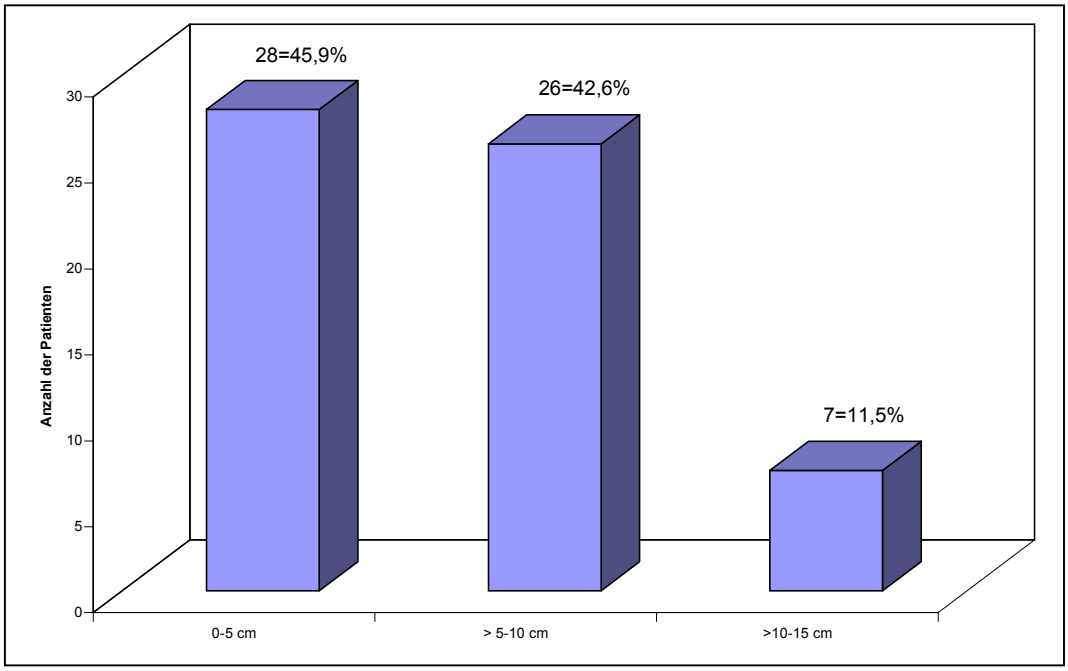

Abbildung 4: Tumorausdehnung

Für die Stadieneinteilung wurde die TNM-Klassifikation verwendet. Das N-Stadium wird allerdings nicht angegeben, da eine exakte Beurteilung der Lymphknoten nur nach chirurgischem Vorgehen und nachfolgend histologischer Aufarbeitung möglich ist. Somit ergeben sich für das untersuchte Patientengut folgende TM-Stadien, die in Abbildung 5 graphisch dargestellt sind.

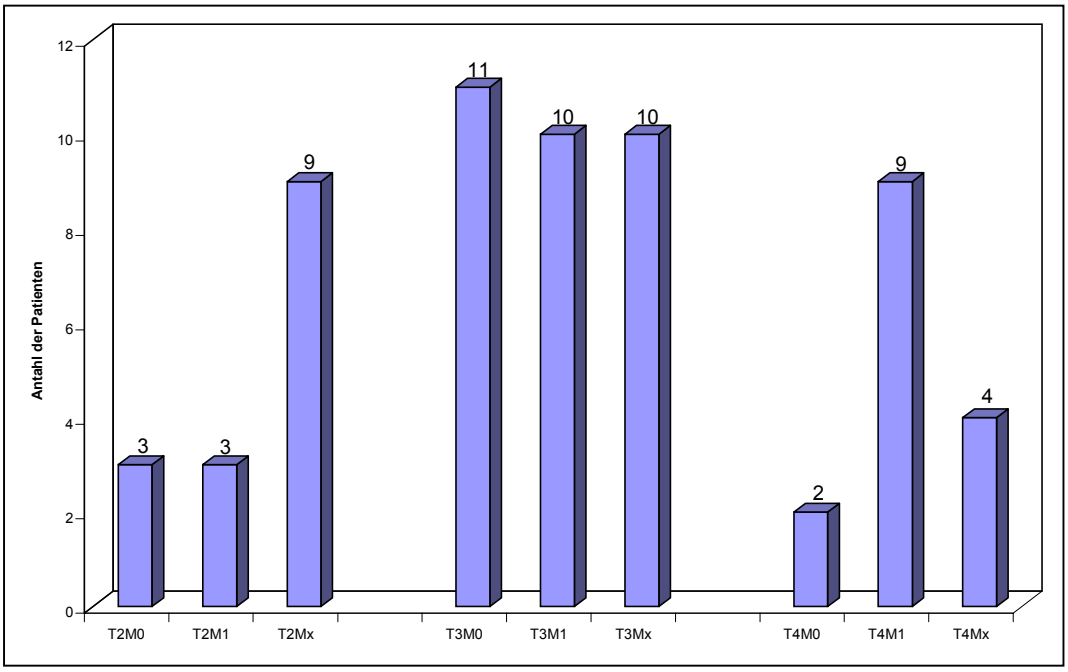

Abbildung 5: Tumorstadien

Nach dem histologischen Bild hatten 60 Patienten (98,4%) ein Adenokarzinom. Bei einem Patienten handelte es sich um ein intrazellulär verschleimendes Karzinom, ein sogenanntes Siegelringkarzinom.

2.2 Erfassung der Patientendaten

Für jeden Patienten wurde bei der ersten Vorstellung zur Lasertherapie ein Datenbogen eingerichtet (siehe ANLAGE). Zur Erfassung der Daten erfolgte zunächst eine Befragung des Patienten, wobei der Schwerpunkt auf der Erfassung der Symptomatologie und deren ersten Auftreten lag. Weiterhin interessierten Begleiterkrankungen sowie der Einsatz anderer Therapiemethoden vor und während der Laserbehandlung.

Zu jeder Wiedervorstellung erfolgte eine erneute Befragung zur Symptomatologie (Besserung, Verschlechterung, Neuauftreten von Symptomen, Komplikationen) und zur subjektiven Einschätzung der Lasertherapie.

Folgende Symptome wurden im einzelnen erfragt:

- Ileus und ileusähnliche Beschwerden
- peranale Blutungen einschließlich substitutionsbedürftiger Blutungen
- Tenesmen
- Diarrhoen
- wechselnde Stuhlkonsistenz
- peranaler Schleimabgang
- übrige abdominale Beschwerden
- Stuhlinkontinenz
- andere Symptome.

Eine Graduierung der Beschwerden wurde bei der Stuhlinkontinenz vorgenommen:

I. Grades : Flatus nicht zu kontrollieren (Stuhlschmieren oder Soiling)
II. Grades : Flüssiger Stuhl nicht zu kontrollieren
III. Grades : Fester Stuhl nicht zu kontrollieren (eigentliche Inkontinenz).

Zur Datenauswertung wurden die Symptome Diarrhoen, wechselnde Stuhlkonsistenz und peranaler Schleimabgang unter abdominalen Beschwerden zusammengefaßt.

- Vor jeder Lasertherapie sind die Patienten rektal-digital untersucht worden.
- Zur Diagnostik der Tumorausdehnung kamen neben der Koloskopie die Endo- oder Hydrosonographie, zum Nachweis von Metastasen Oberbauchsonographie und/oder Computertomographie des Abdomens sowie Thorax-Röntgen zur Anwendung.
- Nach jeder Behandlung wurden die Passierbarkeit der tumorbedingten Stenose mit dem Endoskop vor und nach der Laserbestrahlung, die Ausdehnung des Tumors in cm ab Anus, die Gesamtleistung in Watt und eventuelle Besonderheiten schriftlich festgehalten.
- In 20 Fällen mußten die überweisende Klinik oder der Hausarzt mit in die Datenrecherche einbezogen werden, da diese Patienten nach einem behandlungsfreiem Intervall nicht mehr vorgestellt wurden.

2.3 Technik der Lasertherapie

Seit 1987 wird in der endoskopischen Abteilung der Charité, Campus Mitte, die palliative Lasertherapie von Tumoren des Gastrointestinaltraktes durchgeführt. Dabei stand bis 1992 ein Nd:YAG-Laser vom Typ Medilas 2 der Firma Messerschmitt-Bölkow-Blohm (MBB München) zur Verfügung. Danach wurde mit einer neuen Gerätegeneration, dem Medilas-Fibertom 4000 (ebenfalls MBB München), gearbeitet. Die Geräte haben eine maximale Ausgangsleistung von 100 Watt. Alle Behandlungen erfolgten mit Fiberskopen der Firma Olympus (Tokyo, Japan).

Als Prämedikation kamen folgende Medikamente beziehungsweise Medikamentenkombinationen zum Einsatz:

1. Analgetika
   - Pethidin (50 - 75 mg i.v.)
2. Sedativa
   - Midazolam (1,5 - 3 mg i.v.)
   - Diazepam (5 - 10 mg i.v.)
3. Spasmolytika
   - Butylscopolamin (40 mg i.v.)
4. Kombinationen
   - Pethidin plus Midazolam
     plus Butylscopolamin
   - Midazolam plus Butylscopolamin
5. Bei Tumorinfiltration in Anus praeter-Nähe
   - Lidocain 1% (10 - 20 ml zur Lokalanästhesie).

Das in oben genannten Geräten erzeugte Laserlicht der Wellenlänge von 1064 nm wird mittels flexibler Glas- oder Quarzfasern von 0,4 mm Durchmesser übertragen. Diese Fasern werden von einem Teflonkatheter von ca. 2 mm Durchmesser geschützt. Zwischen Faser und Teflonmantel wird Kohlendioxid oder auch Raumluft zur Kühlung der Faserspitze insufflliert. Da das Licht des Neodym:YAG-Lasers für das menschliche Auge nicht sichtbar ist, wird zusätzlich durch die Faser rotes Licht eines niederenergetischen Helium-Neon-Lasers, der sogenannte Pilotstrahl, geleitet. Er dient der Zielkontrolle des Laserstrahls. Das gesamte Transmissionssystem wird über den Arbeitskanal des Fiberskops zum Ort der Applikation geführt.

Alle Patienten wurden mit der kontaktfreien Methode, das heißt einem Abstand von Faserspitze zum Gewebe von ca. 1cm, behandelt.

2.4 Statistische Auswertung

Die vorliegende Arbeit wurde auf einem PC (Prozessor: 386 DX) erstellt.

Als Software diente für die Textverarbeitung Microsoft Word Version 6.0 und für die Tabellenkalkulation Microsoft Excel Version 5.0.

Für die statistischen Berechnungen wurden folgende Maße verwendet:

1. Mittelwert
   Der arithmetische Mittelwert ist die Summe aller Beobachtungen geteilt durch die Anzahl dieser Beobachtungen. Das ergibt folgende Formel (Adam1980):

$$\bar{x} = \frac{1}{n}\sum_{j=1}^{n} x_j \qquad \text{oder vereinfacht} \qquad \bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

2. Signifikanz-Nachweis
   Die Signifikanz ist die aufgrund eines statistischen Testverfahrens mögliche Ablehnung der Nullhypothese (der vermutete Unterschied existiert nicht) mit zahlenmäßig vorgegebener, als Signifikanzniveau α bezeichneter Irrtumswahrscheinlichkeit.
   Zum Nachweis der Signifikanz in dieser Arbeit diente der χ^2-Test (Chi^2-Test), ein sogenannter Häufigkeitstest. Mit diesem Test lassen sich beliebige und beliebig viele Verteilungen auf Übereinstimmung prüfen.

In einer sogenannten Vierfeldertafel werden zunächst die Untersuchungsergebnisse zu jedem Symptom zusammengefaßt:

A	**B**		
	B_1	**B_2**	**Σ**
A_1	**a** **[E_a]**	**b** **[E_b]**	**a+b**
A_2	**c** **[E_c]**	**d** **[E_d]**	**c+d**
Σ	**a+c**	**b+d**	**a+b+c+d**

A_1 = vor der Therapie
A_2 = nach der Therapie
B_1 = Symptom vorhanden
B_2 = Symptom nicht vorhanden
E = Erwartungswerte

Abbildung 6: Vierfeldertafel

Zur Prüfung der Nullhypothese H_0 (der vermutete Unterschied existiert nicht) gegen die Hypothese H_1 (der vermutete Unterschied existiert) werden die sogenannten Erwartungswerte E berechnet. Als Beispiel sei die Berechnung für E_a angegeben:

$$E_a = \frac{(a+c)\,(a+b)}{a+b+c+d}$$

Aus den gewonnenen Werten wird eine mit χ^2 bezeichnete Größe nach folgender Formel errechnet:

$$\chi^2 = \frac{(a - E_a)^2}{E_a} + \frac{(b - E_b)^2}{E_b} + \frac{(c - E_c)^2}{E_c} + \frac{(d - E_d)^2}{E_d}$$

Die Prüfgröße (auch Testfunktion genannt) ist nach χ^2 mit (k-1)(l-1) Freiheitsgraden verteilt, wobei k für die Anzahl der Zeilen und l für die Anzahl der Spalten in der Vierfeldertafel stehen. Die Entscheidung über die Abhängigkeit von A und B wird gefällt, indem man χ^2 mit χ^2 (1-α; (k-1)(l-1)) vergleicht. Die Irrtumswahrscheinlichkeit α wird mit α = 0,05 = 5 % oder α = 0,01 = 1 % gewählt. Die Entscheidung möchte man mit 99 % Sicherheit wählen, also mit α = 1 % und damit mit hoher Signifikanz. Entsprechend dem Freiheitsgrad FG (2-1)(2-1) = 1 ist es möglich, aus einer vorgegebenen Tafel über die Quantile der χ^2-Verteilung χ^2 (1-α, FG) einen Schwellenwert abzulesen. Liegt der errechnete Wert für χ^2 über dem Schwellenwert, so trifft bei einem α = 1 % mit 1 % Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese zu beziehungsweise ist die Hypothese H_1 in 99 % der Fälle wahr (Adam1980).

3 ERGEBNISSE

3.1 Indikationen zur Lasertherapie

Folgende Indikationen führten zur Lasertherapie, wobei Mehrfachnennungen möglich waren:

• allgemeine Inoperabilität	48	78,7 %
• lokale Inoperabilität (T_4)	15	24,6 %
• Ablehnung einer Operation	9	14,8 %
• Rezidivtumor	11	18,0 %

Im untersuchten Patientengut waren **48 Patienten allgemein inoperabel**, was vor allem mit dem relativ hohen Durchschnittsalter von 73,2 Lebensjahren (Frauen: 77,7 Lebensjahre, Männer: 70,5 Lebensjahre) und damit verbundenen Begleiterkrankungen zu erklären ist. In der Regel machten mehrere Begleiterkrankungen der Patienten einen chirurgischen Angriff des Tumorleidens unmöglich oder zu risikovoll. Dabei spielten vor allem kardiopulmonale Erkrankungen (zum Beispiel KHK, Herzrhythmusstörungen, arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz, COPD), aber auch chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus und Durchblutungsstörungen aufgrund allgemeiner Gefäßsklerose eine wesentliche Rolle.

Bei **15 Patienten** war die Krebserkrankung schon soweit fortgeschritten, daß **lokale Inoperabilität** vorlag, das heißt entsprechend der TNM-Klassifikation ein Stadium T_4.

9 Patienten lehnten eine **chirurgische Therapie ab**. Das Durchschnittsalter dieser Patientengruppe lag bei 81,4 Lebensjahren (min. 75 Lebensjahre, max. 86 Lebensjahre).

11 Patienten wurden mit einem **Rezidivtumor** (inoperabel oder metastasierend) zur Lasertherapie vorgestellt. Alle waren vorher einem chirurgischem Resektionsverfahren zugeführt worden und 4 Patienten erhielten im Anschluß daran eine Chemo- beziehungsweise Radiotherapie.

3.2 Prämedikation

38 Patienten (62,3 %) wurden kontinuierlich, das heißt zu jeder Behandlung prämediziert. Bei 9 Patienten (14,8 %) war eine Prämedikation erst zu den letzten Therapiesitzungen notwendig.

3.3 Behandlungsdaten

Gesamtzahl der Behandlungen (n = 61 Patienten)	**312**		
• Sitzungen pro Patient	$\bar{x}$ = 5,1	min. 2	max. 21
• Anzahl der Sitzungen initial	$\bar{x}$ = 1,8	min. 1	max. 5
Behandlungsfreie Intervalle (n = 44 Patienten)	$\bar{x}$ = 5,9 Wo.	min. 2,5 Wo.	max. 46,5 Wo.
Notwendige Behandlungen nach behandlungsfreiem Intervall	$\bar{x}$ = 1,2	min. 1	max. 4
Leistung pro Sitzung (n = 61 Patienten)	$\bar{x}$ = 4468 W	min. 203 W	max. 16084 W

3.4 Beeinflussung der Symptomatik durch den Nd:YAG-Laser

Von den untersuchten 61 Patienten gaben vor Therapiebeginn nahezu die Hälfte abdominale Beschwerden an. Eine Subileussymptomatik wurde bei 7 Patienten (11,5 %) und Tenesmen bei 3 Patienten (4,9 %) festgestellt. 38 Patienten (62,3 %) hatten peranale Blutungen, wovon 8,2 % substitutionsbedürftig waren. Stuhlinkontinent waren 5 Patienten, 2 davon III. Grades.

Immerhin 11 Patienten (18 %) beschrieben vor Therapiebeginn *keine* Beschwerden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Symptome vor, bis 1 Monat nach Therapiebeginn und in der ersten Phase der palliativen Lasertherapie

Symptom	vor Therapie *		≤ 1 Monat nach Therapiebeginn *			> 1-3 Monate nach Therapiebeginn **			neu unter Therapie aufgetreten	
abdominale Beschwerden	**29**	47,5%	**17**	27,9%	*p=0,05*	**14**	32,6%	-	**2**	4,7%
Subileus	**7**	11,5%	**1**	1,6%	*p=0,05*	**2**	4,7%	-	**2**	4,7%
Tenesmen	**3**	4,9%	**1**	1,6%	-	**3**	7,0%	-	**2**	4,7%
Inkontinenz I°	**2**	3,3%	**3**	4,9%	-	**4**	9,3%	-	**3**	7,0%
II°	**1**	1,6%	**2**	3,3%	-	5	11,6%	-	3	7,0%
III°	**2**	3,3%	**1**	1,6%	-	**-**	-	-	**-**	-
Blutung	**38**	62,3%	**23**	37,7%	*p=0,01*	**17**	39,5%	*p=0,05*	**2**	4,7%
davon substitutions-bedürftig	**5**	8,2%	**2**	3,3%	-	**2**	4,7%	-	**-**	-
Keine	**11**	18,0%	**7**	11,5%	-	**4**	9,3%	-	**-**	-

* n = 61 Patienten; ** n = 43 Patienten

In Tabelle 1 werden die Ergebnisse nach einmonatiger Lasertherapie (Initialtherapie) und der ersten Phase der Lasertherapie wiedergegeben.

Während der **Initialtherapie** wurden insgesamt 61 Patienten palliativ behandelt. 80 % der Patienten gaben nach einem Monat Lasertherapie eine Beschwerdebesserung an. Die Symptomatik nach Initialtherapie:

Peranale Blutungen, abdominale Beschwerden und Subileus-/Ileussymptomatik weisen einen statistisch signifikanten Rückgang ihres Auftretens auf. Von den anfänglich 5 Patienten mit substitutionsbedürftigen Blutungen benötigten im Laufe der Initialtherapie nur noch 2 regelmäßige Transfusionen.

Tenesmen traten ebenfalls seltener auf, allerdings statistisch nicht signifikant.

Das Problem Stuhlinkontinenz blieb vom Laser unbeeinflußt.

Die **erste Phase der Lasertherapie** umfaßt einen Zeitraum von mehr als 1 bis zu 3 Monaten, in dem 43 der anfänglich 61 Patienten behandelt wurden.

Der initial erzielte Effekt auf den Rückgang von peranalen Blutungen und abdominalen Beschwerden setzt sich in diesem Therapiezeitraum fort, allerdings nur für erstere mit statistischer Signifikanz.

Subileussymptomatik und deutlicher noch Tenesmen weisen nach initialem Rückgang eine zunehmende Häufigkeit auf. Der Anteil der Patienten mit Stuhlinkontinenz I. und II. Grades zeigt einen drastischen Anstieg, während Inkontinenzgrad III nicht mehr auftrat.

Tabelle 2: Symptomatik von Patienten mit einer Behandlungsdauer von mehr als drei Monaten

Symptom	vor Therapie		> 1-3 Monate nach Therapiebeginn		neu unter Therapie		> 3 Monate nach Therapiebeginn		neu unter Therapie	
abdominale Beschwerden	**16**	50%	**13**	40,6%	**2**	6,3%	**13**	40,6%	**3**	9,4%
Subileus	**3**	9,4%	**2**	6,3%	**2**	6,3%	**-**	-	**-**	-
Tenesmen	**2**	6,3%	**3**	9,4%	**2**	6,3%	**5**	15,6%	**4**	12,5%
Inkontinenz I°	**1**	3,1%	**3**	9,4%	**2**	6,3%	**4**	12,5%	**3**	9,4%
II°	**-**	-	**3**	9,4%	**3**	9,4%	**6**	18,8%	**3**	9,4%
III°	**1**	3,1%	**-**	-	**-**	-	**3**	9,4%	**3**	9,4%
Blutung	**22**	68,8%	**15**	46,9%	**1**	3,1%	**15**	46,9%	**3**	9,4%
Davon substitutions-bedürftig	**3**	9,4%	**2**	6,3%	**-**	-	**2**	6,3%	**-**	-
Keine	**7**	21,9%	**4**	12,5%	**-**	-	**2**	6,3%	**-**	-

n = 32 Patienten

Tabelle 2 gibt die Beobachtungsergebnisse zur Symptomatik hinsichtlich eines **Langzeiteffektes** der Lasertherapie wieder (alle Ergebnisse ohne statistische Signifikanz).

Der Anteil der Patienten mit peranalen Blutungen (einschließlich substitutionsbedürftiger Blutungen) ist zunächst deutlich rückläufig, dann gleichbleibend. Ähnliches läßt sich für abdominale Beschwerden feststellen. Eine Subileussymptomatik ist unter Langzeitbeobachtung nicht mehr nachweisbar.

Im Behandlungsverlauf nehmen Tenesmen und deutlicher noch die Stuhlinkontinenz zu. Der Patientenanteil ohne ausgeprägte Symptomatik nimmt stetig ab.

Tabelle 3: Symptome im Vergleich zur Tumorlängsausdehnung bei Patienten mit einer Behandlungsdauer von mehr als 3 Monaten

Symptom		vor Therapie	> 1-3 Monate nach Therapiebeginn	neu unter Therapie	> 3 Monate nach Therapiebeginn	neu unter Therapie
abdominale Beschwerden	***0 - 5cm***	**7**	**6**	**1**	**8**	**3**
	> 5 - 10cm	**8**	**7**	**1**	**5**	**-**
	>10 - 15cm	**1**	**-**	**-**	**-**	**-**
Subileus		**3**	**2**	**2**	**-**	**-**
Tenesmen		***2***	***3***	***2***	***5***	***4***
Inkontinenz	***0 - 5cm***	**1**	**1**	**-**	**6**	**6**
	> 5 - 10cm	**-**	**4**	**4**	**5**	**2**
	> 10 - 15cm	**1**	**1**	**1**	**2**	**1**
Blutung	***0 - 5cm***	**12**	**7**	**1**	**7**	**2**
	> 5 - 10cm	**9**	**8**	**-**	**8**	**1**
	> 10 - 15cm	**1**	**-**	**-**	**-**	**-**
davon substitutionsbedürftig		**3**	**2**	**-**	**2**	**-**

n = 32 Patienten (0 - 5 cm n = 18; > 5 - 10 cm n = 12; > 10 - 15 cm n = 2)

In Tabelle 3 wird der Einfluß der Tumorausdehnung auf die Symptomatologie im Rahmen der Langzeit-Lasertherapie aufgezeigt.

- **Ausdehnung bis 5 cm** (18 Patienten)
  Während Blutungen unter dreimonatiger Therapie um 41,7 % seltener auftraten, stagniert dieser Effekt unter Langzeittherapie.
  Auf abdominale Beschwerden hat die Lasertherapie nur einen geringen kurzzeitigen Einfluß. Nach mehr als dreimonatiger Behandlung ist eine deutliche Zunahme zu verzeichnen.
  Inkontinenzbeschwerden weisen ebenfalls nach mehr als dreimonatiger Therapie eine Zunahme auf: 6 Patienten versus 1 Patient nach dreimonatiger Therapie.
- **Ausdehnung 5 bis 10 cm** (12 Patienten)
  Einen positiven Einfluß hat in dieser Patienten-Untergruppe die Langzeittherapie auf abdominale Beschwerden (zu Therapiebeginn 8 Patienten, nach Langzeittherapie 5 Patienten).
  Nahezu konstant blieb die Zahl der Patienten mit Blutungen.
  Inkontinenzbeschwerden traten zu Therapiebeginn nicht auf. Unter dreimonatiger Lasertherapie wurden bereits 4 Patienten stuhlinkontinent und weitere Zunahme unter Langzeittherapie.

Wegen der geringen Patientenzahlen sind zur Ausdehnung > 10 bis 15 cm sowie zu den Symptomen „Subileus“ und „Tenesmen“ keine Angaben sinnvoll.

Tabelle 4: Symptome im Vergleich zur Tumorlokalisation bei Patienten mit einer Behandlungsdauer von mehr als 3 Monaten

Symptom		vor Therapie	> 1-3 Monate nach Therapiebeginn	neu unter Therapie aufgetreten	> 3 Monate nach Therapiebeginn	neu unter Therapie aufgetreten
abdominale Beschwerden	***R***	**11**	**9**	**2**	**7**	**-**
	RS	**3**	**2**	**-**	**4**	**2**
	S	**2**	**2**	**-**	**2**	**1**
Subileus		**3**	**2**	**2**	**-**	**-**
Tenesmen	***R***	**1**	**1**	**-**	**4**	**3**
	RS	**1**	**2**	**2**	**1**	**1**
	S	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**
Inkontinenz	***R***	**1**	**3**	**2**	**6**	**4**
	RS	**1**	**3**	**3**	**6**	**4**
	S	**-**	**-**	**-**	**1**	**1**
Blutung	***R***	**15**	**11**	**1**	**9**	**1**
	RS	**5**	**3**	**-**	**4**	**1**
	S	**2**	**1**	**-**	**2**	**1**
davon substitutionsbedürftig		**3**	**2**	**-**	**2**	**-**

n = 32 Patienten (distales-mittleres Rektum / R n = 20, Rektum-Sigma-Übergang / RS n = 9, Sigma / S n = 3)

In Tabelle 4 wird der Einfluß der Tumorlokalisation auf die Symptomatologie im Rahmen der Langzeit-Lasertherapie aufgezeigt.

- **distales-mittleres Rektum** (20 Patienten)
  Eine kontinuierliche Verringerung des Auftretens konnte bei Blutungen (zu Therapiebeginn 15 Patienten, nach Langzeittherapie 9 Patienten) und bei abdominalen Beschwerden (zu Therapiebeginn 11 Patienten, nach Langzeittherapie 7 Patienten) erzielt werden.
  Keinen Einfluß zeigt der Laser bei Tenesmen und Inkontinenz. Vor allem nach mehr als dreimonatiger Behandlung traten beide Symptome wesentlich häufiger auf (4 Patienten versus 1 Patient und 6 Patienten versus 1 Patient).
- **Rektum-Sigma-Übergang** (9 Patienten)
  Für das Auftreten von Blutungen und abdominalen Beschwerden lassen sich während der ersten drei Therapiemonate positive Effekte aufzeigen. Unter Langzeittherapie wurden jedoch beide Symptome wieder häufiger von den Patienten beschrieben.
  Tenesmen zeigen unter Langzeittherapie keine Zunahme.
  Auch in dieser Patienten-Untergruppe hat der Laser keinen Einfluß auf Inkontinenzbeschwerden: 6 Patienten versus 1 Patient.

Wegen der geringen Patientenzahlen sind zur Lokalisation im Sigma sowie zum Symptom „Subileus“ keine Angaben sinnvoll.

Tabelle 5: Symptome in Abhängigkeit vom TM - Stadium vor Behandlungsbeginn

Symptom	T_2M_0 n = 3	T_2M_1 n = 3	T_2M_X n = 9		T_3M_0 n = 11	T_3M_1 n = 10	T_3M_X n = 10		T_4M_0 n = 2	T_4M_1 n = 9	T_4M_X n = 4
abdominale Beschwerden	**-**	**1**	**3**		**5**	**8**	**3**		**-**	**6**	**3**
Subileus	**-**	**1**	**-**		**2**	**2**	**-**		**2**	**-**	**-**
Tenesmen	**-**	**-**	**-**		**2**	**-**	**1**		**-**	**-**	**-**
Inkontinenz	**-**	**-**	**-**		**3**	**-**	**1**		**-**	**-**	**1**
Blutung	**2**	**-**	**7**		**9**	**7**	**5**		**1**	**4**	**3**
davon substitutionsbedürftig	**1**	**-**	**-**		**1**	**-**	**1**		**-**	**1**	**-**
Keine	**1**	**2**	**2**		**-**	**1**	**3**		**-**	**2**	**-**

n = 61 Patienten

In Tabelle 5 ist das Auftreten der Symtome den verschiedenen TM-Stadien vor Therapiebeginn gegenübergestellt.

Im T_2-Stadium wurden anteilmäßig die wenigsten Symptome sowie die meisten beschwerdefreien Patienten ermittelt. Unter den Patienten im T_3-Stadium traten hingegen die meisten Symptome auf.

Zwischen den drei unterschiedenen T-Stadien konnten bezüglich dem Auftreten von Subileus, Tenesmen und Stuhlinkontinenz keinerlei signifikante Unterschiede aufgezeigt werden.

Bemerkenswert ist, daß keiner der T_2-Patienten zu Therapiebeginn über Tenesmen und Stuhlinkontinenz klagte. Ähnliches unter den T_4-Patienten: keine Tenesmen und nur ein stuhlinkontinenter Patient. Hingegen im T_3-Stadium 3 beziehungsweise 4 Patienten mit Tenesmen beziehungsweise Stuhlinkontinenz.

Die Unterschiede zwischen den T-Stadien beim Auftreten von abdominalen Beschwerden sind ebenfalls nicht statistisch signifikant, obwohl im T_2-Stadium etwa jeder vierte Patient, in den Stadien T_3 und T_4 aber jeweils mehr als die Hälfte der Patienten dieses Symptom angaben.

Das dominierende Symptom im Stadium T_2 und T_3 ist die peranale Blutung, während im Stadium T_4 abdominale Beschwerden häufiger sind. Der Anteil substitutionsbedürftiger Blutungen zeigt zu Therapiebeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei T-Stadien.

3.5 Ergebnisse der Lasertherapie rektosigmoidaler Karzinome

Tabelle 6: Ergebnisse der Lasertherapie rektosigmoidaler Karzinome

	insgesamt n = 61 Patienten		bei Langzeittherapie n = 32 Patienten	
Passagesicherung:				
- über den gesamten Behandlungszeitraum	**53**	86,9%	**26**	81,3%
- nur intermittierend	**5**	8,2%	**5**	15,6%
keine Endoskoppassage vor Beginn der Lasertherapie	**13**	21,3%	**5**	15,6%
Komplikationen:	**5**	8,2%	**2**	6,3%
- Fistel	**2**		**-**	
- Ileus	**2**		**1**	
- hämodynamisch wirksame Blutungen	**1**		**1**	
Therapieabbrüche:	**8**	13,1%	**3**	9,4%
- wegen Komplikationen	**3**		**1**	
- Erfolg der Lasertherapie fragwürdig	**2**		**-**	
- wegen Perforationsgefahr	**1**		**1**	
- Ablehnung einer weiteren Lasertherapie	**1**		**1**	
- Tumor im Bereich des Analkanals	**1**		**-**	

Ein Vergleich zwischen allen 61 untersuchten Patienten und den 32 Patienten mit Langzeit-Lasertherapie erfolgt in Tabelle 6.

Bei 53 der insgesamt 61 mittels Nd:YAG-Laser behandelten Patienten konnte über den gesamten Behandlungszeitraum die Stuhlpassage gesichert werden. Unter den Patienten mit Langzeittherapie war bei 26 die Passage permanent gewährleistet. Das sind 86,9 % versus 81,3 % - der Unterschied ist nicht signifikant.

Die eingehendere Betrachtung der fünf Patienten mit immerhin noch intermittierend erzielter Passage ergab folgendes: Alle 5 Patienten wurden langzeittherapiert. Bei 3 der Patienten konnte über den größten Teil der Lasersitzungen hinweg die Stuhlpassage gesichert werden. Die Tumore der anderen 2 Patienten neigten zu sehr rascher Re-Stenosierung, sodaß eine zufriedenstellende Passage nur selten erreicht wurde. Bemerkenswert ist, daß alle fünf Patienten bei Befragung zur subjektiven Einschätzung der Lasertherapie sich positiv äußerten, obwohl gerade bei Nichterreichen des Therapieziels eine engere Aufeinanderfolge der Sitzungen erforderlich wurde.

Im Verlauf der Lasertherapie kam es bei 5 Patienten zu Komplikationen. In je zwei Fällen traten eine rektovaginale Fistel und eine Ileussymptomatik auf. Ein Patient hatte eine hämodynamisch wirksame Blutung. Die **Komplikationsrate** der beobachteten Patientenpopulation liegt damit bei **8,2 %**. Auffallend ist, daß die **Komplikationsrate unter** den **Langzeittherapierten** nicht höher ist (**6,3 %**).

In beiden Fällen mit Ileussymptomatik, bei einem der Patienten mit rektovaginaler Fistelung sowie bei einem Patienten wegen Intoleranz der Lasertherapie trotz Prämedikation wurde die Anlage eines Anus praeter naturalis erforderlich (6,6 %). Aufgrund Perforationsgefahr erfolgte bei einem weiteren Patienten eine kontinuitätserhaltende Sigmaresektion (1,6 %).

Damit konnte die Lasertherapie in 5 Fällen (8,2 %) aufgrund dringlicher chirurgischer Versorgung nicht fortgesetzt werden. **Insgesamt mußte bei 8 Patienten** (**13,1 %**) **die Lasertherapie abgebrochen werden**. Auch bei den Therapieabbrüchen liegt der Anteil der **Patienten mit Langzeittherapie** nicht höher (**9,4 %**).

3.6 Überlebenszeit und Todesursachen

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes sind 12 der 61 Patienten (19,7 %) verstorben.

Häufigste Todesursache (7 Patienten) war Herz-Kreislaufversagen infolge tumorbedingter Kachexie und/oder Anämie. In zwei Fällen sind die Patienten an einem akuten Myokardinfarkt und in jeweils einem Fall an einer hypostatischen Bronchopneumonie, an den Folgen einer Lungenarterienembolie beziehungsweise eines Apoplex´ verstorben. Kein Patient ist allerdings an Folgen der Lasertherapie gestorben. Somit besteht **keine therapiebedingte Letalität**.

Die **durchschnittliche Überlebenszeit** liegt bei **5,8 Monaten** (min. 20 Tage, max. 16,8 Monate).

3.7 Subjektive Einschätzung zur Lasertherapie durch die Patienten

Bezüglich der subjektiven Einschätzung zur Lasertherapie wurden die 32 Patienten befragt, die länger als drei Monate behandelt worden sind. Dabei äußerten 28 Patienten (87,5 %), daß sie in dieser Behandlungsmethode einen Erhalt ihrer Lebensqualität sehen. Nur 4 Patienten (12,5 %) beschrieben eine unzureichende Beeinflussung der Symptomatik oder bekundeten Unzufriedenheit.

Die Ergebnisse der Befragung im einzelnen (Mehrfachnennungen waren möglich):

• **“Besserung der Beschwerden”**	**9**	**28,1 %**
• **“Erleichterung der Stuhlpassage”**	**6**	**18,8 %**
• **“Behandlung wurde gut toleriert”**	**24**	**75,0 %**
• **“keine subjektiven Probleme”**	**5**	**15,6 %**
• **“Erhalt der Lebensqualität”**	**28**	**87,5 %**
• **“unzureichende Beeinflussung der Symptome”**	**3**	**9,4 %**
• **“unzufrieden mit der Behandlungstechnik”**	**1**	**3,1 %**

3.8 Begleitende Therapieformen

Parallel zur Lasertherapie wurden 8 Patienten (13,1%) anderweitig behandelt:

• **Diathermie-Schlingenabtragung**	**2**	**3,3 %**
• **Chemotherapie**	**3**	**4,9 %**
• **Kombination Immuno-Chemotherapie**	**1**	**1,6 %**
• **Radiatio (afterloading)**	**1**	**1,6 %**
• **Chirurgische Abtragung in Lokalanästhesie**	**1**	**1,6 %**

3.8.1 Begleitende Chemotherapie

Patient I (53 Jahre alt, männlich) wurde wegen eines zweiten Rezidivs eines Rektumkarzinoms bei Zustand nach anteriorer Resektion und Rezidiv-Operation über 4 Sitzungen mit dem Laser behandelt. *Tumorstadium*: T_4M_1. Bereits vor der Lasertherapie ist mit der Kombinationschemotherapie aus 5-FU plus Leucovorin begonnen worden. Aufgrund zunehmender Nebenwirkungen mußte während der Lasertherapie die Dosis reduziert werden. *Symptomatologie*: Initial beklagte der Patient nur abdominale Beschwerden, die im Verlauf an Intensität zunahmen. Tenesmen und Blutungen traten unter Lasertherapie neu auf. Passagesicherung während der Beobachtung. *Mittleres behandlungsfreies Intervall*: 5,3 Wochen. *Überlebenszeit*: 6 Monate.

Patient II (44 Jahre alt, männlich) wurde ebenfalls wegen eines Rezidivs eines Rektumkarzinoms bei Zustand nach anteriorer Resektion und nachfolgend lokoregionärer Chemotherapie (HAI) über 4 Sitzungen mit dem Laser behandelt. *Tumorstadium*: T_2M_1. Mit der systemischen Kombinationschemotherapie aus 5-FU plus Leucovorin wurde während der Lasertherapie begonnen. *Symptomatologie*: Initial und auch im Verlauf beklagte der Patient keinerlei Beschwerden. Passagesicherung während der Beobachtung. *Mittleres behandlungsfreies Intervall*: 7,5 Wochen. *Überlebenszeit*: 8 Monate.

Patient III (54 Jahre alt, weiblich) wurde wegen eines Rezidivs eines Karzinoms im rektosigmoidalen Übergang bei Zustand nach anteriorer Resektion über 6 Sitzungen mit dem Laser behandelt. *Tumorstadium*: T_3M_1. Bereits vor der Laserbehandlung ist mit der aus 7 Zyklen 5-FU bestehenden Chemotherapie begonnen worden. Vor der 5. Lasersitzung wurde der letzte Zyklus abgeschlossen. *Symptomatologie*: Initial bestanden keine Beschwerden. Im Verlauf traten kurzzeitig zweimal geringe Beschwerden auf, die als entzündliche, durch den Laser induzierte Begleitreaktion gewertet wurden. Passagesicherung während der Beobachtung. *Mittleres behandlungsfreies Intervall*: 4,1 Wochen. *Überlebenszeit*: 10,5 Monate.

3.8.2 Begleitende Immuno-Chemotherapie

Patient IV (55 Jahre alt, männlich) wurde wegen eines Karzinoms im rektosigmoidalen Übergang im *Tumorstadium* T_3M_1 über 13 Sitzungen mit dem Laser behandelt. Die Immuno-Chemotherapie mit α-Interferon und 5-Fluorouracil ist nach der zweiten Lasersitzung gestartet worden. *Symptomatologie*: Initial litt der Patient an ausgeprägten abdominalen Beschwerden und peranalen Blutungen. Nach der 7. Sitzung traten nur gelegentlich noch Blutungen sowie Stuhldrang auf. Intermittierende Passagesicherung während der Beobachtung. *Mittleres behandlungsfreies Intervall*: 4,9 Wochen. *Überlebenszeit*: 9,5 Monate.

3.8.3 Begleitendes Afterloading

Patient V (90 Jahre alt, weiblich) wurde wegen eines analnahen Rektumkarzinoms im *Tumorstadium* T_3M_0 über 5 Sitzungen mit dem Laser behandelt. Die Afterloading-Therapie erfolgte zwischen der 2. und 3. Lasersitzung in 6 Einzeldosen á 5 Gy. *Symptomatologie*: Initial beklagte der Patient peranale Blutungen, Tenesmen und abdominale Beschwerden. Im Verlauf Rückbildungstendenz der Symptomatik. Nach dem Afterloading konnte eine perianale Entzündungsreaktion nachgewiesen werden. Passagesicherung während der Beobachtung. *Mittleres behandlungsfreies Intervall*: 7,3 Wochen. *Überlebenszeit*: 11 Monate.

3.9 Kosten der Lasertherapie und Kostenvergleich mit palliativ-chirurgischen Therapieverfahren

In Abbildung 7 werden die durchschnittlichen Kosten für die endoskopische und für die operative Behandlung graphisch gegenübergestellt. Für die endoskopische Lasertherapie wurde die Kostenzusammenstellung anhand des „Durchschnitts-Patienten“ des untersuchten Patientengutes erhoben:

5 Laserkoagulationen, 5 Rektosigmoidoskopien und 5 stationäre Tage. Für die palliativ-chirurgische Behandlung wurde die Anlage eines Anus praeter ohne Resektion oder Exstirpation des Tumors mit insgesamt 10tägigen stationären Aufenthalt zugrundegelegt. Die Entgeltberechnung erfolgte in beiden Fällen nach den gültigen Basis- und Abteilungspflegesätzen der Charité für das Jahr 1998:

	Gastroenterologie	**Allgemeinchirurgie**
Basispflegesatz	263,50 DM	263,50 DM
Abteilungspflegesatz	604,22 DM	472,81 DM

(Die alleinige palliativ-chirurgische Anlage eines Anus praeter wird nicht nach einer Fallpauschale oder einem Sonderentgelt berechnet (Diekmann1998)).

Für die ambulante endoskopische Lasertherapie sind im folgenden die Vergütungspunkte nach dem EBM 1997 aufgeführt (Hermanns1997):

Ordinationsgebühr (EBM-Nr. 1, nur einmal pro Quartal abrechenbar)

für fachärztliche Internisten, Versichertenstatus Rentner	300 Pkt.
Versichertenstatus M/F	235 Pkt.
Transkutane Messung des Sauerstoffpartialdruckes (EBM-Nr. 653)	190 Pkt.
Rekto- und /oder Sigmoidoskopie (EBM-Nr. 755)	350 Pkt.
Partielle Koloskopie mit flexiblen Instrument (EBM-Nr. 760)	1400 Pkt.
Laser-Vaporisation (EBM-Nr. 775)	1000 Pkt.
Brief ärztlichen Inhalts (EBM-Nr. 75)	80 Pkt.
Porto für einen Brief bis 20 g	1,10 DM

Der Auszahlungspunktwert der Kassenärztlichen Vereinigung Berlin für das III.Quartal 1998 liegt

für Primärkassen bei	4,695 Pf
für Ersatzkassen bei	6,257 Pf

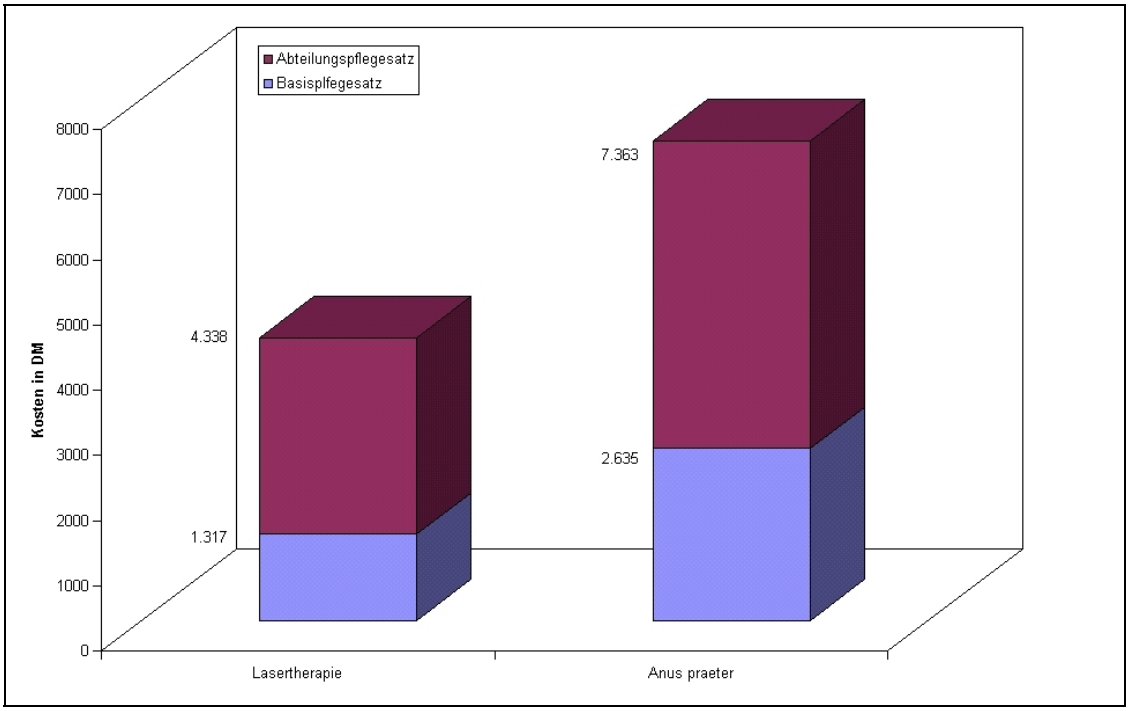

Abbildung 7: Grafische Gegenüberstellung der durchschnittlichen Kosten für die endoskopische und chirurgische Behandlung

4 DISKUSSION

Anhand der Literatur und eigener Erfahrungen zeigt sich, daß die Neodym:YAG-Lasertherapie ein wichtiges palliatives Behandlungsverfahren okkludierender und/oder blutender rektosigmoidaler Tumoren ist. Die Diskussion unserer Ergebnisse ist durch wenig vergleichbares Datenmaterial, insbesondere im Langzeitvergleich, erschwert.

4.1 Kurzzeiteffekt der palliativen Lasertherapie

Unsere Ergebnisse nach einmonatiger Lasertherapie zeigen einen deutlichen Initialeffekt durch den Laser sowohl auf die okklusionsbedingte Symptomatik als auch auf die Blutungen ex ano.

Das Symptom Stuhlinkontinenz blieb vom Laser unbeeinflußt. Hauptgrund dafür ist die bei diesen Patienten überwiegende Tumorlokalisation im Kontinenzorgan (Tumorinfiltration).

In der ersten Phase der Lasertherapie (Behandlungsdauer bis zu 3 Monaten) kann mit dem weiteren Rückgang von peranalen Blutungen und abdominalen Beschwerden weiterhin eine gute Palliation erreicht werden, trotz Zunahme der anderen Symptome, insbesondere der Stuhlinkontinenz .

In der Literatur sind in der Regel nur Angaben zu peranalen Blutungen und der Okklusion zu finden. So beschreiben die meisten Autoren eine erfolgreiche Beeinflussung der Blutung in 84 bis 100 % (Bown1986, Brunetaud1987,Chia1991, Eckhauser1992,Escudero1992,Harnoß1989,Labenz1993,Mathus1986, Mathus1986_2,Tacke1993,Tranberg1991, Wodnicki1988) und der Okklusion in 80 bis 100 % (Bown1986, Brunetaud1987,Chia1991,Eckhauser1992,Escudero1992, Harnoß1989,Labenz1993,Mathus1986, Mathus1986_2,Schulz1990,Tacke1993,Tranberg1991,Wodnicki1988). Nur in wenigen Untersuchungen werden für die Rekanalisierung von Tumorstenosen geringere Zahlen angegeben (Bright1992, Escourrou1986). In zwei Artikeln wird eine 80 bis 100 %ige Beeinflussung von Tenesmen durch den Laser aufgeführt (Eckhauser1992,Tranberg1991).

Unter der **Initialtherapie** unseres Patientengutes verringerten sich Subileusbeschwerden um 85,7 %, abdominale Beschwerden um 41,4 % und peranale Blutungen um 39,5 %. **Nach dreimonatiger Lasertherapie** waren Subileusbeschwerden noch um 59,5 %, abdominale Beschwerden um 31,5 % und peranale Blutungen um 36,5 % seltener als zu Therapiebeginn.

Der Zahlenvergleich ergibt deutlich bessere Behandlungsresultate in der Literatur, wofür es mehrere Ursachen gibt:

1. unterschiedliche Patientenselektion,
2. zu geringe Patientenzahl (< 30 Patienten) in vergleichbaren Untersuchungen,
3. ungenaue Differenzierung der okklusionsbedingten Symptomatik durch die Autoren,
4. unterschiedliche Graduierungen der Symptombeeinflussung durch den Laser,
5. fehlende oder nicht vergleichbare Angaben zur Behandlungsdauer.

4.2 Langzeiteffekt der palliativen Lasertherapie

Aufgrund nur sehr spärlicher Angaben in der Literatur wurde die Frage nach einem Effekt unter Langzeit-Lasertherapie gestellt.

Am untersuchten Patientengut konnte eine längerfristige Beeinflussung okklusionsbedingter Beschwerden und peranaler Blutungen durch die palliative Lasertherapie nachgewiesen werden. Die Therapieergebnisse der ersten 3 Monate liesen sich zwar nicht fortsetzen, es konnte aber eine Art „steady state“ erreicht werden.

Ein Subileus als schwerste Form der Symptomatik trat unter der Lanzeittherapie nicht mehr auf, Tenesmen (überraschend vor Therapiebeginn nur bei 2 Patienten) demgegenüber häufiger. Das heißt, daß neben infiltrativen Veränderungen auch funktionelle (Passage-)Störungen eine Rolle spielen müssen.

Der Anteil von Patienten mit Stuhlinkontinenz stieg im Verlauf auf das 6,5fache drastisch an. Für die Unbeeinflußbarkeit der Inkontinenz durch den Laser sind vornehmlich infiltratives und/oder extraintestinales Tumorwachstum sowie die nach aboral gerichtete Tumorlängsausdehnung anzusehen.

Für die folgenden Diskussionspunkte sind die zu vergleichenden Patientenzahlen zu klein und somit ist auch keine statistische Signifikanz zu ermitteln, jedoch können Trends anhand der gewonnenen Resultate abgelesen werden.

4.3 Einfluß der Tumorausdehnung auf die Symptomatologie im Rahmen der Langzeit-Lasertherapie

Vor Therapiebeginn ist die Symptomverteilung zwischen den zu vergleichenden beiden Patientengruppen hinsichtlich der Tumorausdehnung nahezu ausgeglichen. Lediglich die abdominalen Beschwerden treten anteilmäßig bei einer Tumorausdehnung von 5 bis 10 cm etwa doppelt so häufig auf (80 % versus 38,9 % bei einer Tumorausdehnung bis 5 cm), was als *Infiltrationseffekt* anzusehen ist.

Unter **Kurzzeittherapie** kann die **Blutungshäufigkeit bei den Tumoren mit einer Ausdehnung bis 5 cm** um 41,7 % **reduziert** werden. Dieser Effekt ist bei Tumoren mit einer Ausdehnung von 5 bis 10 cm nicht so ausgeprägt nachweisbar. Unter **Langzeittherapie** ist in beiden Patientengruppen **keine Zunahme** von peranalen Blutungen zu verzeichnen. **Abdominale Beschwerden** sind unter Langzeittherapie häufiger bei einer Ausdehnung bis 5 cm, seltener bei einer Ausdehnung von 5 bis 10 cm zu beobachten. Dieses **gegenläufige Verhalten** ist sehr wahrscheinlich nur in einem rein statistischen Effekt zu suchen.

Erwähnenswert ist, daß im Unterschied zur Tumorausdehnung bis 5 cm bei einer **Tumorausdehnung** von **5 bis 10 cm** bereits **innerhalb der ersten 3 Monate** der Lasertherapie eine größere **Zunahme von Stuhlinkontinenz** erfolgt. Das ist vermutlich auf eine größere Infiltrationstendenz ausgedehnter Tumoren zurückzuführen.

4.4 Einfluß der Tumorlokalisation auf die Symptomatologie im Rahmen der Langzeit-Lasertherapie

Vor Therapiebeginn ist die Symptomverteilung zwischen den zu vergleichenden beiden Gruppen hinsichtlich der Tumorlokalisation nahezu ausgeglichen. Bei den Rektumtumoren treten jedoch abdominale Beschwerden und peranale Blutungen um 21,7 % beziehungsweise 19,4 % häufiger auf.

Bei **Rektumtumoren** können unter **Kurzzeittherapie peranale Blutungen** um 26,7 % und **abdominale Beschwerden** um 18,2 % **reduziert** werden. Unter **Langzeittherapie** setzen sich diese Effekte fort, sodaß nach Beendigung der Lasertherapie peranale Blutungen um 40,0 % und abdominale Beschwerden um 36,4 % seltener auftreten. Auch bei **Tumoren** im **Rektum-Sigma-Übergang** läßt sich ein **Kurzzeiteffekt** auf peranale Blutungen und abdominale Beschwerden nachweisen. Diese Effekte kehren sich unter **Langzeittherapie** um, sodaß beide Symptome wieder häufiger zu beobachten sind. Eine Erklärung für die **unterschiedliche Beeinflussung** von Blutungen und abdominalen Beschwerden könnte in einer zurückhaltenderen Anwendung des Lasers oberhalb der peritonealen Umschlagsfalte bestehen (*Perforationsgefahr und -folgen!*).

Für das Auftreten von **Tenesmen** zeigt sich unter Langzeittherapie eine **deutliche Zunahme bei Rektumtumoren**, wobei vor allem extraintestinales Tumorwachstum (perirektales Gewebe) und/oder Tumorinfiltration des Analkanals eine Rolle spielen.

Die **Stuhlinkontinenz nimmt in beiden Patientengruppen** im Verlauf gleichmäßig **zu**, was ebenfalls durch

zunehmende Tumorinfiltration des Kontinenzorgans zu erklären ist.

4.5 Symptome in Abhängigkeit vom TM-Stadium vor Behandlungsbeginn

In Anbetracht der kleinen Patientenzahlen können **keinerlei statistisch signifikante Unterschiede** im Auftreten der untersuchten Symptome **zwischen den drei T-Stadien** ausgemacht werden. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten abdominaler Beschwerden und dem TM-Stadium kann beschrieben werden. Insbesondere die Stadien T_3 und T_4 mit gesicherten Fernmetastasen zeigen diese Beschwerden auffallend häufiger. Erwartungsgemäß haben Patienten mit T_2-Tumoren die wenigsten Symptome.

4.6 Passagesicherung und Komplikationsrate

Wichtigste Zielgröße der palliativen Lasertherapie rektosigmoidaler Karzinome ist die Passagesicherung.

Bei 56 der insgesamt 61 Patienten, das sind 91,8 %, konnte die Stuhlpassage durch den Laser mit gutem bis sehr gutem Ergebnis gesichert werden.

In der Literatur schwanken die Angaben zur Passagesicherung zwischen 84 und 100 % (Chia1991,Daneker1991, Drossel1991,Eckhauser1992,Labenz1993,Mathus1986_2,Schulz1990,Tacke1993).

Werden die 32 **Patienten mit Langzeit-Lasertherapie** (mittlere Dauer: 7, 2 Monate) separat betrachtet, so war **bei 81,3 %** die **Passage** bis zuletzt **gewährleistet**. Dieses Ergebnis überrascht etwas, da wir vermuteten, daß mit der Behandlungsdauer auch die durch extraintestinales Tumorwachstum bedingte Okklusion des Lumens zunehmen würde.

Die Komplikationsrate in der untersuchten Patientenpopulation liegt bei 8,2 %. Besonders hervorzuheben ist, daß es zu keiner Perforation kam.

In der Literatur schwanken die Angaben zur Komplikationsrate zwischen 0 und 10 % (Bown1986,Bown1989, Brunetaud1987, Brunetaud1989,Chia1991,Daneker1991,Drossel1991,Eckhauser1992,Escudero1992, Mathus1986,Mathus1986_2,Tacke1993, Tranberg1991).

Während der **Langzeitbehandlung nimmt** die **Komplikationsrate nicht zu**, was im Zusammenhang mit der erzielten Symptombeeinflussung und Passagesicherung den langfristig positiven Effekt des Lasers noch unterstreicht.

4.7 Therapiebedingte Letalitätsrate und mittlere Überlebenszeit

Im Verlauf des dreijährigen Behandlungszeitraumes sind 19,7 % der Patienten verstorben. Keine der Todesursachen ist auf die Lasertherapie zurückzuführen, sondern direkte Folge des fortgeschrittenen Tumorleidens. Damit ist **keine therapiebedingte Letalität** zu verzeichnen. In der Literatur wird die therapiebedingte Letalitätsrate mit 0 bis 1,4 % angegeben (Bown1986,Bown1989,Brunetaud1987,Chia1991, Escudero1992,Mandava1991,Mathus1986,Mathus1986_2, Tacke1993).

Die **mittlere Überlebenszeit** aller Patienten liegt zum Endpunkt 31.12.1994 bei **5,8 Monaten** mit einem Minimum von 20 Tagen und einem Maximum von 16,8 Monaten. Die in der Literatur aufgeführten mittleren Überlebenszeiten liegen meist zwischen 5 und 9 Monaten (Bown1986,Chia1991,Drossel1991,Escudero1992,Labenz1993,Mandava1991,Mathus1986, Tacke1993,Tranberg1991). Einige Autoren beschreiben allerdings sogar mittlere Überlebensraten von 11,5 bis 19 Monaten (Dittrich1992, Eckhauser1992,Harnoß1989,Kiefhaber1990) und wiederum andere nur von weniger als 5 Monaten (Bright1992, Mathus1986_2). Als Ursache für diese erhebliche Schwankungsbreite kommt vor allem eine unterschiedliche Patientenselektion in Betracht.

4.8 Subjektive Einschätzung der Lasertherapie von seiten der Patienten

Im Ergebnis dieser Befragung fiel beim Großteil der Patienten eine ausgesprochene Diskrepanz zwischen subjektiven Empfinden und objektivierbaren Beschwerden auf.

Aus der Befragung ergibt sich, daß 75 % die Laserbehandlung gut tolerierten. 87,5 % der Patienten sehen in diesem Behandlungsverfahren einen Beitrag zum Erhalt ihrer Lebensqualität. Auffällig ist, daß im Gegensatz dazu nur 28,1 % eine Besserung ihrer Symptomatologie und 18,8 % eine Erleichterung ihrer Defäkation angeben können.

Übertragen auf die Symptomatik der Patienten bedeutet das: okklussionsbedingte und Blutungsbeschwerden werden längerfristig gut beeinflußt; Häufigkeit und Schweregrad der Stuhlinkontinenz steigen hingegen im Therapieverlauf sehr drastisch an. Dennoch beurteilen die meisten Patienten ihre Lebensqualität als erhalten. Das liegt zum einen in dem Erhalt des Kontinenzorgans (Vermeidung eines Anus praeter). Zum anderen handelt es sich meist um eine Inkontinenz I. oder II. Grades, was von der Mehrzahl der Patienten angesichts ihrer Lebenssituation toleriert wird.

4.9 Kann durch eine die Lasertherapie begleitende Behandlungsform ein Nutzen für den Patienten erzielt werden?

Ein Nutzen für den Patienten aus einer die Lasertherapie begleitenden Therapieform würde vor allem dann resultieren, wenn sich die behandlungsfreien Intervalle und/oder sogar die mittlere Überlebenszeit verlängern lassen bei gleichzeitig geringen Nebenwirkungen.

Das **durchschnittliche mittlere behandlungsfreie Intervall** der 5 Patienten lag bei **5,8 Wochen**. Im Vergleich der unter Abschnitt 3.3 untersuchten 44 Patienten konnte keine Verlängerung erzielt werden. Bei separater Betrachtung der drei begleitenden Behandlungsformen zeigen die drei Patienten mit Chemotherapie ein unverändertes, der Patient mit Immuno-Chemotherapie ein verkürztes und die Patientin mit Afterloading ein verlängertes Intervall.

Die **mittlere Überlebenszeit** der 5 Patienten betrug zum Endpunkt 31.12.1994 **9 Monate** und lag damit über der mittleren Überlebenszeit aller 61 Patienten. Wiederum separat betrachtet ist die mittlere Überlebenszeit bei allen 5 Patienten verlängert.

Die **Symptomatik** zeigte unter der Therapie bei Patient IV und V eine Besserung und bei Patient I eine Verschlechterung. Bei Patient II und III traten im Verlauf unverändert keine Beschwerden auf.

3 der 5 Patienten beklagten im Beobachtungszeitraum durch die Behandlung bedingte Nebenwirkungen: Patient I - Zunahme der Nebenwirkungen durch die Chemotherapie; Patient III - entzündliche, durch die Lasertherapie bedingte Begleitreaktionen; Patient V - perianale Entzündung nach Afterloading.

Ob eine die palliative Lasertherapie begleitende Therapieform von Nutzen ist, kann aufgrund der geringen Anzahl der untersuchten Patienten nicht beantwortet werden.

4.10 Vergleichende Betrachtung anderer Behandlungsverfahren

4.10.1 Chirurgische Verfahren

Konventionelle chirurgische Verfahren gehen insbesondere als Notfalleingriff mit hohen Komplikations- und Letalitätsraten einher.

In der Literatur schwanken die *Komplikationsraten* zwischen 24 und 58 % (Adams1992,Johnson1981, Kashtan1992, Loizou1990,Mirelman1978,Phillips1985,Smit1978,Wohak1992). Nur wenige Autoren beschreiben für resezierende Operationsverfahren Komplikationsraten unter 20 % (Günther1993, Tacke1993). Es dominieren allgemeine (kardio-pulmonale, urologische, Tumorkachexie und andere) gegenüber lokal chirurgischen Komplikationen (Nahtdehiszenz, Infektionen und andere). Die allgemeinen postoperativen Komplikationen sind insbesondere vom Alter des Patienten und damit von Begleiterkrankungen abhängig.

Mit *Letalitätsraten* zwischen 1 und 28 % zeigt sich auch hier eine große Variationsbreite (Adams1992, Günther1993, Johnson1981,Kashtan1992,Kaufman1989,Loizou1990,Mirelman1978,Phillips1985,Smit1978, Tacke1993,Wohak1992). Dabei besteht eine Korrelation zum Tumorstadium, zur Anzahl mehrzeitiger Operationen sowie zur Anzahl der Notfalleingriffe. Bei *Notfalleingriffen* (zum Beispiel obstruierendes Karzinom) ist aufgrund der mangelnden Vorbereitung und des moribunden Zustandes der Patienten die *Letalitätsrate bis zu 4mal höher* als bei elektiven Eingriffen (Prokop1991).

Wenig Datenmaterial findet sich in der Literatur hinsichtlich der mittleren Überlebenszeit (ÜLZ) nach palliativen Eingriffen. Tacke et al. beschreiben anhand einer relativ kleinen Patientenzahl für palliative Resektionsverfahren eine mittlere ÜLZ von 6,7 Monaten (Tacke1993). Adams et al. ermittelten für das Stadium D (Australian Clinico-Pathological System) folgende mittlere ÜLZ: für das Operationsverfahren nach Hartmann 7,5 Monate, für andere chirurgische Verfahren 13,9 Monate (Adams1992). Zumeist werden die relativen 5-Jahresüberlebensraten angegeben. Nach der American Society of Clinical Oncology beträgt die 5-Jahresüberlebensrate für das Tumorstadium DUKES C 30-60 %, für DUKES D weniger als 5 % (O´Connell1994).

Hauptindikation für die Anlage eines **Anus praeter** ist das tiefsitzende Rektumkarzinom, wenn eine sphinktererhaltende Operation nicht mehr möglich ist. Aber auch der tumorbedingte Ileus oder die tumorbedingte Perforation machen eine Stomaanlage erforderlich, dann meist als Notfalleingriff.

Durch das Stoma bedingt treten nach der Operation Komplikationen auf, die die Lebensqualität des Patienten nicht unwesentlich beeinflussen. Frick und Denecke unterscheiden *Stomafrühkomplikationen*, wie peristomale Hautreizungen und Spitzennekrosen, von *Spätkomplikationen*. Diese sind Parastomiehernien (mit 11 bis 48 % am häufigsten), Prolaps (bis zu 30 %), Stenose/Retraktion (1 bis 13 %), peristomale Hautveränderungen, Narbenhernien, zu weites Stoma und stomale Tumorrezidive. Viele dieser Komplikationen erfordern entweder eine Stomakorrektur oder Stomaverlagerung. Bemerkenswert ist, daß die Komplikationsrate doppelläufiger Anus praeter um etwa auf das Zehnfache der Einläufigen erhöht ist (Frick1992).

Bezüglich der Symptombeeinflussung einer **palliativen Anus praeter-Anlage** werden nur die durch Okklusion des Darmlumens bedingten Beschwerden gebessert. Blutungen mit wiederholten Transfusionen und damit verbundener verlängerter Hospitalisation sowie Schleimabsonderungen (mit Eiweiß- und Elektrolytverlusten), Schmerzen und Tenesmen bleiben durch den Anus praeter in der Regel unbeeinflußt (Mandava1991). Desweiteren verursacht die Versorgung des Stomas gerade bei älteren Menschen Schwierigkeiten trotz der heute besseren Handhabung.

Die **lokale, transsphinktere Tumorexzision** ist nach den Ergebnissen von Farthmann et al. mit einer Letalitätsrate von 4,3 % und mit einer Rate lokaler Komplikationen von 2,9 % behaftet. Die mittlere Überlebenszeit der palliativ behandelten Patienten lag bei 6,5 Monaten (Farthmann1989). Das verfahrensbedingte Risiko der Inkontinenz ist nach Prokop et al. als gering einzustufen (Prokop1991).

Nach **transanaler endoskopischer Mikrochirurgie** von Rektumkarzinomen liegt nach Untersuchungen von Buess et al. die Rate ernster Komplikationen bei 9 % (Gesamtkomplikationsrate 16 %). Eine therapiebedingte Letalität ist nicht zu verzeichnen (Buess1992).

Beide letztgenannten Verfahren können beim Rektumkarzinom unter palliativer Zielstellung erwogen werden. Ihre Anwendung ist jedoch aufgrund hoher Anschaffungskosten des Instrumentariums und der erforderlichen speziellen Ausbildung des Chirurgen nur wenigen Zentren vorbehalten. Vorteilhaft ist, daß der Primärtumor bei deutlich gesenkter Morbidität und Letalität entfernt werden kann. Lokale Komplikationen sind durch einfache konservative Behandlung beherrschbar. Die Patienten sind weitgehend schmerzfrei und sofort nach dem Eingriff wieder mobil, weshalb die Hospitalisation nur kurz ist. Nur bei analkanalnahen Tumoren tritt unter der Behandlung ein lokales Schmerzempfinden auf (Buess1992).

4.10.2 Palliative Chemotherapie

Die immer noch **wirksamste Einzelsubstanz** ist **5-Fluorouracil**. In randomisierten Studien und einer großen Metaanalyse wurden in 11 % der Fälle objektive Remissionen ermittelt (ACCMAP1992,Köhne1992). Durch die **biochemische Modulation mit Leucovorin** kann die Remissionsrate beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom gegenüber der 5-FU-Monotherapie nach den Ergebissen des Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project auf 23 % gesteigert werden (ACCMAP1992). Eine maximal dosierte 5-FU-Monotherapie kann zwar die gleiche Wirksamkeit erzielen wie die Kombinationstherapie, die Nebenwirkungen werden jedoch deutlich verstärkt. In drei randomisierten Studien wurde für die Patienten, die die Kombinationstherapie erhalten hatten, eine statistisch signifikante Verlängerung der mittleren Überlebenszeit auf 12 bis 15 Monate nachgewiesen (Ehrlichman1988,Löffler1992,Poon1989,Poon1991). Poon et al. konnten daneben eine höhere Ansprechrate ohne gesteigerte Gesamttoxizität und eine signifikant bessere Lebensqualität aufzeigen (Poon1989,Poon1991). Alle Studien beschrieben eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Intervalls. Nach neueren Untersuchungen wird durch kontinuierliche Infusion einer hohen Gesamtdosis von 5-FU im Vergleich zur Kurzinfusion eine höhere Effizienz der Kombinationstherapie bei insgesamt guter Verträglichkeit erzielt (Riedel1998,Wein1998).

Die Lebensqualität der Patienten beeinflussend ist das Toxizitätsprofil der zytostatischen Therapie, wobei für die Kombination 5-FU plus Leucovorin insbesondere mukokutane und gastrointestinale Nebenwirkungen limitierend sind (Heike1994).

Die Wirksamkeit von 5-FU plus Leucovorin ist auch an vorbehandelten Patienten als sogenannte Second-line-Therapie untersucht worden. Weh et al. wandten dabei zum Beispiel eine sehr hohe 5-FU-Dosis an und konnten in 9 % eine partielle Remission, in 56 % eine sogenannte „stable disease“ und in 33 % ein progredientes Leiden beobachten. Die Toxizität dieses Schemas ist vergleichbar mit konventionell dosierten 5-FU/Leucovorin-Protokollen. Allerdings sind hand-foot-syndrome und Neurotoxizität aufgrund der hohen 5-FU-Dosis häufiger. Die mittlere Überlebenszeit war mit 8 Monaten niedriger als bei der sogenannten First-line-Chemotherapie (Weh1994).

Gegenstand der systemischen Chemotherapie ist in erster Linie die Behandlung von Fernmetastasen. Somit konkurrieren palliative Lasertherapie und Chemotherapie nicht, sondern sind gegebenenfalls additiv einsetzbar.

4.10.3 Palliative Radiotherapie

Bei der Behandlung des inoperablen lokoregionären Rezidivs von Rektumkarzinomen stellt die **externe Radiotherapie** das Standardverfahren dar. Hiermit kann die Symptomatik der Patienten, insbesondere die Schmerzen, in 60 bis 90 % der Fälle wirksam beeinflußt werden (Cohen1997). Allerdings wird der Effekt eher langsam erzielt, ist meist von kurzer Dauer und oft unbefriedigend, wenn der Rezidivtumor ausgedehnt ist. Ein längeres symptomfreies Überleben ist selten. Die mittlere Überlebenszeit wird in zwei älteren Studien mit 20 beziehungsweise 15 Monaten angegeben (Dobrowsky1985,James1983).

Die Höhe der externen Bestrahlungsdosis ist im Becken limitiert durch die Empfindlichkeit des Dünndarms, dessen Toleranzdosis bei etwa 50 Gy liegt (Poulter1992). Mit Nebenwirkungen muß durch die Anwendung moderner Bestrahlungstechniken (3- oder 4-Feldertechnik) heute seltener gerechnet werden. Insbesondere aber Spätkomplikationen wie die strahleninduzierten Fistelbildungen, Dünndarmstenosen, Fibrosen und Neuropathien können die Lebensqualität des Patienten mindern (Budach1998).

4.10.4 Andere, palliativ-endoskopische Verfahren

Die *Implantation von Metallstents* im Rektosigmoid ist heute aufgrund technischer Schwierigkeiten und häufig damit verbundener Komplikationen nur im Ausnahmefall zu empfehlen (Saß1998). Der Einsatz der *photodynamischen Therapie* zur Palliation von Kolonkarzinomen ist gegenwärtig keine geeignete Behandlungsalternative (Saß1998). Der *Argon-Beamer* stellt eine mögliche Alternative zum Laser dar, insbesondere wegen der niedrigeren Anschaffungskosten. Unterlegen ist er dem Laser nur bei der Abtragung großer Tumormassen.

4.11 Schlußfolgerungen und Vergleich mit der palliativen Lasertherapie

Die konventionellen chirurgischen Verfahren gehen beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom mit erheblichen Komplikations- und Letalitätsraten einher. Etwa 2/3 bis 3/4 aller Tumorrezidive sind nur noch mit palliativer Zielsetzung operabel (Wohak1992**). Die 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium sowie nach Rezidivoperation sind sehr schlecht.**

Mangelnde Symptombeeinflussung, Versorgungsprobleme sowie Beeinträchtigungen im psychosozialen Bereich durch den Anus praeter bedingen eine erhebliche Minderung der Lebensqualität des Patienten.

Lokale transsphinktäre Tumorexzision und transanale endoskopische Mikrochirurgie (TEM) haben nur geringe Komplikations- und Letalitätsraten. Ihr Einsatz ist allerdings nur spezialisierten Zentren vorbehalten.

Die Chemotherapie mittels 5-Fluorouracil und Leucovorin zeigt im Hinblick auf das palliative Therapieziel eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Intervalls. Daneben ist in einigen Studien eine verlängerte Überlebenszeit und signifikant bessere Lebensqualität gegenüber der Monotherapie mit 5-FU beschrieben worden. Limitierend ist trotz optimierter Therapieprotokolle das Toxizitätsprofil der Zytostatika. Chemotherapie und Lasertherapie konkurrieren jedoch in der Palliativtherapie des kolorektalen Karzinoms nicht, sondern sind eher als Kombinationstherapie einsetzbar.

Die palliative externe Radiotherapie kann beim inoperablen lokoregionären Rezidiv des Rektumkarzinoms am effektivsten tumorbedingte Schmerzen lindern, in wenigen Fällen jedoch dauerhaft.

Die transanale endoskopische Mikrochirurgie, die Kombinationschemotherapie und die externe Radiotherapie sind beim fortgeschrittenen, obstruierenden Karzinom nicht indiziert beziehungsweise führen nicht zu einer raschen Symtombeeinflussung. Dann kommen entweder konventionelle chirurgische Verfahren mit Anlage eines Anus praeter oder die palliative Lasertherapie infrage.

Die palliative Lasertherapie ist bei Inoperabilität von Rektumkarzinomen und Karzinomen des

rektosigmoidalen Übergangs mit einer Ausdehnung bis 10 cm als Therapie der Wahl anzusehen. Mit diesem Verfahren lassen sich nach nur wenigen Therapiesitzungen auch hochgradige Tumorstenosen eröffnen. Eine suffiziente Passagesicherung wird in über 90 % der therapierten Patienten erzielt. Obwohl nur 28,1 % der Patienten in unserer Untersuchung eine Besserung der Symptomatik angaben, beurteilten 87,5 % ihre Lebensqualität als erhalten oder verbessert (Vermeidung eines Anus praeter). Die Lasertherapie geht im Vergleich mit der konventionellen Tumor-Darmchirurgie mit äußerst niedrigen Komplikations- und Letalitätsraten einher. Lediglich bei der transanalen endoskopischen Mikrochirurgie finden sich ähnliche Daten wie beim Laser. Die Wertigkeit einer Kombination von palliativer Lasertherapie mit einer Chemo- oder Immuno-Chemo- oder Radiotherapie muß erst an größeren Patientenkollektiven ermittelt werden. Alternativ zum Laser kann der Einsatz des kostengünstigeren Argon-Beamers erwogen werden.

4.12 Kostenvergleich zwischen der Lasertherapie und der Anlage eines Anus praeter

Unter Abschnitt 3.9 sind die für das Jahr 1998 gültigen Basis- und Abteilungspflegesätze der Charité aufgeführt. Darauf basierend werden nachfolgend anhand von Beispielen die entstehenden Kosten für die palliative Lasertherapie und für das Anlegen eines Anus praeter verglichen.

1. Durchschnittliche Kosten jeder Laserbehandlung

Bezogen auf das untersuchte Patientengut wurde jeder Patient im Mittel 5 Lasertherapiesitzungen unterzogen. Vor jeder Behandlung erfolgte eine Sigmoidoskopie. 17 % der Behandlungen erfolgten **stationär**, das heißt diese Patienten waren im Mittel einen Tag im Krankenhaus. Nach den allgemein gültigen Abrechnungsmodi für den stationären Bereich werden alle entstandenen Kosten mit dem Basis- und Abteilungspflegesatz abgegolten.

Das heißt:

5 x Basispflegesatz á 263,50 DM	1317,50 DM
5 x Abteilungspflegesatz á 604,22 DM	3021,10 DM
	4338,60 DM

259 der 312 palliativen Laserbehandlungen (83 %) wurden **ambulant** durchgeführt. Die folgende Kostenberechnung nach dem EBM 1997 bezieht sich auf die Durchführung einer partiellen Koloskopie und auf einen Auszahlungspunktwert für Ersatzkassen (6,257 Pf):

1 x Ordinationsgebühr, Versichertenstatus Rentner á 300 Pkt.	18,77 DM
5 x Transkutane Messung des O_2-Partialdrucks á 190 Pkt.	59,44 DM
5 x Partielle Koloskopie á 1400 Pkt.	437,99 DM
5 x Laser-Vaporisation á 1000 Pkt.	312,85 DM
5 x Brief ärztlichen Inhalts á 80 Pkt.	25,03 DM
5 x Briefporto á 1,10 DM	5,50 DM
	859,58 DM

2. Durchschnittliche Kosten bei palliativer Anlage eines Anus praeter

In diesem Beispiel erhält ein fiktiver Patient eine definitive Kolostomie bei fixiertem, stenosierendem Karzinom. Als Verweildauer werden im Mittel 10 stationäre Tage berechnet (Sutter1991). **Der Tumor wird nicht entfernt**. Somit kommen in der Kostenberechnung keine Fallpauschalen oder Sonderentgelte zum Tragen, sondern die Basis- und Abteilungspflegesätze.

Das heißt:

10 x Basispflegesatz á 263,50 DM	2635,00 DM
10 x Abteilungspflegesatz á 472, 81 DM	4728,10 DM
	7363,10 DM

Wird ein palliativ-resezierendes Verfahren mit Anlage eines Anus praeter durchgeführt, können Sonderentgelte liquidiert werden (Diekmann1998). Für das Beispiel einer abdomino-perinealen Rektumresektion mit 10tägiger Krankenhausverweildauer sieht die Kostenberechnung wie folgt aus:

10 x Basispflegesatz á 263,50 DM	2635,00 DM
10 x 80 % des Abteilungspflegesatzes á 472, 81 DM	3782,48 DM
Sonderentgelt Nr. 12.08, entsprechend einer Gesamtpunktzahl von 3950 Pkt.	4271,32 DM
	10688,80 DM

Zusätzlich müssen noch Kosten im Rahmen der täglichen Stomapflege und Versorgung einbezogen werden. Neben diesen mit Sicherheit voraussehbaren Kosten können noch weitere, zum Beispiel durch chirurgische Komplikationen oder durch Stomakomplikationen und deren nachfolgende Versorgung, entstehen.

Durch den wesentlich längeren stationären Aufenthalt sind die durchschnittlichen Gesamtkosten für die Anlage eines Anus praeter erheblich höher als für die Lasertherapie - in unserem Vergleich etwa 1,7fach. Die Kosten für den Laser sind noch niedriger, wenn die Behandlung ambulant durchgeführt wird, wie es in den meisten Fällen möglich ist.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das rektosigmoidale Karzinom stellt in der Bundesrepublik Deutschland die zweithäufigste maligne Neoplasie dar. Ein wesentliches diagnostisches Problem der Erkrankung ist die Fehlinterpretation früher Symptome, wodurch häufig eine rechtzeitige Diagnose verhindert wird. Desweiteren werden die Möglichkeiten zur Vorsorge durch die Bevölkerung nur unzureichend genutzt. Die Folge ist, daß bei Diagnosestellung bereits bei einem Großteil der Patienten (bis 50 %) die Tumore ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben und somit oft nur noch ein palliativer Therapieansatz besteht. Palliative Therapieziele sind die Passagesicherung und der Erhalt der Lebensqualität. Eine wichtige Behandlungsmethode ist die **endoskopische Laservaporisation**.

Die vorliegende Dissertation hat zum Ziel, den Einfluß der palliativen Tumortherapie mit dem Neodym:YAG-Laser auf die Symtomatologie fortgeschrittener rektosigmoidaler Tumore zu analysieren. Dazu wurde ein unselektiertes Patientengut prospektiv in einem 3jährigen Beobachtungszeitraum untersucht und die gewonnenen Ergebnisse wurden mit denen anderer Autoren verglichen. Im Mittelpunkt der Arbeit steht der Langzeiteffekt der Lasertherapie auf die Symptomatologie kolorektaler Karzinome, da hierzu in der Literatur Angaben fehlen.

Für jeden Patienten wurde ein umfangreiches Datenmaterial erfaßt und ausgewertet. Außerdem sind die Patienten mit einer Behandlungsdauer von mehr als 3 Monaten (Langzeittherapie) bezüglich ihrer subjektiven Einschätzung zur palliativen Lasertherapie befragt worden.

Die **Ergebnisse nach bis zu dreimonatiger Lasertherapie bestätigen** den auch in anderen Studien erwiesenen ***Kurzzeiteffekt***. 80 % der behandelten Patienten gaben eine Beschwerdebesserung oder -beseitigung an. Peranale Blutungen, abdominale Beschwerden und Subileussymtomatik weisen einen statistisch signifikanten Rückgang auf, was für die okklusionsbedingte Symptomatik zu erwarten war.

Bei einer **Behandlungsdauer von mehr als 3 Monaten** konnten okklusionsbedingte und Blutungsbeschwerden mit dem Nd:YAG-Laser **weiterhin gut behandelt** werden, obgleich sich die Resultate der ersten 3 Therapiemonate nicht fortsetzen lassen, sondern eine Art „steady state“ erzielt wird. Eine Subileussymptomatik war unter Langzeitbeobachtung nicht mehr nachweisbar. Allerdings zeigen Tenesmen und Stuhlinkontinenz unter Langzeittherapie eine deutliche Häufigkeitszunahme. Die Ursachen dafür (infiltratives/extraintestinales Tumorwachstum, weiter nach distal gerichtete Tumorausdehnung) bleiben vom Laser unbeeinflußt.

Die **Stuhlpassage** konnte bei 91,8 % der Patienten mit gutem bis sehr gutem Erfolg gesichert werden, unter Langzeittherapie bei 87,5 % der Patienten. Die **Komplikationsrate** des untersuchten Patientengutes liegt bei 8,2 % (unter Langzeittherapie bei 6,3 %). Eine **therapiebedingte Letalität** war nicht zu verzeichnen. Die **mittlere Überlebenszeit** aller Patienten liegt zum Endpunkt bei 5,8 Monaten.

Die Befragungsergebnisse zur **subjektiven Einschätzung der Lasertherapie** zeigen eine ausgesprochene Diskrepanz gegenüber den objektivierbaren Beschwerden. Der Großteil der Patienten (87,5 %) sieht in der palliativen Lasertherapie einen Beitrag zum Erhalt der Lebensqualität. Demgegenüber stehen nur 28 % der Patienten, die eine Besserung der Symptomatik angaben.

In **Abhängigkeit von Tumorlängsausdehnung und -lokalisation** wurde die Symptomatologie unter Langzeittherapie ebenfalls untersucht. Unabhängig von der Ausdehnung blieben die kurzfristig erzielten Effekte auf peranale Blutungen erhalten. Eine deutliche Zunahme von Stuhlinkontinenz schon während der ersten 3 Monate der Therapie ließ sich für ausgedehnte Tumore festzustellen, was vermutlich auf die größere Infiltrationstendenz zurückzuführen ist.
Bei der Tumorlokalisation im rektosigmoidalen Übergang kehren sich im Gegensatz zu den Rektumkarzinomen die Kurzzeiteffekte des Lasers auf peranale Blutungen und abdominale Beschwerden unter Langzeittherapie um. Ursache dafür könnte eine zurückhaltendere Anwendung des Lasers oberhalb der peritonealen Umschlagsfalte wegen der Gefahr der Perforation sein. Unterschiede in der Häufigkeit von Stuhlinkontinenz gibt es zwischen beiden Lokalisationen nicht.

Über Tumorstenosen größer 10 cm und Sigmakarzinome ist die Arbeit aufgrund des zu geringen Datenmaterials nicht aussagefähig.

Die palliative endoskopische Lasertherapie stellt die Therapie der Wahl bei fortgeschrittenen Rektumkarzinomen und Karzinomen des rektosigmoidalen Übergangs bis 10 cm Ausdehnung dar. Durch den Laser lassen sich okklusionsbedingte und Blutungsbeschwerden auch im Rahmen einer Langzeitpalliation gut behandeln. Die Sicherung der Stuhlpassage als wichtigste Zielgröße der Therapie gelingt unter Langzeit-Lasertherapie in 87,5 %. Methodenbedingte Komplikationen sind selten. Eine therapiebedingte Letalität war nicht zu verzeichnen. Problematisch ist der Anteil von Patienten mit Inkontinenz, der im Verlauf der Behandlung von 6,2 % auf 40,6 % drastisch anstieg. Trotzdem bleibt für fast 90 % der Patienten ihre Lebensqualität erhalten, da es sich meist um eine Inkontinenz I. oder II. Grades handelt, was von der Mehrzahl der Patienten angesichts ihrer Lebenssituation toleriert wird.

In einer vergleichenden Betrachtung mit der palliativen Anlage eines Anus praeter ist der Laser trotz Wiederholungsbehandlungen kostengünstiger, komplikationsärmer und führt zu einer deutlich besseren Symptombeeinflusssung. Zudem kann die Lasertherapie in vielen Fällen ambulant erfolgen.

Andere palliativ-endoskopische Verfahren wie die Implantation von Metallstents oder die Photodynamische Therapie bleiben Einzelfällen vorbehalten. Lediglich die Argon-Gas-Koagulation (Argon-Beamer) kann als Alternative zum Neodym:YAG-Laser erwogen werden

ANLAGE

Datenbogen zur Patientenbefragung:

NAME: VORNAME: GEB.-DATUM:

Anschrift:

Anschrift des überweisenden Arztes:

Angaben zum Tumor:

1. Lokalisation: Rektum ( ) Sigma ( ) Rektum-Sigma-Übergang ( )

2. Ausdehnung (zur Initialbehandlung):
0 - 5 cm ( ) >5 - 10 cm ( ) >10 - 15 cm ( ) >15 cm ( )

3. T-Stadium: 4. N-Stadium: 5. M-Stadium:

6. Histologie: Adeno-Karzinom ( ) Adenom ( ) Andere:

Indikation zur Lasertherapie:
allg. Inoperabilität ( ) lokale Inop.(T_4) ( ) Pat. lehnt Op. ab ( )

==> Rezidiv ( ) :

Andere, begleitende Therapie: Radiatio ( ) Chemotherapie ( ) Endoskopie ( ) Andere:

Prämedikation (zur Initialbehandlung):

Subjektive Einschätzung zur Lasertherapie:

Symptome vor der Initialbehandlung:
erstmaliges Auftreten am:

Ileus/ileusähnliche Beschwerden	( )	Schleimabgang	( )
Blutung	( )	wechselnde Stuhlkonsistenz	( )
davon transfusionsbedürftig	( )	abdominale Beschwerden	( )
Tenesmen	( )	Inkontinenz: Grad	( )
Diarrhoe	( )	weitere:	

Therapieergebnis:

Leistung (in Watt):

Wiederholungsbehandlungen:

Beh.Nr./ Datum	**Ausdehng. in cm**	**Prämedi-kation**	**Beschwerdeproblematik**	**zeitl. Abstand zur letzten Beh.**	**Leistung in W**	**Komplikationen bzw. negative Ausgänge d. Th.**

Überlebenszeit: Todesursache:

LITERATURVERZEICHNIS

Aaltonen1993: Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin JP, Järvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR, Petersen GM, Kinzler KW, Vogelstein B, Chapelle A de la: Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. Science, 1993, *260*, 812-816

ACCMAP1992: Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Evidence in terms of response rate. J Clin Oncol, 1992, *10*, 896-903

ACS1996: American Cancer Society: Cancer facts and figures, 1996. Atlanta, 1996, publication no. 5008-5096

Adam1980: Adam J: Mathematik und Informatik in der Medizin. 1. Auflage. Berlin, Volk und Gesundheit, 1980

Adams1992: Adams WJ, Mann LJ, Bokey EL, Chapuis PH, Koorey SG, Hughes WJ: Hartmann´s procedure for carcinoma of the rectum and sigmoid colon. Aust N Z J Surg, 1992, *62*, 200-203

Ardalan1991: Ardalan B, Chua L, Tian E, Reddy R, Sridhar K, Benedetto P, Richman S, Legaspi A, Waldman S, Moreell L, Feun L, Savaraj N, Livingstone A: A phase II study of weekly 24-hour infusion with high-dose fluorouracil with leucovorin in colorectal carcinoma. J Clin Oncol, 1991, *9*, 625-630

Arnold1998: Arnold JC, Riemann JF: Endoskopische Therapie solider Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Internist, 1998, *39*, 1148-1158

Atkin1993: Atkin WS, Cuzick J, Northover JMA, Whynes DK: Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. Lancet, 1993, *341*, 736-740

Barillari1992: Barillari P, Aurello P, De Angelis R, Valabrega S, Ramacciato G, D'Angelo F, Fegiz G: Management and survival of patients affected with obstructive colorectal cancer. Int Surg, 1992, *77*, 251-255

Beahrs1989: Beahrs OH: Pretreatment staging of cancer. Cancer, 1989, *64*, 275-278

Beahrs1992: Beahrs OH: Staging of cancer of the colon and rectum. Cancer Suppl, 1992, *70*, 1393-1396

Becker1997: Becker N, Wahrendorf J: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland: 1981-1990. 3. Auflage. Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1997

Bennett1993: Bennett CJ Jr, Sombeck MD, Mendenhall WM, Million RR, Bland KI, Copeland EM: Conservative alternatives in the management of early adenocarcinoma of the rectum. South Med J, 1993, *86*, 409-413

Berlien1989: Berlien HP, Müller G: Angewandte Lasermedizin. Lehr- und Handbuch für Praxis und Klinik. Landsberg-München-Zürich, ecomed, 1989

Berndt1991: Berndt H: Epidemiologie des kolorektalen Krebses. Z Ärzt Fortbild, 1991, *85*, 860-864

BfG1995: Der Bundesminister für Gesundheit: Daten des Gesundheitswesens. Ausgabe 1995. Band 51. Baden-Baden, Nomos Verlagsgesellschaft, 1995

Binkert1998: Binkert CA, Ledermann H, Jost R, Saurenmann P, Decurtins M, Zollikofer CL: Acute colonic obstruction: clinical aspects and cost-effectiveness of preoperative and palliative treatment with self-expanding metallic stents - A preliminary report. Radiology, 1998, *206,* 199-204

Bleiberg1998: Bleiberg H: Continuing the fight against advanced colorectal cancer: news and future treatment options. Anticancer Drugs, 1998, *9*, 18-28

Blumenthal1991: Blumenthal RD, Kashi R, Stephens R: Improved radioimmunotherapy of colorectal cancer xenografts using antibody mixtures against carcinoembryonic antigen and colonspecific antigen-p. Cancer Immunol Immunother, 1991, *32*, 303-310

Bokemeyer1997: Bokemeyer C, Hartmann JT, Kanz L: Aktuelle Aspekte zur adjuvanten und palliativen Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom. Schweiz Rundsch Med Prax, 1997, *86*, 1510-1516

Bown1986: Bown SG, Barr H, Matthewson K, Hawes R, Swain CP, Clark CG, Boulos PB: Endoscopic treatment of inoperable colorectal cancers with the Nd:YAG laser. Br J Surg, 1986, *73*, 949-952

Bown1989: Bown SG: Commentary: What role do lasers play in the management of colorectal disease. Int J Colorect Dis, 1989, *4*, 26-29

Bright1992: Bright N, Hale P, Mason R: Poor palliation of colorectal malignancy with the neodymium:yttrium - aluminium - garnet laser. Br J Surg, 1992, *79*, 308-309

Brunetaud1987: Brunetaud JM, Maunoury V, Ducrotte P, Cochelard D, Cortot A, Paris JC: Palliative treatment of rectosigmoid carcinoma by laser endoscopic photoablation. Gastroenterology, 1987, *92*, 663-668

Brunetaud1989: Brunetaud JM, Maunoury V, Cochelard D, Cortot A, Paris JC: Laser palliation for rectosigmoid cancers. Int J Colorect Dis, 1989, *4*, 6-8

Budach1998: Budach W, Belka C, Bamberg M: Stellenwert der Radio- und Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom. Onkologe Suppl 1, 1998, *4*, 40-48

Buess1992: Buess G, Mentges B, Manncke K, Starlinger M, Becker HD: Technique and results of transanal endoscopic microsurgery in early rectal cancer. Am J Surg, 1992, *163*, 63-69

Canon1997: Canon CL, Baron TH, Morgan DE, Dean PA, Koehler RE: Treatment of colonic obstruction with expandable metal stents: radiologic features. Am J Roentgenol, 1997, *168*, 199-205

Chia1991: Chia YW, Ngoi SS, Goh PMY: Endoscopic Nd:YAG laser in the palliative treatment of advanced low rectal carcinoma in Singapore. Dis Colon Rectum, 1991, *34*, 1093-1096

Choo1998: Choo IW, Do YS, Suh SW, Chun H, Choo SW, Park HS, Kang SK, Kim SK: Malignant colorectal obstruction: treatment with a flexible covered stent. Radiology, 1998, *206*, 415-421

Cohen1997: Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL: Cancer of the rectum. In: DeVita VTJ, Hellmann S, Rosenberg SA: Cancer: principles and practice of oncology. 5. Auflage. Philadelphia, JP Lippincott, 1997

Daneker1991: Daneker GW, Carlson GW, Hohn DC, Lynch P, Roubein L, Levin B: Endoscopic laser recanalization is effective for prevention and treatment of obstruction in sigmoid and rectal cancer. Arch Surg, 1991, *126*, 1348-1352

Davis1984: Davis NC, Evans EB, Cohen JR, Theile DE: Staging of colorectal cancer. The Australian clinico-pathological staging (ACPS) system compared with Dukes' system. Dis Colon Rectum, 1984, *27*, 707-713

Diaz1990: Diaz-Rubio E, Aranda E, Martin M, Gonzalez-Mancha R, Gonzalez-Lariba J, Barneto I: Weekly high dose infusion of 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. Eur J Cancer, 1990, *6*, 727-729

Diekmann1998: Diekmann F: Fallpauschalen und Sonderentgelte / Praxistabellen zur Entgeltabrechnung. 4. Auflage. Berlin, I&D, 1998

Dittrich1992: Dittrich K, Armbruster C, Hoffer F, Tuchmann A, Dinstl K: Nd:YAG laser treatment of colorectal malignancies. Lasers Surg Med, 1992, *12*, 199-203

Dobrowsky1985: Dobrowsky W, Schmid AP: Radiotherapy of presacral recurrence following radical surgery for rectal carcinoma. Dis Colon Rectum, 1985, *28*, 917-919

Drossel1991: Drossel R, Schulz HJ, Flach P, Reitzig P, Jacobasch KH: Endoskopisch - palliative Lasertherapie. Der Kassenarzt, 1991, *40*, 35-44

Eckhauser1989: Eckhauser ML, Imbembo AL, Mansour EG: The role of preresectional laser recanalization for obstructing carcinomas of the colon and rectum. Surgery, 1989, *106*, 710-717

Eckhauser1992: Eckhauser ML, Mansour EG: Endoscopic laser therapy for obstructing and/or bleeding colorectal carcinoma. Am Surg, 1992, *58*, 358-363

Ehrlichman1988: Ehrlichman C, Fine S, Wong A, Elhakim T: A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol, 1988, *6*, 469-475

Eigler1997: Eigler FW, Gabert H, Herfarth C, Hermanek P, Hohenberger W, Hossfeld DK, Junginger T, Kruck P, Meyer HJ, Pichlmaier H, Sauer R, Stock W: Grundlagen der Chirurgie. Leitlinien zur Therapie des Rektumkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie - Mitteilungen Suppl 4, 1997, *G78*

Escourrou1986: Escourrou J, Delvaux M, Frexinos J, Ribet A: Traitement du cancer du rectum par le laser neodyme YAG. Gastroenterol Clin Biol, 1986, *10*, 152-157

Escudero1992: Escudero-Fabre A, Sack J: Endoscopic laser therapy for neoplastic lesions of the colorectum. Am J Surg, 1992, *163*, 260-262

Farthmann1989: Farthmann EH, Kirste G, Ruf G: Tiefes Rektumkarzinom: lokale Exzision - Methoden, Ergebnisse, Komplikationen, Rezidive. Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Forsch Chir, 1989, 693-696

Fielding1991: Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH: Working party report to the World Congresses of Gastroenterology, Sydney 1990. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). J Gastr Hep, 1991, *6*, 325-344

Fisher1988: Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner H, Gordon P, Feldman M, Cruz A, Legault-Poisson S, Wexler M, Lawrence W, Robidoux A: Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP Protocol R-01. J Natl Cancer Inst, 1988, *80*, 21-29

Francini1994: Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S: Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. Gastroenterology, 1994, *106*, 899

Frick1992: Frick A, Denecke H: Anus praeter - Sitz, Pflege und Korrekturmöglichkeiten. Fortschr Med, 1992, *110*, 208-212

Furtwängler1996: Furtwängler JA, Rogaczewski B, Pauly E: Rekanalisierung maligner Stenosen des Kolons mittels Nitinolspiralstents (Endocoil®). Endoskopie heute, 1996, *1*, 92

Furuta1997: Furuta K, Konishi F, Kanazawa K, Saito K, Sugawara T: Synergistic effects of hyperthermia in preoperative radiochemotherapy for rectal carcinoma. Dis Colon Rectum, 1997, *40*, 1303

Gasser1992: Gasser A, Isaak B, Maibach R, Ruchti C, Wagner HE, Nöthiger F: Stadieneinteilung und Prognose des Kolorektalkarzinoms. Schweiz Med Wochenschr, 1992, *122*, 1356-1362

GITSG1985: Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the diseasefree interval in surgically resected rectal cancer. N Engl J Med, 1985, *312*, 1465-1472

GITSG1986: Gastrointestinal Tumor Study Group: Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. N Engl J Med, 1986, *315*, 1294

GITSG1992: Gastrointestinal Tumor Study Group: Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. J Clin Oncol, 1992, *10*, 549-557

Grund1993: Grund KE, Storek D, Farin G, Flesch I: Ersetzt der "Argon-Beamer" den Laser in der Endoskopie? Endoskopie heute, 1993, *1*, 54

Grund1995: Grund KE, Weiss U, Torner K, Zindel C: Probleme mit flexiblen Metallgitterstents im oberen und unteren GIT. Endoskopie heute, 1995, *1*, 68-69

Grundmann1994: Grundmann E: Primäre Krebsprävention. Dtsch Ärztebl, 1994, *91*, A-2050-2052

Günther1993: Günther B, Schleiffenbauch C, Hindringer B, Staimmer D, Seib H: Kolorektales Karzinom bei Patienten über 80 Jahren. Früh- und Spätergebnisse nach Operationen. Münch Med Wochenschr, 1993, *135*, 124-128

Haller1997: Haller DG, Catalano PJ, MacDonald JS, Mayer RJ: Fluorouracil, leucovorin and levamisole adjuvant therapy for colon cancer. Preliminary results of int-0089. Proc Am Soc Clin Oncol, 1997, *15*, Abstract 486

Hansen1990: Hansen R, Ryan L, Anderson T, Quebbeman E, Haller D: A phase III trial of bolus 5-FU versus

protracted infusion 5-FU ± cisplatin in metastatic colorectal cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. Proc Am Soc Clin Oncol, 1990, *9*, Abstract 124

Hardcastle1996: Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE: Randomised controlled trial of fecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet, 1996, *348*, 1472-1477

Harnoß1989: Harnoß BM, Ziegler K, Germer CT, Häring R: Erfahrungen bei der endoskopischen Rekanalisation mit dem Nd-YAG-Laser im Tumorileus und beim inoperablen Rektumkarzinom. Zent Bl Chir, 1989, *114*, 1231-1234

Heike1994: Heike M, Wölfel T, Meyer zum Büschenfelde KH, Knuth A, Dippold WG: Adjuvante und palliative Therapie kolorektaler Karzinome. Dtsch Med Wochenschr, 1994, *119,* 778-785

Hermanns1997: Hermanns PM, Hach F, Ascher W: EBM '97 - rationell abrechnen. 11. Auflage. ratiopharm, 1997

Hoover1993: Hoover HC, Brandhorst JS, Peters LC, Surdyke MG, Takeshita Y, Madariaga J, Muenz LR, Hanna M: Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer: 6,5 year median follow up of a phase III prospectively randomized trial. J Clin Oncol, 1993, *11*, 390-399

IMPACT1995: IMPACT Investigators: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. Lancet, 1995, *345*, 939-944

James1983: James RD, Johnson RJ, Eddleston B: Prognostic factors in locally recurrent rectal carcinoma treated by radiotherapy. Br J Surg, 1983, *70*, 469-472

Johnson1981: Johnson WR, MacDermot FT, Pihl E, Milne BJ, Price AB, Hughes ER: Palliative operative management in rectal carcinoma. Dis Colon Rectum, 1981, *24*, 606-609

Junginger1997: Junginger T, Eigler FW, Gabert H, Herfarth C, Hermanek P, Hohenberger W, Hossfeld DK, Kruck P, Meyer HJ, Pichlmaier H, Sauer R, Stock W: Grundlagen der Chirurgie. Leitlinien zur Therapie des Kolonkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie - Mitteilungen Suppl 3, 1997, *G76*

Kashtan1992: Kashtan H, Werbin N, Wasserman I, Stadler Y, Wiznitzer Th: Colorectal cancer in patients over 70 years old. Isr J Med Sci, 1992, *28*, 861-864

Katz1993: Katz Miller S: Gene marker found for 'quiet scourge'. N Scientist, 1993, *138*, 7

Kaufman1989: Kaufman ZV, Eiltch E, Dinbar A: Completely obstructive colorectal cancer. J Surg Oncol, 1989, *41*, 230-235

Kiefhaber1990: Kiefhaber P, Kiefhaber K, Huber F: Endoskopische Neodym:YAG-Lasertherapie kolorektaler Adenome und Karzinome. Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Forsch Chir, 1990, 193-196

Kirklin1949: Kirklin JW, Dockerty MB, Waugh JM: The role of peritoneal reflection in the prognosis of carcinoma of the rectum and sigmoid colon. Surg Gynecol Obstet, 1949, *88*, 326

Kleeberg1993: Kleeberg UR: Vademecum der Tumortherapie. 4. Auflage. Dobersdorf, R.C. Pechstein, 1993

Köhne1992: Köhne-Wömpner CH, Schmoll HJ, Harstick A, Rustum YM: Chemotherapeutic strategies in metastatic colorectal cancer: an overview of current clinical trials. Semin Oncol, 1992, *19*, 105-125

Kozarek1997: Kozarek RA, Brandabur JJ, Raltz SL: Expandable stents: Unusual locations. Am J Gastroenterol, 1997, *92*, 812-815

Krasner1991: Krasner N: Palliative laser therapy for tumours of the gastrointestinal tract. Baillière's Clin Gastroenterol, 1991, *5*, 37-59

Kronborg1996: Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O: Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal-occult-blood test. Lancet, 1996, *348*, 1467-1471

Kune1992: Kune GA, Bannerman S, Watson LF: Attributable risk for diet, alcohol, and family history in the Melbourne Colorectal Cancer Study. Nutr Cancer, 1992, *18*, 231-235

Kune1992_2: Kune GA, Vitetta L: Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the

scientific evidence from 1957 to 1991. Nutr Cancer, 1992, *18*, 97-111

Labenz1993: Labenz J, Wieczorek M, Peitz U, Börsch G: Palliative endoskopische Lasertherapie gastrointestinaler Malignome. Endoskopie heute, 1993, *1*, 9-12

Laurie1989: Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, Wieand HS, Leigh JE, Rubin J, McCormack GW, Gerstner JB, Krook JE, Malliard J, Twito DI, Morton RF, Tschetter LK, Barlow JF: Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma. An evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. J Clin Oncol, 1989, *7*, 1447-1456

Lee1992: Lee MW: Colorectal cancer. Recent developments and continuing controversies. Postgrad Med, 1992, *91*, 153-160

Lehnert1998: Lehnert T, Herfarth C: Multimodale Therapie des Coloncarcinoms. Chirurg, 1998, *69*, 371-383

Lehnert1998_2: Lehnert T, Herfarth C: Multimodale Therapie des Rectumcarcinoms. Chirurg, 1998, *69*, 384-392

Leichman1993: Leichman L, Brown T, Poplin B: Symptomatic, radiologic and pathologic changes in the central nervous system (CNS) associated with 5-fluorouracil and levamisole therapy. Proc Am Soc Clin Oncol, 1993, *12*, Abstract 198

Löffler1992: Löffler TM, Korsten FW, Reis HE, Planker M, Burghardt F, Aulbert E, Lindemann W, Schröder M, Hausamen HU, Strohmeyer G: Fluorouracil als Monotherapie oder in Kombination mit Folinsäure in der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms. Dtsch Med Wochenschr, 1992, *117*, 1007-1013

Loizou1990: Loizou LA, Grigg D, Boulos PB, Bown SG: Endoscopic Nd:YAG laser treatment of rectosigmoid cancer. Gut, 1990, *31*, 812-816

Lokich1989: Lokich J, Ahlgren J, Gullo J, Philips J, Fryer J: A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. J Clin Oncol, 1989, *7*, 425-432

Luboldt1998: Luboldt W, Bauerfeind P, Debatin JF: Neue Perspektiven mit der 3D MR-Kolonographie. In: Falk Foundation e.V.: VII. Gastroenterologie Seminarwoche Titisee 1998, Autorenreferate

Lundby1997: Lundby L, Jensen VJ, Overgaard J, Laurberg S: Long-term colorectal function after postoperative radiotherapy for colorectal cancer. Lancet, 1997, *350*, 564

Mandava1991: Mandava N, Petrelli N, Herrera L, Nava H: Laser palliation for colorectal carcinoma. Am J Surg, 1991, *162*, 212-214

Mandel1993: Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F, for the Minnesota Colon Cancer Control Study: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. N Engl J Med, 1993, *328*, 1365-1371

Martin1987: Martin DS: Biochemical modulation: perspectives and objectives. In: Harrap K, Connors T: New avenues in developmental chemotherapy. London, Academic, 1987

Marx1993: Marx J: New colon cancer gene discovered. Science, 1993, *260*, 751-752

Marx1993_2: Marx J: Gene defect identified in common hereditary colon cancer. Science, 1993, *262*, 1645

Mathus1986: Mathus-Vliegen EMH, Tytgat GNJ: Laser photocoagulation in the palliation of colorectal malignancies. Cancer, 1986, *57*, 2212-2216

Mathus1986_2: Mathus-Vliegen EMH, Tytgat GNJ: Laser ablation and palliation in colorectal malignancies: results of a multicenter inquiry. Gastrointest Endosc, 1986, *32*, 393-396

Melcher1991: Melcher GA, Bilat C: Kolorektale Karzinome: chirurgische Therapie. Ther Umsch, 1991, *48*, 445-448

Minsky1994: Minsky BD, Cohen AM, Enker W, Kelsen D, Kemeny N, Ilson D, Guillem J, Saltz L, Frankel J, Conti J: Preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for rectal cancer. Cancer, 1994, *73*, 273-280

Mirelman1978: Mirelman D, Corman ML, Veidenhenner MC, Coller JA: Colostomies - indications and

contraindications: Lahey Clinic experience 1963-1974. Dis Colon Rectum, 1978, *21*, 172-176

Moertel1995: Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, Veeder MH, Mailliard JA: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma. A final report. Ann Intern Med, 1995, *122*, 321-326

Möhner1994: Möhner M - Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen: Atlas der Krebsinzidenz in der DDR 1961-1989. Berlin-Wiesbaden, Ullstein Mosby, 1994

Müller1994: Müller M: Chirurgie für Studium und Praxis. 2. Auflage. Breisach/Rh., Med. Verl.- und Informationsdienste, 1994

Nag1991: Nag S: Radiotherapy and brachytherapy for recurrent colorectal cancer. Semin Surg Oncol, 1991, *7*, 177-180

Neuhaus1998: Neuhaus H: Vorsorge zur Prävention oder Früherkennung des kolorektalen Karzinoms. Dtsch Ärtzebl, 1998, *95*, A-530-537

NGTATG1992: Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group: Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer. A randomized trial. J Clin Oncol, 1992, *10*, 904-911

O´Connell1994: O´Connell MJ: Surgical adjuvant therapy of colorectal cancer. In: ASCO Educational Book 1994. American Society of Clinical Oncology, Chicago, 1994

O´Connell1994_2: O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, MacDonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med, 1994, *331*, 502-507

O´Connell1997: O'Connell MJ, Maillard JA, Kahn MJ, MacDonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS: Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. J Clin Oncol, 1997, *15*, 246-250

O´Connell1998: O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn MJ, Fitzgibbons RJ, Erlichmann C, Shepherd L, Moertel CG, Kocha WI, Pazdur R, Wieand HS, Rubin J, Vukov AM, Donohue JH, Krook JE, Figueredo A: Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. J Clin Oncol, 1998, *16*, 295-300

Ortner1995: Ortner M: Photodynamische Therapie am Kolon. Endoskopie heute, 1995, *2*, 125-130

Padilla1992: Padilla GV, Grant MM, Lipsett J, Anderson PR, Rhiner M, Bogen Ch: Health quality of life and colorectal cancer. Cancer Suppl, 1992, *70*, 1450-1456

Pahlman1990: Pahlman L, Glimelius B: Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. Ann Surg, 1990, *211*, 187

Papillon1992: Papillon J, Berard P: Endocavitary irradiation in the conservative treatment of adenocarcinoma of the low rectum. World J Surg, 1992, *16*, 451-457

Peltomäki1993: Peltomäki P, Aaltonen LA, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin JP, Järvinen H, Green JS, Jass JR, Weber JL, Leach FS, Petersen GM, Hamilton SR, Chapelle A de la, Vogelstein B: Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. Science, 1993, *260*, 810-812

Phillips1985: Phillips RKS, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP: Malignant large bowel obstruction. Br J Surg, 1985, *72*, 296

Poon1989: Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, Krook JE, Maillard JA, Laurie JA, Tschetter LK, Wiesenfeld M: Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol, 1989, *7*, 1407-1418

Poon1991: Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Tschetter LK, Levitt R, Kardinal CG, Maillard JA: Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol, 1991, *9*, 1967-1972

Porschen1998: Porschen R, Bermann A, Löffler T, Haack G, Rettig K, Anger Y, Strohmeyer G, for the Study Group Gastrointestinal Oncology: 5-FU/leucovorin and 5-FU/levamisole adjuvant therapy after curative resection of stage III colon cancer. J Cancer Res Clin Oncol Suppl, 1998, *124*, R 57

Poulter1992: Poulter CA: Radiation therapy for advanced colorectal cancer. Cancer Suppl, 1992, *70*, 1434-1437

Prokop1991: Prokop A, Tübergen D, Pichlmaier H: Chirurgische Therapie des kolorektalen Karzinoms. Internist, 1991, *32*, 335-347

Raab1996: Raab R, Holz E, Riethmüller G: Adjuvante Immuntherapie kolorektaler Karzinome mit dem monoklonalen Antikörper 17-1A (Panorex®). In: Bünte H, Junginger T: Jahrbuch der Chirurgie 1996. Zülpich, Biermann, 1996

Rey1995: Rey JF, Romanczyk T, Greff M: Metal stents for palliation of rectal carcinoma: a preliminary report on 12 patients. Endoscopy, 1995, *27*, 501-504

Riedel1998: Riedel C, Wein A, Baum U, Reisch F, Hohenberger W, Hahn EG: High efficacy of first-line 5-fluorouracil (FU) 24-h-infusion and folinic acid (FA) chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol Suppl, 1998, *124*, R 165

Riemann1989: Riemann JF, Ell C: Lasers in gastroenterology. International experiences and trends. Stuttgart-New York, Georg Thieme, 1989

Robben1993: Robben NC, Pippas AW, Moore JO: The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. Cancer Suppl, 1993, *71*, 493-509

Rosenberg1990: Rosenberg SA: Immunotherapy with recombinant cytokines and activated lymphocytes in patients with advanced cancer: review of Surgery Branch, NCI Experience. In: Salmon S: Adjuvant therapy of cancer VI. Philadelphia, WB Saunders, 1990

Rosenberg1997: Rosenberg SA: Principles of cancer management: biologic therapy. In: DeVita VTJ, Hellmann S, Rosenberg SA: Cancer: principles and practice of oncology. 5. Auflage. Philadelphia, JP Lippincott, 1997

Rozen1992: Rozen P: Colorectal cancer: surgical risk, biomarkers and primary prevention. Isr J Med Sci, 1992, *28*, 900-901

Saida1996: Saida Y, Sumiyama Y, Nagao J, Takase M: Stent endoprosthesis for obstructing colorectal cancers. Dis Colon Rectum, 1996, *39*, 552-555

Sankar1988: Sankar MY, Joffe SN: Laser surgery in colonic and anorectal lesions. Surg Clin North Am, 1988, *69*, 1447-1469

Saß1998: Saß NL, Koop H: Aktuelle Aspekte endoskopischer Diagnostik und endoluminaler Behandlung kolorektaler Tumoren. Onkologe Suppl 1, 1998, *4*, 8-14

Schöber1992: Schöber C, Köhne-Wömpner CH, Schmoll HJ, Stahl M, Wilke HJ, Poliwoda H: Ein dreitägiger Therapieplan mit 5-Fluorouracil und Folinsäure zur Behandlung des progredient metastasierenden, kolorektalen Karzinoms - zur palliativen Wirkung dieses Behandlungsschemas. Semin Oncol, 1992, *19*, 136-140

Schoemaker1998: Schoemaker D, Toouli J, Black R, Giles L: Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. Gastroenterology, 1998, *114*, 7-14

Schulz1990: Schulz HJ, Drossel R, Jacobasch KH, Liebetruth J: Lasertherapie in der Gastroenterologie. Z Ärztl Fortbild, 1990, *84*, 249-253

Selby1992: Selby JV, Friedmann GD, Quesenberry CP, Weiss NS: A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. N Engl J Med, 1992, *326*, 653-657

Smit1978: Smit R, Walt AJ: The morbidity and cost of the temporary colostomy. Dis Colon Rectum, 1978, *21*, 558-561

Spinelli1993: Spinelli P, Dal-Fante M, Mancini A: Rectal metal stents for palliation of colorectal malignant stenosis. Bildgebung Suppl 1, 1993, *60*, 48-50

SB1993: Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 1993 für das Ausland. Wiesbaden, Metzler Poeschel, 1993

SB1998: Statistisches Bundesamt: Todesursachenstatistik 1997. Wiesbaden, Metzler Poeschel, 1998

Storek1995: Storek D, Schörle C, Zindel C, Grund KE: Stent und Argonplasmakoagulation (APC): Palliativtherapie des kolorektalen Karzinoms. Endoskopie heute, 1995, *1*, 77

Sutter1991: Druckerei A. Sutter: Anhaltszahlen für die Krankenhausverweildauer - Alphabetisches Verzeichnis. 4. Auflage. Essen, Baedeker, 1991

Symoens1978: Symoens J, Veys E, Mielants M: Adverse reactions to levamisole. Cancer Treat Rep, 1978, *62*, 1721-1730

Tacke1993: Tacke W, Paech S, Kruis W, Stuetzer H, Mueller JM, Ziegenhagen DJ, Zehnter E: Comparison between endoscopic laser and different surgical treatments for palliation of advanced rectal cancer. Dis Colon Rectum, 1993, *36*, 377-381

Tepper1997: Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, Hollis D, Cooke E, Benson III AB, Cummings B, Gunderson LL, MacDonald JS, Martenson JA: Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Intergroup 0114. J Clin Oncol, 1997, *15*, 2030-2039

Thibodeau1993: Thibodeau SN, Bren G, Schaid D: Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. Science, 1993, *260*, 816-819

Tranberg1991: Tranberg KG, Möller PH: Palliation of colorectal carcinoma with the Nd:YAG Laser. Eur J Surg, 1991, *157*, 57-60

Turegano1998: TureganoFuentes F, EchenagusiaBelda A, SimoMuerza G, Camunez F, MunozJimenez F, Hernandez ED, QuintansRodriguez A: Transanal self-expanding metal stents as an alternative to palliative colostomy in selected patients with malignant obstruction of the left colon. Br J Surg, 1998, *85*, 232-235

Turnbull1967: Turnbull RB, Kyle K, Watson FR, Spratt J: Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technique on survival rate. Ann Surg, 1967, *166*, 420-427

Vogl1997: Vogl TJ, Pegios W, Mack MG, Hünerbein M, Hintze R, Adler A, Lobbeck H, Hammerstingl R, Wust P, Schlag P, Felix R: Accuracy of staging rectal tumors with contrast-enhanced transrectal MR imaging. AJR, 1997, *168*, 1427-1434

Wadler1991: Wadler S: The role of immunotherapy in colorectal cancer. Semin Oncol Suppl, 1991, *18*, 27-38

Warthin1913: Warthin AS: Heredity with reference to carcinoma. Arch Intern Med, 1913, *12*, 546-555

Weh1994: Weh HJ, Wilke HJ, Dierlamm J, Klaassen U, Siegmund R, Illiger HJ, Schalhorn A, Kreuser ED, Hilgenfeld U, Steinke B, Weber W, Burkhard O, Zoller A, Pfitzner J, Subert R, Kriebel R, Hossfeld DK: Weekly therapy with folinic acid (FA) and high-dose 5-fluorouracil (5-FU) 24-hour infusion in pretreated patients with metastatic colorectal carcinoma. Ann Oncol, 1994, *5*, 233-237

Wein1998: Wein A, Riedel C, Lehnert T, Wakker R, Reingruber B, Teichmann W, Kohnen R, Herfarth C, Hohenberger W, Hahn EG: Adjuvante Behandlung beim Kolonkarzinom. Resultate und Perspektiven. Dtsch Med Wochenschr, 1998, *123*, 674-680

Weinerman1990: Weinerman B, Shah A, Fields A, Kerr I, Cripps C, Shepherd F: A randomized trial of continuous systemic infusion (SI) versus bolus therapy (B) with 5-fluorouracil (5-FU) in metastatic measurable colorectal cancer (MCC). Proc Am Soc Clin Oncol, 1990, *9*, Abstract 103

Winawer1997: Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, Anwerp R van, Brown-Davis C, Marciniak DA, Mayer RJ: Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology, 1997, *112*, 594-642

Wodnicki1988: Wodnicki H, Goldberg R, Kaplan S, Yahr WZ, Krieger L, Russin D: The laser - an alternative for palliative treatment of obstructing intraluminal lesions. Am Surg, 1988, *54*, 227-230

Wohak1992: Wohak K: Wertigkeit palliativer kolorektaler Chirurgie. Kurzfassung der Dissertation. Wien Klin

Wochenschr, 1992, *104*, 248-251

Wolmark1996: Wolmark N, Rockette H, Mamounas EP, Jones J, Petrelli N, Atkins J, Dimitrov N, Pugh R, Wickerham DL, Wieand S, Fisher B: The relative efficacy of 5-FU + leucovorin, 5-FU + levamisole, and 5-FU + leucovorin + levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon. First report of NSABP C-04. Proc Am Soc Clin Oncol, 1996, *15*, Abstract 460

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Stadieneinteilungen nach DUKES, TNM3, TNM4 und ACPS .. 5

Abbildung 2: Thermische Gewebeveränderungen nach Laserbestrahlung 15

Abbildung 3: Tumorlokalisation 18

Abbildung 4: Tumorausdehnung 19

Abbildung 5: Tumorstadien 19

Abbildung 6: Vierfeldertafel 22

Abbildung 7: Grafische Gegenüberstellung der durchschnittlichen Kosten für die endoskopische und chirurgische Behandlung 34

LEBENSLAUF

Name:	Carsten Giesche
Geburtsdatum:	05.04.1967
Geburtsort:	Berlin-Lichtenberg
Schulausbildung:	1985 Abitur an der Alexander-von-Humboldt Oberschule in Berlin-Köpenick
Wehrdienst	1985 – 1988
Studium:	1988 – 1993 Medizinische Fakultät (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin 1993 – 1994 Praktisches Jahr
Ärztliche Prüfung:	1991: 1. Staatsexamen 1993: 2. Staatsexamen 1994: 3. Staatsexamen Gesamtprädikat: Gut
Berufstätigkeit:	10.1994 – 03.1996 Arzt im Praktikum in der Inneren Abteilung des Paulinenkrankenhauses in Berlin-Charlottenburg, Chefarzt Dr. med. E. Lubnow seit 04.1996 Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des Paulinenkrankenhauses in Berlin-Charlottenburg, Chefarzt Dr. med E. Lubnow

PUBLIKATIONEN

Drossel R, Giesche C, Schulz HJ, Huschner W, Wirth J:
Einfluß der palliativen Lasertherapie auf die Symptomatologie fortgeschrittener rektosigmoidaler Karzinome.
XXV. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren e.V., 9. bis 11. März 1995 in München
Abstract in: Endoskopie heute, 1995, 1, 77-78

Giesche C, Drossel R, Schulz HJ, Huschner W, Wirth J:
Die Symptomatologie fortgeschrittener rektosigmoidaler Tumoren unter palliativer Therapie mit dem Neodym:YAG-Laser.
XXVI. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren e.V., 29. Februar bis 2. März 1996 in München
Abstract in: Endoskopie heute, 1996, 1, 99-100

DANKSAGUNG

Meinem wissenschaftlichen Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schulz, möchte ich Dank sagen für das Überlassen des interessanten Themas, für die wertvolle Unterstützung und für die kritischen Anmerkungen bei der Gestaltung der Dissertationsschrift.

Dank gilt auch Herrn Dr. med. Rolf Drossel, der mir bei Fragen und Problemen jederzeit zur Seite stand, der mir die Lasertechnik nahegebracht hat und ohne den der Großteil der Untersuchungen nicht denkbar gewesen wäre.

Daneben gebührt auch den Schwestern des Arbeitsbereiches Endoskopie der Charité, Campus Mitte, unter der Leitung von Schwester Ingrid Olerich Dank, die mir beim Studium der Patientenakten und während der Untersuchungen behilflich waren.

Nicht zuletzt möchte ich auch den Patienten danken, die geduldig meine Fragen beantwortet und so zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

ERKLÄRUNG AN EIDES STATT

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, daß die vorliegende Promotion selbständig und ohne die Hilfe Dritter verfaßt wurde und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt. Die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind als solche kenntlich gemacht und vollständig angegeben.

Die vorliegende Promotion wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Berlin, 22.08.1999

Carsten Giesche