

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

**Titel der Arbeit:**  
**Die prognostische Bedeutung der Lymphknotenratio im Vergleich zur TNM-**  
**Klassifikation beim Kolonkarzinom**  
**Evaluation wichtiger Prognosekriterien für das Auftreten einer Peritonealkarzinose**  
**beim Kolonkarzinom**

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

vorgelegt von  
Anne Karen Eiken  
geboren am 26. Mai 1981  
in Bremen

Rostock, 2013  
Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. E. Klar  
Abteilung für Allgemeine Thorax, Gefäß- und Transplantationschirurgie

2. Gutachter: Prof. Dr. med. C. Junghanß  
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin

3. Gutachter: Prof. Dr. med. C.-D. Heidecke  
Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax und Gefäßchirurgie

**Datum der Einreichung:** 11.11.2013

**Datum der Verteidigung:** 01.07.2014

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Ätiologie und Pathogenese.....	8
1.1.1 Hereditäre Karzinome.....	9
1.1.2 Molekulare Karzinogenese.....	9
1.1.3 Lokalisation und Histologie.....	10
1.2 Stadieneinteilung und Prognose.....	11
1.2.1 Klassifikation nach dem TNM-System.....	11
1.2.2 Prognosekriterien.....	12
1.3 Prävention und Vorsorge.....	14
1.4 Therapie des Kolonkarzinoms.....	15
1.4.1 Operative Therapie.....	15
1.4.2 Cytorreduktive Chirurgie und Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie zur Behandlung der Peritonealkarzinose.....	17
1.4.3 Systemische Chemotherapie.....	17
1.5 Nachsorge.....	18
2 Aufgabenstellung.....	20
2.1 Stand der Forschung.....	20
2.1.1 Die Bedeutung der Lymphknotenratio beim Kolonkarzinom.....	20
2.1.2 Die Bedeutung der Peritonealkarzinose beim Kolonkarzinom.....	20
2.2 Fragestellung.....	22

3	Material und Methoden .....	23
3.1	Patientenkollektiv und Datenerfassung .....	23
3.2	Statistische Auswertung .....	26
4	Ergebnisse .....	28
4.1	Patientenkollektiv und Histopathologie .....	28
4.2	Angaben zum Lymphknotenquotienten .....	31
4.2.1	Vergleich prognostische Relevanz von N-Status und Lymphknotenquotienten... ..	33
4.3	Rezidiv-und Überlebenszeitanalysen des Gesamtkollektivs .....	36
4.3.1	Prognosekriterien für das rezidivfreie Überleben in Bezug auf das Ereignis eines Lokalrezidivs .....	43
4.3.2	Prognosekriterien für das rezidivfreie Überleben in Bezug auf das Ereignis einer Peritonealkarzinose .....	43
5	Diskussion .....	45
5.1	Prognosekriterien der Peritonealkarzinose .....	45
5.2	Das Lokalrezidiv .....	50
5.3	Die prognostische Relevanz der Lymphknotenratio .....	52
6	Zusammenfassung .....	57
7	Thesen .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	Literaturverzeichnis.....	60
	Selbstständigkeitserklärung.....	69
	Danksagung.....	70
	Lebenslauf.....	71



# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadiengruppierung “Kolon und Rektum“ und 5 Jahresüberlebensrate (5JÜL) <sup>(22)</sup>	12
Tabelle 2: Nachsorgeempfehlung für Patienten UICC II/III DGVS unter Berücksichtigung der Empfehlung für Rektumkarzinome UICC II/III der S3 Leitlinien <sup>(9)</sup>	19
Tabelle 3: Patientencharakteristika	28
Tabelle 4: Histopathologische Daten	29
Tabelle 5: Rezidivfreies Überleben (DFS) Lymphknotenratio und N-Status im Vergleich	34
Tabelle 6: Fern- und Lokalrezidive	36
Tabelle 7: Prozentuale Anzahl von Ereignissen in Abhängigkeit vom TNM-Status alle UICC Stadien	37
Tabelle 8: Prozentuale Anzahl von Ereignissen in Abhängigkeit von TNM-Status nur UICC I-III	38
Tabelle 9: DFS (Jahre) in Abhängigkeit von Histopathologie und perioperativer Tumorinzision	39
Tabelle 10: Prozentuale Verteilung des DFS in Abhängigkeit vom TNM Status	42

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der Adenom-Karzinom Sequenz <sup>(13)</sup> .....	9
Abbildung 2: Peritonealcarcinose Index nach Sugarbaker <sup>(68)</sup> .....	22
Abbildung 3: Vorder- und Rückseite des Erfassungsbogens zur Dokumentation der perioperativen Daten.....	25
Abbildung 4: Prozentuale Verteilung untersuchter Lymphknoten .....	31
Abbildung 5: Errechnung des Cut off Werts für die LNR .....	32
Abbildung 6: Verhältnis Lymphknotenratio zum N-Status nach TNM.....	33
Abbildung 7: Rezidivfreie Zeit für LNR < 0,20 und > 0,20 .....	35
Abbildung 8: Rezidivfreie Zeit für N1 und N2 .....	35
Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben nach Infiltrationstiefe für Lokalrezidiv und Peritonealkarzinose alle Stadien .....	40
Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben nach Infiltrationstiefe für Peritonealcarcinose alle Stadien .....	40

# Abkürzungsverzeichnis

AAPC	Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis
AJCC	American Joint Committee of Cancer
APC	Adenoma polyposis coli
ASA	American Society of Anesthesiologists
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CIN	Chromosomale Instabilität
CRS	Zytoreduktive Chirurgie
CT	Computertomografie
DFS	Rezidiv freies Überleben
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	Faecal occult blood test
HIPEC	Hypertherme Intraperitonealen Chemotherapie
HNPCC	Hereditäre kolorektale Karzinom ohne Polyposis
k.A.	keine Angabe
LNR	Lymphknoten Ratio
MRT	Magnetresonanztomografie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NNS	Number needed to Screen
n.s.	nicht signifikant
NSAR	Nichtsteroidale Antiphlogistika
PC	Peritonealkarzinose
PET-CT	Positronen Emissions Tomografie mit Computertomografie
p.TI	perioperative Tumorinzision
RFA	Radiofrequenzablation
SD	Standartabweichung
SPSS®	Statistical Package for the Social Sciences
TME	Totale Mesorektale Exzision
TEM	Transanale Endoskopische Mikrochirurgie
UICC	Union for international Cancer Control

# 1 Einleitung

Weltweit betrachtet erkranken jährlich rund 800.000 Menschen an einem kolorektalen Karzinom. 56% der Patienten versterben nach Diagnosestellung <sup>(1)</sup>. In den nächsten zwei Jahrzehnten wird eine Neuerkrankungsrate von über 2 Millionen erwartet <sup>(2)</sup>.

Die USA und die westlichen Industrienationen zeigen die höchste Anzahl an malignen Darmtumoren, während in Asien, Afrika und Süd-Amerika die Raten deutlich niedriger ausfallen <sup>(3)</sup>. In Deutschland rangiert der Darmkrebs beim Mann an Platz zwei der häufigsten Krebstodesursachen. Bei Frauen ist Darmkrebs, nach dem Brust- und Lungenkrebs, die dritthäufigste zum Tode führende Tumorerkrankung <sup>(4)</sup>. Nach Angaben des Robert Koch Instituts hat die Inzidenz in den letzten 25 Jahren bei Frauen um 26% und bei Männern sogar um 34% zugenommen. In den letzten 10 Jahren sind die Zahlen weitestgehend konstant geblieben <sup>(5)</sup>. Die ansteigenden Erkrankungsraten, verbesserte Vorsorgeprogramme und bessere Diagnosestellungen, sowie eine höhere Lebenserwartung, sind Faktoren, die Einfluss auf eine steigende Tumorprävalenz haben. Das Lebenszeitrisko an Darmkrebs zu erkranken beträgt für Männer 7,7% und für Frauen 6,5% <sup>(5)</sup>. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt in etwa 67 Jahre bei Männern und 72 Jahre bei Frauen <sup>(6)</sup>. Das Risiko zu erkranken verdoppelt sich ab dem 45. Lebensjahr alle 10 Jahre <sup>(7)</sup>.

## 1.1 Ätiologie und Pathogenese

Die meisten kolorektalen Krebsgeschwüre, über 85%, entstehen sporadisch <sup>(8)</sup>. Eine Risikogruppe bilden hierunter Patienten, deren Verwandte ersten Grades an einem kolorektalen Karzinom erkrankt sind. Nur sehr wenige der Darm- oder Enddarmtumore entstehen auf dem Boden von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn <sup>(6)(8)</sup>.

### 1.1.1 Hereditäre Karzinome

Zu den hereditären autosomal dominant vererbten Darmtumoren zählen die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und die attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis (AAPC). Das Karzinomrisiko liegt hier im Laufe des Lebens bei 100%<sup>(9)</sup>.

Mit einem Anteil von 3% zählt das hereditäre kolorektale Karzinom ohne Polyposis (HNPCC), auch Lynch-Syndrom genannt, zu den meist gezählten erblich bedingten Darmtumoren. Mutationsträger erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% noch vor dem 50. Lebensjahr<sup>(10)</sup>. Zu den hereditären kolorektalen Karzinomen zählen außerdem noch die hamatomatösen Polyposis Syndrome, wie das Peutz-Jeghers-Syndrom, die juvenile Polyposis coli und das Cowden-Syndrom. Mit einem Prozentsatz von unter einer Promille, sind es die seltensten malignen Formen. Sie werden meist schon im Kindesalter manifest<sup>(9)</sup>.

### 1.1.2 Molekulare Karzinogenese

Eine wissenschaftliche Grundlage für die Pathogenese von bösartigen Neubildungen bietet die Adenom-Karzinom-Sequenz. Diese Begriffserklärung wurde 1974 von Morson und Mitarbeitern postuliert<sup>(11)</sup>. Fearon und Vogelstein ordneten schließlich 15 Jahre später bestimmten histologischen Entwicklungsstufen, die dem Stadium entsprechende Mutation zu (Abb. 1)<sup>(12)</sup>.

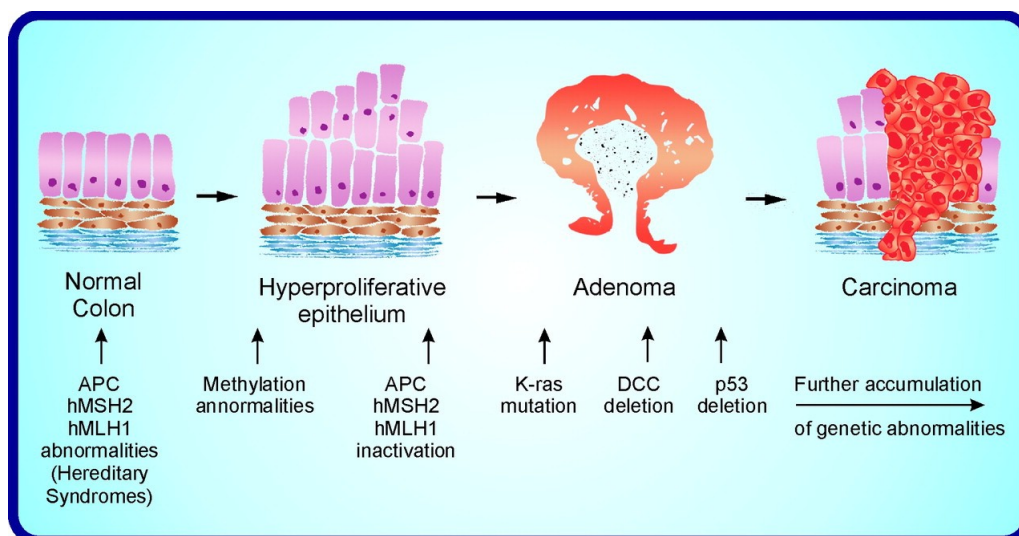


Abbildung 1: Schema der Adenom-Karzinom Sequenz (13)

Die Genese von sporadischen kolorektalen Karzinomen kann über zwei verschiedene Mechanismen erfolgen. Unterschieden werden dabei die chromosomale Instabilität (CIN) und die Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Bei CIN Tumoren liegt zu ca. 50% eine Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (z.B. APC, TP-53), oder eine Aktivierung des Onkogens KRAS vor. Es kommt resultierend zu einer unkontrollierten Zellproliferation<sup>(6)</sup>.

MSI Tumore sind mit einem Anteil von 15% nicht so häufig. Sie sind sowohl bei sporadisch vorkommenden, wie auch bei den hereditären Entitäten anzutreffen<sup>(8)</sup>. Ursächlich ist ein insuffizienter DNA-Mismatch-Reparaturmechanismus. Dieser ist oft hervorgerufen durch eine Hypermethylierung im Promotorbereich, in einem von bisher neun bekannten Mismatchreperaturgenen, wie dem hMLH1. Es kommt schließlich zu einer Anhäufung von Mutationen. Bei den hereditären Formen liegt eine Keimbahnmutation vor<sup>(6)</sup>. Die Aufklärung molekularer Prozesse ist nicht nur für das Verständnis der Krebsentwicklung selbst von Bedeutung, sondern kann auch von prognostischer Relevanz sein.

In Studien wurde gezeigt, dass ein DNA Zugewinn am Chromosomenabschnitt 5p sowie das Colon Cancer 1 (MACC1) Gen mit dem Vorkommen einer PC (Peritonealkarzinose) und mit einem höheren TNM-Status assoziiert sind<sup>(14)(15)</sup>. Bei einer Mutation im Tumorsuppressorgen TP-53 konnten vermehrt PC beobachtet werden<sup>(16)</sup>. Die Evaluation wichtiger Prognosefaktoren ist ein wichtiger Baustein in der Behandlung von kolorektalen Karzinomen und ist Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit<sup>(6)(17)</sup>.

### 1.1.3 Lokalisation und Histologie

Lokalisiert sind die meisten Karzinome im Rektosigmoid (55%) wobei davon 40% im Rektum gelegen sind. Von Tumoren im proximalen Kolon sind 13% im Zökum und 9% im Colon ascendens zu finden. Im Colon transversum liegt der Anteil bei 11% und im Colon descendens bei 9%. Mehrfachkarzinome sind in 2-3% der Fälle vorhanden. Beobachtungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass ein Inzidenzanstieg der rechts lokalisierten Tumore zu verzeichnen ist. Eine Abnahme dahingegen findet sich bei den Karzinomen des Rektosigmoids.<sup>(6)</sup> Tumore, die eine hohe MSI oder Mutationen im Ras-Onkogen aufweisen, sind häufiger im Zökum, Colon ascendens oder im Querkolon zu finden<sup>(6)(18)</sup>.

Die World Health Organization (WHO) hat 2000 eine histologische Klassifikation der Kolonkarzinome beschrieben. Am häufigsten waren Adenokarzinome (80-95%), gefolgt von muzinösen Adenokarzinomen (5-10%) und Siegelringkarzinomen (1%)<sup>(19)</sup>. Die Verteilung

der Krebsstadien, die anhand einer Koloskopie entdeckt werden, sind in einer Studie von B. Bokemeyer et al. 2009 analysiert worden. Am häufigsten waren frühe Tumorstadien UICC I (42,8%) und UICC II (26,6). Fortgeschrittene Stadien, UICC III und IV, fanden sich zu 20,5% und 10,1%<sup>(20)</sup>.

## 1.2 Stadieneinteilung und Prognose

### 1.2.1 Klassifikation nach dem TNM-System

Die Klassifikation von malignen Tumoren erfolgt nach internationalen Standards, die von nationalen und internationalen Komitees und unter Zusammenarbeit mit der International Union against Cancer (UICC) festgelegt wurden<sup>(21)</sup>. Die Regeln für Stadieneinteilung und Klassifikation sind in der 2010 aktualisierten 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumore, welche von der UICC herausgegeben wurde, festgehalten. Das TNM-System wurde bereits 1943 von Pierre Denoix ins Leben gerufen und wird seit den fünfziger Jahren von der UICC weiterentwickelt<sup>(22)</sup>. Es dient, nach mikroskopischer Auswertung, der Beschreibung der Tumorausdehnung. Das Kürzel TNM steht beim Kolon- und Rektumkarzinom für

T = Tumor, Ausdehnung des Primärtumors

N = Nodes, Vorkommen von regionären Lymphknotenmetastasen

M = Metastasen, Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen

Ergänzend gibt es die Angaben c, beziehungsweise p, y und u, welche dem TNM vorrausgestellt werden können. cTNM ist die klinische Definition, die sich durch die präoperative Diagnostik ergibt, wie z.B. aus bildgebenden Verfahren und endoskopisch gewonnenen Biopsien<sup>(23)</sup>. pTNM bezieht sich auf die histopathologische Klassifikation, die postoperativ durch den Pathologen gestellt wird<sup>(6)(22)</sup>. Für die pathologische Beurteilung ist es Voraussetzung, dass mindestens 12 Lymphknoten untersucht werden<sup>(22)</sup>. Das Präfix y klassifiziert das Ergebnis nach neoadjuvanter Therapie, das u steht für den endosonografisch erhobenen Befund<sup>(6)(23)</sup>. Beide Bezeichnungen lassen sich überwiegend im Zusammenhang mit der Klassifikation von Rektumkarzinomen finden. Zusätzlich gibt es noch weitere Angaben, die in der Tumorformel berücksichtigt werden<sup>(22)</sup>.

- G = histopathologisches Grading
- L = Lymphgefäßinvasion
- V = Veneninvasion
- Pn = perineurale Invasion
- R = Residualtumor oder Tumorrest

Die Klassifikation der kolorektalen Karzinome, sowie die Stadieneinteilung mit jeweiliger Prognose, nach einer R0 Resektion, sind in Tabelle 1 aufgeführt <sup>(22)</sup>.

**Tabelle 1: Stadiengruppierung “Kolon und Rektum“ und 5 Jahresüberlebensrate (5JÜL) <sup>(22)</sup>**

UICC Stadium				5 JÜL (%) <sup>(8) (24)</sup>
0	TIS	N0	M0	
I	T1,T2	N0	M0	97,1
II	T3	N0	M0	87,5
II B	T4a	N0	M0	71,5
II C	T4b	N0	M0	
III	Jedes T	N1,N2	M0	
IIIA	T1,T2	N1a	M0	87,7
	T1	N2a	M0	
IIIB	T3,T4a	N1	M0	68,7
	T2,T3	N2a	M0	
	T1,T2	N2b	M0	75,0
IIIC	T4a	N2a	M0	
	T3,T4b	N2b	M0	47,3
	T4b	N1,N2	M0	27,1
IV A	Jedes T	Jedes N	M1a	< 5
IV B	Jedes T	Jedes N	M1b	

### 1.2.2 Prognosekriterien

Die Einteilung der UICC Stadien nach der TNM-Klassifikation ist, bezüglich der Prognosevorhersage, die bedeutendste unabhängige Variable <sup>(25) (26) (17)</sup>.

Undifferenzierte G3 und G4 Karzinome, haben eine schlechtere Prognose als G1 und G2 Tumore <sup>(24) (27)</sup>. Mit dem Ausmaß der Tiefeninfiltration steigt auch das Risiko der lymphatischen Invasion <sup>(6)</sup>. Die Inzidenz von syn- und metachronen, d.h. von gleichzeitig oder später auftretenden Metastasen, erhöht sich mit fortschreitender T- und N-Kategorie und schlecht differenziertem Zellmuster <sup>(6)</sup>. Sind Fernmetastasen vorhanden beträgt die 5-Jahresüberlebensrate weniger als 5% <sup>(24)</sup>. Die hämatogene Metastasierung erfolgt primär über



die Pfortader und sekundär über die V. cava inferior, so dass es am häufigsten zu Lebermetastasen (70-80%) kommt, gefolgt von Absiedlungen in der Lunge (10-35%)<sup>(6)</sup>. Zu 15-20% ist das Peritoneum isoliert betroffen<sup>(28)</sup>. Es gibt Hinweise dafür, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium (T4), ein positiver Lymphknotenstatus, ein jüngeres Erkrankungsalter sowie ein weibliches Geschlecht häufiger mit einer Peritonealkarzinose (PC) assoziiert ist<sup>(16) (29)</sup>. Die PC ist bei 30-50% der Patienten Ursache für einen tumorbedingten Tod<sup>(30)</sup>.

Studien haben gezeigt, dass die Erfahrung des Operateurs, sowie die Anzahl der von diesem bisher durchgeführten Eingriffe, Auswirkungen auf die Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom hat<sup>(31)</sup>. Größere Kliniken mit hohen Operationszahlen führen zu einem deutlich besseren Outcome hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens<sup>(32)</sup>.

Die Beteiligung der Lymphknoten gilt als der entschieden wichtigste Prognosefaktor<sup>(33)</sup>. In diesem Zusammenhang sind vor allem die Adäquanz der Resektion und das Ausmaß der lokalen Lymphadenektomie, beziehungsweise die Zahl der untersuchten Lymphknoten, Faktoren, die das Überleben positiv oder negativ beeinflussen<sup>(19) (24) (34)</sup>.

Die Operationstechnik und die chemischen Untersuchungstechniken des Pathologen spielen eine Rolle, wenn es um die Zahl der gefundenen Lymphknoten geht<sup>(35)</sup>. Durch die sogenannte „Fatclearance-Technik“ ist es möglich mehr Lymphknoten ausfindig zu machen<sup>(36) (37)</sup>.

Werden mehr als 15 Lymphknoten untersucht reduziert sich die Krebsmortalität, verglichen mit der Entfernung von nur 1-7 Lymphknoten, um 20,6%,<sup>(38)</sup>. 1990 wurde auf dem World Congress of Gastroenterology die Empfehlung ausgesprochen, dass es mindestens 12 Lymphknoten bedarf, um ein adäquates Staging gewährleisten zu können<sup>(39)</sup>. In zahlreichen Studien, die sich mit der Zahl der zu entfernenden Lymphknoten auseinandergesetzt haben wurde darauf aufmerksam gemacht, dass es nötig sei, das geforderte Minimum zu überdenken und höher anzusetzen. Hier wird empfohlen mindestens 17-20 Lymphknoten zu exstirpieren, da sich die höhere Anzahl positiv auf das Überleben auswirkt<sup>(36) (40)</sup>.

Neben der alleinigen Zahl wird auch diskutiert, ob die Berücksichtigung der Lymph-Node-Ratio (LNR), das Verhältnis befallener zu untersuchten Lymphknoten, einen prognostischen Vorteil bringt<sup>(35)</sup>. Bisher ist nicht eindeutig geklärt, ob die LNR der UICC Klassifikation in ihrer prognostischen Bedeutung überlegen ist.

Studien, die den prognostischen Wert des CEA untersuchten haben gezeigt, dass hohe Werte mit einer signifikant schlechteren Prognose einhergehen <sup>(41)</sup>. Die Colorectal Working Group AJCC schlug sogar vor diesen CEA Parameter in das gängige TNM Klassifikationssystem mit aufzunehmen <sup>(42)</sup>. Zu den molekularen prognostischen Markern, die unter anderem in verschiedenen Studien untersucht wurden, zählen 18q und 8p, deren Verlust negativen Einfluss auf die 5-Jahresüberlebensrate haben soll <sup>(43)</sup>. Eine hohe MSI soll zu einem geringeren Anteil mit Fernmetastasen assoziiert sein <sup>(44)</sup>. Auch einzelne Onkogene, Tumorsuppressorgene, Zellzyklusregulatoren, Proliferationsmarker und Apoptoseindikatoren, Zelladhäsionsantigene sowie Angiogenesefaktoren konnten hinsichtlich ihres prognostischen Wertes identifiziert werden <sup>(8) (24)</sup>. Zu nutzen macht man sich derzeit vor allem den Nachweis des Mutationsstatus des KRAS Onkogens. Patienten mit nachgewiesener Mutation kommen in der Regel nicht für eine spezielle Therapie mit Antikörpern in Frage <sup>(8) (45)</sup>.

### 1.3 Prävention und Vorsorge

Es gibt Hinweise darauf, dass eine gesunde Lebensweise die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms senken kann. Dazu zählen ausreichende Bewegung, fehlendes Übergewicht und eine ausgewogene ballaststoffreiche Kost, sowie der Verzehr von Obst und Gemüse <sup>(45)</sup>.

Ein Screeningverfahren um das Vorliegen eines Darmtumors zu testen ist der Fecal occult blood test (FOBT). Es handelt sich hierbei um ein Guajakimprägniertes Filterpapier, welches sich bei Kontakt mit Hämoglobin und unter der chemischen Reaktion mit Wasserstoffperoxid blau färbt <sup>(9)</sup>. Der Stuhltest auf okkultes Blut über drei Tage ist die weitverbreitetste Screeningmethode und wird ab dem 50. Lebensjahr jährlich durch die Krankenkassen finanziert. Nachteil dieser Methode ist die geringe Sensitivität, welche für Karzinome nur 30-35% und für Adenome 10-15% beträgt <sup>(8)</sup>. Ein positiver Hämoccult-Test erfordert in jedem Fall eine komplette endoskopische Abklärung <sup>(9)</sup>.

Goldstandardverfahren zur Prävention und Früherkennung von Darmtumoren ist die komplette Koloskopie. Ab dem 55. Lebensjahr werden die Kosten von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen <sup>(6)</sup>. Bei unauffälligem Befund sollte diese nach 10 Jahren wiederholt werden. Wurden Polypen entfernt, ist eine Kontrolluntersuchung nach 5 Jahren empfohlen. Bei Patienten die einer Risikogruppe angehören, sind engmaschigere und zum Teil frühere

Vorsorgemaßnahmen sinnvoll <sup>(9)</sup>. Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms sinkt nach erfolgreicher Polypektomie um 70-90%, das zeigte unter anderem die nationale Polypen Studie der USA (NPS: National Polyp Study) <sup>(46)</sup>. Polypen, die kleiner als 1cm sind, werden nur in 0-6% der Fälle übersehen. Die Sensitivität liegt bei über 95% <sup>(47)(48)</sup>.

## 1.4 Therapie des Kolonkarzinoms

Bevor letztlich die Therapie des Tumors beginnt ist ein adäquates Staging erforderlich. Unabdingbar sind eine Koloskopie mit gewonnener Histologie, die digitale-rektale Untersuchung, die Sonografie des Abdomens, eine Röntgen-Thorax-Aufnahme und die CEA Bestimmung <sup>(6)</sup>. Besteht der Verdacht auf Organ überschreitendes Wachstum oder Metastasen kann zusätzlich ein MRT, bzw. CT- Abdomen, ein CT-Thorax und ein CT-Becken zum Einsatz kommen. Das PET-CT kann für die Detektion von okkulten Metastasen hilfreich sein <sup>(8)</sup>. Sind im Vorfeld schon Symptome vorhanden, wie z.B. Aszites, so kann eine Punktion mit nachfolgender Zytologie klären, ob bereits eine PC vorliegt. In einigen Fällen kann bei einem Verdacht auf eine PC auch eine diagnostische Laparoskopie nützlich sein. Sie kann zur Diagnosesicherung und auch für die Beurteilung der peritonealen Tumorzellausdehnung dienen <sup>(28)(49)</sup>. Therapeutische Maßnahmen, die beim Kolonkarzinom zum Einsatz kommen, sind Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie (adjuvant und neoadjuvant). Einen besonderen Stellenwert hat die lokale Metastasenbehandlung beim Kolonkarzinom. Hier stehen seit einigen Jahren sogar kurative Behandlungsoptionen zur Verfügung <sup>(45)</sup>.

### 1.4.1 Operative Therapie

Das beste Verfahren den Krebs zu heilen ist eine R0-Resektion, d.h. vollständige Entfernung des Tumors <sup>(17)(50)</sup>. Das intraoperative Staging umfasst zuvor die Inspektion der gesamten Bauchhöhle sowie eine bimanuelle Palpation der Leber. Wenn nötig eine intraoperative Leberultraschalluntersuchung zur genauen Beurteilung einer hepatischen Metastasierung sinnvoll <sup>(6)(28)</sup>.

Das chirurgische Prinzip ist die En-bloc Resektion des Primärtumors mit Entfernung des Mesokolons und dem dazugehörigen Lymphabflussgebiet. Lymphknotenmetastasen breiten sich 10 cm vom makroskopischen Tumorrand entlang sowie im Bereich der perikolischen Gefäßarkaden aus. Ein marginaler Sicherheitsabstand von 2-5cm ist für die lokale

Tumorkontrolle ausreichend<sup>(51)</sup>. Therapeutisches Konzept ist die „No-touch-technique“ nach Turnbull die als Standardverfahren gilt<sup>(6)</sup>. Die ab- und zuführenden Gefäße werden dabei weit proximal ligiert noch bevor es zu einer Manipulation am betroffenen Darmabschnitt gekommen ist. Ziel hierbei ist, eine hämatogene Tumorzellaussaat zu verhindern<sup>(45)</sup>. Bei der Lymphadenektomie wird für ein adäquates Therapieergebnis eine Ausbeute von mindestens 12 Lymphknoten gefordert<sup>(35) (39)</sup>. Die Laparotomie ist der gängige Zugangsweg. Laparoskopisch durchgeführte Kolonresektionen, insbesondere rechtsseitige, sind den offenen Verfahren allerdings in Bezug auf Rezidiv- und Überlebensraten nicht unterlegen<sup>(8)</sup>.

Eine palliative Situation ist gegeben, wenn bereits eine ausgedehnte Metastasierung besteht. Dies kommt in 15% der Fälle vor. Isolierte resektable Leber- oder Lungenmetastasen können operativ entfernt werden. Bei kompletter Resektion kolorektaler Lungenmetastasen ist eine 5-Jahresüberlebensrate von 40% möglich<sup>(52)</sup>. Nach erfolgreicher Lebermetastasenresektion kann eine 5-Jahresüberlebensrate von 38%, bei präoperativ prognostisch günstiger Situation sogar bis zu > 50% erzielt werden<sup>(53) (54)</sup>. Durch eine präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie können 12-38% der Patienten, die initial als inoperabel eingestuft wurden, doch noch operiert werden<sup>(55)</sup>. Thermische Ablationsverfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder die Kombination aus lokaler transarterieller Chemotherapie plus Laserablation und die Laserinduzierte Thermotherapie haben sich in der Metastasentherapie etabliert. Alle Methoden können neben einem palliativen, symptomatischen Therapieansatz auch in kurativer Absicht gewählt werden<sup>(56)</sup>. Neben den Lungenmetastasen ist die PC die zweithäufigste Ursache für einen tumorbedingten Tod beim metastasierten kolorektalen Karzinom<sup>(57)</sup>. Patienten mit einer Beteiligung des Peritoneums werden häufig der UICC IV Kategorie zugeordnet und die Behandlung sieht meist nur palliative Therapiemaßnahmen vor<sup>(49)</sup>. Mit der Cytoreduktiven Chirurgie (CRS) und der Hyperthermen Intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) stehen heute neue Kombinationsverfahren zur Verfügung, die das Langzeitüberleben verbessern und unter Umständen sogar zu einem kurativen Verlauf beitragen können<sup>(58) (49)</sup>.

#### 1.4.2 Cytoreduktive Chirurgie und Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie zur Behandlung der Peritonealkarzinose

Die Cytoreduktive Chirurgie (CRS) in Kombination mit einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) ist ein innovatives Therapiekonzept, das für ein Teil der Patienten mit isolierter oder limitierter PC zu einer verbesserten Überlebenschance führt<sup>(49)</sup>. Das Ausmaß der cytoreduktiven Chirurgie richtet sich nach der Ausdehnung des peritonealen Tumorbefalls. Ziel ist es auch hier eine komplette makroskopische Zytoreduktion zu erreichen<sup>(28)</sup>. Der Eingriff umfasst in der Regel eine parietale und viszerale Peritonektomie und kann unter Umständen sogar eine Multiviszeralresektion mit einbehalten<sup>(28)</sup><sup>(59)</sup>. Sofern eine komplette makroskopische Zytoreduktion erreicht wurde, kann sich eine HIPEC anschließen. Dabei werden zuvor eine einleitende und drei ausleitende Drainagen subphrenisch und im kleinen Becken platziert. Das Zytostatikum wird über einen Wärmeaustauscher auf 42-43°C erwärmt und für 30-120 Minuten, je nach Chemotherapieprotokoll, über die Drainagen in die Bauchhöhle appliziert. So kann eine hohe lokale Zytostatikakonzentration bei gleichzeitig geringerer systemischer Toxizität erzielt werden<sup>(59)</sup>. Chemotherapeutika, die beim kolorektalen Karzinom mit begleitender PC zur Anwendung kommen sind Mitomycin C, Oxaliplatin und Irinotecan<sup>(28)</sup><sup>(49)</sup>.

#### 1.4.3 Systemische Chemotherapie

Zu den adjuvanten Therapieansätzen zählen in erster Linie die Chemo- und die Radiotherapie, ergänzend zur potentiell kurativen Operation. Grundsätzlich indiziert ist eine adjuvante Behandlung ab einem UICC Stadium III<sup>(6)</sup>. Bei einer Risikokonstellation im Stadium II mit einer T4 Klassifikation und V<sub>1</sub>, L<sub>1</sub> Situation, sowie bei Tumorperforation, oder einem intraoperativen Gewinn von < 12 Lymphknoten, kann eine adjuvante Chemotherapie angedacht werden. Als Standardchemotherapie in der Behandlung von Stadium III Tumoren hat sich 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure bewährt, das sogenannte MAYO-Clinic-Schema<sup>(6)</sup><sup>(60)</sup>. Alternativ kann Capecitabine oral über 6 Monate gegeben werden. Im Gesamtüberleben nach 3 Jahren zeigte Capecitabine einen besseren Effekt, 81,3% vs. 77,6%, bei weniger Nebenwirkungen<sup>(6)</sup>. Die Ergänzung von Oxaliplatin zu 5-Fluorouracil/Folinsäure, das Folfox Regime, hat nochmals zu einem Anstieg des krankheitsfreien Überlebens geführt. Die Ergebnisse wurden in der sogenannten MOSAIC-Studie festgehalten<sup>(61)</sup>. Ein neueres

Zytostatikum ist Irinotecan. Es findet in der first-line, aber hauptsächlich in der second-line Therapie Anwendung <sup>(6)</sup>. Das Chemotherapie Konzept Irinotecan plus 5-Fluorouracil/Folinsäure wird auch als Folfiri Regime bezeichnet <sup>(45)</sup>. Bei metastasierten Kolonkarzinomen gewinnt die Target Therapie, übersetzt „zielgerichtete Therapie“, an Bedeutung. Dabei wird spezifisch in bestimmte Prozesse auf Tumorzellebene eingegriffen <sup>(6)</sup>. Sie kann mit dem Folfox und Folfiri Schema kombiniert werden <sup>(45)</sup>. Ansatzpunkte sind dabei die Blockierung des Epidermal Growth Factor Rezeptors (EGFR) durch zum Beispiel Cetuximab bei Patienten mit k-RAS Wildtyp Tumoren, oder die Unterbindung der Angiogenese durch den monoklonalen Antikörper Bevacizumab <sup>(6)(8)</sup>. Eine neoadjuvante Chemotherapie wird meistens im metastasierten Tumorstadium eingesetzt. Unter einer Kombinationstherapie mit Folfox und Folfiri im Wechsel, zusammen mit Bevacizumab und Cetuximab soll eine Verkleinerung der Metastasen erzielt werden um schließlich eine erfolgreiche Resektion durchführen zu können <sup>(45)</sup>.

## 1.5 Nachsorge

70% der Rezidive treten innerhalb der ersten 2 Jahre nach kurativer Operation auf <sup>(23)</sup>. In den ersten 5 Jahren kommen beim Kolonkarzinom 4-12,3% Rezidive vor. Die große Schwankungsbreite resultiert hierbei aus der Qualität und Vorgehensweise des gewählten Operationsverfahrens <sup>(34)</sup>. Patienten im Stadium UICC I sollten nur in Ausnahmefällen nachgesorgt werden. Undbedingt notwendig wird eine weiterführende Beobachtung im Stadium UICC II, III und IV <sup>(9)</sup>. Für ein Rezidiv prädispositioniert sind vor allem Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium und Adenokarzinomen der linken Kolonflexur mit Serosainfiltration <sup>(9)</sup>. Auch erhöhte CEA Werte > 7ng/ml korrelieren mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit <sup>(62)</sup>. Mit einer Häufigkeit von 4-19% kommt es nach kurativer Operation zu einer tumorösen Beteiligung des Peritoneums <sup>(57)</sup>. Die Karzinomatose ist, neben den Lebermetastasen, die häufigste Ursache für ein tumorbedingten Tod beim kolorektalem Karzinom <sup>(57)</sup>. Die für die Nachsorge genutzten standardisierten Verfahren (Tab. 2) sollen möglichst frühzeitig eine Progression beziehungsweise ein Rezidiv erkennen lassen. Nur so ist es möglich noch im kurativem Stadium entsprechende Therapiemaßnahmen einzuleiten <sup>(45)</sup>. Um eine PC nachzuweisen sind die bildgebenden Verfahren allerdings ungeeignet <sup>(8)</sup>. Bisher hat eine „second-look“ Operation in Form einer diagnostischen Relaparoskopie oder Relaparotomie noch keinen Einzug in die empfohlenen Nachsorgeleitlinien gefunden. Die

Identifikation prognostischer Kriterien, die Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Entwicklung einer PC erkennen lassen, ist ein Bestandteil dieser Arbeit. Unter Umständen kann es für einige Patienten sinnvoll sein das Nachsorgeregime um eine „second-look“ Intervention zu erweitern.

Tabelle 2 zeigt das empfohlene Nachsorgeschema gemäß der AWMF Leitlinien. Für Patienten mit HNPCC oder FAP sind gesonderte Empfehlungen vorhanden.

**Tabelle 2: Nachsorgeempfehlung für Patienten UICC II/III DGVS unter Berücksichtigung der Empfehlung für Rektumkarzinome UICC II/III der S3 Leitlinien <sup>(9)</sup>**

Untersuchung	Monate							
	3	6	12	18	24	36	48	60
Anamnese körperliche Untersuchung; CEA		x	x	x	x	x	x	x
Abdomen Sonografie		x	x	x	x	x	x	x
Röntgen-Thorax (kein Konsens)								
Koloskopie		x <sup>(1)</sup>				x <sup>(2)</sup>		
Sigmoidoskopie (Rektoskopie) <sup>(3)</sup>		x	x	x	x			
Spiralcomputertomografie <sup>(4)</sup>	x							

<sup>1</sup> Koloskopie, wenn präoperativ keine vollständige erfolgt ist

<sup>2</sup> unauffälliger Befund, nächste Koloskopie in 5 Jahren<sup>(3)</sup>

<sup>3</sup> Bei Rektumkarzinom ohne neoadjuvante/adjuvante Radiochemotherapie

<sup>4</sup> Bei Rektumkarzinom 3 Monate nach Abschluss der spezifischen Therapie (OP/adj.RT/CT) als Ausgangswert.

## 2 Aufgabenstellung

### 2.1 Stand der Forschung

#### 2.1.1 Die Bedeutung der Lymphknotenratio beim Kolonkarzinom

Weltweit erkranken fast eine Million Menschen pro Jahr an Darmkrebs. Mehr als die Hälfte sterben. Es ist abzusehen, dass die Inzidenzrate in den kommenden Jahren ansteigt und die Zahl der Neuerkrankungen sich nahezu verdoppelt <sup>(1)(2)</sup>.

Bereits 1932 hat Dukes ein Klassifikationssystem entwickelt, in dem neben der Ausdehnung des Primärtumors auch die Lymphknoten als ein wichtiges Prognosekriterium Einzug erhielten <sup>(35)</sup>. Bis heute gilt die Beteiligung der Lymphknoten als einer der wichtigsten Prognosefaktoren <sup>(19) (24) (34)</sup>. Zahlreiche Studien haben belegt, dass das Gesamtüberleben abhängig von der Zahl der untersuchten Lymphknoten ist <sup>(38)</sup>. Die Anzahl unterliegt einer großen Schwankungsbreite und ist abhängig von der Lokalisation des Tumors, vom Alter und Ernährungszustandes, des Patienten und nicht zuletzt von der Erfahrung des Operateurs und des Pathologen <sup>(35)</sup>. Berger et al. haben 2005 als erstes die Relevanz der LNR beim Kolonkarzinom untersucht und publiziert. Mehrere Studien haben im Anschluss die Bedeutung der LNR als potentiell prognostisches Kriterium zum Mittelpunkt ihrer Arbeiten gemacht <sup>(63) (64) (33)</sup>. Es stellt sich resultierend die Frage, ob nicht die Erhebung des Lymphknotenquotienten, das Verhältnis befallener zu untersuchten Lymphknoten, in der Prognosevorhersage der gängigen UICC Einteilung überlegen ist. Diesen Aspekt näher zu evaluieren ist mitunter Ziel dieser Arbeit.

#### 2.1.2 Die Bedeutung der Peritonealkarzinose beim Kolonkarzinom

Der Begriff Peritonealkarzinose (PC) wurde erstmals 1931 im Zusammenhang mit Ovarial Karzinomen beschrieben <sup>(30)</sup>. Das Ausmaß einer Tumorzell dissemination kann von wenigen Bauchfellimplantaten im Bereich des Primärtumors reichen, es können aber auch ganze Tumorzellverbände in der Bauchhöhle vorkommen <sup>(30)</sup>. Die Entwicklung einer PC ist ein multifaktorielles Geschehen. Die Dissemination von Tumorzellen erfolgt in erster Linie über



die lymphatischen Bahnen, über den venösen Blutfluss, oder direkt entlang des Peritoneums. Aber auch iatrogen, also während des operativen Eingriffs, kann es durch Ruptur der Gefäße zu einer Verschleppung von Tumorzellen in die Bauchhöhle kommen<sup>(29) (65)</sup>. Das mittlere Überleben für Patienten mit PC beträgt unbehandelt 6-8 Monate. Keiner der Patienten überlebt die folgenden 5 Jahre<sup>(57)</sup>. Das Peritoneum ist bei 10-30% der Patienten infiltriert. Bei 40-80% der Patienten, die im Verlauf an einem kolorektalen Karzinom versterben, ist ein Befall des Peritoneums nachzuweisen<sup>(57)</sup>. Im Falle eines Rezidivs ist bei etwa 44% der Patienten die Beteiligung des Bauchfells wahrscheinlich<sup>(66)</sup>.

Bisher wird das Vorliegen einer PC dem Tumorstadium IV zugeordnet und die weitere Behandlung beschränkt sich meist nur auf palliative Therapiemaßnahmen, wie eine ausreichende Schmerztherapie und die Vermeidung von tumorbedingten Komplikationen, zum Beispiel Stenosen, Blutungen oder Perforationen<sup>(28) (59)</sup>.

Im Verlauf der letzten Jahre gab es mehrere Veröffentlichungen, die sich mit dem therapeutischen Nutzen parietaler und viszeraler Peritonektomie und der Anwendung einer intraperitonealen Chemotherapie auseinandersetzen<sup>(59)</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass mit der Zytoreduktiven Chirurgie (CRS) in Kombination mit der Hyperthermen Intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) eine 5-Jahresüberlebensrate von nahezu 48% erreicht werden kann<sup>(67)</sup>. Somit stehen neben den palliativen Ansätzen nun auch kurative Möglichkeiten zur Verfügung. Für ein Drittel der Patienten kann dieses multimodale Therapieverfahren mit CRS und HIPEC in Frage kommen. Voraussetzungen sind neben den individuellen patientenbezogenen Faktoren ein Peritoneal Cancer Index (PCI) < 20 (Abb. 2), fehlender Dünndarmbefall und keine extraabdominalen Metastasen<sup>(28)</sup>.

Somit ist es von großer Relevanz Patienten anhand von prognostischen Kriterien zu identifizieren, die für das Auftreten einer PC prädisponiert sind. Nur so kann frühzeitig eine effiziente Therapie eingeleitet und das Nachsorgeregime adäquat angepasst werden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Identifizierung solcher unabhängiger Prognosefaktoren.

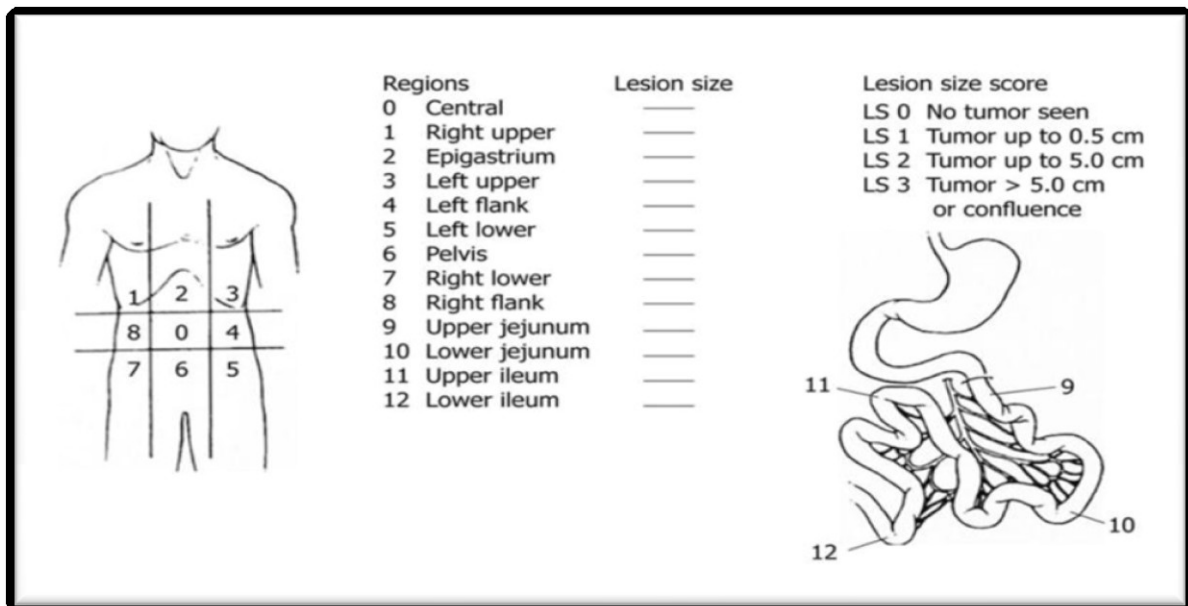


Abbildung 2: Peritonealcarcinose Index nach Sugarbaker <sup>(68)</sup>

## 2.2 Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist die Überprüfung, ob die Lymphknotenratio, also das Verhältnis von befallenen zu untersuchten Lymphknoten, in der prognostischen Vorhersagekraft der gängigen UICC Klassifikation überlegen ist. Es soll geklärt werden inwieweit die Lymphknotenratio eine bessere prognostische Vorhersagerelevanz besitzt als die N-Kategorie der gängigen TNM Klassifikation.

Zudem soll statistisch analysiert werden, ob das Tumorstadium ein prognostischer Parameter für das Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer PC ist und ob darüber hinaus prognostisch relevante Faktoren identifiziert werden können, die als Vorhersagekriterien für ein Rezidivgeschehen in Frage kommen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv und Datenerfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum 2000-2009 in der Chirurgischen Klinik der Universität Rostock aufgrund eines kolorektalen Karzinoms operiert wurden. Die Datenerhebung erfolgte unter Zuhilfenahme der archivierten Krankenakten und des digitalen Krankenhausinformationssystems. Alle für die Studie bedeutsamen Informationen und Daten wurden in einem speziell entwickelten Erhebungsbogen dokumentiert. (Abb. 3)

Erfasst wurden personenbezogene Angaben wie Name, Adresse, Alter sowie gesundheitlich relevante Fakten zu Gewicht und Begleiterkrankungen. Auch der ASA Score (American Society of Anesthesiologists), der es erlaubt eine altersunabhängige Risikoeinschätzung zu erheben, wurde festgehalten. Angaben zur Diagnose, zum betroffenen Darmsegment und die genaue Tumorhistologie mit TNM Klassifikation und UICC Stadium wurden ebenfalls erfasst. Berücksichtigt wurden auch anamnestisch gewonnene Aussagen zu klinischen Symptomen wie Stuhlveränderungen, Gewichtsabnahme oder Schmerzen. Die Ergebnisse der präoperativen Diagnostik von Koloskopie, CT, MRT, Röntgen-Thorax, Sonografie und bei neoadjuvanter Therapie von Rektumkarzinomen der Endosonografie wurden dokumentiert. Die CEA- und Ca19-9-Werte wurden präoperativ und gegebenenfalls postoperativ laborchemisch ermittelt und eingetragen.

Alle Aspekte, die den operativen Eingriff betreffen, wie Operateur, Art und Dauer des Eingriffs sowie weiterführende Intervention sind erfasst worden. Komplikationen, die sich innerhalb von 30 Tagen postoperativ einstellten, wurden dokumentiert. Wenn der Nachsorgeplan bekannt war, wurde auch dieser mit aufgeführt.



O Tumormarker	Marker	präoperativ	postoperativ	Einheit
	CEA			
	Ca 19-9			
O Tumorstaging vor neoadjuvanter Behandlung:				
	O Tx	O T1	O T2	O T3
	O T4	O Nx	O N-	O N+
	O CT	O Endosono	O MRT	
O neoadjuvante Behandlung (O Chemotherapie O Bestrahlung)				
O durch die Diagnostik als lokal inoperabel eingestuft: O vor neoadjuvanter Behandlung				
O nach neoadjuvanter Behandlung				
O Sigmadivertikulitis Stadium nach Hansen/Stock: O 0 O I O IIa O IIb O IIc O III				
<b>Operation</b> [ T   T L M   M L J   J   J   J ]				
Operateur	/			O Zufallsbefund
Operationsart	O keine Resektion	O Stoma	O nein	O ja
	O Ileocecalresektion	O protektives Ileostoma		
	O Hemikolektomie rechts (O erw.)	O endständiges Stoma		
	O Transversumresektion	O Pouch		
	O Hemikolektomie links (O erw.)	O Anastomose	O nein	O ja
	O Sigmaresektion	O Hand		
	O Hartmann	O Stapler (Größe _____)		
	O subtotale Kolektomie	O Ethicon		
	O Kolektomie	O Autosuture		
	O abd. per. Rektumexstirpation	O andere		
	O tiefe ant. Rektumresektion			
	O ant. Rektumresektion			
	O lokale Exzision			
	O Segmentresektion (_____)			
	O andere (_____)			
Komplette Lymphadenektomie	O ja	O nein		
TME	O ja	O nein		
Laparoskopische Operation	O ja	O nein	Konversion	O ja O nein
Lokal radikal	O ja	O nein	O unsicher	
Kurative Operation	O ja	O nein	O unsicher	
Perioperative Tumorinzision	O ja	O nein		
Rektale Perforation	O ja	O nein		
Resektion weiterer Organe	O ja	O nein	wenn ja, welche _____	
Intraoperative Cystostomie	O ja	O nein		
Intraoperativer Ultraschall	O ja	O nein	(Befund ? _____)	
Rektaler Washout (Braunolspülung)	O ja	O nein		
Drainagen	O ja	O nein		
	[       m   ]			
Blutverlust	]	Gabe von Blutprodukten	O ja	O nein
Operationszeit	Start [   :   ] , Stop [   :   ]			
<b>Sigmadivertikulitis</b>				
Hinchey	O I	O II	O III	O IV
<b>Komplikationen (innerhalb von 30 Tagen)</b>				
Komplikationen	O nein	O ja		
Kardiovaskulär	O nein	O Infarkt	O TVT	O LAE O andere _____
Infektion	O nein	O Sepsis	O Pneumonie	O HWI O andere _____
Chirurgisch	O nein	O Wundinfekt	O Nachblutung	O Abszß
		O Anastomoseninsuffizienz		O Wunddehiszenz
		O Stomakomplikation		O protrahierte Darmparalyse
		O Ileus		O andere: _____
Revision	O nein	O ja, Datum: [ T   T L M   M L J   J   J   J ]		
		Art: _____		
Andere Komplikationen	O nein	O ja		
<b>Nachsorge geplant durch</b>				
Geplantes Vorgehen	O keine Therapie			
	O palliativ (O Chemo O Radiatio)			
	O adjuvant (O Chemo O Radiatio)			
Erfasst von _____				

Abbildung 3: Vorder- und Rückseite des Erfassungsbogens zur Dokumentation der perioperativen Daten

Bezüglich der Nachsorge wurden die adjuvant weiter behandelnden niedergelassenen Ärzte kontaktiert und relevante Daten erfragt. Es war unter anderem auch möglich persönlich Einblick in die Krankenakten zu bekommen. Wenn keine genauen Daten ermittelt werden konnten, so wurde das Tumorregister gesichtet, die Totenscheinstelle befragt oder in Ausnahmefällen der Patient selbst telefonisch interviewt.

Für die Nachsorge bedeutsame Angaben waren das Therapieschema, die Dauer der adjuvanten Behandlung, ein Tumorprogress, das Auftreten von Lokal- und Fernrezidiven

sowie Todesfälle mit Ursache und Tag. Das Datum der letzten Nachsorgeerhebung wurde jeweils aktualisiert oder neu dokumentiert.

## 3.2 Statistische Auswertung

Für die Auswertung und Darstellung statistischer Zusammenhänge wurden alle erhobenen Daten mit Hilfe des SPSS<sup>®</sup> Programms für Windows (Version 15.0) tabellarisch festgehalten und analysiert. Um ein fehlerfreies Arbeiten zu ermöglichen wurden qualitative Daten codiert. Für die beschreibende Statistik wichtiger Merkmalsvariablen wurden im SPSS<sup>®</sup> sowohl eindimensionale Häufigkeitstabellen wie auch Kontingenztafeln erstellt, daraus Zusammenhänge erfasst und zur Datenanalyse herangezogen. Mit dem Pearson Chi-Quadrat Test des Fisher Exakt Test wurde überprüft, ob die Ergebnisse statistisch signifikant waren, was bei einem Wert von  $p < 0,05$  angenommen wurde <sup>(69)</sup>. Um die Stärke des Zusammenhanges zweier Variablen bestimmen zu können, wurde mithilfe des Programms eine Regressionsanalyse durchgeführt. Für die Überlebenszeitanalyse wurde ferner die COX-Regressionmethode eingesetzt. Diese diente dazu herausfinden, ob bestimmte Einflusskriterien (z.B. Tumorstadium, LNR) für die Überlebenszeitverteilung einen prognostisch relevanten Wert haben. Auch in diesem Fall wurde mit dem Chi-Quadrat Test die Signifikanz geprüft.

Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Um definierte Untergruppen zu vergleichen und auf Signifikanz zu testen, wurde zusätzlich der Log-Rank-Test, bzw. das proportionale HAZARD Modell von Cox ausgewählt. Die Hazard Ratio sowie die übrigen Überlebenszeitraten wurden mit einem Konfidenzintervall von 95% berechnet.

Um den optimalen Cut off Wert für die LNR analysieren zu können, der es erlaubt, Gruppen von einem höheren und niedrigeren Risiko für einen tumorbedingten Tod zu unterscheiden, wurde für jeden Patienten das martingale Residuum ermittelt. Ausgangspunkte hierfür waren der aktuelle Status (am Leben oder verstorben), sowie das kumulative Risiko des Patienten am Ende der Beobachtungsspanne, welches mit dem Cox-Regressionmodell bestimmt wurde. Die Differenz beider Parameter entspricht dem martingalen Residuum. Die errechneten Werte wurden über der LNR stufenweise aufgetragen und schließlich mithilfe der LOESS-Methode

als Scores abgebildet. Der optimale Cut off Wert konnte am Schnittpunkt der Funktionsgeraden mit der Nulllinie entnommen werden<sup>(70) (71) (72) (73)</sup>.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv und Histopathologie

973 Patienten wurden in der Zeit von 2000-2009 an der Universität Rostock aufgrund eines kolorektalen Karzinoms radikal operiert. Aus diesem umfangreichen Datensatz ließen sich 573 Patienten identifizieren, die histologisch eindeutig an einem Kolonkarzinom erkrankt waren und sich dem UICC I-IV Stadium zu ordnen ließen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Rektumkarzinom. Patientendaten, die keine eindeutige UICC Zuordnung zu ließen, konnten nicht mit berücksichtigt werden. Aus diesem Kollektiv der 573 Kolonkarzinompatienten konnten nach UICC 147 Tumore dem Tumorstadium III zu geordnet werden, welche für die weitere Analytik zu Verfügung standen. Die Allgemeinen Patienten- und Tumorcharakteristika des Gesamtkollektivs sind in Tabelle 3 und 4 dargestellt.

**Tabelle 3: Patientencharakteristika**

Patienten	Anzahl (n)	Prozent (%)
Gesamt	573	100,0
Männlich	292	51,0
Weiblich	281	49,0
Alter Ø (Jahre)	70,08	
Operationen		
Elektiv	449	87,0
Notfall	67	13,0
Nebenerkrankungen		
Gesamt	481	88,6
Keine	62	11,4
Pulmonale Erkrankungen	86	15,8
Herzkreislauf Erkrankungen	212	39,0
Arterielle Hypertonie	310	57,2
Diabetes mellitus	128	23,6
Nephrologische Erkrankungen	69	12,7
Sonstige	367	67,2



**Tabelle 4: Histopathologische Daten**

Patienten	Anzahl (n)	Prozent (%)
Infiltrationstiefe (T)	569	
0	2	0,4
1	63	11,1
2	85	14,9
3	231	40,6
4	188	33,0
Lymphknotenbefall (N)	561	
0	306	54,5
1	142	20,5
2	140	25,0
Fernmetastasen (M)	569	
0	425	74,7
1	142	25,0
2	2	0,4
Radikalität (R)	564	
0	416	73,8
1	19	3,4
2	116	20,6
x	13	2,3
Differenzierungsgrad (G)	562	
1	79	14,1
2	368	65,5
3	115	20,5
Lymphgefäßbefall (L)	557	
0	382	68,6
1	175	31,4
Angioinvasion (V)	560	
0	350	62,5
1	189	33,0
2	21	3,7
Anzahl untersuchter LK	554	
Ø	20,29	
Minimum	0	
Maximum	56	
Anzahl untersuchter LK	554	
Befallene LK Ø	2,20	
Minimum	0	
Maximum	30	

\*Werte z.T. gerundet

Es waren 291 Männer und 282 Frauen in dieser Studie vertreten, so dass sich eine nahezu ausgeglichene Geschlechtsverteilung zeigte. Das mittlere Alter aller Patienten lag bei 70,08 Jahren. (SD 10,48). Die Erkrankung des Sigmas war mit 36,5% am häufigsten, gefolgt vom Colon ascendens, 26,4%. Am seltensten war ein Karzinom im Colon descendens. Hier fanden sich nur 7,9% der Tumore. Das Colon transversum war in 14,5% der Fälle befallen, im Bereich des Zökums waren 13,8% der Tumore lokalisiert.

Angabe zum UICC Stadium gab es bei 570 Patienten. Am häufigsten fand sich das Stadium II mit 26,5%, Stadium III und IV waren mit 25,8%, bzw. 25,6% fast gleich häufig. Dem Tumorstadium I ließen sich die wenigsten Patienten (21,9%) zuordnen. Das durchschnittliche UICC Stadium betrug 2,55 (SD 1,01). Ein positives Lymphknotenstadium, N1 oder N2, hatten insgesamt 45,5% der Patienten. Im Durchschnitt waren 2,2 Lymphknoten befallen (SD 3,91).

Fernmetastasen im Stadium M1 zeigten sich bei 24,8% der untersuchten Patienten. Mit 68,7% war die Leber am häufigsten betroffen, die Lunge nahm einen Anteil von 3,7% ein. Andere Organe (z.B. Gehirn, Knochen, Milz) zusammengenommen waren in 26,9 % der Fälle Ort einer Fernmetastase.

Bei 554 Patienten gab es Angaben zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten, in 19 Fällen fehlten die Daten. Im Mittel wurden 20,29 Lymphknoten untersucht (SD 8,91) somit übersteigt die Zahl deutlich das geforderte Mindestmaß von 12 Lymphknoten (Abb.4). Bei nur 12,3% der Patienten wurden weniger als 12 Lymphknoten untersucht.

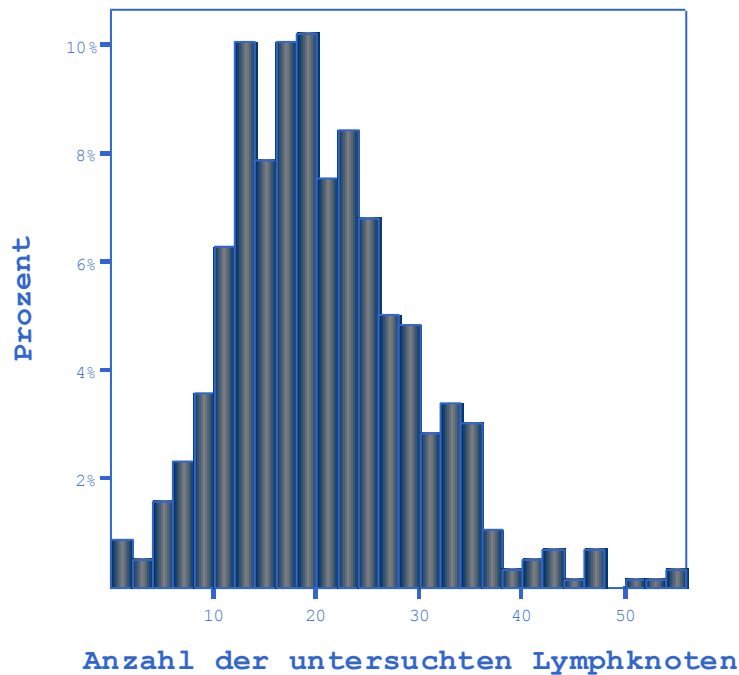


Abbildung4: Prozentuale Verteilung untersuchter Lymphknoten

## 4.2 Angaben zum Lymphknotenquotienten

Für alle Patienten wurde nach der vorliegenden Histologie die Lymphknotenratio bestimmt. Sie setzt sich aus dem Verhältnis befallener zu untersuchten Lymphknoten zusammen. In den weiteren statistischen Analysen, die Untersuchungen zur LNR beinhalten, sind alle Daten der Patienten im UICC III Stadium einbezogen worden. Hierzu zählen allein Patienten die nodal-positiv sind, N1 oder N2 nach TNM, und bei denen keine Fernmetastasen vorhanden sind. Insgesamt erfüllten 142 Patienten die Voraussetzungen. 80 Patienten hatten 1-3 positive Lymphknoten (N1), 62 hatten mehr als 3 befallene Lymphknoten (N2).

Es wurde mit statistischen Methoden der Cut off Wert für die LNR bestimmt, der es erlaubt das Kollektiv in zwei Gruppen zu unterteilen. Ausgangswert hierfür waren der aktuelle Status (am Leben oder verstorben) sowie das kumulative Risiko am Ende der Beobachtungsspanne für jeden einzelnen Patienten. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen LNR und TNM System durchführen zu können, wurden bei der LNR lediglich 2 Gruppen gebildet. Der Cut off zwischen besser und schlechter abschneidenden Patienten beträgt 0,2 (Abb. 5). Für die

eingangs 147 Patienten gab es zu 3 Patienten keine Angabe zur LNR. Von den übrigen 142 Patienten hatten 88 eine  $LNR < 0,20$ . Somit blieben 54 bei denen eine  $LNR \geq 0,20$  errechnet werden konnte. In der Abbildung 6 ist das Verhältnis Lymphknotenratio zum N-Status nach TNM grafisch gegenübergestellt.

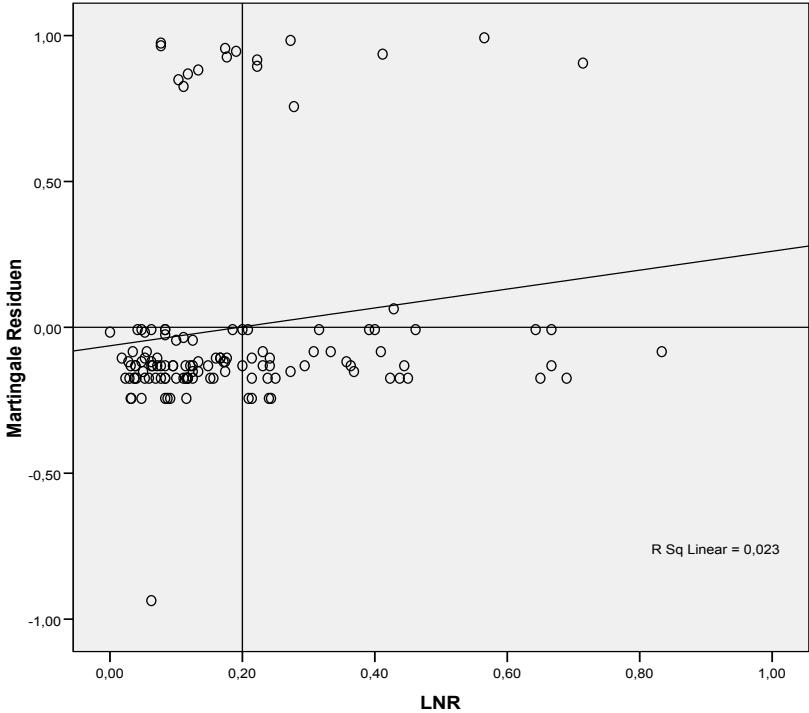


Abbildung 5: Errechnung des Cut off Werts für die LNR

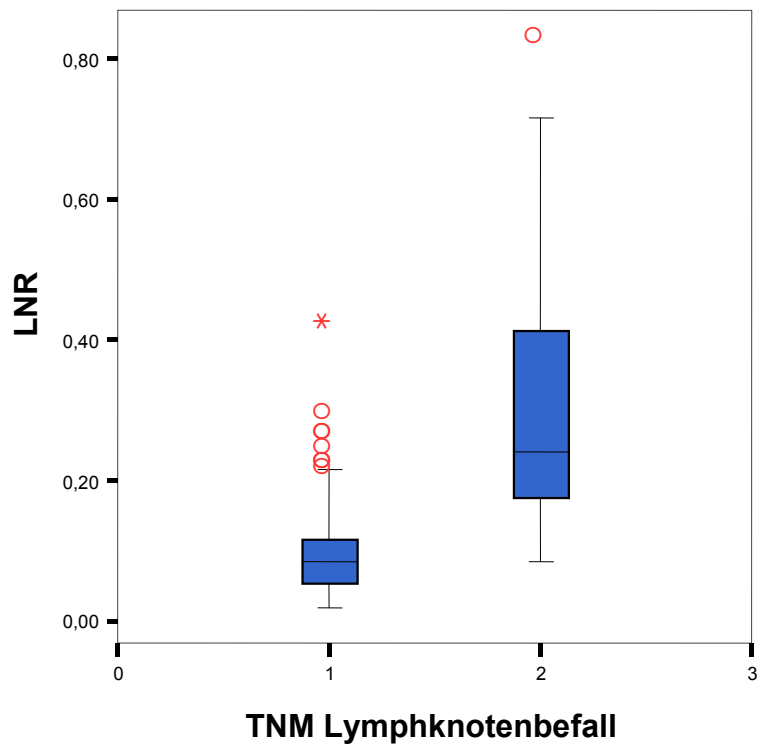


Abbildung 6: Verhältnis Lymphknotenratio zum N-Status nach TNM

#### 4.2.1 Vergleich prognostische Relevanz von N-Status und Lymphknotenquotienten

Das Ausmaß des Lymphknotenbefalls hat sich in der Vergangenheit als einer der wichtigsten Prognosefaktoren, hinsichtlich des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens, erwiesen. Für die weitere Vergleichsanalyse des N-Status und der LNR wurden 142 Patienten eingeschlossen, die die Kriterien für ein UICC III Stadium erfüllten und somit als nodal-positiv galten und frei von Fernmetastasen waren.

Bei der Analyse zur allgemeinen Rezidivhäufigkeit konnten 12 Patienten nicht vollständig nachbeobachtet werden. In der Untersuchung zum Ereignis Lokalrezidiv und PC fielen 16 Patienten aus der weiteren Beobachtungszeit heraus. Es traten insgesamt 32,7% Rezidive auf. 11,8% davon in Form eines lokalen Geschehens, darin eingeschlossen war auch das Ereignis einer PC.

Der zuvor errechnete Cut-off Wert für die Lymphknotenratio lag bei 0,20. Für Patienten mit einem Lymphknotenquotienten  $< 0,20$  zeigte sich ein rezidivfreies Überleben von 73,9%. In

der Gruppe  $\geq 0,20$  von nur 53,8%. Das mittlere [95%CI] rezidivfreie Überleben betrug in der Gruppe  $< 0,20$ , 7,539 Jahre [6,598-8,480] und 5,349 [4,048-6,651] in der Gruppe  $\geq 0,20$  ( $p = 0,008$ ).

In Abhängigkeit des N-Status konnte ein rezidivfreies Überleben von 78,8% bei N1 und von 50,0% bei N2 Patienten beobachtet werden. Das mittlere [95%CI] rezidivfreie Überleben für N1 lag bei 8,1 Jahren [7,130-9,016], für N2 4,8 [3,821-5,857] Jahre ( $p = 0,001$ ).

Die krebsbezogene 5 Jahresüberlebensrate lag bei 66,8%.

Es zeigt sich, dass die N-Kategorie der LNR in ihrer prognostischen Relevanz nicht überlegen ist (Vergl. Tab. 5). Die jeweiligen rezidivfreien Überlebenskurven sind den Abb. 7 und 8 zu entnehmen.

**Tabelle 5: Rezidivfreies Überleben (DFS) Lymphknotenratio und N-Status im Vergleich**

		DFS (%)*	Mittlere DFS (Jahre)*	[95% CI]*	Signifikanz (p)
LNR	$<0,20$	73,9	7,5	6,5-8,4	0,008
	$\geq 0,20$	53,8	5,3	4,0-6,6	
N	1	78,8	8,1	7,1-9,0	0,001
	2	50,0	4,8	3,8-5,7	

\*Werte aufgerundet

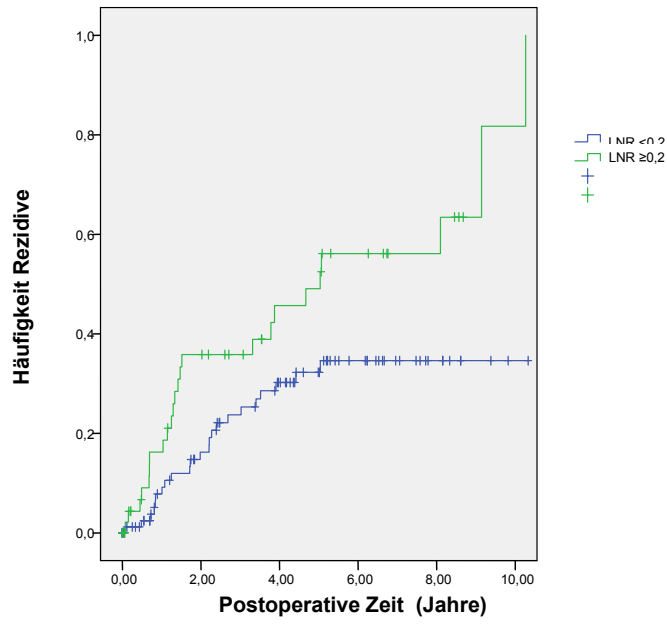


Abbildung 7: Rezidivfreie Zeit für LNR < 0,20 und > 0,20

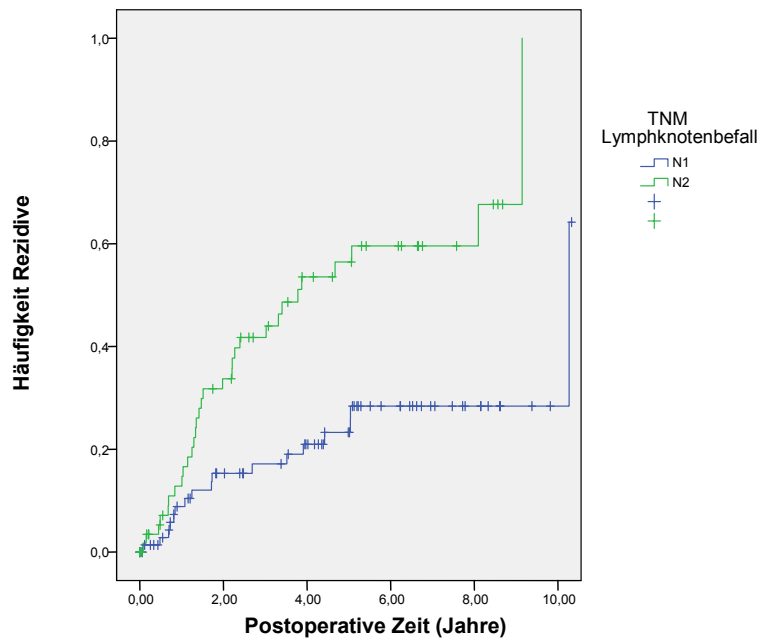


Abbildung 8: Rezidivfreie Zeit für N1 und N2

### 4.3 Rezidiv-und Überlebenszeitanalysen des Gesamtkollektivs

Die mediane Nachbeobachtungszeit für alle 573 untersuchten Patienten betrug 22,3 Monate (SD 36,52), mit einer Spannweite von 0-128,37 Monaten. In 9 Fällen fehlten die Follow-up Daten wegen abgebrochenem Kontakt.

Ein Fernrezidiv erlitten 17,4% der untersuchten Patienten. Davon waren 3,4% in der Leber und 2,0% in der Lunge lokalisiert. Ein Lokalrezidiv, wozu auch das Auftreten einer PC gezählt wurde, kam bei 10,8% der in die Studie einbezogenen Patienten vor. Lokal- und Fernrezidive zusammengenommen traten im Verlauf bei 26,0% auf. Tumorbedingt verstorben im UICC Stadium IV oder aufgrund eines Rezidivs sind 32,3% der Patienten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6: Fern- und Lokalrezidive**

Patienten	Prozent (%)
Gesamt	100
Fernrezidiv	
Total	17,4
Leber	3,4
Lunge	2,0
andere	12,0
Lokalrezidiv	
Lokalrezidiv oder PC	10,8
PC	3,7
Lokal- und Fernrezidiv	26,0
Tod insgesamt	49,9
Tumor bedingt	32,3

Mit wandüberschreitender Infiltrationstiefe (T4) zeigte sich ein rezidivfreies Überleben von nur 77,7%. Im Tumorstadium T3 kam es bei 5,7% und bei T1 und T2 bei 3,3% bzw. 3,7% zu einem Lokalrezidiv oder einer PC. Bei 9,8% der Patienten kam es im T4 Stadium zu einer alleinigen PC, jedoch nur bei 0,4% der Patienten im T3 Stadium. Im Stadium T1 konnte keine PC beobachtet werden, wohingegen im Stadium T2 1,2 % der Patienten eine PC entwickelten. Insgesamt wurde in 20 Fällen eine PC diagnostiziert verteilt auf 556 Patienten. 18 PC Ereignisse waren bei 184 Patienten im T4 Stadium vorhanden, wohingegen nur 1 Ereignis in T3 und T2, bei 228 bzw. 85 der Patienten beobachtet wurde. Das bessere Outcome der Patienten im T3 Stadium ist sicherlich der geringeren Fallzahl, 85 vs. 228 geschuldet.



In Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls blieben bei N1 88,7% ereignisfrei und 98,3% im Hinblick auf das Auftreten einer PC. Bei N2 waren es 81,0%, bzw. 91,2% (p=0,00). Die prozentualen Verteilungen sind in Tabelle 7 und 8 aufgeführt.

**Tabelle 7: Prozentuale Anzahl von Ereignissen in Abhängigkeit vom TNM-Status alle UICC Stadien**

Lokalrezidiv und PC (UICC I-IV)			PC (UICC I-IV)	
TNM	Ereignisse (%)	Signifikanz (p)	Ereignisse (%)	Signifikanz (p)
T		0,000		0,000
0	0,0		0,0	
1	3,3		0,0	
2	3,7		1,2	
3	5,7		0,4	
4	22,3		9,8	
N		0,000		0,000
0	5,7		1,0	
1	11,3		1,7	
2	19,0		8,8	
L		0,000		0,001
0	8,0		2,1	
1	15,8		5,8	
V		0,000		0,020
0	7,9		2,9	
1	12,9		3,2	
2	30,0		10,0	
R		0,000	k.A	
0	7,9			
1	27,8			
2	16,7			
p.o.TI <sup>(a)</sup>		0,038		0,119
0	10,3		2,8	
1	25,0		8,3	

<sup>(a)</sup>perioperative Tumorinzision; k.A: keine Angaben;

**Tabelle 8: Prozentuale Anzahl von Ereignissen in Abhängigkeit von TNM-Status nur UICC I-III**

Lokalrezidiv und PC (UICC I-III)			PC (UICC I-III)	
TNM	Ereignisse (%)	Signifikanz (p)	Ereignisse (%)	Signifikanz (p)
T		0,000		0,000
0	0,0		0,0	
1	3,4		0,0	
2	3,7		1,2	
3	3,9		0,0	
4	19,1		4,3	
N		0,004		0,011
0	4,8		0,4	
1	10,0		1,2	
2	14,5		4,8	
L		0,003		0,038
0	5,5		0,6	
1	12,9		3,0	
V		0,002		0,200
0	4,7		0,7	
1	13,3		2,9	
2	40,0		0,0	
R		0,000		0,000
0	6,2		0,8	
1	30,0		10,0	
2	75,0		25,0	
G	k.A.			0,510
1			2,1	
2			0,7	
3			2,2	

k.A keine Angaben

Das mittlere rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Histopathologie nahm im fortgeschrittenen Tumorstadium ab. Im Falle einer N0 Situation ergab sich ein mittleres rezidivfreies Überleben für alle Stadien von 9,7 Jahren, bzw. von 9,9 Jahren für UICC I-III. Bei einer N2 Konstellation betrug das rezidivfreie Überleben 6,3 und 7,6 Jahre. Für die PC alleine ergab sich ein mittleres rezidivfreies Überleben bei N0 von 10,4 und 10,5 sowie von 7,5 und 8,6 Jahren im Stadium N2. Im Falle einer perioperativen Tumorzision zeigte sich ein Unterschied des ereignisfreien Intervalls. Bezogen auf alle Stadien sank das rezidivfreie Überleben um von 9,0 auf 5,4 und von 10,1 auf 7,0 Jahre für den Endpunkt einer isolierten PC. (Tab. 9)

**Tabelle 9: DFS (Jahre) in Abhängigkeit von Histopathologie und perioperativer Tumorinzision**

Lokalrezidiv und PC Mittlere DFS (Jahre) [95%CI]			PC Mittlere DFS (Jahre) [95%CI]	
TNM	UICC I-IV	UICC I-III	UICC I-IV	UICC I-III
N				
0	9,7 [9,3-10,1]	9,9 [9,5-10,2]	10,4 [10,2-10,5]	10,5 [10,4-10,6]
1	8,9 [8,2- 9,8]	9,2 [8,5-10,0]	10,3 [ 9,9-10,7]	10,2 [ 9,9-10,5]
2	6,3 [5,4- 7,2]	7,6 [6,7- 8,5]	7,5 [ 6,8- 8,4]	8,6 [10,2-10,5]
L	545	409	545	409
0	9,4 [9,0-9,8]	9,8 [9,4-10,1]	10,2 [10,0-10,5]	10,5 [10,3-10,6]
1	7,7 [6,7-8,6]	8,6 [7,8- 9,5]	9,2 [ 8,6- 9,9]	10,0 [ 9,5-10,4]
V				k.A
0	9,4 [9,0-9,8]	9,9 [9,5-10,2]	10,1 [9,9-10,4]	
1	8,3 [7,5-9,1]	8,6 [7,8- 9,5]	9,9 [9,4-10,4]	
2	6,0 [2,7-9,2]	8,3 [3,4-13,1]	7,8 [4,9-10,7]	
p.o.TI <sup>(a)</sup>		k.A		
0	9,0 [8,6-9,4]		10,1 [9,9-10,3]	
1	5,4 [2,8-9,3]		7,0 [4,9- 9,0]	

DFS: Rezidivfreies Überleben, <sup>(a)</sup>perioperative Tumorinzision; k.A: keine Angaben;

Die rezidivfreien Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Infiltrationstiefe (T), bezogen auf ein Lokalrezidiv und dem singulärem Ereignis einer PC, sind den Abbildungen 9 und 10 zu entnehmen.

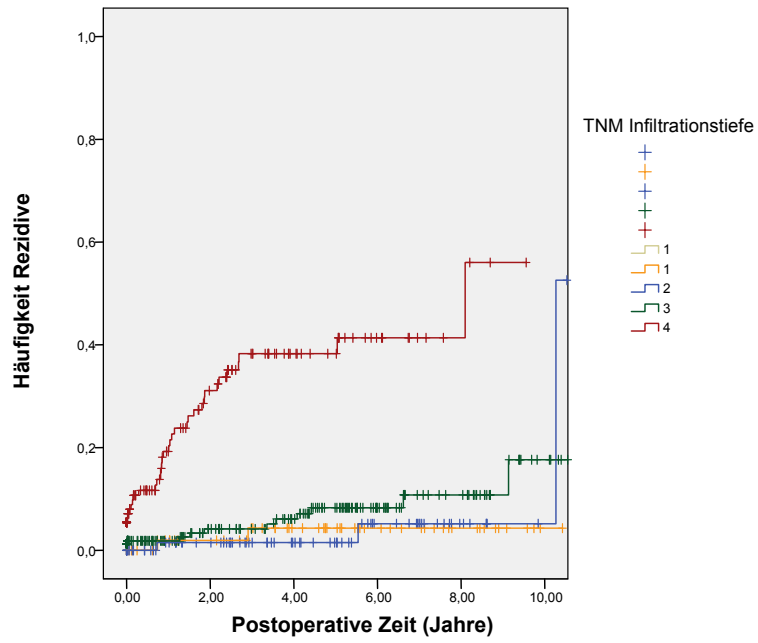


Abbildung 9: Rezidivfreies Überleben nach Infiltrationstiefe für Lokalrezidiv und Peritonealkarzinose alle Stadien

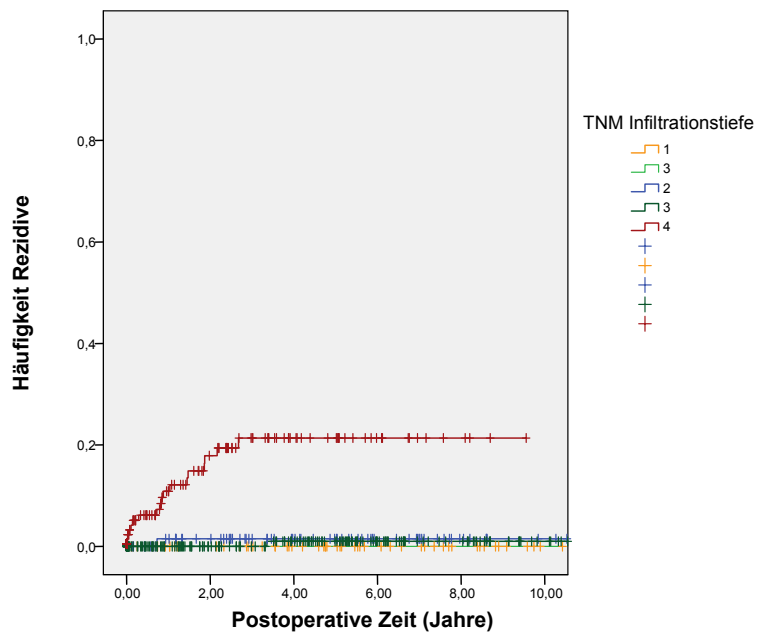


Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben nach Infiltrationstiefe für Peritonealkarzinose alle Stadien

Bei der Analyse zu den prozentualen Verteilungen des rezidivfreien Überlebens für die in Tabelle 10 aufgeführten histopathologischen Klassifikationskriterien, zeigte sich mit fortgeschrittenem Tumorstadium eine Reduktion des ereignisfreien Patientenkollektivs. Bezogen auf das Vorkommen einer PC im T1 Stadium, unabhängig vom UICC Stadium, konnte ein rezidivfreies Überleben von 100% beobachtet werden. Für das Ereignis Lokalrezidiv und PC zusammen ergab sich bei T1 ein rezidivfreies Überleben von 96,7% (alle Stadien) und 96,6% (UICC I-III). Bei wandüberschreitenden Tumorbefund (T4) bleiben 77,7% bzw. 80,9% der Patienten ereignisfrei. Für die PC ergab sich eine Abnahme im rezidivfreien Überleben um 9,8% (alle Stadien) und 4,3% (UICC I-III).

Bei tumorfreien Lymphknotenbefund (N0) konnte ein rezidivfreies Überleben von 94,3% und 95,2%, bzw. von 99,0% und 99,6% für das Auftreten einer PC analysiert werden. Werden alle Stadien berücksichtigt, so sinkt der Anteil bei N2 auf 81,0% und auf 91,2% für das rezidivfreie Überleben mit dem Ereignis einer PC. Für die UICC Stadien I-III ergab sich eine Verteilung von 85,5% in der Beobachtungsgruppe Lokalrezidiv und PC und von 95,2% unter dem Endpunkt PC.

Eine deutliche Abnahme im ereignisfreien Überleben in der Analyse zum Auftreten eines Lokalrezidivs mit einer PC zusammengenommen, ergab sich im Falle einer Veneninvasion und einer perioperativen Tumorinzision. Für das Vorkommen einer isolierten PC ergaben sich bei der Veneninvasion für UICC-I-III und für die Tumorinzision alle Stadien einbezogen, keine signifikanten Ergebnisse. Das gleiche zeigte sich für den Differenzierungsgrad G1-3 in der Gruppe UICC I-III. Die ausführlichen Ergebnisse sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

**Tabelle 10: Prozentuale Verteilung des DFS in Abhängigkeit vom TNM Status**

Lokalrezidiv und PC DFS (%)			PC DFS (%)	
TNM	alle	UICC I- III	alle	UICC I-III
T (n)	556	415	556	415
0	100,0	100,0	100,0	100,0
1	96,7	96,6	100,0	100,0
2	96,3	96,3	98,8	98,6
3	94,3	96,1	99,6	100,0
4	77,7	80,9	90,2	95,7
N	549	414	549	414
0	94,3	95,2	99,0	99,6
1	88,7	90,0	98,3	98,8
2	81,0	85,5	91,2	95,2
L	545	409	545	409
0	92,0	94,5	97,9	99,4
1	84,2	87,1	94,2	97,0
V	547	411	547	411 <sup>(ns)</sup>
0	92,1	95,3	97,1	99,3
1	87,1	86,7	96,8	97,1
2	70,0	40,0	90,0	100,0
R	551	413	k.A	413
0	92,1	93,8		99,2
1	72,2	70,0		90,0
2	83,3	25,0		75,0
X	100,0	100,0		100,0
G	k.A	k.A	k.A	412 <sup>(ns)</sup>
1				97,9
2				99,3
3				97,8
p.o.TI <sup>(a)</sup>	507	k.A	507 <sup>(ns)</sup>	k.A
0	89,7		97,2	
1	75,0		91,7	

DFS: Rezidivfreies Überleben, <sup>(a)</sup>perioperative Tumorinzision; k.A.: keine Angaben; <sup>(ns)</sup>: nicht signifikant

#### 4.3.1 Prognosekriterien für das rezidivfreie Überleben in Bezug auf das Ereignis eines Lokalrezidivs

Um einzelne Prognosefaktoren zu identifizieren wurde zunächst eine univariate Analyse durchgeführt. Zur Überprüfung der Unabhängigkeit des Faktors schloss sich eine multivariate Prüfung an. Für die im Folgenden genannten Kriterien des gängigen TNM Klassifikationssystems, zuzüglich der perioperativen Tumorinzision, erwies sich die Mehrzahl der univariaten Variablen als prognostisch signifikant.

Für das generelle Auftreten eines Lokalrezidivs für alle UICC Stadien ergaben sich für die Tumordinfiltrationstiefe (T), Lymphknotenstaus (N), Angioinvasion (V), Lymphgefäßbefall (L) und operativer Radikalität (R) signifikante Werte ( $p = < 0,0001$ ). Dies gilt auch für die perioperative Tumorinzision ( $p = 0,038$ ).

Die statistischen Ergebnisse für die UICC Stadien I-III ergaben signifikante Werte für ein Lokalrezidiv bei den Einflussfaktoren T ( $p = < 0,001$ ), N ( $p = 0,004$ ), L ( $p = 0,003$ ), V ( $p = 0,002$ ) und R ( $p = < 0,001$ ). In der multivariaten Analyse wurden diese Faktoren schließlich auf ihre Unabhängigkeit geprüft. Als unabhängige Prognosefaktoren, für das Ereignis eines Lokalrezidivs, konnten die Infiltrationstiefe (T) ( $p = 0,033$ ) und die Angioinvasion (V) ( $p = 0,009$ ) ermittelt werden.

#### 4.3.2 Prognosekriterien für das rezidivfreie Überleben in Bezug auf das Ereignis einer Peritonealkarzinose

Auch für das isolierte Ereignis der PC wurden die gängigen Kriterien des TNM Klassifikationssystems einschließlich der perioperativen Tumorinzision auf ihre prognostische Bedeutsamkeit analysiert. Im Gegensatz zum allgemeinen Lokalrezidiv erwies sich die perioperative Tumorinzision, hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz für das Auftreten einer PC, als nicht signifikant ( $p=0,119$ ). Deutlich signifikant waren hingegen T- und N-Staus ( $p = < 0,001$ ), sowie Lymphgefäßbefall ( $p = 0,001$ ) und Angioinvasion ( $p = 0,020$ ).

Bezogen auf die UICC Stadien I-III zeigte sich eine prognostische Relevanz für die Faktoren T ( $p = < 0,001$ ), N ( $p = 0,011$ ), L ( $p = 0,038$ ) und R ( $p = < 0,001$ ). Keine signifikanten Werte ergaben sich für den Differenzierungsgrad ( $p = 0,510$ ) und die Angioinvasion ( $p = 0,200$ ).

Auch für die PC allein wurden in einer multivariaten Analyse die einzelnen Faktoren auf ihre Unabhängigkeit geprüft. Keiner der Faktoren erreichte ein ausreichendes Signifikanzniveau, um die Kriterien als unabhängiger prognostischer Parameter zu erfüllen.



## 5 Diskussion

Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland. Weltweit wird die Neuerkrankungsrate in den nächsten zwei Jahrzehnten die 2 Millionen Grenze erreichen<sup>(2)</sup>. 56% der Patienten bei denen ein Darmkrebs diagnostiziert wurde sterben<sup>(1)</sup>. Ziel zahlreicher Studien ist es deshalb, über das gängige UICC Klassifikationssystem hinaus Prognosekriterien zu evaluieren, die Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen. Unbestritten ist, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit einer schlechten Prognose einhergeht und weitere kurativer Therapieansätze limitiert.

### 5.1 Prognosekriterien der Peritonealkarzinose

Für Patienten mit einer PC stehen heute mit der CRS und der HIPEC sowie der systemischen Kombinationstherapie neue multimodale Therapieansätze zur Verfügung, die die 5-Jahresüberlebensraten verbessern und unter Umständen sogar zukünftig zu einer potentiellen Heilung führen können<sup>(28)</sup>. In einer von der „Peritoneal Surface Malignancy Group international“ (PSOGI) durchgeführten Konsensuskonferenz wurden bestimmte Kriterien festgelegt, die für die Auswahl des geeigneten Patientenguts herangezogen werden sollen. In der Regel werden Patienten ausgewählt, bei denen das Tumolvolumen ausreichend limitiert ist und somit ein Nutzen als wahrscheinlich gilt<sup>(74)</sup>. Deshalb sollen geeignete Prognosemarker identifiziert werden, anhand derer das Vorkommen einer PC prognostisch abgeschätzt werden kann. Gegebenfalls kann für Patienten mit einer hohen Risikokonstellation für eine PC in einem geeigneten Intervall nach erfolgreicher Primäroperation eine second Look Operation von individuellem Nutzen sein.

In der vorliegenden Studie wurden 573 Patienten mit einem Kolonkarzinom hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs untersucht. Alle Patienten wurden zwischen 2000 und 2009 an der Universitätsklinik Rostock operiert. Insgesamt kam es bei 146 (26%) dieser Patienten zu einem Rezidiv. Davon waren 17,4 % Fernrezidive. Es kam bei 10,8% der Untersuchten zu einem Lokalrezidiv oder einer PC und bei 3,7% der Patienten konnte im Verlauf eine isolierte PC beobachtet werden. In einer Arbeit von Brodsky et. al. (1991) werden Rezidivhäufigkeiten für die Beteiligung des Peritoneums von 25-35% genannt. In 15% der Fälle war das

Peritoneum der einzige Ort eines Tumorprogresses<sup>(75)</sup>. In einer jüngeren Studie von Koppe et al. (2006), die sich auf die Analyse von 12 weiteren Studien stützt, ist ein prozentualer Anteil von PC von 3-28% angegeben, wohingegen 4-19% erst im Verlauf nach potenziell kurativer Operation auftreten. In 25% der Fälle ist das Bauchfell die einzige von Metastasen betroffene Lokalisation, gefolgt von Leber und Lunge<sup>(66)</sup>. Ähnliche Zahlen finden sich auch bei Gomez et al. (2005) und da Silva et al. (2006)<sup>(30)(76)</sup>.

Es ist dabei zu bedenken, dass sich die meisten Angaben auf alte Studienergebnisse beziehen und es nur sehr wenig aktuelle Daten zur Häufigkeit einer PC in Form eines isolierten Rezidivs gibt. Die Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten haben sich in den letzten Jahren jedoch weiterentwickelt. Die große Spannweite von 4-19% beruht auf uneinheitliche diagnostische Verfahrensweisen beim Nachweis von Tumorzellen.

Häufige klinische Untersuchungsbefunde, die im Zusammenhang mit einer PC auftreten sind Aszites und eine Darmobstruktion<sup>(28)</sup>. Zur Diagnosestellung kommen unter anderem auch bildgebende Verfahren zum Einsatz. In erster Linie sind dies die Abdomensonografie und die Computertomografie. Beide Verfahren sind geeignet, um einen Aszitesnachweis zu erbringen. Für die Detektion von PC-Herden bis 2 cm besitzt die Computertomografie nur eine Sensitivität von 70% und für Läsionen unter 5 mm von nur 28%<sup>(29)</sup>. Somit ist es kaum möglich kleine Tumoraussaaten mit diesen Methoden nachzuweisen. Es ist aber auch zu berücksichtigen, dass mit dem Fortschritt der Technik bessere hochauflösendere Geräte zur Verfügung stehen als noch vor 20 Jahren und heute somit mehr PC diagnostiziert werden können.

Nach wie vor ist die diagnostische Laparoskopie mit Biopsie das effektivste Vorgehen, um die Diagnose einer PC zu sichern. Wangensteen machte bereits 1948 auf den Nutzen einer geplanten Reintervention bei gastrointestinalen Tumoren aufmerksam. In einer Studie, die an der University of Minnesota in den Jahren von 1949-1971 durchgeführt wurde, wurden 91 Patienten einer geplanten Reoperation zugeführt. Die Ergebnisse wurden von Gunderson et al. (1985) publiziert<sup>(77)(78)</sup>. Bei 64% der Patienten konnte ein Progress beobachtet werden. Bei 7% war das Peritoneum isoliert betroffen. Bei Koppe et al. (2006) konnte im Rahmen einer Relaparotomie bei 44% der untersuchten Patienten eine PC festgestellt werden und bei 40-80% der am Tumor verstorbenen Patienten war eine peritoneale Tumoraussaat vorhanden<sup>(66)</sup>. Bisher gibt es keine klinische und histopathologische Standardisierung für den Nachweis von isolierten Tumorzellen. Eine routinemäßige Relaparotomie ist bisher nicht etabliert und nicht

immer wird eine diagnostische Laparoskopie, selbst im fortgeschrittenen Tumorstadium, angewandt.

Aktuelle Daten gibt es vielmehr zur primären Inzidenz der PC bei Diagnosestellung eines Kolonkarzinoms. Im Laufe der Jahre zeigt sich hier eine prozentuelle Abnahme der Inzidenz. In einer Studie von Russell et al. (1984) finden sich Zahlen von über 30%, wohingegen in jüngsten Studien von Helmer et. al. (2011) eine Inzidenz von nur 8,3% angegeben ist<sup>(79)</sup><sup>(16)</sup>. Ursache hierfür ist sicherlich, dass heute mehr Frühformen des kolorektalen Karzinoms entdeckt werden und eine PC häufiger in fortgeschrittenen Stadien auftritt. Mit der frühen Diagnosestellung und den heutigen modernen adjuvanten Therapiemöglichkeiten hat sich auch die Häufigkeit der Rezidive über die Jahre reduziert. Dennoch ist es bedeutsam diejenigen Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine PC aufweisen, anhand prognostischer Kriterien identifizieren zu können, um eine adäquate Therapie einleiten zu können.

In der aktuell vorliegenden Studie konnte bei 3,7% der 573 beobachteten Patienten im Verlauf eine alleinige PC gesichert werden. Die Zahl unterscheidet sich von den genannten veröffentlichten Daten in der Literatur. Das kann zu einem daran liegen, dass nur Kolonkarzinome berücksichtigt wurden, wohingegen viele andere Studien auch Rektumkarzinome mit einschlossen. Zum anderen wird die PC im Falle eines Rezidivs häufig diagnostisch nicht erfasst. Andererseits ist es nicht auszuschließen, dass die Angabe von knapp 4% den aktuellen Trend widerspiegelt. Aufgrund des über die Jahre beobachteten Stadienshifts haben die Patienten im Durchschnitt bei Erstdiagnose ein früheres Tumorstadium. Für diese Patienten besteht somit ein geringeres Rezidivrisiko, als für Patienten mit fortgeschritten Stadien.

Es ist bekannt, dass eine korrekte Lymphadenektomie mit einer möglichst hohen Zahl an entnommenen Lymphknoten mit einer besseren Prognose hinsichtlich des rezidivfreien und auch Gesamtüberleben assoziiert ist<sup>(36)</sup>. In dieser Studie wurden im Mittel 20,29 Lymphknoten untersucht, was für eine hohe Qualität der durchgeführten Operationen spricht und sicherlich Einfluss auf das Gesamtergebnis hat.

Zu berücksichtigen bleibt die Tatsache, dass nicht, wie in den meisten anderen Studien allein R0, also kurativ operierte Patienten, sondern auch R1 oder R2 resezierte Patienten in die Analysen mit eingeschlossen wurden. Darüber hinaus wurden auch Notfalloperationen mit eventuell zuvor stattgehabter Perforation und Blutungskomplikationen mit berücksichtigt. Nicht jeder Patient mit einem Tumorprogress erhielt obligat eine diagnostische Laparoskopie

oder Relaparotomie mit Biopsie, um die Diagnose zu sichern. Der genaue Anteil der Patienten, bei denen eine PC nur in der Bildgebung oder anhand des klinischen Untersuchungsbefundes diagnostiziert wurde, wurde nicht erfasst. Bei keinem der 573 Patienten wurde eine geplante diagnostische Relaparotomie bzw. Relaparoskopie durchgeführt, da diese an der Universität Rostock noch nicht routinemäßig angewendet wird. Autopsiebefunde wurden nicht dokumentiert, weil eher selten eine klinische Obduktion veranlasst wird. Ursächlich hierfür ist eine unsichere Rechtsgrundlage in Deutschland, die ablehnende Haltung Betroffener und Angehöriger, aber auch Ärzten gegenüber einer klinischen Sektion und die damit verbundene Notwendigkeit einer ausführlichen Aufklärung und Dokumentation <sup>(80)</sup>. Auch die zusätzlichen Kosten stehen unter Umständen im Zusammenhang mit geringen Autopsiezahlen. Somit sind aktuelle Studien, die sich mit Ergebnissen aus solchen Untersuchungen befassen aktuell schwer zu realisieren.

In einer Autopsiestudie von Russell et.al. (1985) an der Universität Washington an 53 Patienten, die nach einem Kolontumorprogress verstarben, konnte bei 36% eine peritoneale Tumoraussaat festgestellt werden <sup>(81)</sup>. Es ist nicht auszuschließen, dass die in dieser Studie erhobene PC Inzidenz unterbewertet ist. Das gleiche gilt auch für die Lokalrezidivrate.

Die effektivste Methode einen Tumor zu heilen ist nach wie vor die komplette Tumoresektion. Doch auch nach kurativen Eingriffen sind Rezidive zu beobachten. Neben den Lebermetastasen ist das Peritoneum der zweithäufigste Ort für eine Metastasenbeteiligung <sup>(30)</sup>. Leber und PC treten häufig simultan auf <sup>(16)</sup>.

Betrachtet man den Pathomechanismus, der zu einer Entstehung einer PC führt, so liegt die Vermutung nahe, dass es in fortgeschrittenen Stadien oder nach einer iatrogenen Tumorperforation häufiger zu einer peritonealen Metastasierung kommt. D. Jayne beschreibt in seiner Arbeit „Molecular Biology of Peritoneal Carcinomatosis“ (2006), die Kaskade der peritonealen Metastasierung. Sie ist über wenige Schritte nachvollziehbar, wobei jedoch nicht jeder Prozess isoliert auftreten muss. Die Freisetzung einzelner Tumorzellen aus dem Primärherd stellt dabei den Ausgangspunkt dar. Nachdem die Zellen auf das Mesothelium getroffen sind, kommt es zur Adhäsion und anschließend zur Penetration und Invasion in das submesotheliale Gewebe. Es folgt die Proliferation sowie die Induktion der Angiogenese, wodurch ein weiteres Wachstum unterhalten wird <sup>(82)</sup>. Auch über lymphatische und venöse Bahnen kann es zu einer Metastasierung kommen. Das Freiwerden von Tumorzellen kann ebenso bei einer Darmperforation oder iatrogen während der Operation erfolgen. Über die

Peristaltik und die seröse Flüssigkeit kann es zu einer Dissemination einzelner Zellen ubiquitär im Bauchraum kommen<sup>(49) (29)</sup>.

Willet et al. (1985) und Minsky et al. (1988) konnten in fortgeschrittenen Tumorstadien mehr Lokalrezidive und PC beobachten, wobei die Untersuchungen bei Willet et al. speziell an Patienten mit einem komplikativen Verlauf der Tumorerkrankung (Perforation und Obstruktion) durchgeführt wurden<sup>(83) (84)</sup>. Beide Arbeiten nutzten noch die Stadieneinteilung nach der heute nicht mehr aktuellen Duke-Klassifikation. In der Arbeit von Lifante et al. (2006) zeigte sich, dass die meisten der 118 Patienten die an einem kolorektalen Karzinom erkrankt waren und eine PC aufwiesen, ein Tumorstadium T3/T4 hatten<sup>(29)</sup>. Yamamoto et al. (2003) untersuchten 189 Patienten im T3 und T4 Stadium auf maligne Zellen in Bauchraum. Bei 5,8% konnte eine positive Zytologie gewonnen werden. Davon entwickelten 54,5% ein Rezidiv oder eine PC und 36,4% eine isolierte PC, vs. 25,8% und 2,2%, der zytologisch negativen Patienten<sup>(17)</sup>. Auch Kanellos et al. (2003) hatten in ihrer Untersuchung an 113 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom eine höhere Rate an Lokalrezidiven, bzw. PC bei positiver Zytologie<sup>(85)</sup>. Ähnliches fand sich bereits bei Hase et al (1998)<sup>(86)</sup>. Gozalan et al. (2007) wiederum konnten in ihrer Arbeit an 88 Patienten belegen, dass ein T4 Stadium häufiger zu einem freien Tumorzellvorkommen führt<sup>(87)</sup>.

Auch die hier vorliegende Studie kam zu dem Ergebnis, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium häufiger zu einem Lokalrezidiv oder einem peritonealem Rezidiv führt.

Die Untersuchungen wurden an einem größeren Patientenkollektiv und über einen längeren Beobachtungszeitraum durchgeführt, als in den meisten genannten Vergleichsstudien. Es wurden nur Kolonkarzinom Patienten eingeschlossen. Da sich zeigt, dass bei fortgeschrittenen Tumorstadien häufiger eine PC vorkommt ist die Forderung zu stellen, dass der weitere Therapie- und Nachsorgeplan für diese Patienten individuell angepasst wird.

In der Analyse aller UICC Stadien konnten im Stadium T4 9,7% isolierte PC festgehalten werden. In den Tumorstadien I und II 1,2% bzw. 0,4%.

Weitaus weniger Ereignisse fanden sich in den noch nicht fernmetastasierten Tumorstadien UICC I-III. Von 94 Patienten im T4 Stadium entwickelten 19,1% ein Lokalrezidiv oder eine PC und 4,3% eine isolierte PC. Somit zeigt sich, dass in Falle einer Fernmetastasierung häufiger begleitend eine PC auftritt.

Helmer et al. (2011) untersuchten 1124 Patienten in einer prospektiven Studie und konnten bei T4 65% und bei T3 31% PC diagnostizieren. Ferner konnten sie in ihrer Arbeit belegen,

dass bei Lebermetastasen häufiger auch gleichzeitig eine PC vorliegt. Zudem geht ein positiver Lymphknotenstatus, N1 und N2, öfter mit einer PC einher als ein N0 Status (34 % vs. 24%)<sup>(16)</sup>. In der aktuellen Studie zeigte sich eine Verteilung (UICCI-IV) von N0 1%, N1 1,7% und N2 8,7% hinsichtlich des Vorkommens eines PC Rezidivs. Kein signifikantes Ergebnis fand sich beim Differenzierungsgrad.

Helmer et al. (2011) fanden jedoch heraus, dass der Differenzierungsgrad einen signifikanten Einfluss auf das generelle Vorkommen einer PC hat. So hatten 24% der 125 Patienten mit G3 Tumoren eine PC ( $p = 0,006$ )<sup>(16)</sup>. In der Arbeit von Gozalan et al. (2007) fanden sich bei niedrigeren Differenzierungsgraden häufiger freie Tumorzellen im Bauchraum, wobei die Untersuchung an einem weitaus kleinerem Patientenkollektiv mit nur 88 Patienten durchgeführt wurde<sup>(87)</sup>.

Für die Angioinvasion konnte in dieser Arbeit kein prognostischer Wert für das Auftreten einer PC im UICC Stadium I-III festgestellt werden. Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich die geringe Fallzahl der histologischen Befunde für V2 bezogen auf das Gesamtkollektiv. An dieser Stelle sind weitere Studien notwendig, um die Relevanz der Angioinvasion für das Auftreten einer PC zu untersuchen. Der Pathomechanismus, der auch in frühen Tumorstadien und bei nodal negativen Patienten zu einer PC führt, bleibt an dieser Stelle noch weitestgehend unerklärt.

Kein signifikantes Ergebnis ergab sich auch für den Faktor der perioperativen Tumorinzision. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass es nur in 15 Fällen zu einer perioperativen Tumorinzision kam. Nur in einem Fall konnte eine PC im Verlauf beobachtet werden. Es ist nicht auszuschließen, dass die übrigen Patienten aus der Nachbeobachtungszeit herausfielen, da es frühzeitig zu einem tumorbedingten Tod kam. Dieser Punkt wurde in dieser Studie nicht untersucht.

## 5.2 Das Lokalrezidiv

Die komplette Tumorresektion ist ein ausschlaggebender Punkt für den kurativen Erfolg einer operativen Therapie. Doch trotz R0 Resektion und in frühen UICC Stadien kann es zum Auftreten eines Lokalrezidivs kommen. Die Variablen des TNM-Systems bilden die Basis zahlreicher wissenschaftlicher Studien, wenn es darum geht Prognosefaktoren auf ihre Relevanz im Zusammenhang mit Kolonkarzinomen zu prüfen.

In der Literatur lassen sich Angaben zur Lokalrezidivhäufigkeit von 5-18% finden <sup>(66)</sup>. In einer Arbeit von Konhäuser et al. (1999) werden 10% bzw. 25% genannt <sup>(34)</sup>. Im Tumorregister München von 1999 ist für das Kolonkarzinom eine Lokalrezidivrate von 32% angegeben, wobei hier nicht klar zwischen einem Lokoregionärem und einem Lokalrezidiv getrennt wird <sup>(88)</sup>. Werden auch Lokalrezidive berücksichtigt, die bei einer Intervallreparotomie oder im Autopsiebefund diagnostiziert werden, so liegt die Häufigkeit bei 38% bzw. 47% <sup>(66)</sup>.

Es wird deutlich, dass die hier erhobenen 10,8% im Vergleich eine niedrige Lokalrezidivrate repräsentieren, was unter anderem Hinweis für ein adäquates Therapiemanagement an der Universität Rostock sein kann. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die Zahl zu niedrig ist da nicht jedes Lokalrezidiv diagnostisch erfasst und histologisch gesichert wird.

Es hat sich in dieser Studie gezeigt, dass sich im Falle einer nicht kurativen Operation bei makroskopischen Residualtumoren R1 bzw. R2 häufiger Lokalrezidive finden als bei R0 Situation. Das deckt sich mit den gängigen wissenschaftlichen Erkenntnissen, die Hermanek et al. bereits 1994 veröffentlichten <sup>(89)</sup>.

Nach der Hypothese von Sugarbaker et al. (1989) ist ein Rezidiv im Bereich des Operationsfelds oder des Peritoneums Folge einer Tumorzellaussaat durch den Tumor selbst oder über die lymphatischen oder venösen Gefäße, die bei der Operation lädiert werden <sup>(90)</sup>. Willet et. al. (1985) konnten im Falle einer Tumorperforation mehr Rezidive mit peritonealer Beteiligung finden <sup>(83)</sup>. Somit müsste eine perioperative Tumorzision theoretisch häufiger zu einem Rezidiv führen, da hier mit einem vermehrten Freiwerden von einzelnen Tumorzellen gerechnet werden muss. Es konnte in dieser vorliegenden Studie ein signifikanter Einfluss für das lokalrezidivfreie Überleben analysiert werden.

Yamamoto et al (2003) konnten in einer univarianten Analyse keinen signifikanten Einfluss des Differenzierungsgrads auf das rezidivfreie 10 Jahres Überleben feststellen ( $p = 0,43$ ). Signifikante Einflussgrößen waren hingegen das pN0 Stadium, sowie eine positive Peritonealzytologie <sup>(17)</sup>. Gozalan et al. (2007) konnten während einer Beobachtungszeit von 7 Jahren und bei positiver Zytologie ein rezidivfreies Überleben von 56,36% bestimmen <sup>(87)</sup>. Bei Yamamoto et al. (2003) betrug das rezidivfreie 10 Jahres Überleben 45,5% vs. 74,3% bei negativer Zytologie. Die 10 Jahresüberlebensverteilung ergab in Abhängigkeit von pN0 82,3%, pN1 69,2% und pN2 49,7% <sup>(17)</sup>.

Das rezidivfreie Überleben in der vorliegenden Studie (UICC I-IV) ergab für pN0 94,3%, pN1 88,7%, und pN2 81,0% und hatte ebenso einen signifikanten Einfluss.

Es ist zu berücksichtigen, dass die Studie von Yamamoto zwischen 1987 und 1991 durchgeführt wurde. Das bessere Outcome in der aktuell vorliegenden Studie ist sicher auf die besseren diagnostischen und therapeutischen Behandlungsoptionen zurückzuführen. Es zeigt sich jedoch in beiden Fällen, dass ein Lymphknotenbefall mit einer schlechten Prognose assoziiert ist.

Im Weiteren konnten in dieser Studie sowohl der Lymphgefäßbefall, als auch die Angioinvasion als prognostische Einflussgrößen identifiziert werden, wenn das Vorkommen von Lokalrezidiven und PC Rezidiven betrachtet werden. Ein positiver Befund ist mit einer schlechteren Prognose verbunden. Das gilt nicht für den Fall, wenn auch UICC IV Stadien berücksichtigt werden.

Dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium häufiger mit einem Lokalrezidiv verbunden ist zeigt sich auch in dieser Arbeit. Alle UICC Stadien berücksichtigt, fanden sich 22,3% Lokalrezidive im T4 Stadium. Für die Stadien T2 und T3 konnten lediglich 3,7% und 5,7% festgehalten werden.

### 5.3 Die prognostische Relevanz der Lymphknotenratio

Das weltweit gängige Klassifikationssystem für kolorektale Karzinome, das es erlaubt Patienten abhängig von ihrer Prognose in einzelne Gruppen, zu unterteilen, ist das TNM-System. Anhand von Tumorinfiltrationstiefe, lokalem Lymphknotenbefall sowie dem Vorhandensein von Fernmetastasen werden Patienten den jeweiligen UICC Stadien zugeteilt. Anhand dessen lassen sich schließlich das Therapieschema festlegen und Aussagen zur Prognose treffen.

Zahlreiche Studien haben den Stellenwert der Lymphknoten in diesem Stagingssystem hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersucht. Es zeigte sich, dass eine hohe Zahl an untersuchten bzw. entnommenen Lymphknoten mit einem längeren Überleben assoziiert ist <sup>(36) (40) (91) (92)</sup>. Bisher wird die absolute Anzahl der Lymphknoten im TNM System nicht mit berücksichtigt. Somit hat ein Patient bisher mit 4 von 30 positiv untersuchten Lymphknoten das gleiche Tumorstadium bzw. die gleiche Prognose wie ein Patient bei dem 4 von 12 Lymphknoten befallen sind <sup>(93)</sup>.



Es ist vielfach untersucht worden, ob nicht das Verhältnis von entnommen Lymphknoten zu befallenen Lymphknoten eine bessere prognostische Vorhersage erlaubt, als die Einteilung pN allein. Bevor die LNR im Focus von Studien beim kolorektalen Karzinom stand haben sich zahlreiche Arbeiten mit der Bedeutung bei anderen Tumorentitäten beschäftigt. Es gab Untersuchungen zum Blasenkarzinom, Brust- und Lungenkrebs und auch gastroenterologische Tumoren wie das Magen- oder Pancreaskarzinom waren Ziel verschiedener Studien<sup>(94) (95) (96) (97)</sup>. Alle Studien, die sich mit der Bedeutung der LNR auseinandersetzten kamen zu dem Ergebnis, dass die LNR ein wichtiger prognostischer Faktor ist<sup>(63) (64) (33) (93)</sup>.

Die Ersten, die die prognostische Relevanz der LNR beim Kolorektalem Karzinom untersuchten, waren Berger et al. (2005)<sup>(63)</sup>. Sie untersuchten ein Kollektiv von 3561 Patienten. In ihrer Arbeit konnte die LNR unter anderem als ein signifikanter Faktor für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben ausgemacht werden, sofern mehr als 10 Lymphknoten untersucht wurden. Die mediane Lymphknotenzahl, die in der Arbeit untersucht wurde, lag lediglich bei 11. Die Einteilung der LNR Untergruppen erfolgte nach Quartilen. Es wurden 4 Gruppen gebildet < 0,05, 0,05-0,19, 0,2-0,39 und 0,4-1,0.

Rosenberg et al. (2008) untersuchten 3026 Patienten über einen Zeitraum von 25 Jahren<sup>(64)</sup>. Es wurden Kolon- und Rektumkarzinome, Patienten mit und ohne Metastasen untersucht, mit kurativem und nicht kurativem Operationsbefund und es wurden alle Tumorstadien mit einbezogen. In dieser Arbeit lag die mediane Anzahl der untersuchten Lymphknoten bei 16 und die Cut off Werte der LNR wurden als einzige statistisch ermittelt. Auch hier wurden 4 Gruppen gebildet (0, 0,01-0,17, 0,18-0,41, 0,42-0,69 > 0,70) die hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz mit der pN-Kategorie verglichen wurde. Rosenberg et al. (2008) kamen zu dem Ergebnis, dass die LNR eine bessere prognostische Relevanz besitzt, als die pN Kategorie<sup>(64)</sup>.

Auch de Ridder et al. (2006) verglichen die LNR mit der pN-Kategorie an nodal positiven Patienten und konnten zeigen, dass die LNR bezüglich der 5-Jahresüberlebensrate besser abschnitt<sup>(33)</sup>. Der Cut off Wert wurde ebenso statistisch ermittelt. Es wurden die LNR Gruppen LNR 1 < 0,4 und LNR 2 > 0,4 mit den Gruppen pN1 und pN2 verglichen und somit eine ausgeglichene Vergleichsebene hergestellt. Das 5 Jahres Tumor spezifische Überleben betrug für LNR1 56% und für LNR2 25%; verglichen mit 54% und 28% für pN1 und pN2.

Die durchschnittliche Zahl der untersuchten Lymphknoten in der genannten Studie von de Ridder et al. (2006) war mit 10 sehr gering, die Datenbank umfasste 26181 Patienten<sup>(33)</sup>.

Wang et al. (2007) untersuchten nur UICC III Patienten und führten ihre Analysen an 24477 Patienten der gleichen Datenbank durch <sup>(93)</sup>. Hier wurden die vier LNR-Gruppen wieder willkürlich festgelegt. Der erste Cut off lag bei 1/14, die weiteren bei 25%, 50% und 100%. Angaben zur durchschnittlichen Anzahl untersuchter Lymphknoten fehlen. Auch die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die LNR unabhängig von der Zahl entnommener Lymphknoten eine bessere Vorhersage erlaubt als die Einteilung nach pN. Im Gegensatz zu Berger et al. (2005) konnten Wang et al. (2007) den prognostischen Wert der LNR auch bei einer niedrigen Anzahl an untersuchten Lymphknoten belegen <sup>(93)</sup>.

In der hier vorliegenden Studie lag die durchschnittliche Anzahl der untersuchten Lymphknoten mit mehr als 20 deutlich über der, der obengenannten Vergleichsstudien und der geforderten Mindestanzahl von 12. Das Ausmaß der Lymphadenektomie kann als ein therapeutisch qualitatives Merkmal angesehen werden. Es ist anzunehmen, dass sich die überdurchschnittlich hohe Anzahl resezierter Lymphknoten positiv auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben des hier untersuchten Patientenkollektivs ausgewirkt hat. Vather et al. (2009) konnten in Ihrer Arbeit zeigen, dass ab einer Lymphknotenzahl von mindestens 16 die 5 Jahresüberlebensrate bei UICC III Patienten signifikant ansteigt <sup>(98)</sup>.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit der pN-Kategorie wurde in dieser aktuellen Studie nur ein Cut off Wert mit Hilfe statistischer Rechenmethoden bestimmt. Mit 0,2 fällt dieser kleiner aus als der bei de Ridder et. al. (2006) angegebene von 0,4 <sup>(33) (98)</sup>. Es ist anzunehmen, dass die geringere Lymphknotenausbeute bei de Ridder et al. für dieses differente Ergebnis verantwortlich ist und der Wert von 0,2 möglicherweise eher dem optimalen Cut Off Wert entspricht. Allerdings ist die Zahl der analysierten Patientendaten mit 142 vs. 26181 viel geringer.

Ein vergleichbarer Cut off Wert von 0,2 fand sich in den Arbeiten von Edler et al. (2007), nicht statistisch ermittelt, und Peschard et al. (2008), wobei bei letzterem nur Rektumkarzinome untersucht wurden <sup>(99) (100)</sup>. Für das Kolonkarzinom UICC III hatten Park et al. (2009) und Vather et al. (2009) Werte von 0,23 und 0,2 festgelegt, die nicht statistisch berechnet wurden. Der mediane Cut off Wert der LNR bei Park et al. lag bei 0,19. Patienten mit einem Wert > 0,24 hatten ein schlechteres Outcome bezüglich des rezidivfreien Überlebens als Patienten mit einem Wert < 0,24 (bei UICC III 45,6% vs. 60,5%) <sup>(101) (98)</sup>.

Vather et al. untersuchten jede LNR Stufe von 0,0-1,0 in Schritten von jeweils 0,1. Mit ansteigender LNR sank die 5-Jahresüberlebensrate. Bei einem Wert von 0,2 waren nur noch weniger als 40% der Patienten am Leben <sup>(98)</sup>.

In einer Studie von Vaccaro et al. (2009) wurden 362 Stadium III Kolonkarzinom Patienten hinsichtlich ihres rezidivfreien, krebsspezifischen und des Gesamtüberleben untersucht <sup>(102)</sup>. Die LNR Gruppen wurde in Quartilen kategorisiert, LNR1 0-0,06, LNR2 0,06-0,12, LNR3 0,12-0,25 und LNR4 > 0,25, und das pN Stadium mit diesen verglichen. Der Median der LNR lag bei 0,11. In der multivarianten Analyse konnte die LNR, aber nicht die positiven Lymphknoten allein als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden. Patienten der Gruppe LNR1-LNR3 unterschieden sich hinsichtlich ihres Outcomes nicht, wohingegen ab einer LNR > 0,25 ein Anstieg der Rezidivhäufigkeit und Mortalität beobachtet werden konnte. Bei einer LNR < 0,25 betrug das rezidivfreie Überleben 68,3% und das Gesamtüberleben 64,9%. Bei einer LNR von > 0,25 sank das rezidivfreie Überleben auf 31,5% und das Gesamtüberleben auf 38,3%. Der Vergleich zum pN Status ergab pN1 65,1% und pN2 42,4% für das rezidivfreie Überleben und 62,6%, beziehungsweise 48,4% für das Gesamtüberleben bei pN2. Die prognostische Trennweite beträgt beim rezidivfreien Überleben bezogen auf die LNR 36,8% und 22,7% <sup>(102)</sup>.

In der hier vorliegenden Studie konnte ein rezidivfreies Überleben von 73,9% in der Gruppe LNR < 0,2 und von 53,8% in der Gruppe LNR  $\geq$  0,2 beobachtet werden. Für pN1 ergaben sich 78,8% und für pN2 50,0%. Die prognostische Trennweite beträgt 20,1% vs. 28,8%. Somit konnte im Gegensatz zu den Daten von Vaccaro et al. (2009) kein Vorteil der LNR gegenüber des pN Status ermittelt werden <sup>(102)</sup>. Es bestätigt sich jedoch, dass mit einer LNR  $\geq$  0,20 mit einem schlechteren Outcome zurechnen ist. In beiden Studien lag die mediane Anzahl untersuchter Lymphknoten bei 20 und die mediane LNR unterschied sich mit 0,11 beziehungsweise 0,12 in der vorliegenden Studie nur geringfügig. Allerdings konnten Vaccaro et al. (2009) über eine größere Anzahl an Patientendaten verfügen als es in dieser Studie möglich war.

Vaccaro et al. (2009) konnten auf einen sehr engen Mitarbeiterstamm zurückgreifen. So waren während des langen Beobachtungszeitraums 1980-2005 nur 5 Chirurgen und 2 Pathologen an den Operationen und an der histologischen Aufarbeitung beteiligt, was standardisierte Untersuchungsbedingungen gewährleistet. An der Universität Rostock, als akademisches Lehrkrankenhaus, sind solche homogenen Untersuchungsbedingungen über viele Jahre schwer zu realisieren.

Welche Auswirkungen die unterschiedlichen mathematischen Methoden bei der Festlegung des optimalen Cut off Wertes auf das Gesamtergebnis haben bleibt offen. Bisher haben nur sehr wenige Studien den Cut off Wert statistisch ermittelt. Es zeigt sich jedoch in vielen Studien, dass ab einem Wert von 0,2 mit einer deutlichen Abnahme des positiven Outcomes zu rechnen ist <sup>(63)</sup> <sup>(102)</sup>. Die Unterteilung in nur zwei LNR Gruppen erscheint zur besseren Vergleichbarkeit mit dem pN Status sinnvoll.

Viele Faktoren nehmen Einfluss auf das Gesamtergebnis. Hierzu zählen Patienten bezogene Kriterien wie Alter, Geschlecht, Adipositas sowie das Knowhow des Chirurgen und des Pathologen. Mit steigender Anzahl untersuchter Lymphknoten erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einen von Metastasen befallenen Lymphknoten zu entdecken. Somit kommt es zu einem Upstaging vom Stadium II zu Stadium III. Der Patient bekommt eine adäquate, dem Tumorstadium entsprechende Therapie und Nachsorge, woraus womöglich ein besseres Outcome resultiert. Für einen nodal positiven Patienten ist eine große Zahl an entnommenen Lymphknoten mit einer Abnahme der LNR verbunden, was mit einer besseren Prognose einhergeht.

In dem Lymphknotenquotienten sind per definitionem zwei wichtige Prognose Faktoren berücksichtigt. Die Anzahl der befallenen und die der untersuchten Lymphknoten. Mit einer höheren Anzahl untersuchter und entnommener Lymphknoten verbessert sich die Prognose. Lee et al. (2007) konnten zeigen, dass es unter Berücksichtigung der LNR zu einer Prognosenmigration kommen kann <sup>(103)</sup>. N1 Patientin mit einer LNR > 0,25 hatten eine niedrigere rezidivfreie Überlebenszeit als N2 Patienten mit einer LNR < 0,25. Es bestätigt sich, dass die Lymphknotenratio ein wichtiger Prognosefaktor darstellt und in der gängigen TNM Klassifikation mit beachtet werden sollte. Bisher wird die LNR im klinischen Alltag nicht routinemäßig berücksichtigt.

In den zurückliegenden Studien wurden verschiedene Methoden angewandt, um die Cut off Werte der LNR zu bestimmen. Es wurden nicht immer statistische Analysen angewendet wie es in dieser vorliegenden Arbeit der Fall ist. Vielfach wurden Einteilungen nach Quartilen vorgenommen. Bisher sind nicht festgelegt welche Grenzwerte, beziehungsweise wie viel LNR Gruppen definiert werden sollten, um eine präzise Vorhersage treffen zu können.

## 6 Zusammenfassung

In dieser hier vorliegenden retrospektiven Studie wurden 573 Patienten mit histologisch gesichertem Kolonkarzinom, die im Zeitraum von 2000-2009 an der Universität Rostock operiert wurden, mit Hilfe von statistischen Analysemethoden wissenschaftlich untersucht.

Zum einem wurde die These überprüft, ob die Lymphknotenratio, die Anzahl untersuchter Lymphknoten dividiert durch die Zahl der befallenen Lymphknoten, eine bessere prognostische Vorhersagekraft besitzt als die übliche pN Kategorie der TNM-Klassifikation.

Die zweite These war, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium häufiger mit einer Peritonealkarzinose beziehungsweise mit einem lokalen oder isolierten peritonealem Rezidiv assoziiert ist.

Die verfügbaren Daten von 973 Patienten, die an einem kolorektalen Karziom erkrankten und die für die Analysen Verwendung fanden, waren tabellarisch in einer Datenbank des SPSS<sup>®</sup> Programms für Windows (Version 15.0) festgehalten. 573 Patienten hatten ein histologisch gesichertes Kolonkarzinom im UICC Stadium I-IV und wurden somit in die Analysen einbezogen. Alle Ergebnisse wurden mit den gängigen statistischen Methoden auf ihre Signifikanz hin untersucht. Überlebenszeitanalysen wurden nach der Kaplan-Meier Methode durchgeführt. Endpunkt war jeweils das rezidivfreie Überleben über die gesamte Beobachtungszeit von bis zu 128 Monaten.

Die Lokalrezidivrate betrug insgesamt 10,8%. Bei 3,7% der Patienten kam es im Verlauf zu einer isolierten peritonealen Metastasierung. Es konnte gezeigt werden, dass ein fortgeschrittenes Tumorstadium häufiger mit einer Tumorprogression verbunden ist.

Die meisten Lokalrezidive (22,3%) konnten im Tumorstadium T4 beobachtet werden, wenn auch das UICC IV Stadium mit berücksichtigt wird. 9,7% der Patienten hatten eine isolierte PC. Weniger Rezidivereignisse ließen sich in dem Kollektiv der noch nicht fernmetastasierten Tumorstadien UICC I-III feststellen. Hier entwickelten 19,1% der Patienten im T4 Stadium ein Lokalrezidiv oder eine PC und 4,3% eine isolierte PC. Demnach tritt im Falle einer Fernmetastasierung signifikant häufiger auch eine PC auf.

Das rezidivfreie Überleben mit dem Endpunkt PC verkürzte sich mit zunehmender Infiltrationstiefe. Während kein Patient im Stadium T1 eine PC erlitt, betrug das rezidivfreie Überleben für T2 98,8%, T3 99,6% und T4 90,2%.

Unter Berücksichtigung des Lymphknotenbefalls konnte eine prozentuale Häufigkeitsverteilung von PC für die Stadien UICCI-IV von N0 1%, N1 1,7% und N2 8,7% beobachtet werden. Das rezidivfreie Überleben in der vorliegenden Studie (UICC I-IV) ergab für die PC eine Verteilung von pN0 99,0%, pN1 98,3% und pN2 91,2%.

Für das Auftreten einer PC ergaben sich in der univariaten Analyse signifikante Werte für die Parameter T- und N-Status sowie Lymphgefäßbefall und Angioinvasion.

In der multivariaten Analyse konnte keine Variable als unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert werden.

Eine PC tritt häufiger im fortgeschrittenen Tumorstadium auf und ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Die CRS und das HIPEC Verfahren haben sich in der Behandlung von Patienten mit einer PC nach einem Kolonkarzinom als effektive Methode etabliert.

Ein intraabdominell begrenztes Tumorwachstum, sowie ein klinisch ausreichend guter Allgemeinzustand sind notwendige Kriterien für eine erfolgreiche Therapie. Für Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer PC kann unter Umständen eine im Intervall durchgeführte diagnostische Relaparoskopie nützlich sein.

Die Evaluation weiterer wichtiger Prognosekriterien, sowie für der Nutzen und Stellenwert einer diagnostischen Reintervention sollten in zukünftigen kontrollierten Studien weiter untersucht werden.

Die Analysen zur Lymphknotenratio an nodal positiven Patienten konnten zeigen, dass die LNR genau wie der pN Status signifikant von prognostischer Bedeutung für das rezidivfreie Überleben ist. Die Cut off Werte der LNR wurden statistisch mit Hilfe von Martingalen errechnet. Zur besseren Vergleichbarkeit mit dem pN Status pN1 und pN2 wurden mit den LNR Gruppen  $< 0,20$  oder  $\geq 0,20$  auch nur zwei Gruppen definiert. Es konnte ein rezidivfreies Überleben von 73,9% in der Gruppe LNR  $< 0,2$  und von 53,8% in der Gruppe LNR  $\geq 0,2$  beobachtet werden. Für pN1 ergab sich 78,8% und für pN2 50,0%. Die prognostische Trennweite beträgt 20,1% vs. 28,8%. Somit ist die LNR allein in ihrer prognostischen Vorhersagekraft dem pN Status nicht überlegen.

Die Cut off Werte wurden in den meisten Studien nicht mithilfe von statistischen Methoden errechnet. Die Validierung des hier errechneten Cut off Wertes sollte an einem weiteren größeren unabhängigen Patientenkollektiv erfolgen. Mit 142 Patienten konnte in dieser Studie nur ein kleines Kollektiv untersucht werden.

Bisher gelten keine einheitlichen mathematischen Richtlinien für die Festlegung des optimalen Cut off Werts. Wie viele Gruppen mit Hilfe der LNR gebildet werden sollten ist Inhalt zahlreicher wissenschaftlicher Diskussionen.

Da die LNR Anhaltspunkte zum Ausmaß und somit zur Qualität der Lymphadenektomie und der histologische Aufarbeitung liefert ist sie ein wichtiges Gütekriterium. Darüber hinaus kann sie zur besseren Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung zusätzlich zu den gebräuchlichen Stagingparametern herangezogen werden. Die LNR sollte routinemäßig in der Dokumentation berücksichtigt werden.

# Literaturverzeichnis

1. **Laubert T, Habermann JK, Bader FG et al.** Epidemiology, molecular changes, histopathology and diagnosis of colorectal cancer. *European Surgery*. 2010, 42 (6): 252-259.
2. **Karsa LV, Lingnini TA, Patrick J et al.** The dimensions of CRC problem. *Best Pract. Res Clin Gastroenterol*. Aug 2010, 24 (4): 381-96.
3. **Center MM, Jemal A, Smith RA et al.** Worldwide Variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*. Nov-Dez 2009, 59 (6): 366-378.
4. **Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtzgesellschaft, dkfz.** [Online] 31. 08 2011. [Zitat vom: 04. 08 2012.] [http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort\\_6.html](http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_6.html).
5. **Das Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v.** *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*. Berlin : s.n., 2010. pp.36-39.
6. **Schallhorn A, Kolligs F, Tympner C et al.** Kolon Karzinom. *Manual Gastrointestinale Tumoren*. München : Zuckerschwerdt Verlag, pp.117-160, 2006.
7. **Krebsregister Graubünden, Schweiz.** [Online] So.23.. 09. 2007. [Zitat vom: Sa 26.. 02. 2011.] <http://www.krebsregister-gr.ch/BulletinColon1.htm>.
8. **Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ et al.** Colorectal Cancer. *The Lancet*. 2010, 375: 1030-1047.
9. **Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A et al.** S3 Leitlinie „Kolorektales Karzinom“. *Z Gastroenterol*. 2008, 46: 1-73.
10. **Milsmann C, Zielinsky D, Fass J et al.** *Quantitative Genexpressionsanalyse mittels Light Cyclers an HNPCC-Tumoren*. München : Springer Verlag, Chirurgisches Forum 2005, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. Band 34: 27-29.
11. **Morson BC.** Evolution of Cancer of the Colon and Rectum. *Cancer*. 1975, 34, pp:845-849.
12. **Cho KR, Vogelstein B.** "Suppressor gene alterations in the colorectal adenoma-carcinoma sequence". *J. Cell Biochem Suppl*. 1992, 16G: 137-141.
13. **Pernick N, Alekman J.** [Online] PathologyOutlines.com, Inc., 8. 12 2009. [Zitat vom: 4. 8 2012.] <http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumoradenomacarcinoma.html>.



14. **Kleivi K, Lind GE, Diep CB et al.** Gene expression profiles of primary colorectal carcinomas, liver metastases, and carcinomatoses. *Molecular Cancer*. 2007, 6 (2).
15. **Shirahata A, Sakata M, Kitamura Y et al.** MACC 1 as a Marker for Peritoneal-disseminated Gastric Carcinoma. *Anticancer Research*. 2010, 30: 3441-3444.
16. **Helmer O, Berg M, Arstad Merok M et al.** Peritoneal Carcinomatosis of Colon Cancer Origin: Highest Incidence in Women and Patients with right sided Tumors. *J. of Surgical Oncology*. 2011, 104: 792-797.
17. **Yamamoto S, Akasu T, Fujita S, Moriya Y.** Long-term Prognostic Value of Conventional Peritoneal Cytology after curative Resection for Colorectal Carcinoma. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2003, 33 (1): 33-37.
18. **Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System Colon and Rectum. World Health Organization.** Chapter 6, p.107, Lyon : IARC Publications, 2000.
19. **Schmoll HJ, Arnold D.** Kolorektales Karzinom. *Kompendium Internistische Onkologie 4. Auflage*. Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2006.
20. **Bokemeyer B, Bock H, Hüppe D et al.** Screening colonoscopy for colorectal cancer prevention: results from a German online registry on 269000 cases;. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2009, Bd. 21, 21 (6): 650-655.
21. **Sinn HP, Hermanek P, Wagener G, Wittekind CH.** Organspezifische Tumordokumentation Internetfassung. *OTD-3-Internet*. [Online] Deutsche Krebsgesellschaft, 02. 03 2003. [Zitat vom: 07. 03 2013.]  
[http://www.krebsgesellschaft.de/download/3.\\_grunddaten\\_zusatzdaten\\_zur\\_bewertung\\_diagnost.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/3._grunddaten_zusatzdaten_zur_bewertung_diagnost.pdf).
22. **Wittekind C, Meyer HJ.** *TNM-Klassifikation maligner Tumoren 7. Auflage*. 2010.
23. **Kreis ME, Siebeck M, Adam M et al.** Manual Gastrointestinale Tumoren Rektumkarzinom 7. Auflage. München : Zuckerschwerdt Verlag, 2006.
24. **Baldus SE.** Klinisch-pathologische und molekulare Prognosefaktoren kolorektaler Karzinome. *Pathologie*. 2003, 24: 49-60.
25. **Compton CC, Fielding LP, Lawrence J et al.** Prognostic Factors in Colorectal Cancer College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000, 124: 979-994.
26. **Weitz J, Herfarth Ch.** Tumorbezogene Prognosefaktoren – Belegtes und Hypothetisches. *Chirurg*. 2001, 72: 481-488.

27. **Eickhoff A, Damian U, Riemann JF, Jacobs R.** Kolorektales Karzinom-State of the Art. *Kompendium Gastroenterologie.* 2009, 5 (1): 23-31.
28. **Piso P, Arnold D.** Multimodale Therapiekonzepte der Peritonealkarzinose bei kolorektalen Karzinomen. *Dtsch. Ärztbl. Int.* 2011, 108 (47): 802-808.
29. **Lifante JC, Glehen O, Cotte E et al.** *Natural History of Peritoneal Carcinomatosis from Digestive Origin- A multidisciplinary Approach.* Ghent : Springer, 2006.
30. **Gómez Portilla A, Cendoya I, López de Tejada I et al.** *Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update Peritoneal Carcinomatosis Programme.* Policlínica San José. Vitoria : s.n., 2005. 97 (1): 716-737.
31. **Rogers SO, Wolf R, Zaslavsky A et al.** Relation of Surgeon and Hospital Volume to Processes and Outcomes of Colorectal Cancer Surgery. *Ann Surg.* 2006, 244 (6): 1003-1011.
32. **Sigurdson ER.** Lymph node Dissection: Is it Diagnostic or Therapeutic? *Journal of Clinical Oncology.* 2003, 21 (6): 965-967.
33. **De Ridder M, Vinh-Hung V, van Nieuwenhove Y et al.** Prognostic value of lymph node ratio in node positive colon cancer. *Gut.* 2006, 55 (11): 1681.
34. **Konhäuser C, Altendorf-Hofmann AM, Stolte M.** Die Operationsmethodik bestimmt die Rezidivhäufigkeit colorektaler Carcinome-Ein Vergleich der Ergebnisse von 2 chirurgischen Kliniken. *Chirurg.* 1999, 70: 1042-1049.
35. **Noura S, Masayuki O, Kano S et al.** Impact of metastatic lymph node ratio in node-positive colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg.* 2010, 2 (3): 70-77.
36. **Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al.** Colon Cancer Survival is associated with increasing Number of Lymphnodes analyzed: A secondary Survey of Intergroup Trial INT-0089. *J. of Clinical Oncology.* Aug 2003, 21 (15): 2912-2919.
37. **Weitz J, Koch M, Lehnert T et al.** Nachweis isolierter disseminierter Tumorzellen colorektaler Carzinome in Lymphknoten. *Chirurg.* 2000, 71: 410-416.
38. **Chen S, Bilchik AJ.** More Extensive Nodal Dissection Improves Survival for Stages I to III of Colon Cancer; A Population-Based Study. *Annals of Surgery.* Oct 2006, 244 (4): 602-610.
39. **Fielding LP, Arsenault PA, Cahpius PH et al.** Working party report to the World Congress of Gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol.* 1991, (6): 325-344.
40. **Goldstein NS, Weldon S, Coffey M et al.** 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 (2): 209-216.
41. **Wu X-Z, Ma F, Wang X-L.** Serological diagnostic factors for liver metastasis in patients with colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* Aug. 2010, 16 (32): 4084-4088.
  42. **Thirunavukarsu P, Sukumar S, Sathaiah M et al.** C-Stage in Colon-Cancer: Implications of Carcinoembryonic Antigen Biomarker in Staging, Prognosis and Management. *Journal of the National Cancer Institute.* 2011, 103 (8): 689-697.
  43. **Zouh W, Goodman S, Galizia G et al.** Counting alleles to predict recurrence of early stage colorectal cancer. *Lancet.* 2002, 359 (9302): 219-225.
  44. **Kohonen-Corish MRJ, Daniel JJ, Chan C.** Low Microsatellite Instability is associated with poor Prognosis in Stage C Colon Cancer. *J. of Clinical Oncology.* 2005, 23: 2318-2324.
  45. **Papachristofilou A, Wicki A.,** Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie Dickdarntumoren im Fokus. *InFo Onkologie.* 2012, pp:31-41.
  46. **O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG et al.** The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 1990, 98 (2): 371-379.
  47. **Mc Loughlin RM, O'Morain C.** Colorectal Screening. *World J. Gastroenterol.* Nov 2006, 12 (42): 6747-6750.
  48. **Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R et al.** Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut An International J. of Gastroenterology and Hepatology.* 2001, 48: 812-815.
  49. **Glockzin G, Schlitt HJ, Pompiliu P et al.** Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei peritoneal metastasiertem Kolonkarzinom. *Chirurgische Gastroenterologie.* 2007, 23: 2-6.
  50. **Springer Verlag.** Springer Medizin.at. *Kolonkarzinom - Springer Professional Media, Bereich Medizin.* [Online] 29. 06 2011. [Zitat vom: 04. 08 2012.] <http://www.springermedizin.at/fachbereiche-a-z/i-o/innere-medicin/onkologie/?full=22891>.
  51. **Spatz H, Anthuber M.** Surgery of colon cancer (conventional open and laproscopic surgery). *Eur Surg.* 2010, 42 (6): 260-266.

52. **Goonerante D, Gray C, Lim M et al.** Survival outcome in New Zealand after resection of colorectal cancer lung metastases. *ANZ J Surg.* 27.11.2012, 10.1111/ans.12012. [Epub ahead of print].
53. **Fong Y, et al.** Liver resection for colorectal metastases. *J. Clin Oncol.* 1997, 15 (3): 938-946.
54. **Kanas G, Taylor A, Primrose J et al.** Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol.* 2012, 4: 283-301.
55. **Meißner T.** Bessere Prognose bei Lebermetastasen. [Online] 12. 12 2007. [Zitat vom: 01. 02 2013.]  
<http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/leberkrebs/article/454682/bessere-prognose->
56. **Vogl TJ, Mack M, Eichler K et al.** Interventionelle Thermoablation von malignen Lebertumoren und Lebermetastasen: Vergleich von Radiofrequenzablation (RFA), laserinduzierter Thermoablation (LITT) und Mikrowellenablation (MWA). *Hessisches Ärzteblatt.* 2010, Bd. 72.Jahrgang, pp. 606-616.
57. **Marci A, Saladino E, Bartolo V et al.** Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *World J. of Gastrointestinal Oncology.* Feb 2010, 2(2): 98-101.
58. **Glehen O, Gilly FN, Sugarbaker PH et al.** New Perspectives in the management of colorectal cancer: what about peritoneal carcinomatosis? *Scandinavian Journal of Surgery.* 2003, 92: 178-179.
59. **Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P.** Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology.* 2009, 7(5).
60. **Meißner, Jähne, Neuhaus.** *Was gibt es neues in der Chirurgie? Berichte zur chirurgischen Fort-und Weiterbildung.* Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg : ecomed Medizin, Hüthig Jehle Rehm GmbH, 2011. ISBN 978-3-609-76987-5.
61. **Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al.** Oxaliplatin, Fluorouracil and levocovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004, 350: 2434-2351.
62. **Guder WG, Nolte J.** *Das Laborbuch für Klinik und Praxis 1. Auflage.* s.l. : Urban und Fischer Verlag, 2005.

63. **Berger AC, Sigurdson ER, Le Voyer TE et al.** Colon Cancer is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J. Clinical Oncology*. 2005, 23: 8706-8712.
64. **Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T et al.** Prognosis of Patients with Colorectal Cancer is associated with Lymph Node Ratio. *Annals of Surgery*. 2008, 248 (6): 968-978.
65. **Sugarbaker PH, Schellinx M, Chang D et al.** Peritonealcarcinomatosis from Adenocarcinoma of the Colon. *World J Surg*. 1996, 20: 585-592.
66. **Koppe MJ, Boemann OC, Oyen WJG et al.** Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin, Incidence and current Treatment Strategies. *Ann Surg*. 2006, 243: 212-222.
67. **Elias D, Raynaud B, Farkhondeh F et al.** Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2006, 30: 1200-1204.
68. **Cotte E, Passot G, Gilly F-N et al.** Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol*. 2010, 2 (1): 31-35.
69. **Krentz H.** *Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin Schließende statistische Analysen*. Aachen : Shaker Verlag, 2005. Bd. 2.
70. **Thernau TM, Grambsch PM, Fleming TR.** Martingale-based residuals for survival models. *Biometrika*. 1990, 77 (1): 147-160.
71. **Klein JP, Moschberger MI.** *Survival Analysis-Techniques for Censored and Truncated Data*. New York : Springer Verlag, 2003.
72. **Fleming TR, Harrington DP.** *Counting Process and Survival Analysis*. Indianapolis : Wiley-Interscience, 2005.
73. **Sachs I, Hedderich J.** *Angewandte Statistik-Methodensammlung mit R*. Berlin : Springer Verlag, 2006.
74. **Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P et al.** Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol*. 2007, 14 (1): 128-133.
75. **Brodsky JT, Cohen AM.** Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 1991, 34: 723-727.
76. **da Silva RG, Sugarbaker PH.** Analysis of prognostic Factors in seventy Patients having a complete Cytoreduction plus perioperative intraperitoneal Chemotherapy for

- Carcinomatosis from Colorectal Cancer. *J. of the American College of Surgeons*. Dec 2006, 203 (6): 878-886.
77. **Gunderson LL, Sosin H, Levitt S.** Extrapelvic colon-areas of failure in a reoperation series: implications for adjuvant therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985, 11: 731-741.
  78. **Wangensteen OH.** Cancer of the colon and rectum; with special reference to earlier recognition of alimentary tract malignancy; secondary delayed re-entry of the abdomen in patients exhibiting lymph node involvement; subtotal primary excision of the colon; operation in obs. *Wisconsin Medical Journal*. 1949, 48: 591-597.
  79. **Russel AH, Tong D, Wisbeck W et al.** Adenocarcinoma of the proximal colon. Sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone. *Cancer*. 1984, 53: 360-367.
  80. **Hoessa C, Mollb C Krausea M.,** Die Autopsie: anachronistischer Zopf oder vernachlässigte Qualitätskontrolle? *Schweiz Med Forum*. 2007, 7: 278-283.
  81. **Russel AH, Pelton J, Rehels CE et al.** Adenocarcinoma of the colon: an autopsy study with implications for new therapeutic strategies. *Cancer*. 1985, 56: 1446-51.
  82. **Jayne D.** *Molecular Biology of Peritoneal Carcinomatosis*. Ghent : Springer Verlag, 2006. pp.21-31.
  83. **Willet C, Tepper JE, Cohen A et al.** Obstructive and perforate colonic carcinoma: patterns of failure. *J. Clin. Oncol.* 1985, 3: 379-384.
  84. **Minsky BD, Mies C, Rich TA et al.** Potentially curative surgery of colon cancer: patterns of failure and survival. *J. Clin. Oncol.* 1988, 6: 106-118.
  85. **Kanellos I, Demetriades H, Zintzaras E, Mandrali A et al.** Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum*. 2003, 46: 535-539.
  86. **Hase K, Ueno H, Kuranaga N, Utsunomija K, Kanabe S.** Intraperitoneal exfoliated cancer cells in patients with colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum*. 1998, 41: 1134-1140.
  87. **Gozalan U, Yasti AC, Yuksek YN et al.** Peritoneal cytology in colorectal cancer: incidence and prognostic value. *The American J. of Surgery*. 2007, 193 (6): 672-675.
  88. Tumorregister München. [Online] 1998.[Zitat vom: 21. 02 2013.]  
[http://www.tumorregister-muenchen.de/annals/J1998/\\_\\_\\_\\_\\_J199800919990830JB19980910.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/annals/J1998/_____J199800919990830JB19980910.pdf).

89. **Hermanek P, Wiebelt H, Riedel S et al.** Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Colocarzinoms. *Chirurg.* 1994, 65: 287-297.
90. **Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JC et al.** Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin.Oncol.* 1989, 16: 83-97.
91. **Goldstein NS.** Lymph node recoveries from 2427 p T3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymphnodes based on predictive probability. *Am J. Surg. Pathol.* 2002, 26: 179-189.
92. **Sarli L, Bader G, Iusco D et al.** Number of lymphnodes examined and prognosis of TNM Stage II colorectal cancer. *Eur. J. Cancer.* 2005, 41: 272-279.
93. **Wang J, Hassett JM, Dyaton MT et al.** Lymph node Ratio: Role in staging of node-positive colon cancer. *Anal of Surgical Oncology.* 2007, 15: 1600-1608.
94. **Gajra A, Newman N, Gamble GP et al.** Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003, 21: 1029-1034.
95. **Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G et al.** Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J. Urol.* 2002, 167: 1295-1298.
96. **Weir L, Speers C, D`Yachkova Y et al.** Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002, 20: 1793-1799.
97. **Pedrazzani C, Sivins A, Ancans G et al.** Ratio between metastatic and examined lymph nodes (N-Ratio) may have low clinical utility in gastric cancer patients treated bei limited lymphadenectomy: results from a single center experience of 526 patients. *World J. Surgery.* 2010, 34: 85-91.
98. **Vather R, Sammour T, Kakokehr A et al.** Lymph node evaluation and long term survival in stage II and III colon cancer: a national study. *Ann. Surg. Oncol.* 2009, 16: 585-593.
99. **Edler D, Öhrling K, Hallström M et al.** The number of analyzed lymph-nodes- a prognostic factor in colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2007, 46: 975-981.
100. **Peschaud F, Benoist S, Julie C et al.** The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann. Surg.* 2008, 248: 1067-1073.

101. **Park IJ, Choi GS, Jun S.** Nodal stage of stage III colon cancer: the impact of metastatic lymph node ratio. *J. Surg. Oncol.* 2009, 100: 240-243.
102. **Vaccaro CA, Im V, Ross GI et al.** Lymphnode Ratio as a prognosis factor for colon cancer treated by colorectal surgeons. *Dis. Colon Rectum.* 2009, 52: 1244-1250.
103. **Lee HY, Choi HJ, Park KJ et al.** Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma. *Ann. of Surgical Oncology.* 2007, 14 (5): 1712-1717.



# Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die hier vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Minden den 01.04.2013

Anne Karen Eiken

# Danksagung

HERRN PROF. DR. ERNST KLAR

Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Chirurgischen Klinik der Universität Rostock

HERRN DR. LEIF SCHIFFMANN

Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Chirurgischen Klinik der Universität Rostock

HERRN PD DR. FRIEDRICH PRALL

Institut für Pathologie der Universität Rostock der Klinik für Neurologie der Universität Rostock

FRAU JULIANE LANGE

Ehemals Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Chirurgischen Klinik der Universität Rostock

FRAU NICOLE WEDERMANN

Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Chirurgischen Klinik der Universität Rostock

FRAU HELGA KRENTZ

Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Universität Rostock

MEINER FAMILIE ANGELA, HEIKO, NEELE UND JAN EIKEN

Zuhause

FRAU DR. EVA MARIA SCHNÄCKER UND FRAU DR. REBEKKA BIEDENDIECK

Freunde

ALL MEINEN FREUNDEN, VERWANDTEN UND BEKANNTEN, DIE MICH JEDERZEIT UNETRSTÜTZT UND AN MICH GEGLAUBT HABEN

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Anne Karen Eiken  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Geburtsdaten: 26.05.1981 in Bremen

Eltern: Heiko Eiken geb. 03.11.1946  
Angela Eiken geb. 14.06.1950

Geschwister: Jan Lüder Eiken geb. 13.10.1983  
Neele Katharina Eiken geb. 14.12.1989

## Schulische Ausbildung/Studium

1987 – 1991 Grundsule Ihlpohl

1991 – 1993 Orientierungsstufe Ritterhude

1993 – 1997 Realschule SZ Moormannskamp Ritterhude  
Abschluss: erweiterter Sekundarabschluss I

1998 – 1999 1 Semester Gymnasiale Oberstufe  
SZ Alwin-Lonke-Str. Bremen

1999 – 2002 Niedersächsisches Internatsgymnasium Bad Bederkesa  
Abschluss: Abitur

Herbst 2002 Pflegepraktikum im Rahmen eines FSJ  
Elisabeth-Kinderklinik Oldenburg



3. Tertiäre Kinder- und Jugendklinik  
Frau Prof. Dr. Wigger  
Abteilung Hämatologie und Onkologie  
Universität Rostock

Sprachkenntnisse

Englisch fließend in Wort und Schrift  
Französisch Grundkenntnisse