

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

**PROGNOSTISCHE WERTIGKEIT DER AKTUELLEN SIEBTEN TNM-KLASSIFIKATION
FÜR DAS KOLOREKTALE KARZINOM**

Ulrich Peter Nitsche

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. R. Rosenberg
2. Univ.-Prof. Dr. H. Friess

Die Dissertation wurde am 13.10.2011 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.02.2012 angenommen.

*“Die sind weise zu nennen,
die Dinge in die rechte Ordnung bringen”*

Thomas von Aquin,
Summa contra gentiles,
Buch 1, Kapitel 1⁵⁶

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	5
Einleitung.....	7
Das kolorektale Karzinom.....	7
Globale Bedeutung des kolorektalen Karzinoms.....	7
Vorsorge und Diagnose.....	9
Therapie	10
Tumornachsorge	12
Prognosemodelle in der Medizin	12
Ziele von Prognosemodellen	12
Heutiger Stand	13
Die TNM-Klassifikation	15
Geschichtlicher Hintergrund.....	15
Ziele der TNM-Klassifikation	15
Die aktuelle TNM-Klassifikation.....	16
Weitere Klassifikationssysteme des kolorektalen Karzinoms.....	23
Die Dukes-Klassifikation.....	23
Sonstige historische Klassifikationsmodelle	25
Moderne Klassifikationsmodelle	26
Zukünftige Entwicklung.....	27
Fragestellung	28
Patienten und Methoden	29
Patienten	29
Methodik	29

Statistische Auswertung	31
Ergebnisse.....	34
Patientenkollektiv	34
Operative Therapie	39
Nachsorge	41
Einteilung nach der sechsten und siebten TNM-/UICC-Klassifikation	41
Überleben	44
Vergleich von Kolon- und Rektumkarzinompatienten	48
Univariable Analyse	51
Multivariable Analyse	54
Statistischer Vergleich der drei Klassifikationssysteme	59
Analyse mittels Konkordanz-Index	59
Analyse von Sensitivität und Spezifität.....	60
Vergleich mittels Bayesschem Informationskriterium	61
Diskussion.....	63
Keine verbesserte Prognoseabschätzung durch die siebte TNM-Klassifikation	63
Stadiengerechte Therapie	65
Vor- und Nachteile der TNM-Klassifikation.....	66
Vergleich mit der aktuellen Literatur	68
Zusammenfassung	73
Literaturverzeichnis	75
Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.....	83
Tabellen	83
Abbildungen.....	85
Anhang: Veröffentlichungen	87
Dankvermerk	88

Verzeichnis der Abkürzungen

5-JÜR	Fünfstjahres-Überlebensrate
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APC	Adenomatöse Polyposis Coli
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIC	Bayessches Informationskriterium (Bayesian Information Criterion)
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CEA	Karzinoembryonales Antigen (Carcinoembryonic antigen)
CI	Konfidenz-Intervall (Confidence interval)
C-Index	Konkordanz-Index (Concordance index)
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
DCC	Deleted in Colon Cancer
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribo Nuclein Acid)
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	Fäkaler okkultter Bluttest
FOLFIRI	Folinsäure, Flouroruacil, Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure, Fluorouracil, Oxaliplatin
G	histologische Gradeinteilung der Tumordifferenzierung (Grading)
GITSG	Gastrointestinal Tumor Study Group
HFTT	Hochfrequenz-Thermotherapie
HNPPC	Hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer)
HR	Risiko-Quotient (Hazard Ratio)
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
JRSCCR	Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum
KRAS	Kirsten Ras (Rat sarcoma)

L	Lymphgefäßinvasion
LK	Lymphknoten
M	Metastase
MLH1	mutL homolog 1
MLH3	mutL homolog 3
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH2	mutS homolog 2
MSH6	mutS homolog 6
n	Anzahl (number)
N	Lymphknoten (Nodus)
p	p-Wert (Signifikanzwert, probability)
PET	Positronen-Emissionstomographie
PMS1	postmeiotic segregation increased 1
PMS2	postmeiotic segregation increased 2
R	Resektionsstatus
RCTx	Radiochemotherapie
RFA	Radiofrequenzablation
RTx	Radiotherapie
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
T	Tumor
TGFBR2	Transforming growth factor β receptor 2
TME	Totale mesorektale Exzision
TNM	Tumor, Lymphknoten (Nodus), Metastase
UICC	Union for International Cancer Control
V	Angioinvasion (vascular invasion)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

Einleitung

Das kolorektale Karzinom

Globale Bedeutung des kolorektalen Karzinoms

Mit einer Inzidenz von 47,9 und einer Mortalität von 17,6 Fällen pro 100 000 Einwohnern und Jahr stellt das kolorektale Karzinom die dritthäufigste Krebserkrankung in den westlichen Nationen dar.³³ Fünf Prozent der Bevölkerung entwickeln im Lauf ihres Lebens ein kolorektales Karzinom, und etwa 10% aller Krebstodesfälle gehen darauf zurück, womit es auch an dritter Stelle bei den Krebstodesursachen in Industrieländern liegt.^{1, 34} Häufiger sind nur an Platz eins Prostatakrebs (bei Männern) bzw. Brustkrebs (bei Frauen) sowie an Platz zwei Lungenkrebs. Weltweit gesehen ist das kolorektale Karzinom bei Frauen sogar die zweithäufigste Krebserkrankung.³³

Mit ca. 80% tritt die Mehrheit aller kolorektalen Karzinome sporadisch auf. Bekannte Risikofaktoren sind hohes Alter, männliches Geschlecht, kolorektale Vorläuferläsionen, Umweltfaktoren (Übergewicht, Bewegungsmangel, Diabetes mellitus) und bestimmte Konsumverhalten (Rauchen, ballaststoffarme Ernährung, gesteigerte Aufnahme von Alkohol, Fett und rotem Fleisch).^{9, 43} Allerdings weisen etwa 75% der Patienten mit sporadischem kolorektalem Karzinom außer ihrem Alter keine spezifischen Risikofaktoren auf.⁹ Die beiden chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn werden in der Literatur als mitverantwortlich an bis zu zwei Drittel aller kolorektalen Karzinome angegeben.^{9, 12,}
⁶³ Diese auf der Grundlage von chronischen Entzündungsreaktionen entstandenen

Tumore haben mit den übrigen sporadischen kolorektalen Karzinomen vergleichbare molekulare Eigenschaften. Chromosomale Instabilität (Aneuploidie durch allelische Unausgeglichenheit, chromosomale Amplifikation oder Translokation) ist in ca. 85% der Fälle zu finden. Die restlichen 15% weisen meist hochgradige Mikrosatelliteninstabilität auf, eine Verschiebung des chromosomalen Leserasters durch Mutationen einzelner Basen in repetitiven DNA-Sequenzen, den sogenannten Mikrosatelliten. Verursacht wird Mikrosatelliteninstabilität durch Mutationen in Kontrollgenen der DNA-Replikation wie MLH1, MSH2, MSH6).^{9, 32, 40}

Neben den sporadischen kolorektalen Karzinomen treten ca. 10-20% der Fälle bei familiärer Häufung auf.^{43, 66} Nur etwa sechs Prozent entstehen jedoch mit dem Hintergrund eines bekannten genetischen Syndroms. Die beiden bedeutendsten hereditären Syndrome sind das Lynch-Syndrom sowie die Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP). Das Lynch-Syndrom macht etwa 3% der familiären oder 0,3% aller kolorektalen Karzinome aus.⁹ Es wird auch bezeichnet als „Hereditary nonpolyposis colon cancer“ (HNPCC). Ihm liegen analog zu der oben erwähnten sporadischen Mikrosatelliteninstabilität autosomal dominant vererbte Mutationen in DNA-Reparaturgenen zugrunde (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, PMS1, TGFBR2, MLH3), welche ebenfalls zu Mikrosatelliteninstabilität führen.⁴³ Patienten mit Lynch-Syndrom weisen einen charakteristischen Phänotyp auf, der durch die Amsterdam-Kriterien und die später modifizierten Bethesda-Kriterien beschrieben wird.^{61, 62} Dazu gehört ein erhöhtes Auftreten rechtsseitiger Karzinome (80% proximal der linken Flexur) sowie weiterer Malignitäten, junges Erkrankungsalter (durchschnittlich 45 Jahre vs. 63 Jahre bei Nicht-Lynch-Karzinomen), schnelles Entstehen des Karzinoms aus Vorläuferläsionen (2,3 Jahre vs. 10 Jahre), schlechte Tumordifferenzierung - aber auch ein postoperatives besseres Langzeitüberleben als bei sporadischen Karzinomen der gleichen Stadien. Treffen diese Befunde ohne nachweisbare Mikrosatelliteninstabilität zu, so spricht man nicht vom Lynch-Syndrom, sondern vom

„Typ X familiären kolorektalen Karzinom“.^{9, 41} An zweiter Stelle der hereditären kolorektalen Karzinom-Syndrome hinter Lynch steht die FAP. Sie macht 1% der familiären oder 0,1% aller kolorektalen Karzinome aus.⁹ Dabei handelt es sich um eine ebenfalls autosomal-dominant vererbte Mutation im APC-Gen. Durch Dysregulation von Wachstumssignalwegen der Darmschleimhaut kommt es zu Hyperproliferation und Ausbildung tausender kolorektaler Polypen. Aufgrund des unvermeidbaren Entartungsrisikos ist bei diesen Patienten eine protektive (totale) Proktokolektomie im frühen Erwachsenenalter indiziert.²⁵

Es wurde in den letzten Jahren gezeigt, dass neben der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz insgesamt mindestens drei parallele molekulare Signalwege zur Ausbildung eines kolorektalen Karzinoms führen können.³⁹ Makroskopisch und mikroskopisch lassen sich von den klassischerweise über ein Adenom entwickelten Karzinomen die serratierten Adenokarzinome, die medullären Karzinome und die mikropapillären Karzinome abgrenzen, wobei die histologische Erscheinung zu einem gewissen Grad die molekulare Entstehungsgrundlage widerspiegelt.^{37, 38}

Vorsorge und Diagnose

Die anatomische Situation erlaubt in der Regel eine frühzeitige Diagnose durch Screeningmethoden, wie den fäkalen okkulten Bluttest (FOBT) oder die Koloskopie. Prinzipiell kann auch eine virtuelle Koloskopie mittels CT-Diagnostik durchgeführt werden. Generell wird die Vorsorgeuntersuchung ab dem 50. Lebensjahr alle zehn Jahre empfohlen, wobei die genauen Leitlinien regionale Unterschiede aufweisen.^{53, 54, 66} Die Akzeptanz der kolorektalen Vorsorgeuntersuchung in der Bevölkerung liegt deutlich niedriger als beispielsweise die der Brustkrebsvorsorge. So hat in den USA weniger als die Hälfte der über 50-jährigen Bevölkerung eine Koloskopie innerhalb

der letzten zehn Jahre oder einen FOBT innerhalb des letzten Jahres durchführen lassen.⁶ Durch diese Untersuchungen könnten schätzungsweise 60% der Darmkrebs-Todesfälle verhindert werden.⁶ In fast allen frühzeitig erkannten Fällen ist eine kurative Resektion mit vollständiger Heilung des Patienten möglich. Jedoch haben heutzutage etwa 40% der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnose tumorbefallene lokoregionäre Lymphknoten, und in über 20% hat der Primärtumor bereits Fernmetastasen gebildet, wodurch die kurativen Therapieoptionen und die Prognose stark eingeschränkt werden.¹ Als diagnostischer Standard zum Staging vor Therapieeinleitung gelten heute eine komplette Koloskopie sowie eine CT von Thorax, Abdomen und Becken zur Beurteilung möglicher Lymphknoten- und Fernmetastasen. Eine zusätzliche MRT wird beim Rektumkarzinom sowie bei vermuteten Lebermetastasen zur genauen Beurteilung der Resektabilität empfohlen. Die Positronen-Emissionstomographie (PET) ist nur in Ausnahmefällen zur Beurteilung extrahepatischer Metastasen oder zur Tumorrezidivdiagnostik indiziert.^{9, 53, 54, 66}

Therapie

Derzeit steht eine Vielzahl an Therapiemöglichkeiten für Patienten mit kolorektalem Karzinom zur Verfügung. Goldstandard und Voraussetzung zur Heilung ist die chirurgische Resektion und damit vollständige Entfernung des Tumors. Daneben existieren chemotherapeutische Regime (FOLFOX: Folinsäure, Fluorouracil, Oxaliplatin; FOLFIRI: Folinsäure, Fluorouracil, Irinotecan) und die Strahlentherapie. Darüber hinaus wurde das Spektrum möglicher Therapieansätze in den letzten Jahren deutlich erweitert und immer mehr in Richtung individuell angepasster Therapie entwickelt. Neue Ansätze beinhalten weiterentwickelte chemotherapeutische Substanzen bzw. deren Kombinationen, Antikörper (z.B. Bevacizumab, Cetuximab), radiotherapeutische Ansätze, wie die stereotaktische bzw. intensitätsmodulierte

Strahlentherapie des Rektumkarzinoms sowie die Hochfrequenz-Thermotherapie (HFTT) bzw. Radiofrequenzablation (RFA) und weitere interventionelle Verfahren (z.B. Pfortaderembolisation) bei Fernmetastasen. Unverändert bleibt eine onkologische radikale en-bloc-Resektion die Voraussetzung eines kurativen Therapieansatzes. Dabei wird ein oraler und aboraler Sicherheitsabstand von mindestens fünf Zentimetern empfohlen, beim Rektumkarzinom nach distal von mindestens einem halben bis zu einem Zentimeter.⁹ Die laparoskopische Resektion scheint bei vermindertem postoperativem Schmerz und kürzerer Krankenhausaufenthaltsdauer keine signifikanten Unterschiede in der onkologischen Qualität aufzuweisen, insbesondere bei linksseitigen Karzinomen.^{22, 30} Die Resektion von Oligometastasen in Leber und Lunge gehört mittlerweile zum therapeutischen Standard. Für Patienten mit Rektumkarzinom wird im Stadium II und III eine kombinierte neoadjuvante Vorbehandlung mittels Chemotherapie und Radiotherapie (45 bis 50,4 Gy in 28 Fraktionen „Langzeit“ oder 5x5 Gy „Kurzzeit“) empfohlen. Für das Kolonkarzinom existieren keine Empfehlungen zur neoadjuvanten Behandlung. Eine adjuvante Chemotherapie ist bei allen nodal positiven (Stadium III) Patienten indiziert. Ob sie auch für Risikopatienten im Stadium II (T4, schlechte Differenzierung, Ileus, weniger als 12 untersuchte Lymphknoten, Angioinvasion, nicht sicher zu beurteilende Resektionsränder) eine Überlebensverbesserung erzielt, ist fraglich.^{9, 53, 54} Daher sollten hier mögliche positive Effekte in Anbetracht potentieller Nebenwirkungen vor Indikationsstellung individuell abgewogen werden. Ob eine Operation des Primärtumors bei Stadium IV Patienten prognostischen Nutzen bringt, ist nicht hinreichend geklärt und Gegenstand einer aktuell begonnenen randomisierten Multi-Center-Studie.⁴⁴ In dieser Patientengruppe konnte über die letzten 20 Jahre hauptsächlich durch den Einsatz von chemotherapeutischer Kombinationstherapie sowie Antikörpern eine Verlängerung des mittleren Überlebens von anfangs unter einem Jahr auf über zwei Jahre erreicht werden.⁴⁴

Tumornachsorge

Aufgrund des minimalen Rezidivrisikos ist eine postoperative Nachsorge bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium I nicht erforderlich. Für die Stadien II und III wird eine regelmäßige Tumornachsorge empfohlen. Beim Kolonkarzinom beinhaltet sie eine klinische Untersuchung inklusive Routinelabor, CEA, Abdomensonographie und Röntgenaufnahme des Thorax nach jeweils $\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{2}$, 2, $2\frac{1}{2}$, 3, 4 und 5 Jahren sowie eine Koloskopie nach 1, 2, 3 und 5 Jahren. Für das Rektumkarzinom ist die genannte Diagnostik nach jeweils $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$, 1, $1\frac{1}{2}$, 2, $2\frac{1}{2}$, 3, 4 und 5 Jahren empfohlen sowie eine Rektoskopie nach $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$, 1, $1\frac{1}{2}$, 2, $2\frac{1}{2}$, 3, $3\frac{1}{2}$, 4 und 5 Jahren. Der Stellenwert der CT in der Nachsorge ist nicht belegt. Nach 5 Jahren tumorfreier Nachsorge ist in der Regel mit keinem Rezidiv mehr zu rechnen, und sie kann beendet werden.^{53, 54}

Prognosemodelle in der Medizin

Ziele von Prognosemodellen

Die dritte Säule der medizinischen Kunst ist klassischerweise neben der Diagnose und Therapie von Krankheiten die Prognoseabschätzung. Onkologen sind bemüht, Parameter zu identifizieren, welche die Prognose von Tumorpatienten beeinflussen. Derartige prognostischen Faktoren sollten so eindeutig und prägnant wie möglich sein, um die Entscheidungsfindung in der onkologischen Therapie zu erleichtern.⁷ Etablierte Prognosefaktoren mit unabhängigem Einfluss auf den

Krankheitsverlauf können tumor-, patienten- und umweltbezogen sein, ihre klinische Wertigkeit und Verlässlichkeit schwanken stark.^{10, 19, 59}

Die Einteilung der Patienten in Gruppen je nach individuellem Tumorausmaß (Staging) ist hilfreich bei der Therapieplanung sowie zur Prognoseabschätzung der einzelnen Patienten. Außerdem wird dadurch ein überinstitutioneller Vergleich der Daten und Ergebnisse möglich (Benchmarking). Ein ideales Klassifikationssystem sollte für alle Patienten nach initialem Staging anwendbar sein, praktikabel im täglichen klinischen Gebrauch sein und eine möglichst genaue individuelle Prognosevorhersage gewährleisten.

Heutiger Stand

Tumorentität und histologischer Typ können nach der „International Classification of Diseases for Oncology“ (ICD-O) bzw. der Klassifikation für Tumore der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingeteilt werden.⁶⁷ Eine weitere genaue Stratifizierung in Untergruppen mit ähnlichem biologischem Verhalten innerhalb einer Tumorentität ist heutzutage durch molekulare und genetische Marker möglich. Dieser wissenschaftliche Sektor erfährt derzeit großen Aufschwung. Ziel ist eine möglichst exakte individuell angepasste Vorhersage des Krankheitsverlaufs sowie des Ansprechens auf unterschiedliche mögliche Behandlungsschemen. Für die makroskopische und mikroskopische Tumorausbreitung im Kolorektum wurden über die letzten Jahrzehnte verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt, worauf im Folgenden noch genauer eingegangen wird.

Die Behandlung von Patienten mit kolorektalem Karzinom umfasst die radikale onkologische Tumorresektion sowie, je nach Tumorstadium und vorliegenden

etablierten Prognosefaktoren, eine Radio- bzw. Chemotherapie.⁹ Das Fünfjahres-Gesamtüberleben beträgt 65%, basierend auf den Daten der amerikanischen „Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)“-Datenbank des nationalen Krebsinstitutes (National Cancer Institute).¹ In Abhängigkeit vom Ausmaß der diagnostizierten Tumorerkrankung sowie je nach Vorhandensein negativer Prognosefaktoren ergibt sich eine enorme Variabilität der nach derzeitigem Wissen bestmöglichen individuellen Therapie und des wahrscheinlichen Krankheitsverlaufs. Gerade die Behandlung fortgeschrittener Tumorerkrankungen ist anspruchsvoll.^{1, 9} Verlässliche Prognosefaktoren sowie die Möglichkeit einer genauen Prognoseabschätzung könnten Behandlungsentscheidungen in der täglichen klinischen Praxis erleichtern und verbessern. Aus diesem Grund existiert ein hohes Interesse an klinisch präzisen Prognosefaktoren, um allen Patienten potentiell mit Komplikationen assoziierte Therapien zu ersparen oder aber je nach individuellem Risiko anzubieten. Das molekulare Grundverständnis des kolorektalen Karzinoms hat sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt, und es werden weiterhin regelmäßig neue Prognosefaktoren vorgestellt. Nichtsdestotrotz sind derzeit noch immer Tumor (Beurteilung der Tumordinfiltrationstiefe; pT), Nodus (Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, pN) und Metastase (Vorhandensein von Fernmetastasen, cM) die drei am meisten etablierten und anerkannten klinischen Faktoren.⁶⁴

Die TNM-Klassifikation

Geschichtlicher Hintergrund

Das TNM-Klassifikationssystem (Tumor, Lymphknoten [Nodus], Metastase) für maligne Tumore der Internationalen Gesellschaft gegen Krebs (UICC) ist das am weitesten verbreitete und etablierte Klassifikationssystem.^{56, 64} Es wurde ab 1943 erstmals von Pierre Denoix beschrieben und seit 1950 von der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) weitergeführt und fortentwickelt.^{56, 60} Seit 1959 wurde die Klassifikation einvernehmlich von dem „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) übernommen, wodurch sie sich zum international akzeptierten Standard entwickelte.¹³

Ziele der TNM-Klassifikation

Das TNM-Komitee der UICC hat vor über 50 Jahren die Zielsetzungen der TNM-Klassifikation festgelegt. Zum einen soll die klinische Therapieplanung erleichtert werden und eine objektive Beurteilung der Behandlung möglich sein. Außerdem soll der internationale Informationsaustausch durch die einheitliche Benennung ermöglicht werden mit dem weiteren Ziel, die Tumorforschung zu unterstützen. Schließlich soll eine gewisse Prognoseeinschätzung ermöglicht werden, wobei dieser Punkt allerdings anfänglich nicht das Hauptziel der TNM-Stadieneinteilung war.¹⁸

Wie bei allen Klassifikationsansätzen werden auch durch die TNM-Stadien Krebspatienten entsprechend der vorhergesagten Prognose in unterschiedliche Gruppen eingeteilt, wobei Patienten mit limitierter Tumorausdehnung ein besseres

Überleben erzielen als solche mit metastasierten Tumoren. In den letzten Jahren wurde das TNM-Klassifikationssystem stetig weiterentwickelt. Zuletzt wurde 2009 die derzeit aktuelle siebte TNM-Edition veröffentlicht, welche die vorhergehende sechste Version von 2002 abgelöst hat (Tabelle 1).⁵⁶ Veränderungen in der Klassifikation des kolorektalen Karzinoms beruhen in den letzten Jahren hauptsächlich auf Analysen der amerikanischen SEER-Daten.^{23, 24}

Aufgrund neuer, teilweise widersprüchlicher Ergebnisse und der Erkenntnis, dass Änderungen der Klassifikation in früheren Editionen teilweise zu schnell und unachtsam übernommen wurden, kam es 2003 zur Gründung des „TNM Process Committee“.²¹ Diese Kollaboration zwischen UICC und AJCC führte neue Strategien zur Weiterentwicklung und Überwachung der TNM-Klassifikation ein. Dabei wird nun mehr Wert darauf gelegt, neue relevante Erkenntnisse ohne unnötige Verzögerung zu implementieren. So soll vermieden werden, dass sich die TNM-Klassifikation – die „Sprache des Krebs“²¹ – zu weit aus dem klinischen Alltag entfernt. Andererseits soll aber auch die Einführung strukturierter Antragsformulare zum Einreichen von Veränderungsvorschlägen sowie eine routinemäßige jährliche Literaturrecherche durch das „TNM Process Subcommittee“ zu einer gleichbleibend hohen Qualität der Klassifikation führen und gleichzeitig eine schnelle Anpassung an die neuesten Erkenntnisse gewährleisten, wann immer es nötig ist.¹⁸

Die aktuelle TNM-Klassifikation

Heute ist die Tumoreinteilung nach dem TNM-System für alle soliden Tumore etabliert und stellt das weltweit am weitesten verbreitete Schema für maligne Erkrankungen dar. In Abhängigkeit von den möglichen T-, N- und M-Stufen wird die gesamte Ausdehnung des Tumors letztendlich durch die Stadien I (bzw. 0) bis IV

beschrieben, wobei eine Einteilung in teils fein aufgegliederte Unterstadien möglich ist. Dabei behält das einmal diagnostizierte Stadium eines Patienten seine Gültigkeit bei, auch dann, wenn sich die Situation zwischenzeitlich oder unter Therapie ändert. Tabelle 1 zeigt schematisch die zeitliche Entwicklung der TNM- sowie daraus resultierenden Stadieneinteilungen von der ersten Version aus dem Jahr 1968 bis schließlich zur derzeit aktuellen siebten Version von 2009.

1. Edition (1968; Livre de Poche)	2. Edition (1974)	3. Edition (1979)	4. Edition (1987)	5. Edition (1997)	6. Edition (2003)	7. Edition (2009)
P1 Mukosa P2 Submukosa P3 Muskularis / Subserosa P4 Serosa	1. Edition widerrufen; Folgeversion in Vorbereitung	Tis Ca in situ T1 Mukosa / Submukosa T2 Muskularis / Serosa T3a Nachbarstr. (ohne Fistel) T3b Nachbarstr. (mit Fistel) T4 über Nachbarstrukturen	Tis Ca in situ T1 Submukosa T2 Muskularis propria T3 Subserosa / perikol. bzw. perirekt. Gewebe T4 Viszerales Peritoneum andere Strukturen	Tis Ca in situ T1 Submukosa T2 Muskularis propria T3 Subserosa / perikol. bzw. perirekt. Gewebe T4 Viszerales Peritoneum andere Strukturen	Tis Ca in situ T1 Submukosa T2 Muskularis propria T3 Subserosa / perikol. bzw. perirekt. Gewebe T4 Viszerales Peritoneum andere Strukturen	Tis Ca in situ T1 Submukosa T2 Muskularis propria T3 Subserosa / perikol. bzw. perirekt. Gewebe T4a Viszerales Peritoneum T4b andere Strukturen
NX- 0 NX+ ≥1		N0 0 (lokal) N1 ≥1 (lokal) N4 ≥1 (fern)	N0 0 N1 1-3 N2 ≥4 N3 entlang beschr. Gefäß	N0 0 N1 1-3 N2 ≥4	N0 0 N1 1-3 N2 ≥4	N0 0 N1 1-3 N2 ≥4 N1a 1 N1b 2-3 N1c Satellitenläsionen N2a 4-6 N2b ≥7
M0 keine Fernmetastasen M1 Fernmetastasen		M0 keine Fernmetastasen M1 Fernmetastasen	M0 keine Fernmetastasen M1 Fernmetastasen	M0 keine Fernmetastasen M1 Fernmetastasen	M0 keine Fernmetastasen M1 Fernmetastasen	M0 keine Fernmetastasen M1a ein Organ M1b ≥2 Organe / Peritoneum

		0 Tis	0 Tis	0 Tis	0 Tis	
Keine Stadieneinteilung für das kolorektale Karzinom	Keine Stadieneinteilung für das kolorektale Karzinom	IA T1 N0	I T1-2 N0	I T1-2 N0	I T1-2 N0	
		IB T2 N0				
		II T3-4 N0	II T3-4 N0	II T3-4 N0	IIA T3 N0 IIB T4 N0	
		III N1	III N+	III N+	IIIA T1-2 N1 T3-4 N1	IIIA T1-2 N1 T1 N2a T3-4a N1
					IIIB T2-3 N2a T1-2 N2b T4b N1	IIIB T2-3 N2a T1-2 N2b T4b N1
		IV N4 M1	IV M1	IV M1	IV M1	IV M1 IVA M1a IVB M1b

Tabelle 1: Die Entwicklung der TNM-Stadien des kolorektalen Karzinoms von der ersten bis zur aktuellen siebten Edition^{5, 28, 56-58, 60, 68}

Mit der siebten Version der TNM-Klassifikation hat die Komplexität der Untergruppeneinteilung deutlich zugenommen. Dadurch ist ein täglicher Gebrauch in der klinischen Praxis schwieriger geworden. Im Einzelnen wurden T4-Tumore aufgeteilt in T4a und T4b, N1 in N1a, b und c, N2 in N2a, b und c, sowie M1 in M1a und M1b.⁵⁶ Durch diese verfeinerte Klassifikation ergab sich ebenfalls eine deutlich veränderte Einteilung der UICC-Stadien. T4bN0M0-Tumore wurden vom Stadium IIB in IIC hochgestuft, T4bN1M0 wurden entsprechend hochgestuft von IIIB in IIIC, wohingegen T1N2aM0 wegen ihrer vermeintlich besseren Prognose von IIIC nach IIIA herabgestuft wurden. Außerdem wurden Tumore der Gruppen T1N2bM0, T2N2M0 und T3N2aM0 von IIIC nach IIIB herabgestuft. Schließlich erfolgte die Aufteilung der Stadium IV-Patienten (M1) in IVA (M1a) und IVB (M1b) (siehe Tabelle 1, Tabelle 8).

Die Zusammensetzung der einzelnen Stadien in der aktuellen siebten Version kann auf verschiedene Weise schematisch veranschaulicht werden. In Abbildung 1 ist dargestellt, welche möglichen Schnittmengen sich ergeben wenn man die insgesamt fünf möglichen T-Gruppen (T1, T2, T3, T4a, T4b), die vier relevanten N-Gruppen (N0, N1a-c, N2a, N2b) und die drei möglichen M-Gruppen (M0, M1a, M1b) berücksichtigt. Abbildung 2 zeigt, wie sich die T- und N-Kategorien auf die einzelnen UICC-Stadien verteilen. Dabei ist Stadium IV nicht aufgeführt, welches sich je nach M1a bzw. M1b in IVA und IVB unterteilt.

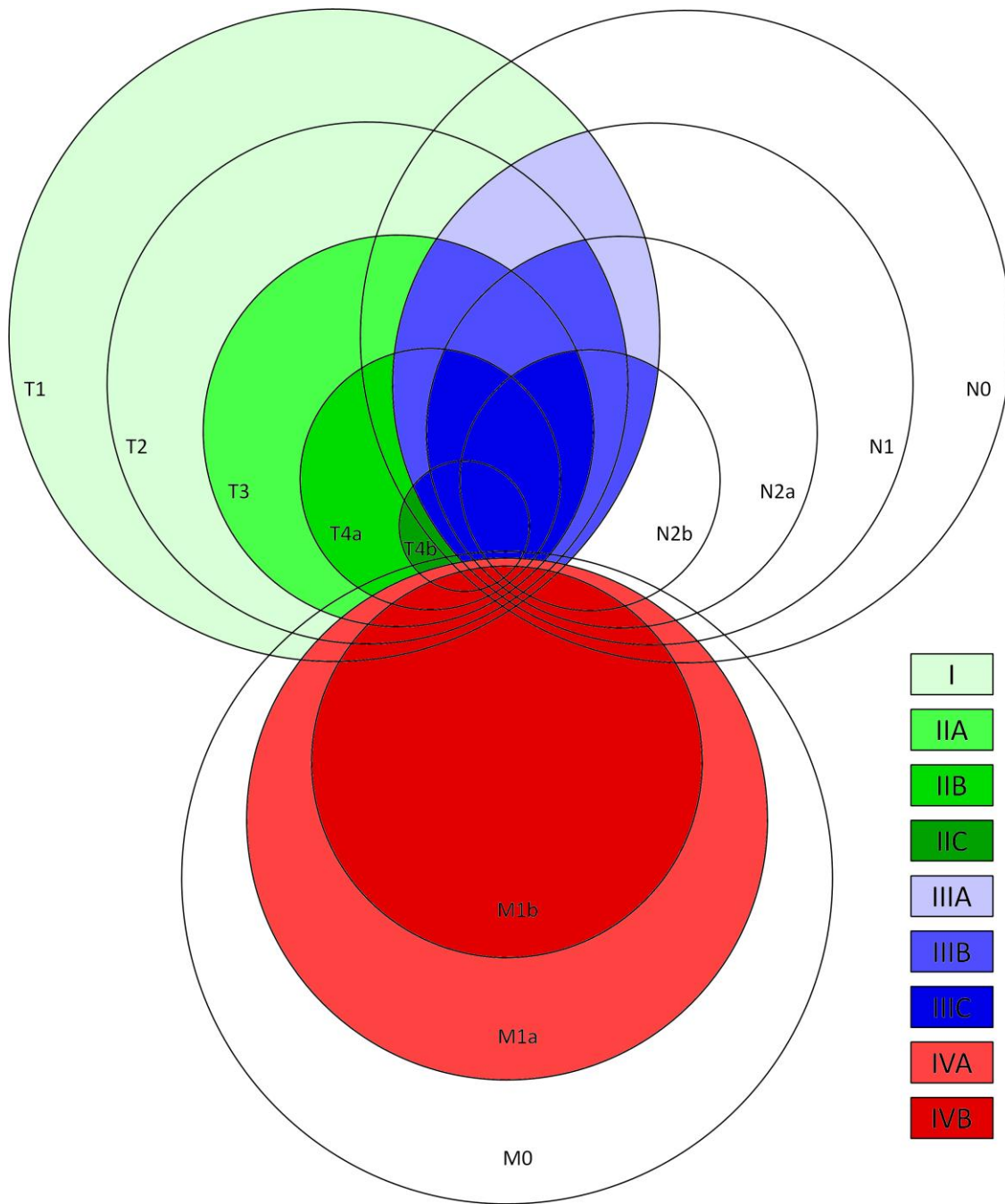


Abbildung 1: Mögliche Schnittmengen unter Berücksichtigung der T-, N- und M-Gruppen sowie farblich gekennzeichnet die zugehörige Stadieneinteilung (nach²⁷)

	N0	N1	N2a	N2b
T1	I	IIIA		IIIB
T2				
T3	IIA	IIIB		IIIC
T4a	IIB			
T4b	IIC			

Abbildung 2: Tabellarische Zuordnung der UICC-Stadien I bis III nach T- und N-Befund⁴⁵

Neben der obligatorischen TNM-Einteilung kann eine weitere Spezifikation durch zusätzliche voran- oder nachgestellte Buchstaben erfolgen. Die optionalen Klassifikationszusätze sind in Tabelle 2 aufgelistet. Dabei hat die pTNM-Einteilung den höchsten Stellenwert. Das präoperative klinische Staging (cTNM) und das definitive pathologische Staging (pTNM) fallen in bis zu drei Viertel der Fälle unterschiedlich aus.²⁶

vorangestellte Abk.		Kategorien	nachgestellte Abk.		
r	Rezidiv	TX	nicht beurteilbar	m	multiple Tumore (folgt T)
u	sonographisch	T0	kein Primärtumor	cy	zytologisch
(c)	klinisch	Tis	Karzinom in situ	sn	Sentinel Lymphknoten (folgt N)
p	pathologisch	T1-T4	Abstufung Primärtumor	i+/-	isolierte Tumorzellen (folgt N)
a	bei Autopsie	NX	nicht beurteilbar	mol+/-	molekulargenetisch (folgt N)
y	neoadjuvante	N0	keine Lymphknotenmet.	C1	gesichert durch Standarddiagnostik
	Therapie	N1-N3	Abstufung Lymphknotenmet.	C2	gesichert durch spezielle Diagnostik
		M0	keine Fernmetastasen	C3	chirurgisch gesichert
		M1	Fernmetastasen	C4	pathologisch gesichert
		LX	nicht beurteilbar	C5	gesichert durch Autopsie
		L0	keine Lymphgefäßinvasion	PUL, OSS, HEP, BRA, LYM, MAR, PLE, PER, ADR, SKI, OTH:	Metastasenlokalisierung nach Organen (folgt M)
		L1	Lymphgefäßinvasion		
		VX	nicht beurteilbar		
		V0	keine Angioinvasion		
		V1	Angioinvasion mikroskopisch		
		V2	Angioinvasion makroskopisch		
		PnX	nicht beurteilbar		
		Pn0	keine Perineuralinvasion		
		Pn1	Perineuralinvasion		
		RX	nicht beurteilbar		
		R0	kein Tumorrest		
		R1	Tumorrest mikroskopisch		
		R2	Tumorrest makroskopisch		
		GX	nicht beurteilbar		
		G1	gut differenziert		
		G2	mäßig differenziert		
		G3	schlecht differenziert		
		G4	undifferenziert		

Tabelle 2: Mögliche Spezifikationen der UICC-Klassifikation

Weitere Klassifikationssysteme des kolorektalen Karzinoms

Die Dukes-Klassifikation

Neben der TNM-Klassifikation und vor deren Verbreitung im klinischen Alltag wurden andere Einteilungsmöglichkeiten vorgeschlagen.^{3, 69} Nach einer vorausgegangenen initialen Version publizierte der britische Pathologe Cuthbert Dukes im Jahr 1932 als Meilenstein die teilweise immer noch angewandte Einteilung des Rektumkarzinoms¹¹, deren Gültigkeit für Krebslokalisationen in allen Hohlorganen des Verdauungstraktes vorgeschlagen wurde. Tabelle 3 listet die damaligen Stadien auf sowie Vorschläge zur Weiterentwicklung, die im Lauf der nächsten Jahre aufkamen. Neben den klassischen Faktoren des lokalen Tumorwachstums und der Lymphknotenbeteiligung erwähnte Dukes schon zu seiner Zeit Angioinvasion und histologische Differenzierung (Grading) als möglicherweise prognostische Parameter, schloss sie aber schließlich nicht in sein System der Stadieneinteilung ein. Ein „A-Fall“ bezeichnet einen Patienten mit lokalem Tumorwachstum, wobei der Tumor auf die Darmwand beschränkt ist. Sobald der Tumor umgebendes Gewebe direkt infiltriert, handelt es sich um einen „B-Fall“. Patienten mit lokoregionären Lymphknotenmetastasen gelten als „C-Fälle“.¹¹ Die Erweiterung um das Stadium „D“ für Patienten mit Fernmetastasen stammt von Turnbull aus dem Jahr 1967 und hat sich bis heute gehalten.³¹

	Dukes 1929	Dukes 1932	Dukes 1935	Simpson & Mayo 1939	Kirklin 1949
Primär- tumor	A Submukosa B ₁ zirkuläre Musk. B ₂ longitudinale M.	A lokal begrenzt B extraintestinal	A lokal begrenzt B extraintestinal	A Submukosa B Musk. propria	A Mukosa B ₁ Muskularis propria B ₂ durch Musk. prop.
Lymph- knoten	C ₁ extraintestinal C ₂ Tumornachweis	C Tumornachweis	C ₁ regional C ₂ an Gefäßligatur	C Serosa/perirektal	C Tumornachweis
Fernmet.					

	Astler & Coller 1954	Dukes 1958	Turnbull 1967	GITSG 1975
Primär- tumor	A Mukosa B ₁ Muskularis propria B ₂ durch Muskularis prop.	Einteilung nach - Zellnekrose - lok. Tumorausbr. - Veneninfiltr. - Lymphknotenbet.	A Mukosa B ₁ Muskularis propria B ₂ durch Musk. prop.	A lokal begrenzt B ₁ Muskularis propria B ₂ durch Musk. prop.
Lymph- knoten	C ₁ positiv, Primärtumor ≤B ₁ C ₂ positiv, Primärtumor ≥B ₂		C ₁ positiv, Primärtumor ≤B ₁ C ₂ positiv, Primärtumor ≥B ₂	C ₁ 1-4 Lymphknoten C ₂ >4 Lymphknoten
Fernmet.			D Fernmetastasen	D Fernmetastasen

Tabelle 3: Die klassische Dukes-Klassifikation von 1932 sowie deren Weiterentwicklungsvorschläge^{3, 11, 14, 31, 70}

Im Gegensatz zu dem TNM-System waren die Dukes-Klassifikation sowie deren Weiterentwicklungen gedacht, um das postoperative Tumorstadium zu bestimmen. Jedoch hat eine verlässliche prätherapeutische Stadieneinteilung einen hohen Stellenwert für die Therapieplanung und ist daher in der Patientenversorgung vorzuziehen.²¹

Sonstige historische Klassifikationsmodelle

Erstmals beschrieb der englische Chirurg Lockhart-Mummery im Jahr 1926 eine prognostische Einteilung von Rektumkarzinom-Patienten im *British Journal of Surgery*, auf der auch die spätere Dukes-Klassifikation teilweise aufbaut.^{42, 47, 70} Bereits hier zeigte sich ein stadienabhängiges Überleben für die prospektiv nach vermuteter Tumorausdehnung eingeteilten Patienten (A: Tumor ohne Invasion von Muskularis und Lymphknoten, B: Muskularis- und mäßige Lymphknotenbeteiligung bei noch verschieblichem Tumor, C: großer fixierter Primärtumor oder ausgedehnte Lymphknotenbeteiligung).⁴²

Parallel und ergänzend zur Dukes-Klassifikation nahm Broders 1935 eine histologische Einteilung des Rektumkarzinoms vor.^{8, 55} Die Grade I, II, III und IV nach Broders umfassen Karzinome, bei denen jeweils 100-50%, 75-50%, 50-25% und 25-0% der Zellen eine eindeutige histologische Differenzierung aufweisen, analog zur heute gebräuchlichen Angabe der Tumordifferenzierung (Grading). Diese histologische Einteilung erlaubte bereits eine prognostische Vorhersage, und es zeigte sich, dass die Genauigkeit durch die Kombination der Klassifikationen nach Broders und Dukes erhöht war.^{8, 55}

In einer bedeutenden Arbeit von 1947 fanden Gilchrist und David eine ungünstige Prognose für lymphknotenpositive Patienten mit linksseitiger und rektaler Tumorlokalisation im Vergleich zu solchen mit rechtsseitig gelegenem kolorektalem Karzinom.¹⁷ Allerdings wird darüberhinaus kein spezifisches Klassifikationssystem vorgeschlagen.

Eine in Japan gebräuchliche Einteilung der "Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum" (JRSCCR) von 1983 beschreibt mit detaillierten Buchstabenkürzeln die Ausdehnung des Primärtumors (m/sm/pm/ss/s/si bzw. m/sm/pm/a₁/a₂/a_i), das Vorhandensein von Serosabeteiligung (S₀-S₃), Peritonealkarzinose (P₀-P₃), Leber-, Fern- und Lymphknotenmetastasen (H₀-H₃, M[-/+], N_{1/2/3/4}[-/+]), eine makroskopische Oberflächenbeurteilung des Tumors (Typ 0/1/2/3/4/5) und beinhaltet diverse weitere Abkürzungen zur Klassifizierung von Primärtumorausdehnung, Gefäßinvasion, Absetzungsändern etc.^{35, 36, 47}

Moderne Klassifikationsmodelle

Alle oben genannten Prognosemodelle basieren trotz gewisser Unterschiede prinzipiell auf den gleichen Parametern, nämlich der histopathologischen Tumorausbreitung. In letzter Zeit wurden vermehrt andere Modelle vorgeschlagen, die zusätzliche Faktoren mit teilweise unterschiedlicher Gewichtung miteinbeziehen.

So publizierten Weiser et al. ein multivariablen Modell zur Vorhersage des individuellen Rezidivrisikos von Kolonkarzinom-Patienten der Stadien I bis III und veranschaulichten die Ergebnisse in Form eines alltagstauglichen Nomogramms.⁶⁵ Das Modell enthält die Parameter Patientenalter, Tumorlokalisation, präoperatives CEA, T-Kategorie, Anzahl positiver sowie negativer Lymphknoten,

Lymphgefäßinvasion, perineurale Invasion sowie den Einsatz von adjuvanter Chemotherapie.

Weitere Arbeiten beschäftigten sich teilweise ausführlich mit molekularen Prognosefaktoren, wie genomischer Instabilität, Genmutationen oder Genexpressionsprofilen.^{10, 51, 52, 59, 64} Allerdings gibt es derzeit noch keinen Konsens, welchen dieser vielen Faktoren eine entscheidende Rolle zukommt. Da nur die prognostische Aussagekraft der TNM-Kriterien hinreichend belegt ist, gelten alle weiteren Spezifikationen derzeit bislang als optionale Zusätze.⁶⁴

Zukünftige Entwicklung

Um eine einheitliche und vergleichbare Kommunikation zu gewährleisten, ist es nötig, sich auf eine Klassifikation festzulegen. Die Stadieneinteilung nach dem TNM-Schema erfüllt die nötigen Kriterien. Die Dukes-Einteilung sollte nicht mehr verwendet werden. Außer kleiner Änderungen in der Zusammensetzung der Unterstadien blieb die TNM-Einteilung über lange Zeit konstant. Möglicherweise treten in Zukunft nachhaltige Veränderungen auf, wenn das schnell wachsende Feld der molekularen Prognosemarker Berücksichtigung bei der Klassifikation findet.

Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, die prognostische Güte der neuen siebten Version der TNM-Klassifikation für das kolorektale Karzinom zu untersuchen. Dafür wurden klinische Daten und Nachsorgedaten eines großen Patientenkollektivs statistisch ausgewertet.

Die genauen Fragestellungen lauten:

1. Wie viele Patienten werden von der 6. zur 7. TNM-Klassifikation in ein anderes Tumorstadium umklassifiziert?
2. Besitzen diese in ein anderes Tumorstadium verschobenen Patienten wirklich eine bessere bzw. schlechtere Prognose?
3. Besitzt die 7. TNM-Klassifikation eine höhere prognostische Gesamtgüte als die 6. TNM-Klassifikation?
4. Ergibt eine Kombination von TNM-Klassifikation mit weiteren klinischen und histopathologischen Faktoren ein besseres Modell zur Prognoseabschätzung als die alleinige TNM-Klassifikation?

Patienten und Methoden

Patienten

An der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, wurde zwischen August 1990 und Mai 2006 bei 2 364 Patienten aufgrund eines neu diagnostizierten kolorektalen Karzinoms eine primäre Tumorresektion durchgeführt. Zehn Patienten mit Appendixkarzinom und 13 Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor des Kolorektums wurden ausgeschlossen, da es sich hierbei um eigene Entitäten mit gesonderter Stadieneinteilung und Vergleichbarkeit handelt. Weitere zehn Patienten mussten aufgrund fehlender Nachsorgedaten ausgeschlossen werden. Schließlich wurden noch 102 Patienten ausgeschlossen, für die eine retrospektive Einteilung nach der siebten TNM-Klassifikation aufgrund der dokumentierten Daten nicht eindeutig möglich war. Somit blieben 2 229 Patienten für die statistische Auswertung.

Methodik

Von allen Patienten wurden klinische und histopathologische Daten prospektiv in einer eigens dafür angelegten Datenbank gesammelt. Die Auswertung von Arztbriefen im klinikinternen System und telefonische und/oder schriftliche Kontaktaufnahme mit Patienten bzw. deren behandelnden Ärzten lieferte die Überlebens- und Rezidivdaten. Dokumentierte und ausgewertete Parameter sind in Tabelle 4 wiedergegeben. Der letzte Nachsorgetermin war der 30. November 2009, die mediane Nachsorgezeit betrug 86 Monate.

Bestandteil der vorliegenden Arbeit war es, alle Patienten mit T4-Karzinom (n=394) sowie Fernmetastasen (M1, n=488) entsprechend der aktuellen 7. TNM-Klassifikation in T4a/b bzw. M1a/b einzuteilen. Die für diese Subklassifizierung nötigen elektronisch bzw. in Papierform archivierten pathologischen Befunde wurden reevaluiert. Bei Unklarheit über den Metastasierungsstatus wurden zusätzlich weitere Akten sowie die gespeicherte Bildgebung, Befunde oder histologischen Schnitte ausgewertet. Die Reklassifikation der T4-Tumore erfolgte zusammen mit zwei Pathologen des Instituts für Pathologie. Die Einteilung der M1-Patienten in M1a/b erfolgte zusammen mit einem erfahrenen Viszeralchirurgen. Von Patienten mit kurzem Nachsorgezeitraum (unter 80 Monaten) wurden die aktuellen Daten, soweit möglich, ergänzt anhand vorhandener Akten und Arztbriefe sowie durch Kontaktaufnahme mit Hausärzten und Patienten. Die Klassifikation N1c (Satellitenläsionen) fand keine Berücksichtigung, da eine nachträgliche Einteilung von Satellitenläsionen nicht zuverlässig möglich war. Für alle Patienten wurde das genaue Tumorstadium nach sechster sowie nach siebter TNM-Klassifikation bestimmt. Außerdem wurde ein drittes statistisches Modell („München-Modell“) untersucht. In dieses Prognosemodell gingen klinische und histopathologische Faktoren ein, die in der multivariablen Analyse als signifikante unabhängige Prognosefaktoren identifiziert wurden. Verglichen wurde zum einen die prognostische Güte der beiden TNM-Klassifikationen gegeneinander sowie zum anderen die des „München-Modells“ gegen die TNM-Klassifikationen.

Stammdaten	Geschlecht Alter
präoperativ	CEA (nicht vollständig vorhanden) Ileus Tumorperforation
Behandlung	Neoadjuvante Vorbehandlung Operationsdatum Art und Abfolge operativer sowie onkologischer Behandlungen Tumorlokalisation Tumorgröße Histologischer Tumortyp (WHO) Anzahl untersuchter und befallener Lymphknoten Lymphknotenquotient Postoperative Komplikationen
Nachsorge	Empfohlene adjuvante / additive Therapie Nachsorgemodalität, -schema Nachsorgeverlauf (Todesstatus, -ursache, Rezidiv)

Tabelle 4: Dokumentierte Patientenparameter

Statistische Auswertung

Alle Patientendaten wurden in einer Microsoft® Excel 2007 Datenbank dokumentiert (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA). Ausgewertet wurden alle relevanten Parameter mittels PASW Statistics® Version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Der primäre Endpunkt zum Vergleich der sechsten TNM-Version, der siebten TNM-Version und des „München Modells“ war das Tumor-spezifische Überleben („cause specific survival“), in welches nur tumorabhängige Todesfälle als Ereignisse eingehen. Im Zuge deskriptiver Anlaysen wurden für kategoriale Daten die Anzahl (bzw. die relative Häufigkeit in Prozent) vorliegender Merkmalskategorien berichtet. Bei quantitativen Merkmalen wurden der Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. der Median mit Minimum und Maximum als deskriptive Maßzahlen angegeben. Mit dem

Chi²-Test wurde die Verteilung nominal oder ordinal skalierte Variablen zwischen verschiedenen Patientengruppen verglichen. Kardinal skalierte Variablen wurden mithilfe des Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung geprüft. Je nach Ergebnis wurde der t Test (bei Normalverteilung) oder der Mann-Whitney U Test (bei nicht Normalverteilung) durchgeführt, um unabhängige Patientengruppen explorativ zu vergleichen. Die zeitabhängigen Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und dargestellt. Für den Vergleich der Überlebenskurven zwischen unabhängigen Patientengruppen, wurde der Log-Rang-Test verwendet. Um den simultanen Einfluss verschiedener Faktoren auf das Überleben in einer multivariablen Analyse zu untersuchen, kam das Cox proportional hazard Modell zur Anwendung. Im Zuge dieser Analysen wurden Hazard Ratios (HRs) mit 95% Konfidenzintervallen als Effektgrößen bestimmt. Die prognostische Gesamtgüte der einzelnen Prognosemodelle wurde durch den Konkordanz-Index (C-Index) quantifiziert. Änderungen von Sensitivität und Spezifität beim Vergleich von jeweils zwei Modellen wurden durch den Wilcoxon-Rangsummen-Test evaluiert. Unterschiede in der prognostischen Güte beim Gesamtvergleich von jeweils zwei Klassifikationssystemen untereinander wurden durch das Bayessche Informationskriterium (BIC) mittels Bootstrapping bestimmt. Alle statistischen Tests wurden zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% vorgenommen. Eine Korrektur von p-Werten für multiples Testen wurde nicht vorgenommen. Um eine Anwendung des „München Modells“ zu ermöglichen und um dieses besser klinisch zugänglich zu machen, wurde basierend auf dem finalen Regressionsmodell ein Nomogramm erstellt („nomogram“-Funktion von Frank E Harrell Jr (2008). Design: Design Package. R package version 2.1-2. <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/s/Design>, <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/rms>). In einem Nomogram wird der anhand eines Regressionsmodells geschätzte Risikobeitrag einer jeden Variablenausprägung als Scorepunkt ausgedrückt. Die Summe der individuell zuschreibbaren Scorepunkte ergibt dann einen Summenscore für welchen sich die geschätzte

Überlebenswahrscheinlichkeit eines Individuums, mit dieser spezifischen Variablenausprägung, ablesen lässt.

Ergebnisse

Patientenkollektiv

Von 2 229 Patienten lagen vollständige Datensätze vor, die ausgewertet wurden. Bei 1 317 (59%) Patienten handelte es sich um Männer, 912 (41%) waren Frauen. Das mediane Alter war 64 Jahre, wobei ein 15-jähriges Mädchen die jüngste Patientin und ein 93-jähriger Mann der älteste Patient waren. Die Verteilung der Patienten über den Beobachtungszeitraum sowie die Altersverteilung sind in Abbildung 3 bzw. Abbildung 4 wiedergegeben. Patientenbezogene sowie histopathologische Parameter sind in Tabelle 5 angegeben. In 1 336 Fällen (60%) lag ein Kolonkarzinom vor, in 893 Fällen (40%) ein Rektumkarzinom. 67 Patienten (3,0%) waren bereits bei Aufnahme symptomatisch aufgrund einer relevanten Tumorobstruktion des Darmlumens, in 24 Fällen (1,1%) war der Darmtumor bereits perforiert. 273 Patienten (31%) mit Rektumkarzinom wurden mittels Radio(chemo-)therapie neoadjuvant vorbehandelt.

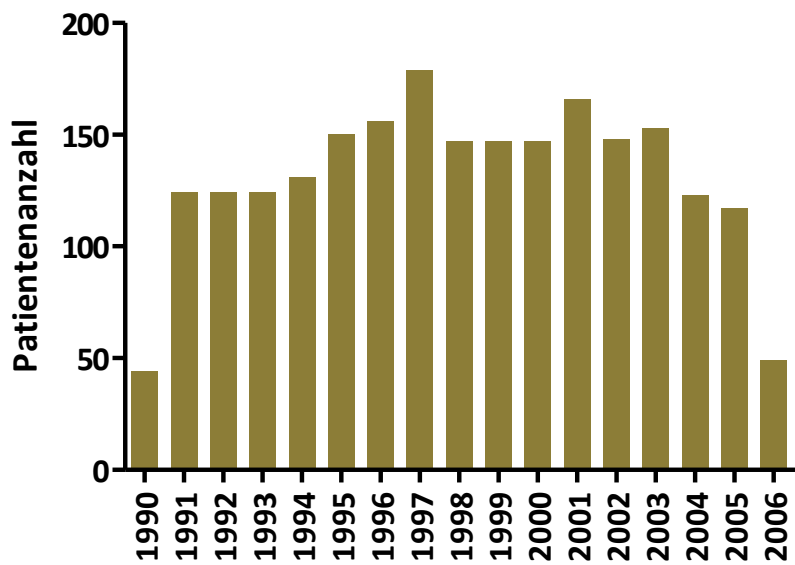
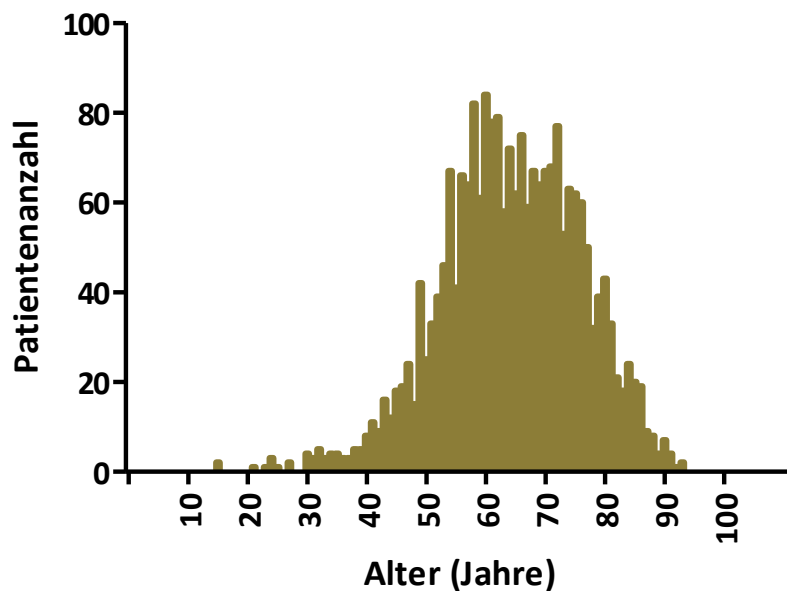


Abbildung 3: Anzahl der erfassten Patienten über den Beobachtungszeitraum. Die verminderten Patientenzahlen für die Jahre 1990 und 2006 ergeben sich durch den entsprechenden Zeitraum der Dokumentation (August



1990 bis Mai 2006).

Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten

	Gesamt	Kolon	Rektum
	2229 (%)	1336 (%)	893 (%)
Geschlecht			
männlich	1317 (59)	762 (57)	555 (62)
weiblich	912 (41)	574 (43)	338 (38)
Alter (Median; min-max)	64 (15-93)	66 (15-93)	63 (15-93)
Tumor-Lokalisation			
Zökum - Transversum	620 (28)	620 (46)	
linke Flexur - Sigma	716 (32)	716 (54)	
Rektum	893 (40)		893 (100)
multiple Primärtumore			
nein	2138 (96)	1274 (95)	864 (97)
ja	91 (4,1)	62 (4,6)	29 (3,2)
Ileus			
nein	2162 (97)	1280 (96)	882 (99)
ja	67 (3,0)	56 (4,2)	11 (1,2)
Stenose			
nein	728 (33)	374 (28)	354 (40)
endoskopisch passierbar	841 (38)	420 (31)	421 (47)
unpassierbar	390 (18)	280 (21)	110 (12)
fehlend	270 (12)	262 (20)	8 (0,9)
Tumorperforation			
nein	2205 (99)	1316 (99)	889 (>99)
ja	24 (1,1)	20 (1,5)	4 (0,4)
CEA			
Median (µg/l)	3,40	3,77	3,21
fehlend	994	674	320

(Fortsetzung nächste Seite)

Neoadjuvante Vorbeh.

nein	1353	(61)	733	(55)	620	(69)
RTx	20	(0,9)	0	(0)	20	(2,2)
CTx	7	(0,3)	3	(0,2)	4	(0,4)
RCTx	252	(11)	3	(0,2)	249	(28)
fehlend	597	(27)	597	(45)	0	(0)

Operation

Linkshemikolektomie	160	(7,2)	160	(12)		
Transversum-/Segmentres.	17	(0,8)	17	(1,3)		
Rechtshemikolektomie	544	(24)	544	(41)		
Sigmaresektion	540	(24)	540	(40)		
(Sub-) totale Kolektomie	88	(3,9)	75	(5,6)	13	(1,5)
Anteriore Rektumresektion	611	(27)			611	(68)
Operation nach Miles	269	(12)			269	(30)

Multiviszeralresektion

Nein	1944	(87)	1138	(85)	806	(90)
Ja	285	(13)	198	(15)	87	(9,7)

Anastomosensuffizienz

Nein	2042	(92)	1250	(94)	792	(89)
Ja	187	(8,4)	86	(6,4)	101	(11)

Relaparotomie

Nein	1993	(89)	1218	(91)	775	(87)
Ja	236	(11)	118	(8,8)	118	(13)

pT-Kategorie

1	249	(11)	124	(9,3)	125	(14)
2	407	(18)	183	(14)	224	(25)
3	1179	(53)	728	(55)	451	(51)
4a	256	(12)	188	(14)	68	(7,6)
4b	138	(6,2)	113	(8,5)	25	(2,8)

pN-Kategorie

0	1240	(56)	732	(55)	508	(57)
1a	249	(11)	156	(12)	93	(10)
1b	251	(11)	154	(12)	97	(11)
2a	200	(9,0)	120	(9,0)	80	(9,0)
2b	289	(13)	174	(13)	115	(13)

(Fortsetzung nächste Seite)

M-Kategorie						
0	1741	(78)	1015	(76)	726	(81)
1a	323	(15)	200	(15)	123	(14)
1b	165	(7,4)	121	(9,1)	44	(4,9)
Grading						
1-2	1418	(64)	827	(62)	591	(66)
3-4	811	(36)	509	(38)	302	(34)
Lymphgefäßinvasion						
Nein	1649	(74)	967	(72)	682	(76)
Ja	580	(26)	369	(28)	211	(24)
Angioinvasion						
Nein	2042	(92)	1230	(92)	812	(91)
Ja	187	(8,4)	106	(7,9)	81	(9,1)
LK analysiert (Median)	17		18		15	
LK Quotient (Mittel)	0,130		0,126		0,135	
R-Status (total)						
0	1767	(79)	1047	(78)	720	(81)
1	51	(2,3)	25	(1,9)	26	(2,9)
2	395	(18)	255	(19)	140	(16)
X	16	(0,7)	9	(0,7)	7	(0,8)
R-Status (lokal)						
0	2079	(93)	1254	(94)	825	(92)
1	99	(4,4)	54	(4,0)	45	(5,0)
2	31	(1,4)	17	(1,3)	14	(1,6)
X	20	(0,9)	11	(0,8)	9	(1,0)
Histologische Tumordifferenzierung						
Adenokarzinom	1966	(88)	1155	(87)	811	(91)
muzinöses Adenokarzinom	230	(10)	162	(12)	68	(7,6)
Siegelringzellkarzinom	18	(0,8)	10	(0,7)	8	(0,9)
undifferenziertes Karzinom	11	(0,5)	8	(0,6)	3	(0,3)
adenosquamöses Karzinom	4	(0,2)	1	(0,1)	3	(0,3)
Tumurlänge (Median, cm)	4,5		4,5		4,0	

Tabelle 5: Klinische und histologische Patientenparameter

Operative Therapie

Die genaue Tumorlokalisation war: Zökum in 9,7%, Kolon ascendens in 11%, rechte Flexur in 2,7%, Kolon transversum in 4,3%, linke Flexur in 2,7%, Kolon descendens in 3,7%, Kolon sigmoideum in 25%, proximales Rektumdrittel in 9,3%, mittleres Rektumdrittel in 18% und distales Rektumdrittel in 13% der Fälle. Damit war der Tumor bei 620 Patienten (28%) zwischen Zökum und Querkolon lokalisiert (rechtes Hemikolon), bei 716 Patienten (32%) zwischen der linken Kolonflexur und dem Sigma (linkes Hemikolon) und bei 893 Patienten (40%) im Rektum.

Folgende Operationen wurden durchgeführt: Rechtshemikolektomie (n=544), Transversum-/Segmentresektion (n=17), Linkshemikolektomie (n=160), Sigmaresektion (n=540), (sub)totale Kolektomie (n=88), (tiefe) anteriore Rektumresektion (n=611), abdomino-perineale Rektumexstirpation nach Miles (n=269). Insgesamt wurde eine totale R0-Resektion bei 1 767 Patienten (79%) erreicht und ein lokaler R0-Status des Primärtumors bei 2 079 Patienten (93%). Bei den 1 741 Patienten ohne Fernmetastasen konnte in 97% Prozent (n=1 687) eine totale R0-Resektion durchgeführt werden.

Im Median wurden 17 Lymphknoten pro Patient histologisch untersucht. Bei 1 885 Patienten (85%) betrug die Anzahl untersuchter Lymphknoten 12 oder mehr. Der präoperative Serumspiegel für das Karzinoembryonale Antigen (CEA) lag im Median bei 3,40 µg/l, schwankte aber sehr mit Werten zwischen 0 und 33 900 µg/l (gültige Werte von 1 235 Patienten vorhanden).

Tabelle 7 und Tabelle 6 zeigen die Einteilung der Patienten entsprechend der siebten sowie früheren sechsten TNM-Klassifikation. Von allen 2 229 Patienten hatten 534 (24%) Patienten lediglich einen kleinen Primärtumor (Stadium I), 631 (28%) einen

großen lokal begrenzten Tumor (Stadium II), 989 (44%) lokale Lymphknotenmetastasen (Stadium III) und 488 (22%) (Organ-) Fernmetastasen (Stadium IV).

Stadium	T	N	M	Anzahl
I	T1-2	N0	M0	534
IIA	T3	N0	M0	531
IIB	T4	N0	M0	100
IIIA	T1-2	N1	M0	83
IIIB	T3-4	N1	M0	289
IIIC	jedes T	N2	M0	204
IV	jedes T	jedes N	M1	488

Tabelle 6: Stadien- und Untergruppenverteilung der Patienten entsprechend der sechsten TNM-Klassifikation

Stadium	T	N	M	Anzahl
I	T1-2	N0	M0	534
IIA	T3	N0	M0	531
IIB	T4a	N0	M0	53
IIC	T4b	N0	M0	47
IIIA	T1-2	N1	M0	83
	T1	N2a	M0	2
IIIB	T3-4a	N1	M0	271
	T2-3	N2a	M0	82
	T1-2	N2b	M0	6
IIIC	T4a	N2a	M0	13
	T3-4a	N2b	M0	88
	T4b	N1-2	M0	31
IVA	jedes T	jedes N	M1a	323
IVB	jedes T	jedes N	M1b	165

Tabelle 7: Stadien- und Untergruppenverteilung der Patienten entsprechend der siebten TNM-Klassifikation

Nachsorge

Während des Nachbeobachtungszeitraumes entwickelten 414 Patienten (18%) ein Tumorrezidiv und bei 474 Patienten (21%) zeigte sich eine Progression der bestehenden Tumorerkrankung nach vorausgegangener R1- oder R2-Tumorresektion. Etwa die Hälfte der Patienten sind verstorben (n=1 044, 47%). Der Tod war tumorbedingt in 696 Fällen (31%), durch den postoperativen Verlauf bestimmt in 65 Fällen (2,9%) sowie weder tumorassoziiert noch postoperativ bedingt in 283 Fällen (13%). Das tumorspezifische Ein-, Drei- und Fünfjahres-Überleben der gesamten Patientengruppe betrug $92\pm 0,6\%$, $76\pm 1,0\%$ und $70\pm 1,1\%$.

Einteilung nach der sechsten und siebten TNM-/UICC-Klassifikation

Im Unterschied zur sechsten Version wurden durch die siebte TNM-Klassifikation die 394 T4-Patienten in T4a (256 Patienten, 65%) und T4b (138 Patienten, 35%) aufgeteilt. Die 500 N1-Patienten wurden aufgeteilt in N1a (249 Patienten, 50%), N1b (251 Patienten, 50%) sowie N1c (kein Patient in dieser retrospektiven Einteilung). Die 489 N2-Patienten wurden aufgeteilt in N2a (200 Patienten, 41%) und N2b (289 Patienten, 59%). 488 Patienten wiesen Fernmetastasen auf (M1, Stadium IV) und wurden unterteilt in M1a (323 Patienten, 66%) sowie M1b (165 Patienten, 34%) (Tabelle 8, siehe auch Abbildung 1).

6. TNM-Edition			7. TNM-Edition			
Stadium	TNM	N		TNM	n	Stadium
I	T1 N0	231	→	T1 N0	231	I
	T2 N0	303	→	T2 N0	303	
IIA	T3 N0	531	→	T3 N0	531	IIA
IIB	T4 N0	100	→	T4a N0	53	IIB
			→	T4b N0	47	
IIIA	T1-2 N1	83	→	T1-2 N1	83	IIIA
			→	T1 N2a	2	
IIIB	T3 N1	237	→	T3 N1	237	IIIB
	T4 N1	52	→	T4a N1	34	
			→	T1 N2b	0	
			→	T2 N2	19	
			→	T3 N2a	69	
			→	T4b N1	18	
IIIC	T1 N2	2	→	T3 N2b	62	IIIC
	T2 N2	19	→	T4 N2	52	
	T3 N2	131	→			
	T4 N2	52	→			
IV	M1	488	→	M1a	323	IVA
			→	M1b	165	IVB

Tabelle 8: Unterschiede in der TNM- und Stadieneinteilung zwischen sechster und siebter Version der Klassifikation

Die UICC-Stadieneinteilung, die sich aufgrund der jeweiligen TNM-Klassifikationen ergibt, ist noch einmal in Tabelle 9 dargestellt. Außerdem zeigt Tabelle 9, inwieweit eine richtige Neuklassifizierung stattgefunden hat sowohl von überlebenden Patienten in niedrigere Stadien als auch von Todesfällen in höhere Stadien (Spezifität bzw. Sensitivität, siehe dazu auch „Analyse von Sensitivität und Spezifität“ und Tabelle 16).

		7. TNM-Edition									
alle Pat.		I	IIA	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVB	
6. TNM-Edition	I	534									
	IIA		531								
	IIB			53	47						
	IIIA					83					
	IIIB						271	18			
	IIIC					2	88	114			
	IV								323	165	

		7. TNM-Edition									
Überlebende		I	IIA	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVB	
6. TNM-Edition	I	506									
	IIA		473								
	IIB			43	40						
	IIIA					68					
	IIIB						204	8			
	IIIC					1	53	52			
	IV								86	33	

		7. TNM-Edition									
Todesfälle		I	IIA	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVB	
6. TNM-Edition	I	28									
	IIA		58								
	IIB			10	7						
	IIIA					15					
	IIIB						67	10			
	IIIC					1	35	62			
	IV								237	132	

(Fortsetzung nächste Seite)

Tabelle 9: (Seite 42) Patientenverschiebungen bei Einteilung nach sechster bzw. siebter TNM-Edition. Patientenzahlen, für die sich durch die siebte TNM-Edition keine andere Stadieneinteilung ergab, sind hellgrau hinterlegt. **Fett** gedruckte Zahlen geben die Patienten an, die einem anderen Stadium zugeordnet wurden. Oben: Stadienshifts für alle 2 229 Patienten. Mitte: Stadienshifts nur für die Patienten ohne tumorbedingten Tod. Dabei ergibt sich die Spezifität aus dem Anteil der Patienten, die richtig in ein niedrigeres Stadium (nach links) eingeteilt wurden. Unten: Stadienshifts nur für die Patienten mit tumorbedingtem Tod. Dabei ergibt sich die Sensitivität aus dem Anteil der Patienten, die richtig in ein höheres Stadium (nach rechts) eingeteilt wurden.

Durch die siebte TNM-Version hat sich insgesamt bei nur 155 aller 2 229 ausgewerteten Patienten das Tumorstadium geändert (7,0%). Im Einzelnen gab es Verschiebungen bei 47 Patienten (2,1%) von IIB nach IIC, bei 18 Patienten (0,8%) von IIIB nach IIIC, bei zwei Patienten (0,1%) von IIIC nach IIA und bei 88 Patienten (3,9%) von IIIC nach IIIB. Außerdem wurden die 488 Patienten mit Fernmetastasen (Stadium IV) in IVA (323 Patienten) und IVB (165 Patienten) aufgeteilt.

Überleben

Durch die sechste TNM-Klassifikation ergeben sich folgende tumorspezifische Fünfjahres-Überlebensraten: 96% für das Stadium I, 90% für IIA, 86% für IIB, 90% für IIIA, 72% für IIIB, 48% für IIIC und 13% für IV (Abbildung 5). Das Fünfjahres-Überleben nach der siebten TNM-Klassifikation war entsprechend 96% für das Stadium I, 90% für

IIA, 84% für IIB, 87% für IIC, 89% für IIIA, 72% für IIIB, 36% für IIIC, 15% für IVA und 10% für IVB (Abbildung 6).

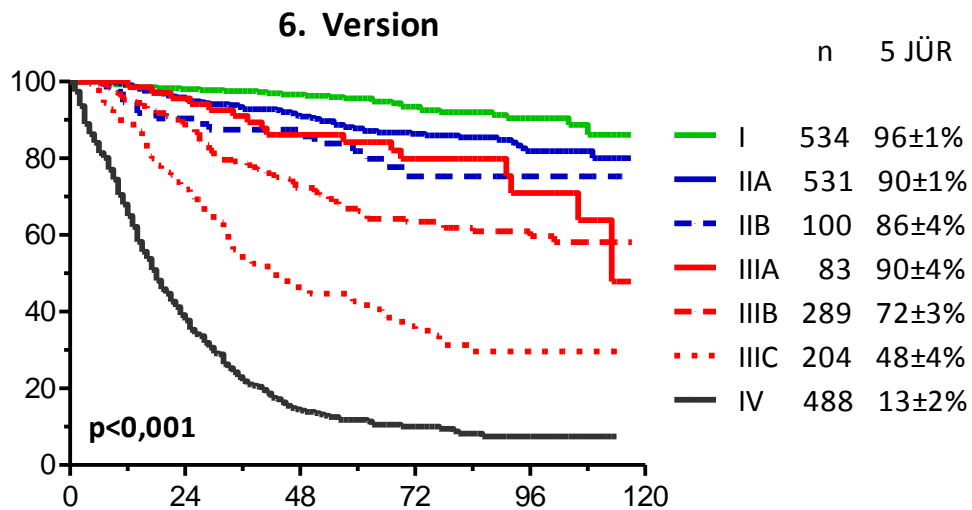


Abbildung 5: Tumorspezifische Überlebenskurven sowie Fünfjahres-Überleben (5-JÜR) nach Einteilung gemäß der sechsten TNM-Klassifikation

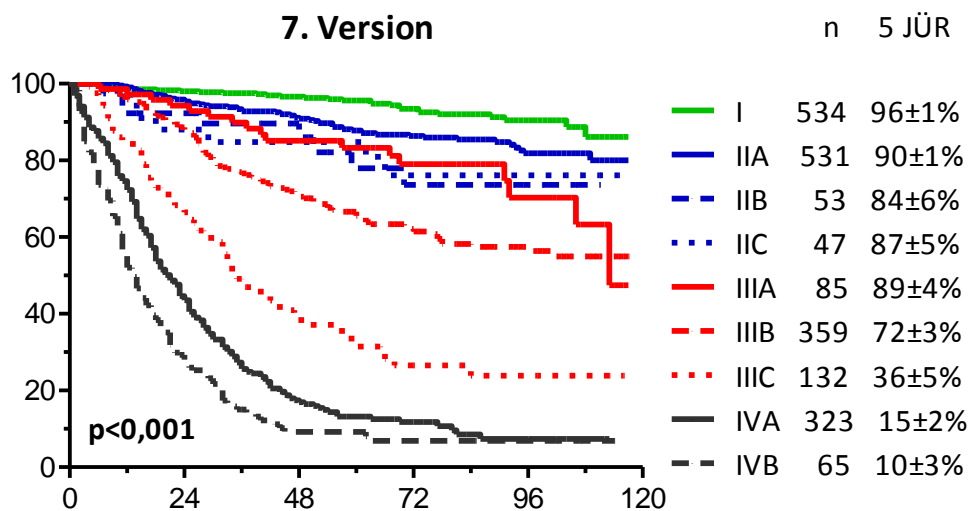


Abbildung 6: Tumorspezifische Überlebenskurven sowie Fünfjahres-Überleben (5-JÜR) nach Einteilung gemäß der siebten TNM-Klassifikation

In Abbildung 7 sind die jeweiligen Überlebenskurven für Patienten dargestellt, deren UICC-Stadien oder TNM-Substadien sich durch den Übergang von der sechsten zur siebten Version verändert haben. Die generelle Unterteilung von T4 in T4a/T4b (Abbildung 7a, Tabelle 8) sowie von T4N0M0 (IIB nach der sechsten UICC-Klassifikation) in T4aN0M0/T4bN0M0 (IIB/IIC nach der siebten UICC-Klassifikation) (Abbildung 7d, Tabelle 8) hatte keine prognostisch relevanten Auswirkungen in dem Kollektiv zur Folge. In der Untergruppe der N1-Patienten zeigte sich allerdings für T4bN1M0 (IIIC) ein signifikant schlechteres Überleben als für T4aN1M0 (IIIB) (Abbildung 7e, Tabelle 8). Weil nur zwei Patienten in die entsprechenden Untergruppen fielen, konnte für N2-Tumore kein aussagekräftiges Ergebnis erzielt werden, ob das Herunterstufen aus IIIC in der sechsten Version (T1N2M0) nach IIIA (T1N2aM0) sowie IIIB (T1N2bM0) in der siebten Version zu einer genaueren Prognosevorhersage führte. Signifikante Verbesserungen ergaben sich durch das Herabstufen von T2N2M0/T3N2aM0-Patienten von IIC nach IIB. T3N2bM0-Patienten, welche im Stadium IIC blieben, zeigten ein signifikant schlechteres Überleben als T3N2aM0-Patienten (Abbildung 7f, Tabelle 8). Schließlich zeigte die Aufteilung der Stadium-IV-Patienten in IVA und IVB einen signifikanten Prognoseunterschied (Abbildung 7c, Tabelle 8).

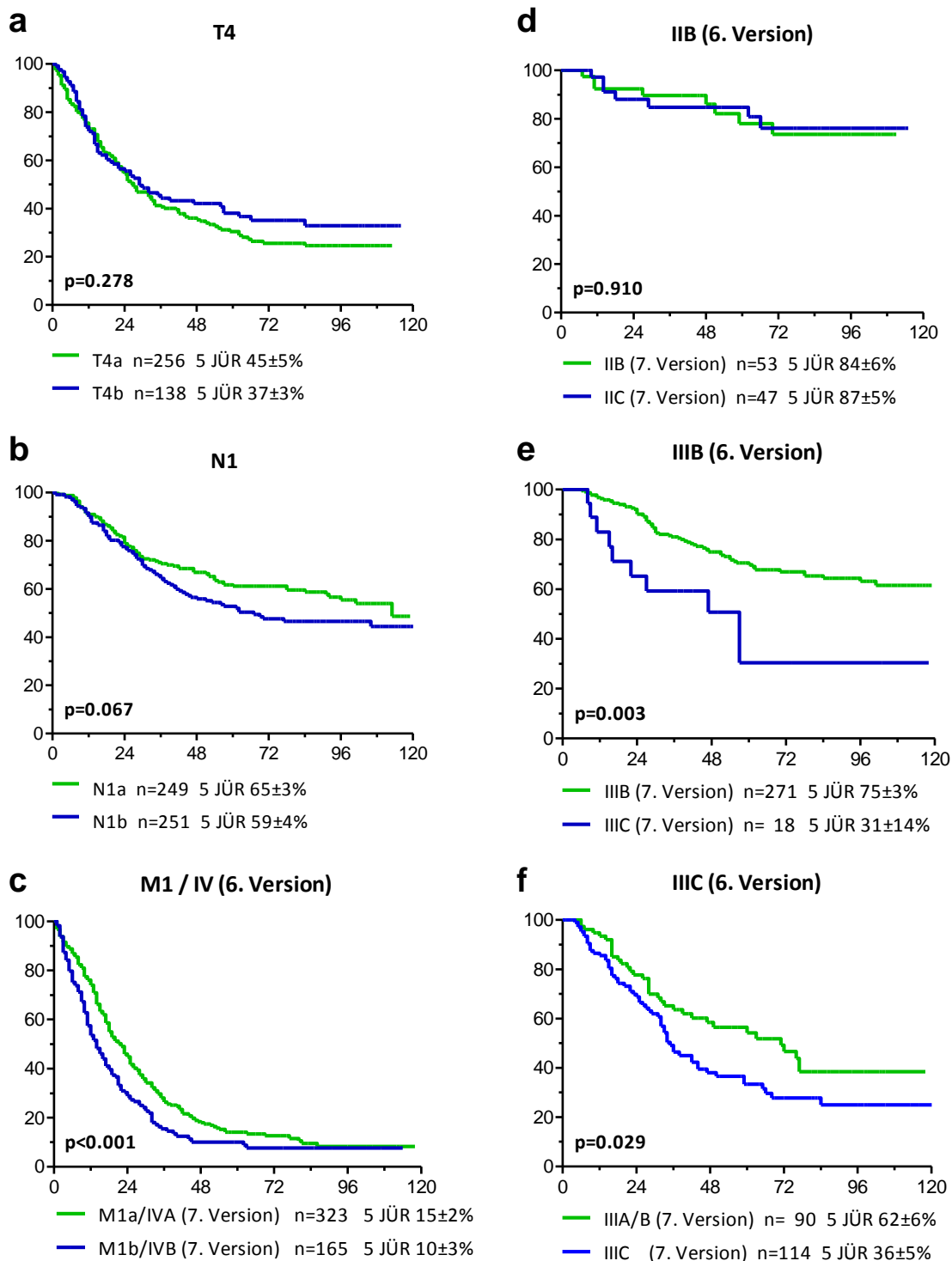


Abbildung 7: Analyse des tumorspezifischen Überlebens für relevante Subgruppen

Vergleich von Kolon- und Rektumkarzinompatienten

Mit einer tumorspezifischen Fünfjahres-Überlebensrate von 71% war die Prognose für Kolonkarzinom-Patienten besser als für Rektumkarzinom-Patienten (67%, $p=0,049$, Tabelle 12). Abbildung 8 zeigt die Überlebenskurven für die einzelnen Stadien der sechsten TNM-Klassifikation getrennt nach Tumorlokalisierung im Kolon oder Rektum, Tabelle 10 und Tabelle 11 geben die zugehörigen Fünfjahres-Überlebendaten sowie die Stadienshifts im Einzelnen an.

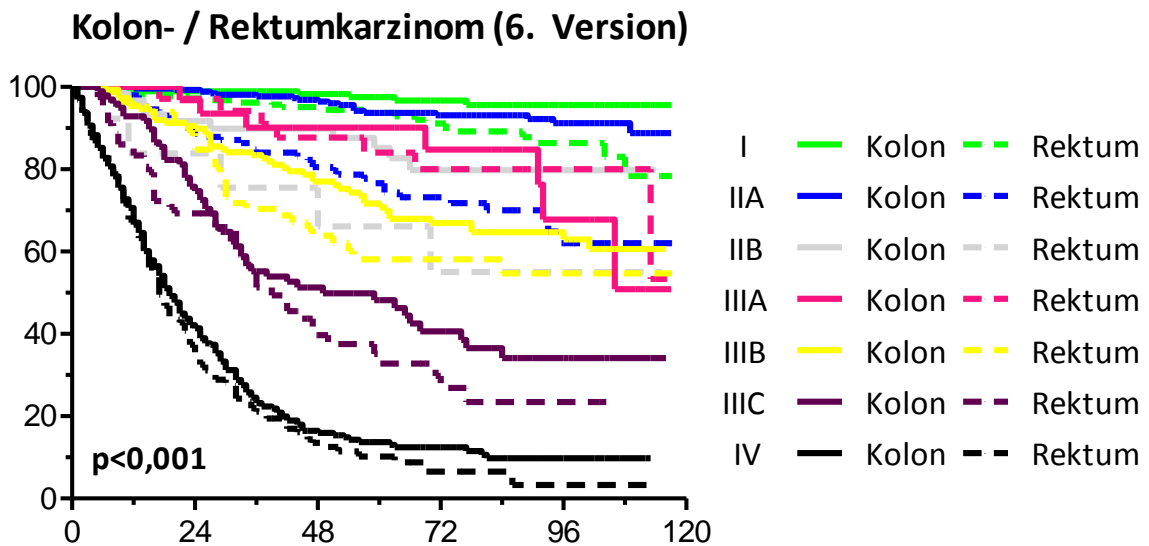


Abbildung 8: Stadienabhängige Unterschiede des tumorspezifischen Überlebens in Bezug auf Lokalisation des Primärtumors im Kolon bzw. Rektum

6. TNM-Edition (Kolon)				7. TNM-Edition (Kolon)				
Stadium	TNM	n	5JÜR		TNM	n	5JÜR	Stadium
I	T1 N0	114	97±2%	→	T1 N0	114	97±2%	I
	T2 N0	139	99±1%	→	T2 N0	139	99±1%	
IIA	T3 N0	343	95±1%	→	T3 N0	343	95±1%	IIA
IIB	T4 N0	83	88±4%	→	T4a N0	43	88±6%	IIB
				→	T4b N0	40	88±6%	IIC
IIIA	T1-2 N1	36	92±5%	→	T1-2 N1	36	92±5%	IIIA
IIIB	T3 N1	147	80±4%	→	T1 N2a	1	NA	
				→	T3 N1	147	80±4%	IIIB
				→	T4a N1	24	62±11%	
				→	T1 N2b	0	NA	
IIIC	T2 N2	5	80±18%	→	T2 N2	5	80±18%	IIIC
				→	T3 N2a	38	62±9%	
				→	T4b N1	14	40±17%	
				→	T3 N2b	31	59±10%	
IV	M1	321	15±2%	→	T4 N2	40	36±8%	IVB
				→	M1a	200	18±3%	
					M1b	121	11±3%	

Tabelle 10: Stadienshifts zwischen sechster und siebter TNM-Klassifikation für Kolonkarzinom-Patienten

6. TNM-Edition (Rektum)				7. TNM-Edition (Rektum)				
Stadium	TNM	n	5JÜR		TNM	n	5JÜR	Stadium
I	T1 N0	117	96±2%	→	T1 N0	117	96±2%	I
	T2 N0	164	94±2%	→	T2 N0	164	94±2%	
IIA	T3 N0	188	81±3%	→	T3 N0	188	81±3%	IIA
IIB	T4 N0	17	71±12%	→	T4a N0	10	65±17%	IIB
				→	T4b N0	7	80±18%	IIC
IIIA	T1-2 N1	47	88±5%	→	T1-2 N1	47	88±5%	IIIA
IIIB	T3 N1	90	67±6%	→	T3 N1	90	67±6%	
				→	T4a N1	10	70±18%	
	T4 N1	14	47±16%	→	T1 N2b	0	NA	IIIB
				→	T2 N2	14	79±11%	
IIIC	T1 N2	1	NA	→	T3 N2a	31	51±11%	
	T2 N2	14	79±11%	→	T4b N1	4	0%	
	T3 N2	62	37±8%	→	T3 N2b	31	23±10%	IIIC
	T4 N2	12	0%	→	T4 N2	12	0%	
IV	M1	167	10±3%	→	M1a	123	11±3%	IVA
				→	M1b	44	10±5%	IVB

Tabelle 11: Stadienshifts zwischen sechster und siebter TNM-Klassifikation für Rektumkarzinom-Patienten

Univariable Analyse

Die univariable Analyse identifizierte 22 Faktoren, die eine signifikante Assoziation mit dem tumorabhängigen Überleben aufwiesen. Im Einzelnen handelt es sich dabei, wie in Tabelle 12 dargestellt, um Tumorlokalisation (Kolon vs. Rektum, $p=0,049$), Höhe des CEA ($p<0,001$), Tumurlänge ($p<0,001$), Ileus ($p<0,001$), Stenose ($p<0,001$), Darmperforation ($p=0,005$), spätes Behandlungsjahr ($p<0,001$), Multiviszeralresektion ($p<0,001$), Relaparotomie ($p=0,008$), pT-Kategorie ($p<0,001$), pN-Kategorie ($p<0,001$), Anzahl analysierter Lymphknoten ($p<0,001$), Lymphknotenquotient^{49, 50} ($p<0,001$), cM-Kategorie ($p<0,001$), Lymphgefäßinvasion ($p<0,001$), Angioinvasion ($p<0,001$), Differenzierungsstatus des Tumors (Grading, $p<0,001$), histologische Tumorentität ($p<0,001$), lokaler Resektionsstatus (R, $p<0,001$), totaler Resektionsstatus ($p<0,001$), sowie die Stadieneinteilung nach sechster und siebter UICC-Klassifikation ($p<0,001$ für beide).

	5-JÜR	p
Geschlecht		
männlich	70±1%	0,312
weiblich	68±2%	
Alter (kontinuierlich)		0,583
Behandlungsjahr (kont.)		<0,001
Tumor-Lokalisation		
Kolon	71±1%	0,049
Rektum	67±2%	
Tumor-Lokalisation		
Zökum - Transversum	69,1±2%	0,053
links - Sigma	73±2%	
Rektum	67±2%	

(Fortsetzung nächste Seite)

multiple Primärtumore		
nein	70±1%	0,069
ja	62±6%	
Ileus		
nein	70±1%	<0,001
ja	40±7%	
Stenose		
nein	82±2%	<0,001
endoskopisch passierbar	64±2%	
unpassierbar	63±3%	
Tumorperforation		
nein	70±1%	0,005
ja	50±12%	
CEA (kontinuierlich)		<0,001
Neoadjuvante Vorbeh.		
nein	69±1%	0,071
RTx	64±12%	
CTx	60±22%	
RCTx	75±3%	
Operation		
Linkshemikolektomie	72±4%	0,198
Transversum-/Segmentres.	75±11%	
Rechtshemikolektomie	69±2%	
Sigmaresektion	73±2%	
Kolektomie	75±5%	
Rektumresektion	69±2%	
Operation nach Miles	62±3%	
Multiviszeralresektion		
nein	73±1%	<0,001
ja	49±3%	
Anastomoseninsuffizienz		
nein	70±1%	0,280
ja	66±4%	
Relaparotomie		
nein	70±1%	0,008
ja	62±4%	

(Fortsetzung nächste Seite)

pT-Kategorie		
1	96±1%	
2	92±2%	
3	66±2%	<0,001
4a	37±3%	
4b	42±5%	
pN-Kategorie		
0	89±1%	
1a	65±3%	
1b	59±4%	<0,001
2a	32±4%	
2b	19±3%	
M-Kategorie		
0	84±1%	
1a	15±2%	<0,001
1b	10±3%	
Grading		
1-2	78±1%	
3-4	54±2%	<0,001
Lymphgefäßinvasion		
nein	79±1%	
ja	41±2%	<0,001
Angioinvasion		
nein	73±1%	
ja	27±4%	<0,001
LK analysiert (kontinuierlich)		
		<0,001
LK-Quotient (kontinuierlich)		
		<0,001
R-Status (total)		
0	73±1%	
1	13±4%	
2	14±8%	<0,001
x	30±12%	
R-Status (lokal)		
0	83±1%	
1	21±6%	
2	8±2%	<0,001
x	50±17%	

(Fortsetzung nächste Seite)

Histologische Tumordifferenzierung

Adenokarzinom	71±1%	
muzinöses Karzinom	67±3%	
Siegelringzellkarzinom	24±10%	<0,001
undifferenziertes Karzinom	31±15%	
adenosquamöses Karzinom	25±22%	

Tumorlänge (kontinuierlich) <0,001

Tabelle 12: Univariable Analyse aller relevanter Patientenparameter

Multivariable Analyse

Alle in der univariablen Analyse identifizierten relevanten Variablen wurden in ein multivariablen Cox-Regressionsmodell eingeschlossen. Dabei wurden Patientenalter und Geschlecht aufgrund ihrer allgemeinen Bedeutung mit aufgenommen, obwohl sie in der univariablen Analyse keine signifikante Prognoseabschätzung erlaubten. Nicht eingeschlossen wurden die Faktoren pN, R-Status (lokal), Tumorlänge und Behandlungsjahr wegen ihrer jeweiligen Redundanz zu den Faktoren Lymphknotenquotient/LK analysiert, R-Status (total) sowie pT. Das Behandlungsjahr wurde nicht aufgenommen, weil es nicht beeinflussbar ist (Tabelle 13).

	P	HR	95% CI	
			unteres	oberes
männlich vs. weiblich	0,506	0,93	0,76	1,14
Alter (kontinuierlich)	<0,001	1,02	1,01	1,03
Kolon vs. Rektum	0,062	1,22	0,99	1,50
Ileus: nein vs. ja	0,101	1,49	0,93	2,39
Stenose: nein	0,027			
vs. endoskopisch passierbar	0,039	1,31	1,01	1,69
vs. nicht passierbar	0,935	0,99	0,72	1,36
Perforation: nein vs. ja	0,695	1,17	0,54	2,55
CEA (kontinuierlich)	0,017	1,00	1,00	1,00
keine vs. Multiviszeralresektion	0,341	1,17	0,85	1,61
keine vs. Relaparotomie	0,127	1,26	0,94	1,70
T1	<0,001			
vs. T2	0,320	1,52	0,66	3,49
vs. T3	0,004	3,14	1,45	6,83
vs. T4a	0,001	4,21	1,86	9,54
vs. T4b	0,004	3,65	1,50	8,92
M0	<0,001			
vs. M1a	<0,001	2,81	2,00	3,96
vs. M1b	<0,001	3,14	2,05	4,80
G1-2 vs. G3-4	0,334	1,11	0,90	1,38
L0 vs. L+	0,073	1,23	0,98	1,53
V0 vs. V+	0,306	0,86	0,63	1,15
LK analysiert (kontinuierlich)	0,447	1,00	0,99	1,01
LK-Quotient (kontinuierlich)	<0,001	5,42	3,43	8,56
R0 (total)	<0,001			
vs. R1	0,001	2,22	1,37	3,58
vs. R2	<0,001	2,86	2,02	4,05
vs. RX	0,677	0,3	0,17	3,14
Tubulo-villöses Adenokarzinom	0,014			
vs. muzinöses Adenokarzinom	0,736	0,94	0,67	1,33
vs. Siegelringzellkarzinom	0,045	1,96	1,02	3,77
vs. undifferenziertes Karzinom	0,111	2,14	0,84	5,44
vs. adenosquamöses Karzinom	0,016	4,47	1,33	15,1

Tabelle 13: (Seite 54) Multivariable Analyse aller relevanten Faktoren, die in der univariablen Analyse identifiziert wurden

Als unabhängige prognostische Faktoren in der multivariablen Analyse blieben weiterhin bestehen: Patientenalter, Stenose, CEA, Lymphknoten Quotient, pT-Kategorie, cM-Kategorie, Resektionsstatus sowie die histologische Tumorentität. Interessanterweise hatten Geschlecht (HR=1,05, 95% CI 0,89-1,23, $p=0,565$), Tumor-Grading (HR=1-11, 95% CI 0,90-1-38, $p=0,334$) und Angioinvasion (HR=0,86 95% CI 0,63-1,15 $p=0,306$) als unabhängige Faktoren keinen signifikanten Einfluss mehr auf das tumorspezifische Überleben. Auf der Grundlage dieser Analyse wurden erneut sieben prognostisch relevante Parameter verwendet, um das „München-Modell“ zur Risikoabschätzung zu erstellen. Die Gesamtzahl analysierter Lymphknoten wurde in das „München-Modell“ zusätzlich mit eingeschlossen, um eine adäquate Gewichtung des Lymphknoten-Quotienten zu gewährleisten. Mit allen in der ersten multivariablen Analyse als signifikant bzw. relevant identifizierten Parametern wurde erneut eine multivariable Regressionsanalyse durchgeführt (Tabelle 14). Die Ergebnisse dieser Analyse sind zusätzlich zur Veranschaulichung als Nomogramm dargestellt (Abbildung 9). Als Ergebnis lassen sich Vorhersagewerte für das Ein-, Zwei- und Fünfjahres-tumorfremes Überleben ablesen.

	p	HR	95% CI	
			unteres	oberes
Kolon vs. Rektum	<0,001	1,57	1,33	1,85
Alter (kontinuierlich)	<0,001	1,01	1,01	1,02
T1	<0,001			
vs. T2	0,069	1,89	0,95	3,74
vs. T3	<0,001	4,15	2,20	7,85
vs. T4a	<0,001	5,88	3,04	11,3
vs. T4b	<0,001	6,58	3,33	13,0
M0	<0,001			
vs. M1a	<0,001	2,59	1,91	3,51
vs. M1b	<0,001	3,08	2,15	4,42
L0 vs. L1	0,001	1,34	1,13	1,60
LK-Quotient (kontinuierlich)	<0,001	4,41	3,16	6,16
LK analysiert (kontinuierlich)	0,632	1,00	0,99	1,01
R0 (total)	<0,001			
vs. R1	<0,001	2,67	1,81	3,93
vs. R2	<0,001	3,04	2,23	4,14
vs. Rx	0,523	1,31	0,57	3,04

Tabelle 14: Multivariable Analyse ausgewählter Faktoren als Grundlage der Prognosebestimmung mittels Nomogramm („München-Modell“)

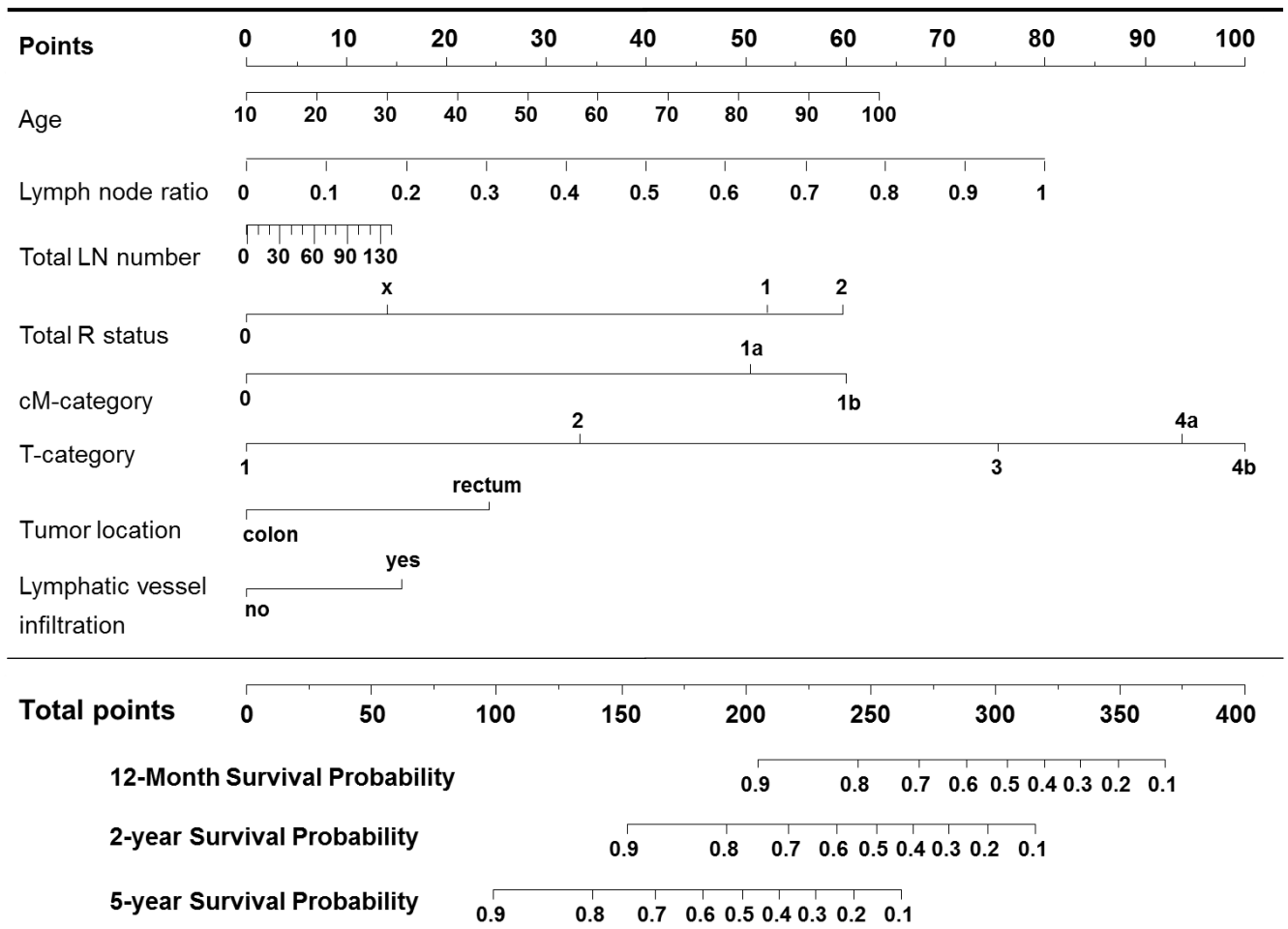


Abbildung 9: Nomogramm („München-Modell“) zur Abschätzung der Ein-, Zwei- und Fünfjahres-tumorfreen Überlebenswahrscheinlichkeit anhand ausgewählter Faktoren. Anleitung: Die gedachten vertikalen Linien aller Parameter auf die obere Punkteachse ergeben die Gesamtsumme (ein Patientenalter von 60 Jahren ergibt z.B. ca. 30 Einzelpunkte). Anhand der Gesamtsumme kann an den drei untersten Skalen die Ein-, Zwei- und Fünfjahres-tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit abgelesen werden (eine Gesamtpunktzahl von 200 Punkten ergibt z.B. eine Zweijahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 0,75, also 75%).

Statistischer Vergleich der drei Klassifikationssysteme

Analyse mittels Konkordanz-Index

Der Gesamtvergleich der prognostischen Güte der Klassifikationssysteme mittels Konkordanz-Index erbrachte einen C-Index von 0,829 (95% CI 0,815-0,842) für die sechste Edition und 0,833 (95% CI 0,819-0,847) für die siebte Edition und damit keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Modellen. Je weiter sich der C-Index an 1 annähert, desto genauer ist die Prognoseabschätzung mit Hilfe des entsprechenden Systems möglich. Mit einem C-Index von 0,843 (95% CI 0,828-0,857) war ebenfalls kein relevanter Unterschied der prognostischen Güte des „München-Modells“ im Vergleich zu den beiden TNM-Klassifikationen feststellbar (Tabelle 15).

Konkordanz-Indices	C-Index	95% CI	
		unteres	oberes
sechste TNM	0,829	0,815	0,842
siebte TNM	0,833	0,819	0,847
München-Modell	0,843	0,828	0,857

Tabelle 15: Vergleich der C-Indices der verschiedenen Klassifikationssysteme

Analyse von Sensitivität und Spezifität

Um den Anteil an Patienten auszuwerten, welche nicht tumorbedingt verstorben sind und in ein niedrigeres UICC-Stadium eingeteilt wurden (Spezifität), sowie um den Anteil an Patienten mit tumorbedingtem Todesfall festzustellen, welche hochgestuft wurden (Sensitivität, siehe auch Tabelle 9), wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test durchgeführt. Bei dem Vergleich der drei prognostischen Klassifikationssysteme untereinander ergaben sich keine klinisch relevanten oder statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Sensitivität der einzelnen Systeme. Jedoch war die Spezifität der sechsten und siebten TNM-Klassifikationen signifikant geringer als in dem „München-Modell“ ($p < 0,001$). Außerdem war die Spezifität in der siebten TNM-Klassifikation der Vorgängerversion überlegen ($p < 0,001$, Tabelle 16). Zu beachten ist, dass durch den Wilcoxon-Rangsummen-Test Sensitivität und Spezifität einzeln untersucht werden, während der umfassendere C-Index diese beiden prognostischen Werte gleichzeitig berücksichtigt.

Wilcoxon-Rangsummen-Test				
	Spez.	p	Sens.	p
siebte TNM vs. sechste TNM	60%	<0,001	53%	0,732
sechste TNM vs. München	38%	<0,001	52%	0,989
siebte TNM vs. München	38%	<0,001	50%	0,683

Tabelle 16: Sensitivität und Spezifität im direkten Vergleich der Klassifikationssysteme

Vergleich mittels Bayesschem Informationskriterium

Schließlich wurde die prognostische Güte der einzelnen Tests anhand des Bayesschen Informationskriteriums (BIC) untereinander verglichen. Das BIC stellt einen Anpassungstest dar, welcher die Menge der in den Test eingeschlossenen Parameter strafend berücksichtigt. Wie in Abbildung 10 dargestellt, ergab sich in der Analyse nach Bootstrapping kein Unterschied zwischen der sechsten und siebten Version (mittlerer Unterschied BIC: 8,6; 95% CI -19 bis 40). Das „München-Modell“ schnitt hier etwas besser als die TNM-Klassifikationen ab, wobei der Unterschied zur siebten Edition nicht signifikant (mittlerer Unterschied BIC: 84; 95% CI -7,7 bis 181) und zur sechsten Edition nur schwach signifikant ist (mittlerer Unterschied BIC: 92; 95% CI 1,8 bis 186).

Delta BIC

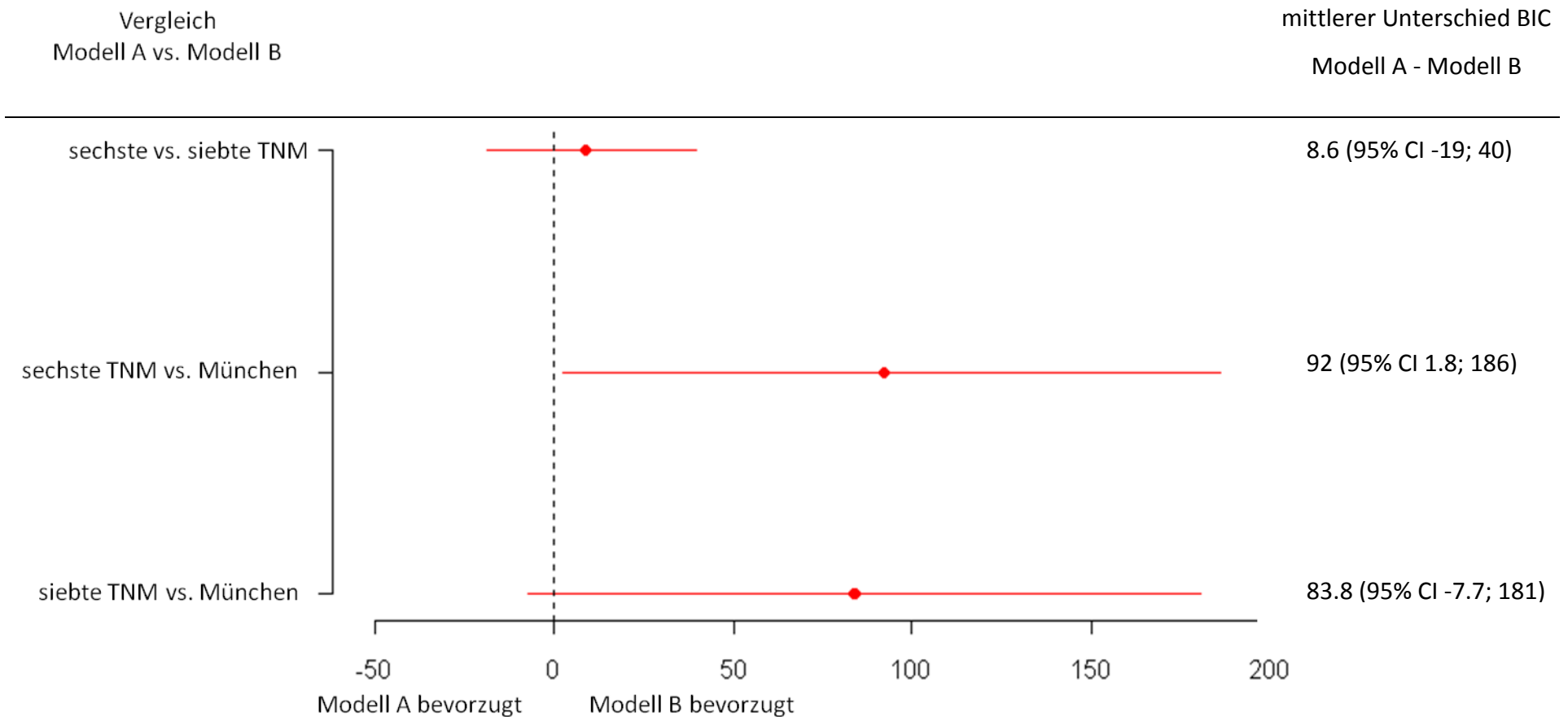


Abbildung 10: Direkter Vergleich der drei Klassifikationssysteme untereinander durch das Bayessche Informationskriterium (BIC). Die statistische Berechnung wurde mittels Bootstrapping durchgeführt (1000 Analysen, angegeben sind die mittleren Unterschiede mit zugehörigen 95% Konfidenzintervallen)

Diskussion

Keine verbesserte Prognoseabschätzung durch die siebte TNM-Klassifikation

Die 1968⁶⁰ eingeführte TNM-Klassifikation für maligne Tumore ist heutzutage das weltweit am meisten akzeptierte Tumor-Klassifikationssystem.^{56, 64} Insgesamt wurden bisher sieben Versionen veröffentlicht, wobei ein verbessertes Verständnis der Prognoseabschätzung für die Patienten jedesmal in die Neuerungen mit einfluss. Das erklärte Ziel der UICC ist es, die tägliche klinische Arbeit zu erleichtern sowie eine integrative und vergleichbare einheitliche „Sprache des Krebs“ zu gewährleisten.^{18, 21} Als Erfolg kann verbucht werden, dass alle Regeln der Tumorklassifikation der siebten Version wie auch schon in den Vorgängerversionen mit der Klassifikation des AJCC Cancer Staging Manual (2009)¹³ übereinstimmen und von allen nationalen TNM-Komitees akzeptiert werden.

In der 2009 publizierten siebten Edition kam es bei der Einteilung des kolorektalen Karzinoms zu einer Vielzahl an Änderungen, welche die Festlegung fünf neuer Unterkategorien und zweier neuer Unterstadien einschloss. Das Ziel sollte sein, eine bessere Prognoseabschätzung für jedes Stadium eines kolorektalen Karzinoms zu ermöglichen.^{23, 24, 56} Allerdings kam es durch diese Neustrukturierung zu einer erheblich höheren Komplexität und einer im klinischen Alltag nur schwer überschaubaren Anzahl an Untergruppen und Unterstadien (Tabelle 1, Tabelle 6, Tabelle 8).

Das Anwenden der neuen siebten TNM-Klassifikation im Vergleich zur sechsten TNM-Klassifikation an einem großen Patientenkollektiv unserer Klinik zeigte zwar Vorteile

in der Prognoseabschätzung in bestimmten Untergruppen (z.B. bei der neuen Aufteilung in IVA und IVB), jedoch insgesamt keine signifikante Verbesserung der Prognosevorhersage im Vergleich zur vorhergehenden sechsten Version oder im Vergleich zu einem anderen Klassifikationsmodell („München-Modell“), welches zusätzliche klinische und histopathologische Parameter zur Prognoseabschätzung einschloss. Unsere Daten sprechen daher dafür, dass die (sechste) Vorgängerversion bereits eine in Relation zur klinischen Praktikabilität ausreichende Patientenstratifizierung der Prognose auf dem Boden der Parameter pT, pN und cM zugelassen hat, und dies bei deutlich geringerer Komplexität. Die verbesserte Prognoseeinschätzung in einzelnen Untergruppen (Abbildung 7) beruht auf der Neu- bzw. Umverteilung der Stadien IIIB, IIC und IV. Der statistische Gesamtest zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied. Trotz fünf neu definierter Untergruppen wurde insgesamt nur ein geringer Patientenanteil (7%) durch die siebte TNM-Klassifikation anders eingeteilt (Tabelle 8, Tabelle 9). Die generelle Unterteilung der T4-Tumore in T4aN0M0 und T4bN0M0 hatte keine prognostische Bedeutung für unser Patientenkollektiv. Die Arbeit von Gunderson et al.^{23, 24}, auf welcher die siebte TNM-Klassifikation beruht, zeigte dagegen mit 10-25% einen deutlichen Überlebensunterschied zwischen T4a und T4b, bezogen auf die jeweiligen N-Stadien (N0, N1, N2). Die neue Aufteilung der N1-Tumore in N1a/b/c hat keine Konsequenz für die UICC-Stadieneinteilung. Weil satellitenartige Tumornester im perikolischen/perirektalen Weichteilgewebe in früheren pathologischen Befunden meist nicht als solche beschrieben wurden, konnten wir den Stellenwert der N1c-Kategorie nicht untersuchen. Inwiefern die Nomenklatur „N1c“ gegenwärtig im routinemäßigen Alltag einbezogen wird, ist unklar. Andererseits war die Aufteilung von N1-Tumoren entsprechend der T-Kategorie sehr wohl mit signifikanten Prognoseunterschieden verbunden. Auch bei N2-Tumoren galt, dass Patienten mit T2N2M0 bzw. T3N2aM0 eine signifikant bessere Prognose hatten und daher korrekterweise von IIC nach IIB herabgestuft wurden. Patienten mit T3N2bM0-Tumor

blieben im Stadium IIIC aufgrund ihrer schlechteren Prognose im Vergleich zu T3N2aM0.

Stadiengerechte Therapie

Eine Prognose-korrelierte exakte Stadieneinteilung sollte klare onkologische Therapieempfehlungen ermöglichen. Verschiedene Studien der letzten Jahre haben jedoch trotz der hohen Güte der TNM-Klassifikation die nicht unerhebliche prognostische Heterogenität innerhalb der vier UICC-Stadien des kolorektalen Karzinoms aufgezeigt, welche wiederum unterschiedliche therapeutische Konsequenzen mit sich ziehen kann.

Tumore des UICC-Stadiums I beschreiben eine Gruppe von Patienten mit sehr guter Prognose und nur sehr geringem Risiko eines Tumorrezidivs. Man kann heutzutage aber das Tumorstadium I in eine Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppe klassifizieren. Die Niedrigrisiko-Patienten innerhalb des Stadiums I werden definiert durch eine gute Tumordifferenzierung (Grading) sowie durch das Fehlen von Lymphgefäßinvasion.¹⁵ Daher kann bei diesen Patienten aufgrund des geringen Risikos von Lymphknotenmetastasen eine lokale Tumorresektion ohne radikale Lymphadenektomie durchgeführt werden. Hierzu liefert die aktuelle TNM-Klassifikation keinen Beitrag.

In letzter Zeit sind immer mehr in den Fokus der Betrachtung gerückt Stadium-II-Patienten, von denen ca. 20-30% ein unerwartetes Tumorrezidiv entwickeln und möglicherweise von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren würden.⁴ Dieses Wissen hat ebenfalls zur Festlegung einer Hochrisikogruppe im Stadium II geführt und zur leitliniengerechten Empfehlung einer adjuvanten Chemotherapie für diese

Patienten.⁵⁴ Eine routinemäßige adjuvante Chemotherapie des Stadium II kolorektalen Karzinoms wird derzeit nicht empfohlen.⁶⁶ Eine genaue Identifikation der Stadium II Hochrisikogruppe ist schwierig, und mögliche Faktoren zur Risikoabschätzung wurden bis dato nicht in die UICC-Klassifikation aufgenommen.^{20, 48}

Im UICC-Stadium III variiert das Überleben sehr weit, mit Werten von 89% Fünfjahres-Überleben im Stadium IIIA bis 36% im Stadium IIIC. Nach den heute gültigen Leitlinien erhalten alle Stadium-III-Patienten die gleiche Empfehlung für eine adjuvante Chemotherapie, obwohl die einzelnen Gruppen der Stadium-III-Tumorpatienten eine wohl sehr unterschiedliche Tumorbiologie und damit auch Prognose aufweisen und somit ein individuell differenzierter Ansatz möglicherweise bessere onkologische Ergebnisse bzw. weniger Nebenwirkungen erzielen könnte.

Im Stadium IV kann die neue Einteilung in IVA und IVB je nach Anzahl der von Fernmetastasen betroffenen Organe helfen, Patienten mit möglichem Langzeitüberleben frühzeitig zu identifizieren und entsprechenden aggressiveren multimodalen Therapieschemen zuzuführen. Hier können Kombinationen aus Chemotherapie, Resektion und interventioneller Radiologie zum Einsatz kommen. Hier bringt die neue TNM-Klassifikation einen deutlichen Vorteil.

Vor- und Nachteile der TNM-Klassifikation

Bei sieben publizierten Versionen der TNM-Klassifikation für maligne Tumore in 41 Jahren ergibt sich eine durchschnittliche Geltungsdauer von ca. sieben Jahren für jede neue Edition. Zu schnell aufeinanderfolgende Neuauflagen sind ungünstig, da sie Verwirrung stiften können und die nötige Evaluation potentieller Änderungen vor der Publikation eventuell nicht gewährleistet ist. Sicherlich benötigt eine neue

Klassifikation zwei bis drei Jahre, bis sie in den breiten klinischen Alltag Einzug gefunden hat. Über einen langen Zeitraum angelegte prospektive Studien, die sich auf bestimmte Tumorstadien beziehen, können vor Probleme gestellt werden. Wenn sich die offizielle Tumorklassifikation während der Studienlaufzeit ändert, kann das veränderte Ein- oder Ausschlusskriterien zur Folge haben.^{20, 48} Re- bzw. Umklassifikationen im Nachhinein sind schwierig bis unmöglich. Ein weiteres Beispiel möglicherweise weittragender Folgen für betroffene Patienten ist die Einführung der Unterstadien IIA und IIB ab der sechsten Version: Während im Stadium IIA (T3N0) keine adjuvante Chemotherapie empfohlen wird, sollte sie nach den aktuellen Leitlinien bei IIB (T4N0) erwogen werden.^{53, 54}

Innerhalb der letzten vier TNM-Versionen hat sich die Einteilung diffuser Tumorzell-Absiedelungen in peritumoralem Gewebe entscheidend gewandelt. Anfänglich ignoriert, wenn die Herde außerhalb von Lymphknoten lagen (4. Edition), wurden sie einmal als Lymphknotenpositivität gewertet, sobald eine Größe von 3 mm überschritten war (5. Edition), einmal je nach Form interpretiert (6. Edition) und werden sie nun mit dem Begriff „Satellitenläsionen“ beschrieben (7. Edition).^{28, 48, 56, 57, 68} Ob eine Einbeziehung der Lymphknotenlokalisation in die N-Kategorie wie in der vierten TNM-Klassifikation (entlang einem großen Gefäß²⁸ bzw. tumornah vs. zentral am Gefäßabgang) prognostisch sinnvoll ist, ist ebenfalls nicht geklärt. Nicht zuletzt aufgrund des damit verbundenen diagnostischen Mehraufwandes wurde davon wieder Abstand genommen. Leider konnte diese interessante Fragestellung nicht im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden.

Änderungen sollten niemals ohne gründliche Prüfung und evidenzbasierte Datenlage eingeführt werden. Seit der Einführung der sechsten TNM-Version nur fünf Jahre nach der vorangegangenen fünften Auflage wird von offizieller Seite hierauf besonders Wert gelegt.¹⁸ Aber es sollten nicht nur allein evidenzbasierte medizinische

Ergebnisse in die sorgfältige Neugestaltung jedes einzelnen TNM-(Unter-)Stadiums einbezogen werden. Die einfache routinemäßige Anwendbarkeit, d.h. Praktikabilität im klinischen Alltag, sollte ebenso eine wichtige Rolle spielen.

Vergleich mit der aktuellen Literatur

Die neue Stadieneinteilung der siebten TNM-Klassifikation beruht auf den von Gunderson im Jahr 2010 für Kolon und Rektum separat publizierten Ergebnissen der detaillierten Auswertungen des amerikanischen SEER-Registers.^{23, 24} Durch Analyse der Überlebensdaten von über 100 000 Kolonkarzinom-Patienten²⁴ erkannten die Autoren, dass Patienten mit T1-2N0 eine bessere Prognose aufwiesen als T3N0 und solche mit T3N0 eine bessere als T4N0. Im Stadium III galt ebenfalls, dass T1-2N2 günstiger ist als T3-4 N2, T4bN1 aber ähnlich wie T4N2. In jeder N-Kategorie hatten Patienten mit T4a eine bessere Prognose als mit T4b. Umgekehrt hatte auch nach Einführung von T4a und T4b die Anzahl der befallenen Lymphknoten für jede T-Kategorie eine prognostische Bedeutung. Zusätzlich fanden Gunderson et al. für das Rektumkarzinom²³ anhand von 35 000 Patientensets heraus, dass die zwei Gruppen T2N2a und T4aN0 sowie die drei Gruppen T1-2N1, T1N2a und T2-3N0 prognostisch ähnlich sind. Allgemein unterschied sich die Prognose zwischen Kolon- und Rektumkarzinom in den entsprechenden Stadien kaum.

Die prognostische Wertigkeit der Untergruppierung der Stadien II und III in der sechsten im Vergleich zur fünften TNM-Klassifikation wurde im Jahr 2004 in einer Arbeit von O'Connell untersucht.⁴⁶ Das Fünfjahres-Gesamtüberleben von 100 000 SEER gelisteten Patienten mit Kolonkarzinom für die Stadien II und III betrug 82,5% bzw. 59,5%. Nach der damals neuen Untergruppierung betrug das Fünfjahres-Gesamtüberleben für die Stadien IIA, IIB, IIIA, IIIB und IIIC jeweils 84,7%, 72,2%,

83,4%, 64,1% und 44,3%. Das signifikant bessere Fünfjahres-Überleben für das Stadium IIIA (83,4%) als für IIB (72,2%) wird durch andere Autoren sowie der hier gezeigten Ergebnisse entsprechend der siebten TNM-Klassifikation bestätigt.^{45, 46, 65}

Eine biologische Erklärung dafür, warum Patienten mit großem Primärtumor, aber nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen eine schlechtere Prognose zu haben scheinen als solche mit kleineren Primärtumoren, aber einer kleinen Anzahl an positiven Lymphknoten, ist derzeit noch nicht geklärt. O'Connell et al. vermuten die empfohlene adjuvante Chemotherapie bei Stadium III-Patienten als ausschlaggebend.

Mehrfach wurden weitere mögliche prognostische Klassifikationen und/oder prognostische Marker publiziert, sei es im Zusammenhang mit oder zusätzlich zur bestehenden TNM-Klassifikation beim kolorektalen Karzinom.^{45-47, 64, 65} Jedoch konnte sich bis heute außer der TNM-Klassifikation kein anderes System weltweit durchsetzen. Auch in dem „München-Modell“ wurde trotz des Einschlusses zusätzlicher Parameter, wie Patientenalter, Tumorlokalisation, Grading, Lymphknoten-Quotient, Lymphgefäßinvasion und postoperativem R-Status neben den Faktoren T-Kategorie und M-Kategorie keine relevante Verbesserung der Prognoseabschätzung im Vergleich zur siebten TNM-Klassifikation erzielt.

Bereits 1989 untersuchten Onodera et al. die prognostische Güte dreier verschiedener Klassifikationssysteme für das kolorektale Karzinom: die damalige vierte TNM-Klassifikation, eine modifizierte Klassifikation nach Dukes, sowie die japanische Klassifikation des kolorektalen Karzinoms.⁴⁷ Die Autoren führten weitreichende statistische Analysen durch mittels AIC, Log rank (Mantel-Haenszel), Log rank (Peto-Pike), Kruskal-Wallis (Breslow) sowie linear Trend. In ihrer Analyse erwies sich die japanische Klassifikation als prognostisch am genauesten, nur übertroffen durch eine eigene Modifikation davon (mit Einschluss der Parameter Wandinfiltration des Tumors, Vorhandensein und Lokalisation von

Lymphknotenmetastasen, intraoperativer Befund von Lebermetastasen und Peritonealkarzinose). Es wird allerdings eingeräumt, dass eine neu geschaffene Klassifikation optimalerweise an einer unabhängigen Gruppe evaluiert werden sollte und nicht an der Studienpopulation, durch die sie etabliert wurde. Außerdem verringerte sich die prognostische Überlegenheit im AIC über die Nachsorgezeit von fünf Jahren, sodass am Ende keine relevanten Unterschiede mehr bestanden zwischen der prognostischen Güte von TNM, der modifizierten Dukes-Klassifikation und der japanischen Einteilung.

Weiser et al. publizierten mit dem New Yorker Nomogramm ein Modell zur Vorhersage des Rezidivrisikos bei Stadium I bis III Kolonkarzinom-Patienten.⁶⁵ Das Modell enthält das Patientenalter, die Tumorlokalisierung, präoperatives CEA, T-Kategorie, Anzahl positiver sowie negativer Lymphknoten, Lymphgefäßinvasion, perineurale Invasion und den Einsatz von adjuvanter Chemotherapie. Bei Einteilung nach der fünften TNM-Klassifikation ergab sich ein C-Index von 0,73 für das von den Autoren untersuchte Patientenkollektiv (n=1 320) und 0,74 bei Einteilung nach der sechsten Version. Durch Zuhilfenahme des Nomogramms ergab sich ein signifikant besserer C-Index von 0,77, und es konnte in jedem Tumorstadium nach Hoch- und Niedrigrisikopatienten aufgetrennt werden. Leider wurde dieses New Yorker Nomogramm bis heute nicht an einem unabhängigen Patientenkollektiv validiert.

In einer aktuellen Arbeit verglichen Mori et al. die „Japanese General Rule for Staging Colorectal Cancer“ mit der sechsten sowie siebten TNM-Klassifikation an über tausend Patienten.⁴⁵ Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die siebte TNM-Klassifikation eine geringere prognostische Bedeutung als die japanische Klassifikation besitze. Des Weiteren kritisieren sie die unausgewogene sowie komplizierte Einteilung der Patienten in der siebten TNM-Klassifikation. Allerdings basieren die statistischen Aussagen lediglich auf der Tatsache, dass sich die Kaplan-

Meier-Überlebenskurven der sechsten sowie siebten TNM-Klassifikation kreuzen, was bei der japanischen Klassifikation nicht der Fall ist. Weitere detaillierte statistische Vergleiche werden nicht erwähnt.

In einem Review von Mary Kay Washington werden die aus pathologischer Sicht relevanten Aspekte für die Prognosebestimmung des kolorektalen Karzinoms erörtert.⁶⁴ Die Autorin bestätigt, dass der anatomischen Ausdehnung – dokumentiert durch die TNM-Klassifikation – am meisten Bedeutung zukommt. Weitere Faktoren erscheinen ihr jedoch ebenfalls von großer Bedeutung, so die Gesamtzahl untersuchter Lymphknoten, tumor-infiltrierende Lymphozyten, Lymphgefäßinvasion, Angioinvasion, perineurale Invasion, die histologische Beschaffenheit des Tumorrandes, das Vorhandensein von Tumorknospen („budding“) und die Beteiligung des Peritoneums. Jedoch ist es laut Washington zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich, eindeutige Empfehlungen für die genannten Parameter auszusprechen, weshalb sie aus heutiger Sicht nur zusätzliche optionale Spezifikationen darstellen.

Ausblick

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass molekulare Marker, sei es alleine oder als komplette Gen-Profile, bei der Vorhersage der Prognose des kolorektalen Karzinoms hilfreich sein können.^{10, 51, 52, 59} Bereits vor über 20 Jahren wurde erwogen, weitere teils nicht anatomische Fakten, wie das histologische Tumor-Grading, Serummarker (CEA) oder den Resektionsrand (R0/1/2) in die Klassifikation mit einzubeziehen.²⁹ Jedoch wurde bis heute die historische Festlegung beibehalten, keine nichtanatomischen Parameter in das Staging einzubeziehen, bzw. solche, die sich erst durch die Therapie ergeben (R-Status). Derzeit wurden weit über 100 anatomische, histologische oder molekulare Parameter teilweise wiederholt vorgeschlagen, aber keiner davon bis jetzt als obligatorisch in die UICC-Klassifikation

aufgenommen. Beispiele dafür sind perineurale Invasion, Lymphgefäßinvasion, Angioinvasion, der radiale/tiefe Resektionsrand, die Beschaffenheit bzw. Form des Tumorrandes, CEA, DNA-Ploidie, genetische Mutationen (z.B. KRAS, BRAF), Gen-Expressionslevel (z.B. Thymidilat Synthetase, humane Telomerase Reverse Transkriptase, „Deleted in Colon Cancer“ DCC), Mikrosatelliteninstabilität oder der Proliferationsstatus/Mitoseindex.^{16, 31, 64} Auch das immer weiter wachsende Gebiet der Mikroarray-Technologie führt zu unzähligen neuen Faktoren, sodass die größte Herausforderung nun darin besteht, die enormen Datenmengen zu überblicken und klinisch relevante Faktoren herauszufiltern. Denkbar ist auch eine Entwicklung in Richtung maßgeschneiderter Prädiktion durch multivariable Regressionsmodelle mit unterschiedlich gewichteten Variablen, was zwar nicht die Einfachheit und Überschaubarkeit der bisherigen TNM-Klassifikation besitzen würde, aber eine genaue individuelle Prognoseabschätzung erlauben könnte. Das hier gezeigte „München-Modell“ kann als Ansatz dieser Entwicklung aufgefasst werden. Dadurch könnte sich auch im klinischen Setting mehr und mehr die Verschiebung von einzelnen klar getrennten Tumorstadien zu unterschiedlichen parallel existierenden Tumortypen abzeichnen.³¹ Jedoch ist der derzeitige Evidenzstand nicht ausreichend, um bestimmte Biomarker in Prognosesysteme einzuschließen. Es bleibt zu hoffen, dass sich in Zukunft durch die Möglichkeit, molekulare Marker in die TNM-Klassifikation aufzunehmen, eine verbesserte therapeutische Stratifizierung entsprechend der Patientenprognose ergeben wird. Je genauer die Prognosevorhersage ist, desto besser kann Patienten mit kolorektalem Karzinom eine individualisierte Therapie angeboten werden. Die Zukunft muss in einer Kombination aus den robusten TNM-Parametern und molekularen Markern liegen.

Zusammenfassung

Seit 2009 existiert die aktuelle siebte TNM-Klassifikation für maligne Tumore. Sie sollte eine bessere Prognoseabschätzung im Vergleich zur vorherigen sechsten TNM-Klassifikation ermöglichen. In dieser Arbeit wurde anhand der Daten von 2 229 Patienten die prognostische Aussagekraft dieser Version für das kolorektale Karzinom überprüft.

Die genauen Fragestellungen lauteten:

1. Wie viele Patienten werden von der 6. zur 7. TNM-Klassifikation in ein anderes Tumorstadium umklassifiziert?
2. Besitzen diese in ein anderes Tumorstadium verschobenen Patienten wirklich eine bessere bzw. schlechtere Prognose?
3. Besitzt die 7. TNM-Klassifikation eine höhere prognostische Gesamtgüte als die 6. TNM-Klassifikation?
4. Ergibt eine Kombination von TNM-Klassifikation mit weiteren klinischen und histopathologischen Faktoren ein besseres Modell zur Prognoseabschätzung als die alleinige TNM-Klassifikation?

Die Auswertung erbrachte folgende Ergebnisse:

1. Durch die neue 7. TNM-Klassifikation ergab sich insgesamt für nur 155 von 2 229 Patienten (7%) eine Umverteilung in ein anderes Stadium (IIB nach IIC, IIIB nach IIIC, IIIC nach IIA/B).
2. Die heruntergestuften Patienten hatten eine bessere Prognose (60% Spezifität, $p < 0,001$), die hochgestuften Patienten jedoch keine signifikant schlechtere Prognose (53% Sensitivität, $p = 0,732$).
3. Die siebte TNM-Klassifikation besitzt insgesamt keine höhere prognostische Gesamtgüte (C-Index 7. TNM: 0,833, 95% CI 0,819-0,847; C-Index 6. TNM: 0,829, 95% CI 0,815-0,842).
4. Auch das auf unabhängigen Prognosefaktoren basierende „München-Modell“ (C-Index: 0,843, 95% CI 0,828-0,857) erzielt keine signifikante Verbesserung der prognostischen Gesamtaussagekraft.

Die siebte TNM-Klassifikation wurde deutlich komplexer als die Vorgängerversion, ohne dadurch eine relevante Verbesserung der prognostischen Güte erzielt zu haben.

Literaturverzeichnis

1. Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007* [SEER web site]. 2010 October 8, 2010 [cited 2011 January 01]; Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/.
2. American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures 2010*. Atlanta: American Cancer Society. 2010.
3. Astler V.B., Coller F.A., *The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum*. Ann Surg, 1954. **139**(6): p. 846-52.
4. Benson A.B., 3rd, Schrag D., Somerfield M.R., Cohen A.M., Figueredo A.T., Flynn P.J., Krzyzanowska M.K., Maroun J., McAllister P., Van Cutsem E., Brouwers M., Charette M., Haller D.G., *American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(16): p. 3408-19.
5. Bockelmann D., Gögler E., Ott G., Scheibe O., Proppe A., Schirren I.M., Wagner G., Stoll P., Susemihl D., Dold U., Daum R., Spiessl B., Piotrowski W., K.Karrer, Schwab W., Seifert G., Arnal M.L., *TNM Klassifizierung der malignen Tumore, Zweite Auflage*. 1976, Berlin: Springer-Verlag.
6. Centers For Disease Control And Prevention. *Colorectal Cancer Screening Rates* [Centers for Disease Control and Prevention web site]. 2011 [cited 2011 January 01]; Available from: <http://www.cdc.gov>.
7. Compton C., Fenoglio-Preiser C.M., Pettigrew N., Fielding L.P., *American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group*. Cancer, 2000. **88**(7): p. 1739-57.
8. Corman M.L., *Albert Compton Broders 1885-1964*. Dis Colon Rectum, 1985. **28**(9): p. 687-94.

9. Cunningham D., Atkin W., Lenz H.J., Lynch H.T., Minsky B., Nordlinger B., Starling N., *Colorectal cancer*. Lancet, 2010. **375**(9719): p. 1030-47.
10. Deschoolmeester V., Baay M., Specenier P., Lardon F., Vermorken J.B., *A review of the most promising biomarkers in colorectal cancer: one step closer to targeted therapy*. Oncologist, 2010. **15**(7): p. 699-731.
11. Dukes C.E., Bussey H.J., *The spread of rectal cancer and its effect on prognosis*. Br J Cancer, 1958. **12**(3): p. 309-20.
12. Eaden J.A., Abrams K.R., Mayberry J.F., *The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis*. Gut, 2001. **48**(4): p. 526-35.
13. Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A., *American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed.* 2009, New York: Springer.
14. Gastrointestinal Tumor Study Group, *Adjuvant therapy of colon cancer--results of a prospectively randomized trial*. N Engl J Med, 1984. **310**(12): p. 737-43.
15. Gertler R., Rosenberg R., Schuster T., Friess H., *Defining a high-risk subgroup with colon cancer stages I and II for possible adjuvant therapy*. Eur J Cancer, 2009. **45**(17): p. 2992-9.
16. Gertler R., Rosenberg R., Stricker D., Friederichs J., Hoos A., Werner M., Ulm K., Holzmann B., Nekarda H., Siewert J.R., *Telomere length and human telomerase reverse transcriptase expression as markers for progression and prognosis of colorectal carcinoma*. J Clin Oncol, 2004. **22**(10): p. 1807-14.
17. Gilchrist R.K., David V.C., *A Consideration of Pathological Factors Influencing Five Year Survival in Radical Resection of the Large Bowel and Rectum for Carcinoma*. Ann Surg, 1947. **126**(4): p. 421-35.
18. Gospodarowicz M.K., Miller D., Groome P.A., Greene F.L., Logan P.A., Sobin L.H., *The process for continuous improvement of the TNM classification*. Cancer, 2004. **100**(1): p. 1-5.
19. Gospodarowicz M.K., O'Sullivan B., *Prognostic factors in cancer*. Semin Surg Oncol, 2003. **21**(1): p. 13-8.

20. Greene F.L., *Current TNM staging of colorectal cancer*. Lancet Oncol, 2007. **8**(7): p. 572-3.
21. Greene F.L., *TNM staging for malignancies of the digestive tract: 2003 changes and beyond*. Semin Surg Oncol, 2003. **21**(1): p. 23-9.
22. Guillou P.J., Quirke P., Thorpe H., Walker J., Jayne D.G., Smith A.M., Heath R.M., Brown J.M., *Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial*. Lancet, 2005. **365**(9472): p. 1718-26.
23. Gunderson L.L., Jessup J.M., Sargent D.J., Greene F.L., Stewart A., *Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes*. J Clin Oncol, 2010. **28**(2): p. 256-63.
24. Gunderson L.L., Jessup J.M., Sargent D.J., Greene F.L., Stewart A.K., *Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data*. J Clin Oncol, 2010. **28**(2): p. 264-71.
25. Half E., Bercovich D., Rozen P., *Familial adenomatous polyposis*. Orphanet J Rare Dis, 2009. **4**: p. 22.
26. Harisi R., Schaff Z., Flautner L., Winternitz T., Jaray B., Nemeth Z., Kupcsulik P., Weltner J., *Evaluation and comparison of the clinical, surgical and pathological TNM staging of colorectal cancer*. Hepatogastroenterology, 2008. **55**(81): p. 66-72.
27. Harmer M.H., Copeland M.M., Costachel O., Gentil F., Hamperl H., Imai T., Kottmeier H.L., Modrego S.P., Rakow A.I., Sellers A.H., *TNM Klassifikation maligner Geschwülste*. 1968, Genf: UICC.
28. Hermanek P., Scheibe O., Spiessl B., Wagner G., *TNM Klassifizierung maligner Tumore, Vierte, vollständig überarbeitete Auflage*. 1987, Berlin: Springer-Verlag.

29. Hermanek P., Sobin L.H., Wittekind C., *How to improve the present TNM staging system*. *Cancer*, 1999. **86**(11): p. 2189-91.
30. Hewett P.J., Allardyce R.A., Bagshaw P.F., Frampton C.M., Frizelle F.A., Rieger N.A., Smith J.S., Solomon M.J., Stephens J.H., Stevenson A.R., *Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial*. *Ann Surg*, 2008. **248**(5): p. 728-38.
31. Horton J.K., Tepper J.E., *Staging of colorectal cancer: past, present, and future*. *Clin Colorectal Cancer*, 2005. **4**(5): p. 302-12.
32. Ionov Y., Peinado M.A., Malkhosyan S., Shibata D., Perucho M., *Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis*. *Nature*, 1993. **363**(6429): p. 558-61.
33. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D., *Global cancer statistics*. *CA Cancer J Clin*, 2011. **61**(2): p. 69-90.
34. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E., *Cancer statistics, 2010*. *CA Cancer J Clin*, 2010. **60**(5): p. 277-300.
35. JRSCCR, *General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Part I. Clinical classification*. *Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum*. *Jpn J Surg*, 1983. **13**(6): p. 557-73.
36. JRSCCR, *General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Part II. Histopathological classification*. *Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum*. *Jpn J Surg*, 1983. **13**(6): p. 574-98.
37. Kirchner T., Jung A., *[Pathological diagnosis for individualized therapy of colorectal cancer]*. *Pathologe*, 2010. **31**(1): p. 16-21.
38. Kirchner T., Reu S., *[Development of molecular-pathologic entities of colorectal cancer]*. *Pathologe*, 2008. **29 Suppl 2**: p. 264-9.

39. Leggett B., Whitehall V., *Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis*. *Gastroenterology*, 2010. **138**(6): p. 2088-100.
40. Lengauer C., Kinzler K.W., Vogelstein B., *Genetic instabilities in human cancers*. *Nature*, 1998. **396**(6712): p. 643-9.
41. Lindor N.M., Rabe K., Petersen G.M., Haile R., Casey G., Baron J., Gallinger S., Bapat B., Aronson M., Hopper J., Jass J., LeMarchand L., Grove J., Potter J., Newcomb P., Terdiman J.P., Conrad P., Moslein G., Goldberg R., Ziogas A., Anton-Culver H., de Andrade M., Siegmund K., Thibodeau S.N., Boardman L.A., Seminara D., *Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X*. *JAMA*, 2005. **293**(16): p. 1979-85.
42. Lockhart-Mummery J.P., *Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision*. *Br J Surg*, 1926. **7**(14): p. 110-24.
43. Lynch H.T., de la Chapelle A., *Hereditary colorectal cancer*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(10): p. 919-32.
44. Meyerhardt J.A., Mayer R.J., *Systemic therapy for colorectal cancer*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(5): p. 476-87.
45. Mori T., *A comparison of the new (planned) TNM classification and Japanese general rule for staging colorectal cancer*. *Cancer Invest*, 2010. **28**(4): p. 387-92.
46. O'Connell J.B., Maggard M.A., Ko C.Y., *Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging*. *J Natl Cancer Inst*, 2004. **96**(19): p. 1420-5.
47. Onodera H., Maetani S., Nishikawa T., Tobe T., *The reappraisal of prognostic classifications for colorectal cancer*. *Dis Colon Rectum*, 1989. **32**(7): p. 609-14.
48. Quirke P., Williams G.T., Ectors N., Ensari A., Piard F., Nagtegaal I., *The future of the TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate?* *Lancet Oncol*, 2007. **8**(7): p. 651-7.

49. Rosenberg R., Engel J., Bruns C., Heitland W., Hermes N., Jauch K.W., Kopp R., Putterich E., Ruppert R., Schuster T., Friess H., Holzel D., *The prognostic value of lymph node ratio in a population-based collective of colorectal cancer patients*. Ann Surg, 2010. **251**(6): p. 1070-8.
50. Rosenberg R., Friederichs J., Schuster T., Gertler R., Maak M., Becker K., Grebner A., Ulm K., Hofler H., Nekarda H., Siewert J.R., *Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period*. Ann Surg, 2008. **248**(6): p. 968-78.
51. Rosenberg R., Maak M., Simon I., Nitsche U., Schuster T., Kuenzli B., Bender R.A., Janssen K., Friess H., *Independent validation of a prognostic genomic profile (Coloprint) for stage II colon cancer (CC) patients*. J Clin Oncol, 2011. **29**(suppl 4; abstr 358).
52. Salazar R., Roepman P., Capella G., Moreno V., Simon I., Dreezen C., Lopez-Doriga A., Santos C., Marijnen C., Westerga J., Bruin S., Kerr D., Kuppen P., van de Velde C., Morreau H., Van Velthuysen L., Glas A.M., Van't Veer L.J., Tollenaar R., *Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2010. **29**(1): p. 17-24.
53. Schmiegel W., Pox C., Reinacher-Schick A., Adler G., Arnold D., Fleig W., Folsch U.R., Fruhmorgen P., Graeven U., Heinemann V., Hohenberger W., Holstege A., Junginger T., Kopp I., Kuhlbacher T., Porschen R., Propping P., Riemann J.F., Rodel C., Sauer R., Sauerbruch T., Schmitt W., Schmoll H.J., Seufferlein T., Zeitz M., Selbmann H.K., *S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII)*. Z Gastroenterol, 2010. **48**(1): p. 65-136.
54. Schmiegel W., Reinacher-Schick A., Arnold D., Graeven U., Heinemann V., Porschen R., Riemann J., Rodel C., Sauer R., Wieser M., Schmitt W., Schmoll

- H.J., Seufferlein T., Kopp I., Pox C., [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]. *Z Gastroenterol*, 2008. **46**(8): p. 799-840.
55. Shampo M.A., *Dukes and Broders. Pathologic Classifications of Cancer of the Rectum*. *J Pelvic Surg*, 2001. **7**(1): p. 5-7.
 56. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C., *TNM classification of Malignant Tumours, 7th Edition*. 2009, West Sussex: John Wiley & Sons.
 57. Sobin L.H., Wittekind C., *TNM Classification of Malignant Tumours, Fifth Edition*. 1997, New York: Wiley-Liss.
 58. Spiessl B., Schreibe O., Wagner G., *TNM Klassifizierung der malignen Tumore, Dritte, überarbeitete und erweiterte Auflage*. 1979, Berlin: Springer-Verlag.
 59. Tejpar S., Bertagnolli M., Bosman F., Lenz H.J., Garraway L., Waldman F., Warren R., Bild A., Collins-Brennan D., Hahn H., Harkin D.P., Kennedy R., Ilyas M., Morreau H., Proutski V., Swanton C., Tomlinson I., Delorenzi M., Fiocca R., Van Cutsem E., Roth A., *Prognostic and predictive biomarkers in resected colon cancer: current status and future perspectives for integrating genomics into biomarker discovery*. *Oncologist*, 2010. **15**(4): p. 390-404.
 60. UICC, *International Union against Cancer (UICC): TNM classification of malignant tumours*. 1968, Geneva: Livre de Poche.
 61. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P., Syngal S., de la Chapelle A., Ruschoff J., Fishel R., Lindor N.M., Burgart L.J., Hamelin R., Hamilton S.R., Hiatt R.A., Jass J., Lindblom A., Lynch H.T., Peltomaki P., Ramsey S.D., Rodriguez-Bigas M.A., Vasen H.F., Hawk E.T., Barrett J.C., Freedman A.N., Srivastava S., *Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability*. *J Natl Cancer Inst*, 2004. **96**(4): p. 261-8.
 62. Vasen H.F., Watson P., Mecklin J.P., Lynch H.T., *New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed*

- by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*, 1999. **116**(6): p. 1453-6.
63. von Roon A.C., Reese G., Teare J., Constantinides V., Darzi A.W., Tekkis P.P., *The risk of cancer in patients with Crohn's disease*. *Dis Colon Rectum*, 2007. **50**(6): p. 839-55.
64. Washington M.K., *Colorectal carcinoma: selected issues in pathologic examination and staging and determination of prognostic factors*. *Arch Pathol Lab Med*, 2008. **132**(10): p. 1600-7.
65. Weiser M.R., Landmann R.G., Kattan M.W., Gonen M., Shia J., Chou J., Paty P.B., Guillem J.G., Temple L.K., Schrag D., Saltz L.B., Wong W.D., *Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(3): p. 380-5.
66. Weitz J., Koch M., Debus J., Hohler T., Galle P.R., Buchler M.W., *Colorectal cancer*. *Lancet*, 2005. **365**(9454): p. 153-65.
67. WHO. *World Health Organisation [WHO web site]*. 2011 [cited 2011 January 01]; Available from: www.who.int.
68. Wittekind C., Meyer H.J., Bootz F., *TNM Klassifikation maligner Tumore, 6. Auflage*. 1997, Berlin: Springer-Verlag.
69. Wolmark N., Fisher B., Wieand H.S., *The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials*. *Ann Surg*, 1986. **203**(2): p. 115-22.
70. Zinkin L.D., *A critical review of the classifications and staging of colorectal cancer*. *Dis Colon Rectum*, 1983. **26**(1): p. 37-43.

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabellen

Tabelle 1:	Die Entwicklung der TNM-Stadien des kolorektalen Karzinoms von der ersten bis zur aktuellen siebten Edition ^{5, 28, 56-58, 60, 68}	18
Tabelle 2:	Mögliche Spezifikationen der UICC-Klassifikation	22
Tabelle 3:	Die klassische Dukes-Klassifikation von 1932 sowie deren Weiterentwicklungsvorschläge ^{3, 11, 14, 31, 70}	24
Tabelle 4:	Dokumentierte Patientenparameter	31
Tabelle 5:	Klinische und histologische Patientenparameter	38
Tabelle 6:	Stadien- und Untergruppenverteilung der Patienten entsprechend der sechsten TNM-Klassifikation	40
Tabelle 7:	Stadien- und Untergruppenverteilung der Patienten entsprechend der siebten TNM-Klassifikation	40
Tabelle 8:	Unterschiede in der TNM- und Stadieneinteilung zwischen sechster und siebter Version der Klassifikation.....	42
Tabelle 9:	<i>(Seite 42)</i> Patientenverschiebungen bei Einteilung nach sechster bzw. siebter TNM-Edition. Patientenzahlen, für die sich durch die siebte TNM-Edition keine andere Stadieneinteilung ergab, sind hellgrau hinterlegt. Fett gedruckte Zahlen geben die Patienten an, die einem anderen Stadium zugeordnet wurden. Oben: Stadienshifts für alle 2 229 Patienten. Mitte: Stadienshifts nur für die Patienten ohne	

tumorbedingten Tod. Dabei ergibt sich die Spezifität aus dem Anteil der Patienten, die richtig in ein niedrigeres Stadium (nach links) eingeteilt wurden. Unten: Stadienshifts nur für die Patienten mit tumorbedingtem Tod. Dabei ergibt sich die Sensitivität aus dem Anteil der Patienten, die richtig in ein höheres Stadium (nach rechts) eingeteilt wurden. 44

Tabelle 10: Stadienshifts zwischen sechster und siebter TNM-Klassifikation für Kolonkarzinom-Patienten	49
Tabelle 11: Stadienshifts zwischen sechster und siebter TNM-Klassifikation für Rektumkarzinom-Patienten	50
Tabelle 12: Univariable Analyse aller relevanter Patientenparameter	54
Tabelle 13: <i>(Seite 54)</i> Multivariable Analyse aller relevanten Faktoren, die in der univariablen Analyse identifiziert wurden	56
Tabelle 14: Multivariable Analyse ausgewählter Faktoren als Grundlage der Prognosebestimmung mittels Nomogramm („München-Modell“)	57
Tabelle 15: Vergleich der C-Indices der verschiedenen Klassifikationssysteme	59
Tabelle 16: Sensitivität und Spezifität im direkten Vergleich der Klassifikationssysteme	60

Abbildungen

- Abbildung 1: Mögliche Schnittmengen unter Berücksichtigung der T-, N- und M-Gruppen sowie farblich gekennzeichnet die zugehörige Stadieneinteilung (nach²⁷)..... 20
- Abbildung 2: Tabellarische Zuordnung der UICC-Stadien I bis III nach T- und N-Befund⁴⁵ 21
- Abbildung 3: Anzahl der erfassten Patienten über den Beobachtungszeitraum. Die verminderten Patientenzahlen für die Jahre 1990 und 2006 ergeben sich durch den entsprechenden Zeitraum der Dokumentation (August 1990 bis Mai 2006)..... 35
- Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten..... 35
- Abbildung 5: Tumorspezifische Überlebenskurven sowie Fünfjahres-Überleben (5-JÜR) nach Einteilung gemäß der sechsten TNM-Klassifikation..... 45
- Abbildung 6: Tumorspezifische Überlebenskurven sowie Fünfjahres-Überleben (5-JÜR) nach Einteilung gemäß der siebten TNM-Klassifikation 45
- Abbildung 7: Analyse des tumorspezifischen Überlebens für relevante Subgruppen 47
- Abbildung 8: Stadienabhängige Unterschiede des tumorspezifischen Überlebens in Bezug auf Lokalisation des Primärtumors im Kolon bzw. Rektum 48
- Abbildung 9: Nomogramm („München-Modell“) zur Abschätzung der Ein-, Zwei- und Fünfjahres-tumorfreen Überlebenswahrscheinlichkeit anhand ausgewählter Faktoren. Anleitung: Die gedachten vertikalen Linien aller Parameter auf die obere Punkteachse ergeben die Gesamtsumme (ein Patientenalter von 60 Jahren ergibt z.B. ca. 30 Einzelpunkte). Anhand

der Gesamtsumme kann an den drei untersten Skalen die Ein-, Zwei- und Fünfjahres-tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit abgelesen werden (eine Gesamtpunktzahl von 200 Punkten ergibt z.B. eine Zweijahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 0,75, also 75%). .. 58

Abbildung 10: Direkter Vergleich der drei Klassifikationssysteme untereinander durch das Bayessche Informationskriterium (BIC). Die statistische Berechnung wurde mittels Bootstrapping durchgeführt (1000 Analysen, angegeben sind die mittleren Unterschiede mit zugehörigen 95% Konfidenzintervallen) 62

Anhang: Veröffentlichungen

Prediction of prognosis is not improved by the 7th and latest edition of the TNM classification for colorectal cancer in a single-center collective

Ulrich Nitsche, Matthias Maak, Tibor Schuster, Beat Künzli, Rupert Langer, Julia Slotta-Huspenina, Klaus-Peter Janssen, Helmut Friess, Robert Rosenberg

akzeptiert in *Annals of Surgery*, Volume 253, November 2011, Issue 11

Dankvermerk

Danken möchte ich Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Helmut Friess, an dessen Klinik diese Arbeit entstehen konnte, für das Schaffen eines hervorragenden Umfeldes, in dem ich mich intensiv mit chirurgisch-onkologischen Fragestellungen beschäftigen kann, für die besondere Förderung und Begleitung in meinen Forschungsprojekten sowie für die Diskussionsmöglichkeiten zu klinischen wie wissenschaftlichen Themen.

Der herzlichste Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Robert Rosenberg. Trotz seiner vielen anderweitigen Verpflichtungen hat er sich stets Zeit genommen für klinische und anderweitige Fragen und ist mir immer hilfsbereit zur Seite gestanden. Er war ein Betreuer, wie man sich keinen besseren hätte wünschen können.

Bei Herrn Dr. rer. nat. Tibor Schuster bedanke ich mich für die aufwändigen statistischen Analysen und Erklärungen, die trotz seines oft übervollen Kalenders und Behelfswartezimmers, wenn nötig, auch in kürzester Zeit möglich waren.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Matthias Maak, der mir ebenfalls bei Problemen stets hilfsbereit zur Seite steht und auch über diese Arbeit hinaus meinen Arbeitsalltag sehr positiv unterstützt.

Bei Herrn Dr. med. Ruppert Langer, Frau Dr. med. Karen Becker und auch Frau Krummeck und Frau Hartmann von der Pathologie bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Auswertung der pathologischen Befunde am Computer bzw. im Archiv.

Schließlich möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Klaus-Peter Janßen sowie allen Mitarbeitern des Labors meinen Dank aussprechen. Trotz der teilweise zeitaufwändigen klinischen Arbeiten kam es dank der großartigen Unterstützung aller nie zu größeren Problemen bei meiner Laborarbeit.