

Aus dem Institut für

Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Kommissarischer Leiter: PD Dr. med. STEFAN GRÄBER

Langzeitüberleben und Prognose
nach
konventioneller Rektumresektion

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2012

vorgelegt von: HEIKO THORALD POHL

geboren am 23. Januar 1984 in Pforzheim

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	6
1.1	Zusammenfassung.....	6
1.2	Summary.....	9
2	Einleitung.....	11
2.1	Epidemiologie.....	11
2.1.1	Im Saarland.....	11
2.1.2	In Deutschland.....	13
2.1.3	International.....	14
2.2	Klassifikation.....	16
2.3	Prognose.....	18
2.3.1	Im Saarland.....	18
2.3.2	In Deutschland.....	19
2.3.3	In Europa.....	19
2.4	Einflussfaktoren und prognostische Faktoren.....	20
2.4.1	Therapieassoziierte Einflussfaktoren.....	20
2.4.2	Tumorassoziierte Einflussfaktoren.....	24
2.4.3	Umweltfaktoren.....	32
2.5	Fragestellung und Zielsetzung.....	32
3	Patienten und Methodik.....	34
3.1	Patienten.....	34
3.2	Methoden.....	35
3.2.1	Variablen.....	35
3.2.2	Deskriptive Statistik.....	35
3.2.3	Kaplan-Meier-Schätzer.....	36
3.2.4	Log-Rank Test.....	36

3.2.5	Das proportionale Hazard Modell mit zeitunabhängigen Variablen	37
3.2.6	Weitere verwendete statistische Verfahren	44
3.2.7	<i>P</i> -Wert	46
3.2.8	Datenauswertung	47
4	Ergebnisse	48
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	48
4.2	Therapieassoziierte Einflussfaktoren	54
4.2.1	Abstand des Tumors vom aboralen Resektionsrand	54
4.2.2	Anzahl der entfernten Lymphknoten	55
4.2.3	Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten	57
4.3	Tumorassoziierte Einflussfaktoren	58
4.3.1	Rektumdrittel und Abstand von der Anokutanlinie	58
4.3.2	Symptome und Symptombdauer	59
4.3.3	Präoperativer CEA-Wert	62
4.3.4	T-Kategorie	63
4.3.5	N-Kategorie	64
4.3.6	M-Kategorie	66
4.3.7	Tumorstadium	66
4.3.8	Histologischer Typ	67
4.3.9	Lymphangiosis carcinomatosa	68
4.3.10	Haemangiosis carcinomatosa	69
4.3.11	Differenzierungsgrad	69
4.3.12	Rezidiv	70
4.4	Patientenassoziierte Einflussfaktoren	73
4.4.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	73
4.5	Multivariable Analyse	76

4.5.1	Cox-Regression	76
4.5.2	Risiko-Score	84
5	Diskussion.....	94
5.1	Allgemeines	94
5.2	Therapieassoziierte Einflussfaktoren	94
5.2.1	Abstand des Tumors vom aboralen Resektionsrand	94
5.2.2	Anzahl der entfernten Lymphknoten.....	95
5.2.3	Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten	96
5.3	Tumorassoziierte Einflussfaktoren	98
5.3.1	Rektumdrittel und Abstand von der Anokutanlinie.....	98
5.3.2	Symptome	99
5.3.3	Präoperativer CEA-Wert.....	100
5.3.4	T-Kategorie	102
5.3.5	N-Kategorie	102
5.3.6	M-Kategorie.....	103
5.3.7	Tumorstadium	104
5.3.8	Histologischer Typ	104
5.3.9	Lymphangiosis carcinomatosa	105
5.3.10	Haemangiosis carcinomatosa.....	106
5.3.11	Differenzierungsgrad.....	107
5.3.12	Rezidiv	107
5.4	Patientenassoziierte Einflussfaktoren	108
5.4.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	108
5.5	Cox-Regression	109
5.6	Risiko-Score	110
5.7	Zusammenfassung.....	111

6	Literaturverzeichnis.....	114
7	Dank.....	124
8	Lebenslauf	125
8.1	Persönliche Daten.....	125
8.2	Schulische Ausbildung	125
8.3	Studium.....	125
8.4	Berufliche Tätigkeit.....	125
	Abbildungsverzeichnis.....	126
	Tabellenverzeichnis	131
	Abkürzungsverzeichnis.....	133
	Stichwortverzeichnis	134

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund Nirgendwo in Westeuropa treten Rektumkarzinome häufiger auf als im Saarland. Ihre Prognose wird von zahlreichen Faktoren wie zum Beispiel der Qualität der Therapie, der Ausbreitung des Tumors sowie durch die Umwelt beeinflusst. Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss ausgewählter Faktoren auf das Langzeitüberleben zu überprüfen.

Methoden In die Studie eingeschlossen wurden 197 im Saarland wohnhafte Patienten, die zwischen 1994 und 2001 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes erstmals wegen eines Rektumkarzinoms operiert wurden. Die Diagnose war in allen Fällen histopathologisch bestätigt worden; das Rektumdrittel, in dem sich das Karzinom befunden hatte, war bekannt. Die Patienten wurden bis zum 1. Juli 2009 nachbeobachtet.

Die Überlebenszeit wurde mit dem KAPLAN-MEIER-Schätzer und dem Log-Rank-Test analysiert. Ein Risikoscore wurde mit logistischer Regression erstellt. Außerdem kam die Cox-Regression zum Einsatz.

Ergebnis Es konnte gezeigt werden, dass die Überlebensrate umso schlechter ist, je weiter sich der Tumor lokal (T-Kategorie), in die Lymphgefäße (N-Kategorie, Lymphangiosis carcinomatosa), in die Blutgefäße (Haemangiosis carcinomatosa) oder in andere Organe (M-Kategorie) ausgebreitet hat. Das Auftreten eines Rezidivs verschlechtert die Prognose ebenso, wie ein präoperativ erhöhter CEA-Wert. Dagegen spielte – anders als zunächst vermutet – weder die Lokalisation des Tumors, noch ob ein Patient Symptome bemerkt hatte, welche Symptome er hatte und wie lange diese angedauert hatten, eine Rolle.

Patienten, die älter als 70 Jahre alt waren, die Metastasen in anderen Organen (M1) hatten, bei denen der Tumor in Blutgefäße eingebrochen war oder deren Verhältnis von vom Tumor befallenen zu resezierten Lymphknoten kleiner als 0,2 war, hatten eine im Vergleich zu anderen Patienten deutlich schlechtere Prognose. Erhöhte CEA-Werte steigern die Wahrscheinlichkeit, mit der Lymphknoten- und Fernmetastasen auftreten und reduzieren die Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit. High-Grade-Tumoren infiltrieren häufiger Lymph- und Blutgefäße und bilden häufiger Lymphknotenmetastasen. Das Vorliegen von Lymphkno-

tenmetastasen erhöht die Rezidivwahrscheinlichkeit. Ein Rezidiv reduziert die Überlebenszeit signifikant. Den größten Einfluss auf das Überleben haben Fernmetastasen.

Drei quantitative Variablen konnten identifiziert werden, mit deren Hilfe eine Aussage über das Fünfjahresüberleben gemacht werden kann. Ihre Vorhersagekraft erreicht die größtmögliche Sensitivität und Spezifität, wenn die in Klammern angegebenen Cut-off-Werte gewählt werden: präoperativer CEA-Wert (3,65 ng/ml), Anzahl der befallenen Lymphknoten (> 0 Lymphknoten) und Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten (0,20). Liegt der Wert des Patienten über dem angegebenen Grenzwert, ist mit einer kürzeren Überlebenszeit zu rechnen.

Fernmetastasen und CEA-Wert sind voneinander unabhängige Einflussfaktoren und konnten deshalb zur Erstellung eines Scores herangezogen werden. Hatte der Patient Fernmetastasen oder lag der präoperativ gemessene CEA-Wert über dem Grenzwert von 5 ng/ml, wurde jeweils ein Punkt addiert. Patienten mit keinem dieser beiden Risikofaktoren erhielten die Punktzahl 0. Lag der Gesamtscore bei 0 Punkten, lebte der Patient im Median knapp 13 Jahre. Bei einem Wert von 1 lag die mediane Überlebenszeit bei zwei Jahren und vier Monaten und bei einem Wert von 2 bei ca. eineinhalb Jahren.

Schlussfolgerungen Es fiel auf, dass die chirurgischen Maßnahmen in erster Linie den Verlauf der ersten beiden Jahre, das Langzeitüberleben jedoch nur in geringerem Maße beeinflussen. Insbesondere der Abstand, der zwischen distalem Resektionsrand und Tumor eingehalten wird, beeinflusst das Überleben auf lange Sicht nicht. Die absolute Anzahl der resezierten Lymphknoten per se beeinflusst das Überleben nicht, sondern nur die Genauigkeit, mit der einem Patienten eine N-Kategorie zugewiesen wird. Aber: Wenn Lymphknotenmetastasen aufgetreten sind, sollten mehr als viermal so viele nicht-befallene Lymphknoten wie befallene Lymphknoten entfernt werden.

Weder die Lokalisation des Tumors innerhalb des Rektums, noch, ob der Patient Symptome bemerkt hatte, noch das Geschlecht des Patienten beeinflusst die Prognose. Allerdings ist die Altersverteilung bei Männern und Frauen unterschiedlich. So gibt es bei Frauen eine Häufung bei 50- bis 54-jährigen und eine weitere bei 70- bis 74-jährigen. Bei Männern gibt es nur ein Häufigkeitsmaximum bei den 60- bis 64-jährigen.

Der erstellte Risikoscore ermöglicht eine Risikostratifizierung und dadurch eine Aussage über die individuelle Prognose eines Patienten. So können Patienten mit 0 Punkten im Score von einer Überlebenszeit von mindestens fünf Jahren ausgehen, während bei Patienten mit zwei Punkten mit einer Überlebenszeit von weniger als fünf Jahren gerechnet werden muss.

1.2 Summary

Background Nowhere in western Europe rectal cancers are diagnosed more frequently than in Saarland. Their prognoses depend on many different factors such as quality of therapy and tumour spread as well as environmental conditions. The objective of this work is to determine the impact of selected influence factors on long term survival.

Methods 197 patients living in Saarland were included in this study. They had undergone their first surgery for rectal cancer in the department of general surgery of the Saarland university hospital between 1994 and 2001. Further criteria for the inclusion were: The diagnosis had been confirmed by histopathological analysis and it was known which part of rectum had been affected by the tumour. Patients were followed up until the first July 2009.

Survival time analysis was performed using the KAPLAN-MEIER-Estimator and the log-rank test. A risk score was established using logistic regression. The COX-Regression was used as well.

Results It was shown that chances of survival decrease due to local tumour spread (T category), due to tumour penetrating lymphatic vessels (N category, lymphangitic carcinomatosis) or blood vessels or due to spreading into other organs (M category). The prognosis also worsened by relapse or an increased preoperative value of CEA. Contrary to what had been suspected, neither the exact localisation of the tumour within the rectum nor the presence of symptoms nor the duration of symptoms nor the quality of the symptoms were proven to have any impact on survival.

Patients in their seventies or older, who have distant metastases, whose tumour has spread into blood vessels or whose ratio of metastatic to examined lymph nodes was lower than 0.2, have a significantly worse prognosis compared to other patients. Elevated values of CEA raise the probability of lymphatic or distant metastases and reduce the probability of five year survival. High grade tumours spread more frequently into lymphatic or blood vessels and lymph nodes. The presence of lymph node metastases increases the probability of a relapse. Relapses reduce survival time significantly. The biggest influence on survival is exerted by the existence distant metastases.

Three quantitative variables were identified to allow significant conclusions about five year survival rate. The cut-off value which maximizes sensitivity and specificity is indicated in parentheses after the variable: preoperative value of CEA (3.65 ng/ml), number of metastatic

lymph nodes (> 0 lymph nodes) and ratio of metastatic to examined lymph nodes (0.20). The value of the variable lying above the cut-off-value decreases the expected survival.

Distant metastases and the value of CEA are influence factors that do not correlate. Thus a risk score can be developed: If a patient has a distant metastasis or an elevation of the pre-operative value of CEA (cut-off value 5 ng/ml), one point is added respectively. For patients with none of the above risk factors the level 0 is assumed. Patients, whose score is 0, have a median survival time of nearly 13 years, patients with 1 point have a median survival time of two years and four months and patients with 2 points have a median survival time of approximately one and a half years.

Conclusions Interestingly, surgical intervention only influences the course of the first two years – no effect on long term survival could be proved. The distance between the tumour and the aboral resection margin does not affect prognosis. The number of resected lymphatic nodes itself does not permit deducing the outcome, it does, however, render misclassifications into the N0 category less likely. But: If the tumour has metastasized into lymphatic nodes, more than four times the number of affected lymphatic nodes should be resected.

Neither the localisation of the tumour in the rectum nor the presence or absence of symptoms due to the tumour nor the patient's sex influenced the prognosis significantly. Age distribution, however, differs by sex: Women peak from 50 to 54 and again from 70 to 74 years of age. Men on the other hand most often develop rectal cancer between 60 and 64 years of age.

The developed risk score allows risk stratification and therefore prediction of the individual prognosis of a singular patient. Contrary to patients with one or two points of the above mentioned score, those with zero points should be expected to live at least five years.

2 Einleitung

Mit der Diagnose „Rektumkarzinom“ wird eine heterogene Gruppe neoplastischer Veränderungen des Mastdarms bezeichnet. Starke regionale Schwankungen der Inzidenz, viele unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten, zahlreiche Risikofaktoren und Einflussfaktoren auf die Prognose machen diese Erkrankung zum spannenden Gegenstand der aktuellen Forschung etlicher medizinischer Fachrichtungen.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Identifizierung von Prognosefaktoren. Zunächst sei der aktuelle Stand der Wissenschaft erläutert.

2.1 Epidemiologie

In diesem Abschnitt werden unter dem Begriff „Rektumkarzinom“ maligne Neubildungen des rektosigmoidalen Übergangs (ICD-9: 154.0, ICD-10: C19) sowie des Rektums (ICD-9: 154.1, ICD-10: C20) zusammengefasst. Dies ist notwendig um den internationalen Vergleich zu ermöglichen, da manche der hier zitierten Krebsregister in ihren Daten nicht zwischen Rektum und rektosigmoidalem Übergang unterscheiden.

2.1.1 Im Saarland

Das Rektumkarzinom war im Zeitraum von 2003 bis 2007 im Saarland die vierthäufigste Krebserkrankung bei Männern und Frauen^{a,9}

Im Zeitraum von 2003 bis 2007 trat das Rektumkarzinom sowohl bei Männern als auch bei Frauen am häufigsten zwischen 65 und 69 Jahren auf; seit 1970 liegt das Inzidenzmaximum zumeist in dieser Altersgruppe (s. Abbildung 1 und Abbildung 2).⁹

Im Jahr 2007 erkrankten 220 Männer und 138 Frauen an einem Rektumkarzinom. Die Inzidenz (Europastandard^b) lag für Männer bei 30,5 und für Frauen bei 14,3 je 100000. Sie ist zwischen 1980 und 2007 um 9,2% (Männer) bzw. 21,4% (Frauen) gesunken (s. Abbildung 3).⁹

Die Sterberate lag 2007 für Männer bei 10,68 und für Frauen bei 4,76 je 100000. Im Zeitraum von 1980 bis 2007 ist die Sterberate bei Männern um 24,25% und bei Frauen um 49,9% gesunken.¹⁰ Die Sterberate liegt damit deutlich niedriger als die Erkrankungsrate.

^a Ohne C44: Sonstige bösartige Neubildungen der Haut

^b Hier wurde stets die alte Europastandardbevölkerung von 1966 verwendet.

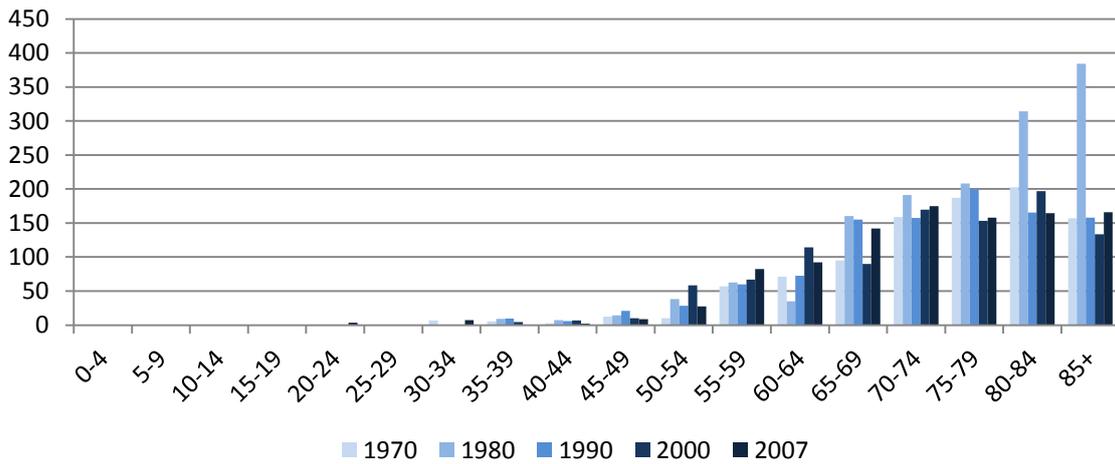


Abbildung 1 Altersspezifische Erkrankungsrate (Rohe Rate) je 100000 Männer des Rektumkarzinoms (ICD-9: 154.0 und 154.1) im Saarland für die Jahre 1970, 1980, 1990, 2000 und 2007⁹

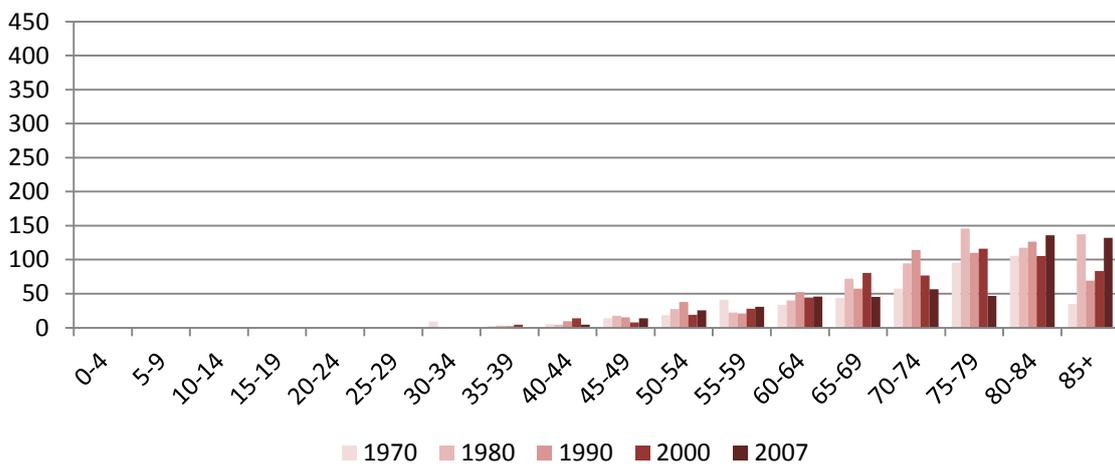


Abbildung 2 Altersspezifische Erkrankungsrate (Rohe Rate) je 100000 Frauen des Rektumkarzinoms (ICD-9: 154.0 und 154.1) im Saarland für die Jahre 1970, 1980, 1990, 2000 und 2007⁹

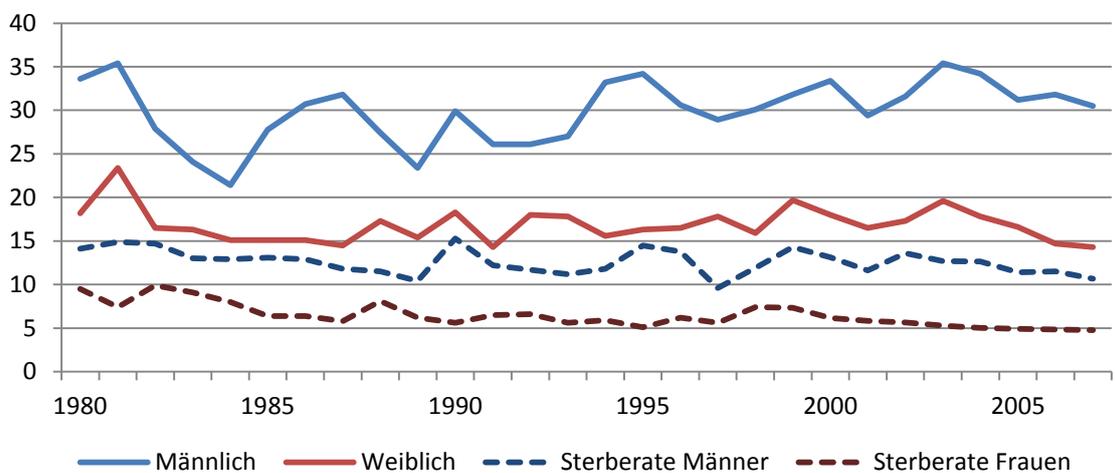


Abbildung 3 Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberate (Europastandard) je 100000 des Rektumkarzinoms (ICD-9: 154.0 und 154.1) im Saarland von 1970 bis 2007⁹

2.1.2 In Deutschland

Im Jahre 2005 erkrankten in den Bundesländern Bayern, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen (Münster), Saarland und Schleswig-Holstein (von den anderen Bundesländern lagen keine Zahlen vor) 4402 Männer und 3132 Frauen an einem Rektumkarzinom. Von diesen Bundesländern wurde die höchste Inzidenz (Europastandard) sowohl bei Männern als auch bei Frauen im Saarland beobachtet, während die niedrigste im Hamburg auftrat (s. Abbildung 4 und Tabelle 1).^{3,4,7-9,11,13}

Die Sterberate war in allen Bundesländern bekannt. Für Männer war sie 2005 in Brandenburg (6,58%) am niedrigsten und im Saarland (11,41%) am höchsten. Die niedrigste Sterberate für Frauen wurde 2005 in Baden-Württemberg beobachtet (3,41%) und die höchste in Rheinland-Pfalz (5,29%); das Saarland lag mit 4,92% dazwischen (s. Tabelle 2).²³

Tabelle 1 Inzidenz des Rektumkarzinoms (ICD-10: C19 und C20) je 100000, altersstandardisiert (Europastandardbevölkerung)^{3,4,7-9,11,13}

	2002		2003		2004		2005		2006		2007	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
Bayern	28.3	13.3	28.4	13.5	27.8	13.7	26.7	13.6	26.6	13.0	-	-
Bremen	26.1	15.28	28.8	17.3	24.7	15.58	25.7	14.1	22.8	13.2	-	-
Hamburg	16.7	7.5	18.2	10.4	19.4	11.3	16.3	11.3	15.7	10.7	17.0	10.9
Niedersachsen	-	-	23.6	12.8	25.7	14.0	23.2	12.8	-	-	-	-
NRW (Münster)	29.3	15.2	25.6	13.4	24.5	13.3	27.1	12.1	26.1	25.8	27.2	14.8
Saarland	31.6	17.3	35.4	19,6	34.2	17.8	31.2	16.6	31.8	14.7	30.5	14.3
Schleswig-Holstein	27.1	15.6	25.7	16.3	27.5	16.3	24.2	15.1	25.4	14.7	22.6	12.8

Tabelle 2 Sterberate des Rektumkarzinoms in % (ICD-10: C19 und C20) je 100000, altersstandardisiert (Europastandardbevölkerung)²³

	2002		2003		2004		2005		2006		2007	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
Deutschland	9.29	4.74	9.26	4.83	8.8	4.51	8.75	4.52	8.75	4.54	8.15	4.24
Baden-Württemberg	8.42	4.44	7.72	4.09	7.22	3.49	8.44	3.41	7.23	3.5	7.73	4.0
Bayern	10.43	4.73	10.32	4.56	9.54	4.37	8.9	4.18	9.35	4.49	8.51	3.88
Berlin	8.48	4.21	8.75	4.46	7.81	3.82	7.11	3.99	7.71	4.15	6.63	3.87
Brandenburg	7.47	3.84	6.55	4.17	7.09	3.52	6.58	4.72	7.2	3.82	5.54	3.9
Bremen	7.98	4.59	8.7	4.48	7.53	4.26	7.42	4.68	8.25	4.39	7.81	4.11
Hamburg	9.22	4.77	13.07	5.11	10.87	5.6	9.57	4.59	9.97	4.6	10.66	4.95
Hessen	8.5	4.39	9.2	4.81	8.59	4.44	8.14	4.3	8.29	4.54	7.43	4.2
Mecklenburg-Vorpommern	8.93	4.94	8.42	5.06	8.2	4.74	8.75	5.16	8.63	5.04	7.9	4.38
Niedersachsen	7.84	3.67	7.23	4.72	8.2	4.47	7.7	4.24	8.63	4.44	8.14	4.08
Nordrhein-Westfalen	10.68	4.58	8.75	5.93	10	5.9	9.78	4.03	11.58	6.12	9.16	5.21
Rheinland-Pfalz	11.69	5.91	11.67	5.79	11.46	5.41	10.92	5.29	11.06	5.04	10.16	4.97
Saarland	13.62	5.65	12.7	5.29	12.66	5.03	11.41	4.92	11.51	4.85	10.68	4.76
Sachsen	7.19	4.07	8.74	5.15	8.11	4.7	7.62	4.64	6.3	4.1	5.98	3.85
Sachsen-Anhalt	11.81	6.22	11.47	5.21	11.6	5.61	11.26	4.4	10.69	4.99	10.02	4.6
Schleswig-Holstein	8.77	4.54	8.68	4.68	8.22	4.32	8.3	4.42	8.34	4.47	7.74	4.12
Thüringen	11.95	5.68	12.18	5.44	11.65	5.42	11.09	5.05	10.88	4.84	10.12	4.81

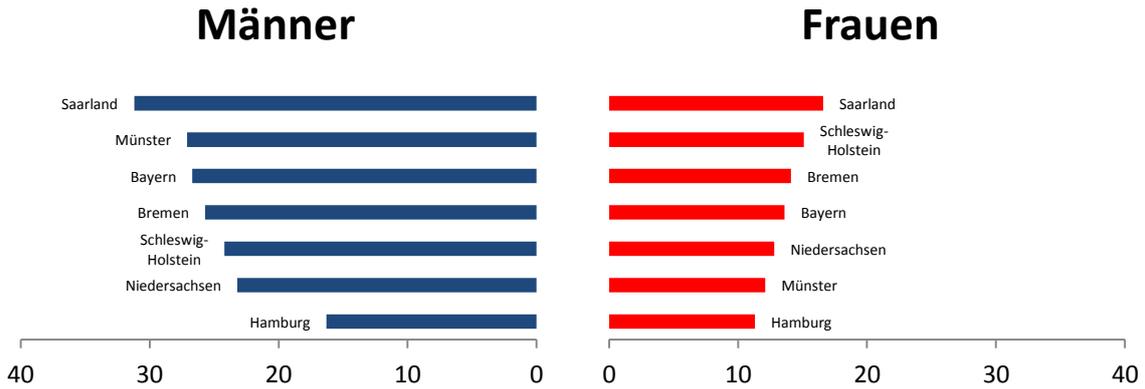


Abbildung 4 Altersstandardisierte Erkrankungsrate (Europastandard) je 100000 Einwohner des Rektumkarzinoms (ICD-9: 154.0 und 154.1; ICD-10: C19 und C20) im Jahr 2005 im nationalen Vergleich^{3,4,7-9,11,13}

2.1.3 International

Auch im internationalen Vergleich (s. Abbildung 5) ist die Inzidenz des Rektumkarzinoms (Weltstandard) im Saarland sehr hoch; lediglich in der Slowakei und in Australien ist sie in bestimmten Jahren höher (s. Tabelle 3). Jedoch sind die Daten nicht aller Krebsregister im Internet verfügbar.^{1,2,5,6,9,12,14-21,24,27}

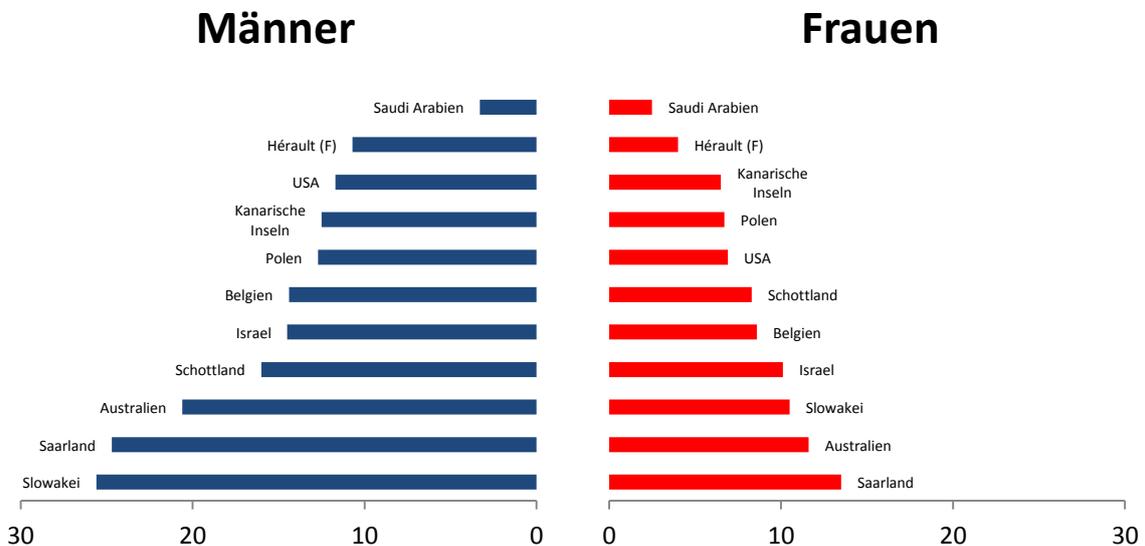


Abbildung 5 Altersstandardisierte Erkrankungsrate (Weltstandard) je 100000 Einwohner des Rektumkarzinoms (C19 und C20) 2003 im internationalen Vergleich; die Inzidenz in Israel berücksichtigt nur die jüdische Bevölkerung (Männer blau, Frauen rot)^{1,2,5,6,9,12,14-16,18,17,19-21,24,27}

Tabelle 3 Inzidenz des Rektumkarzinoms (ICD-10: C19 und C20) je 100000, altersstandardisiert (Weltstandardbevölkerung); es ist davon auszugehen, dass die Werte für Belgien bis 2003 zu niedrig sind; in Israel wurde ausschließlich die jüdische Bevölkerung berücksichtigt^{1,2,5,6,9,12,14-16,18,17,19-21,24,27}

	1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	
Australien	20,9	11,2	20,7	11,4	21,8	11,3	21,4	11,6	20,8	11,3	20,6	11,6	20,9	10,8	20,3	10,9	-	-	-	-	
Belgien	-	-	14,3	7,4	14,8	8,2	14,7	8,1	14,1	7,5	14,4	8,6	17,7	9,4	15,8	9,3	16,0	8,9	-	-	
Hérault (F)	10,8	6,5	12,6	5,1	11,9	6,1	9,2	5,3	11,1	5,7	10,7	4,0	11,3	4,5	9,4	5,4	12,6	4,9	-	-	
Israel	13,2	9,6	13,1	9,9	13,3	9,3	13,2	9,7	14,3	9,9	14,5	10,1	13,3	8,4	113,0	9,5	12,2	8,3	-	-	
Kanarische Inseln	10,7	3,9	12,3	7,1	10,3	6,1	-	-	-	-	12,5	6,5	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kolumbien	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2001 bis 2005: m : 5,7, w : 3,9		-	-	-	-	-	-	-	-	
Malta	1998 bis 2000: m : 11,7, w : 7,7																				
Ost-Libyen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,5	4,1	-	-	-	-	-	
Polen	-	-	10,2	5,8	11,6	6,5	11,9	6,1	12,0	6,5	12,7	6,7	12,1	6,4	13,1	6,7	13,3	6,3	13,5	6,6	
Saarland	20,0	10,4	21,4	13,7	23,0	12,3	20,1	10,9	22,2	11,8	24,7	13,5	23,4	12,0	21,3	11,9	21,6	9,9	20,8	9,8	
Saudi Arabien	-	-	-	-	-	-	2,1	1,8	2,6	2,3	3,3	2,5	4,1	2,4	-	-	-	-	-	-	
Schottland	17,7	8,8	17,5	8,2	17,2	8,5	16,7	8,5	17,2	8,3	16,0	8,3	16,7	8,2	16,6	8,1	15,3	8,3	15,6	8,3	
Slowakei	24,5	10,6	25,0	10,1	23,7	10,6	23,1	10,7	26,0	10,7	25,6	10,5	-	-	-	-	-	-	-	-	
Taiwan	1998 bis 2005: m : 14,7, w : 10,6																				
USA	13,2	7,9	13,1	7,9	12,4	7,2	12,3	6,9	11,9	7,6	11,7	6,9	11,1	6,8	11,1	6,6	10,2	6,8	-	-	
Valencia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13,0	7,0	11,9	7,0	-	-	-	-	

2.2 Klassifikation

Wie weit ein Rektumkarzinom fortgeschritten ist, kann auf verschiedene Weisen beschrieben werden. Am häufigsten wird die TNM-Klassifikation verwendet. Diese wird von der Union internationale contre le cancer (UICC) herausgegeben und beschreibt die lokale Ausbreitung des Tumors (T) selbst, den Befall von Lymphknoten (N) und das Auftreten von Fernmetastasen (M).²⁸

Die 7. Auflage der TNM-Klassifikation wurde 2009 herausgegeben und sieht folgende Einteilung vor:¹³⁶

Tabelle 4 T-Kategorie des Rektumkarzinoms¹³⁶

TX	Über den Primärtumor kann keine Aussage gemacht werden
T0	Kein Tumor vorhanden
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial lokalisiert oder Invasion der Lamina propria
T1	Der Tumor infiltriert die Submucosa
T2	Der Tumor infiltriert die Muscularis propria
T3	Der Tumor infiltriert die Serosa oder nicht-peritonealisiertes perirektales Gewebe
T4	Der Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
– T4a	Der Tumor perforiert das viszerale Peritoneum
– T4b	Der Tumor infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen (dies schließt die Infiltration anderer Darmabschnitte über die Serosa mit ein)

Die **regionären** Lymphknoten, von denen **mindestens zwölf** untersucht werden sollten, befinden sich an A. rectalis superior, A. rectalis media, A. rectalis inferior, A. mesenterica inferior, A. iliaca interna, sowie im Mesorektum, lateral sakrale, präsakral und sakral (am Promontorium). Ist ein Lymphknoten befallen, der nicht zu den genannten Gruppen gehört, so ist dieser als Fernmetastase zu klassifizieren.¹⁵⁸

Tabelle 5 N-Kategorie des Rektumkarzinoms¹⁵⁸

N1	Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
– N1a	Metastase in einem regionären Lymphknoten
– N1b	Metastasen in 2 bis 3 regionären Lymphknoten
– N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nichtperitonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
– N2a	Metastasen in 4 bis 6 regionären Lymphknoten
– N2b	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

Anmerkung: Bis zur 3. Auflage (1987) der TNM-Klassifikation gab es auch die Kategorie N3. Diese wurde gewählt, wenn sich die Metastasen in einem Lymphknoten bei einem großen Blutgefäß befanden. Allerdings wurde die Kategorie in der 4. Auflage (1997) aufgegeben, was keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose von Patienten der verbleibenden Kategorien N1 und N2 hatte.¹⁵⁰ In dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv kommt die Kategorie N3 achtmal (4,3%) vor.

Tabelle 6 M-Kategorie des Rektumkarzinoms¹³⁶

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
–M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten)
–M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Wurde der Tumor nach dem TNM-System klassifiziert, kann ihm ein Stadium zugeordnet werden. Auch diese Stadiengruppierung wird von der UICC herausgegeben.^{136,158}

Tabelle 7 UICC-Stadien^{136,158}

Stadiengruppierung	TNM-Klassifikation		
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II	T3, T4	N0	M0
Stadium IIa	T3	N0	M0
Stadium IIb	T4a	N0	M0
Stadium IIc	T4b	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1a	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

Eine andere gebräuchliche Stadieneinteilung ist die Dukes-Klassifikation:^{52,147}

Tabelle 8 Dukes-Klassifikation^{52,147}

A	Das Karzinom überschreitet die Darmwand nicht (T1 oder T2, N0 und M0)
B	Das Karzinom überschreitet die Darmwand, es gibt jedoch weder Lymphknotenmetastasen noch Metastasen (T3 oder T4, N0 und M0)
C	Es gibt Lymphknotenmetastasen (jedes T, N1, M0)
D	Es gibt Fernmetastasen (jedes T, jedes N, M1)

2.3 Prognose

2.3.1 Im Saarland

Die jüngsten verfügbaren Überlebensraten mit gesonderter Betrachtung des Rektumkarzinoms für das Saarland stammen aus der Eurocare 3-Studie aus dem Zeitraum 1990 bis 1994. In dieser Studie wurden Rektum und Analkanal zusammengefasst. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 65,0 Jahren für Männer und 69,2 für Frauen. Betrachtet man beide Geschlechter insgesamt, liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 67,0 Jahren. Die Altersgruppe der 75 bis 99-jährigen hat dabei stets die geringste Überlebensrate. Die jüngsten Patienten (zwischen 15 und 44) haben stets die höchste Einjahresüberlebensrate; nach drei und fünf Jahren haben jedoch immer andere Altersgruppen die höchste Überlebensrate. Die 1-Jahres- sowie die Fünfjahresüberlebensrate der Männer ist nie größer als die der Frauen (s. Tabelle 9).²⁵

Tabelle 9 Relative Überlebensrate im Saarland von 1990-1994, ICD-9: 154 (Rektosigmoidaler Übergang, Rektum und Analkanal)²⁵

Alter zum Diagnosezeitpunkt	Relative Überlebensrate (in %)					Insgesamt	
	15-44	45-54	55-64	65-74	75-99	15-99	
Männer	1 Jahr	89	78	83	79	65	78
	3 Jahre	63	57	63	65	43	60
	5 Jahre	50	50	49	56	36	50
Frauen	1 Jahr	91	90	86	83	65	78
	3 Jahre	53	62	62	62	46	57
	5 Jahre	53	61	55	56	42	53
Insgesamt	1 Jahr	90	83	84	81	65	78
	3 Jahre	59	59	63	63	45	58
	5 Jahre	51	55	51	56	40	51

2.3.2 In Deutschland

Die relative Fünfjahresüberlebensrate in Deutschland von Karzinomen des Rektums und des Analkanals lag zwischen 1995 und 1999 bei 56,99% für Männer und 57,74% für Frauen.²⁶

2.3.3 In Europa

Die durchschnittliche Überlebensrate in Europa^c liegt für Männer bei 78,59% (Einjahresüberlebensrate), 60,75% (Dreijahresüberlebensrate) und 52,79% (Fünfjahresüberlebensrate) und für Frauen bei 77,63% (Einjahresüberlebensrate), 60,98% (Dreijahresüberlebensrate) und 54,57% (Fünfjahresüberlebensrate). Im europäischen Vergleich (s. Abbildung 6 und Tabelle 10) liegt die relative Überlebensrate Deutschlands stets höher als der Durchschnitt. Die höchsten Werte sowohl für die Einjahresüberlebensrate als auch für die Dreijahresüberlebensrate werden für Männer und Frauen in der Schweiz erreicht. Die höchste Fünfjahresüberlebensrate für Männer liegt ebenfalls in der Schweiz und für Frauen in Schweden. In 17 von 24 europäischen Staaten (70,8%) haben Männer eine höhere Einjahresüberlebensrate als Frauen. Jedoch haben in 20 von 24 europäischen Staaten (83,3%) Frauen eine höhere Fünfjahresüberlebensrate als Männer.²⁶

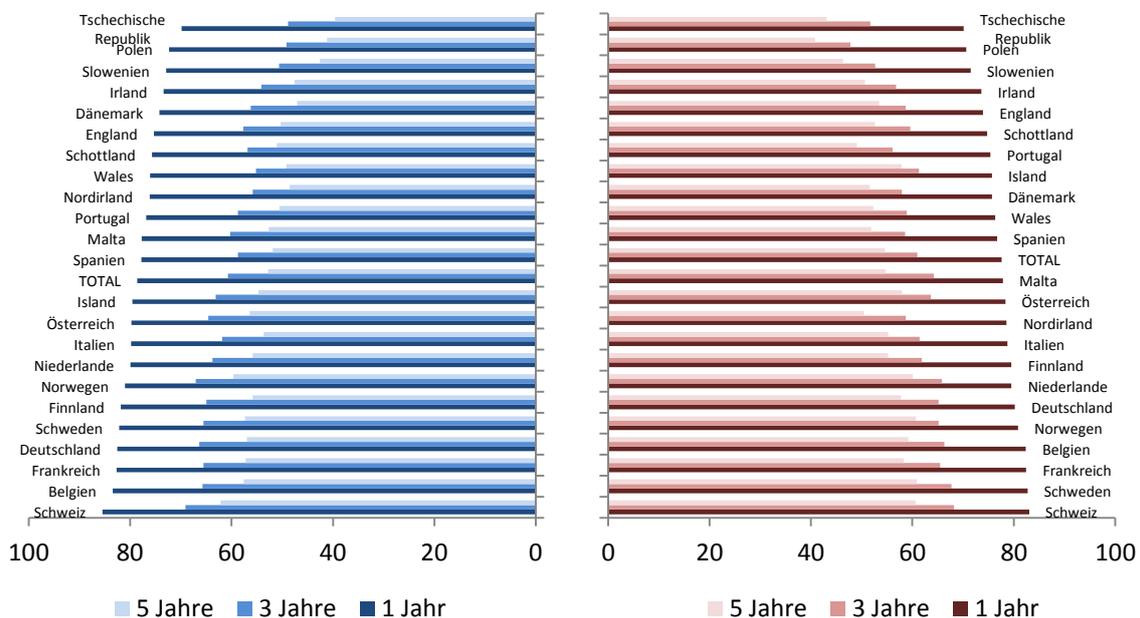


Abbildung 6 Relative Überlebensrate (in %) von Rektum- und Analkarzinomen (ICD-9: 154) im europäischen Vergleich aus den Jahren 1995 bis 1999 (Männer blau, Frauen rot)²⁶

^c Bestehend aus: Belgien, Dänemark, Deutschland, England, Finnland, Frankreich, Irland, Island, Italien, Malta, Niederlande, Nordirland, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schottland, Schweden, Schweiz, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik und Wales

Tabelle 10 Relative Überlebensrate (in %) von Rektum- und Analkarzinomen (ICD-9: 154) im europäischen Vergleich aus den Jahren 1995 bis 1999²⁶

Land	Männer			Frauen		
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Belgien	83,44	65,75	57,64	82,40	66,32	59,20
Dänemark	74,21	56,22	47,09	75,70	57,96	51,58
Deutschland	82,57	66,34	56,99	80,23	65,16	57,74
England	75,35	57,69	50,31	73,96	58,72	53,46
Finnland	81,84	64,95	55,83	79,52	61,87	55,19
Frankreich	82,67	65,52	57,25	82,45	65,49	58,30
Irland	73,41	54,12	47,62	73,61	56,78	50,67
Island	79,59	63,13	54,72	75,69	61,34	57,87
Italien	79,85	61,86	53,71	78,76	61,41	55,23
Malta	77,70	60,28	52,68	77,85	64,20	54,69
Niederlande	79,92	63,76	55,86	79,54	65,82	60,09
Nordirland	76,12	55,84	48,54	78,57	58,70	50,45
Norwegen	81,02	67,05	59,62	80,84	65,18	60,71
Österreich	79,77	64,61	56,38	78,36	63,69	57,97
Polen	72,32	49,19	41,16	70,65	47,81	40,83
Portugal	76,85	58,74	50,57	75,42	56,09	49,04
Schottland	75,69	56,86	51,05	74,76	59,59	52,64
Schweden	82,18	65,56	57,37	82,77	67,73	60,92
Schweiz	85,46	69,09	62,17	83,06	68,22	60,65
Slowenien	72,93	50,65	42,57	71,50	52,67	46,33
Spanien	77,79	58,75	51,92	76,73	58,57	51,94
Tschechische Republik	69,83	48,83	39,58	70,15	51,73	43,07
Wales	76,11	55,20	49,17	76,33	58,93	52,30
TOTAL	78,59	60,75	52,79	77,63	60,98	54,57

2.4 Einflussfaktoren und prognostische Faktoren

Erkranken zwei Personen an einem Rektumkarzinom, ist ihre jeweilige Prognose keineswegs identisch. Von vielen unterschiedlichen Variablen hängt es ab, ob ein Patient an seinem Tumor stirbt und wie lange er nach Erkrankungsbeginn noch überlebt. Im Folgenden wird ein Überblick über die bekannten Einflussfaktoren gegeben.

2.4.1 Therapieassoziierte Einflussfaktoren

Distale Resektion

Lokalrezidive können entstehen, wenn der Tumor nicht vollständig entfernt wurde. Zwischen 4,2% und 25% der Rektumtumoren breiten sich bis zu 5 cm nach distal aus (s. Tabelle 11).^{93,133,157,164} In der aktuellen Leitlinie, die 2008 veröffentlicht wurde, wird eine Resektion

5 cm distal des unteren Tumorrandes bei Karzinomen des oberen Rektums bzw. 2 cm distal des unteren Tumorrandes bei Karzinomen des mittleren und unteren Rektums empfohlen.¹³²

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht ausgewählter Publikationen, die Aussagen über die distale Ausbreitung des Rektumkarzinoms machen:

Tabelle 11 Distale Ausbreitung des Rektumkarzinoms^{93,133,157,164}

	Anzahl der untersuchten Fälle	Abs. Häufigkeit der distalen Ausbreitung	Rel. Häufigkeit der distalen Ausbreitung	Maximale distale Ausbreitung
WILLIAMS et al. ¹⁵⁷	50	12	24%	5 cm
ZHAO et al. ¹⁶⁴	45	5	11%	1 cm
LAZORTHES et al. ⁹³	119	5	1%	1,5 cm
SCOTT et al. ¹³³	20	5	25%	3 cm

Patienten, deren Rektumtumor nicht vollständig entfernt wurde (keine R0-Resektion), weisen eine signifikant höhere Lokalrezidivrate und eine signifikant niedrigere Überlebensrate auf.¹²⁰

Laterale Resektion

Wichtiger als ein adäquater distaler Resektionsrand ist eine ausreichende laterale Resektion, also die Exzision des Mesorektums im peritonealisierten Abschnitt und des perirektalen Gewebes im nicht-peritonealisierten Abschnitt, da sich Rektumkarzinome meist in diesem Bereich ausbreiten.^{46,97}

Eine Übersicht darüber, wie oft eine laterale Ausbreitung des Tumors auftritt und wie weit sich der Tumor in diesen Fällen ausbreitet, gibt Tabelle 12.

Tabelle 12 Laterale Ausbreitung des Rektumkarzinoms^{67,119,127,133}; zitiert nach ZHAO et al.¹⁶⁴

	Anzahl der untersuchten Fälle	Abs. Häufigkeit der lateralen Ausbreitung	Rel. Häufigkeit der lateralen Ausbreitung	Maximale laterale Ausbreitung
HEALD et al. ⁶⁷		5		40 mm
ONO et al. ¹¹⁹	40	17	42,5%	24 mm
REYNOLDS et al. ¹²⁷	50	12	24%	50 mm
SCOTT et al. ¹³³	20	4	20%	30 mm

Eine inadäquate laterale Resektion ist nicht nur ein Grund – eventuell der wichtigste – für das Auftreten von Lokalrezidiven, sondern erhöht auch das Metastasierungsrisiko.^{29,97,156} In einer Studie wurden bei 75% Prozent der Patienten (15 von 20), bei denen eine laterale Tumorausbreitung nachgewiesen wurde, Rezidive beobachtet, während dies nur bei 3% der Patienten (einer von 38) ohne laterale Tumorausbreitung geschah; dieser Unterschied ist signifikant.¹⁵⁶ Aufgrund dieser großen Bedeutung der lateralen Tumorausbreitung und weil bekannt wurde, dass Lymphknotenmetastasen noch im Abstand von mehreren Zentimetern vom Primärtumor im Mesorektum auftreten können, wurde die Technik der totalen mesorektalen Exzision (TME) entwickelt, bei der das Mesorektum komplett entfernt wird.⁶⁷ Während bei Operationen, bei denen diese Technik nicht angewandt wurde, Lokalrezidivraten zwischen 15,2% und 35,2% berichtet wurden, liegt diese nach Durchführung der TME zwischen 5,5% und 10,9%.^{32,53,65,72,92,102,113,122} Wenn das Mesorektum nicht vollständig entfernt wurde, liegen die Überlebensraten zwischen 44,9% und 54,3% und nach TME zwischen 63,5% und 70% (s. Tabelle 13).^{53,68,92,122}

Bei der Entfernung des Mesorektums ist große Präzision gefragt: MARTLING et al. kommen zu folgendem Ergebnis: Sind sich Pathologe und Chirurg unsicher oder uneinig darüber, ob es tatsächlich vollständig entfernt wurde, so ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Lokalrezidiv auftritt, ähnlich hoch, wie wenn mit Sicherheit keine vollständige Exzision erfolgt war.¹⁰¹

In Tabelle 13 werden einige Arbeiten zusammengefasst, in denen der Einfluss der Operationmethode auf die Prognose untersucht wurde.

Tabelle 13 Überlebensrate und Lokalrezidivrate bei TME und nicht-TME^{32,53,68,72,92,102,113,122}

	TME j/n	Präoperative Bestrahlung j/n	Beobach- tungsdauer	Lokalrezidiv- rate	Fünfjahres- überlebens- rate
ARBMAN et al. ³²	N	n		14,2%	
ENKER et al. ⁵³	N	n		35,2%	54,3%
HOJO et al. ⁷²	N	n		19,2%	
KOYAMA et al. ⁹²	N	n	5 Jahre	30,2%	44,9%
MARTLING et al. ¹⁰²	N	n	2 Jahre	15,2%	
MORIYA et al. ¹¹³	N	n		17%	
ARBMAN et al. ³²	J	n		6,3%	
HEALD et al. ⁶⁸	J	n			70%
MARTLING et al. ¹⁰²	J	n	2 Jahre	5,5%	
PEETERS et al. ¹²²	J	n	6 Jahre	10,9%	63,5%
MARTLING et al. ¹⁰²	J	j	2 Jahre	1,5%	
PEETERS et al. ¹²²	J	j	6 Jahre	5,6%	64,2%

Präoperative Bestrahlung

Durch kurzzeitige präoperative Bestrahlung des Tumors kann das Risiko für das Auftreten von Lokalrezidiven nach der Operation signifikant gesenkt werden (s. Tabelle 13).^{85,102,122}

Auch ist das Lokalrezidivrisiko bei Bestrahlung von Adenokarzinomen signifikant niedriger als nach postoperativer Bestrahlung (die zudem mit einem signifikant höheren Risiko eines Ileus einhergeht).⁶⁰ Die Überlebensdauer wird jedoch durch präoperative Bestrahlung nicht signifikant verlängert.¹²²

Qualität der Operation

Die Qualität der Operation beeinflusst sowohl das Risiko eines Lokalrezidivs als auch das durchschnittliche Überleben.^{32,45} Diese kann durch spezielle Trainingsprogramme verbessert werden.¹⁰²

2.4.2 Tumorassoziierte Einflussfaktoren

Lokalrezidiv

Ein Lokalrezidiv, dessen Auftreten im Rektum unabhängig vom Auftreten von Fernmetastasen (im Gegensatz zum Kolonkarzinom) ist, reduziert die Heilungschancen und wird oft von starken Schmerzen, Durchblutungsstörungen, Beeinträchtigung der Nerven der Beine, intestinaler Obstruktion, Obstruktion des Ureters sowie Infektionen begleitet.^{32,45}

TNM

Die 5-Jahre-Überlebensrate ändert sich je nach Tumorstadium: Sie wurde in den USA zwischen 1999 und 2006 im Vergleich zu Dukes A und B durch Lymphknotenmetastasen (Dukes C) um ca. 25% bei Frauen und ca. 24% bei Männern und durch Fernmetastasen (Dukes D) um ca. 84% bei Frauen und ca. 87% bei Männern reduziert (s. Tabelle 14).²²

Tabelle 14 5-Jahres-relative Überlebensrate nach Tumorstadium in den USA 1999 bis 2006²²

TNM	Stadien		Fünfjahresüberlebensrate (in %)	
	Dukes	UICC-Stadium	Frauen	Männer
Jedes T, N0, M0	A	I	89,1	88,3
	B	II		
Jedes T, N1 oder 2, M0	C	IIIa	67,1	67,1
		IIIb		
		IIIc		
Jedes T, jedes N, M1	D	IVa	14,0	11,1
		IVb		

Adenome

Hat der Patient gleichzeitig mit seinem Karzinom auch ein Adenom, so verdoppelt sich sein Risiko, dass erneut ein Karzinom im Dickdarm auftritt.¹¹⁴

Lokalisation des Tumors

Bei Tumoren des unteren Rektumdrittels treten Lokalrezidive bei 14,5% bis 31,7%, im Vergleich zu 3,6% bis 9,6% der Tumoren im oberen Rektumdrittels, auf (s. Tabelle 15).^{111,115,125}

Die hohe Rezidivrate kann mit der Nähe des unteren Rektumdrittels zum Becken und zur Prostata bzw. Vagina zusammenhängen: Sie kann es schwierig oder unmöglich machen, einen Sicherheitsabstand von mehr als einem Zentimeter zu wahren und erhöht gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit, mit der der Tumor eine benachbarte Struktur infiltriert.^{45,115}

Tabelle 15 Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors^{111,114,125}

	MORSON et al. ¹¹⁴	MOOSSA et al. ¹¹¹	PILIPSHEN et al. ¹²⁵
Oberes Drittel	5,2%	3,6%	9,6%
Mittleres Drittel	8,3%	9,5%	30,1%
Unteres Drittel	14,5%	31,1%	30,7%

Histologischer Typ

Folgende Karzinome treten im Bereich des Rektums auf: Adenokarzinome, muzinöse Adenokarzinome, Siegelring-Karzinome, kleinzellige Karzinome, Plattenepithelkarzinome, adenosquamöse Karzinome, medulläre Karzinome und undifferenzierte Karzinome.⁶³ Am häufigsten kommen Adenokarzinome vor.⁴⁵ Ob es sich bei einem Karzinom um ein Adenokarzinom oder ein muzinöses Karzinom handelt, hat keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit des Patienten, jedoch treten Lokalrezidive bei muzinösen Karzinomen signifikant häufiger auf, als bei Adenokarzinomen.^{40,70,78,107} Die Fünfjahresüberlebensrate bei muzinösen Karzinomen liegt zwischen 18% und 34%, bei reinen Adenokarzinomen bei 71%, bei Adenokarzinomen mit muzinösen Anteilen bei 43% und bei Adenokarzinomen insgesamt bei 49%.^{40,108,140}

Der Anteil, den Siegelring-Karzinome an Rektumkarzinomen haben, schwankt je nach Region: Im Iran sind es 0,85%, in Taiwan 1,39%, in Nova Scotia (Kanada) 3% und in Jordanien 18%.^{42,49,121} Ihre Prognose ist vergleichsweise schlecht: Die Fünfjahresüberlebensrate liegt zwischen 21,1% und 23,3% und damit insbesondere auch deutlich schlechter als bei Tumoren des gleichen histologischen Typs im Kolon.^{42,84} Während bei anderen kolorektalen Tumoren bei Auftreten von Mikrosatelliteninstabilität von einer höheren Überlebensrate und einem geringeren Lymphknotenmetastasierungsrisiko auszugehen ist, wird die Fünfjahresüberlebensrate bei kolorektalen Siegelring-Karzinomen durch diese nicht beeinflusst.^{62,80,83} Patienten, die an Siegelring-Karzinomen des Rektums erkranken, sind im Schnitt jünger, als Patienten die an anderen rektalen Tumoren erkranken.⁴²

Medulläre Karzinome scheinen prognostisch eher günstig zu sein (5-JÜR 60,3%).^{81,155} Kleinzellige Karzinome, die per definitionem schlecht differenziert sind, haben eine schlechtere Prognose.⁴⁶

Eine Übersicht über die unterschiedlichen Prognosen der einzelnen histologischen Typen gibt die folgende Tabelle:

Tabelle 16 Prognose der Rektumkarzinome in Abhängigkeit vom histologischen Typ^{40,42,84,108,140,140,155}

Studie	Histologischer Typ	5-JÜR
SYMONDS et al. ¹⁴⁰	Adenokarzinome	49%
MINSKY et al. ¹⁰⁸	Adenokarzinome ohne muzinöse Anteile	71%
MINSKY et al. ¹⁰⁸	Muzinöse Karzinome	18%
CARLON et al. ⁴⁰	Muzinöse Karzinome	29%
SYMONDS et al. ¹⁴⁰	Muzinöse Karzinome	34%
KANG et al. ⁸⁴	Siegelring-Karzinome	21,1%
CHEN et al. ⁴²	Siegelring-Karzinome	23,3%
WICK et al. ¹⁵⁵	Medulläre Karzinome	60,3%

Differenzierungsgrad

Die Beurteilung der Bedeutung des Differenzierungsgrades ist problematisch, da er von unterschiedlichen Pathologen unterschiedlich eingeschätzt wird.¹⁴³ Dennoch konnte gezeigt werden, dass der Differenzierungsgrad ein unabhängiger Einflussfaktor ist und die Überlebensrate mit Verringerung der Differenzierung abnimmt.^{59,128}

Lymphknotenmetastasen

Der Lymphknotenstatus beeinflusst das Überleben: Die Fünfjahresüberlebensrate bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen liegt bei 74%, während die von Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei 59% liegt.¹⁴² Darüber hinaus ist die Anzahl der befallenen Lymphknoten bei Patienten, die sich im UICC-Stadium IIIc befinden, ein unabhängiger Einflussfaktor, der das Überleben negativ beeinflusst.⁷⁰

Die Wahrscheinlichkeit, dass es Lymphknotenmetastasen gibt, steigt mit der Tumorgröße und variiert je nach untersuchendem Pathologen.¹⁴⁶

Da Lymphknoten, die größer als 5 mm sind, oft reaktiv vergrößert und die meisten von Metastasen befallenen Lymphknoten (78%) kleiner als 5 mm sind, eignen sich radiologische Verfahren, bei denen versucht wird, Lymphknotenmetastasen aufgrund der Größe der Lymphknoten zu identifizieren, für rektale Karzinome nicht.^{71,142}

Während bei Patienten, bei denen Lymphknoten befallen sind, eine größere Anzahl resezierter Lymphknoten weder einen Überlebensvorteil bringt, noch die Rate der Lokalrezidive re-

duziert, spielt die Anzahl der Lymphknoten, die untersucht werden, bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen eine Rolle: Werden mehr Lymphknoten untersucht, haben die Patienten ohne Lymphknotenmetastase eine signifikant höhere Überlebensrate und eine signifikant längere Zeitspanne bis zum Auftreten von Lokalrezidiven.¹⁴² In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Fünfjahresüberlebensrate bei kolorektalen Karzinomen mit zunehmender Anzahl resezierter Lymphknoten ansteigt und sich erst ab einer Anzahl von mindestens 21 resezierten Lymphknoten, nicht mehr weiter erhöht.⁴³ Diese Beobachtungen könnten damit zusammenhängen, dass eine größere Anzahl untersuchter Lymphknoten eine fehlerhafte N0-Einstufung unwahrscheinlicher macht.^{43,142}

Unabhängig davon, wie viele Lymphknoten reseziert wurden, ist das Verhältnis von befallenen zu insgesamt resezierten Lymphknoten ein signifikanter Prognosefaktor: Je größer das Verhältnis, desto geringer ist die Überlebensrate und desto kürzer ist die Zeit, die durchschnittlich bis zum Auftreten von Rezidiven vergeht (s. Tabelle 17).^{123,124}

Tabelle 17 Einfluss des Verhältnisses von befallenen zu resezierten Lymphknoten auf die Prognose¹²³

	Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten		
	>0 und <0,14	0,14 bis 0,49	>0,49
Fünfjahresüberlebensrate	72,19%	61,92%	38,47%
Fünfjahres-Lokalrezidivrate	3,6%	15,3%	15,0%
Rate der Patienten, die fünf Jahre rezidivfrei überleben	72,57%	58,54%	34,75%

Haemangiosis carcinomatosa

Haemangiosis carcinomatosa, also das Einbrechen des Tumors in das Gefäßsystem, ist ein unabhängiger Einflussfaktor, der die Lokalrezidivrate sowie das Risiko für Fernmetastasen, insbesondere Lebermetastasen, erhöht und die Überlebensrate verringert.^{59,107,141}

Befinden sich die Tumorzellen in den Venen jenseits der Muskelschicht der Rektumwand, erhöht sich das Risiko für Lebermetastasen.¹⁴¹ Handelt es sich dabei um dickwandige Venen, also Venen mit gut ausgebildeter glatter Muskelschicht, so erhöht sich das Risiko für Lebermetastasen weiter und reduziert sich die Überlebensrate.^{66,141}

Das Risiko Haemangiosis carcinomatosa zu entwickeln, steigt mit dem Dukes-Stadium, also der lokalen Ausbreitung des Tumors.⁹⁰

Lymphangiogenese

Das Lymphgefäßsystem ist ein wichtiger Ausbreitungsweg für Metastasen.¹³⁸ Dabei kann die Lymphangiogenese durch den Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) stimuliert werden.¹³⁴ Dieser wird auch in einigen Rektumkarzinomen produziert, wodurch die Lymphgefäßdichte erhöht (dadurch bekommt der Tumor eine größere Kontaktfläche zum Lymphgefäßsystem), die Überlebensrate verringert und die Lokalrezidivrate erhöht wird.^{87,117} Untersuchungen an einem Mausmodell ergaben zudem, dass der Tumor durch VEGF-C-Überexpression die Fähigkeit erhält, Metastasen zu bilden.⁸⁷

Lymphangiosis carcinomatosa

Lymphangiosis carcinomatosa ist ein unabhängiger Einflussfaktor, der die Lokalrezidivrate und das Risiko für Fernmetastasen signifikant erhöht und die Überlebensrate verringert.^{70,107} Einen Einbruch des Tumors ins Lymphgefäßsystem festzustellen kann sich jedoch schwierig gestalten, da der Tumor das Gefäß zerstören kann.⁴⁵

Wachstumsmuster

Das Wachstumsmuster des Tumors ist ein unabhängiger und signifikanter Einflussfaktor: Wächst ein Tumor infiltrierend und nicht nur verdrängend, so wird die Überlebensrate signifikant gesenkt (5-JÜR 28% vs. 72%).^{77,78}

Perineurale Invasion

Bei einer perineuralen Invasion handelt es sich um eine Ausbreitung des Tumors „in und durch den Nerven sowie um den Nerven herum“.³³ Dabei spielen noch weitgehend unbekannte autokrine und parakrine Signalwege eine Rolle, an denen mindestens Tumorzellen, Nervenzellen und Zellen des Stromas beteiligt sind.⁹⁵

Die perineurale Invasion kommt seltener als der Tumoreinbruch in Blutgefäße vor, jedoch steigt ihre Häufigkeit mit dem Dukes-Stadium, also der lokalen Ausbreitung des Tumors. Darüber hinaus ist sie ein unabhängiger und signifikanter Einflussfaktor, der die Überlebensrate verringert und die Lokalrezidivrate erhöht.^{90,148}

Tumorknospung

Als Tumorknospung wird eine Ansammlung von bis zu fünf isolierten Krebszellen außerhalb des Tumors bezeichnet.¹⁴⁹ Tumorknospung tritt häufiger auf, wenn der Tumor zuvor be-

strahlt wurde.¹³⁹ Die Tumorknospung kann als erste Form der Metastasierung verstanden werden.¹⁴⁹

Je häufiger die Tumorknospung beobachtet wird, desto schlechter ist das Überleben.¹⁴⁹ So haben Patienten bei denen Tumorknospung an mindestens 10 Foci nachgewiesen wurde eine Fünfjahresüberlebensrate von 40,7%, im Vergleich zu 84,0% bei Patienten mit weniger als 10 Knospen.¹⁴⁹ Auch die Lokalrezidivrate steigt mit der Häufigkeit der Tumorknospung.¹³⁹

Bei Tumoren im T2-Stadium kann bei Kenntnis der Anzahl der Knospen und des Geschlechts des Patienten die Wahrscheinlichkeit errechnet werden, mit der Lymphknotenmetastasen auftreten (bei Frauen ist die Wahrscheinlichkeit höher).¹⁰³

Kann bei Tumoren im T3 Stadium Knospung nachgewiesen werden, ist von einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lebermetastasen auszugehen.¹¹⁸

Lymphozytäre Infiltrate

Lymphozytäre Infiltrate um den Tumorrund herum sind positive Einflussfaktoren, deren Bedeutungen noch nicht klar ist: So könnten die Lymphozyten eine spezifische Reaktion auf den Tumor darstellen.^{40,77,149} Es könnte auch bedeuten, dass die Lamina propria um den Tumor herum ihre Funktion noch weitgehend erhalten hat.⁷⁷

Je stärker die lymphozytäre Infiltrate ausgeprägt sind, desto besser das Überleben.^{40,77,149} Bei starken lymphozytären Infiltraten liegt die Fünfjahresüberlebensrate bei 92%, bei intermediären zwischen 59% und 65% und bei schwachen zwischen 36% und 51%.^{40,77}

Verlust der Heterozygotie von 18q

Da die Bedeutung des Verlusts der Heterozygotie des langen Arms des 18. Chromosoms noch nicht gesondert für Rektumkarzinome untersucht wurde, sondern nur für kolorektale Karzinome insgesamt, werden hier die Untersuchungsergebnisse für kolorektale Karzinome vorgestellt.

Der Verlust des langen Arms des 18. Chromosoms kommt bei Kolon- und Rektumkarzinomen etwa gleich häufig vor und ist bei kolorektalen Karzinomen im Dukes-Stadium B ein signifikanter Indikator für eine schlechtere Überlebensrate des Patienten (5-JÜR 54% versus 93%), was jedoch nicht von allen Studien bestätigt wird.^{39,51,79} Bei Patienten, mit kolorektalen Tumoren in Dukes-Stadium C, wird die Prognose dadurch nicht beeinflusst.⁷⁹ Bei allen Patien-

ten insgesamt betrachtet, wird weder die Überlebensrate, noch die durchschnittliche Zeit bis zur Metastasierung signifikant beeinflusst.⁴⁴

In 70% bis 78% aller kolorektalen Karzinome kann ein Verlust des langen Arms des 18. Chromosoms nachgewiesen werden, was vermuten lässt, dass sich dort ein Tumorsuppressorgen befindet.^{51,57,91,151} Dafür kommen die Gene *DCC*^d, *SMAD2*^e, *SMAD4*^f und *SMAD7*^g auf 18q21 in Frage.^{30,34,54,57}

Eine Bedeutung des *DCC*-Gens, dessen Deletion bei 54% der kolorektalen Karzinomen auftritt, konnte bisher nicht nachgewiesen werden.^{34,104}

SMAD-Proteine sind am *TGFβ*-Signalweg beteiligt, über den Zellwachstum inhibiert und Apoptose induziert werden kann: Nachdem der *TGFβ*-Rezeptor aktiviert wurde, werden *SMAD2* und *SMAD3* phosphoryliert, die dann unabhängig voneinander einen Komplex mit *SMAD4* bilden und im Zellkern schließlich die Transkription von *TGFβ*-Zielgenen induzieren können. Die Aktivierung von *SMAD2* und *SMAD3* kann durch *SMAD7* verhindert werden. Die Gene für *SMAD2*, *SMAD4* und *SMAD7* liegen alle auf 18q21.³⁴

Eine Deletion des *SMAD2*-Gens ist bei 64% nachweisbar und verändert die Prognose jedoch nicht, was darauf hindeuten könnte, dass der Verlust von *SMAD2* durch *SMAD3*, das sich nicht auf 18q21 befindet, kompensiert wird.³⁴

SMAD4 weist bei einigen Formen des juvenilen Polyposis-Syndroms sowie bei knapp 20% aller kolorektalen Karzinome Mutationen auf.^{76,109} Während jedoch in Adenomen keine Mutationen des *SMAD4*-Gens nachgewiesen werden können, kommen diese in kolorektalen Karzinomen umso häufiger vor, je höher das Tumorstadium ist.¹⁰⁹ *SMAD4*-Mutationen stehen folglich nicht am Anfang der Tumorentwicklung. Auch die Fünfjahresüberlebensrate wird beeinflusst: Je seltener *SMAD4* transkribiert wird, desto schlechter die Überlebensrate von Patienten mit kolorektalen Karzinomen im Dukes C-Stadium.³⁰

Eine Deletion von *SMAD7* ist bei 43% der kolorektalen Karzinome nachweisbar und wirkt sich signifikant positiv auf das Gesamtüberleben sowie auf die Länge der Zeitspanne, die bis zum

^d Deleted in colorectal cancer

^e Mothers against decapentaplegic homolog 2

^f Mothers against decapentaplegic homolog 4

^g Mothers against decapentaplegic homolog 7

Rückfall vergeht, aus.³⁴ Überexpression von *SMAD7* hingegen begünstigt die Entstehung von Lebermetastasen. Es konnten drei Einzelnukleotid-Polymorphismen von *SMAD7* identifiziert werden, die signifikant mit kolorektalen Karzinomen assoziiert sind.³⁶ Die Auswirkung dieser Einzelnukleotid-Polymorphismen auf das Erkrankungsrisiko scheint bei Frauen größer zu sein.¹⁴⁵

Mikrosatelliteninstabilität

Dass Kolonkarzinome oder kolorektale Karzinome insgesamt betrachtet, im Durchschnitt eine bessere Prognose durch Mikrosatelliteninstabilität haben, wird von den meisten Studien bestätigt, nicht aber von allen.^{58,62,69,129,130,160} Werden Rektumkarzinome hingegen gesondert betrachtet, lauten die Ergebnisse anders: In einer Studie konnte kein Überlebensvorteil festgestellt werden und in einer anderen eine signifikant niedrigere Überlebensrate.^{105,131}

Das Karzinoembryonale Antigen

Eine Erhöhung des Karzinoembryonalen Antigens (CEA) ist nicht spezifisch: Sie kann bei Lebererkrankungen, Verlegung der Gallengänge, Pankreatitis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Gastritis, Bronchitis, Divertikulitis, kolorektalen Adenomen, hohem Alter und Tabakkonsum sowie bei Neoplasien der Brust, der Lunge, der Schilddrüse, des Pankreas, des Magens, des Kolorektums und des weiblichen Reproduktionstrakts auftreten.^{41,96,159}

Die Sensitivität des CEA steigt mit dem Tumorstadium: Bei 30% der Dukes A-, bei 32% der Dukes B-, bei 50% der Dukes C- und bei 83% der Dukes D-Rektumtumoren können erhöhte Werte festgestellt werden.⁴¹

Bei Patienten, bei denen Lokalrezidive aufgetreten sind, sind erhöhte präoperative CEA-Werte (≥ 5 ng/ml) als unabhängige Einflussvariable mit schlechteren Überlebensraten assoziiert.¹²⁰

Ein erhöhter präoperativer CEA-Wert ($> 2,5$ ng/ml) von Patienten, die zunächst mit neoadjuvanter Radiochemotherapie behandelt wurden, ist mit einer höheren Lokalrezidivrate und einer kürzeren Zeitspanne bis zum Auftreten von Rezidiven assoziiert.¹¹²

Erfolgt die postoperative Clearance des CEA, dessen Halbwertszeit 7 Tage beträgt, exponentiell, so ist bei Tumoren im Stadium II mit einer signifikant höheren Überlebensrate und in

Stadium III sowohl mit einer signifikant höheren Überlebensrate als auch mit einer signifikant längeren Zeitspanne bis zum Auftreten von Rückfällen zu rechnen.⁸⁸ Liegt bei Rektumkarzinomen des Stadium III der CEA-Wert am 30. postoperativen Tag unter 5 ng/ml, so ist dies mit einer deutlich längeren Zeitspanne bis zum Auftreten von Rückfällen assoziiert.⁸⁸

2.4.3 Umweltfaktoren

Wasserhärte

Die Wasserhärte des Trinkwassers ergibt sich hauptsächlich aus dem Calcium- und dem Magnesiumgehalt.¹⁶² Calcium kann im Mausmodell Fett- und Gallensäuren binden und dadurch deren proliferationssteigernden Effekt auf die Kolonmukosa verringern.^{153,154} Darüber hinaus kann Calcium direkt die Proliferation gesunder Kolonmukosa reduzieren.³⁸

Die Mortalität von Rektumkarzinomen ist umso niedriger, je höher die Wasserhärte ist.¹⁶² Ein hoher Calciumgehalt des Trinkwassers reduziert das Risiko an einem Rektumkarzinom zu erkranken und daran zu sterben.¹⁶¹ Magnesium hat keinen signifikanten Einfluss auf das Erkrankungsrisiko oder die Sterblichkeit.¹⁶¹

Kühlschmierstoffe

Kühlschmierstoffe auf Ölbasis, die aus Öl, Wasser und chemischen Substanzen bestehen, werden in der Industrie dazu eingesetzt, Werkzeuge und Werkstoffe gleichzeitig zu kühlen und zu befeuchten. Die Mortalität an Rektumkarzinomen steigt mit der Expositionszeit an.¹⁰⁰

2.5 Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, Faktoren zu identifizieren, die das Langzeitüberleben von Patienten nach konventioneller Rektumresektion beeinflussen.

Dafür wurden Krankenakten von Patienten ausgewertet, die an einem Rektumkarzinom erkrankt waren, ihren Hauptwohnsitz im Saarland hatten und im Zeitraum von 1995 bis 2001 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt wurden.

Einflussgrößen, die auf andere Kollektive signifikanten Einfluss ausübten, wurden oben bereits diskutiert. Das Studium der Akten der Patienten des hier untersuchten Kollektivs lieferte nicht zu allen diesen Faktoren verwendbare Daten. Soweit diese jedoch vorlagen, wurde der Einfluss der oben diskutierten Faktoren auf die Prognose des hier untersuchten Kollektivs

tivs dieser Arbeit überprüft. Darüber hinaus sollen auch weitere Faktoren identifiziert werden, die das Langzeitüberleben von Patienten mit Rektumkarzinom beeinflussen.

Insgesamt sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Einflussfaktoren beeinflussen das Langzeitüberleben?
- Wodurch wird die Prognose am stärksten beeinflusst?
- Lässt sich aus der Kenntnis der Risikofaktoren eines Patienten eine Aussage über dessen zu erwartende Überlebenszeit ableiten?
- Worin unterscheiden sich die Patienten, die in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt wurden, von anderen Patienten?

Konkret wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- Die Prognose unterscheidet sich, je nachdem in welchem Rektumdrittel das Karzinom lokalisiert ist.
- Je weiter das Karzinom lokal fortgeschritten ist, desto schlechter die Prognose.
- Das Vorliegen von Fernmetastasen beeinflusst die Prognose in negativer Weise.

Die folgenden Einflussvariablen werden überprüft: Rektumdrittel, Alter bei Operation, Geschlecht, Vorhandensein von Symptomen, Dauer der Symptome vor Therapie, CEA-Wert, Abstand des Tumors vom aboralen Resektionsrand, TNM-Klassifikation, Einbruch des Tumors in Lymph- oder Blutgefäße, histologischer Typ und das Auftreten eines Rezidivs.

3 Patienten und Methodik

3.1 Patienten

In die Studie wurden 197 Patienten eingeschlossen, die zwischen 1994 und 2001 erstmals an einem Rektumkarzinom operiert wurden. Sie erfüllten die folgenden Einschlusskriterien:

- Wohnsitz im Saarland
- Vorliegen einer Neoplasie des Rektums (ICD-10: C20 oder ICD-9: 154.1)
- Erstmalige Operation an einer Neoplasie des Rektums zwischen 1994 und 2001 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes
- Histopathologische Bestätigung des Befundes
- Vorliegen von Angaben über die Lokalisation des Tumors (der Abstand von der Anokutanlinie oder das betroffene Rektumdrittel)
- Bei der Operation des Rektumkarzinoms kam die Technik der totalen mesorektalen Exzision nicht zum Einsatz.

Den Patientenakten aus dem Archiv der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes wurden folgende Informationen entnommen: Name, Geburtsdatum, Geschlecht, histopathologischer Befund, Lokalisation des Tumors, Operationsdatum, Rezidive, Symptome und Dauer der Symptome, Todeszeitpunkt, weitere Tumorerkrankungen, Tumormarker (CEA), Voroperationen und Wohnort.

Diese Daten wurden durch das Saarländische Krebsregister um Informationen über das Sterbedatum, Todesursache, weitere Krebserkrankungen und Informationen über eventuell aufgetretene Rezidive ergänzt. Die Beschränkung auf Patienten mit Hauptwohnsitz im Saarland war notwendig, da das Krebsregister nur über diese Patienten Daten gesammelt hat.

Hatte ein Patient aufgrund eines Umzugs ab einem bestimmten Zeitpunkt keinen Hauptwohnsitz im Saarland mehr, wurde er dennoch in die Untersuchung aufgenommen. Allerdings schied er zum Zeitpunkt des Wegzugs aus der Studie aus. In die Überlebenszeitanalyse ging er als „zensiert“ ein.

3.2 Methoden

Als Startpunkt der Untersuchung wurde der Zeitpunkt der Operation gewählt. Die Nachbeobachtung endete am 1. Juli 2009.

3.2.1 Variablen

Folgende Einflussvariablen wurden erfasst:

Behandlungsassoziierte Einflussfaktoren

- Abstand zwischen Tumor und distalem Resektionsrand
- Anzahl der resezierten Lymphknoten
- Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten
- Abstand des Tumors von der Anokutanlinie
- Betroffenes Rektumdrittel

Tumorassoziierte Einflussfaktoren

- Symptome des Patienten
- Präoperativer CEA-Wert
- T-Kategorie
- N-Kategorie
- M-Kategorie
- UICC-Stadium
- Histologischer Tumortyp
- Lymphangiosis carcinomatosa
- Tumorrezidiv und Lokalisation des Rezidivs

Patientenassoziierte Einflussfaktoren

- Alter des Patienten
- Geschlecht des Patienten
- Symptombdauer

3.2.2 Deskriptive Statistik

Bei quantitativen Merkmalen wurden der Median und der Interquartilsabstand (IQA) angegeben, wenn diese nicht normalverteilt waren, ansonsten der Mittelwert und die Stan-

Standardabweichung. Bei qualitativen Merkmalen wurden die absolute und die relative Häufigkeit der Merkmalsausprägungen aufgelistet.

Darüber hinaus wurde der Anteil der Patienten, die mindestens fünf Jahre nach der Operation noch am Leben waren, berechnet (Fünfjahresüberlebensrate, 5-JÜR).

3.2.3 Kaplan-Meier-Schätzer

Der KAPLAN-MEIER-Schätzer wurde verwendet um die Überlebensfunktion abzuschätzen. Diese gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine beobachtete Person mindestens bis zum Zeitpunkt t überlebt.

Die Besonderheit dieses Verfahrens ist es, dass auch zensierte Daten in die Berechnung eingehen. Das sind Patienten, bei denen am Ende der Beobachtungszeit nur bekannt war, dass sie noch nicht verstorben waren. In dieser Arbeit mussten Patienten zensiert werden, die ihren Hauptwohnsitz aus dem Saarland wegverlegten, da bei diesen das Sterbedatum nicht bekannt war.

Zur Berechnung des KAPLAN-MEIER-Schätzers $\hat{S}(t)$ wird der Beobachtungszeitraum in einzelne Abschnitte t_i untergliedert, wobei das Ende eines Abschnittes durch den Tod eines Patienten festgelegt wird. Dann wird die Überlebensfunktion abgeschätzt:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_{(i)} \leq t} \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

Dabei bezeichnet d_i die Anzahl der Todesfälle im Intervall t_i und n_i die Anzahl der beobachteten Personen, die zu Beginn des Zeitraums t_i am Leben sind. Die geschätzte Überlebensfunktion ist eine monoton fallende Treppenfunktion und wird als sogenannte Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt.^{75,86,89}

3.2.4 Log-Rank Test

Der Log-Rank Test wird dazu verwendet, zu prüfen, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen zwei oder mehreren Überlebensfunktionen gibt. Dabei wird die Zahl der tatsächlichen Sterbefälle je Gruppe mit der Anzahl Toter verglichen, die es geben müsste, wenn in jeder Gruppe stets gleich viele Patienten stürben.¹³⁷

3.2.5 Das proportionale Hazard Modell mit zeitunabhängigen Variablen

Das proportionale Hazard Modell wurde von Cox⁴⁷ entwickelt und wird im Folgenden als Cox-Regression bezeichnet.

Dieser Abschnitt basiert im Wesentlichen auf den Ausführungen von KLEIN und MOESCHBERGER⁸⁹ sowie HOSMER, LEMESHOW und MAY⁷⁵.

Das Regressionsmodell

Das Ziel dieses Verfahrens ist es, die sog. Hazard-Rate zu modellieren, wobei

1. mehrere Einflussfaktoren gleichzeitig berücksichtigt werden und
2. geprüft wird, welche der in Frage kommenden Einflussfaktoren auch tatsächlich Einfluss ausüben.

Dabei gibt die Hazard-Rate die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Patient, der bis zu einem bestimmten Zeitpunkt t überlebt hat, unmittelbar nach diesem stirbt.

Für jeden Patienten j aus dem Kollektiv der n Patienten, die im Modell berücksichtigt werden, seien die folgenden Informationen bekannt:

1. die Nachbeobachtungszeit T_j
2. die Zensurvariable δ_j (diese nimmt den Wert 1 an, wenn der Patient starb und 0, wenn die Beobachtung zensiert war) und
3. der Vektor Z_j , der die jeweilige Ausprägung der untersuchten Risikofaktoren enthält. Dabei wird in dieser Arbeit vorausgesetzt, dass sich die Ausprägung der Risikofaktoren im Laufe der Nachbeobachtungszeit nicht ändert.^h Die Risikofaktoren mussten also zeitunabhängig sein.

Das Regressionsmodell, mit dem die Hazard-Rate h eines Patienten zum Zeitpunkt t unter Berücksichtigung aller Risikofaktoren, die im Vektor $Z = (z_1, z_2, \dots, z_k)^T$ aufgelistet sind, modelliert wird, lautet:

$$h(t|Z) = h_0(t)e^{\beta_1 z_1 + \beta_2 z_2 + \dots + \beta_k z_k}$$

^h Fänden zum Beispiel Rezidive in diesem Modell Berücksichtigung, so würde sich die Ausprägung des Einflussfaktors „Rezidiv“ zum Zeitpunkt des Auftretens verändern – dieser wäre demnach nicht zeitunabhängig.

Dabei steht $h_0(t)$ für eine Funktion, welche die Basis-Hazard-Rate bestimmt. Diese wird durch Einflussfaktoren nicht beeinflusst und hängt ausschließlich von der Zeit ab. Demnach ist diese Basis-Hazard-Rate für jeden Patienten identisch.ⁱ

Im Vektor $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k)^T$ werden Koeffizienten aufgelistet, welche den Einfluss der Risikofaktoren Z modulieren. In diesem Modell werden somit der Einfluss der Zeit und der Einfluss der Risikofaktoren auf die Hazard-Rate durch getrennte Funktionen beschrieben.

Betrachtet man zwei unterschiedliche Patienten, deren Risikofaktoren in den Vektoren Z und Z^* aufgelistet sind, so kann man deren Hazard-Ratios berechnen, indem man die jeweiligen Hazard-Rates dividiert. Die Hazard-Ratio gibt an, um welchen Faktor sich die Hazard-Rate des einen Patienten von der des anderen unterscheidet.^j

$$\frac{h(t|Z)}{h(t|Z^*)} = \frac{h_0(t)e^{\beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \dots + \beta_k Z_k}}{h_0(t)e^{\beta_1 Z_1^* + \beta_2 Z_2^* + \dots + \beta_k Z_k^*}} = e^{\beta_k (Z_k - Z_k^*)}$$

Die Hazard-Ratio ist nicht zeitabhängig. Das heißt, die Hazard-Rates sind proportional zueinander. Aus diesem Grund müssen die Einflussvariablen, die zur Modellierung verwendet werden, so gewählt werden, dass sie nicht zeitabhängig sind.⁸⁹

Kategoriale Variablen

Während der Wert der Einflussvariablen bei quantitativen Variablen deren Ausprägung entspricht, ist bei qualitativen, kategorialen Variablen mit mehr als zwei möglichen Ausprägungen, Vorsicht geboten. Da den einzelnen Ausprägungen willkürlich Zahlenwerte zugewiesen werden, hätten mehr als zwei mögliche Ausprägungen zur Folge, dass mit den Zahlenwerten gerechnet würde, als wären sie quantitative Variablen. Dies würde unweigerlich zu Fehlern führen. Um dies zu vermeiden, müssen Dummy-Variablen definiert werden, die nur zwei Ausprägungen annehmen können. Bei k möglichen Ausprägungen der Variablen, werden $k - 1$ Dummy-Variablen definiert. Diejenige Ausprägung, für die keine Dummy-Variable de-

ⁱ In allen Berechnungen, die im Folgenden durchgeführt werden, kann diese Funktion herausgekürzt werden. Daher ist unerheblich, wie sie genau lautet – sie bleibt unbekannt. Sie entspricht der Hazard-Rate eines Patienten k , für den $Z = 0$ gilt – bei dem also alle Einflussvariablen die Ausprägung 0 annehmen, sodass bei ihm $e^{\beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \dots + \beta_k Z_k} = e^0 = 1$.

^j Wenn nur ein einziger Einflussfaktor berücksichtigt wird – zum Beispiel das Vorhandensein von Fernmetastasen –, beträgt die Hazard-Ratio zweier Patienten, von denen der eine Fernmetastasen hat und der andere nicht, e^{β_1} .

finiert wurde, dient dann als Referenz: Die Hazard-Rates der anderen Ausprägungen können mit der Referenz-Ausprägung verglichen werden, indem eine Hazard-Ratio berechnet wird.

Dies sei am Beispiel der T-Kategorie (s. Tabelle 4, Seite 16) näher erläutert. Man definiert je eine Dummy-Variable Z_j für die Kategorien T2, T3 und T4. Diese nehmen den Wert 1 an, wenn die untersuchte Kategorie vorliegt, ansonsten den Wert 0.

Liegt also zum Beispiel die T2-Kategorie vor, nimmt die Dummy-Variable, welche die Kategorie T2 repräsentiert, den Wert 1 an. Die Dummy-Variablen, welche die Kategorien T3 und T4 repräsentieren, nehmen stattdessen den Wert 0 an. Liegt hingegen die Kategorie T1 vor, so nehmen alle Dummy-Variablen den Wert 0 an.

Damit erhält man die folgende Hazard-Funktion:

$$h(t|Z) = h_0(t)e^{\beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \beta_3 Z_3}$$

In der Referenzkategorie T1 ist $Z_1 = Z_2 = Z_3 = 0$. Jetzt ist es einfach zu berechnen, um welchen Faktor sich die Hazard-Rate eines Patienten (dieser hat den Vektor Z) in der T2-Kategorie von dem eines Patienten in der T1-Kategorie unterscheidet (dieser hat den Vektor Z^*)⁸⁹:

$$\frac{h(t|Z)}{h(t|Z^*)} = \frac{h_0(t)e^{\beta_1 * 1 + \beta_2 * 0 + \beta_3 * 0}}{h_0(t)e^{\beta_1 * 0 + \beta_2 * 0 + \beta_3 * 0}} = \frac{e^{\beta_1}}{e^0} = e^{\beta_1}$$

Die Partielle Likelihood-Funktion

Um die Abschätzung der einzelnen Koeffizienten zu ermöglichen, führte Cox die sogenannte partielle Likelihood-Funktion ein.⁴⁸ Mit ihrer Hilfe gelingt es, die Beobachtungen (Reihenfolge des Sterbens und Einflussfaktoren Z) zur Berechnung der Koeffizienten β zu verwenden.

Zunächst vergleicht man das Risiko im nächsten Augenblick zu sterben von Patient m mit dem Risiko aller anderen noch lebenden Patienten. Dazu dividiert man die Hazard-Rate von Patient m durch die Hazard-Rate aller anderen zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten $R(t_m)$:

$$\frac{P[\text{Patient } m \text{ stirbt zum Zeitpunkt } t_m | \text{Patient ueberlebt bis zum Zeitpunkt } t_m]}{P[\text{Ein Patient stirbt zum Zeitpunkt } t_m | \text{Patienten ueberleben bis zum Zeitpunkt } t_m]}$$

$$\frac{h(t|Z_m)}{h(t|Z_{R(t_m)})} = \frac{h_0 e^{\beta_1 Z_{m1} + \beta_2 Z_{m2} + \dots + \beta_k Z_{mk}}}{h_0 \sum_{n \in R(t_m)} e^{\beta_1 Z_{n1} + \beta_2 Z_{n2} + \dots + \beta_k Z_{nk}}}$$

Dies kann auch anders formuliert werden:

$$P[\text{Patient } m \text{ stirbt zum Zeitpunkt } t_m | \text{ein Patient stirbt zum Zeitpunkt } t_m]$$

Unter der Voraussetzung, dass jemand stirbt, wird also die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der dies ausgerechnet Patient m ist. Berechnet man diese Wahrscheinlichkeit an dem Zeitpunkt, an dem Patient m tatsächlich starb, sollte sie möglichst dicht an 1 sein, denn: Ziel ist es, die Wirklichkeit möglichst genau wieder zu geben. Da Patient m in der Tat am Zeitpunkt t_m starb (d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass er an diesem Zeitpunkt stirbt ist 1), wird das Ziel, die Wirklichkeit wiederzugeben dann erreicht, wenn auch die berechnete Wahrscheinlichkeit möglichst dicht an 1 liegt.

Berechnet man dann zu jedem Zeitpunkt t_i diese bedingte Wahrscheinlichkeit und multipliziert schließlich alle, so erhält man die partielle Likelihood $L(\beta)$:

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^D \frac{\exp[\sum_{k=1}^p \beta_k Z_{(i)k}]}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp[\sum_{k=1}^p \beta_k Z_{(i)k}]}$$

Dies entspricht also der Wahrscheinlichkeit, mit der an jedem Zeitpunkt t_i genau der i te Patient stirbt. Diese Wahrscheinlichkeit sollte so dicht wie möglich an 1 liegen, denn tatsächlich wurde ja beobachtet, dass an jedem Zeitpunkt t_i genau der i te Patient stirbt. Ziel ist es also, die Faktoren so zu wählen, dass diese Likelihood-Funktion maximiert wird. Damit wurden alle bekannten Faktoren zur Bestimmung von β ausgenutzt.

Zur Abschätzung der Faktoren β wird durch Ableiten nach jedem β_j das Maximum jedes einzelnen Koeffizienten bestimmt. Somit wird die Likelihood-Funktion maximiert und jeder einzelne Koeffizient so gewählt, dass durch die Funktion jeder beobachtete Todeszeitpunkt so genau wie möglich berechnet wird.⁸⁹

COX-SNELL Residuen

Um zu prüfen, wie gut ein Modell an die wahren Gegebenheiten angepasst wurde, stehen die COX-SNELL-Residuen zur Verfügung.

Dazu berechnet man das Integral nach der Zeit über die Cox-Regression und erhält so die kumulative Hazard-Rate. Diese lautet dann für jeden Patienten j :

$$r_j = \hat{H}_0(T_j) e^{Z_{j1}b_{j1} + Z_{j2}b_{j2} + \dots + Z_{jp}b_{jp}}$$

Dabei werden die p im Cox-Modell berechneten Koeffizienten mit b bezeichnet. An der Exponentialfunktion ändert sich nichts, da in ihr die Zeit nicht vorkommt. Mit \hat{H}_0 wird die geschätzte kumulative Basis-Hazard-Rate bezeichnet, also die Summe aller Basis-Hazard-Raten (d.h. Hazard-Raten, die nur von der Zeit abhängen, nicht aber von Einflussfaktoren) bis zum Zeitpunkt T_j . Zur Abschätzung dieser kumulativen Basis-Hazard-Rate \hat{H}_0 steht der BRESLOW-Schätzer zur Verfügung (s.u.).

Ist das Modell sehr gut angepasst, so liegen die berechneten COX-SNELL-Residuen nahe am wahren Wert der kumulativen Hazard-Rate. Dieser kann mit dem NELSON-AALEN-Schätzer abgeschätzt werden. Trägt man nun die berechneten Werte in ein Koordinatensystem ein, indem die Abszisse durch das COX-SNELL-Residuum und die Ordinate durch den NELSON-AALEN-Schätzer festgelegt wird, sollte der entstehende Graph umso dichter an einer Geraden mit der Steigung 1 liegen, je besser das Modell angepasst wurde. Denn: Im Fall einer optimalen Anpassung sind die Werte des COX-SNELL-Residuums und des NELSON-AALEN-Schätzers identisch.⁸⁹

NELSON-AALEN-Schätzer

Dieses Verfahren wurde von NELSON 1972 veröffentlicht.¹¹⁶ Mit Hilfe dieser Methode wird die kumulative Hazard-Rate abgeschätzt. Es wird also die Summe aller Hazard-Rates bis zum Zeitpunkt t bestimmt.

Der NELSON-AALEN-Schätzer ist wie folgt definiert:

$$\tilde{H}(t) = \begin{cases} 0, & \text{wenn } t < t_1 \\ \sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{Y_i}, & \text{wenn } t_1 \leq t \end{cases}$$

Dabei steht t_i für die Zeitpunkte, an denen ein Patient des beobachteten Kollektivs verstorben ist^k, d_i für die Anzahl der Patienten, die am Zeitpunkt t_i verstarben und Y_i für die Anzahl der Patienten aus dem Kollektiv, die bis t_i noch am Leben waren^l.

Seien t_j und t_k zwei aufeinanderfolgende Todeszeitpunkte. Dann bestimmt dieser Schätzer eine Hazard-Rate für den gesamten Zeitraum, der unmittelbar nach t_j beginnt und bis einschließlich t_k andauert. Es ist bekannt, wie viele Patienten in diesem Zeitraum sterben und wie viele vom Risiko zu sterben bedroht werden. Mit diesen Informationen kann die Wahrscheinlichkeit mit der ein Patient, der zu Beginn des Zeitraums am Leben war, während des Zeitraums stirbt, abgeschätzt werden.

Die Summe all dieser Wahrscheinlichkeiten ergibt schließlich die kumulative Hazard-Rate.⁸⁹

BRESLOW-Schätzer

Dieser Schätzer, der von BRESLOW³⁵ der Publikation der Cox-Regression als Diskussionsbeitrag beigefügt wurde, dient dazu die Basis-Hazard-Rate $h_0(t)$, abzuschätzen. Sie entspricht der kumulativen Hazard-Rate eines Patienten, bei dem alle Einflussvariablen die Ausprägung 0 annehmen (s.a. Fußnote i auf Seite 38). Damit alle Patienten, die in der Cox-Regression berücksichtigt wurden, zur Abschätzung der Basis-Hazard-Rate herangezogen werden können, müssen einige Änderungen vorgenommen werden.

Als Grundlage dieses Modells wird oben diskutierter NELSON-AALEN-Schätzer verwendet.

Die Besonderheit ist jedoch, dass nicht jeder Patient aus Y_i (der Menge, der vom Risiko zu sterben bedrohten Patienten), auch als genau ein Patient gewertet wird. Stattdessen werden die Patienten gewichtet: Ein Patient, dessen Hazard-Rate das x -fache der Basis-Hazard-Rate beträgt, geht nicht als 1 Patient, sondern als x Patienten in Y_i ein.

Ein Patient, bei dem z.B. $e^{\beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \dots + \beta_k Z_k} = 3$ ist, hat eine dreifach höhere Hazard-Rate, als ein Patient, bei dem $e^{\beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \dots + \beta_k Z_k} = 1$ gilt. In diesem Modell wird also angenommen, dass der erste Patient drei Patienten letzterer Sorte entspricht.

^k Zeitpunkte t_i werden nur durch Versterben, nicht aber durch Zensur definiert

^l Auch diejenigen Patienten, die am Zeitpunkt t_i sterben werden, werden bei der Berechnung von Y_i mitgezählt.

Der BRESLOW-Schätzer ist dann wie folgt definiert:

$$\tilde{H}_0(t) = \begin{cases} 0, & \text{wenn } t < t_1 \\ \sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{\sum_{j \in Y_i} e^{\beta_1 Z_{j1} + \beta_2 Z_{j2} + \dots + \beta_k Z_{jk}}}, & \text{wenn } t_1 \leq t \end{cases}$$

Wobei mit Y_i die Menge der Patienten bezeichnet wird, die bis einschließlich zum Zeitpunkt t_i vom Risiko zu sterben bedroht wurden.^{64,89}

ANDERSEN-Plot

Eine Voraussetzung der Cox-Regression ist, dass sich die Auswirkung der Einflussfaktoren über die Zeit nicht ändert^m. Zur graphischen Überprüfung dieser Voraussetzung steht der ANDERSEN-Plot zur Verfügung, der von ANDERSEN et al 1982 veröffentlicht wurde.³¹

Dazu wird zunächst ein Cox-Modell an das gesamte Kollektiv angepasst. Dann wird die Basis-Hazard-Rate mit Hilfe des BRESLOW-Schätzers (s.o.) jeweils für beide Ausprägungen der zu untersuchenden Variablen getrennt bestimmt (z.B. für Patienten, die jünger als 70 Jahre alt waren und Patienten, die älter als 70 Jahre alt waren). Lässt sich der Unterschied zwischen den beiden Gruppen tatsächlich durch nur einen Koeffizienten vollständig beschreiben, sind die beiden so abgeschätzten Funktionen identisch. Andernfalls ist mit unterschiedlichen Ergebnissen zu rechnen.

Vorgehen: Für jeden Todeszeitpunkt werden dann die Basis-Hazard-Raten beider Funktionen berechnet. Die so bestimmten Werte werden in ein Koordinatensystem eingetragen. Dabei legen die Werte der einen Funktion die x -Werte, die der anderen Funktion die y -Werte fest. Sind die beiden Basis-Hazard-Raten weitgehend identisch, bedeutet dies, dass die Wirkung der Einflussvariablen über die Zeit konstant bleibt. Es entsteht dann eine Gerade durch den Ursprung.⁸⁹

Beispiele: Abbildung 7 zeigt eine zeitunabhängige Variable. Hier sollte geprüft werden, ob die Einflussvariable „Alter zum Zeitpunkt der Operation“ zeitabhängig ist. Dazu wurden die Patienten in zwei Gruppen geteilt: Diejenigen, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als 70 waren kamen in die eine Gruppe, die anderen in die zweite Gruppe. An jedem Todeszeitpunkt wurde die Basis-Hazard-Rate der noch lebenden Patienten bestimmt – allerdings für

^m Es gibt die Möglichkeit, zeitabhängige Einflussfaktoren im Cox-Modell zu berücksichtigen. Diese wurde in dieser Arbeit jedoch nicht berücksichtigt.

beide Gruppen jeweils getrennt. An jedem Todeszeitpunkt wurde dann ein Punkt in das Schaubild gezeichnet: Der x -Wert wird durch die Basis-Hazard-Rate der unter 70-jährigen festgelegt. Der y -Wert durch die Basis-Hazard-Rate der anderen Gruppe. Daraus entstand die abgebildete Treppenfunktion. Diese liegt anfänglich weitgehend auf der Vergleichsgeraden der Steigung 1. Erst nachdem das Kollektiv sehr klein wurde, weicht der Graph ab – dies ist zu vernachlässigen.

In Abbildung 8 ist die zeitabhängige Variable CEA abgebildet: Die Treppenfunktion ist konvex und liegt zu keinem Zeitpunkt auf der eingezeichneten Vergleichsgeraden. Hier ist davon auszugehen, dass die Variable ihren Einfluss über die Zeit ändert.

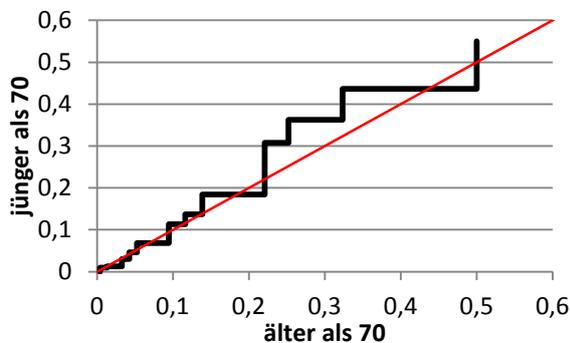


Abbildung 7 ANDERSEN-Plot: Beispiel einer zeitunabhängigen Variablen

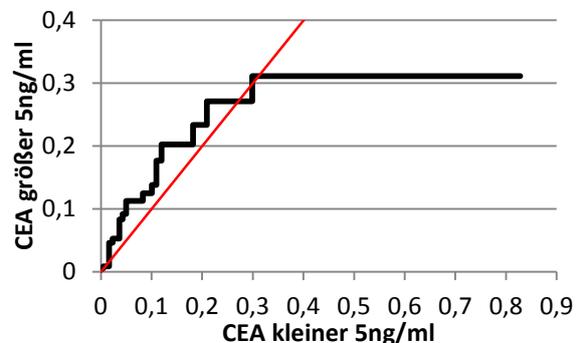


Abbildung 8 ANDERSEN-Plot: Beispiel einer zeitabhängigen Variablen

3.2.6 Weitere verwendete statistische Verfahren

ROC-Analyse

Diagnostische Tests, die auf der Messung einer quantitativen Variablen basieren, werfen stets die Frage auf, wo die Grenze zwischen positiven und negativen Testergebnissen zu ziehen ist. Jede Veränderung dieses Grenzwertes verändert Sensitivität und Spezifität. Der Grenzwert, bei dem Sensitivität und Spezifität maximal werden, kann mit einer ROC-Analyseⁿ gefunden werden. Eine Erhöhung der Sensitivität erfolgt stets auf Kosten der Spezifität (und umgekehrt) – ein Zusammenhang, der graphisch als sogenannte ROC-Kurve dargestellt werden kann: Dazu wird in einem Koordinatensystem auf der Abszisse 1 minus Spezifität und auf der Ordinate die Sensitivität eingetragen. Die ROC-Kurve stellt also alle Möglichkeiten der Testqualität dar, die durch Veränderung des Schwellenwerts erreicht werden können.

ⁿ ROC steht für receiver operating characteristic

Eine ROC-Analyse erlaubt es, den Grenzwert zu finden, mit dem Sensitivität und Spezifität optimiert werden. Dazu sucht man den Grenzwert mit dem höchsten YOUDEN-Index J . Dieser berechnet sich wie folgt: $J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$.

Um die Güte einer ROC-Kurve zu beurteilen, wird deren Fläche unter der Kurve berechnet. Eine Diagonale, welche die schlechteste Möglichkeit einer ROC-Kurve repräsentiert und deshalb zum Vergleich verwendet wird, hat eine Fläche unter der Kurve von 0,5. Eine „gute“ ROC-Kurve hat also eine Fläche unter der Kurve, die deutlich größer als 0,5 ist. Die maximal erreichbare Fläche unter der Kurve beträgt 1,0. In dieser Arbeit werden die Ergebnisse einer ROC-Analyse nur dann aufgeführt, wenn die Fläche unter der ROC-Kurve mindestens 0,70 beträgt.^{106,135,163}

Binäre logistische Regression

Mit Hilfe von Regressionsverfahren wird versucht die Ausprägung einer Variablen (die sog. abhängige Variable) y durch die Messwerte anderer Variablen (die Einflussvariablen) x_j zu beschreiben.

In dieser Arbeit wurde die binäre logistische Regression – ein multivariablen Verfahren – angewendet, um die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient mindestens fünf Jahre überlebt, durch mehrere Einflussvariablen zu beschreiben. Die abhängige Variable y nimmt den Wert 1 an, wenn der Patient fünf Jahre überlebt und 0, wenn er vor Ablauf der fünf Jahre stirbt.

Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient fünf Jahre überlebt, also $P(y = 1)$, wird folgendermaßen geschätzt:

$$P(y = 1) = \frac{e^{\vartheta}}{1 + e^{\vartheta}}$$

Wobei

$$\vartheta = \hat{a}_0 + \hat{a}_1 x_1 + \dots + \hat{a}_k x_k$$

Die Koeffizienten werden dabei mit \hat{a} bezeichnet und die Einflussvariablen mit x . Die Anzahl der Einflussvariablen ist k .

Die Koeffizienten $\hat{a}_0, \hat{a}_1, \dots, \hat{a}_k$ werden aus den Daten geschätzt.

Nur die Einflussvariablen, die das Ergebnis signifikant verbessern, werden in die Gleichung aufgenommen.⁵⁶

Korrelationskoeffizient nach SPEARMAN

Um die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen zu ermitteln wurde der Korrelationskoeffizient nach SPEARMAN berechnet. Bei dieser Methode wird nicht vorausgesetzt, dass beide Variablen normalverteilt sind.

Der Betrag des Korrelationskoeffizienten wurde wie folgt interpretiert: 0 bis 0,2: keine Korrelation; von einschließlich 0,2 bis 0,5: geringe Korrelation; von einschließlich 0,5 bis 0,7: mittlere Korrelation; von einschließlich 0,7 bis 0,9: hohe Korrelation; ab einschließlich 0,9: sehr hohe Korrelation.³⁷

KOLMOGOROV-SMIRNOV-Anpassungstest

Um zu prüfen, ob eine Variable normalverteilt ist, wurde der KOLMOGOROV-SMIRNOV-Anpassungstest verwendet.³⁷

t-Test

Zum Vergleich von Mittelwerten quantitativer, stetiger Variablen in zwei Gruppen wurde der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet.³⁷

Chi-Quadrat-Test

Mit Hilfe dieses Tests wurden zwei qualitative Variablen auf ihre stochastische Unabhängigkeit überprüft.³⁷

Odds Ratio

Mit Hilfe der Odds Ratio wurde die Stärke des statistischen Zusammenhangs zweier dichotomer Variablen überprüft.³⁷ Zusätzlich wurde das 95%-Konfidenzintervall der Odds Ratio angegeben.

3.2.7 P-Wert

Die Ergebnisse der statistischen Testverfahren, die in dieser Arbeit verwendet werden, werden mit Hilfe des *P*-Werts angegeben. Ab einem *P*-Wert kleiner oder gleich 0,05, wurde die Nullhypothese verworfen und das Ergebnis als statistisch signifikant betrachtet. Wie *P*-Werte interpretiert wurden, ist Tabelle 18 zu entnehmen.

Tabelle 18 Interpretation des *P*-Werts

<i>P</i> -Wert	Symbolisierung
$P > 0,05$	n.s.
$0,01 < P \leq 0,05$	*
$0,001 < P \leq 0,01$	**
$P \leq 0,001$	***

3.2.8 Datenauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics, Versionen 19 und 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

4 Ergebnisse

Die Einschlusskriterien wurden von 197 Patienten erfüllt. Die Fünfjahresüberlebensrate von allen in dieser Arbeit untersuchten Patienten, betrug 55,78%. Die mediane Überlebenszeit war 62,80 Monate (5,23 Jahre), 95%-Konfidenzintervall: 41,93 – 83,67 Monate (3,49 – 6,97 Jahre).

Eine KAPLAN-MEIER-Kurve aller untersuchten Fälle ist in Abbildung 9 dargestellt.

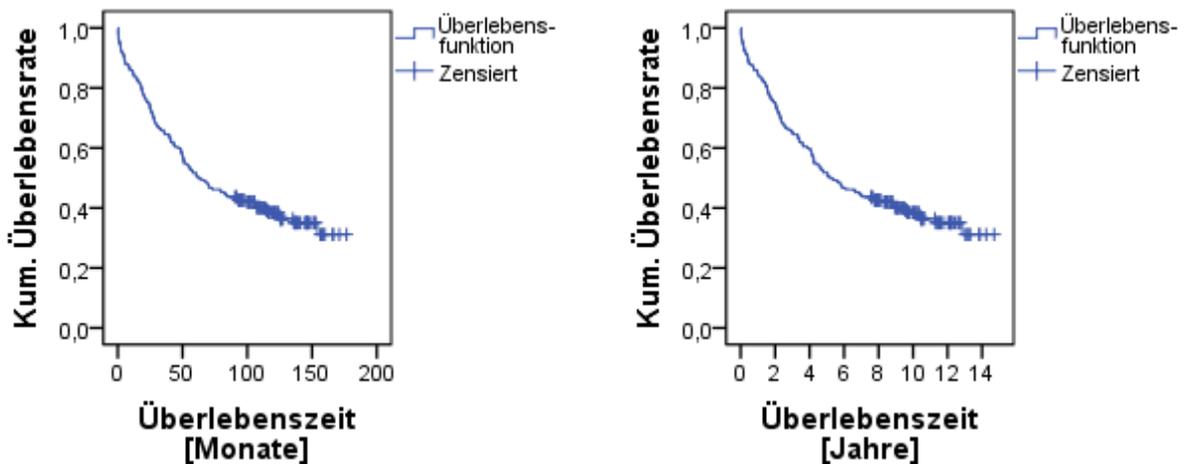


Abbildung 9 KAPLAN-MEIER-Kurve aller untersuchten Fälle (N=197)

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Übersicht über die untersuchten Variablen, deren mögliche Ausprägungen sowie die ausgeführten univariaten Analysen und deren Ergebnisse findet sich in Tabelle 19. Darüber hinaus wurden in der Tabelle auch die Fünfjahresüberlebensraten (5-JÜR) der einzelnen Patientengruppen aufgeführt. Dichotome Variablen wurden nur dann näher untersucht und in diesem Kapitel aufgeführt, wenn beide Untergruppen jeweils mindestens 15 Patienten umfassten. Aus diesem Grund konnten folgende Fragen nicht weiter untersucht werden:

1. Welche Auswirkungen hat es auf das Überleben, wenn bei der Operation ein Sicherheitsabstand von mindestens fünf Zentimetern eingehalten wird?
2. Erhielt der Patient eine neoadjuvante Radiochemotherapie?
3. Hatte der Patient eine Peritonealkarzinose?
4. Trat ein Knochen- oder Lungenrezidiv auf?

Eine Übersicht über die durchgeführten ROC-Analysen findet sich in Tabelle 20, Seite 50.
Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariablen Analyse findet sich in Abbildung 48 auf Seite 78.

Tabelle 19 Übersicht über die untersuchten Variablen, die beobachtete Fünfjahresüberlebensrate (5-JÜR), die mediane Überlebenszeit mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) und die Ergebnisse der Log-Rank Tests

Merkmal	Merkmalsausprägungen	N	Anteil	beobachtete 5-JÜR	Überlebenszeit		Log-Rank	Signifikanz
					Median	95%-KI		
Wurde ein Abstand von mindestens 2cm zwischen Tumor und aboralem Resektionsrand eingehalten?	Ja	92	57,5%	54,3%	70,67	25,66–115,68	P=0,150	n.s.
	Nein	68	42,5%	47,3%	50,97	21,98–79,96		
Wurden mindestens zwölf Lymphknoten resezziert?	Ja	65	36,1%	46,2%	53,13	24,54–81,71	P=0,166	n.s.
	Nein	115	63,9%	57,4%	83,57	44,84–122,30		
War das Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten größer oder gleich 0,2?	Ja	90	45,7%	33,3%	35,13	22,77–47,50	P<0,001	***
	Nein	107	54,3%	67,3%	125,47	94,17–156,77		
Welches Rektumdrittel war betroffen?	Oberes	36	18,3%	50,0%	50,70	0,00–169,32	P=0,552	n.s.
	Mittleres	85	43,1%	50,6%	60,40	40,05–80,75		
	Unteres	76	38,6%	53,9%	68,50	16,00–121,00		
Hatte der Patient aufgrund seines Tumors Symptome?	Ja	164	90,6%	50,6%	60,40	39,83–80,97	P=0,782	n.s.
	Nein	17	9,4%	41,2%	50,70	26,73–74,67		
Waren dem Patienten Blutauflagerungen auf dem Stuhl aufgefallen?	Ja	99	56,6%	56,6%	70,17	36,29–104,05	P=0,088	n.s.
	Nein	76	43,4%	40,8%	41,20	25,58–56,82		
Hatte der Patient Schmerzen?	Ja	17	9,7%	41,2%	24,10	5,14–43,06	P=0,223	n.s.
	Nein	158	90,3%	50,6%	60,40	43,23–77,57		
War der präoperative CEA-Wert größer oder gleich 5ng/ml?	Ja	40	32,5%	27,5%	22,27	11,89–32,65	P<0,001	***
	Nein	83	67,5%	69,9%	125,47	86,25–164,69		

Tabelle 19 Übersicht über die untersuchten Variablen, die beobachtete Fünfjahresüberlebensrate (5-JÜR), die mediane Überlebenszeit mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) und die Ergebnisse der Log-Rank Tests (Fortsetzung)

Merkmal	Merkmalsausprägungen	N	Anteil	beobachtete 5-JÜR	Überlebenszeit		Log-rank	Signifikanz
					Median	95%-KI		
Welcher T-Kategorie wurde die Tumorerkrankung zugeordnet?	T1	10	5,1%	70,0%				
	T2	65	33,2%	69,2%	114,20	84,95–143,46	P<0,001	***
	T3	105	53,6%	43,8%	49,17	29,52–68,82		
	T4	16	8,1%	18,8%	15,17	3,86–26,48		
N0	97	52,7%	71,1%	135,90	105,3–166,55			
Welcher N-Kategorie wurde die Tumorerkrankung zugeordnet?	N1	38	20,7%	42,1%	39,60	8,17–71,01	P<0,001	***
	N2	41	22,3%	17,1%	27,50	21,64–33,36		
	N3	8	4,3%	25,0%	16,17	10,49–21,85		
	M0	148	80,9%	60,8%	92,40	54,34–130,46		
Welcher M-Kategorie wurde die Tumorerkrankung zugeordnet?	M1	35	19,1%	8,6%	19,10	14,29–23,92	P<0,001	***
	I	49	27,5%	75,5%	124,40	97,49–151,31		
	II	39	21,9%	69,2%	154,07	49,73–258,41		
	III	56	31,5%	42,9%	49,17	35,36–62,98		
Welchem UICC-Stadium wurde die Tumorerkrankung zugeordnet?	IV	34	19,1%	8,8%	19,10	13,16–25,04	P<0,001	***
	Adenokarzinom	161	87,0%	53,4%	69,90	42,59–97,21		
Welcher histologische Typ lag vor?	Muzinöses Adenokarzinom	24	13,0%	50,0%	57,70	32,26–83,15	P=0,633	n.s.

Tabelle 19 Übersicht über die untersuchten Variablen, die beobachtete Fünfjahresüberlebensrate (5-JÜR), die mediane Überlebenszeit mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) und die Ergebnisse der Log-Rank Tests (Fortsetzung)

Merkmal	Merkmalsausprägungen	N	Anteil	beobachtete 5-JÜR	Überlebenszeit		Log-Rank	Signifikanz
					Median	95%-KI		
Wurde eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen?	Ja	29	15,1%	24,1%	24,60	9,13–40,07	P<0,001	***
	Nein	163	84,9%	56,4%	84,77	46,69–122,85		
Wurde eine Haemangiosis carcinomatosa nachgewiesen?	Ja	17	8,9%	17,6%	15,00	0,00–31,98	P<0,001	***
	Nein	173	91,1%	54,9%	70,17	42,03–98,315		
Welcher Differenzierungsgrad wurde dem Tumor zugewiesen?	G1	2	1,0%	100,0%	alle Fälle zensiert		P=0,050	*
	G2	96	49,2%	59,4%	83,57	45,56–121,58		
	G2 bis 3	39	20,0%	51,3%	68,50	0,00–162,38		
	G3	58	29,8%	36,2%	30,10	13,56–46,64		
Gab es ein Tumorrezidiv?	Ja	61	31,0%	31,1%	46,47	35,65–57,29	P<0,001	***
	Nein	136	69,0%	61,0%	115,87	81,54–150,21		
Trat ein Tumorrezidiv in der Leber auf?	Ja	29	14,7%	31,0%	46,47	11,84–81,11	P=0,002	**
	Nein	168	85,3%	55,4%	73,20	34,04–112,36		
Trat ein Lokalrezidiv auf?	Ja	15	7,6%	26,7%	40,00	23,59–56,41	P=0,045	*
	Nein	182	92,4%	53,8%	69,90	41,12–98,68		
War der Patient älter als 70 Jahre?	Ja	65	33,0%	43,1%	50,17	37,79–62,55	P=0,007	**
	Nein	132	67,0%	56,1%	79,13	41,17–117,07		

Tabelle 19 Übersicht über die untersuchten Variablen, die beobachtete Fünfjahresüberlebensrate (5-JÜR), die mediane Überlebenszeit mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) und die Ergebnisse der Log-Rank Tests (Fortsetzung)

Merkmal	Merkmalsausprägungen	N	Anteil	beobachtete 5-JÜR	Überlebenszeit		Log-Rank	Signifikanz
					Median	95%-KI		
Welches Geschlecht hatte der Patient / die Patientin?	Weiblich	69	35,0%	53,6%	67,10	23,78–110,42	P=0,480	n.s.
	Männlich	128	65,0%	50,8%	60,40	35,80–85,00		
Wie lange dauerten die Symptome an?	Bis 1 Monat	14	9,3%	50,0%	55,77	0,00–148,78	P=0,532	n.s.
	1 bis 6 Monate	92	61,4%	52,2%	68,50	29,65–107,35		
	> 6 Monate	44	29,3%	45,5%	48,23	29,27–67,19		

Tabelle 20 Übersicht über durchgeführte ROC-Analysen

Merkmal	Cut-Off-Wert	Sensitivität	Spezifität	Fläche unter der Kurve
Präoperativer CEA-Wert	3,65 ng/ml	63%	71%	0,712
Anzahl der befallenen Lymphknoten (LK)	0,5 LK	68,2%	75,0%	0,728
Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten	0,20	71,3%	74,2%	0,739

4.2 Therapieassoziierte Einflussfaktoren

4.2.1 Abstand des Tumors vom aboralen Resektionsrand

Die Ausprägung dieses Merkmals war bei 160 Patienten bekannt und nicht normalverteilt. Der Median lag bei 2,50 cm. Das Minimum betrug 0,0 cm, das Maximum 10,0 cm, der Interquartilsabstand war 7,0 cm (s. Abbildung 10).

Es besteht keine Korrelation zwischen dem Abstand des Tumors vom aboralen Resektionsrand und der Überlebenszeit ($r=0,102$).

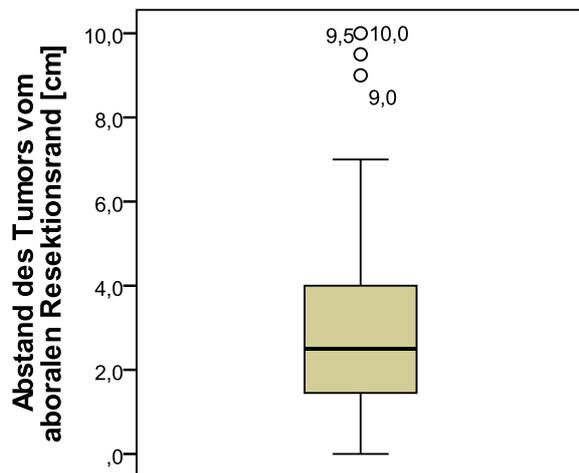


Abbildung 10 Abstand des Tumors vom aboralen Resektionsrand (N=160)

Ob ein Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm eingehalten wurde, hat keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($P=0,150$; s. Abbildung 11), auch dann nicht, wenn man nur Low-Grade-Tumoren^o betrachtet ($P=0,602$; s. Abbildung 12). In der Leitlinie wird für Low-Grade-Tumoren ein Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm gefordert.¹³²

^o Als Low-Grade-Tumoren eingestuft wurden solche Tumoren, die vom Pathologen als G1 oder G2 klassifiziert worden waren. Ein Differenzierungsgrad von „G2 bis 3“ wurde als High-Grade-Tumor gewertet.

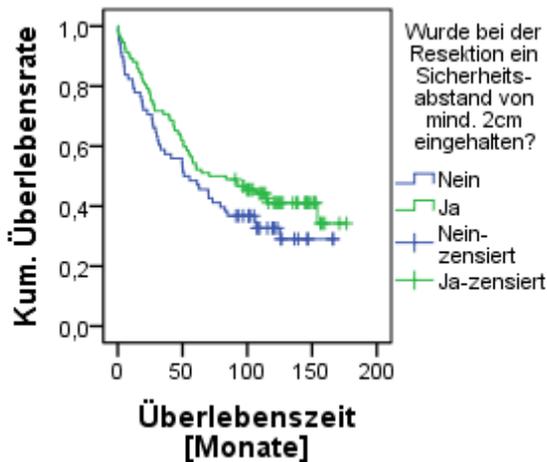


Abbildung 11 KAPLAN-MEIER-Kurve, unterteilt nach Resektionsrand größer 2 cm (N=92) oder kleiner 2 cm (N=68)

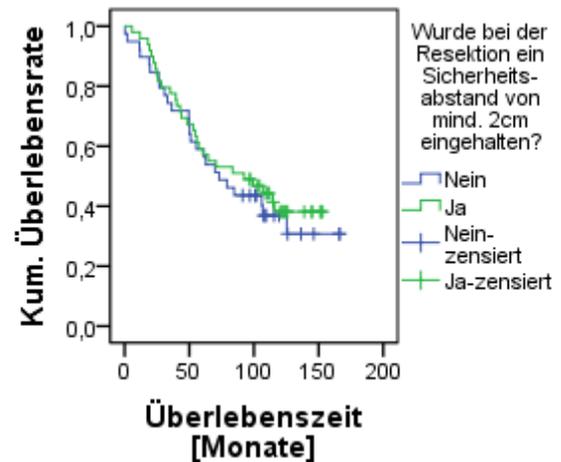


Abbildung 12 KAPLAN-MEIER-Kurve von Patienten mit Low-Grade-Tumoren, unterteilt nach Patienten, bei denen ein Sicherheitsabstand von mindestens (N=49) bzw. weniger als 2 cm (N=39) eingehalten wurde

4.2.2 Anzahl der entfernten Lymphknoten

Angaben über die Anzahl der entfernten Lymphknoten lagen von 180 Patienten vor. Im Durchschnitt wurden $10,07 \pm 6,05$ Lymphknoten entfernt. Das Maximum betrug 47 Lymphknoten, das Minimum 0.

Bei einem Korrelationskoeffizient von $-0,055$ ist davon auszugehen, dass es keine Korrelation zwischen der Anzahl der entfernten Lymphknoten und der Überlebenszeit gibt (s. Abbildung 13).

Die Überlebensdauer der Patienten, bei denen mindestens zwölf Lymphknoten entfernt wurden, unterscheidet sich nicht signifikant von der Überlebensdauer der Patienten, bei denen weniger als zwölf Lymphknoten entfernt wurden ($P=0,166$; s. Abbildung 14). Von der UICC wird die Entfernung von mindestens zwölf Lymphknoten empfohlen.¹³⁶

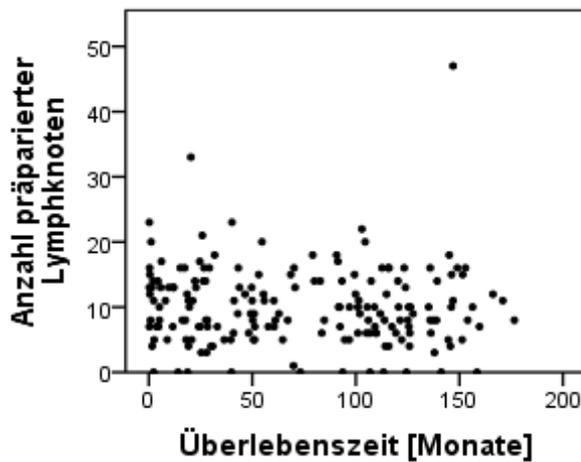


Abbildung 13 Streudiagramm zwischen der Anzahl der präparierten Lymphknoten und dem Überleben (N=180)

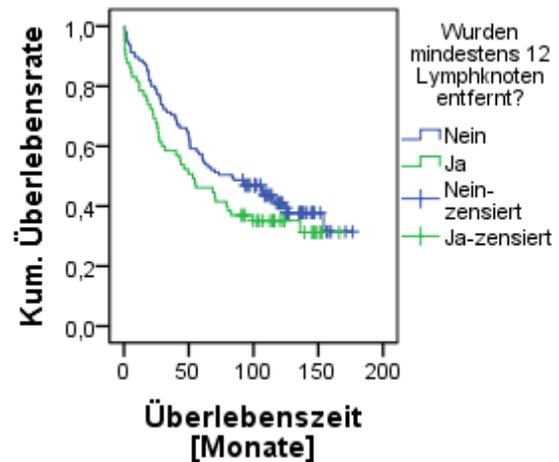


Abbildung 14 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten, bei denen mindestens (N=65) bzw. weniger als zwölf Lymphknoten (N=115) reseziert wurden

Um die optimale Anzahl der resezierten Lymphknoten zu ermitteln, wurde jede mögliche Anzahl zwischen 1 und 25 resezierten Lymphknoten überprüft: Für jede Anzahl wurde die Lebenserwartung der Gruppe der Patienten, bei denen weniger Lymphknoten reseziert worden waren, geschätzt und mit der Lebenserwartung der Gruppe, bei der mindestens diese Anzahl reseziert worden war, verglichen. Das Ergebnis ist in Tabelle 21 dargestellt.

In keinem Fall unterschieden sich die Lebenserwartungen signifikant. Die größte Trennschärfe wurde erzielt, wenn man Patienten, bei denen mindestens elf Lymphknoten reseziert worden waren, mit denen, bei denen weniger Lymphknoten reseziert worden waren, verglich.

Patienten, bei denen mehr als elf Lymphknoten entfernt worden waren, hatten eine kürzere Überlebenszeit als Patienten, bei denen weniger Lymphknoten entfernt worden sind. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($P=0,084$).

Tabelle 21 Ermittlung der optimalen Anzahl resezierter Lymphknoten

k	weniger als k Lymphknoten reseziert				Mindestens k Lymphknoten reseziert				P
	Anzahl Patienten	durchsch. Überlebenszeit [Monate]	Standardfehler	95%-KI	Anzahl Patienten	durchsch. Überlebenszeit [Monate]	Standardfehler	95%-KI	
1	11	89,34	18,09	53,88–124,79	169	88,82	5,49	78,05–99,58	0,68
2	12	87,72	16,65	55,08–120,36	168	88,93	5,52	78,10–99,76	0,95
3	12	87,72	16,65	55,08–120,36	168	88,93	5,52	78,10–99,76	0,95
4	15	84,73	15,32	54,71–114,75	165	89,14	5,57	78,22–100,06	0,96
5	23	82,17	12,42	57,82–106,52	157	89,83	5,74	78,59–101,07	0,74
6	37	79,72	9,93	60,26–99,17	143	90,57	6,00	78,80–102,33	0,60
7	48	89,48	8,71	72,42–106,55	132	87,06	6,23	74,85–99,26	0,55
8	64	83,67	7,71	68,56–98,78	116	89,48	6,68	76,39–102,56	0,89
9	83	89,57	7,56	74,76–104,38	97	87,62	7,09	73,71–101,52	0,98
10	90	90,44	7,23	76,28–104,60	90	86,54	7,43	71,98–101,09	0,81
11	104	96,81	6,83	83,41–110,20	76	77,82	7,89	62,36–93,27	0,08
12	115	94,57	6,50	81,82–107,32	65	77,51	8,34	61,16–93,86	0,17
13	122	94,52	6,34	82,10–106,94	58	72,20	8,04	56,44–87,97	0,13
14	133	89,71	6,10	77,75–101,66	47	81,03	8,98	63,44–98,63	0,88
15	144	89,30	5,88	77,77–100,83	36	82,15	10,25	62,06–102,25	0,99
16	150	89,55	5,75	78,29–100,81	30	80,99	11,44	58,56–103,42	0,98
17	164	90,00	5,51	79,20–100,81	16	72,88	15,09	43,30–102,45	0,62
18	167	89,53	5,48	78,80–100,26	13	76,03	16,47	43,74–108,32	0,81
19	171	90,08	5,41	79,48–100,68	9	64,83	20,09	25,45–104,20	0,43
20	171	90,08	5,41	79,48–100,68	9	64,83	20,09	25,45–104,20	0,43
21	174	89,79	5,37	79,27–100,31	6	63,44	24,59	15,24–111,63	0,51
22	175	89,42	5,35	78,94–99,91	5	70,97	28,33	15,44–126,50	0,79
23	176	89,85	5,34	79,37–100,32	4	51,96	28,33	0,00–107,48	0,33
24	178	89,06	5,32	78,65–99,48	2	83,67	44,78	0,00–171,44	0,80
25	178	89,06	5,32	78,65–99,48	2	83,67	44,78	0,00–171,44	0,80

4.2.3 Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten

Bei 169 Patienten lagen genügend Daten vor, um das Verhältnis von befallenen zu präparierten Lymphknoten zu berechnen. Die Verteilung dieses Verhältnisses war nicht normalverteilt. Der Median war 0,00. Das Maximum betrug 1,0 und das Minimum 0,0, der Interquartilsabstand war 0,36 (s. Abbildung 15).

Die Vorhersagemöglichkeit des Fünfjahresüberlebens anhand des Verhältnisses

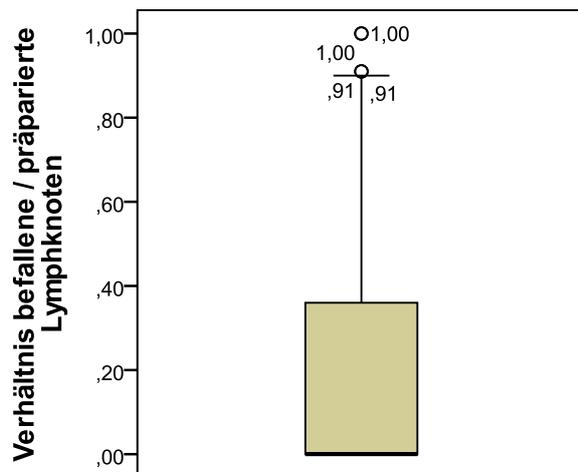


Abbildung 15 Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten (N=169)

von befallenen zu resezierten Lymphknoten wurde durch eine ROC-Analyse überprüft (s. Abbildung 16). Die Fläche unter der Kurve betrug 0,739. Der optimale Cut-Off-Wert liegt bei 0,20. Mit ihm wird eine Sensitivität von 71,3% und eine Spezifität von 74,2% erreicht. Legt man diesen Cut-Off-Wert zu Grunde, erhält man zwei signifikant verschiedene KAPLAN-MEIER-Kurven ($P < 0,001$; s. Abbildung 17). Die mediane Überlebensdauer der Patienten, bei denen das Verhältnis kleiner als 0,2 ist, wird auf 125,5 Monate (95%-KI: 94,2–156,7 Monate) geschätzt, wohingegen das Überleben der Patienten, deren Verhältnis größer als 0,2 ist, auf 35,1 Monate (95%-KI: 22,8–47,5 Monate) geschätzt wird.

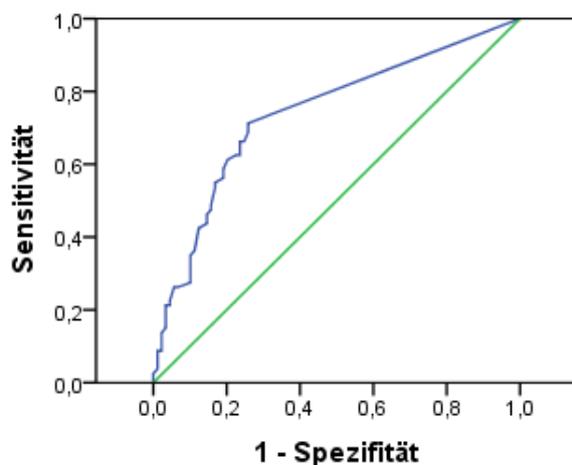


Abbildung 16 ROC-Analyse: Prognose des Fünfjahresüberlebens anhand des Verhältnisses von befallenen zu nicht-befallenen Lymphknoten

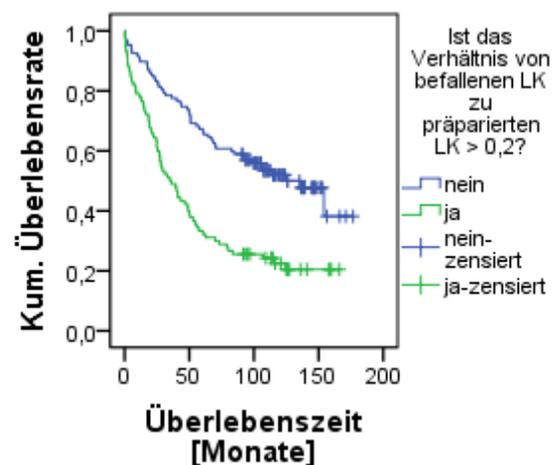


Abbildung 17 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten, bei denen das Verhältnis von befallenen zu präparierten Lymphknoten mindesten 0,2 (N=90) bzw. kleiner als 0,2 (N=107) war

4.3 Tumorassoziierte Einflussfaktoren

4.3.1 Rektumdrittel und Abstand von der Anokutanlinie

Bei 184 Patienten war der Abstand des unteren Tumorrandes von der Anokutanlinie bekannt. Bei 36 Patienten befand sich der Tumor im oberen Rektumdrittel, bei 85 Patienten im mittleren Drittel und bei 76 Patienten im unteren Rektumdrittel. Dieses Merkmal war nicht normalverteilt. Der Median betrug 9,0 cm. Das Minimum lag bei 0 cm und das Maximum bei 16,0 cm, der Interquartilsabstand war 7,0 cm (s. Abbildung 18).

In welchem Rektumdrittel sich der Tumor befindet, beeinflusst das Überleben nicht signifikant ($P=0,552$; s. Abbildung 19).

Der Korrelationskoeffizient zwischen dem Abstand von der Anokutanlinie und der Überlebenszeit beträgt 0,027, sodass davon auszugehen ist, dass diese Variablen nicht korrelieren (s. Abbildung 20).

Bei Patienten, deren Tumor im unteren Rektumdrittel auftrat, war die Häufigkeit von Lebermetastasen bzw. Rezidiven nicht signifikant verschieden von der Häufigkeit bei Tumoren in anderen Abschnitten ($P=0,075$).

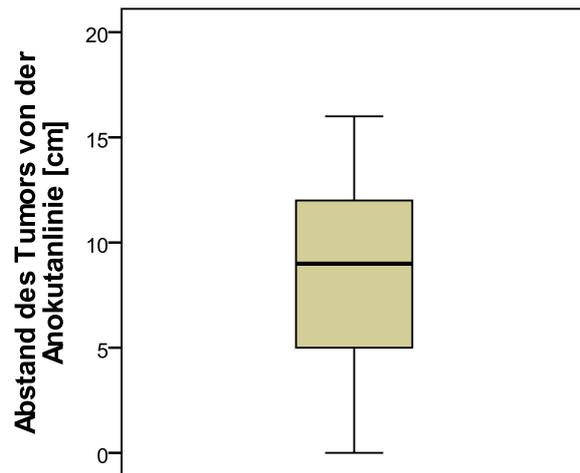


Abbildung 18 Abstand des Tumors von der Anokutanlinie

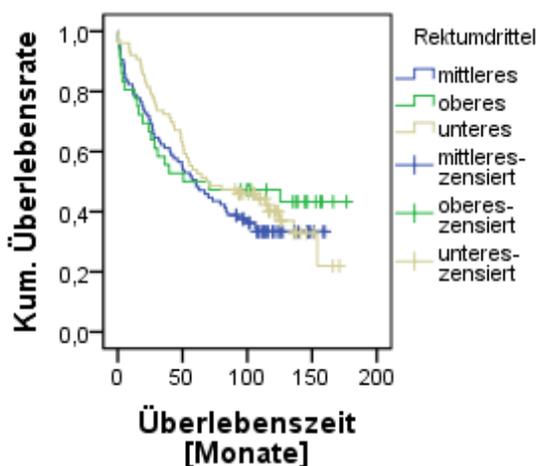


Abbildung 19 KAPLAN-MEIER-Kurve, unterteilt nach Rektumdrittel: oberes Drittel (N=36), mittleres Drittel (N=85), unteres Drittel (N=76)

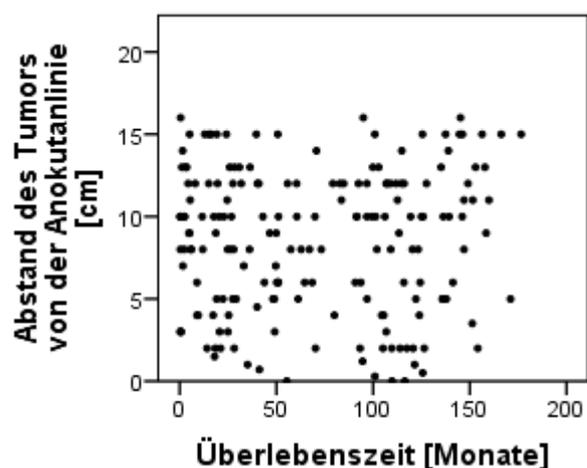


Abbildung 20 Streudiagramm zwischen dem Abstand des Tumors von der Anokutanlinie und der Überlebenszeit (N=184)

4.3.2 Symptome und Symptombdauer

Bei 164 Patienten (90,6%) waren Symptome vor der Diagnosestellung aufgetreten und bei 17 waren keine Symptome aufgetreten (9,4%). Blut im oder am Stuhl war das am häufigsten beobachtete Symptom; es wurde von 99 Patienten (60,4%) berichtet. Eine Übersicht über die weiteren beobachteten Symptome gibt Tabelle 22; Mehrfachnennungen waren möglich.

Tabelle 22 Symptome der Patienten und absolute Häufigkeiten; präzisierende Angaben zu den Symptomen wurden – soweit bekannt – in Klammern erwähnt; Mehrfachnennungen waren möglich

Symptom	Häufigkeit	Anteil
Blutauflagerungen auf dem Stuhl	99	60,4%
Schmerzen (im Bauch: 9, beim Stuhlgang: 4, perianal: 2, in der BWS: 1, im Kopf: 1)	17	10,4%
Perianale Blutung	10	6,1%
Schleimauflagerungen auf dem Stuhl	8	4,9%
Stuhlnunregelmäßigkeiten	8	4,9%
Meteorismus	5	3,0%
Obstipation	4	2,4%
Sonstiges	13	7,9%

Das Überleben wurde nicht signifikant beeinflusst, wenn ein Patient Symptome bemerkte ($P=0,782$).

Ob ein Patient Blutauflagerungen auf dem Stuhl beobachtet hatte, beeinflusste das Überleben nicht signifikant ($P=0,088$; s. Abbildung 21).

Berichtete ein Patient von Schmerzen, so beeinflusste dies sein Überleben nicht signifikant ($P=0,223$; s. Abbildung 22).

Ob ein Patient Symptome hatte, hatte keinen Einfluss auf das UICC-Stadium ($P=0,801$), die T-Kategorie ($P=0,390$), die N-Kategorie ($P=0,725$) oder die M-Kategorie ($P=0,382$). In keinem Rektumdrittel traten Symptome häufiger auf, als in den anderen ($P=0,402$).

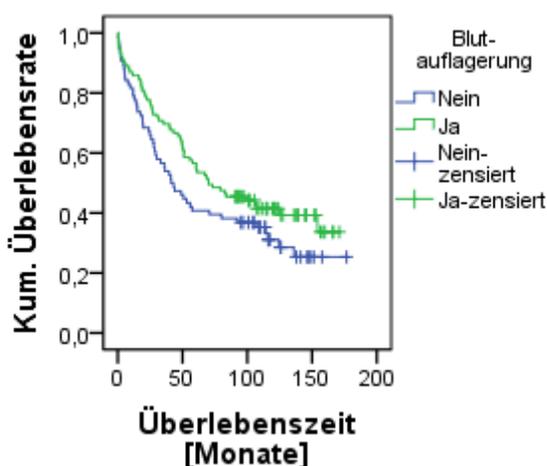


Abbildung 21 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N=99) bzw. ohne Blutauflagerung (N=76)

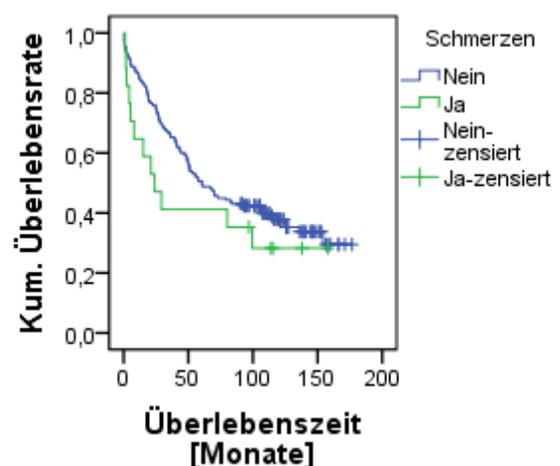


Abbildung 22 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N=17) bzw. ohne Schmerzen (N=158)

Ungefähre Angaben darüber, wie lange die Symptome vor der ersten chirurgischen Behandlung des Karzinoms bereits andauert hatten, lagen von 150 Patienten vor. Dabei gaben 14 Patienten an, die Symptome hätten weniger als einen Monat gedauert (9,3%). Bei 92 Patienten hätten sie zwischen einem und sechs Monaten gedauert (61,3%) und 44 Patienten länger (29,3%).

Da nur der Monat erhoben wurde, in dem die Symptome der Erinnerung des Patienten nach begonnen haben, ist von einer Streuung bis zu einem Monat auszugehen.

Der Korrelationskoeffizient zwischen der Symptombdauer (in Monaten) und der Überlebenszeit beträgt $-0,075$ (s. Abbildung 23). Es liegt also keine Korrelation vor.

Untergliedert man die Symptombdauer in die Kategorien „bis 1 Monat“, „1 bis 6 Monate“ und „mehr als 6 Monate“, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebensdauer ($P=0,532$; s. Abbildung 24).

Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Symptombdauer und dem Fünfjahresüberleben ($P=0,764$), dem UICC-Stadium ($P=0,364$), der T-Kategorie ($P=0,896$), der N-Kategorie ($P=0,620$) oder der M-Kategorie ($P=0,235$).

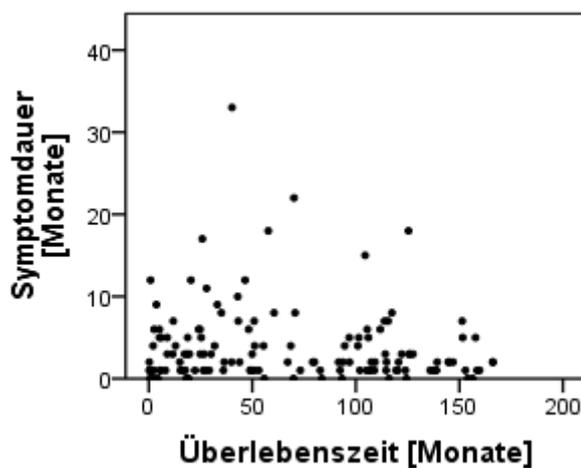


Abbildung 23 Streudiagramm zwischen Symptombdauer und Überlebenszeit

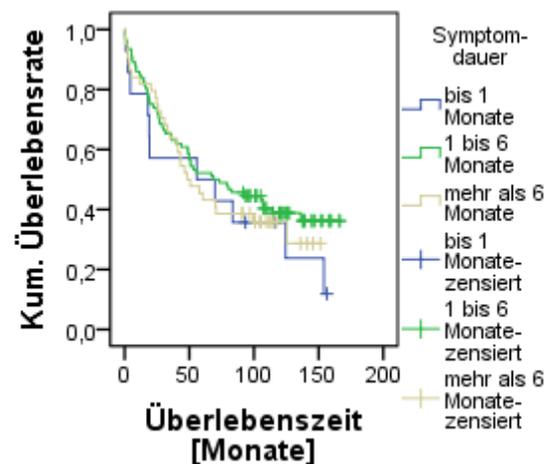


Abbildung 24 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Symptombdauer: bis einem Monat (N=14), zwischen einem und sechs Monaten (N=92), mehr als sechs Monate (N=44)

4.3.3 Präoperativer CEA-Wert

Bei 136 Patienten lagen Informationen über den präoperativen CEA-Wert vor. Das Merkmal war nicht normalverteilt. Der Median lag bei 3,0 ng/ml. Das Minimum betrug 0,3 ng/ml, das

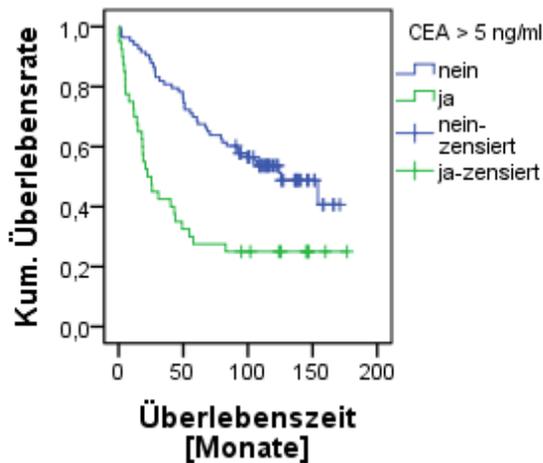


Abbildung 25 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit präoperativem CEA-Wert über (N=40) bzw. unter 5 ng/ml (N=83)

Maximum 7156,0 ng/ml. Erhöht über 5 ng/ml war er bei 44 Patienten (32,4%). Hatte ein Patient einen präoperativen CEA-Wert über 5 ng/ml, so überlebte er signifikant kürzer, als ein Patient, dessen CEA-Wert darunter lag ($P < 0,001$; s. Abbildung 25). Die mediane Überlebenszeit von Patienten, deren präoperativer CEA-Wert unter 5 ng/ml gelegen hatte, wurde auf 125,5 Monate (95%-KI 86,3–164,7 Monate) geschätzt und von Patienten, bei denen der Wert über 5 ng/ml gelegen hatte, auf 22,3 Monate (95%-KI 11,9–32,7 Monate).

Verwendet man den präoperativen CEA-Wert bei einem Cut-off-Wert von 5 ng/ml zur Vorhersage des Fünfjahresüberlebens, so gelingt dies nur mit einer Sensitivität von 53,7% und einer Spezifität von 15,9%.

Ein über 5 ng/ml erhöhter präoperativer CEA-Wert hatte keinen Einfluss auf die T-Kategorie ($P=0,011$), auf die Ausbildung einer Haemangiosis carcinomatosa ($P=0,298$) oder einer Lymphangiosis carcinomatosa ($P=0,392$). Patienten mit erhöhtem CEA-Wert hatten ein signifikant höheres Risiko für Fernmetastasen (OR: 7,20, 95%-KI: 2,48–20,91; $P < 0,001$) und für Lymphknotenmetastasen (OR: 6,46, 95%-KI: 2,70–15,47; $P < 0,001$).

Eine ROC-Analyse ergab, dass der präoperative CEA-Wert das Fünfjahresüberleben am zuverlässigsten bei einem Cut-Off-Wert von 3,65 ng/ml vorhersagt. Dabei liegt die Sensitivität bei 63% und die Spezifität bei 71%. Die Fläche unter der ROC-Kurve beträgt 0,712 (s. Abbildung 26). Legt man diesen Cut-Off-Wert zu Grunde, so unterscheidet sich das Überleben der Patienten die über bzw. unter diesem Grenzwert liegen, signifikant ($P < 0,001$; s. Abbildung 27).

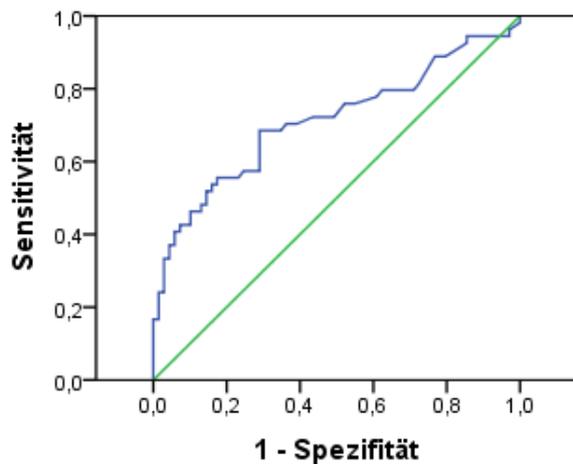


Abbildung 26 ROC-Analyse von CEA und Fünfjahresüberleben

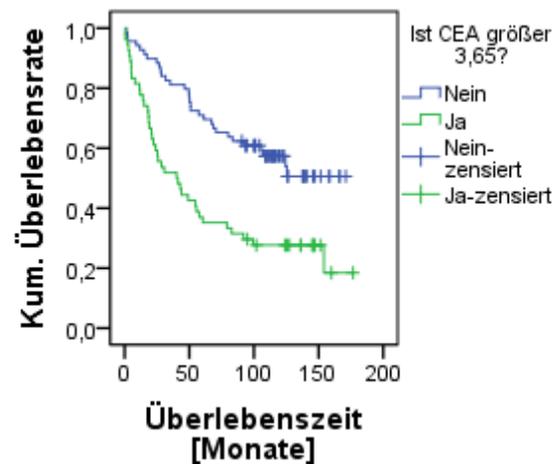


Abbildung 27 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten, deren präoperativer CEA-Wert größer (N=54) bzw. kleiner als 3,65 µg/l (N=69) war

4.3.4 T-Kategorie

Bei 196 Patienten war bekannt, welcher T-Kategorie ihr Tumor zum Zeitpunkt der Operation zuzuordnen war. Dabei befanden sich die meisten Tumoren (53,6%) im T3-Stadium. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 23.

Tabelle 23 Übersicht über die lokale Ausbreitung der Tumoren (T-Kategorie)

T-Kategorie	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
T1	10	5,1%
T2	65	33,2%
T3	105	53,6%
T4	16	8,1%

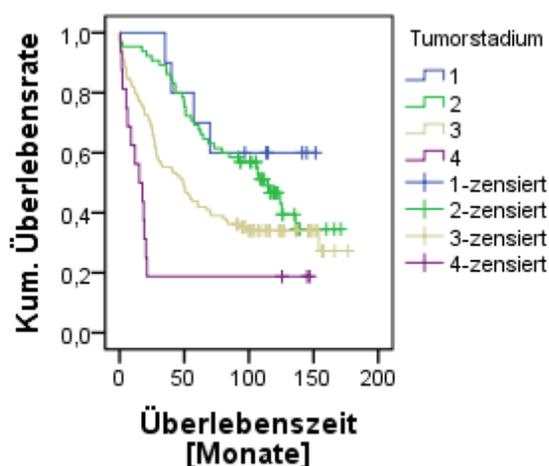


Abbildung 28 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach T-Kategorie: T1 (N=10), T2 (N=65), T3 (N=105) und T4 (N=16)

Die T-Kategorie hat signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ($P < 0,001$; s. Abbildung 28). Die mediane Überlebenszeit von Patienten, deren Tumor sich im T1-Stadium befand, konnte nicht geschätzt werden, von Patienten mit Tumor im T2-Stadium auf 114,2 Monate (95%-KI 85,0–143,5 Monate), von Patienten mit Tumor im T3-Stadium auf 49,2 Monate (95%-KI 29,5–68,2 Monate) und von Patienten mit

Tumor im T4-Stadium auf 15,2 Monate (95%-KI 3,9–26,5 Monate).

4.3.5 N-Kategorie

Die N-Kategorie war bei 184 Patienten bekannt. Die meisten (52,7%) befanden sich zum Zeitpunkt der Operation im Stadium N0. Allerdings waren nur bei 65 Patienten (35,3%) mindestens zwölf Lymphknoten untersucht worden. Einen Überblick über die Häufigkeiten der Lymphknoten-Stadien gibt Tabelle 24.

Tabelle 24 Übersicht über den Befall von Lymphknoten insgesamt und bei Untersuchung von mindestens zwölf Lymphknoten

	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Absolute Häufigkeit bei mind. 12 untersuchten LK	Rel. Häufigkeit bei mind. 12 untersuchten LK
N0	97	52,7%	30	46,1%
N1	38	20,7%	12	18,5%
N2	41	22,3%	23	35,4%
N3	8	4,3%	0	0%

Die N-Kategorie, in der sich die Tumorerkrankung eines Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose befand, beeinflusste das Überleben signifikant ($P < 0,001$; s. Abbildung 29). Die mediane Überlebenszeit wurde auf 135,9 Monate für N0 (95%-KI 105,3–166,6 Monate), auf 39,6 Monate für N1 (95%-KI 8,2–71,0 Monate), auf 27,5 Monate für N2 (95%-KI 21,6–33,4 Monate) und auf 16,2 Monate für N3 (95%-KI 10,5–21,9 Monate) geschätzt.

Untersucht man ausschließlich diejenigen Fälle, bei denen mindestens zwölf Lymphknoten entfernt wurden, ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Einfluss der N-Kategorie auf das Überleben ($P < 0,001$; s. Abbildung 30). Die mediane Überlebenszeit wird dann wie folgt geschätzt: N1: 40,2 Monate und N2: 22,23 Monate. Die mediane Überlebenszeit der Patienten, bei denen keine Lymphknoten befallen waren, konnte nicht geschätzt werden.

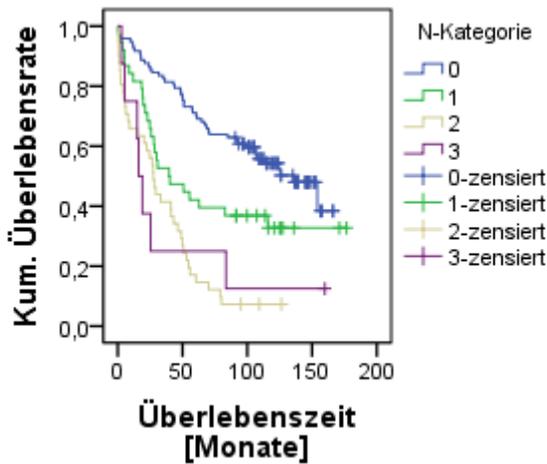


Abbildung 29 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach N-Kategorie: N0 (N=97), N1 (N=38), N2 (N=41), N3 (N=8)

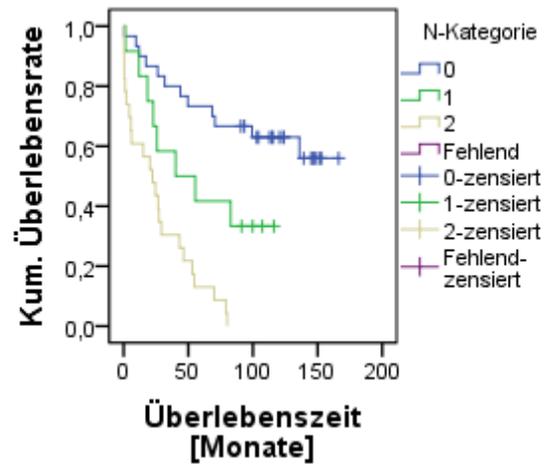


Abbildung 30 KAPLAN-MEIER-Kurve von Patienten, bei denen mindestens 12 Lymphknoten entfernt worden sind, unterteilt nach N-Kategorie: N0 (N=30), N1 (N=12), N2 (N=23)

Um zu prüfen, ob die Anzahl der befallenen Lymphknoten als Möglichkeit zur Vorhersage des Fünfjahresüberlebens verwendet werden kann, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt (s. Abbildung 31). Diese ergab bei einer Fläche unter der Kurve von 0,728, dass der beste Cut-Off-Wert ein Befall von 0,5 Lymphknoten sei. Die Grenze ist also zwischen Patienten mit bzw. ohne Lymphknotenmetastasen zu ziehen. Damit wird eine Sensitivität von 68,2% und eine Spezifität von 75,0% erreicht. Unter Verwendung dieses Wertes erstellte KAPLAN-MEIER-Kurven (s. Abbildung 32) sind signifikant verschieden ($P < 0,001$). Das geschätzte mediane Überleben beträgt 135,9 Monate für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen und 28,4 Monate für Patienten mit Lymphknotenmetastasen.

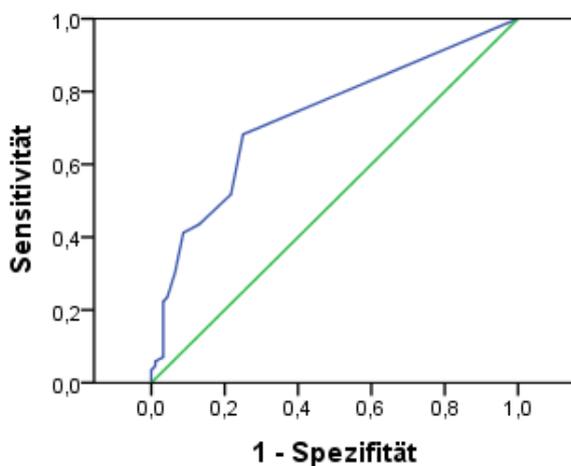


Abbildung 31 ROC-Analyse: Prognose des Fünfjahresüberlebens anhand der Anzahl der befallenen Lymphknoten

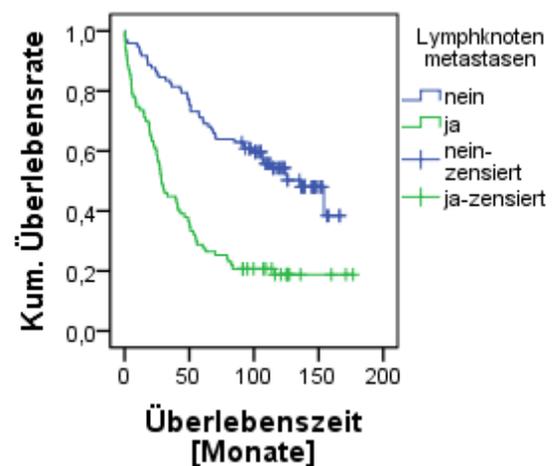


Abbildung 32 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N= 87) bzw. ohne Lymphknotenmetastasen (N=97)

Im hier untersuchten Patientenkollektiv gibt es acht Patienten, denen die Kategorie N3 zugewiesen wurde. Dies liegt daran, dass sie seit der 4. Auflage der TNM-Klassifikation, die im Jahr 1997 veröffentlicht wurde, nicht mehr vergeben wird. Es hatte sich gezeigt, dass sich die Prognose zwischen der Kategorie N2 und N3 nicht signifikant unterscheidet.^{70,150}

4.3.6 M-Kategorie

Bei 183 Patienten war bekannt, ob zum Zeitpunkt der Operation Fernmetastasen vorgelegen haben. Der Kategorie M0 waren 148 Patienten (80,9%), der Kategorie M1 waren 35 Patienten (19,1%) zugeordnet worden.

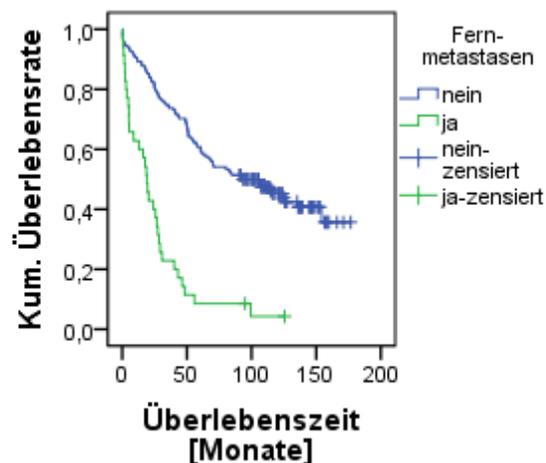


Abbildung 33 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N=35) bzw. ohne Fernmetastasen (N=148)

Die mediane Überlebenszeit wird signifikant durch das Vorliegen von Fernmetastasen beeinflusst ($P < 0,001$; s. Abbildung 33). Sie wurde auf 92,4

Monate (95%-KI 54,3–130,5 Monate) für Patienten ohne Fernmetastasen und auf 19,1 Monate (95%-KI 14,3–23,9 Monate) für Patienten mit Fernmetastasen geschätzt.

4.3.7 Tumorstadium

Das UICC-Stadium der Tumorerkrankung war bei 178 Patienten bekannt. Am häufigsten befanden sich die Patienten im Stadium III (31,5%). Eine Übersicht über die absolute und relative Häufigkeit der einzelnen Stadien gibt Tabelle 25.

Tabelle 25 absolute und relative Häufigkeit der UICC-Stadien

UICC-Stadium	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Stadium I	49	27,5%
Stadium II	39	21,9%
Stadium III	56	31,5%
Stadium IV	34	19,1%

Eine Analyse der KAPLAN-MEIER-Kurven ergab, dass die Überlebenszeit signifikant durch das UICC-Stadium beeinflusst wird ($P < 0,001$, s. Abbildung 34). Die medianen Überlebenszeiten für die einzelnen UICC-Stadien wurden wie folgt geschätzt: Stadium I: 124,4 Monate (95%-KI

97,5–151,3 Monate), Stadium II: 154,1 Monate (95%-KI 49,7–151,3 Monate), Stadium III: 49,2 Monate (95%-KI 35,4–63,0 Monate) und Stadium IV: 19,1 Monate (95%-KI 13,2–25,0 Monate).

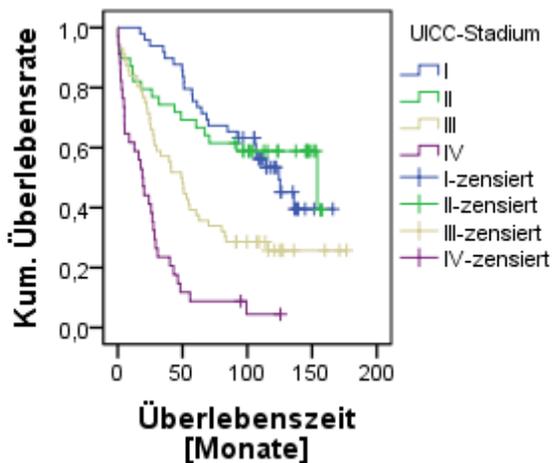


Abbildung 34 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach UICC-Stadium: Stadium I (N=49), Stadium II (N=39), Stadium III (N=56), Stadium IV (N=34)

4.3.8 Histologischer Typ

Bei allen 197 Patienten war der histologische Typ des Tumors bekannt. Am häufigsten traten „Adenokarzinom ohne nähere Angabe“ (81,8%) und „Muzinöses Adenokarzinom“ (12,2%) auf. Eine vollständige Übersicht gibt Tabelle 26.

Tabelle 26 absolute und relative Häufigkeit der histologischen Typen

Histologischer Typ	ICD-O-Code	Abs. Häufigkeit	Rel. Häufigkeit
Adenokarzinom o.n.A.	M8140/3	161	81,8%
Muzinöses Adenokarzinom	M8480/3	24	12,2%
Adenokarzinom in tubulovillösem Adenom	M8263/3	3	1,5%
Adenokarzinom in villösem Adenom	M8261/3	3	1,5%
Kribriiformes Karzinom	M8201/3	1	0,5%
Neuroendokrines Karzinom	M8246/3	1	0,5%
Papilläres Adenokarzinom	M8260/3	1	0,5%
Plattenepithelkarzinom	M8070/3	1	0,5%
Schleimbildendes Adenokarzinom	M8481/3	1	0,5%
Villöses Adenokarzinom	M8262/3	1	0,5%

Der Vergleich der KAPLAN-MEIER-Kurven von Patienten mit „Adenokarzinom o.n.A.“ und „Muzinösem Adenokarzinom“ zeigte, dass es auf die Überlebenszeit keinen signifikanten Einfluss hat, welcher der beiden histologischen Typen vorliegt ($P=0,676$; s. Abbildung 35).

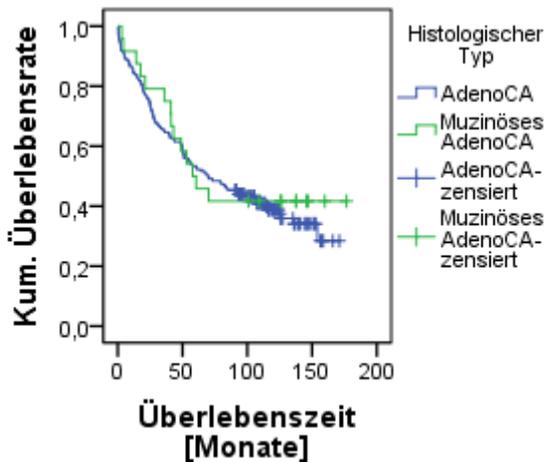


Abbildung 35 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach dem histologischen Typ: Adenokarzinom (N=161), muzinöses Adenokarzinom (N=24)

4.3.9 Lymphangiosis carcinomatosa

Von 192 Patienten, bei denen überprüft worden war, ob der Tumor in das Lymphgefäßsystem eingebrochen war, war bei 29 Patienten (13,5%) ein solcher Einbruch nachgewiesen worden.

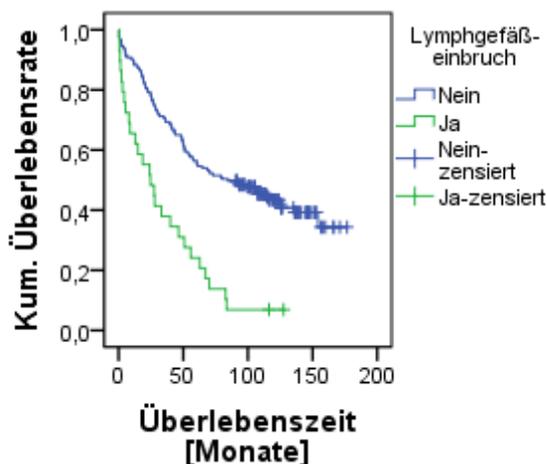


Abbildung 36 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N=29) bzw. ohne Lymphangiosis carcinomatosa (N=163)

Die Überlebenszeit wird signifikant durch das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa reduziert ($P < 0,001$; s. Abbildung 36). Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit einem Einbruch des Tumors ins Lymphgefäßsystem wurde auf 24,6 Monate (95%-KI 9,1–40,1 Monate) geschätzt und bei Patienten ohne einen solche Einbruch auf 84,8 Monate (95%-KI 46,7–122,9 Monate).

Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa hatten signifikant häufiger Fernmetastasen (OR: 4,69, 95%-KI: 1,94–11,35; $P < 0,001$).

4.3.10 Haemangiosis carcinomatosa

Bei 190 Patienten war bekannt, ob der Tumor zum Operationszeitpunkt bereits in Blutgefäße eingedrungen war. Dies war bei 17 Patienten der Fall (8,9%).

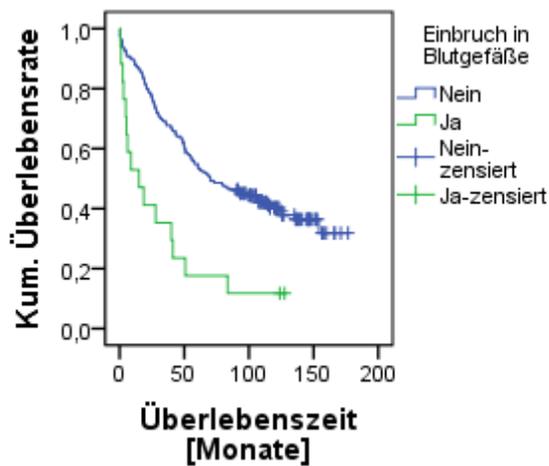


Abbildung 37 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N=17) bzw. ohne Haemangiosis carcinomatosa (N=173)

Das Überleben wurde durch das Vorliegen einer Haemangiosis carcinomatosa signifikant reduziert ($P < 0,001$; s. Abbildung 37). Die mediane Überlebenszeit für Patienten bei denen der Tumor in Blutgefäße eingedrungen war betrug 15,0 Monate (95%-KI 0,0–32,0 Monate) und für Patienten ohne Haemangiosis carcinomatosa 70,2 Monate (95%-KI 42,0–98,3 Monate).

Darüber hinaus hatten Patienten mit Haemangiosis carcinomatosa signifikant häufiger Fernmetastasen (OR=3,83, 95%-KI: 1,31–11,18; $P=0,017$).

4.3.11 Differenzierungsgrad

Bei 195 Patienten war der Differenzierungsgrad dokumentiert. Die meisten Tumoren (96; 49,2%) waren als G2 eingestuft worden. Eine Übersicht über die absolute und relative Häufigkeit der Differenzierungsgrade gibt Tabelle 27.

Tabelle 27 absolute und relative Häufigkeit der Differenzierungsgrade

Differenzierungsgrad	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
G1	2	1,0%
G2	96	49,2%
G2 bis 3	39	20,0%
G3	58	29,8%

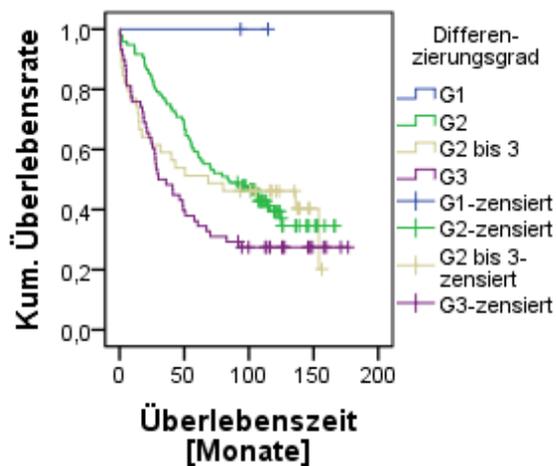


Abbildung 38 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Differenzierungsgrad: G1 (N=2), G2 (N=96), G2 bis 3 (N=39), G3 (N=58)

Die Überlebenszeit wird durch den Differenzierungsgrad des Tumors signifikant beeinflusst ($P=0,050$; s. Abbildung 38). Die mediane Überlebenszeit der Patienten, deren Tumor den Differenzierungsgrad G1 aufwies, konnte nicht geschätzt werden, da alle Fälle zensiert waren. Die geschätzten medianen Überlebenszeiten der anderen Fälle sind: G2: 83,6 Monate (95%-KI 45,6–121,6 Monate), G2 bis 3: 68,5 Monate (95%-KI 0,0–162,4 Monate) und G3: 30,1 Monate (95%-KI 13,6–46,6 Monate).

High-Grade-Tumoren (G2 bis 3, G3 und G4) bilden im Vergleich zu Low-Grade-Tumoren signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen (OR=2,87, 95%-KI: 1,57–5,22; $P=0,001$), Haemangiosis carcinomatosa (OR=8,94, 95%-KI: 1,98–40,31; $P=0,001$) und Lymphangiosis carcinomatosa (OR=6,09, 95%-KI: 2,21–16,75; $P<0,001$), nicht jedoch Fernmetastasen (OR=1,39, 95%-KI: 0,66–2,92; $P=0,453$).

4.3.12 Rezidiv

Ein Tumorrezidiv war bei 61 Patienten (31,0%) aufgetreten. Davon waren 7,6% (5) Lokalrezidive. Eine Übersicht über Lokalisation und Häufigkeiten der Rezidive gibt Tabelle 28 und Abbildung 39. Das Rezidiv wurde zwischen 2,53 und 74,23 Monate nach der ersten Operation festgestellt (Durchschnitt: 26,89, Median: 19,92, Interquartilsabstand: 32,2). Die Zeitspannen, die bis zum Auftreten eines Rezidivs vergingen waren normalverteilt.

Die Rezidivraten betragen für die einzelnen UICC-Tumorstadien: Stadium I: 18,6%, Stadium II: 18,2%, Stadium III: 51,7% und Stadium IV: 34,3%. Die Rezidivrate für Patienten mit Haemangiosis carcinomatosa betrug 41,2% im Vergleich zu 31,2% bei Patienten ohne Einbruch des Tumors in die Blutgefäße. Die Rezidivrate für Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa betrug 48,3%, während die Rezidivrate von Patienten, bei denen der Tumor nicht in die Lymphgefäße eingedrungen war, 28,8% betrug.

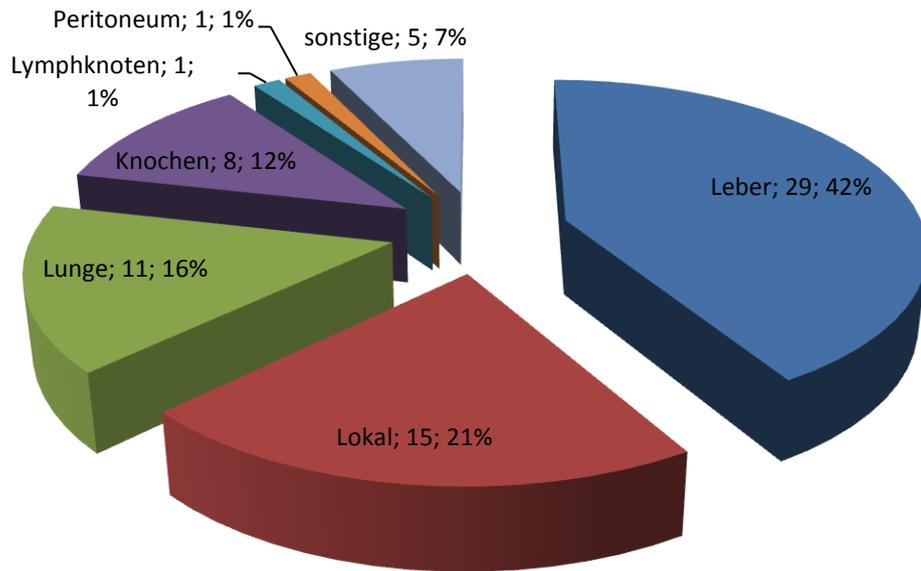


Abbildung 39 Übersicht über die Lokalisation und Häufigkeit der aufgetretenen Rezidive

Das Auftreten eines Rezidivs verringerte das Langzeitüberleben signifikant ($P < 0,001$; s. Abbildung 40). Die mediane Überlebenszeit für Patienten ohne Rezidiv wurde auf 115,9 Monate (95%-KI 81,5–150,2 Monate) geschätzt, die von Patienten mit Rezidiv auf 46,5 Monate (95%-KI 35,7–57,3 Monate).

Tabelle 28 Lokalisation und Häufigkeit der Rezidive

Lokalisation des Rezidivs	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Leber	29	14,7%
Lokal	15	7,6%
Lunge	11	5,6%
Knochen	8	4,1%
Lymphknoten	1	0,5%
Peritoneum	1	0,5%
sonstige	5	2,5%

Ein Tumorrezidiv in der Leber trat bei 29 Patienten auf und verringerte die Überlebenszeit signifikant ($P = 0,002$; s. Abbildung 41). Die mediane Überlebenszeit von Patienten ohne Leberrezidiv wurde auf 73,2 Monate (95%-KI 34,0–112,4 Monate) geschätzt, während sie bei Patienten mit Leberrezidiv auf 46,5 Monate (95%-KI 11,8–81,1 Monate) geschätzt wurde.

Ein Lokalrezidiv trat bei 15 Patienten auf. Es verringerte die Überlebenszeit signifikant ($P=0,045$; s. Abbildung 42). Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Lokalrezidiv wurde auf 69,9 Monate (95%-KI 41,1–98,7 Monate) geschätzt, von Patienten mit Lokalrezidiv auf 40,0 Monate (95%-KI 23,6–56,4 Monate).

Lymphknotenmetastasen erhöhten das Risiko für ein Rezidiv (OR=4,31, 95%-KI: 2,18–8,52; $P<0,001$); Fernmetastasen, die bei der ersten Operation bereits bekannt waren (OR=1,23, 95%-KI: 0,56–2,67; $P=0,599$), Haemangiosis carcinomatosa (OR=1,54, 95%-KI: 0,56–4,27; $P=0,422$) und Lymphangiosis carcinomatosa (OR=2,30, 95%-KI: 1,03–5,14; $P=0,051$) hingegen nicht.

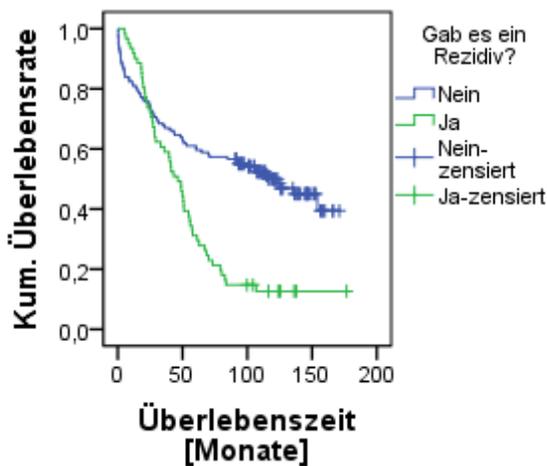


Abbildung 40 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N=61) bzw. ohne Rezidiv (N=136)

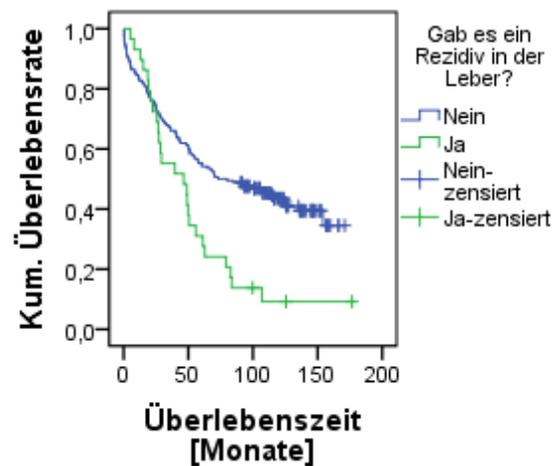


Abbildung 41 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N=29) bzw. ohne Leberrezidiv (N=168)

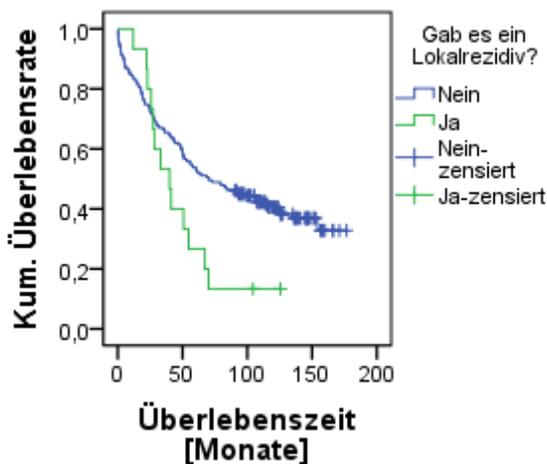


Abbildung 42 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach unterteilt nach Patienten mit (N=15) bzw. ohne Lokalrezidiv (N=182)

4.4 Patientenassoziierte Einflussfaktoren

4.4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der Patienten bei der OP war bei allen 197 Patienten erfasst. Dieses Merkmal war normalverteilt. Das Alter betrug im Durchschnitt $64,78 \pm 9,97$ Jahre. Das Maximum lag bei 87,87 und das Minimum bei 36,10 Jahren (s.a. Abbildung 43).

Von den 197 Patienten waren 69 weiblich (35,0%) und 128 männlich (65,0%). Eine nach Alter und Geschlecht differenzierte Darstellung findet sich in Abbildung 43.

Frauen waren zum Zeitpunkt der Erkrankung im Durchschnitt $65,9 \pm 11,0$ Jahre alt und Männer $64,2 \pm 9,3$ Jahre. Der Unterschied zwischen dem durchschnittlichen Erkrankungsalter ist nicht signifikant ($P=0,249$).

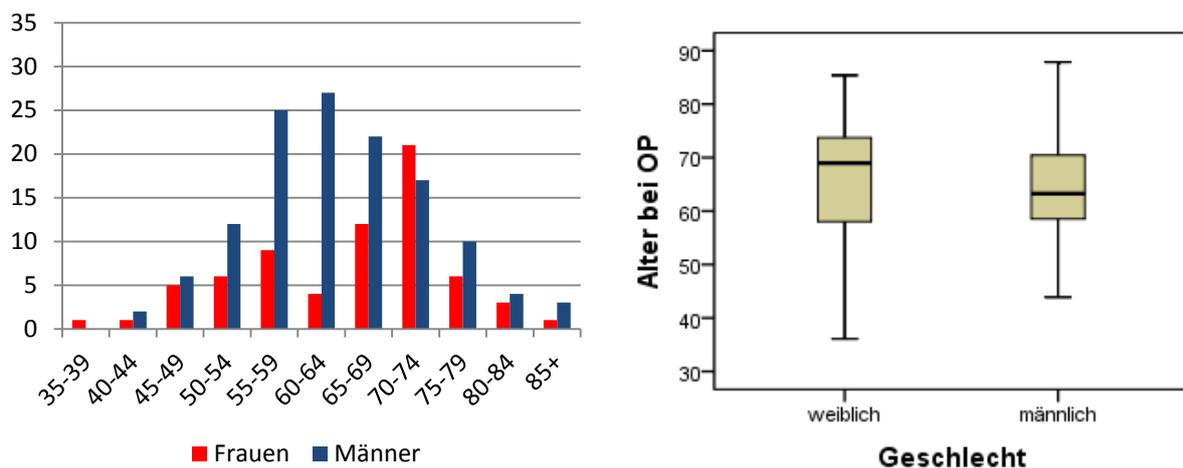


Abbildung 43 Geschlechts- und Altersverteilung (Frauen: N=69; Männer: N=128); links: absolute Häufigkeit der Altersgruppen; rechts: Darstellung als Boxplot nach Geschlechtern getrennt

Die Überlebenszeiten unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern ($P=0,480$; s. Abbildung 46).

Bei der Berechnung des Korrelationskoeffizienten wurden nur die unzensierten Beobachtungen berücksichtigt. Der Korrelationskoeffizient zwischen dem Alter und der Überlebenszeit beträgt 0,038, sodass von keiner Korrelation auszugehen ist (s. Abbildung 44).

Die geschätzte mediane Überlebensdauer von Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als 70 Jahre alt waren, betrug 79,1 Monate (95%-KI 41,2–117,1 Monate), während Patienten, die älter waren im median 50,2 Monate (95%-KI 37,8–62,3 Monate) überlebten.

Dieser Unterschied ist signifikant ($P=0,007$; s. Abbildung 45). Von den Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation älter als 70 waren, war im Totenschein bei keinem Patienten die Todesursache Rektumkarzinom^p angegeben worden.

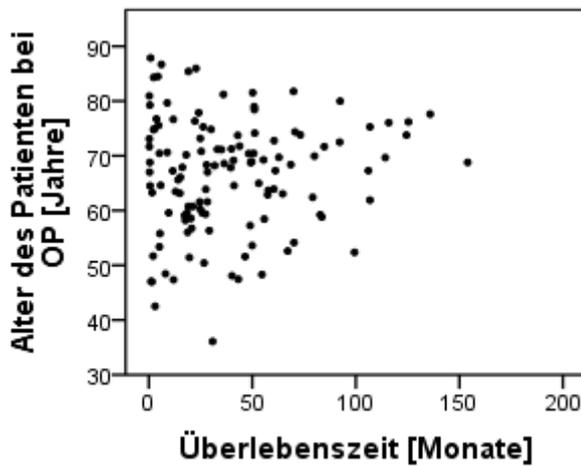


Abbildung 44 Korrelation zwischen dem Alter des Patienten und der Überlebenszeit (nur unzensierte Beobachtungen wurden berücksichtigt; N=123)

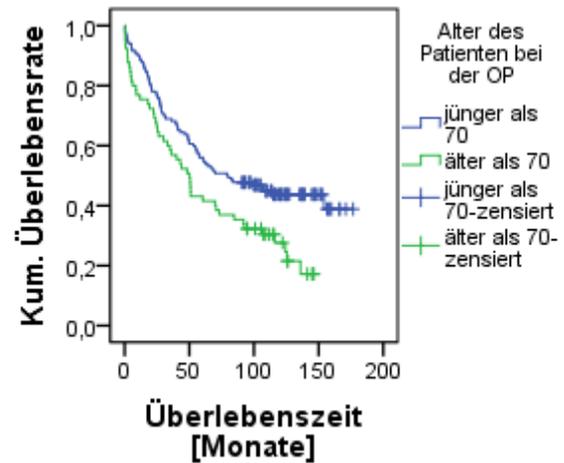


Abbildung 45 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten, die zum Operationszeitpunkt mindestens (N=65) bzw. weniger als 70 Jahre alt (N=132) waren

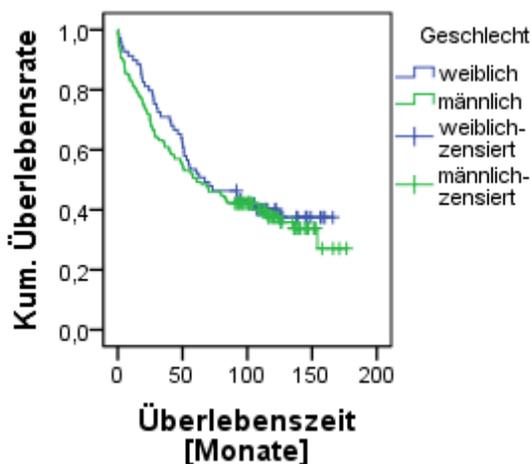


Abbildung 46 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt in Frauen (N=69) und Männer (N=128)

Tabelle 29 gibt einen Überblick darüber, wie viele Patienten welcher Altersgruppe im Zeitraum von 1994 bis 2001 im Saarland an einem Rektumkarzinom erkrankten⁹ und wie viele Patienten welcher Altersgruppe in diesem Zeitraum in der Klinik für Allgemeine Chirurgie,

^p Bei den folgenden Todesursachen wurde davon ausgegangen, dass der Patient am Rektumkarzinom starb: 154.1 (Bösartige Neubildung des Rektums), C18.9 (Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet), C20 (Bösartige Neubildung des Rektums) und C26.0 (Bösartige Neubildung: Intestinaltrakt, Teil nicht näher bezeichnet)

Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes wegen eines Rektumkarzinoms operiert wurden.

Tabelle 29 Vergleich aller im Saarland zwischen 1994 und 2001 an einem Rektumkarzinom erkrankten Patienten⁹ und dem hier untersuchten Patientenkollektiv

Altersgruppe	Saarland			Untersuchtes Kollektiv		
	männlich	weiblich	Insg.	männlich	weiblich	Insg.
0 - 24	-	-	-	-	-	-
25 - 29	1	1	2	-	-	-
30 - 34	1	2	3	-	-	-
35 - 39	14	8	22	-	1	1
40 - 44	17	15	32	2	1	3
45 - 49	43	33	76	6	5	11
50 - 54	97	53	150	12	6	18
55 - 59	180	84	264	25	9	34
60 - 64	248	113	361	27	4	31
65 - 69	234	157	391	22	12	34
70 - 74	217	176	393	17	21	38
75 - 79	140	165	305	10	6	16
80 - 84	82	106	188	4	3	7
85 u.m.	57	115	172	3	1	4
0 - 85 u.m.	1331	1028	2359	128	69	197

Abbildung 47 zeigt den Quotienten von in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes wegen eines Rektumkarzinoms operierten zu im Saarland an einem Rektumkarzinom erkrankten Patienten. Dieses Schaubild zeigt, welche Altersgruppen im hier untersuchten Patientenkollektiv stärker vertreten waren.

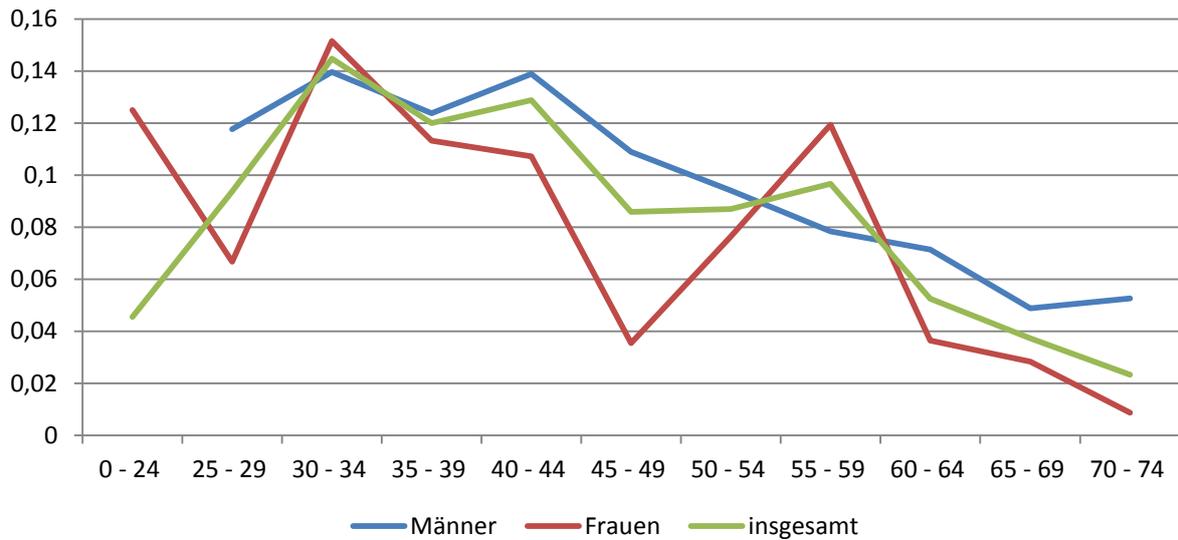


Abbildung 47 Verhältnis von in Homburg operierten zu im gesamten Saarland⁹ an einem Rektumkarzinom erkrankten Patienten, untergliedert nach Altersgruppen

4.5 Multivariable Analyse

4.5.1 Cox-Regression

Modell 1

In die Cox-Regression wurden alle Einflussfaktoren eingeschlossen, die bei der univariaten Analyse mit dem Log-Rank-Test *P*-Werte erreicht hatten, die kleiner als 0,05 waren. Das UICC-Stadium wurde nicht weiter berücksichtigt, da es nur eine Zusammenfassung des TNM-Stadiums ist. Ob ein Patient ein Rezidiv bekommen hat, konnte nicht in diese Untersuchung einbezogen werden, da die Voraussetzung der Cox-Regression, dass der Einfluss der Variable über die Zeit hinweg konstant sei, a priori nicht erfüllt wird.

Im Einzelnen gingen also folgende Variablen in die Cox-Regression ein (vgl. Tabelle 19, S.50): Verhältnis von befallenen Lymphknoten zu resezierten Lymphknoten (Cut-off-Wert: 0,2), präoperativer CEA-Wert (Cut-off-Wert: 5 ng/ml), T-Kategorie, N-Kategorie, M-Kategorie, Lymphangiosis carcinomatosa, Haemangiosis carcinomatosa, und Alter (Cut-off-Wert: 70 Jahre).

In dieses Modell gingen die Daten von 104 Patienten ein, wobei 39 Beobachtungen zensiert waren. Von den anderen Patienten des Kollektivs lagen nicht alle Daten vor, sodass diese für diese Regressionsanalyse nicht berücksichtigt werden konnten.

Die im Modell verwendeten Variablen und deren Ausprägungen sind in der folgenden Tabelle 30 aufgelistet.

Tabelle 30 Die im ersten Cox-Modell berechneten Koeffizienten

Variable	Mögliche Ausprägungen
Alter	0, wenn Patient jünger als 70 1, wenn Patient älter als 70
M	0, wenn keine Fernmetastasen vorliegen 1, wenn Fernmetastasen vorliegen
Haemangiosis	0, wenn keine Haemangiosis carcinomatosa vorliegt 1, wenn eine Haemangiosis carcinomatosa vorliegt
Verhältnis	0, wenn das Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten kleiner als 0,20 ist 1, wenn es größer ist
CEA	0, wenn CEA kleiner als 5ng/ml ist 1, sonst
T2	0, wenn der Tumorausbreitung nicht die Kategorie T2 zugewiesen wurde 1, sonst
T3	0, wenn der Tumorausbreitung nicht die Kategorie T3 zugewiesen wurde 1, sonst
T4	0, wenn der Tumorausbreitung nicht die Kategorie T4 zugewiesen wurde 1, sonst
N1	0, wenn dem Lymphknotenbefall nicht die Kategorie N1 zugewiesen wurde 1, sonst
N2	0, wenn dem Lymphknotenbefall nicht die Kategorie N2 zugewiesen wurde 1, sonst
N3	0, wenn dem Lymphknotenbefall nicht die Kategorie N3 zugewiesen wurde 1, sonst
Lymphangiosis	0, wenn keine Lymphangiosis carcinomatosa vorliegt 1, wenn eine Lymphangiosis carcinomatosa vorliegt

Die Ergebnisse der multivariablen Analyse, die mit Hilfe der Cox-Regression durchgeführt wurde, sind in Abbildung 48 als Forest-Plot graphisch dargestellt und in Tabelle 31 aufgeführt.

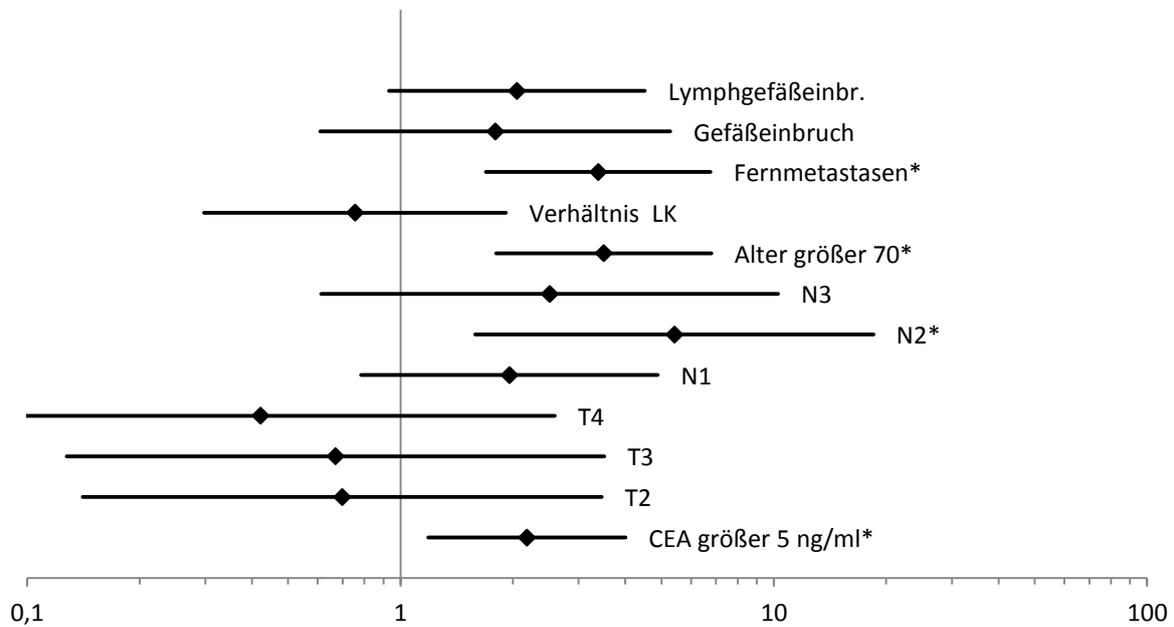


Abbildung 48 Ergebnisse der ersten Cox-Regression; die Raute markiert die Hazard-Ratio, der waagerechte Strich gibt das 95%-Konfidenzintervall an; signifikante Werte wurden mit einem Stern gekennzeichnet; die Abszisse ist logarithmisch skaliert

Tabelle 31 Ergebnisse der ersten Cox-Regression

Merkmal	Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert	Signifikanz
CEA größer 5 ng/ml	2,18	1,18-4,00	P=0,012	*
Kategorie T2	0,69	0,14-3,46	P=0,660	n.s.
Kategorie T3	0,66	0,12-3,51	P=0,636	n.s.
Kategorie T4	0,42	0,06-2,58	P=0,351	n.s.
Kategorie N1	1,95	0,78-4,88	P=0,151	n.s.
Kategorie N2	5,41	1,58-18,4	P=0,007	*
Kategorie N3	2,50	0,61-10,2	P=0,201	n.s.
Alter größer 70	3,50	1,80-6,80	P<0,001	*
Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten	0,75	0,29-1,91	P=0,555	n.s.
Fernmetastasen	3,38	1,69-6,76	P=0,001	*
Haemangiosis carcinomatosa	1,79	0,60-5,27	P=0,289	n.s.
Lymphangiosis carcinomatosa	2,05	0,93-4,51	P=0,075	n.s.

Als unabhängige Einflussvariablen mit signifikantem Einfluss wurden identifiziert: präoperativer CEA-Wert (P=0,012), Alter (P<0,001), Fernmetastasen (P=0,001) und N-Kategorie N2 (P=0,007).

Mit einer signifikant schlechteren Prognose war also bei Patienten zu rechnen, deren CEA präoperativ über 5ng/ml erhöht war, die zum Zeitpunkt der Operation älter als 70 Jahre alt waren, die Fernmetastasen hatten oder denen die N-Kategorie N2 zugewiesen worden war. Die größte Hazard-Ratio mit signifikantem Einfluss wurde für das Merkmal N2 berechnet.

Alle anderen Variablen hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss.

Die Güte dieses Regressionsmodells wird durch den Vergleich der COX-SNELL-Residuen mit dem NELSON-AALEN-Schätzer in Abbildung 49 dargestellt.

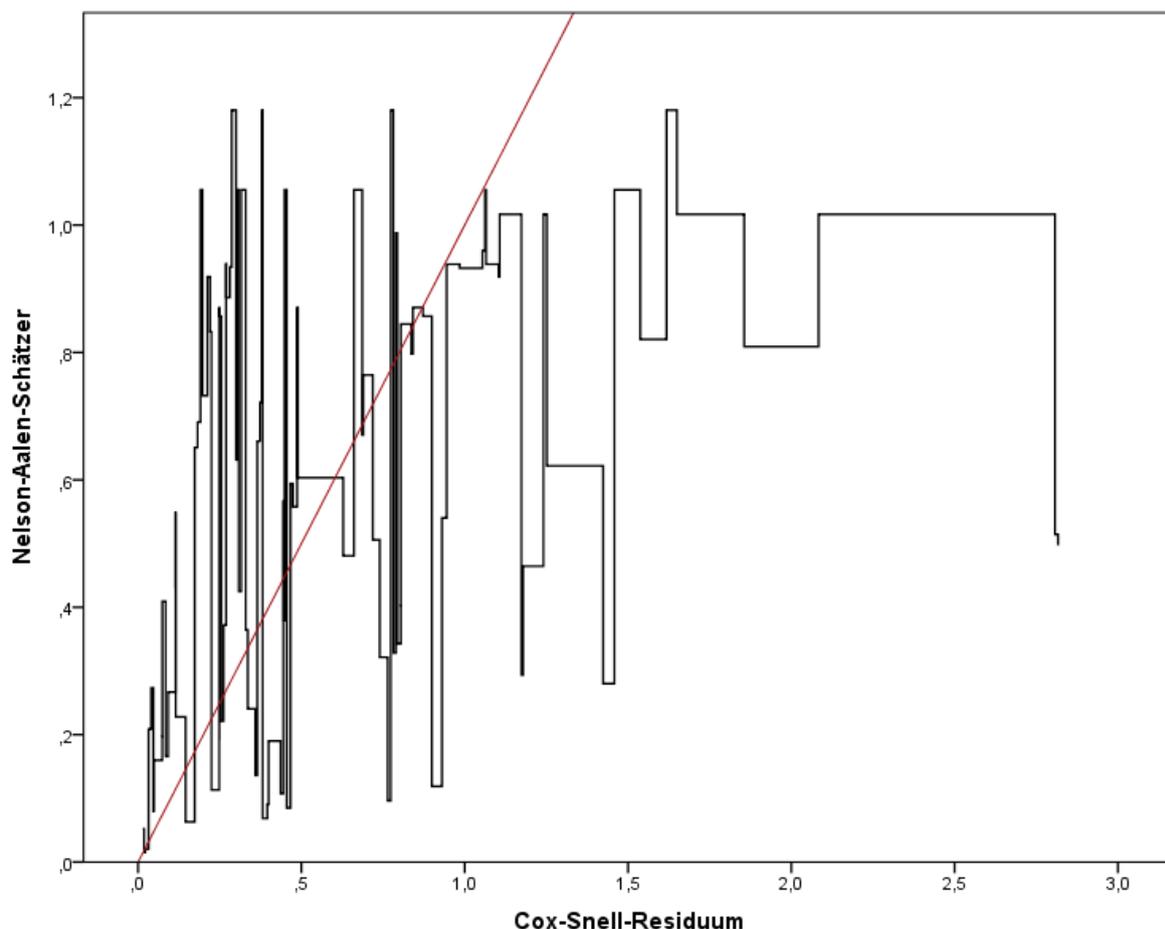


Abbildung 49 COX-SNELL-Residuen der ersten Cox-Regression; ein Graph der Funktion $f(x) = x$ wurde als Bezugsgerade in roter Farbe eingezeichnet

Es zeigt sich, dass die Vorhersagen des Modells in vielen Fällen nicht mit den Beobachtungen übereinstimmen. Es liegt demnach eine mangelhafte Anpassung vor.

In den folgenden Graphiken sind die ANDERSEN-Plots aller in diesem Modell verwendeten Einflussvariablen abgebildet. Mit ihnen soll evaluiert werden, ob der Einfluss der einzelnen Variablen über die Zeit konstant ist.

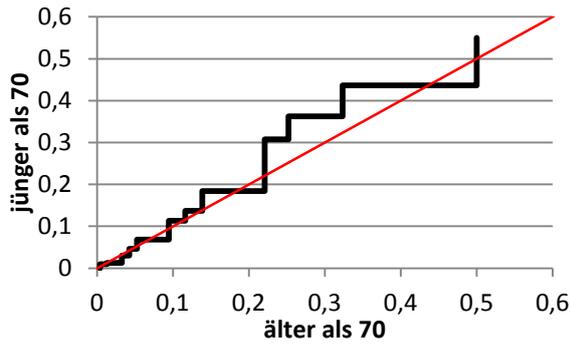


Abbildung 50 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die älter als 70 waren, mit der von Patienten, die jünger als 70 waren

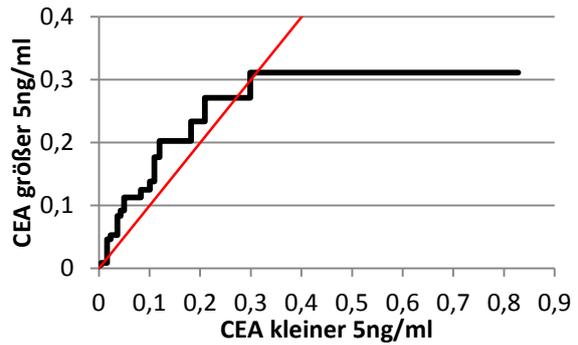


Abbildung 51 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, deren CEA-Wert erhöht war, mit der von Patienten, deren CEA nicht erhöht war

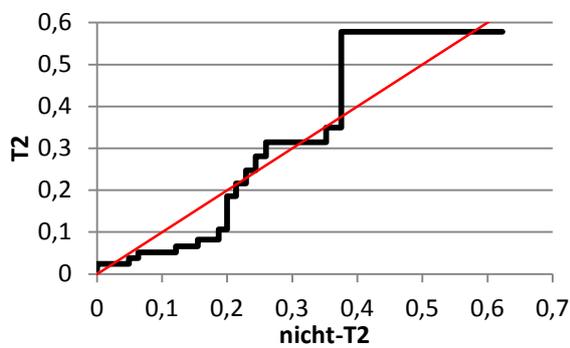


Abbildung 52 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der T2-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der anderen Patienten

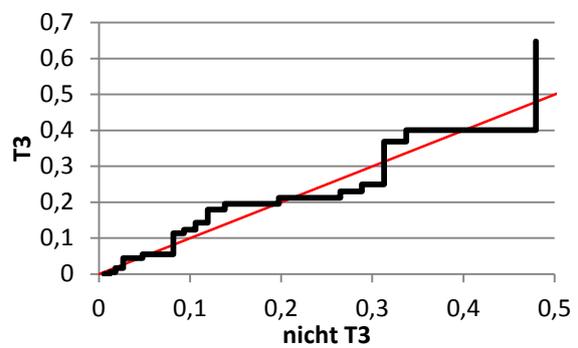


Abbildung 53 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der T3-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der anderen Patienten

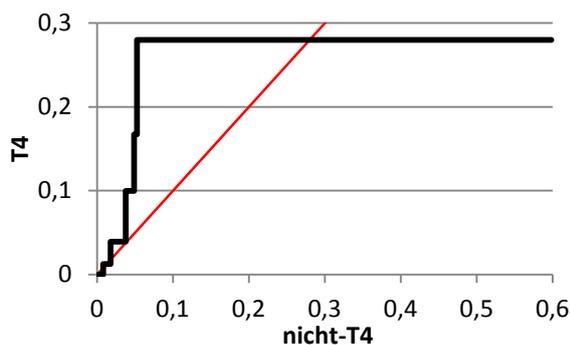


Abbildung 54 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der T4-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der anderen Patienten

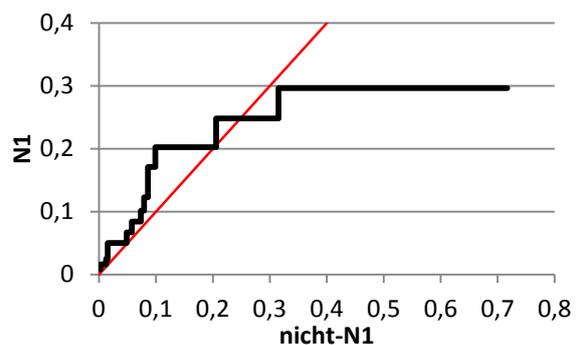


Abbildung 55 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der N1-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der anderen Patienten

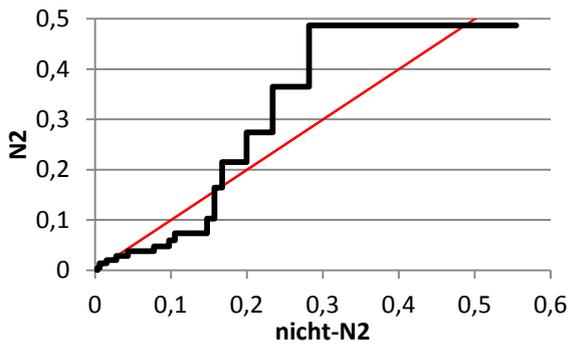


Abbildung 56 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der N2-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der anderen Patienten

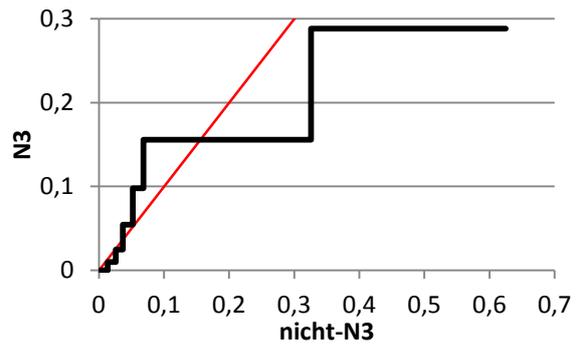


Abbildung 57 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der N3-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der anderen Patienten

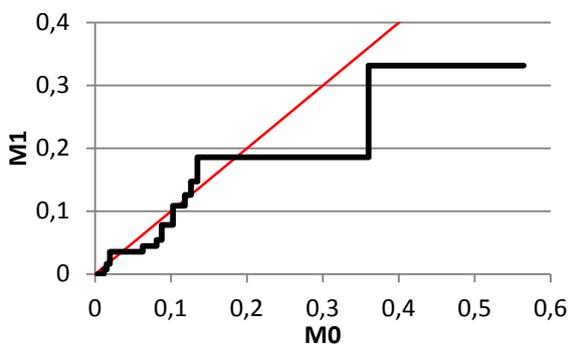


Abbildung 58 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der M1-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der Patienten, denen die M0-Kategorie zugewiesen wurde

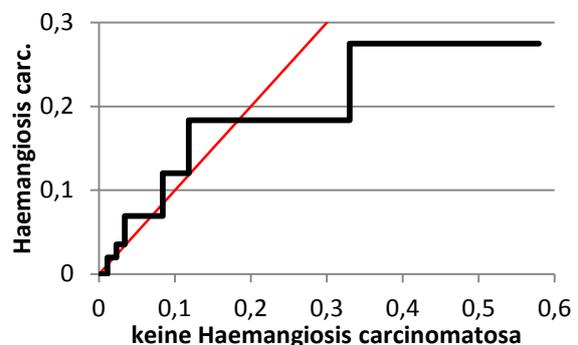


Abbildung 59 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, bei denen eine Haemangiosis carcinomatosa nachgewiesen wurde, mit der der anderen Patienten

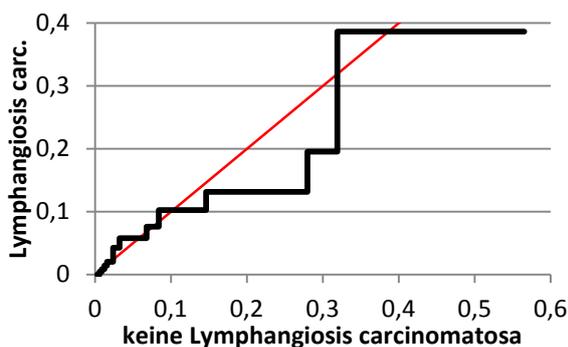


Abbildung 60 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, bei denen eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen wurde, mit der der anderen Patienten

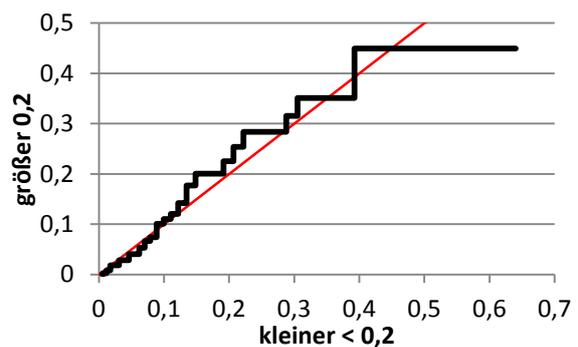


Abbildung 61 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, bei denen das Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten < 0,20 war, mit der der anderen Patienten

Es zeigt sich, dass nur folgende Variablen keine Zeitabhängigkeit aufweisen: Alter des Patienten bei der Operation, Fernmetastasen, Haemangiosis carcinomatosa und Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten.

Modell 2

Aufgrund der schlechten Anpassung des ersten Modells und aufgrund der Zeitabhängigkeit zahlreicher Variablen, wurde die Anpassung eines zweiten Cox-Modells notwendig. In diesem wurden nur die folgenden Variablen berücksichtigt: Alter des Patienten bei der Operation, Fernmetastasen, Haemangiosis carcinomatosa und Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten.

In dieses Modell konnten die Daten von 176 Patienten aufgenommen werden, wobei 63 Beobachtungen zensiert waren.

Die Ergebnisse dieses Regressionsmodell sind in Tabelle 32 aufgeführt und in Abbildung 62 graphisch dargestellt.

Tabelle 32 Ergebnisse der zweiten Cox-Regression

Merkmal	Hazard-Ratio	95%- Konfidenzintervall	P-Wert	Signifikanz
Alter größer 70	2,49	1,66-3,74	<0,001	***
Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten	2,07	1,37-3,12	0,001	**
Fernmetastasen	4,97	3,13-7,88	<0,001	***
Haemangiosis carcinomatosa	2,27	1,25-4,12	0,007	**

Der Einfluss aller Variablen war statistisch signifikant.

Die Regressionsgleichung lautet:

$$h(t|Z) = h_0(t)e^{0,91 \cdot \text{Alter} + 0,73 \cdot \text{Verhältnis} + 1,60 \cdot M + 0,82 \cdot \text{Haemangiosis}}$$

Die möglichen Ausprägungen der Variablen sind in Tabelle 30 (S. 77) aufgelistet.

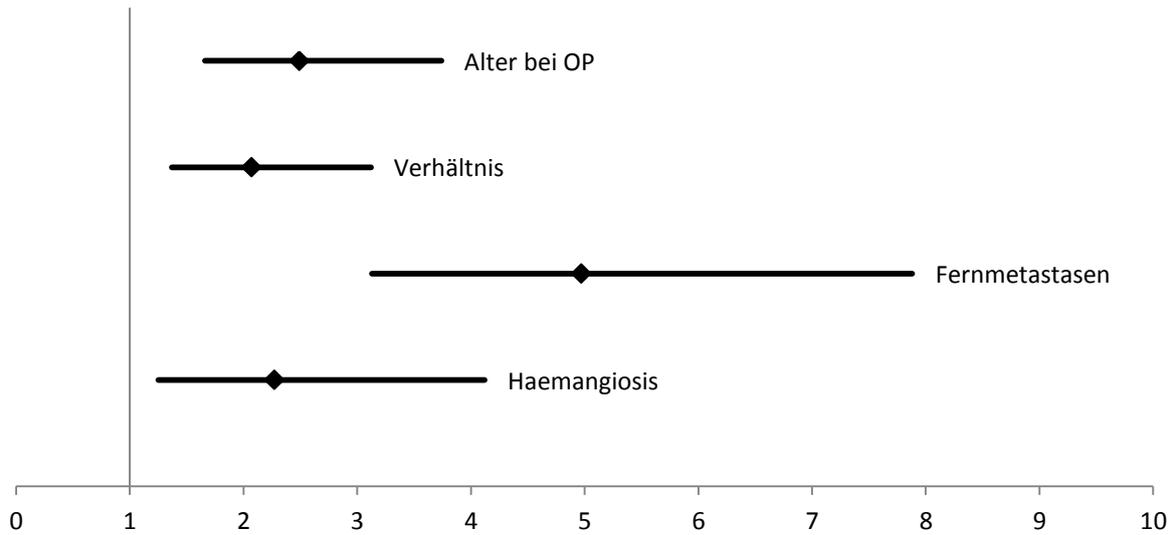


Abbildung 62 Ergebnisse der zweiten Cox-Regression; die Raute markiert die Hazard-Ratio, der waagerechte Strich gibt das 95%-Konfidenzintervall an

Der graphische Vergleich der COX-SNELL-Residuen mit dem NELSON-AALEN-Schätzer ist in Abbildung 63 dargestellt.

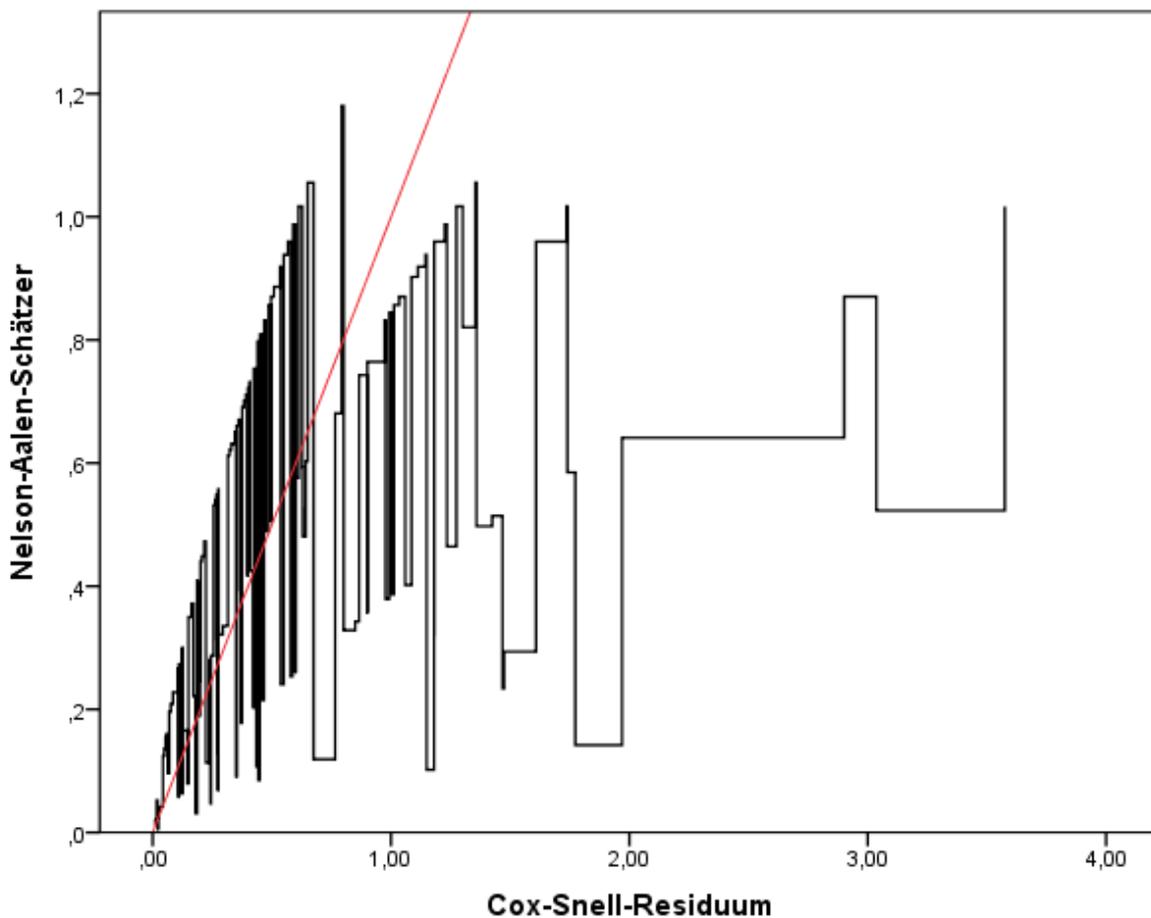


Abbildung 63 COX-SNELL-Residuen der zweiten Cox-Regression; ein Graph der Funktion $f(x) = x$ wurde als Bezugsgerade in roter Farbe eingezeichnet

Es zeigt sich, dass das zweite Modell besser an die Realität angepasst ist, wenngleich noch immer einige berechnete Werte nicht mit den wahren Werten übereinstimmen.

In den folgenden Abbildungen sind die ANDERSEN-Plots aller in Modell 2 vorkommenden Einflussvariablen abgebildet.

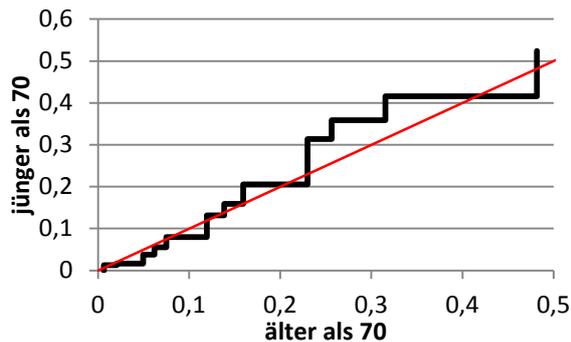


Abbildung 64 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die älter als 70 waren, mit der von Patienten, die jünger als 70 waren

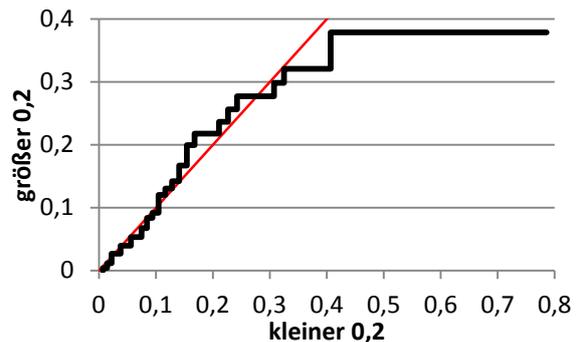


Abbildung 65 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, bei denen das Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten <0,20 war, mit der der anderen Patienten

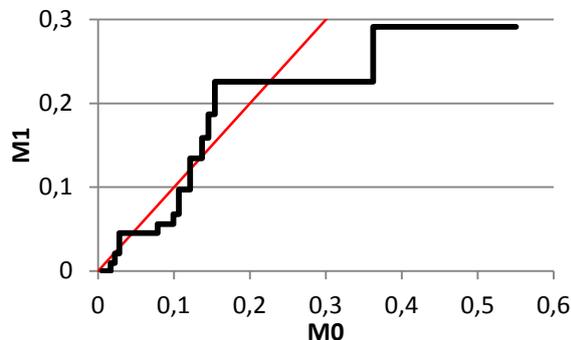


Abbildung 66 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der M1-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der Patienten, denen die M0-Kategorie zugewiesen wurde

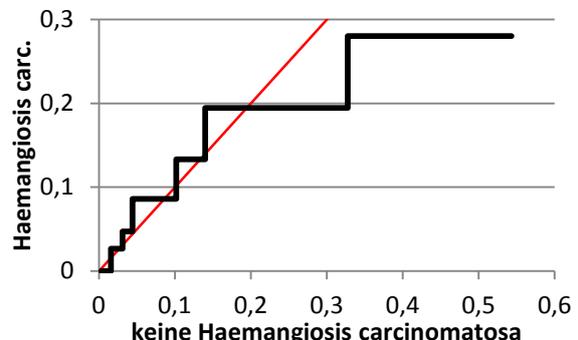


Abbildung 67 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, bei denen eine Haemangiosis carcinomatosa nachgewiesen wurde, mit der der anderen Patienten

Die Analyse der Andersen-Plots ergibt keinen Hinweis auf eine deutliche Zeitabhängigkeit einer Variablen. Zweifel bestehen allenfalls noch bei Fernmetastasen. Ein größeres Kollektiv hätte hier eventuell Klarheit schaffen können.

4.5.2 Risiko-Score

In den letzten Abschnitten wurden zahlreiche Variablen identifiziert, die das Langzeitüberleben eines Patienten beeinflussen. Über die individuelle Prognose eines Patienten lässt sich

dadurch jedoch keine Aussage ableiten. Aus diesem Grund soll in diesem Abschnitt ein Risiko-Score entwickelt werden.

Als Einflussfaktoren kommen Variablen in Frage, deren Ausprägung zum Zeitpunkt der Erstoperation feststeht (z.B. Alter des Patienten) oder unmittelbar anschließend festgestellt werden kann (z.B. histopathologischer Befund).

Vorauswahl

Zunächst wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests geprüft, welche der bereits im letzten Abschnitt untersuchten Variablen (s. Tabelle 19, S. 50), einen Einfluss auf das Fünfjahresüberleben haben. Die Einflussfaktoren, bei denen ein solcher Einfluss nachgewiesen werden konnte, wurden dann später in der multivariablen Analyse berücksichtigt.

Diese Vorauswahl wurde durchgeführt, um sog. Moderatorvariablen auszuschließen. Diese Moderatorvariablen verbessern nur scheinbar das Ergebnis der multivariablen Analyse, obwohl sie tatsächlich keinen Einfluss auf das untersuchte Kriterium haben.⁷³

Um die Handhabung des Scores möglichst einfach zu gestalten, wurden multinomiale Variablen in dichotome umgewandelt und nur dichotome Variablen berücksichtigt.

Folgende multinomiale Variablen kamen in der ursprünglichen Variablenauswahl (s.o. Tabelle 19) vor und mussten in dichotome Variablen umgewandelt werden:

- **Rektumdrittel:** Eine ROC-Analyse wurde durchgeführt um denjenigen Abstand von der Anokutanlinie zu ermitteln, der als optimaler Cut-off-Wert dienen könnte. Da die Fläche unter der Kurve jedoch nur 0,513 betrug, wurde diese Variable nicht weiter untersucht.
- **Präoperativer CEA-Wert:** Zwei Varianten kamen in Frage: 5 ng/ml, da dieser Wert als Obergrenze des Normalbereichs für Erwachsene betrachtet wird⁵⁵ und 3,65 ng/ml, da dieser Wert, sich in der ROC-Analyse als optimal für die Vorhersage des Fünfjahresüberlebens erwiesen hat (s. Seite 62).

Kleiner 5ng/ml vs. größer 5ng/ml: OR: 6,12, 95%-KI: 2,65-14,13; Chi-Quadrat-Test: P<0,001

Kleiner 3,65ng/ml vs. größer 3,65ng/ml: OR: 4,17; 95%-KI: 1,95-8,89; Chi-Quadrat-Test: P<0,001

Es wurde die Unterscheidung zwischen größer oder gleich und kleiner 5ng/ml gewählt.

- **T-Kategorie:** Zunächst wurde überprüft, wie das Merkmal T-Kategorie am besten zu einem dichotomen Merkmal umzuwandeln sei:

T1 vs. T2, T3 und T4: OR: 2,26, 95%-KI: 0,57—9,01; Chi-Quadrat-Test: P=0,237

T1 und T2 vs. T3 und T4: OR: 3,32, 95%-KI: 1,80—6,12; Chi-Quadrat-Test:

P=0,001

T1, T2 und T3 vs. T4: OR: 5,23, 95%-KI: 1,44—18,99; Chi-Quadrat-Test:

P=0,006

Der Einfachheit wegen wurde die letzte Möglichkeit, die nur zwischen T4 und nicht-T4 unterscheidet, in der weiteren Analyse berücksichtigt.

- **N-Kategorie:** Auch bei dieser Variable wurde überprüft, welches die beste Möglichkeit sei, die Variable in eine dichotome Variable umzuwandeln:

N0 vs. N1, N2 und N3: OR: 5,003, 95%-KI: 2,73—9,17; Chi-Quadrat-Test:

P<0,001

N0 und N1 vs. N2 und N3: OR: 7,56, 95%-KI: 3,39—16,87; Chi-Quadrat-Test:

P<0,001

N0, N1 und N2 vs. N3: OR: 3,37, 95%-KI: 0,66—17,13; Chi-Quadrat-Test:

P=0,122

Ausgewählt wurde die erste Variante, bei der nur unterschieden wird, ob ein Patient Lymphknotenmetastasen hatte. Diese Unterscheidung ist einfach zu handhaben und wird deshalb der zweiten Variante, deren Odds Ratio höher ist, vorgezogen.

- **UICC-Stadium:** Da das UICC-Stadium lediglich eine Zusammenfassung des TNM-Stadiums ist und somit kein weiterer Informationsgewinn zu erwarten ist, wurde es nicht weiter berücksichtigt.
- **Differenzierungsgrad:** Folgende Möglichkeiten zur Umwandlung in eine dichotome Variablen bestanden:

G1 vs. G2, G2 bis 3 und G3: OR: 1,02, 95%-KI: 0,99—1,05; Chi-Quadrat-Test:

P=0,170

G1 und G2 vs. G2 bis 3 und G3: OR: 2,07, 95%-KI: 1,17—3,66; Chi-Quadrat-Test: P=0,015

G1, G2 und G2 bis 3 vs. G3: OR: 2,46, 95%-KI: 1,31—4,63; Chi-Quadrat-Test: P=0,005

Die letzte Variante, bei der nur zwischen G3 und nicht-G3 unterschieden wird, wurde weiter verfolgt.

- **Symptomdauer**: Zur Umwandlung in eine dichotome Variable wurde ein optimaler Cut-off-Wert durch eine ROC-Analyse gesucht. Es ergab sich eine Fläche unter der Kurve von 0,551. Auf Grund dieser sehr geringen Fläche wurde diese Variable nicht weiter untersucht.

Der Einfluss der dichotomen Variablen auf das Fünfjahresüberleben wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle 33 zusammengefasst.

Tabelle 33 Übersicht über die Ergebnisse der univariaten Analysen zur Vorauswahl für die Erstellung eines Scores

Merkmal	Merkmalsausprägungen		Odds-Ratio	95%-KI	Chi-Quadrat-Test
	günstig	ungünstig			
Wurde ein Abstand von mindestens 2cm zwischen Tumor und aboralem Resektionsrand eingehalten?	Ja	Nein	1,26	0,67—2,37	P=0,467
Wurden mindestens zwölf Lymphknoten reseziert?	Nein	Ja	1,57	0,85—2,90	P=0,147
War das Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten kleiner 0,2?	Ja	Nein	4,11	2,27—7,47	P<0,001
Hatte der Patient auf Grund seines Tumors Symptome?	Ja	Nein	1,46	0,53—4,03	P=0,459
Waren dem Patienten Blutauflagerungen auf dem Stuhl aufgefallen?	Ja	Nein	1,89	1,03—3,47	P=0,039
Hatte der Patient Schmerzen?	Nein	Ja	1,47	0,53—4,04	P=0,459
Welcher M-Kategorie wurde die Tumorerkrankung zugeordnet?	0	1	16,6	4,85—56,55	P<0,001
Welcher histologische Typ lag vor?	Adenokarzinom	Muzinöses Adenokarzinom	1,15	0,47—2,70	P=0,754

Wurde eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen?	Nein	Ja	4,07	1,65—10,07	P=0,001
Wurde eine Haemangiosis carcinomatosa nachgewiesen?	Nein	Ja	5,68	1,58—20,49	P=0,003
War der Patient älter als 70 Jahre?	Nein	Ja	1,69	0,93—3,07	P=0,086
Welches Geschlecht hatte der Patient / die Patientin?	weiblich	männlich	1,12	0,62—2,02	P=0,703

Es zeigte sich, dass die Variablen Verhältnis von befallenen zu präparierten Lymphknoten, Blutauflagerungen auf dem Stuhl, T-Kategorie, N-Kategorie, M-Kategorie, Lymphangiosis carcinomatosa, Haemangiosis carcinomatosa und Differenzierungsgrad das Fünfjahresüberleben beeinflussen.

Binäre logistische Regression

Folgende neun Variablen wurden also in die logistische Regression einbezogen:

Tabelle 34 Übersicht über die Variablen, die als Einflussvariablen der logistischen Regression in Frage kamen

Merkmal	positiv	negativ
Welcher T-Kategorie wurde die Tumorerkrankung zugeordnet?	T1, T2, T3	T4
Welcher N-Kategorie wurde die Tumorerkrankung zugeordnet?	N0	N1, N2, N3
Welcher Differenzierungsgrad wurde dem Tumor zugewiesen?	G1, G2, G2 bis 3	G3
War der präoperative CEA-Wert größer oder gleich 5ng/ml?	Nein	Ja
War das Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten kleiner 0,2?	Ja	Nein
Waren dem Patienten Blutauflagerungen auf dem Stuhl aufgefallen?	Ja	Nein
Welcher M-Kategorie wurde die Tumorerkrankung zugeordnet?	0	1
Wurde eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen?	Nein	Ja
Wurde eine Haemangiosis carcinomatosa nachgewiesen?	Nein	Ja

In diese Analyse konnten nur 91 Fälle einbezogen werden, da nur von diesen Patienten alle Daten vollständig vorlagen.

Die berechneten Regressionskoeffizienten, sowie deren *P*-Werte, die angeben, ob die Variable das Regressionsmodell deutlich verbessern kann, sind in Tabelle 35 zusammengefasst. Die Konstante hat den Wert 1,264.

Tabelle 35 Ergebnisse der binären logistischen Regression

Merkmal	Regressionskoeffizient	<i>P</i> -Wert	Signifikanz
Welcher T-Kategorie wurde die Tumorerkrankung zugeordnet?	-0,069	0,947	n.s.
Welcher N-Kategorie wurde die Tumorerkrankung zugeordnet?	-0,712	0,300	n.s.
Welcher Differenzierungsgrad wurde dem Tumor zugewiesen?	0,697	0,301	n.s.
War der präoperative CEA-Wert größer oder gleich 5ng/ml?	-1,378	0,019	*
War das Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten kleiner 0,2?	-0,603	0,333	n.s.
Waren dem Patienten Blutauflagerungen auf dem Stuhl aufgefallen?	0,084	0,873	n.s.
Welcher M-Kategorie wurde die Tumorerkrankung zugeordnet?	-1,868	0,033	*
Wurde eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen?	-0,475	0,578	n.s.
Wurde eine Haemangiosis carcinomatosa nachgewiesen?	-0,444	0,637	n.s.

In das Modell werden demnach folgende Variablen aufgenommen: Fernmetastasen und der präoperativ gemessene CEA-Wert.

Die Regressionsgleichung lautet:

$$P(y) = \frac{e^{\vartheta}}{1 + e^{\vartheta}}$$

Dabei steht ϑ für:

$$\vartheta = 1,264 - 1,868 \cdot M - 1,378 \cdot C$$

Die Variablen können die folgenden Ausprägungen annehmen:

- **M**: Nimmt den Wert 0 an, wenn keine Fernmetastasen vorliegen und 1, wenn es Fernmetastasen gibt.

- **C:** nimmt den Wert 0 an, wenn der präoperativ bestimmte CEA-Wert unter 5 ng/ml liegt und 1, wenn dieser Wert über dem Grenzwert liegt.

Liegt der berechnete Wert über 0,5 ist davon auszugehen, dass der Patient mindestens fünf Jahre überlebt. Liegt der Wert darunter, ist mit dem Tod vor dem Ablauf von fünf Jahren zu rechnen.

Beispiel: Hatte ein Patient zum Zeitpunkt der Operation Fernmetastasen und einen CEA-Wert unter 5 ng/ml, so wird für M die Zahl 1 und für C die Zahl 0 gesetzt. Für ϑ wird dann mit Hilfe der oben genannten Gleichung der Wert $-0,604$ berechnet. Mit diesem Wert kann man dann $P(y)$ berechnen: $P(y) = 0,353$. Dieser Wert ist kleiner als 0,5. Demnach ist die Wahrscheinlichkeit, mit der dieser Patient vor dem Ablauf von fünf Jahren stirbt, höher, als die Wahrscheinlichkeit, dass er länger lebt.

Mit Hilfe dieser Regressionsgleichung wird im hier untersuchten Patientenkollektiv eine Klassifikationsgenauigkeit von 73,7% erreicht. Dass ein Patient weniger als 5 Jahre lebe, wurde bei 81,6% der Patienten korrekt berechnet. Dass er mindestens fünf Jahre überleben würde, wurde bei 65,2% der Patienten zutreffend berechnet.

Die berechnete Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit wird der in diesem Patientenkollektiv beobachteten Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit in Tabelle 36 gegenübergestellt.

Tabelle 36 Vergleich von berechneter und beobachteter Wahrscheinlichkeit fünf Jahre zu überleben

Fernmetastasen	CEA erhöht	P berechnet	P beobachtet
Nein	Nein	70,8%	71,8%
Nein	Ja	37,9%	53,3%
Ja	Nein	28,6%	16,7%
Ja	Ja	9,2%	16,7%

In Abbildung 68 ist das berechnete sowie das beobachtete „Risiko“ eines Patienten mindestens fünf Jahre zu überleben zusammen mit dem im Score berechneten Wert für ϑ graphisch dargestellt.

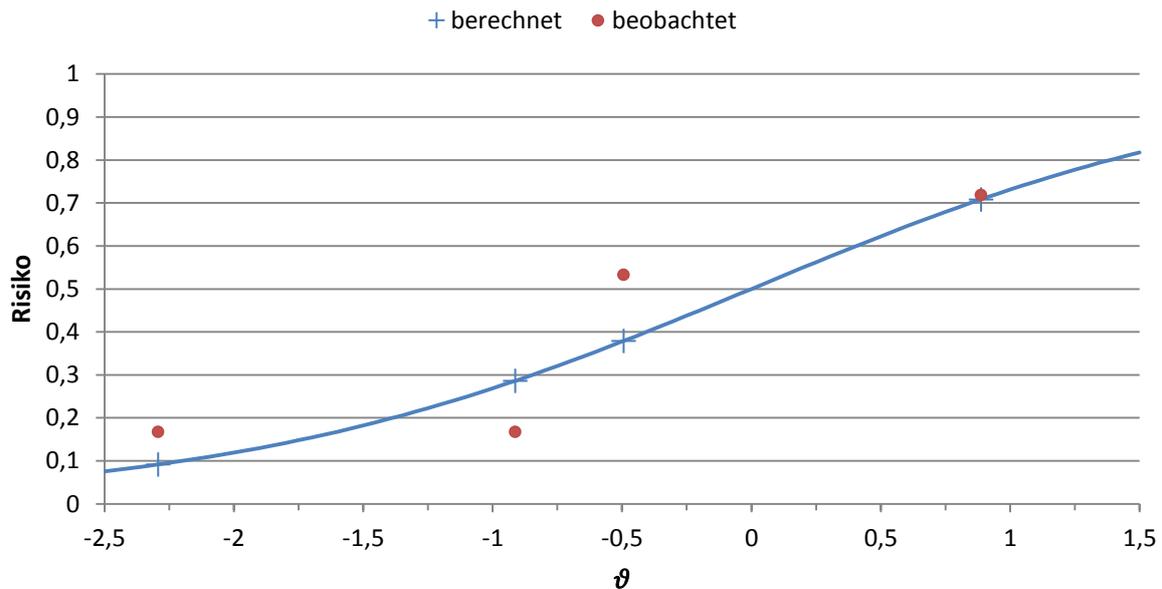


Abbildung 68 Logistische Regression: berechnetes und beobachtetes Fünfjahresüberlebensrisiko

Konstruktion des Scores

Mit der Regressionsanalyse wurden diejenigen Einflussvariablen ausfindig gemacht, mit denen sich das Fünfjahresüberleben am besten vorhersagen lässt. Aufgrund der Ähnlichkeit der Koeffizienten, kann daraus folgende Risikostratifikation abgeleitet werden: Für jede der beiden Einflussvariablen (CEA-Wert und Fernmetastasen), welche den Wert 1 annimmt, wird die Zahl 1 addiert. Demnach erreicht ein Patient mindestens null und maximal zwei Punkte.

Der Score konnte für 114 Patienten berechnet werden. Die Häufigkeiten der einzelnen Werte sind in Tabelle 37 aufgeführt:

Tabelle 37 Häufigkeit der Score-Werte

Score	0	1	2	Zeilensumme
Überlebt mindestens fünf Jahre	51	9	2	62
Überlebt weniger als fünf Jahre	20	20	12	52
Spaltensumme	71	29	14	114

Güte des Scores

Die graphische Darstellung eines KAPLAN-MEIER-Schätzers, bei dem die Patienten nach ihrer Score-Zahl untergliedert wurden, findet sich in Abbildung 69.

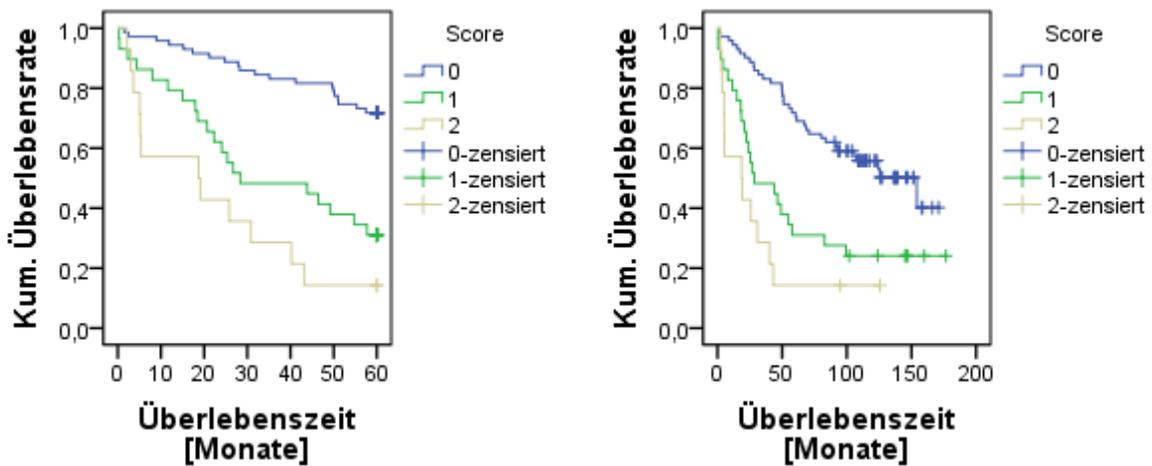


Abbildung 69 Kaplan-Meier-Kurven unterteilt nach Score-Wert (N=114); das linke Diagramm endet nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit, das rechte zeigt alle Daten (71 Patienten hatten einen Score von 0, 29 Patienten erreichten einen Punkt und 14 Patienten erreichten 2 Punkte)

Eine Überprüfung mit dem Log-Rank-Test ergab, dass sich die einzelnen Kurven signifikant unterscheiden ($P < 0,001$). Somit wird durch diese Einteilung der Gruppen eine sehr gute Trennung erreicht.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die einzelnen Score-Werte und die dazugehörige mediane Überlebenszeit.

Tabelle 38 Mediane Überlebenszeiten und Fünfjahresüberlebensraten für die einzelnen Score-Werte

Score	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	5-JÜR
0	154,07	31,44	92,46–215,68	71,8%
1	28,37	16,56	0,00–60,83	31,0%
2	18,70	12,84	0,00–43,87	14,3%
Gesamt	70,67	18,47	34,46–106,877	54,4%

Die unterschiedlichen Auswirkungen der Score-Werte auf das Überleben wurden mit Hilfe einer Cox-Regression überprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 39 aufgeführt. Sie bestätigen, dass die gewählte Gruppeneinteilung eine sehr gute Trennung ermöglicht.

Tabelle 39 Cox-Regression: Auswirkung des Scores auf das Überleben

Score	Anzahl	Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall	P-Wert	Signifikanz
0	71	1			
1	29	2,52	1,45–4,33	$P=0,001$	***
2	14	4,61	2,35–9,05	$P<0,001$	***

Die berechneten Hazard-Ratios sind als Forest-Plots in Abbildung 70 aufgeführt.

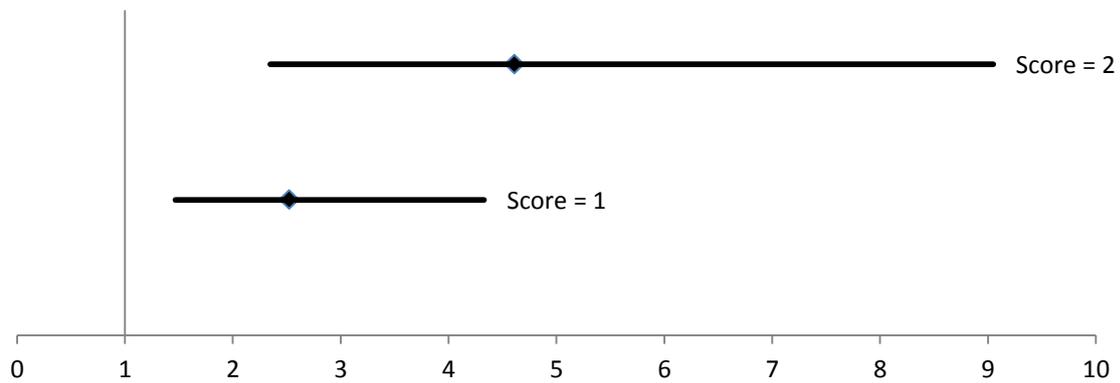


Abbildung 70 Darstellung der für den Score berechneten Hazard-Scores als Forest-Plot

5 Diskussion

5.1 Allgemeines

Bei Abschluss der Nachbeobachtungszeit am 01. Juli 2009 waren noch 72 Patienten (36,5%) am Leben, deren Beobachtungen somit zensiert waren. Die Bedeutung des Risikoprofils dieser Patienten konnte somit nicht optimal studiert und ausgewertet werden.

Insbesondere bei den Regressionsanalysen zeigte sich, dass das hier studierte Kollektiv relativ klein ist: Die gesammelten Daten können zahlreiche Beobachtungen nicht vollständig zufriedenstellend erklären.

5.2 Therapieassoziierte Einflussfaktoren

5.2.1 Abstand des Tumors vom aboralen Resektionsrand

Ein distaler Sicherheitsabstand von 2 cm hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($P=0,150$). Auch wenn nur Patienten mit einem Low-Grade-Tumor in die Untersuchung einbezogen wurden, hatte ein Sicherheitsabstand von 2 cm keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($P=0,602$).

Der Korrelationskoeffizient zwischen dem Abstand des Tumors vom aboralen Resektionsrand und der Überlebenszeit beträgt 0,102. Dies bestätigt, dass dieser Abstand keine prognostische Bedeutung hat.

Beim Vergleich der Patienten, bei denen ein Sicherheitsabstand von 2 cm eingehalten wurde, mit denen, bei denen dieser Abstand nicht gewahrt wurde, fällt auf, dass sich die KAPLAN-MEIER-Kurven während des ersten Jahres trennen – die Kurve der Patienten, bei denen kein Abstand von 2 cm gewahrt wurde, fällt steiler ab – und ab dann weitgehend parallel verlaufen (s. Abbildung 11, S.55). Dies spricht dafür, dass ein Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm dennoch einen schwachen positiven Einfluss auf das Überleben hat – auch wenn dieser statistisch nicht signifikant ist.

Bezieht man in die Untersuchung nur solche Patienten ein, die einen Low-Grade-Tumor hatten, so fällt auf, dass sich die KAPLAN-MEIER-Kurven mehrfach überkreuzen und insgesamt sehr dicht beieinander bleiben (s. Abbildung 12, S. 55). Es gibt demnach keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Wie in Tabelle 11 auf Seite 21 zusammengefasst, dehnen sich insgesamt ca. 11% aller Rektumkarzinome nach distal aus. Aus diesem Grund könnte man vermuten, dass ein zu geringer Sicherheitsabstand das Risiko, den Tumor unvollständig zu entfernen, erhöht und damit die Überlebenszeit verringert. Möglicherweise ist dieser Prozentsatz jedoch zu gering um von den statistischen Tests detektiert zu werden.

In einer retrospektiven Studie von POLLET et al. wurden 334 Patienten untersucht, die wegen eines Rektumkarzinoms operiert worden waren. In dieser Arbeit wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, je nachdem, ob bei ihnen ein Abstand vom Tumor zum distalen Resektionsrand von mehr oder weniger als 2 cm eingehalten worden war. Die Autoren untergliederten diese beiden Gruppen in drei Untergruppen in Abhängigkeit vom DUKES-Stadium des Tumors. Dann wurden gleiche Tumorstadien jeweils miteinander verglichen. Es wurde festgestellt, dass es keine signifikanten Unterschiede im Fünfjahresüberleben der beiden Gruppen gibt.¹²⁶

Obwohl es vorkommt, dass sich ein Tumor weiter als 2 cm in distaler Richtung ausbreitet (s. Tabelle 11, S. 21), scheint es so, als habe es keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben, wie groß der distale Resektionsrand ist. Dass sich die Folgen eines kleineren Resektionsrandes in den ersten Jahren zeigen, lässt die KAPLAN-MEIER-Kurve vermuten; im Laufe der Jahre scheint die Bedeutung dieser Einflussvariable jedoch zu verblasen.

5.2.2 Anzahl der entfernten Lymphknoten

Die Korrelation zwischen der Anzahl der entfernten Lymphknoten und der Überlebenszeit betrug $-0,055$. Patienten, bei denen mindestens zwölf Lymphknoten entfernt wurden, hatten keine signifikant längere Überlebenszeit, als Patienten, bei denen weniger Lymphknoten entfernt wurden ($P=0,166$).

Bereits der Korrelationskoeffizient zeigt, dass es keine Bedeutung hat, welche Anzahl an Lymphknoten reseziert wird. Vergleicht man die KAPLAN-MEIER-Kurve von Patienten, bei denen mindestens zwölf Lymphknoten entfernt wurden, mit der von Patienten, bei denen weniger als zwölf Lymphknoten entfernt wurden, so fällt auf, dass sich die beiden Kurven am stärksten während des ersten Jahres trennen. Später driften die beiden Kurven zwar noch weiter auseinander, dann jedoch nicht mehr so stark. Auch wenn der Einfluss statistisch nicht signifikant ist, deutet dies dennoch darauf hin, dass die Anzahl der resezierten Lymph-

knoten durchaus einen (schwachen) Einfluss auf das Überleben ausübt, der im Laufe der Jahre nachlässt.

Der Versuch, die optimale Anzahl resezierter Lymphknoten zu ermitteln ergab, dass der deutlichste Überlebenszeit-Unterschied erreicht wird, wenn man Patienten, bei denen weniger als elf Lymphknoten reseziert wurden mit Patienten vergleicht, bei denen mindestens elf Lymphknoten reseziert wurden. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($P=0,08$; s. Tabelle 21, S. 57). Diejenigen, bei denen mehr als elf Lymphknoten reseziert wurden, haben eine kürzere Überlebenszeit, als die Patienten, bei denen weniger entfernt wurde.

TEPPER et al. untersuchten 1664 Patienten mit T3- oder T4-Tumoren. Sie stellten fest, dass es für Patienten mit Lymphknotenmetastasen keinen Unterschied macht, wie viele Lymphknoten reseziert wurden ($P=0,37$). Nur Patienten ohne Lymphknotenmetastasen hatten signifikante Vorteile davon, wenn mehr Lymphknoten reseziert wurden ($P=0,02$). Die Autoren schlossen daraus, dass eine größere Anzahl resezierter Lymphknoten die fälschliche N0-Klassifikation eines Tumors verhindern.¹⁴² Demnach beeinflusst die Anzahl der resezierten Lymphknoten die Qualität des pathologischen Befunds, nicht jedoch das Überleben. Letzteres wird auch in dieser Arbeit bestätigt. Dazu passt, dass der Versuch, eine optimale Anzahl resezierter Lymphknoten zu bestimmen, fehlschlug.

5.2.3 Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten

Das Fünfjahresüberleben lässt sich mit einer Sensitivität von 71,3% und einer Spezifität von 74,2% vorhersagen, wenn man das Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten kennt und ein Verhältnis von 0,20 als Cut-off-Wert zu Grunde legt.

Die zugehörigen KAPLAN-MEIER-Kurven unterscheiden sich signifikant ($P<0,001$; s. Abbildung 17, S. 58). Patienten, bei denen das Verhältnis kleiner ist, leben im Schnitt länger. Die medianen Überlebenszeiten unterscheiden sich um rund 7,5 Jahre.

Die beiden KAPLAN-MEIER-Kurven entfernen sich während der ersten fünf Jahre immer weiter voneinander, bevor sie dann – wenn die Zahl der zensierten Beobachtungen immer weiter zunimmt – parallel weiter verlaufen. Dies bestätigt, dass dieses Verhältnis einen deutlichen Hinweis auf die Prognose des Patienten gibt.

In der zweiten multivariablen Analyse (s. Tabelle 32, S.82) konnte gezeigt werden, dass der Einfluss dieses Verhältnisses auf das Überleben signifikant ist (HR=2,07; 95%-KI: 1,37—3,12; P=0,001). Im dazugehörigen Andersen-Plot zeigte sich, dass der Einfluss dieser Variable in der Tat im Laufe der Zeit weder nachlässt noch zunimmt (s. Abbildung 65, S.84).

PENG et al. untersuchten ebenfalls die Bedeutung dieses Verhältnisses in einer Studie mit 318 Patienten, die wegen eines Rektumkarzinoms operiert und bei denen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen worden waren. Sie teilten die Patienten in drei Gruppen ein: Patienten, bei denen das Verhältnis kleiner als 0,14 war, Patienten, bei denen das Verhältnis zwischen 0,14 und 0,49 lag und Patienten, bei denen das Verhältnis größer als 0,49 war. Die 5-JÜR der Patienten mit dem niedrigsten Verhältnis betrug 72,19%, die 5-JÜR der Patienten mit mittlerem Verhältnis betrug 61,92% und die 5-JÜR der Patienten mit dem größten Verhältnis betrug 38,47%. Der Unterschied zwischen diesen Überlebensraten war statistisch signifikant (P=0,002).¹²³

Die Anzahl der resezierten Lymphknoten war im letzten Abschnitt (s. S. 95) als Maß für die Qualität des pathologischen Befundes identifiziert worden. Da das Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten nur dann nicht null ist, wenn Lymphknoten befallen sind, ist die Gefahr der fälschlichen N0-Einstufung eines Patienten in diesem Zusammenhang ohne Bedeutung. Andererseits gilt: Wenn es Lymphknotenmetastasen gibt, kann das Verhältnis nur dann kleiner als 0,20 werden, wenn der Chirurg mehr als vier Mal so viele nicht-befallene Lymphknoten wie befallene entfernt. Dieses Ergebnis könnte folgendermaßen erklärt werden:

1. Eventuell wurden die Lymphknoten fälschlicherweise als frei von Tumorzellen eingestuft, da sich die Größe der Metastase unter der Nachweisgrenze befand.
2. Bei der Entfernung einer größeren Anzahl von Lymphknoten werden auch weitere Lymphgefäße mitentfernt, in denen sich Tumorzellen befinden könnten.

Demnach gewährleistet die Entfernung zusätzlicher Lymphknoten und -gefäße gewissermaßen einen Sicherheitsabstand zu befallenen Lymphknoten.

Insgesamt ist es für Patienten mit Lymphknotenmetastasen sehr wichtig, dass möglichst viele Lymphknoten entfernt werden. Es gibt demnach nicht eine Anzahl resezierter Lymphkno-

ten, die für jeden Patienten optimal ist. Somit stellt die Berechnung des Verhältnisses einen Mehrwert gegenüber der N-Kategorie der TNM-Klassifikation dar.

5.3 Tumorassoziierte Einflussfaktoren

5.3.1 Rektumdrittel und Abstand von der Anokutanlinie

In welchem Rektumdrittel sich der Tumor befand, beeinflusste das Überleben nicht signifikant ($P=0,552$). Dies wird auch durch die Korrelation zwischen dem Abstand des Tumors von der Anokutanlinie und der Überlebenszeit bestätigt: Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,027.

Somit konnte die eingangs aufgestellte Hypothese, dass die Lokalisation des Tumors die Prognose beeinflusse (s. Abschnitt 2.5, S. 32), nicht bestätigt werden.

Bei Betrachtung der KAPLAN-MEIER-Kurven fällt auf, dass sich die Kurven von mittlerem und oberem Rektumdrittel mehrfach schneiden. Die Kurve der Patienten, deren Tumor im unteren Drittel liegt, verläuft oberhalb der anderen beiden Kurven. Erst am Ende des Beobachtungszeitraums, wenn die Kurve aufgrund zahlreicher zensierter Werte ungenau wird, schneidet auch diese Kurve die anderen. Diese Kurven deuten darauf hin, dass Patienten deren Tumor im unteren Drittel liegt, doch einen – zwar nur geringen – Vorteil gegenüber den anderen Patienten haben. Dieser ist allerdings nicht statistisch signifikant. Eventuell hätten ein größeres Kollektiv und eine längere Nachbeobachtungszeit ein anderes Ergebnis erbracht.

Ein Unterschied der Überlebenszeiten wäre durchaus zu erwarten gewesen: Im unteren Abschnitt des Rektums ändert sich der Lymphabfluss. Während die Lymphgefäße des oberen Abschnitts des Rektums (dieser reicht ungefähr bis zur KOHLRAUSCHFalte und endet ohne scharfe Grenze), entlang der Mesenterialgefäße drainiert, verlaufen die Lymphgefäße des unteren Abschnitts zur Leiste und dann weiter entlang der Iliakalgefäße.⁶¹ Dieser Unterschied hätte unterschiedliche Metastasierungsmuster, vor allem unterschiedliche Häufigkeiten von Leberrezidiven erklären können. Daher könnte man vermuten, dass Patienten mit Tumor im unteren Drittel seltener Metastasen in der Leber bekommen. Allerdings ist dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant ($P=0,075$).

Ein weiterer Grund für unterschiedliche Prognosen zwischen den einzelnen Rektumdritteln hätte sein könnte, dass es für den Chirurgen eine größere Herausforderung darstellt, im Bereich des unteren Drittels zu operieren.¹¹⁵ Doch auch dies spiegelt sich nicht in den Überlebenszeiten wider.

5.3.2 Symptome

Alein die Tatsache, dass ein Patient Symptome hatte (unabhängig davon, welche das waren), beeinflusste das Überleben nicht signifikant ($P=0,782$). Auch wenn die Untersuchung nach Symptomen aufgeschlüsselt wurde, konnte kein signifikanter Einfluss gezeigt werden (Blutauflagerungen auf dem Stuhl: $P=0,088$; Schmerzen: $P=0,223$; perianaler Blutabgang: $P=0,645$).

Die KAPLAN-MEIER-Kurven von Patienten mit Blutauflagerungen verlaufen stets oberhalb der Kurve der Patienten ohne Blutauflagerungen (s. Abbildung 21, S. 60). Die Kurve von Patienten mit Schmerzen verläuft unterhalb der Kurve der Patienten ohne Schmerzen (s. Abbildung 22, S. 60). Auch wenn die Unterschiede nicht signifikant sind, deuten Blutauflagerungen eher einen besseren und Schmerzen eher auf einen schlechteren Verlauf der Erkrankung hin.

Ob der Patient Symptome bemerkt hatte, hing nicht mit der Lage des Tumors oder seiner Ausbreitung zusammen. Das Auftreten von Symptomen scheint also mehr oder weniger zufällig zu sein.

Der Korrelationskoeffizient von $-0,072$ zeigt, dass es nur eine sehr geringe Korrelation zwischen Symptomdauer und Überlebenszeit gibt. Auch bei einer Untergliederung in die Gruppen „weniger als ein Monat“, „zwischen einem und sechs Monaten“ und „mehr als sechs Monate“ konnte kein signifikanter Einfluss der Symptomdauer gezeigt werden ($P=0,532$). Auch die KAPLAN-MEIER-Kurven liegen weitgehend aufeinander (s. Abbildung 24, S. 61).

Auch wie lange die Symptome gedauert hatten, bevor eine Operation durchgeführt wurde, hatte keinen Einfluss auf die Prognose oder das Tumorstadium. Dies wird von JULLUMSTRØ et al. bestätigt: In einer Studie untersuchten sie 394 Patienten, die zwischen 1980 und 2004 im Levanger Hospital in Norwegen sowie alle 849 Patienten, die im Jahr 2004 in Norwegen wegen eines Rektumkarzinoms behandelt worden waren. Die Patienten wurden in vier Gruppen gegliedert, je nachdem, wie lange ihre Symptome angedauert hatten: (1) bis eine Woche, (2) eine bis acht Wochen, (3) zwei bis sechs Monate, (4) länger als sechs Monate. Die

Symptomdauer beeinflusste weder T-Kategorie (OR=1,2; P=0,20), noch N-Kategorie (OR=1,0; P=0,79), noch M-Kategorie (OR=1,0; P=0,75), noch UICC-Stadium (OR=1,2; P=0,072), noch den Differenzierungsgrad (OR=1,3; P=0,16), noch die Überlebenszeit.⁸²

Diese Eigenschaft variiert von Tumor zu Tumor: Bei Blasenkarzinomen ist bekannt, dass eine längere Symptomdauer mit schlechterer Prognose assoziiert ist.⁹⁹ Bei Karzinomen der Urethra ist bei längerer Symptomdauer mit keiner Veränderung der Prognose, aber mit höheren Tumorstadien zu rechnen.⁷⁴ Bei Kolonkarzinomen⁸² und Magenkarzinomen^{94,98} hingegen ist bekannt, dass bei längerer Symptomdauer mit einer besseren Prognose zu rechnen ist. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt.

Ein signifikanter Einfluss der Symptomdauer wäre zu vermuten gewesen, da eine längere Zeitspanne zwischen dem Auftreten von Symptomen dem Tumor mehr Zeit gibt sich auszubreiten. Andererseits können nur Patienten mit langsamem Fortschreiten der Erkrankung längere Zeit warten, da sie sonst bereits an ihrem Tumor gestorben wären. Schließlich bleibt auch festzustellen, dass die am häufigsten genannten Symptome (Blutauflagerungen und Schmerzen) unspezifisch sind: So können auch Hämorrhoiden für Blutauflagerungen und eine Analfissur oder Analherpes für Schmerzen im Analbereich verantwortlich sein.⁵⁰ Möglicherweise heben sich diese unterschiedlichen Gründe gegenseitig auf, sodass im hier untersuchten Kollektiv insgesamt kein signifikanter Einfluss nachweisbar ist.

Die Ergebnisse in diesem Abschnitt sind mit Vorsicht zu interpretieren, da die Symptomdauer mit einer Ungenauigkeit von bis zu vier Wochen erfasst wurde.

Insgesamt scheint es aber keine Rolle zu spielen, ob ein Patient Symptome hatte und wie lange diese dauerten. Auch auf die Lokalisation des Tumors lassen sich daraus keine Rückschlüsse ziehen.

Insgesamt überrascht es, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Symptomdauer und der Überlebenszeit gibt – zumal ein solcher für Kolonkarzinome nachgewiesen ist.⁸²

5.3.3 Präoperativer CEA-Wert

War der präoperative CEA-Wert über 5 ng/ml erhöht, so war die Überlebenszeit signifikant kürzer (P<0,001). Die geschätzten Überlebenszeiten der beiden Gruppen unterschieden sich um ca. vier Jahre. Auch in der ersten multivariablen Analyse hatte dieser Faktor signifikanten

Einfluss ($P=0,012$); eine Hazard-Ratio von 2,2 (95%-KI: 1,2—4,0) wurde errechnet. In der Analyse der ANDERSEN-Plots zeigte sich dann jedoch, dass der Einfluss dieser Variablen im Laufe der Zeit nicht konstant bleibt (S. Abbildung 51, S. 80). Aus diesem Grund wurde diese Variable in der zweiten COX-Regression nicht berücksichtigt (s. Tabelle 32, S. 82).

Legt man einen präoperativen CEA-Wert von 3,65 ng/ml als Cut-off-Wert zu Grunde und verwendet diesen Wert zur Vorhersage des Fünfjahresüberlebens, werden Sensitivität und Spezifität maximiert. Es kann dann mit einer Sensitivität von 63% und einer Spezifität von 71% vorhergesagt werden, dass Patienten, deren CEA-Wert unter diesem Grenzwert liegt, mindestens fünf Jahre überleben werden, während Patienten, deren CEA-Wert darüber liegt, dies nicht tun werden. Legt man hingegen einen Cut-off-Wert von 5 ng/ml zu Grunde, gelingt diese Vorhersage nur mit einer Sensitivität von 53,7% und einer Spezifität von 15,9%.

Die KAPLAN-MEIER-Kurve der Patienten, die einen präoperativen CEA-Wert über 5,0 ng/ml haben, fällt ungefähr zwei Jahre lang steil ab, bevor sie etwas abflacht (Abbildung 25, S. 62). Die KAPLAN-MEIER-Kurve der Patienten, die einen präoperativen CEA-Wert über 3,65 ng/ml haben, fällt während der ersten vier Jahre der Beobachtungszeit steiler ab, als die Kurve der Patienten mit niedrigeren CEA-Werten. Dann verlaufen die beiden Kurven weitgehend parallel (s. Abbildung 27, S. 63). Insgesamt bestätigen die Kaplan-Meier-Kurven den Befund der ANDERSEN-Kurve: Der Einfluss des CEA-Werts bleibt nicht konstant im Laufe der Jahre, sondern nimmt ab.

Dass von Patienten, deren präoperativer CEA-Wert über 5 ng/ml erhöht war, ein geringerer Teil überlebt, als von den anderen Patienten, wird auch von anderen Studien bestätigt.^{120,152}

CEA ist ein Selektin-Bindungsprotein, das die Bindung an andere Zellen erleichtert und im Verdacht steht, die Metastasierung des Tumors zu begünstigen.¹⁴⁴ Ein Hinweis darauf, dass dieser Verdacht zutreffen könnte, besteht in der Feststellung, dass Patienten, deren präoperativer CEA-Wert erhöht war, signifikant häufiger Fernmetastasen (OR: 7,20, 95%-KI: 2,48—20,91; $P<0,001$) und Lymphknotenmetastasen (OR: 6,46, 95%-KI: 2,70—15,47; $P<0,001$) hatten.

Dieses Ergebnis wird durch andere Studien bestätigt: MOERTEL et al. untersuchten in einer Studie 319 Patienten, die wegen eines resezierbaren kolorektalen Karzinoms zwischen 1973 und 1977 operativ behandelt worden waren. Es wurde der Einfluss des präoperativen CEA-

Wertes auf das Überleben untersucht. Folgende Cut-off-Werte wurden überprüft: 2,5 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 20 ng/ml. Bei jedem der getesteten Cut-off-Werte war die Überlebenszeit der Patienten, deren CEA-Konzentrationen über dem Cut-off-Wert lagen schlechter, als die der anderen Patienten. Der Unterschied war jedoch nur bei 2,5 ng/ml ($P=0,011$), 10 ng/ml ($P=0,004$) und 20 ng/ml ($P=0,011$) signifikant, nicht jedoch bei 5 ng/ml ($P=0,089$).¹¹⁰

5.3.4 T-Kategorie

Es konnte gezeigt werden, dass die T-Kategorie signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hat ($P<0,001$). In der multivariablen Analyse konnte der Einfluss dieses Faktors jedoch nicht bestätigt werden (s. Tabelle 31, S. 78).

Zu Beginn dieser Arbeit wurde die Hypothese aufgestellt, dass die lokale Ausbreitung des Tumors die Prognose beeinflusst (s. Abschnitt 2.5, S. 32). Diese konnte nur in der univariaten Analyse bestätigt werden.

Die KAPLAN-MEIER-KURVEN (s. Abbildung 28, S. 63) der Patienten mit T3- oder T4-Tumoren beginnen sofort abzufallen. Die Kurven der Patienten mit T1- und T2-Tumoren liegen meist weitgehend aufeinander, was bedeuten könnte, dass Tumoren, die sich lokal erst relativ wenig ausbreiten konnten, das Überleben gar nicht verändern. Nach ca. drei Jahren, beginnt die Kurve der Patienten in der T2-Kategorie ungefähr parallel zu der Kurve der Patienten in der T3-Kategorie zu fallen. Der Verlauf dieser beiden Kurven ist also um ca. drei Jahre zeitversetzt. Ein T2-Tumor bedeutet demnach einen Zeitgewinn von ca. 3 Jahren gegenüber einem T3-Tumor.

5.3.5 N-Kategorie

Die N-Kategorie beeinflusst das Überleben signifikant ($P<0,001$), unabhängig davon, ob man nur die Patienten berücksichtigt, bei denen mindestens 12 Lymphknoten reseziert wurden, oder alle Patienten. In der multivariablen Analyse konnte gezeigt werden, dass Patienten, die in die Kategorie N2 eingeordnet wurden, zu jedem Zeitpunkt ein 5,4fach höheres Risiko zu sterben haben, als Patienten der Kategorie N0 (95%-KI: 1,6—18,5). Dieses Ergebnis war statistisch signifikant ($P=0,007$). Allerdings lässt der zugehörige Andersen-Plot vermuten, dass der Einfluss dieser Variable über die Zeit nicht konstant bleibt (s. Abbildung 56, S.81), weshalb die N-Kategorie im zweiten Cox-Modell (s. Tabelle 32, S. 82) keine Berücksichtigung fand.

Während die KAPLAN-MEIER-Kurve der Patienten in N0-Kategorie weitgehend gleichbleibende Steigung beibehält, flachen die andern Kurven bald ab (s. Abbildung 29 und Abbildung 30, S. 65). Diese Abflachung beginnt nach ca. zwei Jahren und spricht dafür, dass die Bedeutung der Lymphknotenmetastasen zu Beginn am größten ist. Dass die Kurven nach ihrer Abflachung bald schon eine geringere Steigung aufweisen als die Kurve der N0-Patienten, spricht dafür, dass die Lymphknotenmetastasen eine Selektion erzwingen, an deren Ende nur noch sehr belastbare Patienten zurück bleiben.

5.3.6 M-Kategorie

Hatte ein Patient zum Zeitpunkt der Operation Fernmetastasen, beeinflusste das seine Prognose signifikant in negativer Weise ($P < 0,001$). In der multivariablen Analyse konnte ebenfalls ein signifikanter Einfluss in beiden Cox-Modellen nachgewiesen werden (Ergebnis des zweiten Cox-Modells: $HR = 5,0$; 95%-KI: 3,1—7,9; $P < 0,001$). Dies war der Faktor mit der größten Hazard-Ratio und demnach mit dem größten Einfluss auf das Langzeitüberleben.

Somit wurde die aufgestellte Hypothese, dass das Vorliegen von Fernmetastasen die Prognose in negativer Weise beeinflusse (s. Abschnitt 2.5, S. 32), bestätigt.

Die KAPLAN-MEIER-Kurve der Patienten mit Fernmetastasen (s. Abbildung 33, S. 66) fällt ungefähr während der ersten vier Jahre steil ab, bevor sie flacher wird. Nach vier Jahren sind jedoch nur noch fünf Patienten am Leben. Die medianen Überlebenszeiten von Patienten mit und ohne Fernmetastasen unterscheiden sich um mehr als sechs Jahre.

Bei der Berechnung der Hazard-Ratio durch die Cox-Regression wird vorausgesetzt, dass der Einfluss der untersuchten Variable über die gesamte Beobachtungszeit hinweg gleich bleibt. Dass diese Annahme zutrifft, wird durch den ANDERSEN-Plot bestätigt (s. Abbildung 66, S.84). In diesem Fall bedeutet dies, dass Patienten mit Fernmetastasen zu jedem Zeitpunkt nach der Operation ein 5,0-fach erhöhtes Risiko zu sterben haben (95%-KI: 3,1—7,9). In der Tat bestätigt ein Blick auf die KAPLAN-MEIER-Kurve die Annahme, dass der Einfluss dieser Variable über die Zeit hinweg konstant bleibt, weitgehend: Flacht doch die Kurve erst nach vier Jahren ab, wenn nur noch fünf Patienten beobachtet werden.

Hat ein Tumor bei der Diagnosestellung bereits Metastasen gebildet, ist seine Entfernung aufwändiger, als bei einem lokal begrenzten Tumor. Darüber hinaus kann ein solcher Tumor

auch weitere Tochtergeschwulste hervorbringen. Diese Gründe könnten erklären, warum Patienten mit Fernmetastasen eine deutlich schlechtere Prognose haben.

5.3.7 Tumorstadium

Der Einfluss des UICC-Stadiums auf die Überlebenszeit ist signifikant ($P < 0,001$). Je höher das Tumorstadium ist, desto geringer ist die Überlebenszeit.

Die KAPLAN-MEIER-Kurve der Patienten im UICC-Stadium I beginnt nach zwei Jahren mit gleichbleibender Steigung abzufallen. Alle anderen Kurven fallen sofort und flachen erst spät, nach rund fünf Jahren ab (s. Abbildung 34, S. 67). Dieser langfristig weitgehend gleichförmige Verlauf zeigt, dass in diese Klassifikation nur solche Faktoren einbezogen wurden, deren Effekt langandauernd und insgesamt weitgehend gleichförmig ist. Dadurch wird bestätigt, dass sich diese Stadieneinteilung sehr gut zur Beurteilung der Langzeitprognose eignet.

Da das UICC-Stadium lediglich eine Zusammenfassung des TNM-Stadiums ist, wurde es nicht in der Cox-Regression untersucht.

5.3.8 Histologischer Typ

Der histologische Typ des Karzinoms (Adenokarzinom oder muzinöses Adenokarzinom) hat keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ($P = 0,676$). Dieser wird durch die KAPLAN-MEIER-Kurven bestätigt (s. Abbildung 35, S. 68): Beide Kurven schneiden sich mehrfach und verlaufen ansonsten sehr dicht beieinander.

Ob es zwischen diesen beiden histologischen Typen einen Unterschied gibt, wurde auch in anderen Arbeiten untersucht:

CARLON et al. schlossen 124 Patienten, die zwischen 1964 und 1976 wegen eines Rektumkarzinoms operiert worden waren, in eine Studie ein. Sie untersuchten unter anderem den Einfluss des histologischen Typs auf die Überlebenszeit. Sie unterschieden papilläre, tubuläre und muzinöse Adenokarzinome und stellten fest, dass es keinen signifikanten Unterschied der Überlebenszeit gibt.⁴⁰

In einer anderen Studie von HERMANEK et al. wurden 597 Patienten mit Rektumkarzinomen eingeschlossen. Sie unterschieden zwischen Adenokarzinomen und muzinösen Adenokarzinomen. In der univariaten Analyse konnte ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nur

bei Patienten im UICC-Stadium IIA nachgewiesen werden. In der multivariablen Analyse zeigte sich kein signifikanter Einfluss.⁷⁰

JASS et al. kamen jedoch zu einem anderen Ergebnis: Sie untersuchten 447 Patienten, deren Rektumkarzinom zwischen 1960 und 1965 am St. Mark's Hospital in London entfernt worden waren. In dieser Arbeit wurde zwischen papillärem, tubulärem und muzinösem Adenokarzinom sowie Siegelringkarzinom unterschieden. Es zeigte sich, dass die Prognose für muzinöse Adenokarzinome schlechter ist (5-JÜR: 44%), als bei papillären (5-JÜR: 73%) und tubulären Karzinomen (5-JÜR: 58%). Die Überlebenszeiten unterschieden sich signifikant ($P=0,0003$).⁷⁸

5.3.9 Lymphangiosis carcinomatosa

Ein Einbruch des Tumors in die Lymphgefäße reduziert die Überlebenszeit signifikant ($P<0,001$). Die geschätzten medianen Überlebenszeiten von Patienten mit bzw. ohne Lymphangiosis unterscheiden sich um ca. fünf Jahre. In der multivariablen Analyse, in die auch die Variable Alter einbezogen wurde, konnte der signifikante Einfluss dieser Variablen nicht bestätigt werden ($P=0,075$). Da im ANDERSEN-Plot nicht bestätigt werden konnte, dass sich der Einfluss dieser Variablen im Laufe der Zeit nicht verändert, wurde sie im zweiten Cox-Modell nicht berücksichtigt.

Die KAPLAN-MEIER-KURVE der Patienten mit Lymphgefäßeinbruch fällt stets gleichartig, parabelförmig ab (s. Abbildung 36, S. 68). Diese Variable hat also immer einen Einfluss auf die Prognose.

Auch HERMANEK et al. untersuchten den Einfluss der Lymphangiosis carcinomatosa: Es konnte sowohl in der univariaten Analyse ($P<0,01$), als auch in der multivariablen Analyse ($P<0,01$) gezeigt werden, dass bei Lymphangiosis carcinomatosa mit einem signifikant schlechteren Überleben zu rechnen ist, wenn sich der Tumor im UICC-Stadium IIIC befindet. Dieser Einfluss konnte jedoch in anderen Tumorstadien nicht nachgewiesen werden.⁷⁰

Der erste Schritt zur Metastasierung ist das Eindringen von Tumorzellen ins Lymphgefäßsystem. Dies wird dadurch bestätigt, dass Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen haben ($P<0,001$).

5.3.10 Haemangiosis carcinomatosa

Ein Einbruch eines Tumors in Blutgefäße reduzierte das Überleben signifikant ($P < 0,001$). Die geschätzten medianen Überlebenszeiten unterscheiden sich um ungefähr viereinhalb Jahre. Im zweiten Cox-Modell konnte ein signifikanter Einfluss dieser Variable gezeigt werden (HR: 2,3; 95%-KI: 1,3–4,1; $P = 0,007$).

Die KAPLAN-MEIER-Kurve der Patienten mit Haemangiosis carcinomatosa fällt stets gleichmäßig, parabelförmig ab (s. Abbildung 37, S. 69). Der Einfluss dieser Variablen lässt also auch nach Jahren nicht nach.

Die Bedeutung des Eindringens des Karzinoms in die Venen liegt darin, dass dadurch die Ausbreitung von Tumorzellen über das Blut ermöglicht wird. Somit ist das Eindringen in die Blutgefäße der erste Schritt zur Metastasierung.¹⁴¹ In dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Haemangiosis carcinomatosa signifikant häufiger Fernmetastasen haben ($P = 0,017$).

Bestätigt wurde die Bedeutung dieser Einflussgröße von FREEDMAN et al.⁵⁹ und TALBOT et al.¹⁴¹:

FREEDMAN et al. untersuchten 197 Patienten. Bei 14 war der Tumor in Venen der Submukosa eingedrungen (5-JÜR: 7%) und bei 61 Patienten waren Tumorzellen in extramuralen Venen nachweisbar (5-JÜR: 8%). Bei den anderen Patienten waren keine Tumorzellen in Venen nachweisbar (5-JÜR: 21%). Sowohl in der univariaten als auch in der multivariablen Analyse konnte der signifikante Einfluss der Haemangiosis carcinomatosa auf das Überleben bestätigt werden.

TALBOT et al. unterschieden ebenfalls zwischen intra- und extramuralen Venen und konnten in einer Studie mit 703 Patienten zeigen, dass die Überlebenszeit nur dann negativ beeinflusst wird, wenn extramurale Venen beeinträchtigt sind ($P < 0,001$), nicht aber wenn intramurale Venen betroffen sind ($0,2 < P < 0,5$).

Der unterschiedliche Einfluss von Tumorzellen in intra- bzw. extramuralen Venen konnte in dieser Arbeit nicht untersucht werden, da im histopathologischen Befund hierzu keine Informationen zu finden waren.

5.3.11 Differenzierungsgrad

Die Überlebenszeit wird durch den Differenzierungsgrad signifikant beeinflusst ($P=0,050$).

Die KAPLAN-MEIER-Kurven der Patienten der Kategorien G3 und G2 bis 3 flachen nach ca. drei Jahren ab (s. Abbildung 38, S. 70). Die Kurve der Patienten der Kategorie G2 flacht erst nach fünf Jahren ab. Man kann daraus schließen, dass diese Faktoren vor allem den Verlauf der ersten Jahre mitbestimmen.

Der Differenzierungsgrad spiegelt die Aggressivität des Tumors wider. Dies wird dadurch bestätigt, dass Patienten mit High-Grade-Tumoren signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen ($P=0,001$), Lymphangiosis carcinomatosa ($P=0,001$) und Haemangiosis carcinomatosa ($P=0,001$) haben.

FREEDMAN et al. veröffentlichten 1984 eine Studie, in der bei 494 Patienten der Einfluss des Differenzierungsgrades auf die Prognose überprüft worden war. Bei allen Patienten war die Diagnose Rektumkarzinom histologisch bestätigt und die Krebserkrankung mit kurativer Intention reseziert worden. Drei Differenzierungsgrade wurden unterschieden: „low“, „average“ und „high“. Es konnte mit der Cox-Regression gezeigt werden, dass der Differenzierungsgrad ein unabhängiger Einflussfaktor auf das Überleben ist. (Der P -Wert wurde nicht veröffentlicht.) Patienten mit niedriggradigem Karzinom überlebten länger (5-JÜR: 62%) als Patienten mit mäßiggradigem (5-JÜR: 54%) oder hochgradigem Karzinom (5-JÜR 35%).⁵⁹

5.3.12 Rezidiv

Die Überlebenszeit wurde durch ein Rezidiv ($P<0,001$), ein Rezidiv in der Leber ($P=0,002$) und ein Lokalrezidiv ($P=0,045$) signifikant verringert.

Bei der Untersuchung der KAPLAN-MEIER-Kurven (s. Abbildung 40, Abbildung 41 und Abbildung 42, S.72) fällt auf, dass alle Kurven von Patienten, die ein Rezidiv bekommen, zunächst oberhalb der Kurve der Patienten ohne Rezidiv verlaufen. Dies liegt daran, dass einige Zeit vergehen muss, ehe sich ein Rezidiv bilden und entdeckt werden kann. Die Patienten bekommen ein Rezidiv, weil sie lange überlebt haben. Nach ungefähr zwei Jahren schneiden dann alle Kurven der Patienten mit Rezidiv ihre jeweiligen Vergleichskurven und fallen steil ab.

Die Grundannahme der Cox-Regression, dass der Einfluss der untersuchten Variablen über die Zeit hinweg konstant sei, lässt sich in diesem Fall nicht aufrecht erhalten. Aus diesem Grund wurde diese Variable nicht in die Cox-Regression einbezogen.

Patienten, die bei der ersten Operation des Rektumkarzinoms Lymphknotenmetastasen hatten, bekamen signifikant häufiger ein Rezidiv ($P < 0,001$). Fernmetastasen ($P = 0,684$), Hämangiosis carcinomatosa ($P = 0,422$) und Lymphangiosis carcinomatosa ($P = 0,051$) erhöhten das Rezidivrisiko hingegen nicht signifikant. Dies unterstreicht die große Bedeutung, der großräumigen lateralen Exzision.

5.4 Patientenassoziierte Einflussfaktoren

5.4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die durchschnittlichen Erkrankungsalter von Frauen und Männer unterscheiden sich nicht signifikant ($P = 0,249$). Dennoch gibt es Unterschiede: Die Verteilung des Erkrankungsalters bei Frauen hat einen zweigipfligen Verlauf: Die erste Häufung findet sich bei 50- bis 54-jährigen, die zweite bei 70- bis 74-jährigen. Bei Männern hingegen nimmt die Erkrankungshäufigkeit bis zum Alter von 60 bis 64 Jahren gleichmäßig zu und dann wieder ab. Zwischen den Geschlechtern unterscheiden sich die Überlebenszeiten nicht signifikant ($P = 0,480$) und auch die KAPLAN-MEIER-KURVEN decken sich weitgehend (s. Abbildung 46, S. 74).

Die Korrelation zwischen Erkrankungsalter und Überlebenszeit ist bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,038 sehr gering. Es könnte sein, dass eine größere Korrelation aufgetreten wäre, wenn der Beobachtungszeitraum länger gewesen wäre. So starben jedoch sehr viele Patienten innerhalb der ersten Jahre und ein Vorteil einer Altersgruppe konnte sich nicht zeigen. Dennoch war die Überlebenszeit von Patienten, die zum Erkrankungszeitpunkt mindestens 70 Jahre alt waren, signifikant schlechter als die Überlebenszeit von jüngeren Patienten ($P = 0,007$). Der signifikante Einfluss dieser Variable wurde in beiden multivariablen Analysen bestätigt ($P < 0,01$). Die Hazard-Ratio betrug im zweiten Modell (s. S. 82) 2,5 (95%-KI: 1,7–3,7).

Es gab keinen Patienten, der zum Zeitpunkt der Operation älter als 70 war, bei dem als Todesursache das Rektumkarzinom angegeben wurde. Dies relativiert die Bedeutung dieses Einflussfaktors auf die Überlebenszeit. Es konnte also nicht gezeigt werden, dass ältere Pati-

enten stärker unter den Folgen eines Rektumkarzinoms leiden als jüngere. Dieses Ergebnis hätte bei einer längeren Nachbeobachtungszeit eventuell anders ausfallen können.

HERMANEK et al. untersuchten dazu 597 Patienten, die wegen eines Rektumkarzinoms operiert worden waren und gliederten diese in drei Gruppen: (1) bis 55 Jahre, (2) älter als 55 und höchstens 65 Jahre alt, (3) älter als 65 Jahre. In der univariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass das Alter signifikanten Einfluss auf die Prognose hat, wenn sich die Tumorerkrankung im Stadium IIA befindet ($P < 0,01$). In der multivariablen Analyse wurde der Einfluss dieser Variablen nicht bestätigt. Todesursachen waren nicht in die Analyse mit einbezogen worden.⁷⁰

In diesem Kollektiv sind – im Vergleich zu allen in diesem Zeitraum im Saarland erkrankten Patienten – die jüngeren Patienten stärker repräsentiert. Dies könnte darauf deuten, dass jüngere Patienten bevorzugt an das Universitätsklinikum des Saarlandes überwiesen werden.

5.5 Cox-Regression

Die Bedeutung der Ergebnisse der Regressionsanalysen wurde bei der Diskussion der jeweiligen Einflussfaktoren besprochen. Hier seien allgemeine Anmerkungen zur Auswahl der Variablen und der Güte der Modelle gemacht.

Im ersten Modell wurden neun Variablen aufgrund ihrer Ergebnisse in der univariaten Analyse eingeschlossen. Die große Anzahl an eingeschlossenen Variablen war nicht unproblematisch: Da nicht von allen Patienten alle Daten vorlagen, wurden nur 104 Patienten in das Modell eingeschlossen – wovon 39 Beobachtungen zensiert waren. Die Folge dieses stark reduzierten Kollektivs zeigte sich im Plot der COX-SNELL-Residuen: Es offenbarte sich eine sehr schlechte Anpassung des Modells an die Beobachtungen. Darüber hinaus zeigten die ANDERSEN-Plots, dass der Einfluss einiger Variablen über die Zeit nicht konstant war. Damit verletzen diese eine Grundvoraussetzung der Cox-Regression. Dies waren im Einzelnen: CEA-Wert (Abbildung 51), T-Kategorie (Abbildung 52, Abbildung 53 und Abbildung 54), N-Kategorie (Abbildung 55, Abbildung 56, Abbildung 57) und die Lymphangiosis carcinomatosa (Abbildung 60). Dies war daran zu sehen, dass die Plots eher einen Bogen beschrieben als eine Gerade.

Insgesamt machte die mangelhafte Qualität dieses Modells die Anpassung eines zweiten nötig. Von den Variablen des ersten Modells wurden nur diejenigen eingeschlossen, bei denen kein Zweifel bestand, dass ihr Einfluss über die Zeit konstant war. Dies waren: Alter (Abbildung 50), M-Kategorie (Abbildung 58), Haemangiosis carcinomatosa (Abbildung 59) und das Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten (Abbildung 60). Damit konnte erreicht werden, dass 176 Patienten eingeschlossen wurden. Dieses Modell ermöglichte somit die Nutzung von knapp 90% des Kollektivs. Die eingeschlossenen Variablen waren gut gewählt: Alle verbesserten die Anpassung des Modells an die Realität signifikant. Dennoch offenbarte der Plot der COX-SNELL-Residuen, dass es noch immer zahlreiche Patienten gibt, deren durch das Modell prognostizierte Überlebenszeit deutlich von der abwich, die in der Realität beobachtet worden war. Wenngleich kein Modell die Realität vollständig wiedergibt, da niemals alle Faktoren bekannt und messbar sind, ist die hier beobachtete Abweichung des Modells von der Realität groß. Wahrscheinlich ist das hier untersuchte Kollektiv oder die Anzahl der beobachteten Ereignisse zu klein für diese Form der Untersuchung.

Trotzdem kann aus dem zweiten Modell abgeleitet werden, dass das Vorliegen von Fernmetastasen, das Alter des Patienten, das Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten und das Vorliegen von Haemangiosis carcinomatosa von entscheidender Bedeutung für das Überleben des Patienten sind. Von allen Einflussfaktoren verschlechtern Fernmetastasen die Prognose am deutlichsten.

5.6 Risiko-Score

Bei der Erstellung des Scores konnten nur 91 Patienten berücksichtigt werden, da nicht von allen Patienten die Ausprägungen aller Variablen bekannt waren. Die geringe Anzahl an Patienten schränkt die Aussagekraft des Scores deutlich ein.

Bei der Erstellung des Scores wurden durch das Regressionsverfahren die beiden Variablen mit dem stärksten Einfluss auf das Fünfjahresüberleben berücksichtigt: der präoperative CEA-Wert, sowie Fernmetastasen.

Hatte der Patient Fernmetastasen oder einen über 5 ng/ml erhöhten CEA-Wert zum Zeitpunkt der Operation, wird jeweils ein Punkt zum Score addiert. Ein Patient, der weder Fernmetastasen noch einen erhöhten CEA-Wert hatte, erreichte demnach null Punkte. Maximal können zwei Punkte erreicht werden.

Dass die Patienten durch den Score tatsächlich in Gruppen mit unterschiedlicher Prognose eingeteilt werden, bestätigt auch die KAPLAN-MEIER-Kurven und die COX-Regressionen (s. Tabelle 39 und Abbildung 70, S. 93). Demnach haben Patienten, die einen Punkt im Score erzielten, zu jedem Zeitpunkt ein 2,5-fach (95%-KI 1,5–4,3) erhöhtes Risiko zu sterben. Bei Patienten mit 2 Punkten im Score ist es 4,6-fach (95%-KI 2,4–9,1) erhöht.

So werden die Patienten in Gruppen mit signifikant unterschiedlicher Überlebenszeit unterteilt ($P < 0,001$). Die Fünfjahresüberlebensrate beträgt für Patienten mit 0 Punkten 71,8%, mit einem Punkt 31,0% und mit zwei Punkten 14,3%. Damit wird eine deutliche Risikostratifikation erreicht, mit der eine Aussage über die individuelle Prognose eines einzelnen Patienten getroffen werden kann.

Patienten, die einen Punkt erhalten, leben im Median 2 Jahre und 4 Monate (95%-KI 0–60,83 Monate). Da die Überlebenszeit von 60 Monaten im 95%-Konfidenzintervall enthalten ist, ist in diesem Fall eine Aussage über das Fünfjahresüberleben nicht möglich.

Weder bei Patienten mit null, noch bei Patienten mit zwei Punkten ist die Überlebenszeit von 60 Monaten im 95%-Konfidenzintervall enthalten. In diesen Fällen ist eine Aussage über das Fünfjahresüberleben also möglich.

5.7 Zusammenfassung

Aus den durchgeführten Analysen kann man folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- Der Einfluss der chirurgischen Maßnahmen beschränkt sich auf die ersten Jahre und beeinflusst das Langzeitüberleben nicht.
- Der Abstand, der zwischen distalem Resektionsrand und Tumor eingehalten wird, beeinflusst das Langzeitüberleben nicht. Möglicherweise liegt dies daran, dass eine intramurale Ausbreitung des Tumors eher selten (ca. 11% in der Literatur) zu beobachten ist.
- Die Anzahl der resezierten Lymphknoten beeinflusst die Genauigkeit mit der einem Patienten eine N-Kategorie zugewiesen wird, nicht aber das Langzeitüberleben.
- Es gibt keine Anzahl resezierter Lymphknoten, die für jeden Patienten optimal ist. Vielmehr gilt: Wenn Lymphknotenmetastasen aufgetreten sind, sollten mehr als viermal so viele nicht-befallene Lymphknoten wie befallene Lymphknoten entfernt

werden. Dies gewährleistet wahrscheinlich einen lateralen Sicherheitsabstand, zwischen befallenen und nicht-befallenen Lymphgefäßen.

- Die Lokalisation des Tumors innerhalb des Rektums hat keinen Einfluss auf die Prognose – abweichend von der anfänglich aufgestellten Hypothese. Wenn der Unterschied auch nicht signifikant ist, ist das Überleben von Patienten mit Tumor im unteren Drittel dennoch etwas besser.
- Ob ein Patient Symptome hatte, welche Symptome er hatte und wie lange diese ange dauert haben, beeinflusst die Prognose nicht.
- Erhöhte CEA-Werte steigern die Wahrscheinlichkeit, mit der Lymphknoten- und Fernmetastasen auftreten. Damit das Fünfjahresüberleben mit größtmöglicher Genauigkeit allein anhand des präoperativen CEA-Wertes vorgesagt werden kann, sollte dieser ab 3,65 ng/ml als erhöht betrachtet werden. Erhöhte CEA-Werte reduzieren das Langzeitüberleben deutlich.
- Den größten Einfluss auf das Überleben haben Fernmetastasen. Außerdem von großer Bedeutung sind: Haemangiosis carcinomatosa, das Alter des Patienten und das Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten.
- High-Grade-Tumoren infiltrieren häufiger Lymph- und Blutgefäße und bilden häufiger Lymphknotenmetastasen.
- Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen erhöht die Rezidivwahrscheinlichkeit. Ein Rezidiv reduziert die Überlebenszeit signifikant.
- Bei Frauen ist die Verteilung des Erkrankungsalters zweigipflig: Die erste Häufung tritt bei 50- bis 54-jährigen, die zweite bei 70- bis 74-jährigen auf. Bei Männern gibt es hingegen nur eine Häufung, die ihr Maximum bei 60- bis 64-jährigen erreicht.
- Die Prognose von Männern und Frauen unterscheidet sich nicht.
- Eine Aussage über das Fünfjahresüberleben eines Patienten lassen sich mit Hilfe eines Scores machen: Hatte der Patient Fernmetastasen oder lag der präoperativ gemessene CEA-Wert über dem Grenzwert von 5 ng/ml, wurde jeweils ein Punkt addiert. Lag der Gesamtscore bei null Punkten, lebte der Patient im Median knapp 13 Jahre. Bei einem Wert von einem Punkt lag die mediane Überlebenszeit bei 2 Jahren und 4 Monaten und bei einem Wert von zwei Punkten bei einem Jahr und 7 Monaten. Dadurch wird eine Risikostratifizierung möglich.

- In der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes werden im Vergleich zu den im Saarland an einem Rektumkarzinom erkrankten Patienten verhältnismäßig mehr jüngere Patienten bis ca. 60 Jahre operiert.

6 Literaturverzeichnis

1. Australasian Association of Cancer Registries. Last access: 27.3.2010.
<http://www.aihw.gov.au/cancer/aacr/>
2. Benghazi Cancer Registry. Last access: 27.3.2010. <http://www.cancerlibya.com/>
3. Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern. Last access: 27.3.2010.
<http://www.krebsregister-bayern.de/>
4. Bremer Krebsregister. Last access: 27.3.2010. <http://www.krebsregister.bremen.de/>
5. Cali Cancer Registry. Last access: 27.3.2010. <http://rpcc.univalle.edu.co/>
6. Direcció General de Salut Pública. Last access: 27.3.2010.
<http://www.sp.san.gva.es/redirect.jsp?Portal=EPIDEMIOLOGIA>
7. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Last access: 27.3.2010.
<http://www.krebsregister-niedersachsen.de/>
8. Epidemiologisches Krebsregister NRW. Last access: 27.3.2010.
<http://www.krebsregister.nrw.de/>
9. Epidemiologisches Krebsregister Saarland. Last access: 30.3.2010.
<http://www.krebsregister.saarland.de/>
10. Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes. Last access: 5.4.2010. <http://www.gbe-bund.de/>
11. Hamburgisches Krebsregister. Last access: 27.3.2010.
<http://www.hamburg.de/krebsregister/>
12. Israel National Cancer Registry. Last access: 27.3.2010. <http://www.health.gov.il/icr/>
13. Krebsregister Schleswig-Holstein. Last access: 27.3.2010. <http://www.krebsregister-sh.de/>
14. Le Cancer dans l'Hérault. Last access: 27.3.2010. <http://registre-tumeurs-herault.fr/>
15. Malta National Cancer Registry. Last access: 27.3.2010.
<http://www.sahha.gov.mt/pages.aspx?page=91>
16. National Cancer Institute. Last access: 27.3.2010.
<http://seer.cancer.gov/canques/index.html>
17. National Cancer Registry. Last access: 27.3.2010.
http://bportal.kfshrc.edu.sa/wps/portal/bportal!/ut/p/c1/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3g3M393Y3dHYwMLf09XA6OQkCCvQG9vYwt3E6B8JG55AyMCusNB9uHXD5I3wAEcDfT9PPJzU_WDU_POI_WjzHGa5GmqH5mTmP6YXKlfbBthkGXi5ggAoNkovA!/dl2/d1/L2dJQSEvUUt3QS9ZQnB3LzZfRjZPRzNHQTMwOE
18. National Cancer Registry. Last access: 27.3.2010.
<http://85.128.14.124/krn/english/index.asp>
19. National Cancer Registry of the Slovak Republic. Last access: 27.3.2010. <http://www.norsk.org/>

- 20.** Registro poblacional de cáncer. Last access: 27.3.2010.
<http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=3686a9d0-1aae-11de-84d1-5382693fa4b1&idCarpeta=b25ca6dc-a9a4-11dd-b574-dd4e320f085c>
- 21.** Scottish Cancer Registry. Last access: 27.3.2010. <http://www.isdscotland.org/cancer>
- 22.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/
- 23.** Statistisches Bundesamt Deutschland. Last access: 5.9.2010. <http://www.destatis.de/>
- 24.** Stichting Kankerregister. Last access: 27.3.2010. <http://www.kankerregister.org/>
- 25.** Survival of Cancer Patients in Europe. The EUROCARE-3 Study. Last access: 9.4.2010.
<http://www.eurocare.it/>
- 26.** Survival of Cancer Patients in Europe. The EUROCARE-4 Study. Last access: 9.4.2010.
<http://www.eurocare.it/>
- 27.** Taiwan Cancer Registry. Last access: 27.3.2010.
<http://tcr.cph.ntu.edu.tw/main.php?Page=N1>
- 28.** Union internationale contre le cancer. Last access: 28.3.2010. <http://www.uicc.org/>
- 29.** AITKEN RJ (1996) Mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 83:214–216
- 30.** ALAZZOUZI H, ALHOPURO P, SALOVAARA R, SAMMALKORPI H, JÄRVINEN H, MECKLIN J, HEMMINKI A, SCHWARTZ S, JR, AALTONEN LA, ARANGO D (2005) SMAD4 as a prognostic marker in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 11:2606–2611
- 31.** ANDERSEN PK, BORGAN Ø, GILL R, KEIDING N (1982) Linear Nonparametric Tests for Comparison of Counting Processes, with Applications to Censored Survival Data. *International Statistical Review* 50:219–244
- 32.** ARBMAN G, NILSSON E, HALLBÖÖK O, SJÖDAHL R (1996) Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 83:375–379
- 33.** BATSAKIS JG (1985) Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 94:426–427
- 34.** BOULAY J, MILD G, LOWY A, REUTER J, LAGRANGE M, TERRACCIANO L, LAFFER U, HERRMANN R, ROCHLITZ C (2003) SMAD7 is a prognostic marker in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 104:446–449
- 35.** BRESLOW N (1972) Discussion of the paper by D. R. Cox. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B* 34:216–217
- 36.** BRODERICK P, CARVAJAL-CARMONA L, PITTMAN AM, WEBB E, HOWARTH K, ROWAN A, LUBBE S, SPAIN S, SULLIVAN K, FIELDING S, JAEGER E, VIJAYAKRISHNAN J, KEMP Z, GORMAN M, CHANDLER I, PAPAEMMANUIL E, PENEGAR S, WOOD W, SELICK G, QURESHI M, TEIXEIRA A, DOMINGO E, BARCLAY E, MARTIN L, SIEBER O, KERR D, GRAY R, PETO J, CAZIER JB, TOMLINSON I, HOULSTON RS (2007) A genome-wide association study shows that common alleles of SMAD7 influence colorectal cancer risk. *Nat Genet* 39:1315–1317
- 37.** BÜHL A (2009) SPSS. Einführung in die moderne Datenanalyse. Pearson Studium, München, Boston [u.a.]

38. BUSET M, LIPKIN M, WINAWER S, SWAROOP S, FRIEDMAN E (1986) Inhibition of human colonic epithelial cell proliferation in vivo and in vitro by calcium. *Cancer Res* 46:5426–5430
39. CARETHERS JM, HAWN MT, GREENSON JK, HITCHCOCK CL, BOLAND CR (1998) Prognostic significance of allelic loss at chromosome 18q21 for stage II colorectal cancer. *Gastroenterology* 114:118–1195
40. CARLON CA, FABRIS G, ARSLAN-PAGNINI C, PLUCHINOTTA AM, CHINELLI E, CARNIATO S (1985) Prognostic correlations of operable carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 28:47–50
41. CARPELAN-HOLMSTRÖM MA, HAGLUND CH, ROBERTS PJ (1996) Differences in serum tumor markers between colon and rectal cancer. Comparison of CA 242 and carcinoembryonic antigen. *Dis Colon Rectum* 39:799–805
42. CHEN JS, HSIEH PS, HUNG SY, TANG R, TSAI WS, CHANGCHIEN CR, LIN PY, WANG JY, YEH CY (2005) Clinical significance of signet ring cell rectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 19:102–107
43. CHOI HK, LAW WL, POON JT (2010) The optimal number of lymph nodes examined in stage II colorectal cancer and its impact on outcomes. *BMC Cancer* 10:267
44. COHN KH, ORNSTEIN DL, WANG F, LAPAIX FD, PHIPPS K, EDELSBERG C, ZUNA R, MOTT LA, DUNN JL (1997) The significance of allelic deletions and aneuploidy in colorectal carcinoma. Results of a 5-year follow-up study. *Cancer* 79:233–244
45. COMPTON CC (2002) Pathologic Prognostic Factors in the Recurrence of Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2:149–160
46. COMPTON CC, FIELDING LP, BURGART LJ, CONLEY B, COOPER HS, HAMILTON SR, HAMMOND ME, HENSON DE, HUTTER RV, NAGLE RB, NIELSEN ML, SARGENT DJ, TAYLOR CR, WELTON M, WILLETT C (2000) Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 124:979–994
47. COX DR (1972) Regression models and life tables. *J R Soc Med* 34:187–220
48. COX DR (1975) Partial Likelihood. *Biometrika* 62:269–276
49. DAJANI YF, ZAYID I, MALATJALIAN DA, KAMAL MF (1980) Colorectal Cancer in Jordan and Nova Scotia. *Cancer* 46:420–426
50. DANIEL WJ (2010) Anorectal pain, bleeding and lumps. *Aust Fam Physician* 39:376–381
51. DIEP CB, THORSTENSEN L, MELING GI, SKOVLUND E, ROGNUM TO, LOTHE RA (2003) Genetic tumor markers with prognostic impact in Dukes' stages B and C colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 21:820–829
52. DUKES CE (1932) The Classification of Cancer of the Rectum. *J Pathol Bacteriol* 35:323–332
53. ENKER WE, PILIPSHEN SJ, HEILWEIL ML, STEARNS MW, JANOV AJ, HERTZ RE, STERNBERG SS (1986) En bloc pelvic lymphadenectomy and sphincter preservation in the surgical management of rectal cancer. *Ann Surg* 203:426–433
54. EPPERT K, SCHERER SW, OZCELIK H, PIRONE R, HOODLESS P, KIM H, TSUI LC, BAPAT B, GALLINGER S, ANDRULIS IL, THOMSEN GH, WRANA JL, ATTISANO L (1996) MADR2 maps to 18q21 and encodes a TGFbeta-regulated MAD-related protein that is functionally mutated in colorectal carcinoma. *Cell* 86:543–552
55. ERDEN G, BARAZI AO, TEZCAN G, YILDIRIMKAYA MM (2008) Biological variation and reference change values of CA 19-9, CEA, AFP in serum of healthy individuals. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 68:212–218

- 56.** FAHRMEIR L, KNEIB T, LANG S (2009) Regression. Springer, Berlin ;, Heidelberg
- 57.** FEARON ER, CHO KR, NIGRO JM, KERN SE, SIMONS JW, RUPPERT JM, HAMILTON SR, PREISINGER AC, THOMAS G, KINZLER KW, VOGELSTEIN B (1990) Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 247:49–56
- 58.** FEELEY KM, FULLARD JF, HENEGHAN MA, SMITH T, MAHER M, MURPHY RP, O'GORMAN TA (1999) Microsatellite instability in sporadic colorectal carcinoma is not an indicator of prognosis. *J Pathol* 188:14–17
- 59.** FREEDMAN LS, MACASKILL P, SMITH AN (1984) Multivariate analysis of prognostic factors for operable rectal cancer. *Lancet* 324:733–736
- 60.** FRYKHOLM GJ, GLIMELIUS B, PÅHLMAN L (1993) Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 36:564–572
- 61.** GODLEWSKI G, PRUDHOMME M (2000) Embryology and anatomy of the anorectum. Basis of surgery. *Surg Clin North Am* 80:319–343
- 62.** GRYFE R, KIM H, HSIEH ET, ARONSON MD, HOLOWATY EJ, BULL SB, REDSTON M, GALLINGER S (2000) Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 342:69–77
- 63.** HAMILTON SR, RUBIO CA, VOGELSTEIN B, SOBIN LH, KUDO S, FOGT F, RIBOLI E, WINAWER SJ, NAKAMURA S, GOLDGAR DE, HAINAUT P, JASS JR (2006) Tumours of the Colon and Rectum. In: HAMILTON SR (ed) Pathology and genetics of tumours of the digestive system. IARC Press, Lyon, pp 101–119
- 64.** HANLEY JA (2008) The Breslow estimator of the nonparametric baseline survivor function in Cox's regression model: some heuristics. *Epidemiology* 19:101–102
- 65.** HARNSBERGER JR, VERNAVA VM, LONGO WE (1994) Radical abdominopelvic lymphadenectomy. *Dis Colon Rectum* 37:73–87
- 66.** HARRISON JC, DEAN PJ, EL-ZEKY F, VANDER ZWAAG R (1994) From Dukes Through Jass: Pathological Prognostic Indicators in Rectal Cancer. *Hum Pathol* 25:498–505
- 67.** HEALD RJ, HUSBAND EM, RYALL RD (1982) The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69:613–616
- 68.** HEALD RJ, RYALL RD (1986) Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 327:1479–1482
- 69.** HEMMINKI A, MECKLIN J, JÄRVINEN H, AALTONEN LA, JOENSUU H (2000) Microsatellite instability is a favorable prognostic indicator in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy. *Gastroenterology* 119:921–928
- 70.** HERMANEK P, GUGGENMOOS-HOLZMANN I, GALL FP (1989) Prognostic factors in rectal carcinoma. A contribution to the further development of tumor classification. *Dis Colon Rectum* 32:593–599
- 71.** HERRERA L, VILLARREAL JR (1992) Incidence of metastases from rectal adenocarcinoma in small lymph nodes detected by a clearing technique. *Dis Colon Rectum* 35:783–788

- 72.** HOJO K, SAWADA T, MORIYA Y (1989) An analysis of survival and voiding, sexual function after wide iliopelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy. *Dis Colon Rectum* 32:128–133
- 73.** Methoden zur Konstruktion und Evaluierung klinischer Scores. Last access: 04.06.2011. http://www.medizinische-fakultaet-hd.uni-heidelberg.de/fileadmin/inst_med_biometrie/pdf/27_Holle_1995_Habilitationschrift.pdf
- 74.** HOLMANG S, JOHANSSON SL (2006) Impact of diagnostic and treatment delay on survival in patients with renal pelvic and ureteral cancer. *Scand J Urol Nephrol* 40:479–484
- 75.** HOSMER DW, LEMESHOW S, MAY S (2008) Applied survival analysis. Wiley-Interscience, Hoboken, N.J
- 76.** HOWE JR, ROTH S, RINGOLD JC, SUMMERS RW, JÄRVINEN HJ, SISTONEN P, TOMLINSON IP, HOULSTON RS, BEVAN S, MITROS FA, STONE EM, AALTONEN LA (1998) Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science* 280:1086–1088
- 77.** JASS JR, ATKIN WS, CUZICK J, BUSSEY HJ, MORSON BC, NORTHOVER JM, TODD IP (1987) The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 10:437–459
- 78.** JASS JR, LOVE SB, NORTHOVER JM (1987) A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet* 329:1303–1306
- 79.** JEN J, KIM H, PIANTADOSI S, LIU ZF, LEVITT RC, SISTONEN P, KINZLER KW, VOGELSTEIN B, HAMILTON SR (1994) Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 331:213–221
- 80.** JERNVALL P, MÄKINEN MJ, KARTTUNEN TJ, MÄKELÄ J, VIHKO P (1999) Microsatellite instability: impact on cancer progression in proximal and distal colorectal cancers. *Eur J Cancer* 35:197–201
- 81.** JESSURUN J, ROMERO-GUADARRAMA M, MANIVEL JC (1999) Medullary adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic study of 11 cases. *Hum Pathol* 30:843–848
- 82.** JULLUMSTRO E, LYDERSEN S, MOLLER B, DAHL O, EDNA TH (2009) Duration of symptoms, stage at diagnosis and relative survival in colon and rectal cancer. *Eur J Cancer* 45:2383–2390
- 83.** KAKAR S, SMYRK TC (2005) Signet ring cell carcinoma of the colorectum: correlations between microsatellite instability, clinicopathologic features and survival. *Mod Pathol* 18:244–249
- 84.** KANG H, O'CONNELL JB, MAGGARD MA, SACK J, KO CY (2005) A 10-Year Outcomes Evaluation of Mucinous and Signet-Ring Cell Carcinoma of the Colon and Rectum. *Dis Colon Rectum* 48:1161–1168
- 85.** KAPITEIJN E, MARIJNEN CA, NAGTEGAAL ID, PUTTER H, STEUP WH, WIGGERS T, RUTTEN HJ, PAHLMAN L, GLIMELIUS B, VAN KRIEKEN JH, LEER JW, VAN DE VELDE CJ (2001) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345:638–646
- 86.** KAPLAN EL, MEIER P (1958) Nonparametric estimations from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457–481
- 87.** KAWAKAMI M, YANAI Y, HATA F, HIRATA K (2005) Vascular endothelial growth factor C promotes lymph node metastasis in a rectal cancer orthotopic model. *Surg Today* 35:131–138

- 88.** KIM JY, KIM NK, SOHN SK, KIM YW, KIM KJ, HUR H, MIN BS, CHO CH (2009) Prognostic value of postoperative CEA clearance in rectal cancer patients with high preoperative CEA levels. *Ann Surg Oncol* 16:2771–2778
- 89.** KLEIN JP, MOESCHBERGER ML (2003) *Survival analysis*. Springer, New York
- 90.** KNUDSEN JB, NILSSON T, SPRECHLER M, JOHANSEN Å, CHRISTENSEN N (1983) Venous and nerve invasion as prognostic factors in postoperative survival of patients with resectable cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum* 26:613–617
- 91.** KOYAMA M, ITO M, NAGAI H, EMI M, MORIYAMA Y (1999) Inactivation of both alleles of the DPC4/SMAD4 gene in advanced colorectal cancers: identification of seven novel somatic mutations in tumors from Japanese patients. *Mutat Res* 406:71–77
- 92.** KOYAMA Y, MORIYA Y, HOJO K (1984) Effects of extended systematic lymphadenectomy for adenocarcinoma of the rectum—significant improvement of survival rate and decrease of local recurrence. *Jpn J Clin Oncol* 14:623–632
- 93.** LAZORTHES F, VOIGT J, ROQUES J, CHIOTASSO P, CHEVREAU P (1990) Distal intramural spread of carcinoma of the rectum correlated with lymph nodal involvement. *Surg Gynecol Obstet* 170:45–48
- 94.** LELLO E, FURNES B, EDNA TH (2007) Short and long-term survival from gastric cancer. A population-based study from a county hospital during 25 years. *Acta Oncol* 46:308–315
- 95.** LIEBIG C, AYALA G, WILKS JA, BERGER DH, ALBO D (2009) Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* 115:3379–3391
- 96.** LOEWENSTEIN MS, ZAMCHECK N (1978) Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal disease states. *Cancer* 42:1412–1418
- 97.** MACFARLANE JK, RYALL RD, HEALD RJ (1993) Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 341:457–460
- 98.** MACONI G, MANES G, PORRO GB (2008) Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 14:1149–1155
- 99.** MAHMUD SM, FONG B, FAHMY N, TANGUAY S, APRIKIAN AG (2006) Effect of preoperative delay on survival in patients with bladder cancer undergoing cystectomy in Quebec: a population based study. *J Urol* 175:78-83; discussion 83
- 100.** MALLOY EJ, MILLER KL, EISEN EA (2007) Rectal cancer and exposure to metalworking fluids in the automobile manufacturing industry. *Occup Environ Med* 64:244–249
- 101.** MARTLING A, SINGNOMKLAO T, HOLM T, RUTQVIST LE, CEDERMARK B (2004) Prognostic significance of both surgical and pathological assessment of curative resection for rectal cancer. *Br J Surg* 91:1040–1045
- 102.** MARTLING AL, HOLM T, RUTQVIST LE, MORAN BJ, HEALD RJ, CEDEMARK B (2000) Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Lancet* 356:93–96
- 103.** MASAKI T, MATSUOKA H, SUGIYAMA M, ABE N, SAKAMOTO A, WATANABE T, NAGAWA H, ATOMI Y (2005) Tumor budding and evidence-based treatment of T2 rectal carcinomas. *J Surg Oncol* 92:59–63

- 104.** MEHLEN P, FEARON ER (2004) Role of the dependence receptor DCC in colorectal cancer pathogenesis. *J Clin Oncol* 22:3420–3428
- 105.** MENG WJ, SUN XF, TIAN C, WANG L, YU YY, ZHOU B, GU J, XIA QJ, LI Y, WANG R, ZHENG XL, ZHOU ZG (2007) Microsatellite instability did not predict individual survival in sporadic stage II and III rectal cancer patients. *Oncology* 72:82–88
- 106.** METZ CE (1978) Basic Principles of ROC Analysis. *Semin Nucl Med* 8:283–298
- 107.** MICHELASSI F, BLOCK GE, VANNUCCI L, MONTAG A, CHAPPELL R (1988) A 5- to 21-year follow-up and analysis of 250 patients with rectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 208:379–389
- 108.** MINSKY BD, MIES C, RICH TA, RECHT A, CHAFFEY JT (1987) Colloid Carcinoma of the Colon and Rectum. *Cancer* 60:3103–3112
- 109.** MIYAKI M, IJIMA T, KONISHI M, SAKAI K, ISHII A, YASUNO M, HISHIMA T, KOIKE M, SHITARA N, IWAMA T, UTSUNOMIYA J, KUROKI T, MORI T (1999) Higher frequency of Smad4 gene mutation in human colorectal cancer with distant metastasis. *Oncogene* 18:3098–3103
- 110.** MOERTEL CG, O'FALLON JR, GO VL, O'CONNELL MJ, THYNNE GS (1986) The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging, and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 58:603–610
- 111.** MOOSSA AR, REE PC, MARKS JE, LEVIN B, PLATZ CE, SKINNER DB (1975) Factors influencing local recurrence after abdominoperineal resection for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Br J Surg* 62:727–730
- 112.** MORENO GARCÍA V, CEJAS P, BLANCO CODESIDO M, FELIU BATLLE J, CASTRO CARPEÑO J DE, BELDA-INIESTA C, BARRIUSO J, SÁNCHEZ JJ, LARRAURI J, GONZÁLEZ-BARÓN M, CASADO E (2009) Prognostic value of carcinoembryonic antigen level in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 25:741–748
- 113.** MORIYA Y, HOJO K, SAWADA T, KOYAMA Y (1989) Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection. *Dis Colon Rectum* 32:307–315
- 114.** MORSON BC (1974) Evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 34:845–849
- 115.** MORSON BC, VAUGHAN EG, BUSSEY HJ (1963) Pelvic Recurrence after Excision of Rectum for Carcinoma. *Br Med J* 13–18
- 116.** NELSON W (1972) Theory and Applications of Hazard Plotting for Censored Failure Data. *Technometrics* 14:945–966
- 117.** NODA E, MAEDA K, INOUE T, NISHIHARA T, NISHIGUCHI Y, OHIRA M, HIRAKAWA K (2007) Predictive value of vascular endothelial growth factor-C expression for local recurrence of rectal carcinoma. *Oncol Rep* 17:1327–1331
- 118.** OKUYAMA T, OYA M, ISHIKAWA H (2003) Budding as a useful prognostic marker in pT3 well- or moderately-differentiated rectal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 83:42–47
- 119.** ONO C, YOSHINAGA K, ENOMOTO M, SUGIHARA K (2002) Discontinuous rectal cancer spread in the mesorectum and the optimal distal clearance margin in situ. *Dis Colon Rectum* 45:742–743

- 120.** PACELLI F, TORTORELLI AP, ROSA F, BOSSOLA M, SANCHEZ AM, PAPA V, VALENTINI V, DOGLIETTO GB (2010) Locally recurrent rectal cancer: prognostic factors and long-term outcomes of multi-modal therapy. *Ann Surg Oncol* 17:152–162
- 121.** PAHLAVAN PS, KANTHAN R (2006) The Epidemiology and Clinical Findings of Colorectal Cancer in Iran. *J Gastrointestin Liver Dis* 15:15–19
- 122.** PEETERS KC, MARIJNEN CA, NAGTEGAAL ID, KRANENBARG EK, PUTTER H, WIGGERS T, RUTTEN H, PAHLMAN L, GLIMELIUS B, LEER JW, VAN DE VELDE CJ (2007) The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 246:693–701
- 123.** PENG J, XU Y, GUAN Z, ZHU J, WANG M, CAI G, SHENG W, CAI S (2008) Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in node-positive rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 15:3118–3123
- 124.** PESCHAUD F, BENOIST S, JULIÉ C, BEAUCHET A, PENNA C, ROUGIER P, NORDLINGER B (2008) The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg* 248:1067–1073
- 125.** PILIPSHEN SJ, HEILWEIL M, QUAN SH, STERNBERG SS, ENKER WE (1984) Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 53:1354–1362
- 126.** POLLETT WG, NICHOLLS RJ (1983) The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 198:159–163
- 127.** REYNOLDS JV, JOYCE WP, DOLAN J, SHEAHAN K, HYLAND JM (1996) Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 83:1112–1115
- 128.** RÜSCHOFF J, BITTINGER A, NEUMANN K, SCHMITZ-MOORMANN P (1990) Prognostic significance of nucleolar organizing regions (NORs) in carcinomas of the sigmoid colon and rectum. *Pathol Res Pract* 186:85–91
- 129.** SALAHSHOR S, KRESSNER U, FISCHER H, LINDMARK G, GLIMELIUS B, PÅHLMAN L, LINDBLOM A (1999) Microsatellite instability in sporadic colorectal cancer is not an independent prognostic factor. *Br J Cancer* 81:190–193
- 130.** SAMOWITZ WS, CURTIN K, MA K, SCHAFFER D, COLEMAN LW, LEPPERT M, SLATTERY ML (2001) Microsatellite Instability in Sporadic Colon Cancer Is Associated with an Improved Prognosis at the Population Level. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:917–923
- 131.** SAMOWITZ WS, CURTIN K, WOLFF RK, TRIPP SR, CAAN BJ, SLATTERY ML (2009) Microsatellite instability and survival in rectal cancer. *Cancer Causes Control* 20:1763–1768
- 132.** SCHMIEGEL W, POX C, REINACHER-SCHICK A, ADLER G, FLEIG W, FÖLSCH UR, FRÜHMORGEN P, GRAEVEN U, HOHENBERGER W, HOLSTEGE A, JUNGINGER T, KOPP I, KÜHLBACHER T, PORSCHEN R, PROPPING P, RIEMANN J, RÖDEL C, SAUER R, SAUERBRUCH T, SCHMITT W, SCHMOLL H, ZEITZ M, SELBMANN H (2008) S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“. *Z Gastroenterol* 46:1–73
- 133.** SCOTT N, JACKSON P, AL-JABERI T, DIXON MF, QUIRKE P, FINAN PJ (1995) Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 82:1031–1033

- 134.** SKOBE M, HAWIGHORST T, JACKSON DG, PREVO R, JANES L, VELASCO P, RICCARDI L, ALITALO K, CLAFFEY K, DETMAR M (2001) Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 7:192–198
- 135.** SMITS N (2010) A note on Youden's J and its cost ratio. *BMC Med Res Methodol* 10:
- 136.** SOBIN LH, GOSPODAROWICZ MK, WITTEKIND C (2010) TNM classification of malignant tumours. Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ
- 137.** STINNETT SS (2008) Survival Analysis. In: SHIN JJ, CUNNINGHAM MJ, HARTNICK CJ, JOHNSON JT, KENNA M, NADOL JB, PICCIRILLO JF, RANDOLPH GW, RAUCH SD, WILLGING JP (eds) Evidence-Based Otolaryngology. Springer-Verlag New York, New York, NY, pp 567–578
- 138.** SWARTZ MA, SKOBE M (2001) Lymphatic Function, Lymphangiogenesis, and Cancer Metastasis. *Microsc Res Tech* 55:92–99
- 139.** SYK E, LENANDER C, NILSSON PJ, RUBIO CA, GLIMELIUS B ([Epub ahead of print]) Tumour budding correlates with local recurrence of rectal cancer. *Colorectal Dis*
- 140.** SYMONDS DA, VICKERY AL, JR (1976) Mucinous Carcinoma of the Colon and Rectum. *Cancer* 37:1891–1900
- 141.** TALBOT IC, RITCHIE S, LEIGHTON MH, HUGHES AO, BUSSEY HJ, MORSON BC (1980) The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg* 67:439–442
- 142.** TEPPER JE, O'CONNELL MJ, NIEDZWIECKI D, HOLLIS D, COMPTON CC, BENSON AB, 3RD, CUMMINGS B, GUNDERSON L, MACDONALD JS, MAYER RJ (2001) Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 19:157–163
- 143.** THOMAS GD, DIXON MF, SMEETON NC, WILLIAMS NS (1983) Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma. *J Clin Pathol* 36:385–391
- 144.** THOMAS SN, ZHU F, SCHNAAR RL, ALVES CS, KONSTANTOPOULOS K (2008) Carcinoembryonic antigen and CD44 variant isoforms cooperate to mediate colon carcinoma cell adhesion to E- and L-selectin in shear flow. *J Biol Chem* 283:15647–15655
- 145.** THOMPSON CL, PLUMMER SJ, ACHESON LS, TUCKER TC, CASEY G, LI L (2009) Association of common genetic variants in SMAD7 and risk of colon cancer. *Carcinogenesis* 30:982–986
- 146.** THORN CC, WOODCOCK NP, SCOTT N, VERBEKE C, SCOTT SB, AMBROSE NS (2004) What factors affect lymph node yield in surgery for rectal cancer? *Colorectal Dis* 6:356–361
- 147.** TURNBULL RB, KYLE K, WATSON FR, SPRATT J (1967) Cancer of the Colon. *Ann Surg* 166:420–427
- 148.** UENO H, HASE K, MOCHIZUKI H (2001) Criteria for extramural perineural invasion as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg* 88:994–1000
- 149.** UENO H, MURPHY J, JASS JR, MOCHIZUKI H, TALBOT IC (2002) Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology* 40:127–132
- 150.** VACCARO CA, BONADEO FA, BENATI ML, QUINTANA GM, RUBINSTEIN F, MULLEN E, TELENTA M, LASTIRI JM (2004) Colorectal cancer staging: reappraisal of N/PN classification. *Dis Colon Rectum* 47:66–69
- 151.** VOGELSTEIN B, FEARON ER, KERN SE, HAMILTON SR, PREISINGER AC, NAKAMURA Y, WHITE R (1989) Allelotype of colorectal carcinomas. *Science* 244:207–211

- 152.** WANG WS, LIN JK, CHIOU TJ, LIU JH, FAN FS, YEN CC, LIN TC, JIANG JK, YANG SH, WANG HS, CHEN PM (2000) Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in colorectal cancer: Taiwan experience. *Jpn J Clin Oncol* 30:12–16
- 153.** WARGOVICH MJ, ENG VW, NEWMARK HL (1984) Calcium inhibits the damaging and compensatory proliferative effects of fatty acids on mouse colon epithelium. *Cancer Lett* 23:253–258
- 154.** WARGOVICH MJ, ENG VW, NEWMARK HL, BRUCE WR (1983) Calcium ameliorates the toxic effect of deoxycholic acid on colonic epithelium. *Carcinogenesis* 4:1205–1207
- 155.** WICK MR, VITSKY JL, RITTER JH, SWANSON PE, MILLS SE (2005) Sporadic medullary carcinoma of the colon: a clinicopathologic comparison with nonhereditary poorly differentiated enteric-type adenocarcinoma and neuroendocrine colorectal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 123:56–65
- 156.** WILLIAMS NS (1989) Pathologic basis for restorative surgery in low rectal cancer. *J R Soc Med* 82:237
- 157.** WILLIAMS NS, DIXON MF, JOHNSTONE D (1983) Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 70:150–154
- 158.** WITTEKIND C, OBERSCHMID B (2010) Gastrointestinale Tumoren. *Chirurg* 81:95–102
- 159.** WOOLFSON K (1991) Tumor markers in cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 34:506–511
- 160.** WRIGHT CM, DENT OF, BARKER M, NEWLAND RC, CHAPUIS PH, BOKEY EL, YOUNG JP, LEGGETT BA, JASS JR, MACDONALD GA (2000) Prognostic significance of extensive microsatellite instability in sporadic clinicopathological stage C colorectal cancer. *Br J Surg* 87:1197–1202
- 161.** YANG CY, CHIU HF (1998) Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from rectal cancer. *Int J Cancer* 77:528–532
- 162.** YANG CY, TSAI SS, LAI TC, HUNG CF, CHIU HF (1999) Rectal cancer mortality and total hardness levels in Taiwan's drinking water. *Environ Res* 80:311–316
- 163.** YODEN WJ (1950) Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 3:32–35
- 164.** ZHAO G, ZHOU Z, LEI W, YU Y, WANG C, WANG Z, ZHENG X, WANG R (2005) Pathological study of distal mesorectal cancer spread to determine a proper distal resection margin. *World J Gastroenterol* 11:319–322

7 Dank

Ganz herzlich bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. med. STEFAN GRÄBER für die außerordentlich gute Betreuung, das Überlassen des spannenden Themas, das häufige und stets sehr schnelle Korrekturlesen sowie die vielen, sehr hilfreichen Ratschläge, ohne die das Fertigstellen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau CHRISTA STEGMAIER und Herrn BERND HOLLECZEK vom epidemiologischen Krebsregister Saarland für ihre Ratschläge und das Beschaffen der ergänzenden Daten zu meinem Patientenkollektiv. Zusätzlich sei Herrn BERND HOLLECZEK für die vielen, sehr wertvollen Hinweise zur Verbesserung dieser Arbeit gedankt.

Mein Dank gilt auch Herrn OA Dr. JOCHEN SCHULD für die Hilfestellungen zu Beginn der Arbeit.

Für das Korrekturlesen bedanke ich mich bei meinen Eltern und meinem Bruder FELIX.

Frau CHRISTEL FREY und Frau DANIELA SCHULER aus dem Archiv der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie danke ich für das Heraussuchen und Aufräumen der Krankenakten, die ich für diese Arbeit ausgewertet habe.

8 Lebenslauf

8.1 Persönliche Daten

Geburtsdatum, -ort 23.01.1984 in Pforzheim
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand ledig, keine Kinder

8.2 Schulische Ausbildung

1990 bis 1994 Grundschule Karlsbad - Auerbach
1994 bis 2001 Gymnasium Karlsbad
2001 bis 2003 Schillergymnasium Pforzheim, Abitur 2003

8.3 Studium

10/2003 bis 02/2005 Studium der Mathematik an der TH Karlsruhe

10/2005 bis 10/2011 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes und an der Université libre de Bruxelles

8.4 Berufliche Tätigkeit

Seit Januar 2012 Assistenzarzt in der Neurologie des Centre hospitalier de Luxembourg

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Altersspezifische Erkrankungsrate (Rohe Rate) je 100000 Männer des Rektumkarzinoms (ICD-9: 154.0 und 154.1) im Saarland für die Jahre 1970, 1980, 1990, 2000 und 2007 ⁹	12
Abbildung 2 Altersspezifische Erkrankungsrate (Rohe Rate) je 100000 Frauen des Rektumkarzinoms (ICD-9: 154.0 und 154.1) im Saarland für die Jahre 1970, 1980, 1990, 2000 und 2007 ⁹	12
Abbildung 3 Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberate (Europastandard) je 100000 des Rektumkarzinoms (ICD-9: 154.0 und 154.1) im Saarland von 1970 bis 2007 ⁹	12
Abbildung 4 Altersstandardisierte Erkrankungsrate (Europastandard) je 100000 Einwohner des Rektumkarzinoms (ICD-9: 154.0 und 154.1; ICD-10: C19 und C20) im Jahr 2005 im nationalen Vergleich ^{3,4,7-9,11,13}	14
Abbildung 5 Altersstandardisierte Erkrankungsrate (Weltstandard) je 100000 Einwohner des Rektumkarzinoms (C19 und C20) 2003 im internationalen Vergleich; die Inzidenz in Israel berücksichtigt nur die jüdische Bevölkerung (Männer blau, Frauen rot) ^{1,2,5,6,9,12,14-16,18,17,19-21,24,27}	14
Abbildung 6 Relative Überlebensrate (in %) von Rektum- und Analkarzinomen (ICD-9: 154) im europäischen Vergleich aus den Jahren 1995 bis 1999 (Männer blau, Frauen rot) ²⁶	19
Abbildung 7 ANDERSEN-Plot: Beispiel einer zeitunabhängigen Variablen	44
Abbildung 8 ANDERSEN-Plot: Beispiel einer zeitabhängigen Variablen	44
Abbildung 9 KAPLAN-MEIER-Kurve aller untersuchten Fälle (N=197).....	48
Abbildung 8 Abstand des Tumors vom aboralen Resektionsrand (N=160).....	54
Abbildung 11 KAPLAN-MEIER-Kurve, unterteilt nach Resektionsrand größer 2 cm (N=92) oder kleiner 2 cm (N=68).....	55
Abbildung 12 KAPLAN-MEIER-Kurve von Patienten mit Low-Grade-Tumoren, unterteilt nach Patienten, bei denen ein Sicherheitsabstand von mindestens (N=49) bzw. weniger als 2 cm (N=39) eingehalten wurde	55
Abbildung 13 Streudiagramm zwischen der Anzahl der präparierten Lymphknoten und dem Überleben (N=180).....	56
Abbildung 14 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten, bei denen mindestens (N=65) bzw. weniger als zwölf Lymphknoten (N=115) reseziert wurden.....	56

Abbildung 13 Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten (N=169)	57
Abbildung 16 ROC-Analyse: Prognose des Fünfjahresüberlebens anhand des Verhältnisses von befallenen zu nicht-befallenen Lymphknoten	58
Abbildung 17 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten, bei denen das Verhältnis von befallenen zu präparierten Lymphknoten mindestens 0,2 (N=90) bzw. kleiner als 0,2 (N=107) war.....	58
Abbildung 16 Abstand des Tumors von der Anokutanlinie	59
Abbildung 19 KAPLAN-MEIER-Kurve, unterteilt nach Rektumdrittel: oberes Drittel (N=36), mittleres Drittel (N=85), unteres Drittel (N=76)	59
Abbildung 20 Streudiagramm zwischen dem Abstand des Tumors von der Anokutanlinie und der Überlebenszeit (N=184)	59
Abbildung 21 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N=99) bzw. ohne Blutauflagerung (N=76).....	60
Abbildung 22 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N=17) bzw. ohne Schmerzen (N=158).....	60
Abbildung 23 Streudiagramm zwischen Symptombdauer und Überlebenszeit	61
Abbildung 24 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Symptombdauer: bis einem Monat (N=14), zwischen einem und sechs Monaten (N=92), mehr als sechs Monate (N=44).....	61
Abbildung 23 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit präoperativem CEA-Wert über (N=40) bzw. unter 5 ng/ml (N=83).....	62
Abbildung 26 ROC-Analyse von CEA und Fünfjahresüberleben.....	63
Abbildung 27 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten, deren präoperativer CEA-Wert größer (N=54) bzw. kleiner als 3,65 µg/l (N=69) war.....	63
Abbildung 26 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach T-Kategorie: T1 (N=10), T2 (N=65), T3 (N=105) und T4 (N=16).....	63
Abbildung 29 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach N-Kategorie: N0 (N=97), N1 (N=38), N2 (N=41), N3 (N=8)	65
Abbildung 30 KAPLAN-MEIER-Kurve von Patienten, bei denen mindestens 12 Lymphknoten entfernt worden sind, unterteilt nach N-Kategorie: N0 (N=30), N1 (N=12), N2 (N=23).....	65
Abbildung 31 ROC-Analyse: Prognose des Fünfjahresüberlebens anhand der Anzahl der befallenen Lymphknoten	65

Abbildung 32 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N= 87) bzw. ohne Lymphknotenmetastasen (N=97).....	65
Abbildung 31 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N=35) bzw. ohne Fernmetastasen (N=148).....	66
Abbildung 34 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach UICC-Stadium: Stadium I (N=49), Stadium II (N=39), Stadium III (N=56), Stadium IV (N=34)	67
Abbildung 35 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach dem histologischen Typ: Adenokarzinom (N=161), muzinöses Adenokarzinom (N=24)	68
Abbildung 34 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N=29) bzw. ohne Lymphangiosis carcinomatosa (N=163)	68
Abbildung 35 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N=17) bzw. ohne Haemangiosis carcinomatosa (N=173).....	69
Abbildung 36 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Differenzierungsgrad: G1 (N=2), G2 (N=96), G2 bis 3 (N=39), G3 (N=58).....	70
Abbildung 39 Übersicht über die Lokalisation und Häufigkeit der aufgetretenen Rezidive....	71
Abbildung 40 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N=61) bzw. ohne Rezidiv (N=136).....	72
Abbildung 41 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten mit (N=29) bzw. ohne Leberrezidiv (N=168).....	72
Abbildung 42 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach unterteilt nach Patienten mit (N=15) bzw. ohne Lokalrezidiv (N=182).....	72
Abbildung 43 Geschlechts- und Altersverteilung (Frauen: N=69; Männer: N=128); links: absolute Häufigkeit der Altersgruppen; rechts: Darstellung als Boxplot nach Geschlechtern getrennt.....	73
Abbildung 44 Korrelation zwischen dem Alter des Patienten und der Überlebenszeit (nur unzensierte Beobachtungen wurden berücksichtigt; N=123)	74
Abbildung 45 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt nach Patienten, die zum Operationszeitpunkt mindestens (N=65) bzw. weniger als 70 Jahre alt (N=132) waren.....	74
Abbildung 46 KAPLAN-MEIER-Kurve unterteilt in Frauen (N=69) und Männer (N=128)	74
Abbildung 47 Verhältnis von in Homburg operierten zu im gesamten Saarland ⁹ an einem Rektumkarzinom erkrankten Patienten, untergliedert nach Altersgruppen.....	76

Abbildung 48 Ergebnisse der ersten COX-Regression; die Raute markiert die Hazard-Ratio, der waagerechte Strich gibt das 95%-Konfidenzintervall an; signifikante Werte wurden mit einem Stern gekennzeichnet; die Abszisse ist logarithmisch skaliert.....	78
Abbildung 49 COX-SNELL-Residuen der ersten COX-Regression; ein Graph der Funktion $f(x) = x$ wurde als Bezugsgerade in roter Farbe eingezeichnet	79
Abbildung 50 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die älter als 70 waren, mit der von Patienten, die jünger als 70 waren	80
Abbildung 51 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, deren CEA-Wert erhöht war, mit der von Patienten, deren CEA nicht erhöht war	80
Abbildung 52 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der T2-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der anderen Patienten.....	80
Abbildung 53 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der T3-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der anderen Patienten.....	80
Abbildung 54 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der T4-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der anderen Patienten.....	80
Abbildung 55 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der N1-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der anderen Patienten	80
Abbildung 56 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der N2-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der anderen Patienten	81
Abbildung 57 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der N3-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der anderen Patienten	81
Abbildung 58 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der M1-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der Patienten, denen die M0-Kategorie zugewiesen wurde	81
Abbildung 59 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, bei denen eine Haemangiosis carcinomatosa nachgewiesen wurde, mit der der anderen Patienten.....	81
Abbildung 60 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, bei denen eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen wurde, mit der der anderen Patienten.....	81

Abbildung 61 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, bei denen das Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten $<0,20$ war, mit der der anderen Patienten.....	81
Abbildung 62 Ergebnisse der zweiten Cox-Regression; die Raute markiert die Hazard-Ratio, der waagerechte Strich gibt das 95%-Konfidenzintervall an	83
Abbildung 63 COX-SNELL-Residuen der zweiten COX-Regression; ein Graph der Funktion $f(x) = x$ wurde als Bezugsgerade in roter Farbe eingezeichnet.....	83
Abbildung 64 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die älter als 70 waren, mit der von Patienten, die jünger als 70 waren	84
Abbildung 65 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, bei denen das Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten $<0,20$ war, mit der der anderen Patienten.....	84
Abbildung 66 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, die der M1-Kategorie zugeordnet wurden, mit der der Patienten, denen die M0-Kategorie zugewiesen wurde	84
Abbildung 67 ANDERSEN-Plot: Vergleich der geschätzten kumulativen Hazard-Rate der Patienten, bei denen eine Haemangiosis carcinomatosa nachgewiesen wurde, mit der der anderen Patienten.....	84
Abbildung 68 Logistische Regression: berechnetes und beobachtetes Fünfjahresüberlebensrisiko.....	91
Abbildung 69 Kaplan-Meier-Kurven unterteilt nach Score-Wert (N=114); das linke Diagramm endet nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit, das rechte zeigt alle Daten (71 Patienten hatten einen Score von 0, 29 Patienten erreichten einen Punkt und 14 Patienten erreichten 2 Punkte)	92
Abbildung 70 Darstellung der für den Score berechneten Hazard-Scores als Forest-Plot	93

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Inzidenz des Rektumkarzinoms (ICD-10: C19 und C20) je 100000, altersstandardisiert (Europastandardbevölkerung) ^{3,4,7-9,11,13}	13
Tabelle 2	Sterberate des Rektumkarzinoms in % (ICD-10: C19 und C20) je 100000, altersstandardisiert (Europastandardbevölkerung) ²³	13
Tabelle 3	Inzidenz des Rektumkarzinoms (ICD-10: C19 und C20) je 100000, altersstandardisiert (Weltstandardbevölkerung); es ist davon auszugehen, dass die Werte für Belgien bis 2003 zu niedrig sind; in Israel wurde ausschließlich die jüdische Bevölkerung berücksichtigt ^{1,2,5,6,9,12,14-16,18,17,19-21,24,27}	15
Tabelle 4	T-Kategorie des Rektumkarzinoms ¹³⁶	16
Tabelle 5	N-Kategorie des Rektumkarzinoms ¹⁵⁸	16
Tabelle 6	M-Kategorie des Rektumkarzinoms ¹³⁶	17
Tabelle 7	UICC-Stadien ^{136,158}	17
Tabelle 8	Dukes-Klassifikation ^{52,147}	18
Tabelle 9	Relative Überlebensrate im Saarland von 1990-1994, ICD-9: 154 (Rektosigmoidaler Übergang, Rektum und Analkanal) ²⁵	18
Tabelle 10	Relative Überlebensrate (in %) von Rektum- und Analkarzinomen (ICD-9: 154) im europäischen Vergleich aus den Jahren 1995 bis 1999 ²⁶	20
Tabelle 11	Distale Ausbreitung des Rektumkarzinoms ^{93,133,157,164}	21
Tabelle 12	Laterale Ausbreitung des Rektumkarzinoms ^{67,119,127,133} ; zitiert nach ZHAO et al. ¹⁶⁴	21
Tabelle 13	Überlebensrate und Lokalrezidivrate bei TME und nicht-TME ^{32,53,68,72,92,102,113,122}	23
Tabelle 14	5-Jahres-relative Überlebensrate nach Tumorstadium in den USA 1999 bis 2006 ²²	24
Tabelle 15	Lokalrezidivrate in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors ^{111,114,125}	25
Tabelle 16	Prognose der Rektumkarzinome in Abhängigkeit vom histologischen Typ ^{40,42,84,108,140,140,155}	26
Tabelle 17	Einfluss des Verhältnisses von befallenen zu resezierten Lymphknoten auf die Prognose ¹²³	27
Tabelle 18	Interpretation des <i>P</i> -Werts.....	47

Tabelle 19 Übersicht über die untersuchten Variablen, die beobachtete Fünfjahresüberlebensrate (5-JÜR), die mediane Überlebenszeit mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) und die Ergebnisse der Log-Rank Tests	50
Tabelle 20 Übersicht über durchgeführte ROC-Analysen	54
Tabelle 21 Ermittlung der optimalen Anzahl resezierter Lymphknoten.....	57
Tabelle 22 Symptome der Patienten und absolute Häufigkeiten; präzisierende Angaben zu den Symptomen wurden – soweit bekannt – in Klammern erwähnt; Mehrfachnennungen waren möglich	60
Tabelle 23 Übersicht über die lokale Ausbreitung der Tumoren (T-Kategorie).....	63
Tabelle 24 Übersicht über den Befall von Lymphknoten insgesamt und bei Untersuchung von mindestens zwölf Lymphknoten	64
Tabelle 25 absolute und relative Häufigkeit der UICC-Stadien.....	66
Tabelle 26 absolute und relative Häufigkeit der histologischen Typen.....	67
Tabelle 27 absolute und relative Häufigkeit der Differenzierungsgrade	69
Tabelle 28 Lokalisation und Häufigkeit der Rezidive	71
Tabelle 29 Vergleich aller im Saarland zwischen 1994 und 2001 an einem Rektumkarzinom erkrankten Patienten ⁹ und dem hier untersuchten Patientenkollektiv	75
Tabelle 30 Die im ersten Cox-Modell berechneten Koeffizienten	77
Tabelle 31 Ergebnisse der ersten Cox-Regression	78
Tabelle 32 Ergebnisse der zweiten Cox-Regression	82
Tabelle 33 Übersicht über die Ergebnisse der univariaten Analysen zur Vorauswahl für die Erstellung eines Scores.....	87
Tabelle 34 Übersicht über die Variablen, die als Einflussvariablen der logistischen Regression in Frage kamen	88
Tabelle 35 Ergebnisse der binären logistischen Regression	89
Tabelle 36 Vergleich von berechneter und beobachteter Wahrscheinlichkeit fünf Jahre zu überleben	90
Tabelle 37 Häufigkeit der Score-Werte.....	91
Tabelle 38 Mediane Überlebenszeiten und Fünfjahresüberlebensraten für die einzelnen Score-Werte	92
Tabelle 39 Cox-Regression: Auswirkung des Scores auf das Überleben.....	93

Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR.....	Fünfjahresüberlebensrate
95%-KI.....	95%-Konfidenzintervall
BWS	Brustwirbelsäule
CEA.....	carcinoembryonic antigen, karzinoembryonales Antigen
DCC	deleted in colorectal cancer
HR	Hazard-Ratio
ICD	International Classification of Diseases
IQA.....	Interquartilsabstand
LK	Lymphknoten
OR	odds ratio
ROC.....	receiver operating characteristic
TME.....	totale mesorektale Exzision
TNM.....	tumour-nodes-metastasis
UICC.....	Union internationale contre le cancer
VEGF-C.....	Vascular endothelial growth factor-C

Stichwortverzeichnis

A

Analfissur 102
Analherpes 102
ANDERSEN, PER KRAGH 43
ANDERSEN-Plot 43, 44, 80, 81, 82, 85, 86, 99, 103, 104,
105, 107, 111
Anokutanlinie 34, 35, 58, 59, 87, 100
Australien 14, 15

B

Baden-Württemberg 13
Bayern 13
Belgien 15, 19, 20
Bestrahlung, präoperativ 23
Blutabgang, peranal 101
Blutauflagerungen 50, 60, 89, 90, 91, 101, 102
Brandenburg 13
Bremen 13
BRESLOW, NORMAN 42
BRESLOW-Schätzer 41, 42, 43

C

Calcium 32
CEA 6, 7, 31, 33, 34, 35, 50, 54, 62, 63, 76, 77, 78, 79, 81,
87, 90, 91, 92, 93, 102, 103, 111, 112, 114
Chi-Quadrat-Test 46, 87, 88
COX, DAVID ROXBEE 37, 39
COX-SNELL-Residuen 40, 41, 79, 84, 85, 111, 112

D

Dänemark 19, 20
DCC 30
Deutschland 13, 18, 19, 20
Differenzierungsgrad 26, 52, 54, 69, 70, 88, 90, 91, 102,
109
Dummy-Variable 38

E

Einflussfaktoren
patientenassoziiert
Ergebnisse 73–76
therapieassoziierte
Diskussion 96–100
Einleitung 20–23
Ergebnisse 54–58
tumorassoziierte
Diskussion 100–110
Einleitung 24–32
Ergebnis 58–72
Umweltfaktoren 32
England 19, 20
Erkrankungsalter 73
Eurocare 18
Europa 19

F

Finnland 19, 20
Forest-Plot 78, 95
Frankreich 19, 20

H

Haemangiosis carcinomatosa 6, 27, 52, 62, 69, 70, 72,
76, 77, 78, 82, 83, 86, 89, 90, 91, 108, 109, 110, 112,
114
Hamburg 13
Hazard Modell 37
Hazard-Rate 37, 38, 39, 41, 42, 43, 81, 82, 86
Hazard-Ratio 38, 39, 78, 79, 83, 84, 94, 103, 105, 110,
126
Heterozygotität, Verlust der Heterozygotität von 18q 29
High-Grade-Tumoren 6, 70, 109, 114
histologischer Typ 106
Histologischer Typ
Adenokarzinom 25, 26, 51, 67, 106
Adenokarzinom in tubulovillösem Adenom 67

Adenokarzinom in villösem Adenom 67
adenosquamöses Karzinom 25
kleinzelliges Karzinom 25
kribriformes Karzinom 67
medulläres Karzinom 25, 26
muzinöses Adenokarzinom 25, 26, 51, 67, 68, 106
Neuroendokrines Karzinom 67
Papilläres Adenokarzinom 67
Plattenepithelkarzinom 25, 67
Siegelring-Karzinom 25, 26
undifferenziertes Karzinom 25
Villöses Adenokarzinom 67

I

Iran 25
Irland 19, 20
Island 19, 20
Israel 14, 15
Italien 19, 20

J

Jordanien 25

K

Kanada 25
Kanarische Inseln 15
Kaplan-Meier-Kurven 6, 36, 48, 55, 56, 58, 59, 60, 61,
63, 65, 66, 67, 68, 72, 74, 93, 94, 96, 97, 98, 100, 101,
103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110
Karzinoembryonales Antigen *Siehe* CEA
Klassifikation
DUKES 17, 18
TNM 16, 17, 24, 33, 66, 100
UICC 17, 66, 67
KLEIN, JOHN P. 37
KOLMOGOROV, ANDREY 46
Kolumbien 15
Krebsregister 11
Krebsregister Saarland 15, 34, 117
Kühlschmierstoffe 32

L

Libyen 15
Log-Rank 6, 36, 50, 51, 52, 53, 76, 94
Lokalrezidiv 22, 24, 52, 72, 109
Low-Grade-Tumoren 54, 55, 70, 96
Lymphabfluss 100
Lymphangiogenese 28
Lymphangiosis carcinomatosa 6, 28, 35, 52, 62, 68, 69,
70, 72, 76, 78, 82, 89, 90, 91, 107, 109, 110, 111
Lymphknoten
entfernte 55, 97
Metastasen *Siehe* Metastasen
Lymphozytäre Infiltrate 29

M

Magnesium 32
Malta 14, 15, 19, 20
Mesorektum 16, 22
Mesorektums 21
Metastasen
Fernmetastasen 6, 7, 16, 17, 18, 24, 27, 28, 33, 38,
62, 66, 69, 70, 72, 77, 78, 79, 83, 86, 91, 92, 93,
103, 105, 106, 108, 110, 112, 114
Lymphknoten 6, 7, 16, 18, 22, 24, 26–27, 26, 27, 29,
62, 65, 70, 72, 88, 98, 99, 103, 105, 107, 109, 110,
113, 114
Mikrosatelliteninstabilität 25, 31
M-Kategorie 6, 17, 35, 51, 60, 61, 66, 76, 89, 90, 91, 102,
105, 112
MOESCHBERGER, MELVIN L. 37

N

NELSON, WAYNE 41
NELSON-AALEN 41, 42, 79, 84
Niederlande 19, 20
Niedersachsen 13
N-Kategorie 6, 7, 16, 35, 51, 60, 61, 64, 65, 76, 79, 88,
90, 91, 100, 102, 104, 111, 113
Nordirland 19, 20
Nordrhein-Westfalen 13
Norwegen 19, 20, 101

O

Odds Ratio 46, 88
Österreich 19, 20

P

Partielle Likelihood-Funktion 39
perineuralen Invasion 28
Polen 15, 19, 20
Polymorphismen 31
Portugal 19, 20

Q

Qualität 6, 23, 98, 99, 112

R

receiver operating characteristic *Siehe* ROC-Analyse
Regression
 binäre logistische 45, 90
 Cox 6, 37, 41, 42, 43, 76, 78, 79, 83, 84, 85, 94, 103,
 105, 106, 108, 109, 110, 111, 113
Rektumdrittel 6, 24, 33, 34, 35, 50, 58, 59, 60, 87, 100
Resektion
 distale 20–21
 laterale 21–23
Resektionsrand 7, 21, 33, 35, 50, 54, 55, 89, 96, 97, 113
Rezidiv 7, 37, 70, 71, 72, 76, 109, 110, 114
 Knochen 71
 Leber 71, 72
 Lokal 71
 Lokalrezidive 20, 24, 25, 26, 31, 70
 Lunge 71
 Lymphknoten 71
 Peritoneum 71
 sonstige 71
Rheinland-Pfalz 13
Risiko-Score 86, 112
ROC-Analyse 44, 45, 49, 54, 58, 62, 63, 65, 87, 89

S

Saarland 6, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 32, 34, 74, 75, 76, 111,
115
Saudi Arabien 15
Schleswig-Holstein 13
Schmerzen 24, 50, 60, 89, 101, 102
Schottland 15, 19, 20
Schweden 19, 20
Schweiz 19, 20
Selektin-Bindungsprotein 103
Slowakei 14, 15
Slowenien 19, 20
SMAD 30
SMIRNOV, NIKOLAI 46
Spanien 19, 20
SPEARMAN, CHARLES 46
SPSS 47
Symptome 6, 7, 33, 34, 35, 50, 53, 59, 60, 61, 89, 101,
102, 114

T

Taiwan 14, 15, 25
T-Kategorie 6, 16, 35, 39, 51, 60, 61, 62, 63, 76, 87, 90,
91, 102, 104, 111
TME *Siehe* Resektion, laterale
TNM-Stadium 76, 88, 106
totale mesorektale Exzision *Siehe* Resektion, laterale
Tschechische Republik 19, 20
t-Test 46
Tumorknospung 28, 29
Tumorrezidiv *Siehe* Rezidiv
Tumorstadium 24, 30, 31, 66, 101, 106

U

UICC-Stadium 24, 26, 35, 51, 60, 61, 66, 67, 76, 88, 102,
106, 107
USA 15, 24

V

Valencia 15

VEGF 28

Verhältnis von befallenen zu resezierten Lymphknoten

7, 27, 35, 50, 54, 57, 77, 78, 82, 83, 86, 89, 90, 91, 98,
99, 112, 114

W

Wales 19, 20

Wasserhärte 32

Y

YODEN, WILLIAM JOHN 45