

Technische Universität München
Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Friess)

Die prognostische Bedeutung des Lymphknotenquotienten beim kolorektalen Karzinom

Anne Eleonore Elisabeth Grebner

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. R. Rosenberg
2. Univ.-Prof. Dr. H. Bartels

Die Dissertation wurde am 31.03.2010 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.06.2010 angenommen.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms.....	6
1.2	Ätiopathogenese und Klinik des kolorektalen Karzinoms.....	7
1.3	Therapie des kolorektalen Karzinoms.....	10
1.3.1	Operative Therapie.....	11
1.3.2	Neoadjuvante und adjuvante Behandlung.....	13
1.3.3	Palliative Therapie.....	14
1.4	Prognosefaktoren des kolorektalen Karzinoms.....	15
1.5	Fragestellung der Studie.....	19
2	Material und Methoden.....	21
2.1	Patientenkollektiv.....	21
2.2	Follow up.....	22
2.3	Statistische Auswertung.....	23
3	Ergebnisse.....	24
3.1	Epidemiologische und histopathologische Daten des Patientenkollektivs... ..	24
3.2	Überlebensanalyse.....	33
3.3	Der Lymphknotenquotient.....	38
3.4	Prognosefaktoren des kolorektalen Karzinoms.....	42
3.5	Die prognostische Signifikanz von Lymphknotenquotienten und pN-Status im Vergleich.....	49
3.6	Der Lymphknotenquotient und seine Bedeutung bei Kolon- und Rektumkarzinomen.....	53
4	Diskussion.....	54
4.1	Anzahl an untersuchten Lymphknoten und Beurteilung des Lymphknotenstatus.....	55
4.2	Der Lymphknotenquotient beim kolorektalen Karzinom.....	59
5	Zusammenfassung.....	67

6	Literaturverzeichnis	69
7	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	80
7.1	Abbildungen	80
7.2	Tabellen	81
8	Abkürzungsverzeichnis.....	82
9	Danksagung	83

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom ist in den westlichen Industrienationen bei Frauen nach dem Mammakarzinom sowie bei Männern nach dem Bronchialkarzinom jeweils die zweithäufigste maligne Erkrankung. Weltweit erkranken jedes Jahr über 1 000 000 Menschen an einem kolorektalen Karzinom, rund 529 000 Menschen versterben jährlich daran (Parkin et al 2005). Damit zählt Darmkrebs auf der ganzen Welt insgesamt zu den dritthäufigsten Krebserkrankungen (Colorectal Cancer: World Cancer Report 2003). In Deutschland stagniert die Inzidenz nach einer deutlichen Zunahme in den 70er Jahren bis Anfang der 90er Jahre momentan auf einem hohen Niveau bei über 40 auf 100 000 Einwohner, die geschätzte Zahl der jährlichen Neuerkrankungen liegt für beide Geschlechter jeweils bei etwas über 35 000 Fälle. Das Lebenszeitrisko beträgt somit 4 - 6% für jeden Bürger in Deutschland, etwa jeder Zwanzigste erkrankt im Laufe seines Lebens an einem kolorektalen Karzinom. Im Vergleich mit anderen europäischen Ländern liegt laut Schätzungen des Robert-Koch-Instituts von 2006 die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms in Deutschland bei Frauen an erster, bei Männern nach den osteuropäischen Ländern Tschechien, Ungarn und der Slowakei an vierter Stelle (Krebs in Deutschland; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Robert-Koch-Institut, 2006).

Etwa 90% aller kolorektalen Karzinome treten nach Vollendung des 50. Lebensjahres auf. Bereits nach dem 40. Lebensjahr steigt das Erkrankungsrisiko an, die Inzidenz verdoppelt sich alle 5 Jahre bis zum 60. Lebensjahr. Im Mittel erkranken Männer mit 69, Frauen mit 75 Jahren; das Verhältnis Männer zu Frauen liegt bei drei zu zwei. Abbildung 1 zeigt die geschätzte altersspezifische Inzidenz in Deutschland 2004 für kolorektale Karzinome (Krebs in Deutschland; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Robert-Koch-Institut, 2008).

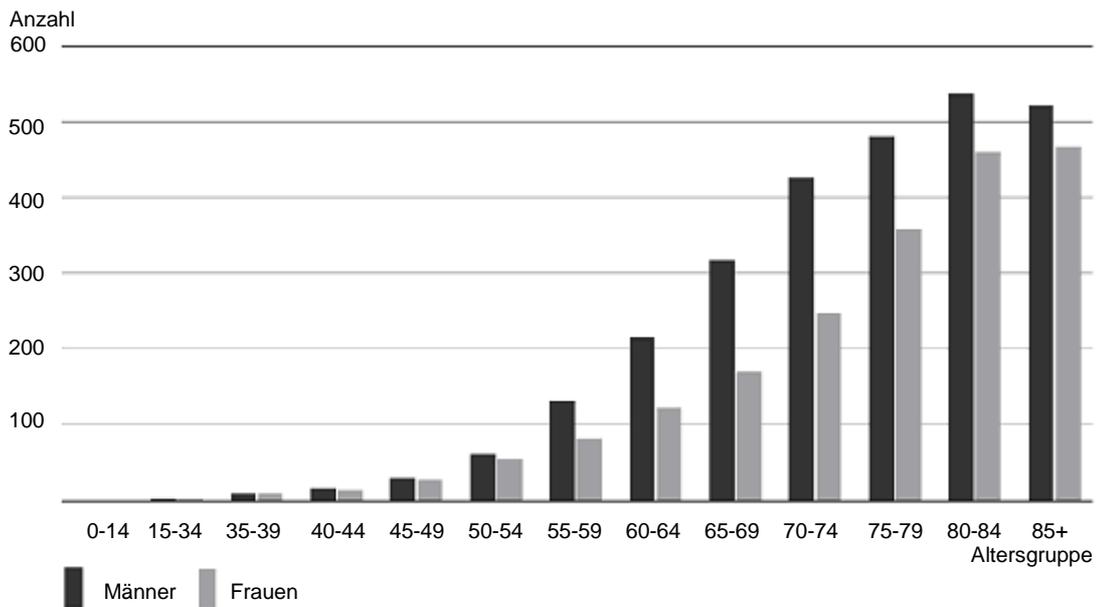


Abbildung 1: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2004; Neuerkrankungsrate pro 100 000 in Altersgruppen

Die Lebenserwartung hängt entscheidend vom Stadium der Erkrankung ab, in der das kolorektale Karzinom erstmals diagnostiziert wird. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate im UICC-Stadium I 80 - 95%, im Stadium II 65 - 75%, im Stadium III 25 - 60% und im Stadium IV lediglich weniger als 7% (Sobin et al 2002). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach Erkrankung an einem kolorektalen Karzinom liegt laut dem epidemiologischen Krebsregister in Deutschland von 2008 für Männer und Frauen inzwischen bei 60% (Krebs in Deutschland; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Robert-Koch-Institut, 2008). Im Gegensatz zur Entwicklung der Inzidenz nimmt die Mortalitätsrate jedoch stetig ab.

1.2 Ätiopathogenese und Klinik des kolorektalen Karzinoms

Die Ätiologie ist weiterhin unbekannt, ausgegangen werden muss von einer multifaktoriellen Genese. Es existieren einige exogene und endogene Risikofaktoren, die für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms prädisponieren. Zu ihnen zählen Alter, Diabetes mellitus, ballaststoffarme, fett- und fleischreiche Ernährung, Übergewicht, geringe körperliche Aktivität, das

Vorhandensein kolorektaler Adenome, langjährige chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – hierbei insbesondere die Colitis ulcerosa –, übermäßiger Nikotin- und Alkoholkonsum sowie genetische Faktoren (Colorectal Cancer: World Cancer Report 2003). Letztere beinhalten die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), kolorektale Karzinome in der Familienanamnese und das hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC), auch als Lynch-Syndrom bezeichnet (Lynch et al 2003).

Die autosomal-dominant vererbte familiäre adenomatöse Polyposis, die bei 1% aller kolorektalen Karzinome auftritt, gilt als obligate Präkanzerose und besitzt damit das höchste Erkrankungsrisiko für die Patienten. Auf dem Boden einer APC-Mutation entwickeln sich bei 95% der Mutationsträger etwa ab dem 30. Lebensjahr zahlreiche adenomatöse Polypen, die die Potenz zur malignen Entartung besitzen. Unbehandelt entwickeln nahezu alle Patienten um das 40. Lebensjahr ein kolorektales Karzinom.

Beim ebenfalls autosomal-dominant vererbten hereditären nichtpolypösen Kolonkarzinom (HNPCC), das bei 5% aller kolorektaler Karzinome zu finden ist und damit die häufigste Ursache der erblichen kolorektalen Karzinomerkrankungen darstellt, führt eine Mikrosatelliteninstabilität zu Mutationen verschiedenster DNA-Reparatur-Gene und damit zu einem stark erhöhten Risiko von 70 - 85% für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms. Insgesamt sind circa 5 - 10% aller kolorektalen Karzinome erblich bedingt, 88 - 94% treten sporadisch auf und die restlichen 1 - 2% entstehen auf der Grundlage von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colorectal Cancer: World Cancer Report 2003).

Kolorektale Karzinome entstehen pathogenetisch auf dem Boden der Adenom-Karzinom-Sequenz (siehe Abbildung 2). Im Rahmen der Karzinogenese erwirbt der Tumor viele genetische Veränderungen, die die Differenzierung des normalen Epithels in eine zunächst benigne proliferative Form über die Epitheldysplasie – in 90% der Fälle handelt es sich dabei um kolorektale Adenome – bis hin zum Karzinom vorantreiben. Diese molekularbiologischen Veränderungen, die Aktivierung von Onkogenen wie K-

ras oder die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen wie APC, DCC oder p53, spielen somit bei der Karzinomentstehung eine entscheidende Rolle (Calvert et al 2002). Darüber hinaus werden auch epigenetischen Mechanismen wie Veränderungen in der DNA-Methylierung oder der Acetylierung von Histonen sowie modifizierten Genen wie der Cyclooxygenase 2 eine mögliche Bedeutung in der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms zugeschrieben (Lynch et al 2002, Kondo et al 2004, Sinicrope et al 2004).

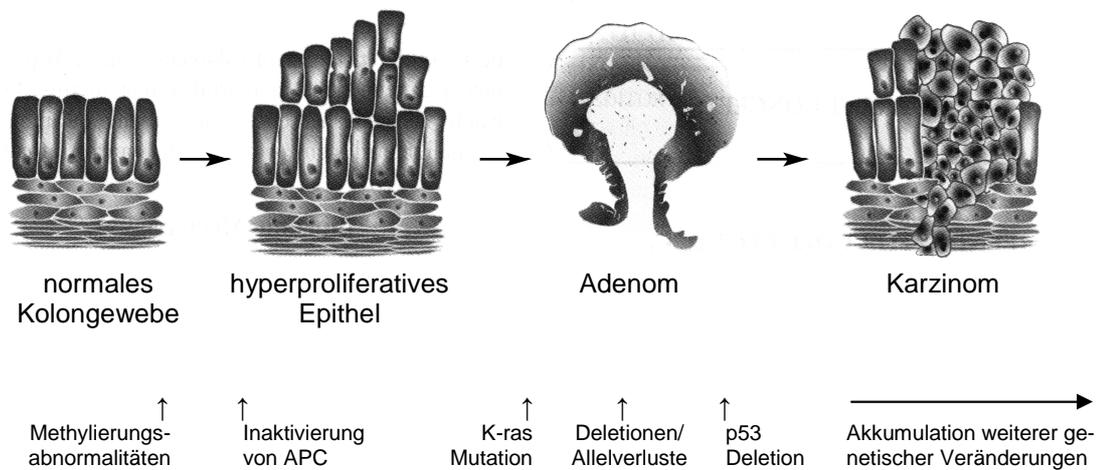


Abbildung 2: Adenom-Karzinom-Sequenz nach Vogelstein

Klinisch macht sich ein kolorektales Karzinom durch uncharakteristische Symptome, auch jeweils abhängig von der Tumorlokalisierung, bemerkbar. Frühsymptome fehlen jedoch sehr häufig vollständig. Neben Blutbeimischungen im Stuhl finden sich plötzlich verändernde Stuhlgewohnheiten, Ileuserscheinungen oder Schmerzen. Des Weiteren können Leistungsminderung, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Fieber oder chronische Blutungsanämien bei okkulten Blutungen auftreten. Durch kontinuierliches Wachstum kann das Karzinom ebenfalls in das parakolische Fettgewebe und benachbarte Organe wie Magen, Pankreas, Leber und Bauchwand infiltrieren. Zu den Spätkomplikationen zählen Ileus, Blutungen, Perforationen mit nachfolgender Peritonitis, Abszessbildung oder Einbrüche in benachbarte Organe mit Fistelbildungen. Die hämatogene Metastasierung kolorektaler Karzinome erfolgt zunächst in Leber und Lunge, später auch in andere Organe. Bereits 25% der Patienten haben zum Zeitpunkt der

Diagnosestellung Lebermetastasen, über 50% aller Patienten entwickeln diese im Verlauf der Erkrankung. Die lymphogene Ausbreitung erfolgt je nach Tumorlokalisierung entlang der arteriellen Versorgung in die regionären Lymphknoten sowie die perikolischen Lymphknoten, beim Rektumkarzinom in Richtung paraaortaler und iliakaler Lymphknoten.

Kolonkarzinome sind in ihrer Häufigkeit unterschiedlich auf die einzelnen Kolonabschnitte verteilt. So finden sich ungefähr 35% der Karzinome im Caecum und Colon ascendens, 15% im Colon transversum, 10% im Colon descendens und 40% im Sigma. In den letzten Jahren ist vor allem eine Zunahme der rechtsseitigen Kolonkarzinome festzustellen (Hohenberger et al 2003). Rektumkarzinome, definitionsgemäß 4 - 16 cm von der Anokutanlinie entfernt, machen in etwa 50 - 60% der kolorektalen Karzinome aus. Histologisch handelt es sich bei den kolorektalen Karzinomen in 70% um Adenokarzinome, in 20% um Siegelringzellkarzinome und in 10% der Fälle um undifferenzierte Karzinome. Extrem selten treten Plattenepithelkarzinome oder Adenoakanthome auf.

1.3 Therapie des kolorektalen Karzinoms

Generell stehen bei der Therapie des kolorektalen Karzinoms mit Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie drei Modalitäten zur Verfügung, häufig ist ein multimodaler Einsatz erforderlich. Therapie der ersten Wahl bleibt nach wie vor die Chirurgie. Nur die kurative Resektion des Primärtumors kann eine Heilung der Krebserkrankung zur Folge haben. Mit zunehmender Tiefe der Tumordinfiltration und zunehmender Beteiligung der Lymphknoten verringert sich jedoch die Chance auf Heilung mit einer alleinigen Operation. Daher profitieren Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko von einer adjuvanten Therapie. Bei Diagnosestellung sind noch etwa 70 - 80% der Kolonkarzinome potentiell kurativ im Sinne einer R0-Resektion behandelbar, trotzdem erleiden 50% im Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv. Da sich die Therapie zwischen Kolon- und Rektumkarzinom teilweise erheblich unterscheidet, werden die Entitäten bei den folgenden Unterpunkten jeweils getrennt besprochen.

1.3.1 Operative Therapie

Je nach Tumorlokalisation erfolgt beim Kolonkarzinom eine typische radikale Standardresektion des Tumors unter en bloc Mitnahme der Lymphabflussgebiete. Ziel der Operation ist die Entfernung des Tumors im Gesunden in allen Dimensionen. Für eine exakte Beurteilung des pN-Status sollten nach den Richtlinien der UICC mindestens zwölf Lymphknoten mitreseziert und histologisch untersucht werden (Sobin et al 2009). Neuere Studienkonzepte umfassen heutzutage zudem die Detektion und histologische Aufarbeitung des sogenannten Sentinel-Lymphknotens, dessen Befall mit Mikrometastasen eine Indikation für eine möglicherweise prognoseverbessernde adjuvante Therapie darstellen kann (Bembenek et al 2007).

Folgende Tabelle 1 gibt Aufschlüsse über die standardmäßig durchgeführten offenen Operationen (Hohenberger et al 2003):

Tabelle 1: Standardoperationen des Kolonkarzinoms

Sitz des Primärtumors	Standardoperation	Lymphabflussgebiet Zentrales Gefäß
Caecum und Colon ascendens	Hemikolektomie rechts	A. ileocolica, A. colica dextra
Rechte Flexur und proximales Colon transversum	Erweiterte Hemikolektomie rechts	A. colica media, A. colica dextra
Colon transversum	Erweiterte Hemikolektomie rechts oder links je nach Lokalisation zur rechten oder linken Flexur	A. colica media
Linke Flexur	Erweiterte Hemikolektomie links	A. colica media, A. mesenterica inferior, (A. colica sinistra)
Colon descendens	Hemikolektomie links mit Transversorektostomie	A. mesenterica inferior
Sigma	Radikale Sigmaresektion	A. mesenterica inferior
Mehrfachkarzinome	Subtotale Kolektomie, totale Kolektomie	Entsprechend der Ausdehnung

Standard in der Kolonkarzinomchirurgie ist eine offene Operation, bei Experten ist ein laparoskopisch durchgeführter Eingriff jedoch nach onkologischen Kriterien mittlerweile gleichwertig (Boller et al 2007). Bei durch die operative Behandlung verlorengegangenem Kontinenzorgan oder als zeitliche Überbrückung bis zur Abheilung von Anastomosen können zusätzlich Ileo- oder Kolostomata als passagere oder permanente künstliche Darmausgänge angelegt werden.

Die operative Therapie des Rektumkarzinoms erfolgt je nach Tumorstadium und Tumoralage als transanale Vollwandexzision (bei low risk pT1 Karzinomen, G1/2, keine Lymphgefäßinfiltration, R0), als sphinktererhaltende anteriore Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision bei mittleren oder proximal gelegenen Rektumkarzinomen oder als abdominoperineale Rektumexstirpation (OP nach MILES) unter Anlage eines endständigen

Kolostoma beziehungsweise als totale mesorektale Exzision bei distalen Tumoren, deren Abstand zur Linea dentata weniger als 1 - 2 cm beträgt und bei denen eine kontinenzhaltende Operation nicht mehr möglich ist. Trotz dieser radikalen Operationsverfahren besteht beim Rektumkarzinom ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko von 5 - 15%, weshalb eine neoadjuvante Radio(chemo)therapie zur Verringerung des Lokalrezidivrisikos eingesetzt wird (Sauer et al 2004, Kapiteijn et al 2001).

Isolierte synchrone Leber- oder Lungenmetastasen können, eventuell nach neoadjuvanter Chemotherapie, bei günstiger Lage im gleichen Eingriff oder zu einem späteren Zeitpunkt mitreseziert werden. Eine R0-Resektion von Metastasen kann die Prognose der Patienten wesentlich verbessern und sollte daher wenn möglich immer angestrebt werden.

1.3.2 Neoadjuvante und adjuvante Behandlung

Während beim Rektumkarzinom eine neoadjuvante Radiochemotherapie die Lokalrezidivrate senken und eine Tumorverkleinerung im Sinne eines Down-Stagings günstig beeinflussen kann (Rosenberg et al 2008, Sauer et al 2004, Kapiteijn et al 2001) und damit die Rate an sphinktererhaltenden Operationen ansteigt, ist eine Vorbehandlung beim Kolonkarzinom nicht indiziert, da in etwa 98% der Fälle auch ohne neoadjuvante Therapie das Karzinom R0-reseziert werden kann.

Als adjuvante Therapie kommt beim Kolonkarzinom im UICC-Stadium III eine Gabe von 5-FU plus Folinsäure plus Oxaliplatin (FOLFOX-Schema) über einen Zeitraum von sechs Monaten als Standardtherapie zum Einsatz, die die 5-Jahres-Überlebensraten um etwa 10% signifikant verbessert. Alternativ kann bei Kontraindikationen gegen eben genannte Therapieform auch eine orale postoperative Therapie mit Capecitabin durchgeführt werden. Im UICC-Stadium II ist der zusätzliche Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie im Rahmen mehrerer Studien nicht eindeutig belegt worden. Einzelne Hochrisikopatienten im Stadium II (pT4, Tumorperforation, Darmobstruktion, geringgradige Differenzierung, Gefäßeinbrüche, untersuchte

Lymphknotenanzahl <10) profitieren wohl aber ebenfalls von einer adjuvanten Chemotherapie (Schmiegel et al 2008, Benson et al 2004). Die Radiotherapie dagegen besitzt beim Kolonkarzinom keinen Stellenwert in der Behandlung.

Beim Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III von nicht neoadjuvant vorbehandelten Patienten führt eine postoperative Radiochemotherapie mit kontinuierlicher Infusion von 5-FU über sechs Monate und einer Bestrahlung von 50 Gray ebenfalls zur Verminderung der Lokalrezidivrate um 50% und zur Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate um 10 - 15%, das Konzept ist aber der neoadjuvanten Therapie unterlegen (Sauer et al 2004). Eine adjuvante Therapie im UICC-Stadium I nach vorangegangener R0-Resektion ist im Gegensatz zu den UICC-Stadien II und III nicht indiziert.

1.3.3 Palliative Therapie

Die palliative Therapie zielt darauf ab, das Leben des Tumorpatienten unter Erhalt oder Verbesserung seiner Lebensqualität zu verlängern. Bei inoperablen kolorektalen Karzinomen oder dem Vorhandensein von inoperablen Fernmetastasen kommen in der palliativen Behandlung die Anlage eines Anus praeter oder eine Umgehungsoperation zur Vermeidung von Obstruktionskomplikationen, Laser-/Kryotherapie oder Elektrokoagulation (speziell beim Rektumkarzinom), Chemotherapie (5-FU plus Folinsäure plus Oxaliplatin/Irinotecan (FOLFOX/FOLFIRI-Schema) u. a.) sowie monoklonale Antikörper – Bevacizumab gegen den vaskuloendothelialen Wachstumsfaktor VEGF oder Cetuximab gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor EGFR – zum Einsatz. Die palliative Chemotherapie erreicht dabei, sofern sie frühzeitig, gegebenenfalls auch bereits vor Auftreten tumorbedingter Symptome, begonnen wird, ein medianes Überleben von rund 20 Monaten (Weitz et al 2005).

1.4 Prognosefaktoren des kolorektalen Karzinoms

Allgemein versteht man unter einem Prognosefaktor einen messbaren klinischen oder tumorbiologischen Aspekt, der unabhängig die Prognose eines Patienten mit einer malignen Erkrankung beeinflussen kann. Eine solche Einschätzung der Prognose ist sowohl in der klinischen Praxis bei der Planung von Therapie und Nachsorge eines Krebspatienten wie auch in der klinischen Forschung von enormer Bedeutung.

Im Wesentlichen beeinflussen die drei Größen Patient, Tumor und Therapie die Prognose eines Tumorpatienten.

Patientenbezogene Prognosefaktoren umfassen vor allem Patientenmerkmale wie klinische Symptome, zusätzliche Begleiterkrankungen, Allgemeinzustand, Geschlecht – beim kolorektalen Karzinom scheint besonders das weibliche Geschlecht einen günstigen Prognosefaktor darzustellen –, Alter, Immunstatus und genetischen Hintergrund.

Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) hat im Rahmen einer Prognosefaktoren-Konsensuskonferenz 1999 eine Wertung der Vielzahl an publizierten tumorabhängigen Prognosefaktoren beim kolorektalen Karzinom vorgenommen (Compton et al. Cancer 2000, Compton et al. Arch Pathol Lab Med 2000). Entsprechend der Validierung evidenzbasierter Arbeiten werden die Prognosefaktoren in vier Kategorien unterteilt. Kategorie I entspricht dabei Faktoren, die in der Literatur ausreichend gut belegt sind, die routinemäßig in der Patientenversorgung verwendet werden und die von ausreichender Bedeutung sind, um die TNM-Stadiengruppen zu verändern. Kategorie II wird in die Untergruppen IIA und IIB untergliedert. Kategorie IIA entspricht den Prognosefaktoren, die biologisch und/oder klinisch in zahlreichen Studien evaluiert sind und einen Einfluss auf die Therapie besitzen. Kategorie IIB beinhaltet Faktoren, die zwar gut in Studien evaluiert sind, jedoch nicht hinreichend den Kategorien I oder IIA zugeordnet werden können. Prognosefaktoren der Kategorie III erreichen nicht die Kriterien für Kategorie I, IIA oder IIB und Faktoren der Kategorie IV zeigen in Studien bezüglich ihrer prognostischen Bedeutung keine einheitliche Signifikanz.

Zu den Prognosefaktoren der Kategorie I gehören das Ausmaß der Tumordinfiltration (pT-Stadium), der regionale Lymphknotenstatus (pN-Stadium), die Blut- oder Lymphgefäßinvasion, die Fernmetastasierung (pM-Stadium) sowie der postoperative Residualtumorstatus (R-Klassifikation). Des Weiteren werden präoperativ erhöhte CEA Serumwerte (>5 ng/ml) zu den Faktoren der Kategorie I gerechnet.

Prognosefaktoren der Kategorie IIA sind das histologische Tumorigradung (low grade vs high grade), der radiäre Absetzungsrand an Präparaten mit nichtperitonealisierter Oberfläche und die Tumorklassifikation nach neoadjuvanter Therapie (ypTNM-Stadien). Zu den Faktoren der Kategorie IIB zählen der histologische Tumortyp gemäß der WHO-Klassifikation, das Vorkommen einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI), der Verlust der Heterozygotie (LOH) auf Chromosom 18q, ein Allelverlust des DCC sowie die Histologie der Tumorgrenze.

Kategorie III beinhaltet Faktoren wie Messungen des DNA-Gehalts und eine Reihe anderer molekularer Marker mit Ausnahme von MSI und LOH 18q, die Prozesse der Karzinogenese, der Tumorprogression oder der Metastasierung des kolorektalen Karzinoms beeinflussen. Ihre Rolle beim kolorektalen Karzinom ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt. Zu diesen Markern gehören Tumorsuppressorgene (LOH 1p/p53, LOH 8p, LOH 1p, LOH 5q), Onkogene (K-ras, c-myc), apoptose- und zelltodgebundene Gene (bcl-2, BAX), DNA-Synthese gebundene Gene (Thymidilatsynthase, Thymidinphosphatase), Wachstumsfaktoren wie TGF und EGFR Gene (TGF- α , TGF- β , c-erb-b/her2/neu, EGF-R), cyclinabhängige Kinaseinhibitorgene (p27, p21), angiogenesegebundene Gene (VEGF), Adhäsionsmoleküle und Glykoproteine (CD44, E-Cadherin, sialo-TN Antigen), Matrixmetalloproteasen und -inhibitoren (Urokinase Plasminogenaktivator) und Metastasensuppressorgene (nm23-H1). Außerdem werden das Vorhandensein einer perineuralen Invasion, einer peritumoralen Fibrose (Desmoplasie), einer neuroendokrinen Differenzierung, einer peritumoralen Entzündungsreaktion und die Bestimmung der Mikrovaskularisationsdichte sowie des Proliferationsindex zur Kategorie III gerechnet. Dies gilt ebenfalls für bestimmte Zellproteine, die

als Tumormarker beim kolorektalen Karzinom eine besondere Bedeutung spielen könnten. Zu ihnen zählen unter anderem CA 19-9, uPA, PAI-2, MUC-1 Mucin, E-Cadherin, Integrine, Laminin, Gastrinrezeptor, Somatostatinrezeptor, Sucrase-Isomaltase, Cathepsin B, L und D, CD 44 und Cytokeratin 20.

Zu Faktoren der Kategorie IV gehören die Tumorgroße sowie die makroskopische Tumorkonfiguration des Karzinoms.

Zu den prognostisch relevanten therapiebezogenen Faktoren beim kolorektalen Karzinom zählen besonders die Erfahrung und Spezialisierung des behandelnden Arztes beziehungsweise der Klinik, wobei sich suboptimale Operationsergebnisse, postoperative Komplikationen und fehlerhafte Radiochemotherapiestrategien negativ auf den Krankheitsverlauf und damit das Langzeitüberleben auswirken. Des Weiteren ist das Ausmaß der Lymphadenektomie entscheidend für den Langzeitverlauf der Krebserkrankung. Eine größere Anzahl von entfernten Lymphknoten kann die Prognose günstig beeinflussen (Goldstein et al 1996, Chang et al 2007).

Die Kenntnis eben genannter Faktoren erlaubt es, Patienten mit kolorektalem Karzinom abhängig von ihrem jeweiligen Rezidivrisiko bestimmten Gruppen zuzuordnen und ihnen eine für sie adäquate Therapie zukommen zu lassen. Sie könnten dann entweder von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren oder aber von einer solchen Therapie verschont bleiben. Von besonderem Interesse sind dabei sowohl aus chirurgischer als auch aus onkologischer Sicht Prognosefaktoren, die durch therapeutische Maßnahmen erheblich beeinflusst werden können – wie etwa das Ausmaß der Lymphadenektomie (Colon and rectum: AJCC Cancer Staging Manual 2002).

Die Suche nach neuen prognostischen Faktoren mit Hilfe von histopathologischen, klinischen und molekularen Methoden ist heutzutage nötig geworden, da die etablierten Prognosefaktoren wie das pT-Stadium, das pN-Stadium, das pM-Stadium, das UICC-Stadium und der Residualtumorstatus Patienten in gemeinsame Untergruppen einordnen, obwohl sie unterschiedliche biologische Eigenschaften und Prognosen haben

(Compton et al 2004, Nelson et al 2001, Sobin et al 2002, Hohenberger et al 2003). So ist beispielsweise mittels Studien belegt worden, dass einige Patienten im UICC-Stadium II eine schlechtere Prognose haben als ein Teil der Patienten im UICC-Stadium III und umgekehrt. Bis jetzt ist jedoch nicht klar genug definiert worden, für welche Subgruppe dies zutrifft.

Obwohl die prognostische Bedeutung der Lymphknoten beim kolorektalen Karzinom hinreichend bekannt ist und aktuelle Richtlinien des American Joint Committee on Cancer (Colon and rectum: AJCC Cancer Staging Manual 2002) empfehlen, eine Mindestanzahl von 12 Lymphknoten zu exzidieren und zu untersuchen, um das Tumorstadium exakt abschätzen zu können, gibt es immer noch rege Diskussionen darüber, wie viele Lymphknoten bei einer adäquaten Beurteilung entfernt werden sollten (Sobin et al 2002, Kehoe et al 2006). Das Ausmaß der Lymphknotenresektion beim kolorektalen Karzinom variierte in aktuellen Studien mit Werten zwischen 6 und 20 Lymphknoten enorm (Wong et al 2007, Edler et al 2007, Bui et al 2006, Le Voyer et al 2003, Johnson et al 2006, Prandi et al 2002, Miller et al 2004), die mediane Anzahl an untersuchten Lymphknoten lag zwischen 6 und 13 und war damit sehr gering (Wong et al 2007). Trotzdem berichteten alle diese Studien über einen Zusammenhang zwischen der Anzahl an untersuchten Lymphknoten und dem Überleben des Tumorpatienten. Chang et al publizierten in einem systematischen Review 2007, dass laut 16 von 17 Studien bei UICC-Stadium II Patienten mit kolorektalem Karzinom eine größere Anzahl an untersuchten Lymphknoten das Überleben statistisch signifikant verbessert. Diesen Zusammenhang belegten bei UICC-Stadium III Patienten 4 von 6 Studien (Chang et al 2007).

Fünf aktuell publizierte große Studien untersuchten bisher den prognostischen Einfluss des Lymphknotenquotienten (Verhältnis von tumorinfiltrierten zu resezierten Lymphknoten) auf das Überleben bei einem Patienten mit Kolonkarzinom (Berger et al 2005, De Ridder et al 2006, Edler et al 2007, Wang et al 2008, Vather et al 2009). Eine hohe Anzahl an untersuchten Lymphknoten führte auch bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen zu einer besseren Prognose (Mammen et al 2007, Law et al 2003). Ebenso

korrelierte eine hohe Anzahl an resezierten Lymphknoten mit einem geringeren Lymphknotenquotienten bei lymphknotenpositiven Patienten, was gleichfalls mit der Prognose korrelierte (Riccardi et al 2007, Engstrom et al 2005). Jedoch war bei allen Studien die mediane Lymphknotenanzahl mit 11 (Berger et al 2005) beziehungsweise 10 (De Ridder et al 2006), 5 (Edler et al 2007) oder 11 (Vather et al 2009), gemessen an aktuellen Richtlinien, niedrig und gemäß den Leitlinien nicht adäquat. Des Weiteren unterschieden sich trotz großer Studienpopulationen die Cut-off-Werte des Lymphknotenquotienten, die außer bei De Ridder et al in keiner der genannten Studien mit statistischen Methoden berechnet wurden, erheblich voneinander. Erst in einer Studie von 2008 wurden die Auswirkungen des Lymphknotenquotienten speziell auf Patienten mit Rektumkarzinom untersucht (Peschaud et al 2008), die Cut-off-Werte wurden dabei statistisch ermittelt. Allerdings war die Studienpopulation mit nur 307 Patienten relativ gering. Somit müssen weitere Untersuchungen in diese Richtung erfolgen.

1.5 Fragestellung der Studie

In dieser Studie wurden alle Patienten untersucht, die in den letzten 25 Jahren von Januar 1982 bis Mai 2006 in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar in München an einem kolorektalen Karzinom operiert und dokumentiert wurden.

Ziel der Untersuchung war es folgende Fragen zu klären:

1. Können mit Hilfe statistischer Methoden prognostisch relevante Cut-off-Werte für den Lymphknotenquotienten definiert werden? Der Lymphknotenquotient ist definiert als das Verhältnis von tumorinfiltrierten zu resezierten Lymphknoten.
2. Wie lassen sich die identifizierten Werte des Lymphknotenquotienten in Bezug auf andere Prognosefaktoren beim kolorektalen Karzinom einordnen?

3. Haben die identifizierten Cut-off-Werte des Lymphknotenquotienten eine höhere prognostische Signifikanz als die pN-Kategorie?
4. Gelten die identifizierten Werte sowohl für Patienten mit Kolonkarzinom als auch für solche mit Rektumkarzinom?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus Patienten mit einem histologisch gesicherten kolorektalen Karzinom, welche zwischen 1982 und 2006 in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München operiert und dokumentiert wurden. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten, die mit einem histologisch gesicherten Primärtumor des Kolons oder des Rektums im Klinikum Rechts der Isar operiert wurden. Alle Patienten wurden prospektiv in einer Datenbank dokumentiert. Ausgeschlossen wurden dagegen Patienten, die ausschließlich aufgrund eines Rezidivs eines früheren kolorektalen Karzinoms im Klinikum behandelt wurden. Die Operationen erfolgten bei allen Patienten nach onkologischen Standardkriterien einschließlich einer en bloc Lymphadenektomie. Insgesamt konnten so Daten von 3026 Patienten für die weitere statistische Analyse verwendet werden.

Die prospektiv dokumentierte Datenbank enthielt unter anderem Informationen über die Patienten (Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Adresse, Adresse des Hausarztes, relevante Begleiterkrankungen), das präoperative Erscheinungsbild und Stadium des Karzinoms (Lokalisation des Tumors, klinisches Bild, Tumormarker, Endoskopiebefund, klinisches Staging), eine fakultativ erfolgte präoperative multimodale Therapie (Therapieschema, Vollständigkeit der Vorbehandlung, eventuelle Abbruchgründe), Details über das chirurgische Vorgehen (Operationsverfahren, Operateur, Anastomosentechnik, multiviszerales Tumorresektion, intraoperativer Befund), das Auftreten von Komplikationen (Anastomoseninsuffizienz, Abszesse, Platzbauch, Sekundärheilung, Nachblutungen), die postoperative Histopathologie (Tumormasse, Tumorhistologie gemäß der WHO-Klassifikation, Differenzierung, Grading, Lymphangiosis carcinomatosa, Angioinvasion, Anzahl an entfernten und Anzahl an tumorbehafteten Lymphknoten, pTNM-Stadium, R-Status, ypTNM-Stadium), eine adjuvante

oder palliative Therapie und das Follow up (Todesstatus, Todesursache, Todesdatum, Tumorerkrankungsverlauf, Folgeoperationen).

Die Bestimmung des histologischen Tumortyps, des pathologischen Tumorstadiums sowie die Einteilung der TNM-Klassifikation erfolgten anhand der UICC-Kriterien (International Union against Cancer) durch erfahrene Pathologen des Instituts für Pathologie des Klinikums Rechts der Isar. Die Patientendaten wurden für das Gesamtkollektiv sowie getrennt für Kolon- und Rektumkarzinompatienten untersucht. Des Weiteren wurden die Patienten in fünf Zeitintervalle entsprechend ihres jeweiligen Operationsjahres aufgeteilt, um epidemiologische, therapeutische und prognostische Veränderungen während der 25 Jahre zu erfassen.

Alle Daten wurden seit 1982 prospektiv mit Hilfe eines Erfassungsbogens dokumentiert. Retrospektiv wurden fehlende oder fehlerhafte Angaben der Datenbank mittels elektronischer Patientenakten oder durch direkten telefonischen Kontakt mit den Patienten selbst beziehungsweise den behandelnden Hausärzten ergänzt oder korrigiert.

2.2 Follow up

Die Tumornachsorge erfolgte in periodischen Intervallen gemäß den Richtlinien der Deutschen Krebsgesellschaft bei etwa der Hälfte des Patientenkollektivs in der chirurgischen Tumorambulanz des Klinikums Rechts der Isar in München. Informationen über Patienten, die außerhalb des Klinikums zu Nachsorgeuntersuchungen gehen, wurden entweder über das Tumortherapiezentrum München beziehungsweise über regelmäßige Telefonanrufe beim behandelnden Hausarzt eingeholt. Stichtag des Follow up war für alle Patienten der 15. September 2007. Beurteilt wurden in der Dokumentation Datum des Auftretens eines Rezidivs, Art und Lokalisation des Rezidivs, eventuelle Folgeoperationen bezüglich der Tumorerkrankung, Datum des tumorbedingten oder tumorunabhängigen Todes des Patienten, Gesamtüberleben sowie rezidivfreies Überleben.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der SPSS Software (Version 15.0, dt., Win. Family) durchgeführt. Eine beschreibende Statistik wurde für wichtige Variablen der Datenbank erstellt. Unterschiede in der Verteilung der Variablen zwischen den einzelnen Patientengruppen wurden mit dem Chi-Quadrat Test sowie dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U Test bewertet. Endpunkt für die Überlebensanalysen war das Gesamtüberleben. Für univariate Analysen zur Abschätzung des Überlebens in den einzelnen Patientensubgruppen und für Überlebenskurven wurde die Kaplan-Meier-Methode zusammen mit dem Log-rank-Test zum statistischen Vergleich verwendet. Um eine multivariate Beziehung der Covariaten bezüglich des Überlebens zu ermitteln, wurde das Cox Proportional Hazard Modell benutzt. Zur Klärung der Frage, ob der Lymphknotenquotient oder die pN-Kategorie einen höheren prognostischen Einfluss auf das Überleben von Patienten mit kolorektalem Karzinom ausübt, wurden der AIC-Wert (Aikaike Informationskriterium) berechnet und eine Bootstrap-Analyse vorgenommen (Wood 2004). Je kleiner der AIC-Wert ist, umso besser wird durch die gegebene Einflussvariable (Lymphknotenquotient oder pN-Kategorie) das Überleben der Patienten erklärt.

Alle 5-/10-Jahres-Überlebensraten, ebenso die Abschätzung des Hazard Ratios, wurden mit 95% Konfidenzintervallen berechnet. Alle statistischen Vergleiche wurden auf dem 5% Signifikanzniveau durchgeführt.

Zur Bestimmung der optimalen Cut-off-Werte des Lymphknotenquotienten wurde die CART-Technik (Classification and Regression Trees) eingesetzt (Breiman et al 1984). Die drei Cut-off-Werte wurden schrittweise berechnet. Zu Beginn wurde der am wahrscheinlichsten in Frage kommende Cut-off-Wert des Lymphknotenquotienten anhand des kleinsten p-Wertes im Log-rank-Test bestimmt. Im nächsten Schritt wurden die sich daraus ergebenden beiden Untergruppen erneut analysiert, um den nächsten Cut-off-Wert zu bekommen.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische und histopathologische Daten des Patientenkollektivs

Im Zeitraum zwischen Januar 1982 und Mai 2006 wurden in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München insgesamt 3026 Patienten an einem kolorektalen Karzinom operiert und dokumentiert. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug 64,35 Jahre ($\pm 11,93$ SD); die 1740 Männer waren zum Zeitpunkt des Auftretens ihrer Krebserkrankung 63,50 Jahre ($\pm 11,33$ SD), die 1286 Frauen 65,50 Jahre ($\pm 12,60$ SD) alt. 1763 Patienten (58,3%) hatten ein Kolonkarzinom, 1263 Patienten (41,7%) erkrankten an einem Rektumkarzinom.

Bezüglich der Tumorlokalisation waren von den 1763 Kolonkarzinomen 676 (38,3%) im rechten Hemikolon (Appendix, Caecum, Colon ascendens, rechte Kolonflexur), 144 (8,2%) im Colon transversum und 943 (53,5%) im linken Hemikolon (linke Kolonflexur, Colon descendens, Sigma) lokalisiert (siehe Abbildung 3).

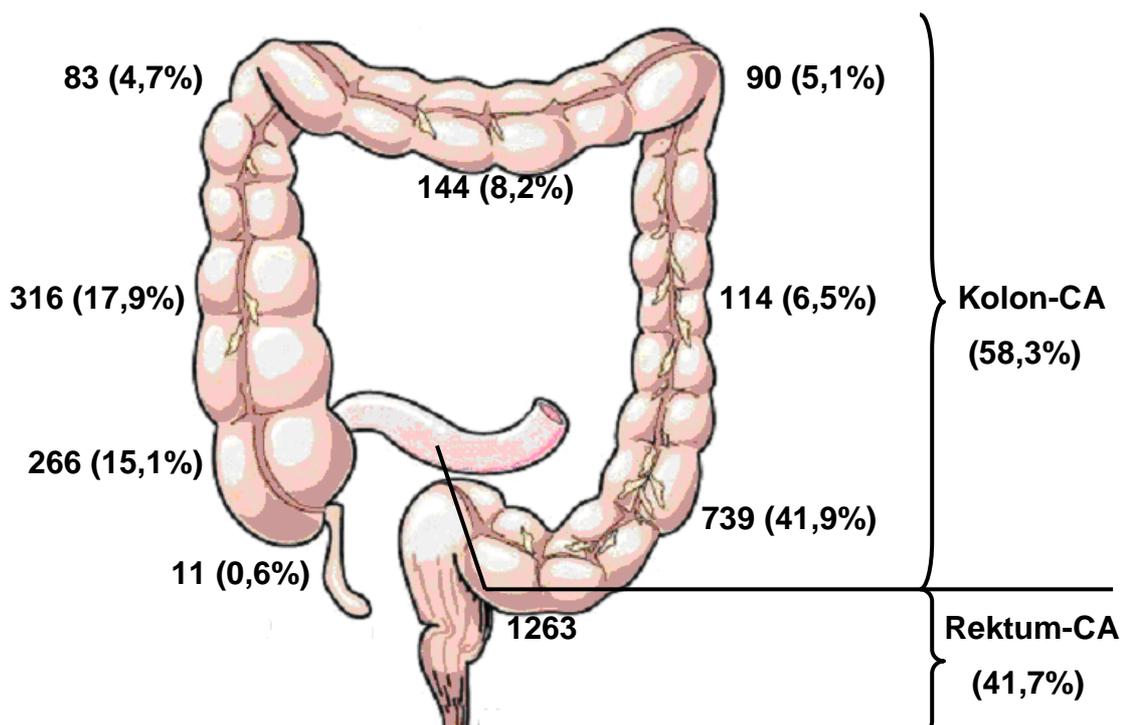


Abbildung 3: Lokalisation der kolorektalen Karzinome

Die 1263 Rektumkarzinome verteilten sich wie folgt auf das Rektum: 298 (23,6%) lagen im proximalen (10 - 15 cm Abstand von der Anokutanlinie), 545 (43,1%) im mittleren (5 - 10 cm Abstand von der Anokutanlinie) und 420 (33,3%) im distalen Rektumdrittel (0 - 5 cm Abstand von der Anokutanlinie). Ein multizentrisches Karzinom fand sich in 4,0% der Fälle. Von den 747 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom (cT3/cT4 oder N+) bekamen 45,1% eine präoperative Radiochemotherapie.

2888 der 3026 Patienten (95,4%) wurden elektiv operiert, bei 138 Patienten (4,6%) handelte es sich um einen Notfalleingriff. Eine multiviszzerale Operation aufgrund einer großen intraabdominellen Tumorausdehnung wurde bei 12,2% der Patienten durchgeführt. Bei 2237 der 2319 Patienten (96,5%) ohne Fernmetastasen (UICC-Stadium I - III) konnte eine R0-Resektion des Tumors durchgeführt werden. Insgesamt bekamen 77,4% aller Patienten eine kurative R0-Resektion ihres Tumors. Intraoperativ fand sich bei 81 Patienten (2,7%) eine Tumorperforation.

Den überwiegenden Anteil der Kolon- und Rektumkarzinome machten Adenokarzinome aus. Die histologische Klassifikation nach der WHO und die Verteilung der operierten Patienten zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Histologische Klassifikation gemäß der WHO der kolorektalen Karzinome

	Kolonkarzinom		Rektumkarzinom		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
	1763	58,3	1263	41,7	3026	100,0
Histologie						
Tubulovillöses						
Adeno-CA	1453	82,4	1100	87,1	2553	84,4
Muzinöses Adeno-CA	259	14,7	104	8,2	363	12,0
Siegelringzell-CA	17	1,0	12	1,0	29	0,9
Undifferenziertes CA	11	0,6	3	0,2	14	0,5
Adenosquamöses CA	1	0,0	5	0,4	6	0,2
Neuroendokrines CA	10	0,6	4	0,3	14	0,5
Keine Angaben	12	0,7	35	2,8	47	1,5

Die Karzinome wurden entsprechend ihres Differenzierungsgrades (Grading) in vier Kategorien unterteilt. Im vorliegenden Patientenkollektiv waren 114 Tumoren (3,8%) hoch (G1), 1885 Tumoren (62,3%) mäßig (G2), 955 Tumoren (31,5%) niedrig differenziert (G3) und 18 Tumoren (0,6%) undifferenziert (G4). Bei 54 Tumoren (1,8%) fehlten Angaben zum Grading. Eine Lymphangiosis carcinomatosa fand sich bei 25,3% der Kolon- und bei 21,5% der Rektumkarzinome ($p=0,040$), eine Angioinvasion bei 6,7% der Kolon- und 8,1% der Rektumkarzinome ($p=0,105$).

Gemäß der pT-Kategorien wurden 58 Patienten (1,9%) dem Stadium pT0, 296 Patienten (9,8%) dem Stadium pT1, 524 Patienten (17,3%) dem Stadium pT2, 1582 Patienten (52,3%) dem Stadium pT3 und 520 Patienten (17,2%) dem Stadium pT4 zugeordnet. Bei 46 Patienten (1,5%) konnte aufgrund fehlender Dokumentation keine Zuordnung in eine der pT-Kategorien erfolgen. Die Verteilung auf die UICC-Stadien ergab folgende Ergebnisse: 57 Patienten (1,9%) hatten ein kolorektales Karzinom im UICC-Stadium 0, 665 Patienten (22,0%) eines im UICC-Stadium I, 820 Patienten (27,1%) eines im UICC-Stadium II, 777 Patienten (25,7%) eines im UICC-Stadium III und bei 703 Patienten (23,2%) befand sich die Tumorerkrankung bereits im UICC-Stadium IV (siehe Tabelle 5).

Von insgesamt 1332 Patienten mit positivem nodalem Status hatten 654 Patienten ein bis drei positive Lymphknoten (pN1) und 678 Patienten mehr als drei positive Lymphknoten (pN2). Die durchschnittliche Anzahl an zusammen mit dem Primärtumor en bloc entfernten Lymphknoten betrug 18,31 (SD $\pm 10,54$, median 16,0) im Gesamtkollektiv und 19,50 (SD $\pm 10,39$, median 17,0) für Patienten mit Kolonkarzinom beziehungsweise 16,62 (SD $\pm 10,52$, median 15,0) für Patienten mit Rektumkarzinom ($p < 0,001$). Damit lag die Anzahl an resezierten Lymphknoten deutlich über der gemäß den Richtlinien der UICC vorgegebenen Mindestlymphknotenanzahl von 12. Mit zunehmender Infiltrationstiefe des Tumors sowie mit abnehmendem Differenzierungsgrad stieg die Anzahl an resezierten Lymphknoten signifikant an (Mittelwert Lymphknotenanzahl pT0: 9,26, pT1: 11,81, pT2: 15,96, pT3: 19,84, pT4:

20,77; G0-1: 13,73, G2: 17,93, G3-4: 19,68). Abbildung 4 zeigt die Gesamtanzahl an untersuchten Lymphknoten.

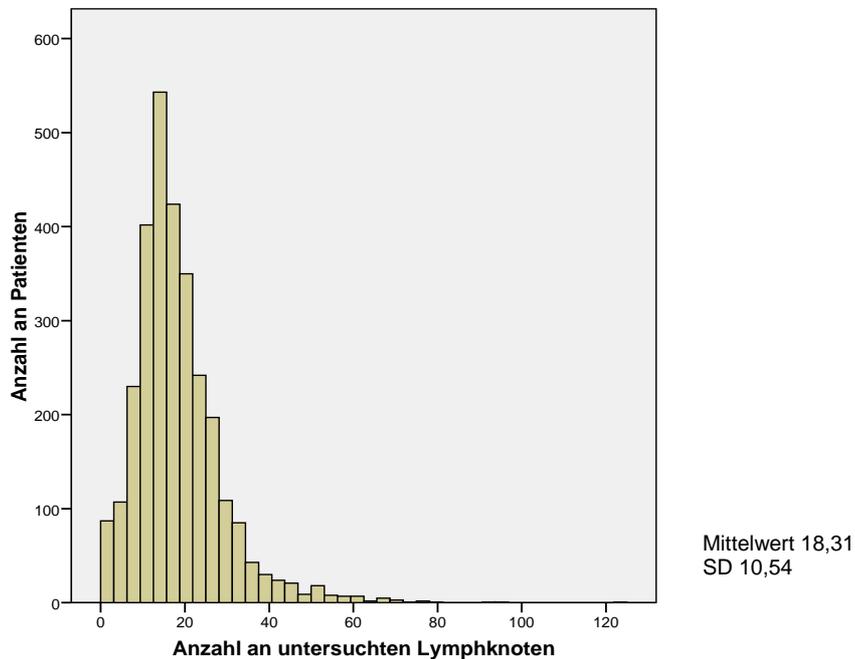


Abbildung 4: Anzahl an untersuchten Lymphknoten; Gesamtkollektiv

Betrachtete man die Anzahl an resezierten Lymphknoten innerhalb bestimmter Zeitabschnitte des gesamten Beobachtungsraums von 25 Jahren, so wurde deutlich, dass lediglich zwischen 1982 und 1985 die Anzahl an untersuchten Lymphknoten mit durchschnittlich 13,8 Lymphknoten (SD $\pm 5,6$) signifikant geringer war ($p < 0,001$) als in den folgenden 21 Jahren. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Anzahl an entfernten Lymphknoten in den Zeiträumen 1982 - 1985, 1986 - 1990, 1991 - 1995, 1996 - 2000 und 2001 - 2006.

Tabelle 3: Gesamtlymphknotenanzahl in Abhängigkeit von Zeiträumen

	Lymphknoten gesamt		p-Wert
	Mittelwert	SD	
Zeitraum			<0,001
1982 - 1985	13,8	5,6	
1986 - 1990	19,2	13,4	
1991 - 1995	21,3	11,8	
1996 - 2000	18,0	16,9	
2001 - 2006	16,9	8,5	
Total			
1982 - 2006	18,3	10,5	

Bei nur 514 Patienten (17,0%) wurden weniger als 12 Lymphknoten entfernt. Von diesen 514 Patienten befanden sich 26 (5,1%) im UICC-Stadium 0, 198 (38,5%) im UICC-Stadium I, 115 (22,4%) im UICC-Stadium II, 102 (19,8%) im UICC-Stadium III und 73 (14,2%) im UICC-Stadium IV. Die durchschnittliche Anzahl an tumorinfiltrierten Lymphknoten betrug für alle Patienten 2,58 (SD \pm 5,25). Sowohl die Einteilung der Patienten in die jeweilige pN-Kategorie ($p=0,189$) als auch die Anzahl an tumorinfiltrierten Lymphknoten ($p=0,183$) war für Patienten mit Kolonkarzinom oder Rektumkarzinom nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Weitere patientenbezogene und histopathologische Charakteristika für das gesamte Patientenkollektiv und getrennt für Kolon- und Rektumkarzinompatienten können den Tabellen 4 und 5 entnommen werden.

Tabelle 4: Klinische und histopathologische Daten der 3026 Patienten I

	Kolonkarzinom		Rektumkarzinom		Gesamt		p-Wert
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
	1763	58,3	1263	41,7	3026	100,0	
Geschlecht							
Männlich	965	54,7	775	61,4	1740	57,5	p<0,001
Weiblich	798	45,3	488	38,6	1286	42,5	
Gesamt	1763	100,0	1263	100,0	3026	100,0	
Alter (Jahre)							
Männlich (m±SD)	64,29±11,41		62,52±11,16		63,50±11,33		p<0,001
Weiblich (m±SD)	66,06±12,71		64,59±12,38		65,50±12,60		
Gesamt (m±SD)	65,09±12,04		63,32±11,69		64,35±11,93		
Lokalisation							
Rechtes Hemikolon	676	38,3	0	0,0	676	22,3	p<0,001
Transversum	144	8,2	0	0,0	144	4,8	
Linkes Hemikolon	943	53,5	0	0,0	943	31,2	
Proximales Rektum	0	0,0	298	23,6	298	9,8	
Mittleres Rektum	0	0,0	545	43,1	545	18,0	
Distales Rektum	0	0,0	420	33,3	420	13,9	
Vorbehandlung							
Keine	950	53,9	882	69,8	1832	60,5	p<0,001
RTX	1	0,0	78	6,2	79	2,6	
RTX + CTX	3	0,2	298	23,6	301	10,0	
CTX	3	0,2	5	0,4	8	0,3	
Keine Angaben	806	45,7	0	0,0	806	26,6	
Ileus							
Nein	1534	87,0	1191	94,3	2725	90,0	p<0,001
Subileus	122	6,9	46	3,6	168	5,6	
Ileus	107	6,1	26	2,1	133	4,4	
Perforation							
Nein	1724	97,8	1250	99,0	2974	98,3	p=0,014
Ja	39	2,2	13	1,0	52	1,7	
Lymphangiosis carcinomatosa							
Nein	1303	73,9	952	75,4	2255	74,5	p=0,040
Ja	446	25,3	272	21,5	718	23,7	
Keine Angaben	14	0,8	39	3,1	53	1,8	
Angioinvasion							
Nein	1630	92,5	1122	88,8	2752	90,9	p=0,105
Ja	118	6,7	102	8,1	220	7,3	
Keine Angaben	15	0,8	39	3,1	54	1,8	
Jahr der Operation							
1982 - 1985	154	8,7	84	6,7	238	7,9	p=0,001
1986 - 1990	251	14,2	217	17,2	468	15,5	
1991 - 1995	363	20,6	313	24,8	676	22,3	
1996 - 2000	481	27,3	331	26,2	812	26,8	
2001 - 2006	514	29,2	318	25,2	832	27,5	

Tabelle 5: Klinische und histopathologische Daten der 3026 Patienten II

	Kolonkarzinom		Rektumkarzinom		Gesamt		p-Wert
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
	1763	58,3	1263	41,7	3026	100,0	
pT							
pT0	10	0,6	48	3,8	58	1,9	p<0,001
pT1	146	8,3	150	11,9	296	9,8	
pT2	234	13,3	290	23,0	524	17,3	
pT3	975	55,3	607	48,0	1582	52,3	
pT4	385	21,8	135	10,7	520	17,2	
Keine Angaben	13	0,7	33	2,6	46	1,5	
pN							
pN0	938	53,3	697	55,2	1635	54,0	p=0,189
pN1	401	22,7	253	20,0	654	21,6	
pN2	405	23,0	273	21,6	678	22,4	
Keine Angaben	19	1,0	40	3,2	59	2,0	
pM							
pM0	1312	74,4	1007	79,7	2319	76,6	p=0,001
pM1	449	25,5	254	20,1	703	23,3	
Keine Angaben	2	0,1	2	0,2	4	0,1	
UICC-Stadium							
0	10	0,6	47	3,7	57	1,9	p<0,001
1	307	17,4	358	28,4	665	22,0	
2	552	31,3	268	21,2	820	27,1	
3	443	25,1	334	26,4	777	25,7	
4	449	25,5	254	20,1	703	23,2	
Keine Angaben	2	0,1	2	0,2	4	0,1	
R-Status							
0	1354	76,8	987	78,2	2341	77,4	p=0,042
1	35	2,0	39	3,1	74	2,4	
2	365	20,7	229	18,1	594	19,6	
x	9	0,5	8	0,6	17	0,6	
Grading							
G1	70	4,0	44	3,5	114	3,8	p=0,014
G2	1071	60,7	814	64,4	1885	62,3	
G3-4	607	34,4	366	29,0	973	32,1	
Keine Angaben	15	0,9	39	3,1	54	1,8	
LK Gesamt (m±SD)	19,50±10,39		16,62±10,52		18,31±10,54		p<0,001
LK Positiv (m±SD)	2,49±4,64		2,71±6,02		2,58±5,25		p=0,183

Des Weiteren wurde ein Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne Lymphknotenmetastasen gezogen. 806 von 1763 Patienten (45,7%) mit Kolonkarzinom und 526 von 1263 Patienten (41,6%) mit Rektumkarzinom hatten bereits eine Mitbeteiligung der Lymphknoten (pN1 oder pN2) im Rahmen ihres Karzinoms ($p=0,084$). 580 (80,9%) von 717 Patienten mit histopathologisch identifizierter Lymphangiosis carcinomatosa hatten positive Lymphknotenmetastasen.

Eine Korrelation der 5-Jahres-Zeitintervalle der Operation mit klinischen und histopathologischen Merkmalen zeigte, dass in der ersten Zeit der Datenerhebung zwischen 1982 und 1985 mehr fortgeschrittenere Karzinome (pT3 und pT4) behandelt wurden als in neuerer Zeit (Tabelle 6). Während die Anzahl an tumorinfiltrierten Lymphknoten innerhalb der einzelnen Zeitintervalle nicht statistisch signifikant unterschiedlich war ($p=0,345$), nahm die Anzahl an resezierten und pathologisch untersuchten Lymphknoten über die gesamte Zeit signifikant zu ($p<0,001$) (siehe dazu auch Tabelle 3). In der Tabelle wurde die bis ins Jahr 2002 gebräuchliche pN3 Kategorie (>5 Lymphknoten positiv) aufgrund der Klassifikation von 2002 in die pN2 Kategorie überführt.

Tabelle 6: Zeitintervalle und ihre Korrelation mit klinischen und histopathologischen Merkmalen; Prozentangaben beziehen sich auf die Spalten

	1982 - 1985		1986 - 1990		1991 - 1995		1996 - 2000		2001 - 2006	
	Anzahl	%								
	238	7,9	468	15,5	676	22,3	812	26,8	832	27,5
Geschlecht (p=0,007)										
Männlich	125	52,5	241	51,5	387	57,2	494	60,8	493	59,3
Weiblich	113	47,5	227	48,5	289	42,8	318	39,2	339	40,7
Alter (p=0,903)										
m±SD	63,9±13,0		64,5±12,5		64,1±11,6		64,3±11,9		64,6±11,6	
Lokalisation (p=0,001)										
Kolon	154	64,7	251	53,6	363	53,7	481	59,2	514	61,8
Rektum	84	35,3	217	46,4	313	46,3	331	40,8	318	38,2
pT-Status (p<0,001)										
pT0	0	0,0	1	0,2	2	0,3	14	1,7	41	5,0
pT1	7	3,1	33	7,2	65	9,7	90	11,1	101	12,3
pT2	29	12,9	79	17,3	120	18,0	150	18,6	146	17,8
pT3	152	67,6	267	58,4	368	55,1	386	47,8	409	49,7
pT4	37	16,4	77	16,9	113	16,9	168	20,8	125	15,2
pN-Status (p<0,001)										
pN0	108	49,1	223	49,0	364	54,8	440	54,5	500	61,0
pN1	40	18,2	117	25,7	159	24,0	186	23,0	152	18,5
pN2	72	32,7	115	25,3	141	21,2	182	22,5	168	20,5
pM-Status (p=0,025)										
pM0	175	74,2	345	73,9	500	74,0	683	78,6	661	79,5
pM1	61	25,8	122	26,1	176	26,0	174	21,4	170	20,5
LK Gesamt (p<0,001)										
m±SD	13,8±5,6		19,2±13,4		21,3±11,8		18,0±9,8		16,9±8,5	
LK Positiv (p=0,345)										
m±SD	2,6±3,5		3,0±6,0		2,7±5,6		2,5±5,0		2,3±5,1	

3.2 Überlebensanalyse

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug für alle Patienten 79 Monate mit einer Spannweite von mindestens 12 bis maximal 275 Monate. Bei 198 Patienten (6,5%) konnten aufgrund fehlender Erreichbarkeit keine Follow-up-Daten mehr erhoben werden. 585 Patienten (19,3%) entwickelten nach ihrer R0-Resektion des Primärtumors innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv, 20 (3,4%) von ihnen ein endoluminales Rezidiv, 110 (18,8%) ein extraluminales Rezidiv und 30 (5,1%) sowohl ein endo- als auch ein extraluminales Rezidiv. 16 Patienten (2,7%) entwickelten Lymphknotenmetastasen, 21 Patienten (3,6%) eine Peritonealkarzinose und 385 Patienten (65,8%) Fernmetastasen. Bei 3 Patienten (0,5%) gab es keine Angaben über die Lokalisation des Rezidivs.

Insgesamt starben 1478 Patienten (48,9%), 1013 Patienten (68,5%) davon an einem Tumorrezidiv oder der Progression des Tumors, 100 Patienten (6,8%) postoperativ an tumorunabhängigen Komplikationen und 356 Patienten (24,1%) aufgrund anderer Ursachen. Bei 9 Patienten (0,6%) war die Todesart unklar.

Nachfolgende Überlebensanalyse betrachtete das Gesamtüberleben bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit von Beginn der Behandlung bis hin zum Tag des Todes.

Die 5-Jahres-Überlebensrate aller resezierten Kolonkarzinome lag im vorliegenden Patientengut bei 67,1% (10-JÜR 61,9%), die aller resezierten Rektumkarzinome bei 63,9% (10-JÜR 56,4%). Gelang eine R0-Resektion des kolorektalen Tumors, so betragen für alle 3026 Patienten die Überlebensraten 80,6% (5 Jahre) und 73,3% (10 Jahre). Im Vergleich dazu betragen die Überlebensraten für R1-resezierte Tumoren nur 24,9% (5 Jahre) und 12,0% (10 Jahre) sowie für R2-resezierte Tumoren lediglich 5,4% (5 Jahre) (Abbildung 5).

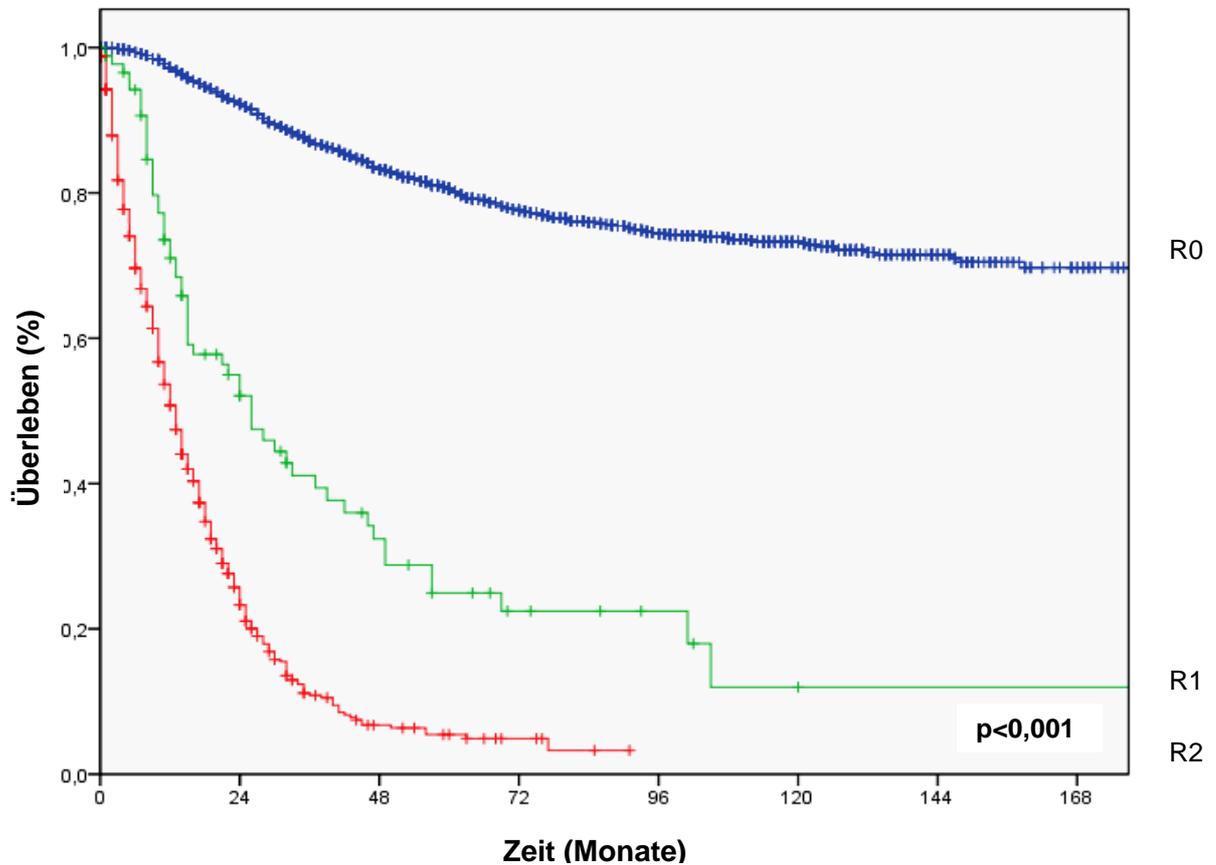


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Patienten in Korrelation zum Residualtumorstatus

Die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten mit kolorektalem Karzinom war signifikant vom UICC Tumorstadium abhängig ($p < 0,001$). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag im UICC-Stadium I bei 96,3%, im UICC-Stadium II bei 86,3%, im UICC-Stadium III bei 61,4% und im UICC-Stadium IV bei 11,6%. Die jeweiligen 10-Jahres-Überlebensraten betragen 91,4% (UICC I), 79,6% (UICC II), 52,2% (UICC III) und 8,0% (UICC IV) (Abbildung 6).

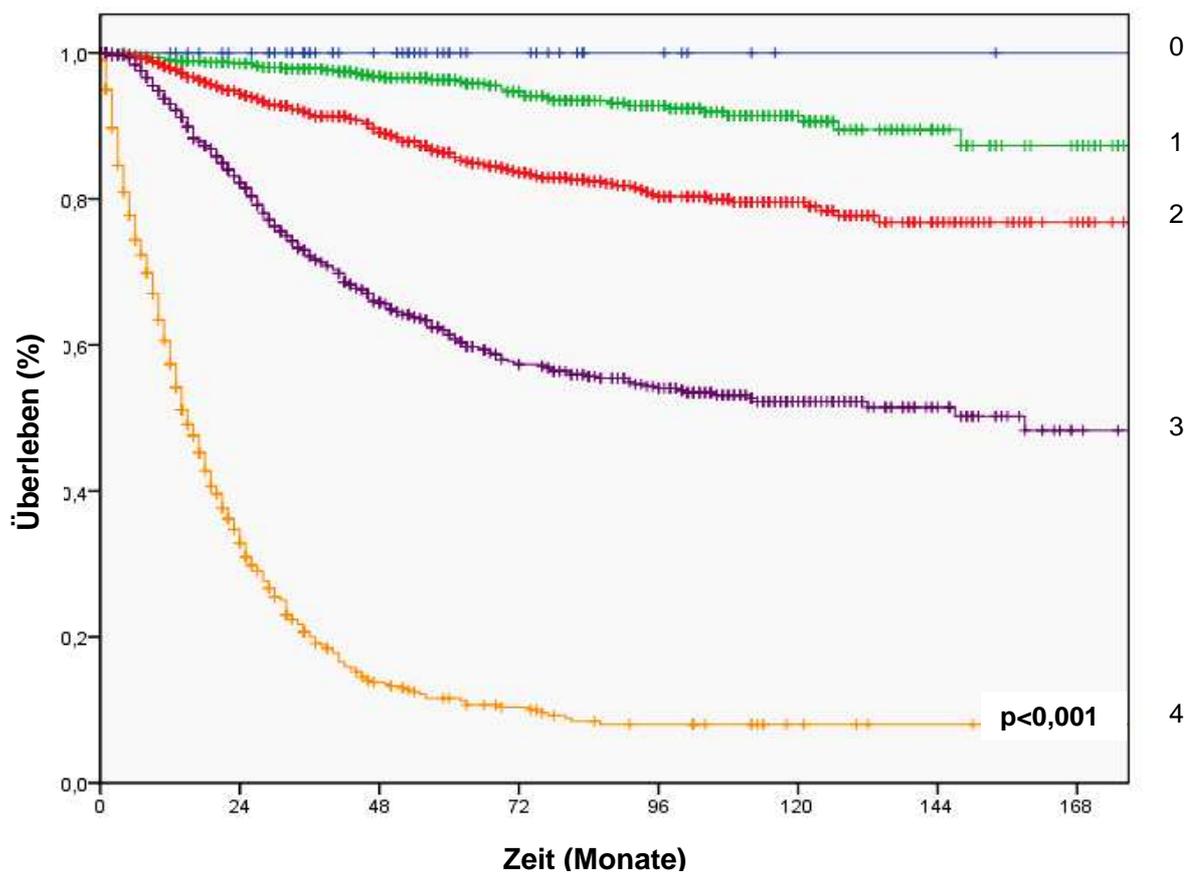


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Patienten in Korrelation zum UICC-Tumorstadium

Weitere Parameter neben dem Residualtumorstatus und dem UICC-Tumorstadium, die eine Signifikanz bezüglich des Gesamtüberlebens der Patienten zeigten, waren der pN-Status ($p < 0,001$), das Grading ($p < 0,001$), der pT-Status ($p < 0,001$) und der pM-Status ($p < 0,001$). Die entsprechenden 5-beziehungsweise 10-Jahres-Überlebensraten für das untersuchte Patientenkollektiv zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Überlebensraten für 3026 Patienten

	5-JÜR	10-JÜR
pN-Status		
pN0	87,4%	81,1%
pN1	57,4%	50,0%
pN2	23,7%	18,6%
Grading		
G0-1	84,2%	80,7%
G2	73,3%	66,5%
G3-4	51,2%	45,1%
pT-Status		
pT1	94,6%	90,3%
pT2	90,2%	82,9%
pT3	61,9%	54,4%
pT4	35,7%	32,1%
pM-Status		
pM0	81,0%	73,9%
pM1	11,6%	8,0%

In einer weiteren Analyse wurde der Beobachtungszeitraum von 25 Jahren in einzelne kleinere Zeitabschnitte von jeweils fünf Jahren Dauer aufgeteilt, um zu sehen, inwieweit sich das Überleben der Patienten mit kolorektalem Karzinom in dieser Zeit verbessert hat. Die Gesamtüberlebenskurve (Abbildung 7) zeigt, dass das Überleben über den Zeitraum von 25 Jahren signifikant anstieg ($p < 0,001$). Die zugehörigen 5-Jahres-Überlebensraten betragen 45,7% (1982 - 1985), 58,3% (1986 - 1990), 60,7% (1991 - 1995), 69,9% (1996 - 2000) und 79,7% (2001 - 2006).

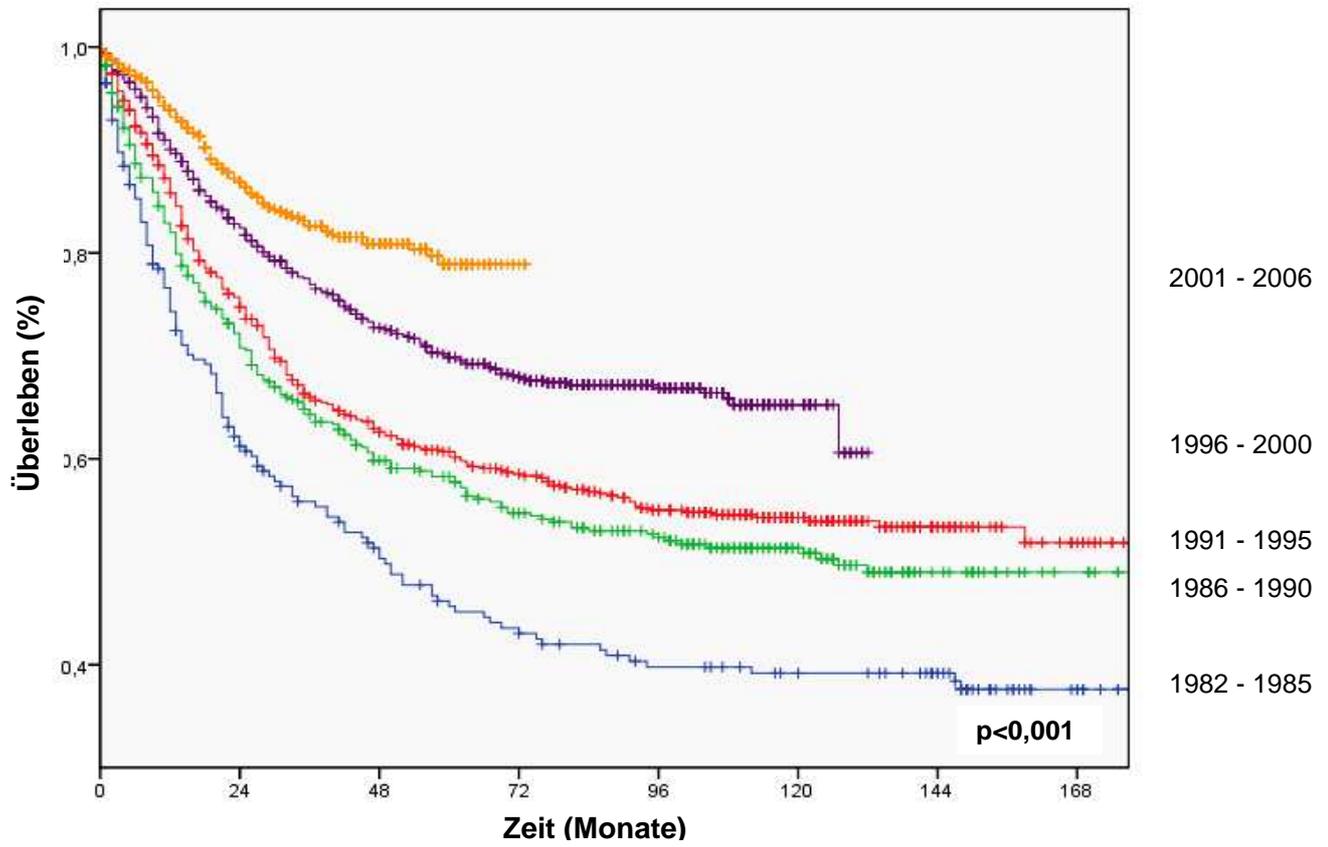


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Patienten in Korrelation zum Zeitraum ihrer Behandlung

3.3 Der Lymphknotenquotient

Mit Hilfe der statistischen CART-Analyse (Classification and Regression Trees) konnten für das vorliegende Patientengut diejenigen Cut-off-Werte für den Lymphknotenquotienten (Verhältnis tumorinfiltrierter zu resezierter Lymphknotenanzahl) ermittelt werden, die mit der höchsten Signifikanz das Gesamtkollektiv im Hinblick auf die Prognose der Patienten in zwei getrennte Subkollektive diskriminiert hatten.

In Abbildung 8 ist auf der x-Achse jeweils der Lymphknotenquotient und auf der y-Achse jeweils der Chi^2 -Wert aufgetragen. Je größer der Chi^2 -Wert ist, desto kleiner ist der p-Wert im Log-rank-Test. Der statistisch kritische Wert, der mit einem p-Wert von $p < 0,05$ korreliert, liegt bei 3,84. Ein Chi^2 -Wert von 10 korreliert mit einem p-Wert von $p < 0,001$. Im vorliegenden Fall liegen alle Chi^2 -Werte deutlich über 10, was bedeutet, dass die Überlebensunterschiede stark signifikant sind.

Die signifikanten Cut-off-Werte des Lymphknotenquotienten wurden schrittweise berechnet (Abbildung 8). Im ersten Schritt wurde der Cut-off-Wert, der die Hauptgruppe in zwei Subgruppen teilt, bei 0,33 gemäß dem kleinsten p-Wert im Log rank Test identifiziert (a). Dieser ermöglichte eine optimale Aufteilung des Gesamtpatientenkollektivs in zwei Gruppen (Gruppe I $0 < \text{LNR} < 0,33$, Gruppe II $0,33 > \text{LNR} > 1$). Im nächsten Schritt wurden die beiden resultierenden Untergruppen erneut analysiert, um die nächsten beiden Cut-off-Werte zu bestimmen. Diese Werte lagen bei 0,17 (b) und 0,69 (c). Im letzten Schritt wurde schließlich eine Feinjustierung des zweiten Peaks aus dem ersten Schritt (a) vorgenommen, der Ausgangswert 0,33 wurde statistisch korrigiert und der optimale Cut-off-Wert zwischen 0,17 und 0,69 lag bei 0,41 (d). Als Grenzwerte für den Lymphknotenquotienten ergaben sich somit die Werte 0,17, 0,41 und 0,69 ($p < 0,001$).

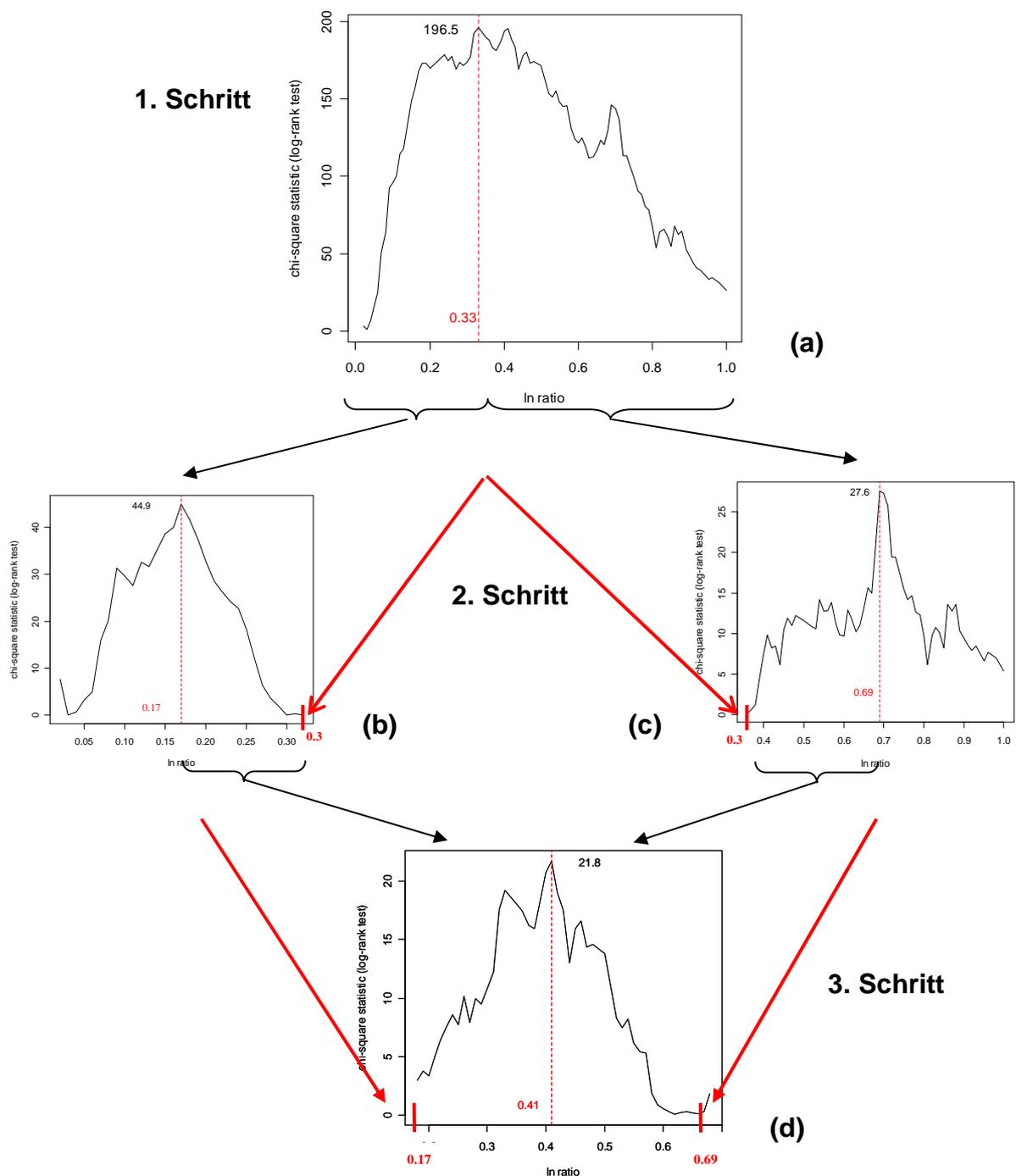


Abbildung 8: CART-Modell Lymphknotenquotient ((a): erster statistischer Schritt, (b) und (c): zweiter statistischer Schritt, (d): dritter statistischer Schritt)

Von den 2917 Patienten, die für diese Analyse zur Verfügung standen – bei 109 Patienten fand sich keine Angabe zur Gesamtanzahl an resezierten Lymphknoten –, hatten 1589 Patienten keine Lymphknotenmetastasen (pN0), 579 Patienten hatten einen Lymphknotenquotienten zwischen 0 und 0,17, 389

Patienten hatten einen Lymphknotenquotienten zwischen 0,17 und 0,41, 235 Patienten hatten einen Lymphknotenquotienten zwischen 0,41 und 0,69 und 125 Patienten hatten einen Lymphknotenquotienten größer als 0,69. Tabelle 8 zeigt die Verteilung des Lymphknotenquotienten auf verschiedene klinische und histopathologische Charakteristika.

Tabelle 8: Lymphknotenquotient und klinische und histopathologische Merkmale; Prozentangaben beziehen sich auf die Reihen

	0		0,01 - 0,17		0,18 - 0,41		0,41 - 0,69		≥0,70	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
	1589	54,5	579	19,8	389	13,3	235	8,1	125	4,3
Geschlecht (p=0,965)										
Männlich	918	54,6	336	20,0	219	13,0	138	8,2	70	4,2
Weiblich	671	54,3	243	19,7	170	13,8	97	7,8	55	4,4
Alter (p=0,002)										
m±SD	64,9±11,6		63,5±12,2		63,0±11,9		62,5±12,0		63,4±11,9	
Lokalisation (p=0,017)										
Kolon	934	53,7	374	21,5	213	12,3	148	8,5	70	4,0
Rektum	655	55,6	205	17,4	176	14,9	87	7,4	55	4,7
pT-Status (p<0,001)										
pT0	49	98,0	1	2,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
pT1	241	91,3	14	5,3	7	2,6	1	0,4	1	0,4
pT2	391	75,8	84	16,3	30	5,8	11	2,1	0	0,0
pT3	752	47,7	365	23,2	249	15,8	137	8,7	72	4,6
pT4	156	30,5	115	22,5	102	20,0	86	16,8	52	10,2
pN-Status (p<0,001)										
pN0	1589	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
pN1	0	0,0	532	81,7	110	16,9	6	0,9	3	0,5
pN2	0	0,0	47	7,0	279	41,2	229	33,8	122	18,0
pM-Status (p<0,001)										
pM0	1492	65,8	432	19,1	219	9,7	91	4,0	32	1,4
pM1	97	14,9	147	22,6	170	26,1	144	22,1	93	14,3
LK Gesamt (p<0,001)										
m±SD	17,4±10,0		21,6±11,7		17,7±7,9		19,2±9,6		21,7±12,8	
LK Positiv (p<0,001)										
m±SD	0±0,0		1,8±1,2		4,9±2,5		10,2±5,0		18,1±11,1	
Jahr der OP (p<0,001)										
1982 - 1985	108	49,3	29	13,2	51	23,3	24	11,0	7	3,2
1986 - 1990	222	48,9	102	22,5	65	14,3	41	9,0	24	5,3
1991 - 1995	355	54,2	151	23,1	84	12,8	39	6,0	26	4,0
1996 - 2000	419	53,2	168	21,3	100	12,7	67	8,5	33	4,2
2001 - 2006	485	60,5	129	16,1	89	11,1	64	8,0	35	4,4

Die jeweiligen 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten, aufgeteilt nach den einzelnen Kategorien des Lymphknotenquotienten, betragen 87,1% (pN0), 60,6% (0 - 0,17), 34,4% (0,17 - 0,41), 17,6% (0,41 - 0,69) und 5,3% (>0,69), die entsprechenden 10-Jahres-Überlebensraten lagen bei 81,2% (pN0), 52,5% (0 - 0,17), 27,7% (0,17 - 0,41) und 14,1% (0,41 - 0,69) (Abbildung 9). Alle Überlebensraten waren statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

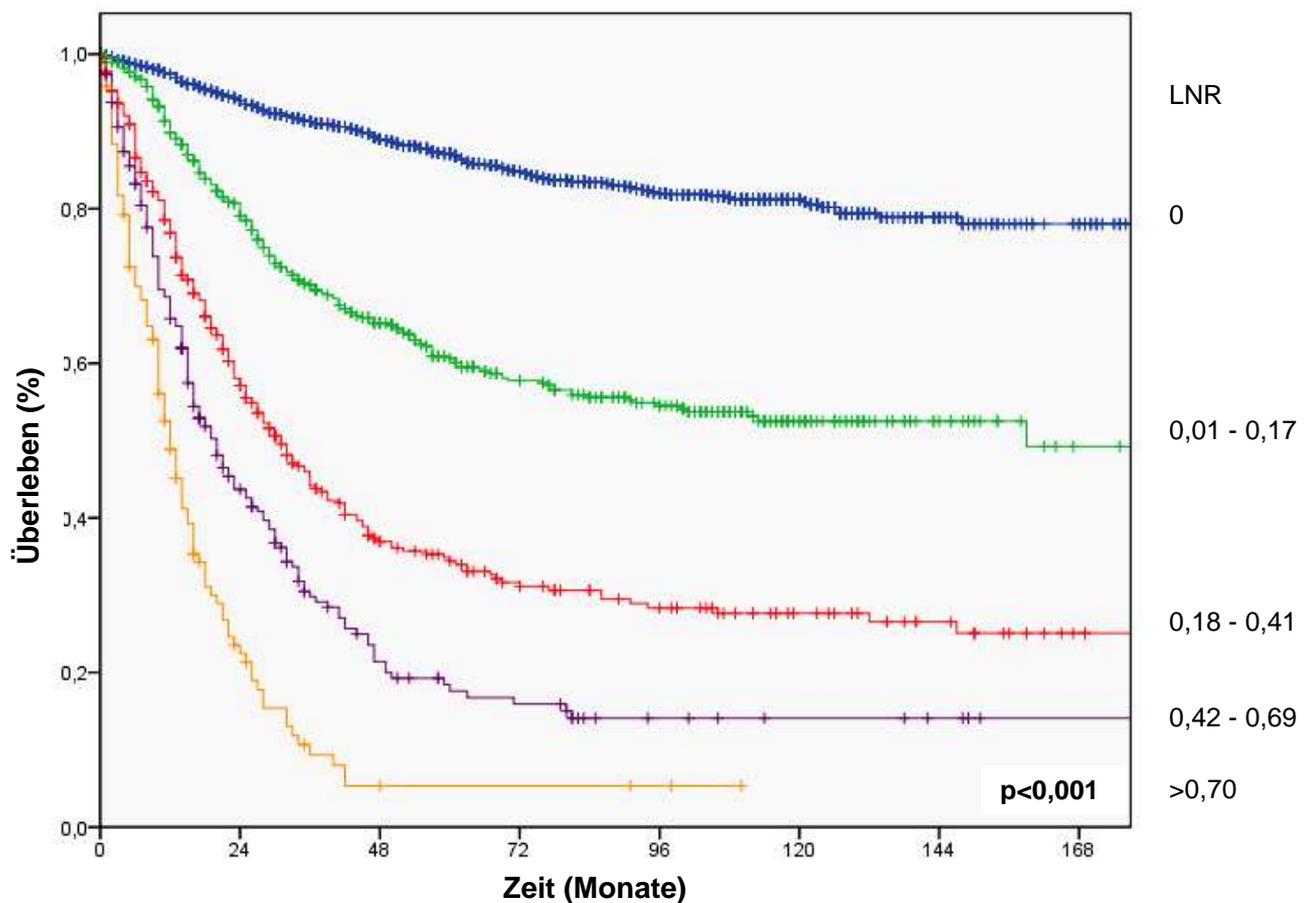


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Patienten in Korrelation zum Lymphknotenquotienten

Des Weiteren wurden die ermittelten Cut-off-Werte an den 832 Patienten getestet, die in jüngster Zeit zwischen 2001 und 2006 operiert wurden. Statistische Analysen innerhalb dieser Untergruppe bestätigten, dass die identifizierten Werte des Lymphknotenquotienten ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) mit dem Gesamtüberleben korrelierten.

3.4 Prognosefaktoren des kolorektalen Karzinoms

Zur Bestimmung von Prognosefaktoren für das kolorektale Karzinom wurde zunächst eine univariate Analyse durchgeführt. Anschließend erfolgte zur Überprüfung der Unabhängigkeit des Faktors in Bezug auf das Gesamtüberleben die Durchführung einer multivariaten Analyse.

Die univariate Analyse identifizierte folgende statistisch signifikante Faktoren für das Gesamtüberleben eines Patienten mit kolorektalem Karzinom (Tabelle 9):

Tabelle 9: Univariate Analyse für alle Patienten, ^r: Referenzkategorie

		Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall		p-Wert
			Untere Grenze	Obere Grenze	
Tumor-lokalisation	Rektum vs Kolon ^r	1,13	1,00	1,29	0,049
Tumor-perforation	Ja vs Nein ^r	2,18	1,50	3,18	<0,001
Präoperativer Ileus	Kein Ileus ^r	1			<0,001
	Subileus	2,03	1,60	2,57	
	Ileus	2,35	1,85	2,99	
Angioinvasion	Ja vs Nein ^r	3,87	3,23	4,64	<0,001
Lymphangiosis carcinomatosa	Ja vs Nein ^r	3,27	2,88	3,73	<0,001
pT-Status	1 ^r	1			<0,001
	2	2,8	1,24	3,51	
	3	7,44	4,65	11,89	
	4	16,15	10,03	26,02	
pN-Status	0 ^r	1			<0,001
	1	3,50	2,92	4,18	
	2	9,66	8,21	11,38	
pM-Status	pM0 ^r vs pM1	10,71	9,36	12,24	<0,001

UICC-Stadium	I ^r	1			<0,001
	II	2,71	1,88	3,91	
	III	8,01	5,71	11,24	
	IV	40,14	28,77	56,00	
Grading	1 ^r	1			<0,001
	2	1,77	1,11	2,84	
	3-4	3,90	2,43	6,25	
R-Status	0 ^r	1			<0,001
	1	6,52	4,94	8,60	
	2	15,67	13,53	18,16	
Lymphknoten-quotient (LNR)	pN0 ^r	1			<0,001
	0<LNR≤0,17	3,19	2,65	3,85	
	0,17<LNR≤0,41	7,03	5,84	8,37	
	0,41<LNR≤0,69	10,99	8,93	13,51	
	LNR>0,69	19,86	15,56	25,34	

Das Geschlecht (Männlich vs Weiblich; HR: 1,073 [95% KI: 0,95 - 1,22], p=0,275) war in dieser Analyse nicht statistisch signifikant.

Für die nachfolgende multivariate Analyse der Prognosefaktoren wurden alle Patienten ausgeschlossen, die einen Tumor im Stadium pT0 hatten. Grund hierfür war, dass in dieser Subpopulation von 58 Patienten innerhalb des beobachteten Zeitraums kein Todesfall aufgetreten ist und damit die Berechnung und Beurteilung der Hazard Ratio nicht möglich war. Die Variablen Lymphknotenquotient und pN-Status zeigten untereinander eine starke Korrelation, der Lymphknotenquotient stellt eine spezielle Klassifikation des pN-Status dar. Daher wurden die Analysen jeweils für die Variablen Lymphknotenquotient und pN-Status getrennt durchgeführt, um Fehler bei der Abschätzung eines Effekts auf das Gesamtüberleben der jeweiligen Variable zu vermeiden.

Die multivariate Analyse, die neben der pN-Kategorie auch alle univariat signifikanten prognostischen Faktoren enthielt, lieferte folgende Ergebnisse: Der Lymphknotenstatus pN ($p < 0,001$), der Unterschied der Tumorlokalisation zwischen Kolon- und Rektumkarzinom ($p < 0,001$), das Grading ($p < 0,001$), der pT-Status ($p < 0,001$), die Anwesenheit von Fernmetastasen ($p < 0,001$), der Residualtumorstatus ($p < 0,001$), das Jahr der Operation ($p < 0,001$) und das Alter des Patienten ($p < 0,001$) wurden als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert (Tabelle 10).

Betrachtete man anstelle der pN-Kategorie den Lymphknotenquotienten, so stellten dieser selbst ($p < 0,001$) und alle eben genannten Faktoren unabhängige Prognosefaktoren beim kolorektalen Karzinom dar (Tabelle 11).

**Tabelle 10: Multivariate Analyse für alle Patienten mit der Kovariaten pN;
^r: Referenzkategorie**

		Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall		p-Wert
			Untere Grenze	Obere Grenze	
Geschlecht	Männlich vs Weiblich ^r	1,00	0,88	1,15	0,950
Alter		1,01	1,00	1,02	<0,001
Tumor-lokalisierung	Rektum vs Kolon ^r	1,33	1,16	1,52	<0,001
Jahr der Operation	1982 - 1985 ^r	1			<0,001
	1986 - 1990	0,75	0,59	0,95	
	1991 - 1995	0,62	0,49	0,79	
	1996 - 2000	0,40	0,31	0,51	
	2001 - 2006	0,24	0,18	0,31	
Grading	1 ^r	1			<0,001
	2	1,85	1,14	3,00	
	3-4	2,51	1,53	4,11	
pT-Status	1 ^r	1			<0,001
	2	1,30	0,76	2,23	
	3	2,66	1,61	4,39	
	4	3,44	2,05	5,77	
pM-Status	pM0 ^r vs pM1	1,91	1,48	2,48	<0,001
R-Status	0 ^r	1			<0,001
	x	2,30	0,92	5,72	
	1	2,86	2,10	3,90	
	2	5,02	3,84	6,57	
Lymphknoten Gesamt		0,99	0,99	1,00	0,034
pN-Status	0 ^r	1			<0,001
	1	2,01	1,67	2,43	
	2	3,19	2,63	3,86	

Tabelle 11: Multivariate Analyse für alle Patienten mit der Kovariaten Lymphknotenquotient, †: Referenzkategorie

		Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall		p-Wert
			Untere Grenze	Obere Grenze	
Geschlecht	Männlich vs Weiblich†	1,01	0,88	1,15	0,914
Alter		1,01	1,00	1,02	<0,001
Tumor-Lokalisation	Rektum vs Kolon†	1,29	1,12	1,47	<0,001
Jahr der Operation	1981 - 1985†	1			<0,001
	1986 - 1990	0,73	0,57	0,93	
	1991 - 1995	0,62	0,49	0,79	
	1996 - 2000	0,39	0,30	0,49	
	2001 - 2006	0,23	0,18	0,31	
Grading	1†	1			<0,001
	2	1,73	1,07	2,81	
	3-4	2,29	1,40	3,75	
pT-Status	1†	1			<0,001
	2	1,42	0,79	2,54	
	3	2,90	1,68	5,00	
	4	3,82	2,18	6,68	
pM-Status	pM0† vs pM1	1,93	1,49	2,49	<0,001
R-Status	0†	1			<0,001
	x	2,10	0,84	5,24	
	1	2,72	1,99	3,72	
	2	4,71	3,59	6,17	
Lymphknoten Gesamt		1,00	0,99	1,00	0,240
Lymphknotenquotient (LNR)	pN0†	1			<0,001
	0<LNR≤0,17	1,92	1,58	2,34	
	0,17<LNR≤0,41	2,92	2,38	3,58	
	0,41<LNR≤0,69	3,62	2,86	4,57	
	LNR>0,69	4,31	3,28	5,66	

In beiden Fällen waren weder die Lymphangiosis carcinomatosa noch die Angioinvasion als unabhängige Faktoren statistisch signifikant.

Das Geschlecht und die Anzahl an resezierten Lymphknoten wurden lediglich als Justiervariablen verwendet.

Patienten, deren Lymphknotenquotient höher als 0,41 beziehungsweise 0,69 war, hatten ein ähnliches oder sogar höheres relatives Risiko (Referenzkategorie LNR=0) an ihrem Tumor zu versterben als Patienten mit pM1 Tumoren (Referenzkategorie pM0), pT4 Tumoren (Referenzkategorie pT1) oder R2-Status (Referenzkategorie R0).

In einem weiteren Schritt wurden alle Patienten mit 12 oder mehr resezierten Lymphknoten (2403 Patienten) und mit weniger als 12 resezierten Lymphknoten (514 Patienten) untersucht (Tabelle 12). In beiden Gruppen wurden in der multivariaten Analyse die drei Cut-off-Werte des Lymphknotenquotienten als unabhängige Prognosefaktoren bestätigt. Sie korrelierten in der Kaplan-Meier-Analyse signifikant mit dem Gesamtüberleben der Patienten ($p < 0,001$)

Tabelle 12: Multivariate Analyse für Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl an resezierten Lymphknoten, ^r: Referenzkategorie

		Gesamtlymphknoten-Anzahl <12		Gesamtlymphknoten-Anzahl ≥12	
		Hazard Ratio	p-Wert	Hazard Ratio	p-Wert
Geschlecht		-	n. s.	-	n. s.
Alter		-	n. s.	1,01	<0,001
Tumor-lokalisierung	Rektum vs Kolon ^r	-	n. s.	1,321	<0,001
Jahr der Operation	1982 - 1985 ^r	1,0	<0,001	1,0	<0,001
	1986 - 1990	1,24		0,63	
	1991 - 1995	1,07		0,54	
	1996 - 2000	0,46		0,37	
	2001 - 2006	0,27		0,22	
pT-Status	1 ^r	1,0	<0,001	1,0	<0,001
	2	1,04		3,12	
	3	1,74		6,74	
	4	3,20		8,4	
Lymphknoten-quotient	pN0 ^r	1,0	<0,001	1,0	<0,001
	0<LNR≤0,17	2,22		1,98	
	0,17<LNR≤0,41	2,04		3,16	
	0,41<LNR≤0,69	3,41		3,95	
	LNR>0,69	4,93		4,44	
Grading	1 ^r	1,0	0,038	1,0	<0,001
	2	2,14		1,65	
	3-4	3,13		2,14	
R-Status	0 ^r	1,0	<0,001	1,0	<0,001
	1	1,47		2,75	
	2	5,17		4,60	
pM-Status	pM0 ^r vs pM1	2,67	0,006	1,89	<0,001

Statistische Analysen der Gesamtanzahl an resezierten Lymphknoten bei rechtsseitigem und linksseitigem Kolonkarzinom ergaben, dass bei Patienten mit rechtsseitigem Kolonkarzinom statistisch signifikant mehr Lymphknoten reseziert wurden (median 20,0) als bei Patienten mit linksseitigem Kolonkarzinom (median 15,0) ($p < 0,001$). In beiden Untergruppen korrelierten die ermittelten Cut-off-Werte des Lymphknotenquotienten signifikant mit dem Gesamtüberleben der jeweiligen Patienten ($p < 0,001$).

3.5 Die prognostische Signifikanz von Lymphknotenquotienten und pN-Status im Vergleich

Um die prognostische Signifikanz des Lymphknotenquotienten mit der des pN-Status vergleichen zu können, wurden zum einen der AIC-Wert (Akaike Informationskriterium), zum anderen Vergleiche der Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Lymphknotenquotienten und dem pN-Status herangezogen. Der AIC-Wert gibt den Informationsgehalt eines statistischen Modells an. Je kleiner der Wert ist, umso besser wird durch die Einflussvariable die Zielgröße, das Überleben eines Patienten, erklärt.

Der AIC-Wert war in dem multivariaten Regressionsmodell mit der Kovariate Lymphknotenquotient kleiner als in dem mit der Kovariate pN-Status (AIC Lymphknotenquotient 12,204 vs. AIC pN-Status 12,303). Demnach hatte der Lymphknotenquotient einen höheren prognostischen Einfluss auf das Überleben eines Patienten mit kolorektalem Karzinom als die pN-Kategorie. Um nun aber zu beurteilen, ob die beobachtete Differenz zwischen den beiden AIC-Werten von 0,099 nur zufällig aufgetreten ist, wurde eine Bootstrap-Analyse mit 1000 Stichproben des originalen Datensatzes durchgeführt. Diese zeigte, dass mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von über 99% der Zufall ausgeschlossen werden kann.

Zum gleichen Ergebnis – der Lymphknotenquotient hatte einen höheren prognostischen Einfluss auf das Überleben eines Patienten mit kolorektalem Karzinom als die pN-Kategorie – kam eine Untersuchung der Überlebenskurven aller Patienten in Abhängigkeit vom Lymphknotenquotient zum einen und vom pN-Status zum anderen. Dazu wurde zunächst die zahlenmäßige Verteilung der Patienten auf beide Kategorien überprüft (Tabelle 13, Abbildung 10).

Tabelle 13: Verteilung der Patienten in die Kategorien Lymphknotenquotient und pN-Status

	Anzahl	0	0 - 0,17	0,18 - 0,41	0,42 - 0,69	≥ 0,70
pN1	651	-	532 (81,7%)	110 (16,9%)	6 (0,9%)	3 (0,5%)
pN2	677	-	47 (7,0%)	279 (41,2%)	229 (33,8%)	122 (18,0%)

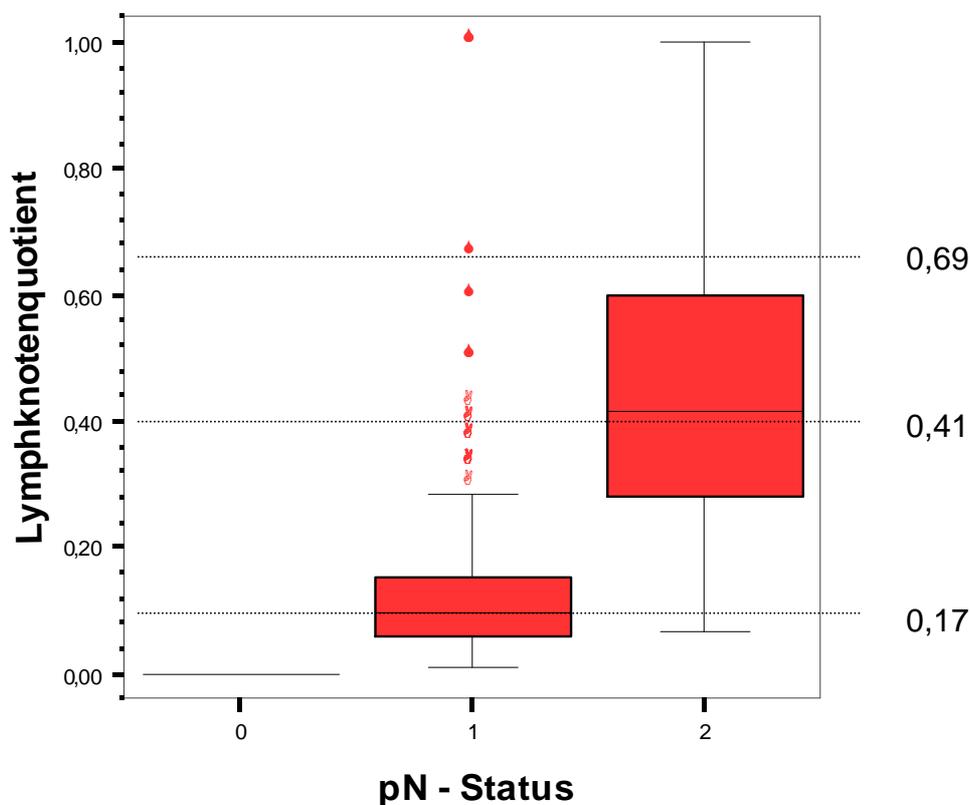


Abbildung 10: Boxplot Lymphknotenquotient und pN-Status

Anschließend wurde ein Vergleich der Überlebenskurven von Lymphknotenquotient und pN-Status bezogen auf vergleichbare Patientengruppen durchgeführt (Abbildungen 11 und 12).

81,7% der Patienten mit ein bis drei positiven Lymphknoten (pN1) lagen im Bereich des Lymphknotenquotienten von 0 - 0,17, nur 18,3% der Patienten lagen darüber (LNR >0.17) (siehe Tabelle 13). Dementsprechend war auch die Überlebenskurve von pN1-Patienten vergleichbar mit der von Patienten mit einem Lymphknotenquotienten im Bereich von 0 - 0,17 (Abbildungen 11 und 12); nur 18,3% der Patienten mit einem Lymphknotenquotienten von >0.17 hatten ein schlechteres Überleben als Patienten mit einem pN1-Status.

Die Patienten mit mehr als drei positiven Lymphknoten (pN2) dagegen verteilten sich relativ homogen auf alle Level des Lymphknotenquotienten (Tabelle 13). Betrachtete man nun die Überlebenskurven von pN2-Patienten und die nach dem Lymphknotenquotienten aufgeteilten Überlebenskurven, so wurde deutlich, dass die pN2-Gruppe ein schlechteres Gesamtüberleben hatte als Patienten mit einem Lymphknotenquotienten von 0,01 - 0,17 oder 0,18 - 0,41; die Prognose der Patienten mit einem pN2-Status war somit nicht einheitlich, sondern je nach Zuteilung zu einem Lymphknotenquotienten unterschiedlich. Damit war der Lymphknotenquotient ein besserer prädiktiver Wert bezüglich des Überlebens von Patienten mit mehr als drei positiven Lymphknoten als der pN-Status selbst.

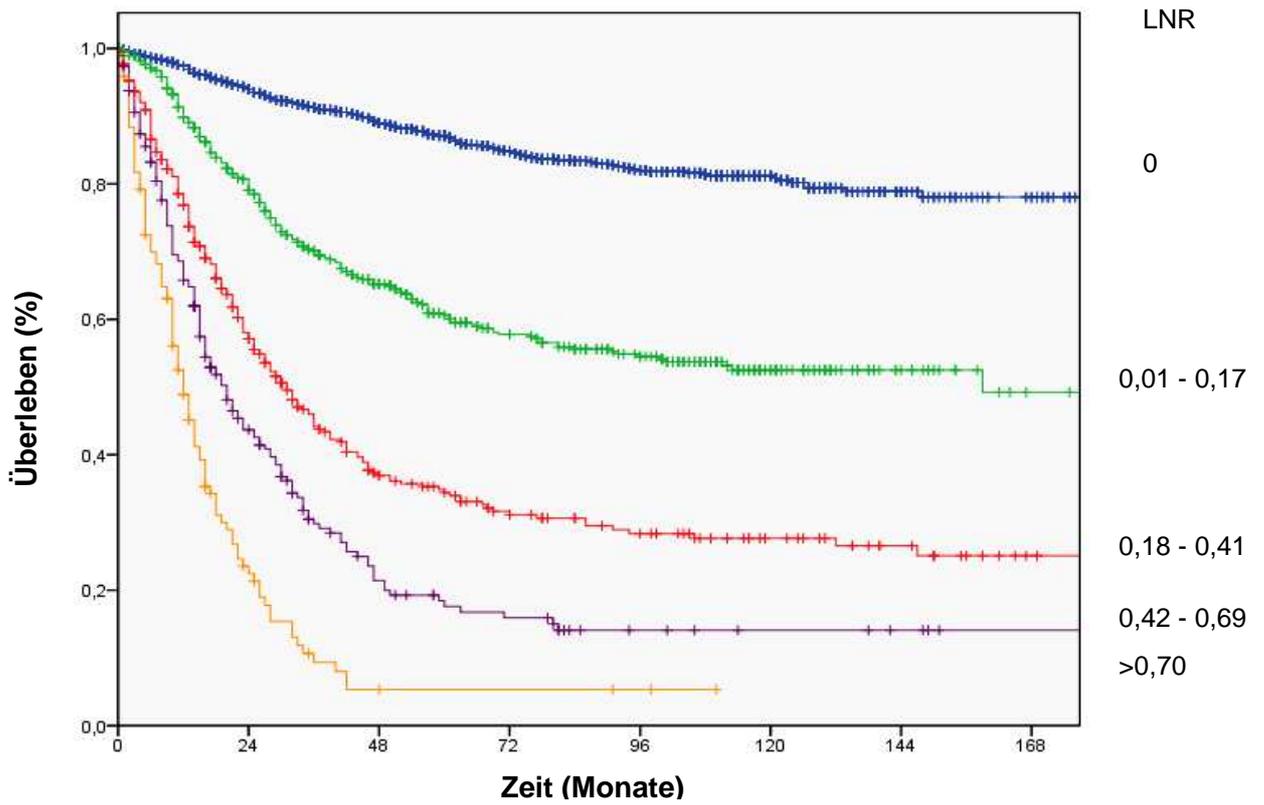


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Patienten in Korrelation zum Lymphknotenquotienten

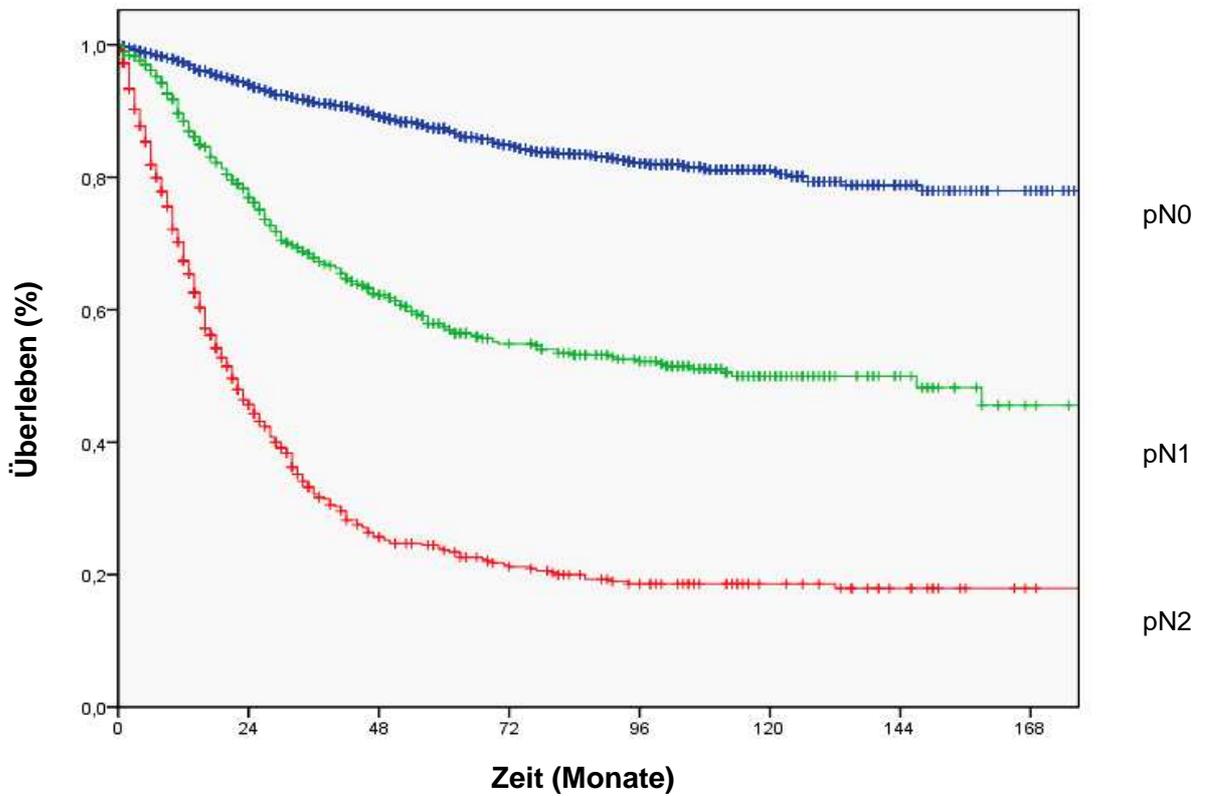


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Patienten in Korrelation zum pN-Status

3.6 Der Lymphknotenquotient und seine Bedeutung bei Kolon- und Rektumkarzinomen

Multivariate Analysen innerhalb der Untergruppen Kolon- und Rektumkarzinompatienten ergaben ähnliche Ergebnisse wie die Betrachtung der Gesamtpopulation. Somit hatten in allen durchgeführten Analysen alle statistisch berechneten Cut-off-Werte des Lymphknotenquotienten unabhängigen prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben der 3026 Patienten mit kolorektalem Karzinom am Klinikum Rechts der Isar. Die AIC-Analysen bestätigten ebenfalls die Überlegenheit des prognostischen Einflusses des Lymphknotenquotienten im Vergleich zu dem des pN-Status. Die Überlebenskurven getrennt für Kolon- und Rektumkarzinompatienten in Abhängigkeit vom Lymphknotenquotienten zeigt Abbildung 13.

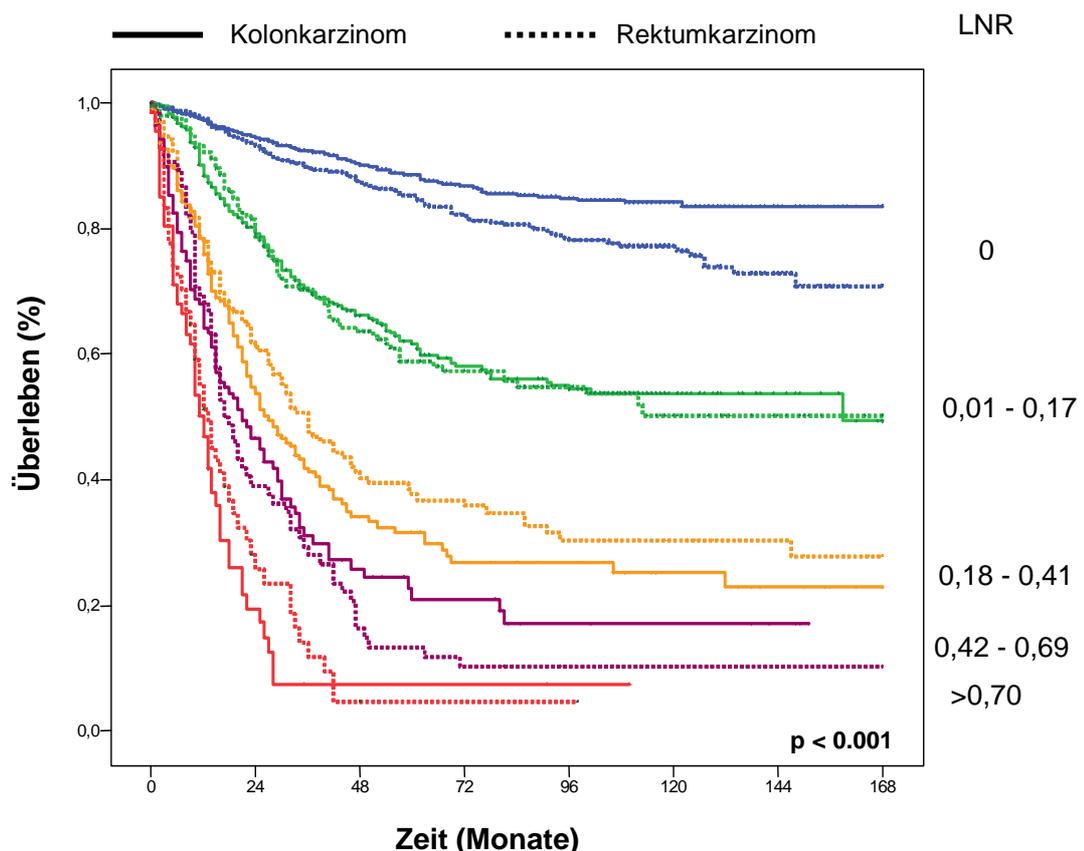


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Kolon- und Rektumkarzinompatienten in Korrelation zum Lymphknotenquotienten

4 Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte 3026 Patienten mit einem histologisch gesicherten kolorektalen Karzinom, die in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar in den Jahren 1982 bis 2006 operiert und dokumentiert wurden. Untersucht wurden Daten von Patienten mit Kolonkarzinom oder Rektumkarzinom in allen Tumorstadien, mit oder ohne Lymphknoten- beziehungsweise Fernmetastasen und mit oder ohne kurativer Resektion des Tumors. All diese Faktoren bilden im Rahmen der kolorektalen Tumorerkrankung wichtige etablierte Prognosefaktoren, die das Gesamtüberleben eines Patienten beeinflussen.

Zunächst wurde in den Untersuchungen das Gesamtkollektiv im Ganzen betrachtet. Anschließend erfolgten getrennte Analysen für die Subkollektive Kolonkarzinom und Rektumkarzinom. Bei Patienten mit Rektumkarzinom wurden zusätzlich noch vorbehandelte Patienten gesondert betrachtet.

Während sich bei der getrennten Untersuchung von Kolon- und Rektumkarzinomen der pN-Status sowie die Gesamtanzahl an tumorbefallenen Lymphknoten nicht unterschieden ($p=0,189$; $p=0,183$), wurden bei der Anzahl untersuchter Lymphknoten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Tumorlokalisationen gefunden ($p<0,001$). Die geringere Anzahl an untersuchten Lymphknoten bei Patienten mit Rektumkarzinom (16,6 vs 19,5) kann dadurch erklärt werden, dass etwa 45% der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom eine präoperative Radiochemotherapie bekamen. Mehrere Studien zeigten bereits, dass eine solche neoadjuvante Therapie zu einer signifikant geringeren Anzahl an Lymphknoten in dem zu untersuchenden Tumorsektat führt (Edler et al 2007, Marijnen et al 2001, Baxter et al 2005, Doll et al 2009). Mögliche Ursache dafür könnte die ionisierende Strahlung der Radiotherapie sein, die zu einer Lymphozytenverminderung in normalen Lymphknoten und damit zu einer Atrophie und Fibrose des Stromas führt. Daraus resultiert eine geringere Lymphknotengröße beziehungsweise die Lymphknoten schrumpfen, so dass sie nicht detektiert werden können (Fajardo 1994).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die identifizierten Lymphknotenquotienten auch bei Patienten mit Radiochemotherapie signifikant mit dem Überleben korrelierten und somit prognostische Bedeutung besaßen. Daher konnte im Hinblick auf die prognostische Bedeutung des Lymphknotenquotienten das gesamte Patientenkollektiv zusammen untersucht werden.

4.1 Anzahl an untersuchten Lymphknoten und Beurteilung des Lymphknotenstatus

Eine exakte Beurteilung des Lymphknotenstatus ist bei Patienten mit kolorektalem Karzinom von entscheidender Bedeutung, da das Vorhandensein von tumorinfiltrierten Lymphknoten die Prognose sowie die Entscheidung, ob ein Patient eine adjuvante Chemotherapie bekommen soll oder nicht, beeinflusst. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten ohne Lymphknotenmetastasen liegt bei etwa 60 - 70%; sie sinkt bei Patienten mit tumorinfiltrierten Lymphknoten auf etwa 30 - 40% ab. Die Entnahme einer zu geringen Anzahl an Lymphknoten kann dazu führen, dass tumorinfiltrierte Lymphknoten übersehen und zurückgelassen werden. Somit würde das Risiko des lokalen Tumorrezidivs ansteigen, was für den Patienten ein schlechteres Outcome zur Folge hätte. Die beiden Einflüsse des Lymphknotenstatus sowohl auf die Prognose als auch auf die adjuvante Therapieentscheidung unterstreichen die Wichtigkeit einer genauen Suche und Analyse der Lymphknoten im chirurgischen Resektat (Nelson et al 2001). Es ist daher Aufgabe des Operateurs, eine ausreichende Lymphadenektomie durchzuführen, und es ist Aufgabe des Pathologen, so viele Lymphknoten wie möglich zu identifizieren und zu analysieren.

Die Mindestanzahl an zu entfernenden Lymphknoten für ein exaktes Stagingergebnis bezüglich des pN-Status wurde von der International Union Against Cancer und vom American Joint Committee on Cancer (Sobin et al 2001, Wittekind et al 1997) auf 12 Lymphknoten festgelegt. Auch auf dem Weltkongress der Gastroenterologen in Sydney 1990 wurde bereits eine Anzahl von mindestens 12 Lymphknoten empfohlen (Fielding et al 1991). In

unserer Studie betrug die mediane Anzahl an Lymphknoten, die bei der Operation entfernt wurden, 16 für das Gesamtkollektiv, 17 für Patienten mit Kolonkarzinom und 15 für Patienten mit Rektumkarzinom. Sie lag damit deutlich über der geforderten Mindestanzahl von 12 und ist ein Zeichen für einen hohen Qualitätsstandard der Lymphadenektomie über die gesamten 25 Jahre Beobachtungszeit am Klinikum Rechts der Isar. Nur im Zeitraum zwischen 1982 und 1985 war die Anzahl signifikant geringer im Vergleich zu den folgenden 21 Jahren, sie war im Vergleich zu anderen Studien jedoch immer noch deutlich höher (Baxter et al 2005, Caplin et al 1998, Edler et al 2007). Insgesamt bekamen von den in die Studie eingeschlossenen 3026 Patienten 79% (2391 Patienten) eine adäquate Lymphadenektomie mit mindestens 12 resezierten Lymphknoten.

Bei der Durchsicht der Literatur gewinnt man den Eindruck, dass die vorgeschlagene Mindestanzahl von 12 Lymphknoten, die für eine adäquate Lymphadenektomie nötig sind, immer noch ignoriert wird. Viele Studien präsentieren eine mediane Lymphknotenanzahl von weniger als 12; insgesamt bekommen nur 37% aller Patienten mit Kolonkarzinom ein angemessenes Lymphknotenstaging (Baxter et al 2005). Es ist bekannt, dass bei älteren Patienten, Patienten mit linksseitigem Kolonkarzinom, Patienten mit einem gut oder mäßig differenzierten Karzinom oder Patienten mit einer Erkrankung im UICC-Stadium I eine geringere Anzahl an Lymphknoten gefunden wird (Baxter et al 2005). Außerdem gibt es weiterhin trotz den Empfehlungen der UICC und des AJCC große Diskussionen über die Mindestanzahl der zu entfernenden Lymphknoten. Die Studienresultate zeigen bei diesem Thema ein großes Ausmaß an Variabilität – die Anzahl schwankt je nach Studie zwischen 6 und 17 (Nelson et al 2001, Law et al 2003, Swanson et al 2003, Goldstein et al 1996, Joseph et al 2003). Zu den Faktoren, die die Anzahl an resezierten Lymphknoten beeinflussen können, zählen unter anderem die Gründlichkeit des Chirurgen und des Pathologen, die verwendeten pathologischen Untersuchungsmethoden, die Operationstechnik, die Größe der Klinik, bestimmte tumorassoziierte Faktoren (pT-Status, Größe der tumorinfiltrierten Lymphknoten, Tumorsektatlänge), die Anzahl an tatsächlich vorhandenen Lymphknoten – in hohem Alter und bei adipösen Patienten werden weniger

Lymphknoten gefunden – sowie die Tumorlokalisation – bei rechtsseitigen Kolonkarzinomen werden zum Teil signifikant mehr Lymphknoten gefunden (Baxter et al 2005, Caplin et al 1998, Chang et al 2007, Edler et al 2007, Johnson et al 2002, Prandi et al 2002, Sarli et al 2005). Werden trotz gründlicher Untersuchung nur wenige Lymphknoten detektiert, können weitere aufwendigere Methoden wie Fettclearance eingesetzt werden (Scott et al 1989).

Generell gilt in diesem Zusammenhang aber: Je mehr Lymphknoten untersucht werden, desto genauer und zuverlässiger ist das Staging im Hinblick auf den pN-Status und desto besser ist das Outcome (Chang et al 2007).

Sogar Patienten mit einem negativen Lymphknotenstatus haben ein geringeres Überleben, wenn ihnen nur wenige Lymphknoten entfernt werden. Manche Studien erklären dieses Phänomen mit dem sogenannten Understaging (Swanson et al 2003); Patienten, die in Wahrheit einen positiven Lymphknotenstatus haben, werden aufgrund einer inadäquaten Lymphadenektomie als lymphknotennegativ betrachtet. Solche Patienten werden dann fälschlicherweise in eine Kategorie mit einer besseren Prognose eingestuft, obwohl sie in Wahrheit ein schlechteres Überleben haben als wirklich lymphknotennegative Patienten. Ursächlich für das verschlechterte Outcome wird ein erhöhtes Rezidivrisiko bei einem eventuellen Übersehen von positiven Lymphknoten im Patienten angenommen. Eine andere Theorie ist das Belassen potentiell vorhandener Mikrometastasen. Auch wird diesen Patienten die bei positivem pN-Status in der Klinik routinemäßig eingesetzte adjuvante Chemotherapie, die dieses Rezidivrisiko senken soll, verwehrt. Deshalb fordern unter anderem Simunovic et al, dass lymphknotennegative Patienten, bei denen eine geringe Anzahl an Lymphknoten reseziert wurde, prophylaktisch eine adjuvante Chemotherapie bekommen sollen (Simunovic et al 2007). Dies wird auch in den Leitlinien der DGVS empfohlen, wonach bei ausgewählten Risikopatienten (pT4, Tumorperforation, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) im UICC-Stadium II ebenfalls eine adjuvante Therapie erwogen werden kann

(Schmiegel et al 2008). Andere Studien dagegen (Bui et al 2006, Wong et al 2007) führen das Phänomen nicht auf das Understaging zurück, sondern vielmehr auf immunologische, klinische/chirurgische oder patientenbedingte Faktoren, die bis jetzt noch nicht eindeutig geklärt sind. Dies ist Gegenstand aktueller Forschungen.

Umgekehrt verbessert sich dementsprechend das Überleben von Patienten mit kolorektalem Karzinom bei einer hohen Anzahl an resezierten Lymphknoten (Chang et al 2007, Swanson et al 2003, Prandi et al 2002, Law et al 2003, Mammen et al 2007, George et al 2006, Le Voyer et al 2003, Vather et al 2009). Die Studie von Law et al beispielsweise fand heraus, dass bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium II eine Entfernung von mehr als 6 Lymphknoten das 5-Jahres-Überleben von 62% auf 86% verbesserte ($p=0,03$). Auch die Rezidivrate war bei diesen Patienten niedriger (Law et al 2003). Swanson et al berichteten Ähnliches. Bei Patienten im Stadium T3N0M0 stieg die 5-Jahres-Überlebensrate von 64% auf 86% an, wenn anstatt 1 - 2 Lymphknoten mehr als 25 Lymphknoten untersucht wurden (Swanson et al 2003). Mammen et al analysierten 5823 Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium I - III aus dem Veterans Affairs Central Cancer Registry (VACCR). Für Patienten im Stadium II stieg das 5-Jahres-Überleben signifikant mit zunehmender Anzahl an resezierten Lymphknoten von 32% bei 0 - 5 LK, 43% bei 6 - 10 LK, 47% bei 11 - 16 LK auf 55% bei >16 LK an. In den Stadien I und III konnte dieser Effekt jedoch nicht nachgewiesen werden (Mammen et al 2007).

Die Anzahl an resezierten Lymphknoten ist aber nicht nur beim kolorektalen Karzinom mit dem Überleben assoziiert. Auch bei vielen anderen Tumorentitäten wie dem Magen-, dem Blasen-, dem Lungen-, dem Ösophagus-, dem Pankreas- und dem Mammakarzinom geht eine höhere Anzahl an entfernten Lymphknoten mit einem verbesserten Überleben einher (Riccardi et al 2007).

Auf der anderen Seite haben Patienten mit Lymphknotenmetastasen ein verbessertes Outcome, wenn viele Lymphknoten entfernt und untersucht

werden (Suzuki et al 2006, Spratt et al 2003, Kim et al 2006, Edler et al 2007, Vather et al 2009). Grund hierfür ist, dass eine gründlichere Untersuchung der Lymphknoten zu einer besseren Festlegung des Lymphknotenstatus führt. Trotz alledem zeigte diese Studie, dass die Anzahl an tumorinfiltrierten Lymphknoten nicht von der Anzahl an untersuchten Lymphknoten abhängt. Zu dem gleichen Ergebnis kamen die Studien von Wong et al und Prandi et al (Wong et al 2007, Prandi et al 2002). Eine mögliche Theorie, die erklären würde, warum Patienten mit einer hohen Anzahl an untersuchten Lymphknoten eine verbesserte Prognose haben, ist die Anwesenheit von Mikrometastasen oder isolierten Tumorzellen. Solche Tumorzellen werden in der routinemäßigen histopathologischen Untersuchung nicht erkannt, sie sind wohl aber prognostisch von Bedeutung (Rosenberg et al 2002).

Neben der Mindestanzahl an untersuchten Lymphknoten für ein exaktes Staging hat der Lymphknotenquotient, die Relation von tumorinfiltrierten zu resezierten Lymphknoten, als Prognosefaktor beim kolorektalen Karzinom eine immer wichtigere Bedeutung erhalten. Bei bestimmten Tumorentitäten wie dem Mamma- (Voordeckers et al 2004, Woodward et al 2006), Magen- (Rodriguez Santiago et al 2005, Nitti et al 2003, Bando et al 2002, Siewert et al 1998), Blasen- (Herr et al 2003) oder Pankreaskarzinom (Berger et al 2004) ist seine Rolle als prognostischer Faktor in diversen Studien bereits untersucht und belegt worden.

4.2 Der Lymphknotenquotient beim kolorektalen Karzinom

Unsere Studie zeigte, dass das Verhältnis von tumorinfiltrierten Lymphknoten zur Anzahl an resezierten Lymphknoten – auch definiert als Lymphknotenquotient – ein starker prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben von Patienten mit Kolonkarzinom oder Rektumkarzinom war. Optimale Cut-off-Werte für den Lymphknotenquotienten wurden statistisch bei 0,17, 0,41 und 0,69 ermittelt. Betrachtet man die zu Abbildung 9 zugehörigen 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Lymphknotenquotienten, so kann man leicht erkennen, wie stark das Gesamtüberleben mit jeder Kategorie abnimmt

($p < 0,001$). Die durchgeführten statistischen Analysen zeigen, dass der Lymphknotenquotient einen besseren oder mindestens vergleichbaren prognostischen Einfluss auf das Überleben hat wie die schon lang bekannten Prognosefaktoren pT-Status, pN-Status, pM-Status, UICC-Stadium, R-Status oder Tumorgading. Eine Einteilung der Patienten in Untergruppen abhängig von ihrem Lymphknotenquotienten war in dieser Studie somit exakter als die Einteilung in die pN-Kategorie. Die identifizierten Cut-off-Werte wurden zwar nicht an einem unabhängigen Patientengut getestet, jedoch an den in jüngster Zeit zwischen 2001 und 2006 operierten 832 Patienten. Diese Analyse bestätigte die klinische Relevanz der drei Cut-off-Werte. Zusätzlich wurden weitere statistische Analysen in den Untergruppen lymphknotenpositive Patienten, Kolonkarzinompatienten und Rektumkarzinompatienten durchgeführt. All diese Untersuchungen (Signifikanz jeweils $p < 0,001$) bestätigten den unabhängigen prognostischen Einfluss des berechneten Lymphknotenquotienten.

Bisher untersuchten fünf weitere große Studien und zahlreiche kleinere Studien den Einfluss des Lymphknotenquotienten auf das Überleben von Patienten mit kolorektalem Karzinom (Übersichtstabelle 14). Nur zwei dieser Studien benutzten statistische Methoden, um optimale Cut-off-Werte für den Lymphknotenquotienten in Bezug auf seine prognostische Relevanz zu ermitteln. Alle anderen Studien arbeiteten bei der Festlegung der Cut-off-Werte mit Quartilen oder individuell festgelegten Werten.

Die Studie von Berger et al aus dem Jahr 2005 war die erste, die von einer prognostischen Relevanz des Lymphknotenquotienten bei Patienten mit Kolonkarzinom berichtete. Die Cut-off-Werte des Lymphknotenquotienten für Patienten mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium II und III wurden gemäß Quartilen auf 0,05, 0,19 und 0,39 festgelegt (Berger et al 2005). Der Lymphknotenquotient war hierbei jedoch nur für Patienten, bei denen mindestens 10 Lymphknoten untersucht wurden, ein prognostisch relevanter Faktor im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate für alle Patienten mit einem Lymphknotenquotienten $LNR < 0,05$ betrug 79%; sie fiel bei einem

Lymphknotenquotienten $LNR > 0,39$ auf 52% ab. Ebenso verhielt sich die 5-Jahres-Überlebensrate für das krankheitsfreie Überleben bei den entsprechenden Cut-off-Werten des Lymphknotenquotienten (77% vs 50%). Wichtig zu beachten ist hierbei, dass die Cut-off-Werte in der Studie von Berger et al nicht statistisch festgelegt wurden und dass bei den Patienten nur eine mediane Lymphknotenanzahl von 11 untersucht wurde. Die durchgeführten statistischen Analysen unserer Studie dagegen zeigten, dass die identifizierten Cut-off-Werte des Lymphknotenquotienten von prognostischer Relevanz unabhängig von der Anzahl entnommener Lymphknoten waren. Trotzdem stellt die Gesamtanzahl entnommener Lymphknoten einen wichtigen klinischen Parameter dar.

Edler et al zeigten anhand von Daten von 1025 Patienten, dass sowohl bei Kolonkarzinomen als auch bei Rektumkarzinomen im UICC-Stadium III der Lymphknotenquotient einen prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben ausübte (Edler et al 2007). Die optimalen Cut-off-Werte des Lymphknotenquotienten betragen hierbei 0,2, 0,49 und 0,69 bei einer ebenfalls sehr geringen medianen Anzahl an untersuchten Lymphknoten von 5. Je größer der Lymphknotenquotient war, desto geringer war das Überleben des Tumorpatienten. Die entsprechenden 5-Jahres-Überlebensraten in der Studie betragen 77% ($LNR < 0,2$), 56% ($LNR 0,2 - 0,49$), 51% ($LNR 0,5 - 0,69$) und 44% ($LNR > 0,7$).

Dass mit steigendem Lymphknotenquotienten die 5-Jahres-Mortalitätsrate bei Patienten mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium III signifikant anstieg, zeigte zudem die Studie von Vather et al (Vather et al 2009). Die Cut-off-Werte wurden hierbei bei 0,1 und dann in 0,1er-Schritten bis 0,9 gewählt. Die 5-Jahres-Mortalitätsrate verdoppelte sich von etwa 40 - 45% innerhalb der niedrigsten Lymphknotenquotientengruppe $LNR < 0,1$ auf 80 - 90% innerhalb der Gruppe mit einem Lymphknotenquotienten von $LNR > 0,9$. Der Lymphknotenquotient hatte zudem eine größere prognostische Relevanz als die absolute Anzahl positiver Lymphknoten.

Das zahlenmäßig größte Patientenkollektiv untersuchten De Ridder et al und Wang et al in ihren jeweiligen Studien.

De Ridder et al legten den optimalen Cut-off-Wert des Lymphknotenquotienten – dieser wurde an mehr als 26 000 Patienten statistisch ermittelt – mit dem größten prognostischen Einfluss bezüglich des Gesamtüberlebens auf 0,4 fest (De Ridder et al 2006). Untersucht wurden ausschließlich lymphknotenpositive Patienten mit kolorektalem Karzinom aus dem SEER-Register. Auch in dieser Studie war die mediane Anzahl an untersuchten Lymphknoten mit 10 gering, ein prognostischer Einfluss des Lymphknotenquotienten konnte aber nachgewiesen werden. Die Patientengruppen mit einem Lymphknotenquotienten von $\leq 0,4$ und $> 0,4$ hatten ein 5-Jahres-krankheitsfreies-Überleben von 56% und 25%. Im Vergleich dazu erreichten pN1 Patienten und pN2 Patienten ein 5-Jahres-krankheitsfreies-Überleben von 54% und 28%. Folglich war die prognostische Abtrennung beim Überleben unter Berücksichtigung des Lymphknotenquotienten 5% besser als der prognostische Einfluss unter Berücksichtigung der pN-Kategorie.

Die gleichen SEER-Daten verwendeten Wang et al in einer Studie von 2008 über die prognostische Bedeutung des Lymphknotenquotienten bei Kolonkarzinompatienten im UICC-Stadium III (Wang et al 2008). Gemäß den Ergebnissen aller vorangegangenen Studien wurde auch hier gezeigt, dass der Lymphknotenquotient als ein unabhängiger Prognosefaktor in Bezug auf das Gesamtüberleben angesehen werden kann. Die Cut-off-Werte, die nicht statistisch ermittelt wurden, lagen bei 1/14, 0,25 und 0,5. In einer neuen Analyse dieser Daten zeigten Wang et al, dass beim Kolonkarzinom im UICC-Stadium III Patienten, die 12 oder mehr Lymphknoten reseziert bekamen, interessanterweise eine schlechtere Prognose hatten als Patienten mit weniger als 12 resezierten Lymphknoten bei gleichzeitig bestehendem Lymphknotenquotienten von $\text{LNR} \geq 0,25$ (Wang et al 2009). Lediglich Patienten mit einem kleinen Lymphknotenquotienten von $\text{LNR} < 0,25$ profitierten von einer großen Anzahl entnommener Lymphknoten.

Aufgrund der Tatsache, dass unsere statistisch identifizierten Cut-off-Werte der relevanten Lymphknotenquotienten im Bereich derer von Berger et al, Edler et al, De Ridder et al und Wang et al lagen, sollte möglichst eine prospektive Validierung erfolgen.

Kleinere Studien befassten sich ebenfalls mit dem Thema Lymphknotenquotient im Rahmen der kolorektalen Tumorerkrankung. Lee et al untersuchten 201 Patienten mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium III. Die prognostisch relevanten Cut-off-Werte lagen bei 0,11 und 0,24, die entsprechenden 5-Jahres-Überlebensraten betragen 83,6% (LNR<0,11), 61,1% (LNR 0,12 - 0,24) und 20% (LNR>0,24) (Lee et al 2007). Bei Schumacher et al lag der Cut-off-Wert bei 232 Patienten mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium I - III bei 0,08. Auch diese Studien wiesen damit einen prognostisch relevanten Einfluss des Lymphknotenquotienten bezüglich des Überlebens beim Kolonkarzinom nach (Schumacher et al 2007). Ähnliche Ergebnisse lieferten die Studien von Derwinger et al (Derwinger et al 2008), Park et al (Park et al 2009), Vaccaro et al (Vaccaro et al 2009) und Moug et al (Moug et al 2009).

Aktuell erschien eine Studie von Peschard et al, die den prognostischen Einfluss des Lymphknotenquotienten allein bei Patienten mit Rektumkarzinomen untersuchte (Peschard et al 2008). Die mit Hilfe statistischer Methoden berechneten Cut-off-Werte des Lymphknotenquotienten lagen bei 0,07 und 0,2. Dieser war sowohl bei Patienten, bei denen mehr als 12 Lymphknoten entnommen wurden, als auch bei solchen mit weniger als 12 Lymphknoten ein unabhängiger prognostischer Faktor im Hinblick auf Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben.

Tabelle 14: Studienübersicht (Lymphknotenquotient beim kolorektalen Karzinom)

	Patienten	Anzahl an Patienten	LK_{Median}	LNR	statistische Ermittlung des LNR
Berger et al (2005)	Kolonkarzinom UICC II und III	3557	11	0,05 0,19 0,39	Nein
De Ridder et al (2006)	Kolonkarzinom UICC III	26 181	10	0,40	Ja
Edler et al (2007)	Kolonkarzinom Rektumkarzinom UICC III	1025	5	0,20 0,49 0,69	Nein
Lee et al (2007)	Kolonkarzinom UICC III	201	17	0,11 0,24	Nein
Schuhmacher et al (2007)	Kolonkarzinom UICC I - III	232	-	0,08	Nein
Wang et al (2008)	Kolonkarzinom UICC III	24 477	-	1/14 0,25 0,50	Nein
Derwinger et al (2008)	Kolonkarzinom UICC III	265	11	0,125 0,266 0,450	Nein
Peschaud et al (2008)	Rektumkarzinom UICC I - III	307	-	0,07 0,2	Ja
Vaccaro et al (2009)	Kolonkarzinom UICC III	362	-	0,06 0,12 0,25	Nein
Park et al (2009)	Kolonkarzinom UICC III	318	-	0,06 0,23	Nein
Vather et al (2009)	Kolonkarzinom UICC III	2364	11	0,1 - 0,9 fortlaufend	Nein
Moug et al (2009)	Kolonkarzinom Rektumkarzinom UICC I - IV	295	-	0,05 0,19 0,39	Nein
Eigene Daten	Kolonkarzinom Rektumkarzinom UICC I - IV	3026	16	0,17 0,41 0,69	Ja

Im Gegensatz zu vielen dieser Studien, die nur Patienten mit Kolonkarzinom für ihre Untersuchung verwendeten, wurden in der vorliegenden Studie zusätzliche Analysen mit folgenden Untergruppen durchgeführt: Kolonkarzinompatienten, Rektumkarzinompatienten, Patienten mit rechtsseitigem Kolonkarzinom und Patienten mit linksseitigem Kolonkarzinom. Alle Analysen bestätigten den hohen prognostischen Einfluss der identifizierten Cut-off-Werte des Lymphknotenquotienten. Des Weiteren bestätigten die vorliegenden Daten diejenigen von Bilimoria et al (Bilimoria et al 2008), nach denen signifikant mehr Lymphknoten gefunden und entnommen werden konnten bei Patienten mit Rechtshemikolektomien im Vergleich zu Patienten mit Linkshemikolektomien.

Der Lymphknotenquotient beinhaltet definitionsgemäß die Anzahl an tumorinfiltrierten Lymphknoten sowie die Gesamtanzahl an untersuchten Lymphknoten. Beide Faktoren stellen bereits wichtige Prognosefaktoren beim kolorektalen Karzinom dar (Le Voyer et al 2003). Mit einer zunehmenden Anzahl an tumorbefallenen Lymphknoten und einer unverändert bleibenden Anzahl an untersuchten Lymphknoten wird der Lymphknotenquotient anwachsen. Ein ansteigender Lymphknotenquotient korreliert mit einem sinkenden Gesamtüberleben. Außerdem hilft der Lymphknotenquotient bei einer genaueren Differenzierung der pN-Kategorie. Dies wird an folgendem Beispiel deutlich: Ein Patient A mit 2 befallenen von 2 entnommenen Lymphknoten hat den gleichen pN-Status wie ein Patient B mit 2 befallenen von 40 entnommenen Lymphknoten und hätte demnach bei ansonsten identischen Parametern die gleiche Prognose. Prinzipiell ist bei Patient A das Gesamtüberleben jedoch deutlich schlechter als bei Patient B. Der Unterschied in der Gesamtüberlebensprognose beider Patienten kann mit Hilfe des Lymphknotenquotienten (Fall A: LNR=1; Fall B: LNR=0,05) verdeutlicht werden (Wang et al 2008). Auch in unserer Studie lagen 81,7% der Patienten mit einem pN1-Status im Bereich eines Lymphknotenquotienten von 0 - 0,17, die restlichen 18,3% der Patienten lagen darüber (LNR>0,17). Dementsprechend war auch die Überlebenskurve von pN1-Patienten vergleichbar mit der von Patienten mit einem Lymphknotenquotienten von 0 - 0,17. Die Patienten mit einem pN2-Status dagegen verteilten sich relativ

homogen auf alle Level des Lymphknotenquotienten, so dass hier die Überlebenskurve aufgeteilt nach dem Lymphknotenquotienten besser die Prognose vorhersagten als diejenigen aufgeteilt nach dem pN-Status. Damit war der Lymphknotenquotient zumindest bei pN2-Patienten ein besserer prädiktiver Wert als der pN-Status selbst (siehe Tabelle 13; Abbildungen 11 und 12)

Trotz all dieser in Studien gewonnenen Erkenntnisse über den Lymphknotenquotienten beim kolorektalen Karzinom – er zeigte durchweg eine starke prognostische Signifikanz hinsichtlich des Überlebens – wird dieser zurzeit noch nicht routinemäßig im klinischen Alltag verwendet. Auch gibt es noch keine konkreten, allgemein gültigen Cut-off-Werte für den Lymphknotenquotienten, die eine generelle Risikostratifizierung der Patienten erlauben würden. Dies zu erreichen sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Die UICC sollte den Lymphknotenquotienten als wichtigen Prognosefaktor anerkennen, zumal dieser einen höheren Wert zu haben scheint als die pN-Kategorie.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie an 3026 Patienten mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom, die in der Zeit von 1982 bis Mai 2006 in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar in München operiert und dokumentiert wurden, wurde die prognostische Bedeutung des Lymphknotenquotienten evaluiert. Der Lymphknotenquotient ist definiert als das Verhältnis der Anzahl an tumorinfiltrierten zur Anzahl an insgesamt resezierten Lymphknoten.

Bei 1763 Kolonkarzinomen (58,3%) und 1263 Rektumkarzinomen (41,7%) befanden sich 57 Patienten im UICC-Stadium 0 (1,9%), 665 im UICC-Stadium I (22,0%), 820 im UICC-Stadium II (27,1%), 777 im UICC-Stadium III (25,7%) und 703 im UICC Stadium-IV (23,2%). 4 Patienten (0,1%) konnten aufgrund fehlender Angaben keinem Tumorstadium zugeordnet werden. 79% aller Patienten bekamen nach Richtlinien des American Joint Committee on Cancer und der International Union Against Cancer eine adäquate Lymphadenektomie. Nur 17% der Patienten hatten weniger als 12 Lymphknoten untersucht. In der Nachbeobachtungszeit von median 77 Monaten starben 979 Patienten (32,4%) an ihrem Tumor. Die 5-Jahres - Gesamtüberlebensrate für alle Patienten betrug 65,7%.

Bezüglich des Lymphknotenquotienten lieferte diese Studie zusammenfassend die folgenden Ergebnisse: Die mit Hilfe des CART-Modells errechneten Cut-off-Werte des Lymphknotenquotienten mit der höchsten prognostischen Diskrimination lagen bei 0,17, 0,41 und 0,69 und hatten signifikanten Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium I - IV. Das Gesamtüberleben der Patienten nahm signifikant mit steigendem Lymphknotenquotienten ab. Sein prognostischer Einfluss war im Vergleich zur pN-Kategorie stärker. Die prognostische Bedeutung der identifizierten Cut-off-Werte galt für das gesamte Patientenkollektiv sowie getrennt für Patienten mit Kolon- oder Rektumkarzinom. Der Lymphknotenquotient stellt einen sehr sensitiven Parameter bei der Beurteilung der Qualität der durchgeführten

Lymphadenektomie sowie bei der Einteilung der Patienten gemäß ihrer Prognose in die jeweiligen Risikogruppen dar. Er sollte deshalb routinemäßig zusätzlich zu den gebräuchlichen Stagingparametern wie das TNM-Stadium in der Dokumentation von Patienten mit kolorektalem Karzinom erscheinen.

In der univariaten Analyse zeigte sich eine signifikante prognostische Bedeutung bei der Tumorlokalisation (Rektum vs Kolon), dem Tumorgrading, dem pT-Status, dem pN-Status, dem pM-Status, dem UICC-Tumorstadium, dem Residualtumorstatus, der Lymphangiosis carcinomatosa, der Angioinvasion, der Tumorperforation sowie dem präoperativen Stand bezüglich eines Ileus.

In den multivariaten Analysen, die getrennt mit den Kovariaten pN-Status beziehungsweise Lymphknotenquotient durchgeführt wurden, erwiesen sich folgende Parameter als unabhängige Prognosefaktoren: pN-Status, Lymphknotenquotient (Cut-off-Werte bei 0,17, 0,41 und 0,69), Tumorlokalisation (Rektum vs Kolon), Tumorgrading, pT-Status, pM-Status, Residualtumorstatus und Patientenalter. Die Gesamtanzahl an entfernten Lymphknoten war lediglich bei Analysen mit der Kovariate pN-Status von prognostischer Bedeutung. Die Lymphangiosis carcinomatosa und die Angioinvasion dagegen zeigten bei beiden Kovariaten keinen unabhängigen prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Die Validierung der von uns ermittelten Cut-off-Werte des Lymphknotenquotienten sollte an einem großen unabhängigen Kollektiv erfolgen. Der Lymphknotenquotient sollte in der Routine im histopathologischen Befund angegeben werden. Er erlaubt eine sehr feine Stratifizierung der Patienten in unterschiedliche Prognosegruppen und kann in der Zukunft bei der Anwendung individualisierter Therapiekonzepte Anwendung finden.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Abbildung 1: Krebs in Deutschland; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Robert-Koch-Institut, 2008. www.rki.de, 16.05.2009
- (2) Abbildung 2: http://www.sub.uni-hamburg.de/opus/volltexte/1999/161/html/Abb%201_1.gif, 15.01.2010
- (3) Abbildung 3: www.darmkrebsvorsorge-hamburg.de/bilder/dickdarm.jpg, 16.05.2009
- (4) Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 775 - 784
- (5) Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: A population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 426 - 431
- (6) Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurum J, Virnig BA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 219 - 225
- (7) Bembenek A, Rosenberg R, Wagler E, Gretsche S, Sandler A, Siewert JR, Nährig J, Witzigmann H, Hauss J, Knorr C, Dimmler A, Gröne J, Buhr HJ, Haier J, Herbst H, Tepel J, Siphos B, Kleespies A, Koenigsrainer A, Stoecklein NH, Horstmann O, Grützmann R, Imdahl A, Svoboda D, Wittekind C, Wernecke KD, Schlag PM. Sentinel lymph node biopsy in colon cancer: a prospective german multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 245: 858 - 863

- (8) Benson AB, Schrag D, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408 - 3419
- (9) Berger AC, Sigurdson ER, Le Voyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8706 - 8712
- (10) Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffmann JP. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2004; 70: 235 - 240
- (11) Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, Bentrem DJ, Freel AC, Sigurdson ER, Talamonti MS, Ko CY. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 154 - 161
- (12) Boller AM, Nelson H. Colon and rectal cancer: Laparoscopic or open? *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6894s - 6896s
- (13) Breiman L, Friedman J, Olshen RA, Stone CJ. Classification and regression trees. New York: Chapman and Hall, 1984
- (14) Bui L, Rempel E, Reeson D, Simunovic M. Lymph node counts, rates of positive lymph nodes, and patient survival for colon cancer surgery in Ontario, Canada: a population-based study. *J Surg Oncol* 2006. 93: 439 - 445
- (15) Calvert PM, Frucht H. The genetics of colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2002; 137: 603 - 612

- (16) Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998; 83: 666 - 672
- (17) Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 433 - 441
- (18) Colon and rectum. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer; 2002: 113 - 124
- (19) Colorectal Cancer. In: Steward BW, Kleihues P, eds. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press, 2003: 198 - 202
- (20) Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 295 - 308
- (21) Compton C, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond MEH, Henson DE, Hutter RVP, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M, Willett C. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979 - 994
- (22) Compton C, Fenoglio – Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference. *Cancer* 2000; 88: 1739 - 1757
- (23) De Ridder M, Vinh-Hung V, Van Nieuwenhove Y, Hoorens A, Sermeus A, Storme G. Prognostic value of the lymph node ratio in node positive colon cancer. *Gut* 2006; 55: 1681

- (24) Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B. A study of lymph node ratio as a prognostic marker in colon cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 771 - 775
- (25) Doll D, Gertler R, Maak M, Friederichs J, Becker K, Geinitz H, Kriner M, Nekarda H, Siewert JR, Rosenberg R. Reduced lymph node yield in rectal carcinoma specimen after neoadjuvant radiochemotherapy has no prognostic relevance. *World J Surg* 2009; 33: 340 - 347
- (26) Edler D, Öhrling K, Hallström M, Karlberg M, Ragnhammar P. The number of analyzed lymph nodes – a prognostic factor in colorectal cancer. *Acta Oncol* 2007; 46: 975 - 981
- (27) Engstrom PF, Benson AB, Chen YJ, Choti MA, Dilawari RA, Enke CA, Fakih MG, Fuchs C, Kiel K, Knol JA, Leong LA, Ludwig KA, Martin EW Jr, Rao S, Saif MW, Saltz L, Skibber JM, Venook AP, Yeatman TJ. Colon cancer clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3: 468 - 491
- (28) Fajardo LF. Effects of ionizing radiation on lymph nodes. A review. *Front Radiat Ther Oncol* 1994; 28: 37 - 45
- (29) Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR, Newland RC. Clinicopathologic staging for colorectal cancer: an international documentation system (IDS) and an international comprehensive anatomical terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 325 - 344
- (30) George S, Primrose J, Talbot R, Smith J, Mullee M, Bailey D, du Boulay C, Jordan H. Will Rogers revisited: prospective observational study of survival of 3592 patients with colorectal cancer according to number of nodes examined by pathologists. *Br J Cancer* 2006; 95: 841 - 847

- (31) Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 209 - 216
- (32) Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol* 2003; 169: 943 - 945
- (33) Hohenberger W, Reingruber B, Merkel S. Surgery for colon cancer. *Scand J Surg* 2003; 92: 45 - 52
- (34) Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3570 - 3575
- (35) Johnson PM, Malatjalian D, Porter GA. Adequacy of nodal harvest in colorectal cancer: a consecutive cohort study. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 883 - 890
- (36) Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Wang H, Mayer RJ, MacDonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 213 - 218
- (37) Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJT, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JHJM, Leer JWH, van de Velde CJH. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638 - 646
- (38) Kehoe J, Khatri VP. Staging and prognosis of colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 129 - 146

- (39) Kim J, Huynh R, Abraham I, Kim E, Kumar RR. Number of lymph nodes examined and its impact on colorectal cancer staging. *Am Surg* 2006; 72: 902 - 905
- (40) Kondo Y, Issa JPJ. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Cancer Met Rev* 2004; 23: 29 - 39
- (41) Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Saarbrücken, 2006. www.rki.de, 21.04.2008
- (42) Krebs in Deutschland 2003 - 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2008. www.rki.de, 16.05.2009
- (43) Law CHL, Wright FC, Rapanos T, Alzahrani M, Hanna SS, Khalifa M, Smith AJ. Impact of lymph node retrieval and pathological ultra-staging on the prognosis of stage II colon cancer. *J Surg Oncol* 2003; 84: 120 - 126
- (44) Lee HY, Choi HJ, Park KJ, Shin JS, Kwon HC, Roh MS, Kim C. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1712 - 1717
- (45) Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2912 - 2919
- (46) Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919 - 932
- (47) Lynch JP, Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002; 16: 775 - 810

- (48) Mammen JMV, James LE, Molloy M, Williams A, Wray CJ, Sussman JJ. The relationship of lymph node dissection and colon cancer survival in the Veterans Affairs Central Cancer Registry. *Am J Surg* 2007; 194: 349 - 354
- (49) Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E, Hermans J, van de Velde CJ, Leer JW, van Krieken JH. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1976 - 1984
- (50) Miller EA, Woosley J, Martin CF, Sandler RS. Hospital-to-hospital variation in lymph node detection after colorectal resection. *Cancer* 2004; 101: 1065 - 1071
- (51) Moug SJ, Saldanha JD, McGregor JR, Balsitis M, Diament RH. Positive lymph node retrieval ratio optimises patient staging in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 1530 - 1533
- (52) Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583 - 596
- (53) Nitti D, Marchet A, Olivieri M, Ambrosi A, Mencarelli R, Belluco C, Lise M. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1077 - 1085
- (54) Park IJ, Choi GS, Jun SH. Nodal stage of stage III colon cancer: the impact of metastatic lymph node ratio. *J Surg Oncol* 2009; 100: 240 - 243
- (55) Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74 - 108

- (56) Peschaud F, Benoist S, Julie C, Beauche A, Penna C, Rougier P, Nordlinger B. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg* 2008; 248: 1067 - 1073
- (57) Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, Ballarion E, Becchi G, Bonilauri S, Carobbi A, Cavaliere P, Garcea D, Giuliani L, Morziani E, Mosca F, Mussa A, Pasqualini M, Poddie D, Tonetti F, Zardo L, Rosso R. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy. *Ann Surg* 2002; 235: 458 - 463
- (58) Riccardi R, Baxter NN. Association versus causation versus quality improvement: setting benchmarks for lymph node evaluation in colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 414 - 415
- (59) Rodriguez Santiago JM, Munoz E, Marti M, Quintana S, Veloso E, Marco C. Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 59 - 66
- (60) Rosenberg R, Nekarda H, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Höfler H, Molls M, Siewert JR. Histopathological response after neoadjuvant radiochemotherapy in rectal carcinoma is associated with improved overall survival. *J Surg Oncol* 2008; 97: 8 - 13
- (61) Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, Grebner A, Ulm K, Höfler H, Nekarda H, Siewert JR. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg* 2008; 248: 968 - 978

- (62) Rosenberg R, Hoos A, Mueller J, Baier P, Stricker D, Werner M, Nekarda H, Siewert JR. Prognostic significance of cytokeratin-20 reverse transcriptase polymerase chain reaction in lymph nodes of node-negative colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1049 - 1055
- (63) Sarli L, Bader G, Iusco D, Salvemini C, Di Mauro D, Mazzeo A, Regina G, Roncoroni L. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 272 – 279
- (64) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731 - 1740
- (65) Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rödel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I, Pox C. S3 – Leitlinie Kolorektales Karzinom – Aktualisierung 2008. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 799 - 840
- (66) Schuhmacher P, Dineen S, Barnett Jr C, Fleming J, Anthony T. The metastatic lymph node ratio predicts survival in colon cancer. *Am J Surg* 2007; 194: 827 - 831
- (67) Scott KW, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989; 76: 1165 - 1167
- (68) Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228: 449 - 460
- (69) Simunovic M, Baxter NN. Lymph node counts in colon cancer surgery. Lesson for users of quality indicators. *JAMA* 2007; 298: 2194 - 2195

- (70) Sinicrope FA, ill S. Role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. *Cancer Met Rev* 2004; 23: 63 - 75
- (71) Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th edition. West Sussex, Wiley-Blackwell; 2009: 100 - 105
- (72) Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 6th edition. Berlin Heidelberg New York, Wiley-Liss, Inc.; 2002
- (73) Sobin LH, Greene FL. TNM classification: Clarification of number of regional lymph nodes for pN0. *Cancer* 2001; 92: 452
- (74) Spratt JS. Prognosis with colon cancer improves with wide resection of the mesentery to include many lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 711
- (75) Suzuki O, Sekishita Y, Shiono T, Ono K, Fujimori M, Kondo S. Number of lymph node metastases is better predictor of prognosis than level of lymph node metastases in patients with node-positive colon cancer. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 732 - 736
- (76) Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 65 - 71
- (77) Vaccaro CA, Im V, Rossi GL, Quintana GO, Benati ML, Perez de Arenaza D, Bonadeo FA. Lymph node ratio as prognosis factor for colon cancer treated by colorectal surgeons. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1244 - 1250
- (78) Vather R, Sasmour T, Kahokehr A, Connolly AB, Hil AG. Lymph node evaluation and long term survival in stage II and stage III colon cancer: a national study. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 585 - 593

- (79) Voordeckers M, Vinh-Hung V, Van de Steene J, Lamote J, Storme G. The lymph node ratio as prognostic factor in node-positive breast cancer. *Radiother Oncol* 2004; 70: 225 - 230
- (80) Wang J, Kulaylat M, Rockette H, Hassett J, Rajput A, Dunn KB, Dayton M. Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer? *Ann Surg* 2009; 249: 559 - 563
- (81) Wang J, Hassett JM, Dayton MT, Kulaylat MN. Lymph node ratio: Role in the staging of node-positive colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1600 - 1608
- (82) Wittekind CH WG, editors. Colon and rectum. In: *TNM-Classification of malignant tumors*. New York, NY: Springer, 1997; 64 - 67
- (83) Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005; 365: 153 - 165
- (84) Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, Morris AM, Baser O, Birkmeyer JD. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* 2007; 298: 2149 - 2154
- (85) Wood M. Statistical inference using bootstrap confidence intervals. *Significance* 2004; 1: 180 - 182
- (86) Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT, Cheng YC, Royce M, Tai P, Vlastos G, Wallace AM, Hortobagyi GN, Nieto Y. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2910 - 2916

7 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

7.1 Abbildungen

Abbildung 1: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2004; Neuerkrankungsrate pro 100 000 in Altersgruppen.....	7
Abbildung 2: Adenom-Karzinom-Sequenz nach Vogelstein	9
Abbildung 3: Lokalisation der kolorektalen Karzinome	24
Abbildung 4: Anzahl an untersuchten Lymphknoten; Gesamtkollektiv	27
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Patienten in Korrelation zum Residualtumorstatus	34
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Patienten in Korrelation zum UICC-Tumorstadium.....	35
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Patienten in Korrelation zum Zeitraum ihrer Behandlung	37
Abbildung 8: CART-Modell Lymphknotenquotient ((a): erster statistischer Schritt, (b) und (c): zweiter statistischer Schritt, (d): dritter statistischer Schritt)	39
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Patienten in Korrelation zum Lymphknotenquotienten	41
Abbildung 10: Boxplot Lymphknotenquotient und pN-Status	50
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Patienten in Korrelation zum Lymphknotenquotienten	52
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Patienten in Korrelation zum pN-Status.....	52
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für Kolon- und Rektumkarzinompatienten in Korrelation zum Lymphknotenquotienten	53

7.2 Tabellen

Tabelle 1:	Standardoperationen des Kolonkarzinoms	12
Tabelle 2:	Histologische Klassifikation gemäß der WHO der kolorektalen Karzinome.....	25
Tabelle 3:	Gesamtlymphknotenanzahl in Abhängigkeit von Zeiträumen ...	28
Tabelle 4:	Klinische und histopathologische Daten der 3026 Patienten I ..	29
Tabelle 5:	Klinische und histopathologische Daten der 3026 Patienten II .	30
Tabelle 6:	Zeitintervalle und ihre Korrelation mit klinischen und histopathologischen Merkmalen; Prozentangaben beziehen sich auf die Spalten	32
Tabelle 7:	Überlebensraten für 3026 Patienten	36
Tabelle 8:	Lymphknotenquotient und klinische und histopathologische Merkmale; Prozentangaben beziehen sich auf die Reihen	40
Tabelle 9:	Univariate Analyse für alle Patienten, ^r : Referenzkategorie	42
Tabelle 10:	Multivariate Analyse für alle Patienten mit der Kovariaten pN; ^r : Referenzkategorie.....	45
Tabelle 11:	Multivariate Analyse für alle Patienten mit der Kovariaten Lymphknotenquotient, ^r : Referenzkategorie.....	46
Tabelle 12:	Multivariate Analyse für Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl an resezierten Lymphknoten, ^r : Referenzkategorie	48
Tabelle 13:	Verteilung der Patienten in die Kategorien Lymphknotenquotient und pN-Status	50
Tabelle 14:	Studienübersicht (Lymphknotenquotient beim kolorektalen Karzinom).....	64

8 Abkürzungsverzeichnis

A:	Arteria
AIC:	Akaike Informationskriterium
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
CA:	Karzinom
CART:	Classification and Regression Trees
CEA:	carcinoembryonales Antigen
CTX:	Chemotherapie
DGVS:	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DNA:	deoxyribonucleic acid
FAP:	familiäre adenomatöse Polyposis
FU:	Fluoruracil
HNPCC:	hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom
JÜR:	Jahresüberlebensrate
KI:	Konfidenzintervall
LK:	Lymphknoten
LNR:	Lymph Node Ratio (Lymphknotenquotient)
m:	Mittelwert
n. s.:	nicht signifikant
OP:	Operation
RKI:	Robert-Koch-Institut
RTX:	Radiotherapie
SD:	Standard Deviation (Standardabweichung)
SEER:	Surveillance epidemiology and end results
u. a.:	und andere
UICC:	International Union against Cancer
VACCR:	Veterans Affairs Central Cancer Registry
vs:	versus
WHO:	World Health Organisation

9 Danksagung

Allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich an dieser Stelle danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Robert Rosenberg für die Überlassung des Themas. Er fand immer die nötige Zeit für eine optimale Betreuung der Arbeit und war stets für meine Fragen und Anliegen empfänglich. Ohne die stetige Unterstützung von Herrn PD Dr. med. Robert Rosenberg wäre die Durchführung dieser Arbeit sicherlich nur schwer möglich gewesen.

Dank schulde ich auch Herrn Dr. med. Jan Friederichs und Herrn Dr. med. Matthias Maak, die besonders in den Anfängen durch ihr Engagement und ihre konstruktive Unterstützung zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Tibor Schuster bedanken, der mir ausgesprochen hilfsbereit mit der statistischen Auswertung zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich einen ganz besonderen herzlichen Dank an meine Eltern richten, die mir meinen beruflichen Werdegang ermöglicht und mich zu jeder Zeit unterstützt haben.