

Aus der
Klinik für Chirurgie der DRK Kliniken Berlin Köpenick
(Chefarzt: Prof. Dr. med. M. Pross)

**Hat die Lymphgefäß (L1)- und Veneninfiltration (V1) bei T1-/T2-Kolonkarzinomen
einen Einfluss auf das onkologische Langzeitergebnis?**

**Eine Analyse der Patienten im Darmzentrum Berlin Treptow-Köpenick
von 2007 bis 2013**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von Janin Neumann, geb. Haase

aus Cottbus

Magdeburg 2016

Dokumentationsblatt

Neumann, Janin:

Hat die Lymphgefäß (L1)- und Veneninfiltration (V1) bei T1-/T2-Kolonkarzinomen einen Einfluss auf das onkologische Langzeitergebnis? Eine Analyse der Patienten im Darmzentrum Berlin Treptow-Köpenick von 2007 bis 2013 – 2016. -81 Seiten, 20 Tabellen, 18 Abbildungen, 82 Literaturzitate

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss der Lymphgefäß (LVI)- und Veneninvasion (BVI) frühinvasiver Kolonkarzinome auf das onkologische Langzeitergebnis. In Abhängigkeit der Ergebnisse wird die Indikation einer adjuvanten Chemotherapie diskutiert. Die zugrunde liegenden Daten stammen aus der Datenbank des Darmzentrums Berlin Treptow-Köpenick über den Zeitraum von 2007 bis 2013. Von 539 untersuchten Patienten gehörten 27% der Patienten den frühinvasiven Tumorstadien pT1 (16%) bzw. pT2 (11%) an. Im pT1-Stadium konnten bei 29,8% der untersuchten Fälle positive LVI nachgewiesen werden. Davon wiesen bereits 16% Lymphknotenmetastasen auf. Im Stadium pT2 konnte für 70% der Fälle positive Lymphgefäßinvasionen eruiert werden. 16,7% dieser Fälle waren lymphogen metastasiert. Eine BVI konnte für pT1-Karzinome in 4,8% und für pT2-Karzinome in 5% der Fälle diagnostiziert werden. Bei 25% der pT1- und 33,3% der pT2-Tumore lagen bei venöser Invasion bereits Lymphknotenmetastasen vor. Um den Einfluss der LVI und BVI auf das Gesamtüberleben zu ermitteln, wurden die Invasionsgruppen L0V0, L1V0 und L1V1 miteinander verglichen. Für die frühinvasiven Karzinome konnten keine statistisch signifikanten Einflüsse auf das Langzeitergebnis gefunden werden. Ohne Berücksichtigung des Tumorstadiums war das Gesamtüberleben signifikant kürzer bei Vorliegen einer LVI und/oder BVI. Die 5-Jahres-Überlebenschancen der L0V0-Gruppe betrug 84%, der L1V0-Gruppe 78% und der L1V1-Gruppe 45%. Die Ausweitung der Indikation für die adjuvante Chemotherapie auf frühinvasive Tumorstadien scheint bei Vorliegen dieser Risikofaktoren gerechtfertigt.

Schlüsselwörter

Kolonkarzinom, Frühinvasives Kolonkarzinom, Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion, Veneninfiltration, lymphovaskuläre Invasion, Langzeitergebnisse

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BVI	Blutgefäßinvasion, Venengefäßinvasion /-infiltration
CEA	Carcinoembryonales-Antigen
FAP	familiäre adenomatöse Polypose
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KRK	kolorektales Karzinom
HNPC	hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom
H&E	Hämatoxylin-Eosin
LVI	Lymphgefäßinvasion /-infiltration
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
sm	Submukosainvasion
Tab.	Tabelle
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organisation; Weltgesundheitsorganisation
5-FU	5-Fluoruracil
5-J-ÜLR	relative(n) 5-Jahres-Überlebensrate(n)

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einführung	6
1.1 Epidemiologie kolorektaler Karzinome	6
1.2 Ätiopathogenese kolorektaler Tumore	8
1.2.1 Risikoerkrankungen für die Entstehung kolorektaler Karzinome	8
1.2.2 Molekularpathologie: Adenom/Dysplasie-Karzinom-Sequenz und serratierter Karzinogeneseweg	10
1.3 Klinik und Lokalisation des Kolonkarzinoms	11
1.4 Klassifikation des Kolonkarzinoms	13
1.4.1 Histologischer Differenzierungsgrad nach WHO	13
1.4.2 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien	14
1.5 Definition und Bedeutung von Lymphgefäß- und Veneninvasion	18
1.6 Besonderheiten frühinvasiver Kolonkarzinome	19
1.6.1 Sondersituation pT1-Karzinome	19
1.7 Die histopathologische Untersuchung: Anforderungen, Methoden, Probleme	22
1.8 Therapie und Nachsorge	23
1.8.1 Die endoskopische Therapie kolorektaler Adenome	24
1.8.2 Die chirurgische Therapie	24
1.8.3 Die adjuvante postoperative Therapie	25
1.8.4 Behandlungsansätze in der palliativen Situation	26
1.8.5 Nachsorge bei Patienten mit Kolonkarzinom	27
1.9 Prognosefaktoren des Kolonkarzinoms	27
1.10 Fragestellung der Studie	28
2. Material und Methoden	29
2.1 Retrospektive Datenerhebung	29
2.2 Patientenkollektiv	30
2.3 Statistische Analyse	30
3. Ergebnisse	32
3.1 Epidemiologische Daten	32
3.2 Eigenschaften frühinvasiver Karzinome	35
3.2.1 Tumorlokalisierung	36
3.2.2 Klinisches Stadium und Tiefenausdehnung des Primärtumors	37
3.2.3 Histopathologisches Grading	38

3.3	Lymphgefäß- und Veneninvasion	42
3.3.1	Regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen	45
3.4	Überlebensanalysen	49
3.4.1	Invasionsgruppen	49
3.4.2	LogRank-Test	51
3.4.3	Kaplan-Meier-Überlebenskurven	52
4.	Diskussion	56
5.	Zusammenfassung	69
6.	Literaturverzeichnis	71
7.	Danksagung	79
8.	Ehrenerklärung	80
9.	Lebenslauf	81

1. Einführung

Das kolorektale Karzinom ist die dritthäufigste Krebsursache und die vierthäufigste Krebstodesursache weltweit. Die Inzidenz unterliegt starken regionalen Schwankungen und ist eng verknüpft mit dem sogenannten westlichen Lebensstil. Ein Großteil der Karzinome entwickelt sich sporadisch über mehrere Jahre im Rahmen der Adenom-Karzinom-Sequenz. Die therapeutischen Ecksteine bilden die Chirurgie und die adjuvante Chemotherapie für Patienten mit UICC (Union internationale contre le cancer) Stadium III/IV und „High risk“-Stadium II. Die 5-Jahres-Überlebenszeiten beim kolorektalen Karzinom reichen von 90% bei Patienten mit UICC I Stadium und knapp 10% bei Patienten mit Stadium IV. Screening-Programme haben zu einer Abnahme der Inzidenz und Mortalität geführt und zu einer Zunahme an Diagnosen von frühinvasiven Kolonkarzinomen [10, 55]. Diese werden anhand bestimmter histopathologischer Risikofaktoren in „High risk“- und „Low risk“-Karzinome untergliedert. Zu ihnen zählen u.a. die Lymphgefäß- und Veneninvasion [19, 28, 53] In dieser Arbeit soll ihr Einfluss auf das onkologische Langzeitergebnis anhand der Daten aus dem Darmzentrum Berlin Treptow-Köpenick der Jahre 2007-2013 untersucht und mit den Ergebnissen relevanter Studien verglichen werden. Unter Berücksichtigung der Resultate wird eine Ausweitung der Indikation für eine adjuvante Chemotherapie für frühinvasive Kolonkarzinome, bei Vorliegen dieser Risikofaktoren, diskutiert.

1.1 Epidemiologie kolorektaler Karzinome

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist weltweit mit 743.000 Neuerkrankungen 2012 die dritthäufigste maligne Erkrankung bei Männern sowie die zweithäufigste bei Frauen. Die Inzidenz unterliegt starken geographischen Schwankungen und ist in westlichen Industrienationen, aufgrund des hohen sozioökonomischen Status, deutlich erhöht [10]. Deutschland steht dabei international an 8. Stelle mit 33.800 Neuerkrankungen bei Männern und 28.620 Neuerkrankungen bei Frauen im Jahr 2010. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts werden 2014 35.500 Männer und 28.400 Frauen in Deutschland an Dickdarmkrebs erkranken. [82] Das Lebenszeitrisko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, beträgt in der deutschen Normalbevölkerung 4–6%. Etwa 90% aller KRK treten nach Vollendung des 50. Lebensjahres auf. Bereits nach dem 40. Lebensjahr verdoppelt sich die Inzidenz alle 10 Jahre. Das durchschnittliche Erkrankungsalter für

Frauen lag 2010 bei 75 Jahren und für Männer bei 71 Jahren, wobei auf drei erkrankte Männer zwei erkrankte Frauen kommen [82]. Erblisch bedingte Formen treten in der Regel vor dem 40. Lebensjahr auf [10].

Abbildung (Abb.) 1 veranschaulicht die altersstandardisierte Erkrankungsrate und Mortalität von Darmkrebs für beide Geschlechter. Altersstandardisiert bedeutet, dass die Altersstruktur mit der der Standardbevölkerung in Europa im Zeitraum 1999 bis 2010 übereinstimmt. Im Rahmen des demographischen Wandels wäre mit einer Zunahme der Inzidenz zu rechnen. Entgegen dieser Annahme zeigt sich in den letzten Jahren eine leicht rückläufige Tendenz. Hinsichtlich der Mortalität konnte bereits seit Mitte der 1970er Jahre eine leichte Abnahme festgestellt werden [78]. Gründe für diese Entwicklungen liegen in Fortschritten der Therapie und Früherkennung sowie der Verbesserungen der Patientenversorgung. Nichtsdestotrotz starben in Deutschland 2012 ca. 26.000 Patienten. Damit stellt das kolorektale Karzinom die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache dar, davon die dritthäufigste nach Mamma- und Lungenkrebs bei Frauen und die zweithäufigste nach dem Lungenkrebs bei Männern [41, 62].

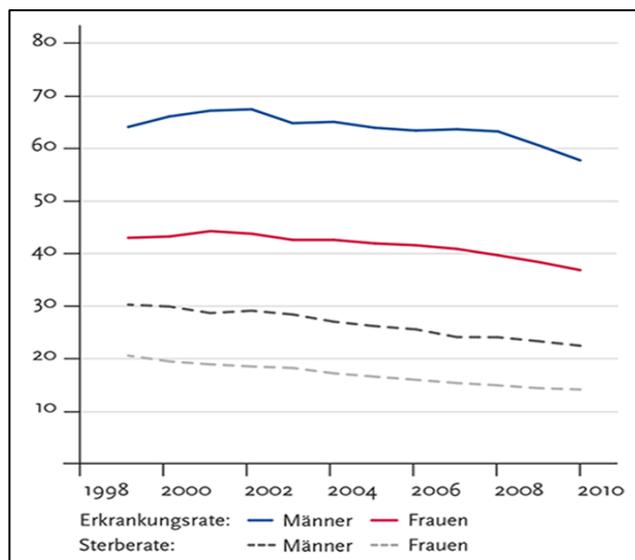


Abbildung 1: Schematische Darstellung der altersstandardisierten Inzidenz und Mortalität für Darmkrebs, nach Geschlecht, Deutschland 1999–2010, je 100.000 (Europastandard) [82]

Aufgrund von Fortschritten der onkologischen Therapiemöglichkeiten beträgt in Deutschland die relative 5-Jahres-Überlebensrate (5-J-ÜLR) mittlerweile 65% [82]. Dabei hängt die Lebenserwartung entscheidend vom Stadium der Erkrankung ab, in der das

KRK erstmals diagnostiziert wird. Zurzeit befinden sich bei Diagnosestellung 60% der Patienten bereits im Stadium III oder IV nach UICC. Im Stadium III beträgt die 5-J-ÜLR bis zu 65%, im Vergleich dazu im Stadium IV knapp über 5%. Im UICC-Stadium I werden die relativen 5-Jahres-Überlebensraten aktuell mit bis zu 95%, im Stadium II mit bis zu 85% angegeben [29].

1.2 Ätiopathogenese kolorektaler Tumore

Prädisponierende, exogene Faktoren, welche die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms begünstigen, sind, neben dem zunehmenden Alter unserer Bevölkerung, auch die Ernährungsgewohnheiten und der Lebensstil in westlichen Industrienationen. Dabei werden große Mengen Fleisch und gesättigter Fettsäuren als mögliche Risikofaktoren angesehen. Wohingegen ballaststoffreiche Ernährung mit viel Gemüse, Obst und faserreicher Kost protektiv zu wirken scheinen. Ebenso zählen ein regelmäßiger Alkohol- (>45g/Tag) und Nikotinkonsum, Übergewicht und mangelnde körperliche Aktivität als prädisponierende Faktoren. Körperliche Bewegung scheint das Erkrankungsrisiko hingegen zu senken. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie Erbanlagen für ein hereditäres kolorektales Karzinom erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung [10, 29].

1.2.1 Risikoerkrankungen für die Entstehung kolorektaler Karzinome

Patienten können aufgrund einer Prädisposition ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms aufweisen. Tabelle (Tab). 1 gibt einen Überblick über die drei definierten Risikogruppen [53].

Tabelle 1: Risikoerkrankungen des KRK [53]

1	Patienten mit einem familiär gesteigertem Risiko für ein kolorektales Karzinom (sporadisches KRK)
2	Patienten mit Anlage für ein hereditäres kolorektales Karzinom (FAP, HNPCC)
3	Patienten, die an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung leiden (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)

Kolorektale Karzinome in der Familienanamnese gehen mit einem dreifach erhöhten Erkrankungsrisiko einher. Das gilt besonders, wenn Verwandte 1. Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) an einem KRK erkrankt sind und das Manifestationsalter der Erkrankung beim Indexpatienten unter 50 Jahren liegt. Verwandte 2. Grades von betroffenen Patienten haben ein leicht erhöhtes Karzinomrisiko. Für drittgradig Verwandte ist kein erhöhtes Risiko anzunehmen [30].

Die autosomal-dominant vererbte familiäre adenomatöse Polypose (FAP) macht ca. 1% aller kolorektalen Karzinome aus. Es liegt eine Mutation des APC-Gens auf Chromosom 5q21 vor bzw. handelt es sich in 25% der Fälle um Neumutationen [7]. Auf dem Boden dieser Mutation entwickeln sich ab dem 30. Lebensjahr zahlreiche adenomatöse Polypen. Unbehandelt liegt das Karzinomrisiko bis zum 45. Lebensjahr bei fast 100% [48]. Bei Vorliegen eines hereditären nicht-polypösen kolorektalen Karzinoms (HNPPCC, Lynch-Syndrom) steigt das Karzinomrisiko auf 80-90% im Median um das 45. Lebensjahr [7]. Erbanlagen für ein HNPPCC machen etwa 3% der kolorektalen Karzinome aus und werden ebenfalls autosomal-dominant vererbt. Sie haben eine Mutation verschiedener DNA-Reparaturgene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) zur Folge. Können falsche Basenpaarungen bei der DNA-Replikation nicht korrigiert werden, kommt es zur Anhäufung genetischer Veränderungen und zur malignen Entartung der Zelle. Die fehlerhafte DNA-Reparatur spiegelt sich in einer Verlängerung von repetitiven DNA-Sequenzen, den Mikrosatelliten, wieder und wird als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bezeichnet [30].

Langjährige chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie die Colitis ulcerosa und der Morbus Crohn, weisen, in Abhängigkeit von der Krankheitsausdehnung, dem Manifestationsalter, der Erkrankungsdauer und dem Vorhandensein einer primär sklerosierenden Cholangitis, ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines KRK auf. Patienten mit bekannter Colitis ulcerosa sollten spätestens ab dem 8. Jahr nach Diagnosestellung engmaschig alle ein bis zwei Jahre endoskopisch untersucht werden [15]. Für den Morbus Crohn ist der Nutzen einer Früherkennung mittels Ileokoloskopie derzeit nicht hinreichend belegt. Weitere Risikoerkrankungen, welche die Entstehung eines KRK begünstigen, sind Diabetes mellitus und das Vorhandensein kolorektaler Adenome [53].

1.2.2 Molekularpathologie: Adenom/Dysplasie-Karzinom-Sequenz und serratierter Karzinogeneseweg

Es werden sporadische, kolorektale Adenome, multifaktorieller oder familiärer Genese von Adenomen autosomal-dominant vererbter Erkrankungen unterschieden. Adenomen sind vom Drüsenepithel des Magen-Darm-Traktes ausgehende, primär gutartige Gewebeneubildungen, welche die Möglichkeit der malignen Entartung besitzen. Seit den 1980er Jahren galt die Adenom/Dysplasie-Karzinom-Sequenz, welche Vogelstein und Fearon mit entsprechenden charakteristischen molekularen Veränderungen belegten, als der entscheidende Pfad der sporadischen Karzinogenese im Kolorektum [23]. 90% der KRK entwickeln sich pathogenetisch auf diesem Weg. Über einen Zeitraum von circa zehn Jahren erwirbt der Tumor viele genetische Veränderungen, welche die Differenzierung des normalen Drüsenepithels in eine zunächst benigne proliferative Form über die Epitheldysplasie bis hin zum Karzinom vorantreibt. In den Karzinomzellen finden sich zahlreiche numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen, die sogenannte chromosomale Instabilität. Diese Akkumulation molekularbiologischer Veränderungen, die Aktivierung von Onkogenen wie KRAS oder die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen wie APC, DCC/SMAD4 oder TP53, spielen die entscheidende Rolle bei der Karzinomentstehung [7, 10, 66].

Karzinome mit Mikrosatelliteninstabilität lassen sich in sporadische MSI-Karzinome und hereditäre MSI-Karzinome untergliedern. Bei den sporadischen MSI-Karzinomen, welche sich bei ca. 16% der Dickdarmkarzinome nachweisen lassen, handelt es sich um einen Defekt der zellulären DNA-Mismatch-Reparatur. Das führt zu Veränderungen in der DNA-Methylierung. Epigenetisch kommt es zu einem Expressions- und Funktionsverlust der entsprechenden Proteine, z.B. der DNA-Mismatch-Reparatur-Proteine MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Bei hereditären MSI-Karzinomen sind die Defekte in zellulären DNA-Reparaturproteinen in 80-90% der Fälle auf autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutationen zurückzuführen. MSI-Karzinome sind morphologisch durch Strukturverlust und eine geringere Differenzierung gekennzeichnet. Sie haben gegenüber Karzinomen, bei denen keine Mikrosatelliteninstabilität molekulargenetisch nachgewiesen wird, über alle Tumorstadien hinweg ein signifikant besseres Endergebnis [20, 66].

Ein alternativer Weg der Karzinomentstehung ist der serratierte Karzinogeneseweg, dessen Vorläuferläsion das sessile serratierte Adenom (SSA) darstellt. Ursächlich liegt eine Mutation im BRAF-Gen mit Störung der Apoptose der Kryptenepithelien zugrunde.

Epigenetisch kommt es zur Promoter(CpG)-Methylierung und konsekutiv zu Genausfällen (z.B. hMLH1, MGMT, p16) und der Entwicklung einer Mikrosatelliteninstabilität.

Der sogenannte Mischtyp kombiniert Merkmale beider Karzinogenesewege. Ihm wird das traditionell serratierte Adenom (TSA) als Vorläuferläsion zugeordnet. Ursächlich liegt hier eine KRAS-Mutation zu Grunde mit nachfolgender epigenetischer Promoter(CpG)-Methylierung und Genausfällen. Da der serratierte Weg der Karzinomentstehung vermutlich schneller verläuft als der bisher bekannte, sind Kenntnis und Diagnostik der Vorläuferläsionen von besonderer Bedeutung [66].

Die kanzerogenen Entartungstendenzen sind abhängig von der Größe, der Wachstumsform (sessil > gestielt), dem histologischen Subtyp (villös > tubulovillöses Adenom > tubuläres Adenom) und dem Grad der intraepithelialen Neoplasie. Die intraepithelialen Neoplasien werden in niedriggradige und hochgradige intraepitheliale Neoplasie unterteilt. Die tubulären Adenome kommen mit 60-65% aller Adenome am häufigsten vor, gefolgt von den tubulovillösen und den villösen Adenomen. Davon abzugrenzen sind serratierte Läsionen, welche wiederum in hyperplastische Polypen, sessile serratierte Adenome, gemischte Polypen und traditionelle serratierte Adenome untergliedert werden. Die beiden letzteren jeweils mit Angabe des Grades der intraepithelialen Neoplasie [48, 53].

1.3 Klinik und Lokalisation des Kolonkarzinoms

Typische Frühsymptome für das Kolonkarzinom gibt es nicht, sodass bei Diagnosestellung bereits 60% der Patienten im Stadium III oder IV sind. Klinisch macht sich der Tumor durch uncharakteristische Symptome, abhängig von der Tumorlokalisierung, bemerkbar. Häufig berichten die betroffenen Personen von einer Änderung der Stuhlgewohnheiten. Ein Wechsel zwischen Diarrhoe und Obstipationsneigung ist ebenso typisch wie verstärkter Meteorismus mit ungewollten Stuhlabgängen und dem Stuhl aufgelagerte Blut- und/oder Schleimabgänge. Als Folge des möglichen, sichtbaren oder okkulten, peranaln Blutabgangs kann es zur chronischen Blutungsanämie kommen. Die Färbung des Stuhls lässt auf die mögliche Lokalisation des blutenden Tumors schließen. So fallen Tumore des rechten Hemikolons eher durch eine braunschwarze Färbung auf, wohingegen sich der Stuhl bei Tumoren des linken Hemikolons eher dunkelrot färbt. Leistungsminderung und verstärkte Müdigkeit sind die Folgen der hypochromen Anämie. Bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen kann eine

mechanische Obstruktion der Darmpassage zu kolikartigen Schmerzen bis hin zum vollständigen Darmverschluss führen. In der Folge kann es zu Perforationen mit nachfolgender Peritonitis, Abszessbildung oder Einbrüchen in benachbarte Organe mit Fistelbildung kommen. Meist fällt erst in diesem Stadium ein Gewichtsverlust, ggf. auch Fieber, auf. Lebermetastasen, als erste Station der hämatogenen Metastasierung, können ab einer gewissen Anzahl und Größe einen Druckschmerz im rechten Oberbauch hervorrufen [48].

Die Einteilung der Tumorlokalisation wird nach ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) entsprechend der anatomischen Regionen vorgenommen. Die Lokalisationshäufigkeit des kolorektalen Karzinoms steigt nach distal an, sodass sich etwa 60% aller Karzinome im Rektum befinden. Als Grenzmarke zwischen Kolon- und Rektum gilt eine Entfernung von 16 cm zwischen aboralem Tumorrand und Anokutanlinie. Weitere 15-20% befinden sich im Colon sigmoideum (Sigma), 10% im Zökum und Colon ascendens, der Rest verteilt sich auf die übrigen Kolonabschnitte. Damit sind 80% aller KRK im rektosigmoidalen Bereich lokalisiert [48]. In den letzten Jahren nahm die Häufigkeit der Tumore im rechten Hemikolon zu, es wird vom sogenannten „right shift“ gesprochen [3, 32]. Rechtsseitige Kolonkarzinome zeichnen sich vor allem durch ein fortgeschrittenes Tumorstadium, eine ausgedehntere Tumorgroße, eine geringere Differenzierung sowie unterschiedliche molekularpathologische Karzinogenesewege aus. Patienten mit einem Karzinom des rechten Hemikolons sind in der Regel älter, eher weiblichen Geschlechts und weisen mehr Komorbiditäten auf als Patienten mit linksseitigem Dickdarmkrebs. Ob die Diagnosestellung elektiv oder notfallmäßig erfolgt, hat ebenso einen nachteiligen Einfluss auf das Gesamtüberleben, wie das Tumorstadium bei Diagnosestellung [3, 26].

Makroskopisch werden polypöse, von ulzerösen, von diffus infiltrierend wachsenden sowie von szirrhösen Karzinomen unterschieden. Mikroskopisch handelt es sich bei den KRK in 70% der Fälle um Adenokarzinome. In 20% der Fälle werden verschleimende Karzinome diagnostiziert, wobei hier die intrazellulär verschleimenden (Siegelringkarzinome) von den extrazellulär verschleimenden (Gallertkarzinom) unterschieden werden. 10% der KRK bilden die undifferenzierten Karzinome. Sehr selten treten Plattenepithelkarzinome oder Adenoakanthome auf [48].

1.4 Klassifikation des Kolonkarzinoms

Die Ausdehnung eines Tumors wird durch die TNM-Klassifikation bestimmt. Da für die Therapieentscheidung mehrere Faktoren berücksichtigt werden müssen, wurde von der UICC eine gröbere Stadiengruppierung eingeführt, die auf dem TNM-System aufbaut und sich den klinischen und therapeutischen Gegebenheiten anpasst. Die histologische Klassifikation der Malignität erfolgt entsprechend dem Differenzierungsgrad und wird durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert.

1.4.1 Histologischer Differenzierungsgrad nach WHO

Maligne Tumore werden entsprechend ihrer histopathologischen Differenzierung (Grading) in vier Malignitätsgrade unterteilt. Das Grading ist ein entscheidender Prognosefaktor. Nach Ricciardi et al. (2006) haben Patienten mit schlecht differenzierten Tumoren (G3) in 52% der Fälle positive Lymphknoten. Demgegenüber stehen 20% positiver Lymphknoten bei gut differenzierten Tumoren (G1). Mit abnehmender Differenzierung des Tumors steigt der Malignitätsgrad [60]. Ishii und Kollegen (2009) konnten zudem einen Zusammenhang zwischen der Lymphgefäßinvasion und schlecht differenzierten Tumoren aufweisen [36]. In Tab. 2 sind die einzelnen Differenzierungsstufen dargestellt.

Tabelle 2: Klassifikation des Kolonkarzinoms: Histologischer Differenzierungsgrad [9]

G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert
GX	Nicht beurteilbar

1.4.2 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien

Die Tumorklassifikation nach dem TNM-System folgt einer Stadieneinteilung in der aktuell 7. Auflage aus dem Jahr 2010. Die Kriterien für diese Einteilung werden von der UICC festgelegt, ergänzt und regelmäßig aktualisiert [80]. Sie gibt Auskunft über die Ausbreitung der Tumorerkrankung und bildet die Grundlage bei der Erstellung einer adäquaten Prognose, eines Therapieplans sowie der Beurteilung des Therapieerfolges. Das TNM-System beruht auf der Ausdehnung des Primärtumors („T“), dem Befall von Lymphknoten („N“) und dem Nachweis von Metastasen („M“) [53]. Tab. 3 legt die Definition der einzelnen T-Stadien, also der Tiefenausdehnung des Tumors, dar.

Tabelle 3: TNM-Klassifikation: T-Stadium (Infiltrationstiefe des Primärtumors) [80]

Tis	Carcinoma in Situ: Intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert die Submukosa
T2	Tumor infiltriert die Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert die Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikolisches Gewebe
T4a	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum
T4b	Andere Organe oder Strukturen

Die direkte Ausbreitung des Primärtumors in regionäre Lymphknoten wird als Lymphknotenmetastase klassifiziert. Nach dem Einbruch ins Lymphgefäßsystem werden die Tumorzellen in regionäre Lymphknoten transportiert. Dort können sie absterben, inaktiv verweilen, proliferieren oder den Lymphknoten passieren, um sich in höher gelegenen Lymphknotenstationen als Lymphknotenmetastase zu manifestieren. Letztlich können sie das Blutgefäßsystem über den Ductus thoracicus erreichen, von wo aus sie Zugang zu weiteren Organen haben. Zusätzlich haben Tumorzellen aus Lymphbahnen die Fähigkeit, über Querverbindungen direkt in Blutgefäße zu gelangen, um auf diese Weise zur Metastasierung zu führen [7]. Das Vorhandensein von Tumorzellen in regionären Lymphknoten ist als negativer Vorhersagewert, sowohl für das krankheitsfreie als auch für das Gesamtüberleben, bei KRK bekannt. Für eine adäquate Beurteilung des Lymphknotenstatus müssen mindestens zwölf Lymphknoten mit dem Operationspräparat

entfernt und histopathologisch untersucht werden [53]. Wobei diese Vorgehensweise, entsprechend der Studie von Hyslop und Kollegen (2013), eine eingeschränkte prognostische und prädikative Aussagekraft hat. Ihren Ergebnissen zu Folge sterben circa 30% der Patienten mit histopathologisch negativen Lymphknoten an den Folgen der Tumormetastasierung [35]. Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit einer größeren Zahl entfernter und untersuchter Lymphknoten eine bessere Prognose im UICC-Stadium II und III aufweisen [12, 76]. Parnaby und Kollegen konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2015 einen signifikanten Einfluss für den Quotienten aus befallenen Lymphknoten und der Anzahl der insgesamt entnommenen Lymphknoten auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben nachweisen. Dieser war der alleinigen Anzahl befallener Lymphknoten deutlich überlegen [54]. Die Einteilung der lymphogenen Metastasierung kann Tab. 4 entnommen werden.

Tabelle 4: TNM-Klassifikation: Metastasierung in regionäre Lymphknoten („N“) [80]

N0	Kein Anhalt für eine Metastasierung in regionäre Lymphknoten
N1a	1 regionärer Lymphknoten
N1b	2–3 befallene Lymphknoten
N1c	Tumorknötchen im Fettgewebe der Subserosa oder perikolischen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknoten
N2a	4–6 Lymphknoten
N2b	≥7 Lymphknoten

Metastasen in anderen Lymphknoten als den regionalen werden als Fernmetastasen bezeichnet. Ein großes Problem des Dickdarmkrebses stellt die hämatogene Fernmetastasierung der Primärtumore in die Leber dar. Sowohl der Verlauf als auch die Prognose der Erkrankung werden wesentlich durch das Vorhandensein bzw. Neuauftreten von Lebermetastasen mitbestimmt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Kolonkarzinoms liegen bei 25% der Patienten Fernmetastasen vor, davon bei 19% Lebermetastasen. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln über die Hälfte der Patienten Lebermetastasen [53]. Den Hauptweg der hämatogenen Metastasierung des

Kolonkarzinoms in die Leber stellt die Pfortader dar. Im Sinne der Kaskadentheorie erfolgt die weitere Metastasierung über die Vena cava in die Lunge bis hin zur Generalisation des Tumorleidens mittels des Lungenvenentyps [7]. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Metastasen ist dabei fünf- bis sechsfach höher als die des Primärtumors [48]. Tab. 7 gibt die Einteilung der Fernmetastasierung entsprechend der TNM-Klassifikation wieder [80].

Tabelle 5: TNM-Klassifikation: Vorliegen von Fernmetastasen („M“) [80]

M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Fernmetastasen in einem Organ
M1b	Fernmetastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Des Weiteren gibt es optionale, voran- oder nachgestellte Abkürzung der TNM-Klassifikation. Zwei Beispiele für vorangestellte Abkürzungen sind „Y“ für erfolgtes Staging nach neoadjuvanter Therapie oder „p“ für pathologisch gesicherte Diagnose. Sie stellen Zusatzangaben innerhalb der Tumorformel dar, um mit Hilfe dieser möglichst detaillierten Angabe über die aktuelle Tumorerkrankung machen zu können. Das ist unter anderem von entscheidender Bedeutung beim Informationsaustausch zwischen mehreren Behandlungszentren [80].

Die UICC-Klassifikation fasst die pathologischen und klinischen Daten hinsichtlich der Infiltrationstiefe des Primärtumors, des Lymphknotenbefalls und der Fernmetastasierung in klinischen Stadien von 0 bis IV mit prognostischer Gewichtung zusammen (Tab. 6). Hierbei entspricht das Stadium 0 einem präinvasiven Karzinom der TNM-Klassifikation. Das Stadium IV der UICC-Klassifikation entspricht der maximal fortgeschrittenen Form der TNM-Klassifikation. Für die frühinvasiven Stadien pT1 und pT2, ohne Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen (Stadium I nach UICC), wird eine 5-Jahrs-Überlebensrate von 93% angegeben [53, 80].

Tabelle 6: Stadiengruppierung nach UICC und 5-J-ÜLR (7. Auflage UICC 2010) [53]

Stadium	T	N	M	5-J-ÜLR
Stadium 0	Tis	N0	M0	100%
Stadium I	T1, T2	N0	M0	93%
Stadium II	T3, T4	N0	M0	
Stadium IIA	T3	N0	M0	85%
Stadium IIB	T4a	N0	N0	
Stadium IIC	T4b	N0	M0	72%
Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0	
Stadium IIIA	T1, T2 T1	N1 N2a	M0 M0	83%
Stadium IIIB	T3, T4 T2, T3 T1, T2	N1 N2a N2b	M0 M0 M0	64% 44%
Stadium IIIC	T4a T3, T4b T4b	N2a N2b N1, N2	M0 M0 M0	
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1	
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a	
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b	8%

1.5 Definition und Bedeutung von Lymphgefäß- und Veneninvasion

Die Lymphgefäß- und Veneninfiltration, auch Blutgefäßinvasion genannt, eines kolorektalen Karzinoms sind unabhängige, ungünstige prognostische Faktoren und stellen einen kritischen Punkt im Rahmen der Metastasierung dar [42, 46]. Als invasive Tumorzellen dringen sie entweder in das Lymphgefäßsystem ein, um von dort in regionäre Lymphknoten transportiert zu werden oder sie dringen ins Blutgefäßsystem ein, um von dort in andere Organe zu gelangen. Beide histopathologischen Faktoren korrelieren mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen, dem Auftreten von Tumorrezidiven und dem Gesamtüberleben [2, 8]. Lymphatische Invasion (L1) wird in der Literatur als der Nachweis von Tumorzellen in einem mit Endothel ausgekleidetem, präformiertem Hohlraum definiert. Dieser hat typischerweise keine muskuläre Wandschicht und es finden sich keine Erythrozyten im Lumen [68, 74]. Lymphgefäße haben typischerweise keine Basalmembran und zeichnen sich durch sehr lockere epitheliale Verbindungen innerhalb der Gefäßwand aus. Eine Veneninfiltration (V1) ist definiert als der Nachweis von Tumorzellen innerhalb eines mit Endothel oder glatter Muskulatur ausgekleideten Raumes, in welchem sich Erythrozyten und/oder Fibrinklumpen befinden. Typischerweise findet sich keine Erythrozytenextravasation in das umliegende Gewebe [74]. Davon abzugrenzen ist nach Okabe et al. (2004) die lymphovaskuläre Invasion. Sie ist definiert als das Auftreten von Tumorzellen innerhalb eines mit Epithel ausgekleideten Kanals, welcher entweder ein Lymph- oder Blutgefäß darstellt [52]. Weiterhin wird zwischen „large vessel“- und „small vessel“-Beteiligung unterschieden. Die Lymphgefäßinvasion wird zusammen mit der Kapillarinvasion den kleinen Gefäßen zugeordnet. Die Veneninvasion wird den großen Gefäßen zugeordnet [73]. Hier wird zusätzlich zwischen intra- und extramuraler Invasion unterschieden. Während für den Nachweis der extramuralen Angioinvasion ein nachteiliges klinisches Ergebnis in Bezug auf Metastasierungs- und Überlebensrate bekannt ist, ist die prognostische Wertigkeit der intramuralen Gefäßinvasion weitestgehend unbekannt [5, 46]. Die jeweiligen Untergliederungen innerhalb der L- bzw. V-Klassifikation können Tab. 7 und 8 entnommen werden.

Tabelle 7: L-Klassifikation (Einbruch von Tumorzellen in das Lymphsystem) [80]

LX	Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden
L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion

Tabelle 8: V-Klassifikation (Einbruch von Tumorzellen in das venöse System) [80]

VX	Veneninvasion kann nicht beurteilt werden
V0	Keine Angioinvasion
V1	Mikroskopische Angioinvasion
V2	Makroskopische Angioinvasion

1.6 Besonderheiten frühinvasiver Kolonkarzinome

Mit der großangelegten Einführung von Screening-Programmen für das kolorektale Karzinom konnte in den vergangenen Jahren eine Zunahme frühinvasiver Karzinome verzeichnet werden [55]. Dazu zählen pT1-Tumore, bei denen sich das Tumorstadium auf die Submukosa begrenzt sowie pT2-Tumore, deren Wachstum auf die Darmwand beschränkt ist. Im Vergleich zum pT1-Tumor infiltrieren die pT2-Tumore bereits die Muskulatur. Seit einigen Jahren gibt es eine Reihe weiterer histopathologischer Risikofaktoren, die zur Prognoseeinschätzung bei Kolonkarzinomen bisher weniger in Betracht gezogen werden. Dazu zählen die Submukosainvasionstiefe, das Tumor budding, der Zustand der Muscularis mucosae und die perineurale Invasion. Alle diese histologischen Risikofaktoren stellen unabhängig voneinander negative Vorhersagewerte in Bezug auf das klinische Ergebnis dar [28, 43, 49, 56, 70, 59].

1.6.1 Sondersituation pT1-Karzinome

Die Prognose von pT1-Karzinomen ist aufgrund der breiten Spanne der Lymphknotenmetastasierungsrate (0-20%) stark von der jeweils vorliegenden Situation abhängig [28, 53, 81]. Verschiedene histopathologische Faktoren des Primärtumors, wie der Differenzierungsgrad, die Lymphgefäß und/oder Veneninvasion und die Submukosainvasionstiefe, konnten mit dem Fehlen oder Auftreten lymphogener Metastasen in Verbindung gebracht werden [14, 44, 51, 70, 81]. Anhand ihres Risikoprofils werden pT1-Karzinome in „Low risk“- und „High risk“-Karzinome unterteilt [19]. Qualitative Kriterien, die eine „Low risk“-Situation kennzeichnen, sind ein gutes bis mäßiges Differenzierungsmuster (G1/G2) und das Fehlen von Lymphgefäßeinbrüchen (L0). Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen für „Low risk“-Karzinome wird mit einer

Wahrscheinlichkeit von bis zu 5% angegeben [60]. Bei schlecht bis undifferenziertem Tumor (G3/G4) und/oder dem Nachweis einer Lymphgefäßinvasion, mit daraus resultierender früher lymphogener Metastasierung, wird von einer „High risk“-Situation gesprochen. Das Risiko für eine Metastasierung in regionäre Lymphknoten in dieser Gruppe wird mit bis zu 20% angegeben [51, 70, 81, 28]. Ebenfalls als „High risk“-Situation werden R1-Situationen eingestuft. Hier ist nach endoskopischer oder chirurgischer Therapie eine Infiltration der Resektionsränder mit Tumorzellen nachweisbar. Resultierend daraus weisen Patienten mit einer „High risk“-Situation auch eine schlechtere Gesamtüberlebensrate auf [14, 28, 19, 46]. Nachstehende Risikofaktoren dienen der genaueren Diskriminierung zwischen „Low risk“- und „High risk“-Karzinomen.

Nach Hassan et al. (2005) und Ueno et al. (2004) stellt das Ausmaß der Submukosainvasion (sm) ein entscheidendes quantitatives Kriterium zur Abschätzung der Metastasierungsrate dar [28, 70]. Im gesunden Darmgewebe ziehen die Lymphgefäße bis zur Lamina muscularis mucosae. Ein paar wenige Lymphgefäße ziehen durch sie hindurch in die basalen Kryptenbereiche. Untersuchungen aus dem Jahr 2004 von Fogt et al. ergaben, dass sich die Lymphgefäßstruktur, sowohl bei Adenomen als auch bei invasiven kolorektalen Karzinomen, bis in viel oberflächlicher gelegene Abschnitte der Darmschleimhaut ausdehnt. Diese oberflächlichen Gefäße scheinen jedoch nicht direkt mit tiefer liegenden Lymphknoten zu kommunizieren, da eine Metastasierung erst nach Durchbruch der Lamina muscularis mucosae (pT1), also nach erfolgter Infiltration der Submukosa, beobachtet wurde [24]. Abb. 2 veranschaulicht die Invasion in die Lamina submucosa. Zur Bestimmung der Invasionstiefe wird die Submukosa des Polypektomie- bzw. Operationspräparates gedrittelt und die Tiefe der Infiltration ausgemessen. Es werden frühinvasive Formen (sm1, sm2 bzw. $sm \leq 1000 \mu m$) von invasiven Formen (sm3 bzw. Invasionstiefe $\geq 1000 \mu m$) unterschieden [53].

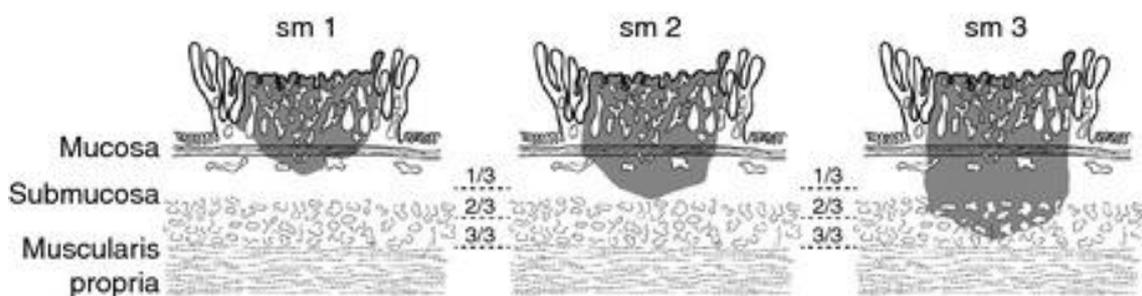


Abbildung 2: Invasion der Lamina submucosa; Einteilung der Infiltrationstiefen nach Williams et al. [79]

Je tiefer der Tumor durch die Lamina muscularis mucosae hindurch die Submukosa bzw. die Muscularis propria infiltriert, desto größer wird, aufgrund der dort steigenden Dichte von Lymph- und Blutgefäßen, das Risiko einer Invasion dieser Strukturen. Neuere Untersuchungen von Brown et al. (2015) haben ergeben, dass die Anzahl der betroffenen Blutgefäße nicht, wie bisher angenommen, mit der Tiefe der Tumorinfiltration in die Submukosa korreliert. Als ausschlaggebende Faktoren konnten sie die vom Tumor infiltrierte Fläche, bzw. das infiltrierte Volumen, ausmachen [11]. Die frühinvasiven Formen (sm1, sm2 bzw. $sm \leq 1000 \mu m$) haben mit 0-6% ein geringes Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung [70]. Bei sm3-Karzinomen steigt das Metastasierungsrisiko auf 9-20% und geht mit einer schlechteren Prognose einher [51, 81].

Als Tumor budding oder Tumorknospung wird der mikroskopische Nachweis von weniger als fünf Tumorzellen oder Tumorzellgruppen an der Invasionsfront des Karzinoms bezeichnet [56]. Dem Tumor budding wird in zahlreichen Studien ein negativer Einfluss auf das Auftreten lymphatischen und venösen Invasion, dem Nachweis positiver Lymphknoten, dem Auftreten lokaler und entfernter Rezidive und auf das Vorkommen von Fernmetastasen zugeschrieben [27, 50, 75]. Bei positivem Tumor budding konnten einige Studien das Auftreten isolierter Tumorzellen in Patienten mit pN0-Status nachweisen [13, 39, 69]. Mit diesem histopathologischen Faktor geht nicht nur eine schlechtere Prognose innerhalb der frühinvasiven Karzinome einher, sondern auch in allen anderen Tumorstadien [72]. Um das Tumor budding als eigenständigen histopathologischen Risikofaktor einführen und durchsetzen zu können, fehlt es bislang an allgemein gültigen und international anerkannten Leitlinien zur pathohistologischen Diagnostik [37, 72].

Nakadoi et al. (2014) haben in ihrer Studie „Condition of muscularis mucosae is a risk factor for lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma.“ die Beschaffenheit der Lamina muscularis mucosae als Indikator für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen ausfindig gemacht. Alle 322 Patienten wurden entsprechend dem Zustand der Lamina muscularis mucosae in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe A zeichnet sich durch eine intakte Lamina muscularis mucosae aus, Gruppe B weist unvollständige Brüche auf und in Gruppe C zeigt sich die Lamina muscularis mucosae vollständig zerstört. 11,8% zeigten eine Lymphknotenmetastasierung, davon 0% in der Gruppe A, 7,2% in Gruppe B und 17,3% in Gruppe C. Nach univariater und multivariater Analyse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer zerstörten Lamina muscularis mucosae und dem häufigeren Auftreten von Lymphknotenmetastasen ermittelt werden [49].

Die perineurale Invasion stellt einen zusätzlichen unabhängigen prognostischen Faktor für das Auftreten von Lymphgefäß- und Veneninvasion dar und korreliert mit dem Nachweis

von Lymphknotenmetastasen bei pT1- und pT2-Karzinomen [65]. Es wird ein radikales chirurgisches Vorgehen empfohlen. In der aktuellen 7. Auflage der TNM-Klassifikation findet die Pn-Klassifikation erstmals Berücksichtigung und kann als optionaler Parameter innerhalb der Tumorformel verwendet werden [80]. Im Gegensatz dazu stellt die neurale Invasion, nach Liebl et al. (2013), keinen unabhängig prognostischen Faktor dar, ist allerdings mit einer schlechteren Überlebensrate assoziiert. Wobei vor allem das Ausmaß der Infiltration zu berücksichtigen ist [34, 43].

1.7 Die histopathologische Untersuchung: Anforderungen, Methoden, Probleme

Die Frage nach der Vollständigkeit der Abtragung ist der zentrale Punkt der histologischen Untersuchung jedes Polypen. Die Einteilung erfolgt entsprechend den WHO-Kriterien nach dem histologischen Wachstumstyp, dem Grad der intraepithelialen Neoplasie sowie der entsprechenden Einteilung serratierter Läsionen [53]. Bei Karzinomnachweis müssen im Rahmen der pathohistologischen Diagnostik folgende Fragen beantwortet werden: Welcher Tumortyp nach WHO-Klassifikation liegt vor? Wie weit ist die Tiefenausdehnung des Tumors (T-Stadium inkl. Submukosainvasionsmessung in μm)? Wie viele befallene regionäre Lymphknoten können ermittelt werden (N-Klassifikation)? Wie viele Lymphknoten wurden entnommen und untersucht? Welcher Differenzierungsgrad liegt vor? Ist eine Lymphgefäßinvasion nachweisbar? Wie groß ist der Abstand zu den tumorfreien Resektionsrändern? Sind die Resektionsränder frei von Tumorzellen? Fakultativ erfolgt die Untersuchung auf Mikrosatelliteninstabilität, vor allem bei V.a. HNPCC [53]. Die venöse Invasion ist ebenfalls als unabhängiger prognostischer Indikator für das Auftreten von Fernmetastasen und die Überlebensrate bekannt und sollte bei entsprechendem Nachweis erwähnt werden [46]. Für die LVI und BVI sind unter Verwendung von Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H&E) breite Detektionsraten bekannt. Für die LVI wird eine Spanne von 8% bis 73% angegeben. Einer der Gründe dafür ist die schwierige Identifikation und Unterscheidung von BVI und LVI in H&E-gefärbten Proben. Weiterhin führen peritumorale Ödeme, durch die Tumormasse komprimiertes Gewebe sowie Artefakte, durch die histologische Aufbereitung, zu Fehlern in der Diagnose von LVI und BVI [42]. In den letzten Jahren konnten mehrere spezifische Marker für die Detektion von lymphatischem Endothel entwickelt werden, wie beispielsweise der monoklonale Antikörper D2-40 (Podoplanin), VEGFR3, PROX-1, D6 und LYVE-1. Die Immunfärbung mit D2-40 führte zu einer deutlichen Verbesserung der Nachweisbarkeit von LVI im Vergleich zur H&E-Färbung und dem unspezifischen Endothelmarker CD31 [71].

Aufgrund fehlender formaler Leitlinien zur pathologischen Beurteilung der BVI gibt es auch hier sehr breite Detektionsraten von 10% bis 89%. In vielen Studien findet zudem keine Unterscheidung zwischen „kleinen“, intramuralen und „großen“, extramuralen Gefäßen statt. Ein großes Problem stellt auch hier die Verwendung der geeigneten Färbemethode dar. Unter Verwendung der Elastica-van-Gieson-Färbung, welche elastische Fasern anfärbt, konnten deutlich häufiger Gefäßinvasionen dargestellt werden als bei Verwendung der konventionellen H&E-Färbung. Roxburgh et al. (2010) empfehlen eine Aufnahme der Elastica-Färbung in das Routineverfahren zur Detektion von venösen Gefäßen [63]. Bei der Darstellung venöser Gefäße hat sich die Verwendung von immunhistochemischen Markern (Podoplanin, CD34-Antigen), im Gegensatz zur LVI, nicht als zielführend herausgestellt [71]. Durch die Marker wird das Endothelium betroffener Venen zerstört. Die Darstellung des Endotheliums ist ein Kriterium dafür, dass es sich um ein venöses Gefäß handelt [58]. Zudem konnten Betge et al. (2012) eine Abhängigkeit der nachgewiesenen Gefäßinfiltration von der Anzahl der untersuchten Gewebelöcke feststellen [5]. Der entscheidende Aspekt zur Steigerung der Aussagekraft histopathologischer Risikofaktoren und der pathologischen Qualität, besonders der Blutgefäßinvasion, liegt in der Standardisierung der pathologischen Evaluation kolorektaler Resektionspräparate [17, 38].

Eine neuere kosten- und zeitintensive Alternative zur histopathologischen Untersuchung stellt die hochauflösende Magnet-Resonanz-Tomographie (HR-MRT) dar. Diese Methode zur besseren Darstellung extramuraler Gefäßinvasionen wird in den aktuellen S3-Leitlinien „Kolorektales Karzinom“ aus Gründen der Kosteneffektivität nur für Risikopatienten empfohlen [53].

1.8 Therapie und Nachsorge

Koloskopie und interventionelle Polypektomie gelten heute als Goldstandard der Prävention kolorektaler Karzinome. Lokale Exzisionsverfahren bieten sich für kolorektale Adenome und unter Berücksichtigung weiterer histopathologischer Risikofaktoren für pT1-Karzinome an. Zentrale therapeutische Maßnahme bei der Therapie des kolorektalen Karzinoms ist die chirurgische Sanierung. Die Gesamtoperationsquote bei KRK wird mit über 90% angegeben [53]. Die Nachsorge gestaltet sich unter Berücksichtigung des Tumorstadiums sowie individueller Risikofaktoren.

1.8.1 Die endoskopische Therapie

Die gängige Therapie kolorektaler Adenome besteht in der Abtragung der geweblichen Atypie bis zu ihrer Basis bzw. bis in die umgebende gesunde Schleimhaut. Der endoskopischen Behandlung kolorektaler Polypen stehen zwei Verfahren zur Verfügung: die Zangen- bzw. Schlingenektomie und die endoskopische Mukosaresektion. Die endoskopische Mukosaresektion eignet sich besonders zur Therapie von flach oder breitbasig aufsitzenden Läsionen, die allenfalls bis zur Lamina muscularis mucosae reichen und diese nicht überschreiten. Die endoskopische Abtragung mittels Schlingenektomie und submuköser Injektionstechnik bietet die Möglichkeit einer vollständigen Abtragung bei niedrigem Blutungs- und Perforationsrisiko. Es können Adenome und Polypen mit großem Durchmesser, schwieriger Lokalisation im Kolon oder problematischer Wachstumsform im Rahmen der endoskopischen Intervention therapiert werden. Bei Polypen, deren Größe ≤ 5 mm beträgt, ist die vollständige Abtragung mittels Biopsiezange vorzuziehen. Für die anschließende histologische Aufarbeitung des abgetragenen Polypen ist eine „en-bloc“-Resektion optimal [53].

1.8.2 Die chirurgische Therapie

Ist eine endoskopische Therapie nicht mehr möglich, stehen, nach entsprechendem präoperativem Staging, der Therapie des Kolonkarzinoms zwei Modalitäten zur Verfügung. Die chirurgische Therapie und die Chemo- und/oder Immuntherapie. Zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei einem Kolonkarzinom gehören standardmäßig eine komplette Koloskopie, die Bestimmung des Tumormarkers CEA (Carcinoembryonales-Antigen), die Abdomensonographie sowie die Anfertigung eines Röntgen-Thorax in zwei Ebenen.

Bei kurativer Zielsetzung ist die radikale chirurgische Therapie des tumorösen Darmabschnittes sowie des zugehörigen Mesenteriums und der regionalen Lymphknotenstationen die Therapie der Wahl. Ziel ist es, eine R0-Resektion zu erreichen. Aufgrund der mikroskopischen intramuralen Tumorausdehnung ist ein minimaler Sicherheitsabstand von 2cm zwischen Resektionsrand und Malignom erforderlich. Das Ausmaß der operativen Resektion wird von der Tumorlokalisierung und dem assoziierten regionalen Lymphabflussgebiet bestimmt. Die Lymphdissektion beinhaltet das Lymphabflussgebiet entlang der versorgenden Darmarterien bis zur Aorta mit möglichst

stammnahem Absetzen der Gefäße. Aufgrund der zentripetalen Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen umfasst die Operation zusätzlich die Entfernung des Mesokolons bis zur Mesenterialwurzel, die sog. komplette mesokolische Exzision. Hierdurch wird eine maximale Radikalität mit hoher Lymphknotenausbeute sowie eine Verbesserung der Überlebensrate erzielt [33, 53]. Die präoperativ durchgeführte Diagnostik kann intraoperativ durch Palpation und, bei offener Operation, durch die Inspektion der Leber, der Mesenterialwurzel und des Peritoneums ergänzt werden. Bei der Suche nach Lebermetastasen bietet sich mit der intraoperativen Sonographie eine hoch sensitive Untersuchungsmethode an. Im Anschluss an die Resektion wird die primäre Anastomosierung der Kolonenden angestrebt [48, 53].

1.8.3 Die adjuvante postoperative Therapie

Um das Langzeitüberleben zu verbessern, ist das Ziel einer postoperativen (adjuvanten) Therapie, disseminierte Tumorzellen zu eliminieren. Entscheidende Voraussetzung für die Planung einer adjuvanten Therapie ist die R0-Resektion mit adäquater pathohistologischer Stadienbestimmung. Die Indikation zur adjuvanten Therapie sollte in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand, der Lebenserwartung und den Begleiterkrankungen des Patienten gestellt werden. Für Patienten mit kurativ reseziertem Kolonkarzinom im Stadium I und II sieht die S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ derzeit keine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie vor, da kein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte [53]. Demgegenüber stehen die Erkenntnisse aus den Studie von Weixler et al. (2016) und Barresi et al. (2012) die sowohl ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als auch ein kürzeres krankheitsfreies Überleben für Patienten mit isolierten Tumorzellen in regionären Lymphknoten ermitteln konnten. Diese sollten der „High risk“-Gruppe zugeordnet werden, um möglicherweise von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren zu können [2, 77]. Bisher wurden nur Patienten des Stadiums II bei Vorliegen einzelner Risikofaktoren (pT4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl der untersuchten Lymphknoten zu gering, schlecht differenzierter Tumor, nachgewiesene LVI und BVI) einer adjuvanten Chemotherapie mit Capecitabin (Fluorpyrimidin) oder 5-Fluoruracil (5-FU) plus Folinsäure unterzogen. Durch die Kombination aus 5-FU und Folinsäure konnte eine signifikante Senkung der Rezidivrate sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt werden [4, 22, 57]. Eine gesicherte Indikation für eine adjuvante Chemotherapie bei chirurgischer R0-Resektion besteht hingegen für das UICC-Stadium III. Hier stellt die Gabe von 5-FU plus

Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX4-Schema) die erste Wahl dar. Alternativ kann das CapeOx-Schema (Oxaliplatin und Capecitabin) angewendet werden [53, 57].

1.8.4 Behandlungsansätze in der palliativen Situation

Ist die Durchführung einer Therapie mit kurativer Zielsetzung nicht mehr möglich, bieten sich zahlreiche Therapieoptionen aus den Bereichen der onkologischen Chirurgie, der Strahlentherapie und der medikamentösen Therapie sowie lokale Tumordestruktionsverfahren an. Einen besonderen Stellenwert nimmt die Schmerztherapie ein. Ihr Ziel ist es, dem Patienten eine Überlebenszeitverlängerung vor dem Hintergrund des Erhalts oder der Verbesserung seiner Lebensqualität zu ermöglichen. Das vorrangige therapeutische Ziel ist die Erhaltung der Darmpassage. Um diese sicherzustellen, kommen chirurgische Therapiemaßnahmen zum Einsatz, ebenso bei Komplikationen durch lokales Tumorwachstum wie Stenosen, Blutungen oder Tumordinfiltration in Nachbarorgane. Mögliche Optionen zur Wiederherstellung der Darmpassage sind die Anlage eines Anus praeter, die lokale Tumorbehandlung wie beispielsweise eine Stentimplantation oder Umgehungsoperationen. Chemotherapeutisch kommen vor allem das oben genannte FOLFOX4- und FOLFIRI-Schema (5-FU plus Folinsäure plus Irinotecan) zum Einsatz. Diese werden optional mit monoklonalen Antikörpern, wie Bevacizumab gegen den vaskuloendothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) oder Cetuximab gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR), kombiniert. Die palliative Chemotherapie erreicht, sofern sie frühzeitig begonnen wird, ein medianes Überleben von rund 20 Monaten. Patienten mit inoperablen Lebermetastasen können, neben der palliativen Chemotherapie, auch von lokalen Tumordestruktionsverfahren profitieren. Die regionale Chemotherapie wird aufgrund der hohen Rate an Komplikationen und durch Verbesserung der systemischen Chemotherapie zunehmend verlassen und findet nur noch in Ausnahmesituationen Anwendung [53, 57].

1.8.5 Nachsorge bei Patienten mit Kolonkarzinom

Nach endoskopischer oder chirurgischer Therapie eines Kolonkarzinoms mit kurativer Zielsetzung besteht ein Risiko für das Auftreten von Lokalrezidiven, metachronen Zweitumoren bzw. Fernmetastasierung. Je nach Tumorstadium variiert dabei das Risiko.

Die Nachsorgeuntersuchungen dienen dazu, eventuell auftretende Rezidive oder Zweitumoren zu erkennen und möglichst frühzeitig einer entsprechenden Therapie zuführen zu können. Umfang und Art der Nachsorge sind dabei vom jeweiligen Tumorstadium und individuellen Risikofaktoren abhängig [53].

1.9 Prognosefaktoren des Kolonkarzinoms

Die Abschätzung der Prognose ist in der klinischen Praxis bei Planung von Therapie und Nachsorge ebenso wichtig wie in der klinischen Forschung. Die Prognose eines Patienten mit KRK wird von zahlreichen Prognosefaktoren beeinflusst. Zu diesen gehören, neben patientenspezifischen Faktoren, das Tumorstadium entsprechend der TNM-Klassifikation und die präoperativ nachweisbare Erhöhung des CEA ≥ 5 ng/mL. In der Konsensuskonferenz des American Joint Committee on Cancer (AJCC) aus dem Jahr 2000 wird die Aufnahme des präoperativen CEA-Wertes in das jeweilige Staging-System empfohlen, da er mit einer ungünstigeren Prognose einhergeht [16, 21]. Zu den patientenbezogenen Prognosefaktoren zählen vor allem Patientenmerkmale wie klinische Symptome, zusätzliche Begleiterkrankungen, Allgemeinzustand, Geschlecht, Alter, Immunstatus und genetischer Hintergrund. Aufgrund des protektiven Effekts des Östrogens stellt das weibliche Geschlecht bei jüngeren Frauen einen günstigen Prognosefaktor dar. Im Gegensatz dazu postulieren Grundmann et al. in einem Review aus dem Jahr 2013, dass ein essentieller Unterschied zwischen beiden Geschlechtern durch die längere Lebenserwartung von Frauen im Vergleich zu Männern entstehe. Vergleichbare Tumorstadien werden bei Frauen in einem höheren Alter, in dem bereits mehr Begleiterkrankungen vorliegen, diagnostiziert und gehen mit einer schlechteren Prognose einher [25, 40]. Die bedeutendsten negativen histopathologischen Prognosefaktoren frühinvasiver Karzinome sind die Submukosainvasionstiefe (sm3 oder $\geq 1000\mu\text{m}$), positive LVI und/oder BVI, niedrig bis undifferenzierte Tumore sowie der Nachweis von Tumorzellen an den Resektionsrändern des entnommenen Präparates [28, 46, 53, 59].

1.10 Fragestellung der Studie

In dieser Studie wurden alle Patienten untersucht, bei denen im Zeitraum von 2007 bis 2013 im Darmzentrum Berlin Treptow-Köpenick der DRK Kliniken Berlin Köpenick ein Kolonkarzinom diagnostiziert und entsprechend dem Tumorstadium therapiert wurde. Die vorliegenden Daten wurden im Hinblick auf folgende Fragestellungen retrospektiv ausgewertet:

1. Wie häufig konnte im Stadium pT1/pT2 eine Invasion von Tumorzellen in Blut- und/oder Lymphgefäße nachgewiesen werden? Sind diese Ergebnisse mit aktuellen Daten aus der Literatur vergleichbar?
2. Welche prognostische Wertigkeit der histopathologisch nachgewiesenen Blutgefäßinvasion (BVI) und/oder Lymphgefäßinvasion (LVI) lässt sich in Bezug auf die Metastasierungs- und Gesamtüberlebensrate feststellen?
3. Welche Auswirkungen hinsichtlich der therapeutischen Strategie ergeben sich aus den Ergebnissen?

Die Untersuchung dieser Zusammenhänge und deren Ergebnisse haben entscheidenden Einfluss auf die Wahl der therapeutischen Strategie, also der Wahl zwischen der risikoärmeren, oberflächlicheren endoskopischen Entfernung von Polypen und der komplizierteren, chirurgischen Darmteilresektion. Zudem soll in Abhängigkeit der Ergebnisse die Ausweitung der Indikation für eine adjuvante Chemotherapie in diesem Stadium bewertet und diskutiert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Retrospektive Datenerhebung

Die vorliegende Arbeit evaluiert den onkologischen Langzeitverlauf von Patienten mit Lymphgefäß- und/oder Veneninfiltration bei frühinvasiven Kolonkarzinomen. Dabei wurden Risikofaktoren für die Prognose identifiziert und Signifikanzen in Überlebenskurven ermittelt und miteinander verglichen. Alle erhobenen Daten wurden im Rahmen der Tumordokumentation des Darmzentrums Berlin Treptow-Köpenick mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., Seattle, WA, USA) erfasst, verschlüsselt und aufbereitet. Die erfassten Ereignisse sind aus Tab. 9 zu entnehmen. Die exakte Vorgehensweise der Dokumentation wird durch den Dachverband der Berliner Tumorzentren, dem TumorZentrum Berlin e. V., geregelt. Sie dient der einheitlichen Erfassung des Kolonkarzinoms in den klinischen Krebsregistern des Tumorzentrums Land Berlin. Ziel ist es, eine gemeinsame und qualitativ hochwertige Datenauswertung zu ermöglichen.

Tabelle 9: Überblick über die erfassten Ereignisse der Tumordokumentation

Patientencharakteristika	Geschlecht, Geburtsdatum, Patientenalter bei Erstdiagnose
Diagnosedaten	Datum der Erstdiagnose, Diagnosetext, Tumordiagnose nach ICD-10, primäre Tumorlokalisation, Histologie (Datum, Grading, Schlüssel), pTNM-Stadium inkl. Lymphgefäß- und Veneninfiltration, pUICC-Stadium
Operationsdaten	OP-Datum, OP-Code, OP-Bezeichnung
Therapiedaten	Therapiebeginn und –ende, Art der Therapie (Systemische Therapie [Protokoll, Zyklen, Substanzen], Strahlentherapie [Einzel- und Gesamtdosis])
Follow-up-Daten (Verlauf der Nachsorge)	Datum der Nachsorge
Dokumentation von Rezidiven/ Metastasen	Rezidiv- und Progressionsdatum, Metastasierung (Datum, Lokalisation)
Abschlussdaten	Todesdatum, Todesursache

Die Erhebung von Follow-up Daten erfolgte auf Basis der Dokumentation im Rahmen der Tumornachsorge in der onkologischen Fachambulanz des Darmzentrums Berlin Treptow-Köpenick, an die die Patienten angeschlossen sind. Die Abschlussdaten stammen zum einen aus eigenen Erhebungen, zum anderen aus dem amtlichen Melderegister. Bei fehlender Compliance bzw. Resonanz erfolgte die Datenerhebung zur Komplettierung auch in Form von Anschreiben an die Hausärzte.

2.2 Patientenkollektiv

In diese retrospektive Datenanalyse wurden alle Patienten mit der Erstdiagnose Kolonkarzinom aus dem Darmzentrum Berlin Treptow-Köpenick im Beobachtungszeitraum 01.01.2007 bis 31.12.2013 eingeschlossen. Die genaue Selektion erfolgte nach Diagnosenummer laut ICD-10-Code C18.0 – C18.9 und C19. Hierbei wurden alle männlichen und weiblichen Patienten jeder Altersgruppe, bei denen eine vollständige Dokumentation der Tumordaten sowie ein vollständiges Follow-up vorlag, berücksichtigt. Die Diagnose Rektumkarzinom, Diagnosenummer C20 nach ICD-10, stellt ein Ausschlusskriterium dar. Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhielten, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Es werden insgesamt 539 Datensätze ausgewertet.

2.3 Statistische Analyse

Die Zusammenstellung der Daten wurde mit freundlicher Unterstützung von Frau Simone Seidl, Dokumentationsassistentin am Darmzentrum Berlin Treptow-Köpenick, Salvador-Allende-Straße 2-8, 12559 Berlin, durchgeführt. Die Auswertung der retrospektiven Daten erfolgte mit freundlicher Unterstützung von Frau Dr. Annette Reinecke, Geschäftsführerin des TumorZentrum Berlin e. V., Dachverband der Berliner Tumorzentren, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin.

Nach Überprüfung auf Korrektheit und Vollständigkeit fand die Bearbeitung und graphische Darstellung der Daten mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS 21® für Windows (MathSoft Inc., Seattle, WA, USA) und Microsoft Excel 2010 statt. SPSS 21® erlaubt den Import der Datentabelle aus Excel.

Zur Beschreibung der Verteilung quantitativer Merkmale wurden statistische Maßzahlen, wie Mittelwert und Median, Minimal- und Maximalwert verwendet. Zur grafischen Darstellung der Verteilung der Werte in den einzelnen Gruppen dienen Histogramme. Dabei ging es um die Darstellung von Patientencharakteristika, wie Geschlecht und Alter in Bezug zum Diagnosejahr. Für die qualitativen Merkmale erfolgt die Darstellung der Häufigkeiten in Balken-, Kreis- und Liniendiagrammen sowie Datentabellen. Ziel war die Analyse und Veranschaulichung von Krankheitsmerkmalen wie die Häufigkeitsverteilung der klinischen Tumorstadien, die Tumorlokalisation, die Verteilung der Ausdehnung des Primärtumors, die Lymphknoten- und Fernmetastasierungsrate und das histopathologische Grading sowie deren Korrelation mit der Lymphgefäß- und Veneninvasion. Bei Vergleichen von Gruppen mit unterschiedlichen Fallzahlen (n) wurden relative Häufigkeiten benutzt.

Die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Für die Kaplan-Meier-Schätzung erfolgte eine Eingruppierung der Patientengruppen entsprechend der Lymphgefäß- und/oder Veneninvasion nach L0V0 vs. L0V1 vs. L1V0 vs. L1V1. Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum bis zum Tod oder andere Todesursache. Die ermittelten Signifikanzen der Überlebenskurven wurden mit Hilfe des LogRank-Tests validiert. Mit diesem nichtparametrischen Test kann geprüft werden, ob die Mortalität der ausgewählten Variablen, die in Kategorien eingeteilt sind, abhängig voneinander ist. Die Mortalität wird in den einzelnen Patientengruppen miteinander verglichen. Die bis zum Stichtag der Auswertung (24.07.2014) noch lebenden Patienten wurden in der statistischen Auswertung als zensierter Fall (Zensurcode =0) behandelt. Die bereits verstorbenen Patienten wurden mit dem Ereigniskode =1 versehen. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ (zweiseitig) für alle statistischen Tests angesehen.

3. Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der retrospektiven Analyse der Jahre 2007 bis 2013 für das Auftreten der Kolonkarzinome im Darmzentrum Berlin Treptow-Köpenick vorgestellt. Schwerpunkte waren die histopathologische Diagnostik und die vergleichende Analyse der Überlebenskurven von Patienten mit Lymphgefäß- und/oder Veneninvasion.

3.1 Epidemiologische Daten

Insgesamt ergab sich für die Erstdiagnose von Kolonkarzinomen für die Jahre 2007 bis 2013 im Darmzentrum Berlin Treptow-Köpenick eine Anzahl von n=539. Die durchschnittliche Anzahl an Kolonkarzinomen lag bei 77 Fällen pro Jahr. Abb. 3 veranschaulicht die Anzahl der Neuerkrankungen bezogen auf das Diagnosejahr sowie deren Verteilung auf das jeweilige Geschlecht.

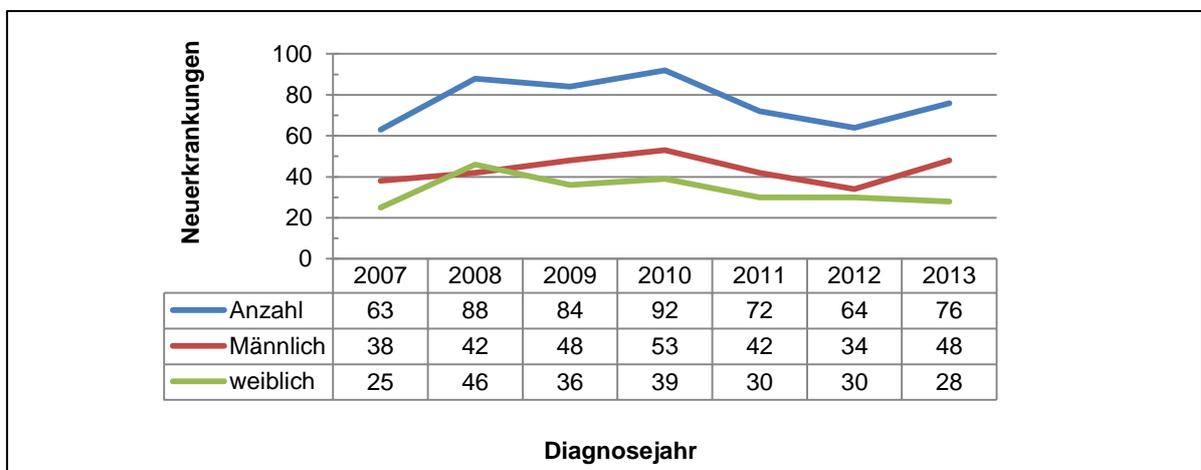


Abbildung 3: Neuerkrankungen je Diagnosejahr und Geschlecht (n=539)

Im Jahr 2010 hatte die Anzahl der diagnostizierten Neuerkrankungen mit insgesamt 92 Fällen ihren Höhepunkt und sank danach bis zum Jahr 2012 ab, um 2013 erneut anzusteigen. Im Jahr 2008 wurden im Tumorzentrum Berlin Treptow-Köpenick einmalig mehr primäre Kolonkarzinome bei Frauen als bei Männern diagnostiziert. Im Verlauf blieb die Anzahl der Neuerkrankungen bei Frauen unter der der Männer. Im Mittel waren sie bei Diagnosestellung 72,5 Jahre alt. Der Median für beide Geschlechter lag bei 74 Jahren,

wobei der jüngste Fall 23 Jahre und der älteste Fall 95 Jahre alt war. Tab. 10 gibt einen Überblick über das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Männern und Frauen.

Tabelle 10: Durchschnittliches Erkrankungsalter bei primärem Kolonkarzinom (n=539)

	n (%)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Alter bei Diagnose	539 (100)	23	95	72,5	74
Männer	305 (56,6)	25	91	71,7	74
Frauen	234 (43,4)	23	95	73,5	74

Abb. 4 verdeutlicht die Verteilung der primär diagnostizierten Kolonkarzinome in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht. Frauen erkrankten im Allgemeinen seltener und machten einen Anteil von 43,4% (n=234) der Gesamtinzidenz aus. Im untersuchten Patientenkollektiv ergab sich für beide Geschlechter ein Altersgipfel bei den 70-74-Jährigen. 22,8% (n=123) des Gesamtkollektivs befanden sich demnach in dieser Altersgruppe. Rund 15,8% (n=37) der Frauen erkrankten im Alter über 85 Jahren, bei den Männern waren es 6,2% (n=19). Damit war die Inzidenz der Frauen bei den über 85-Jährigen höher als die der Männer.

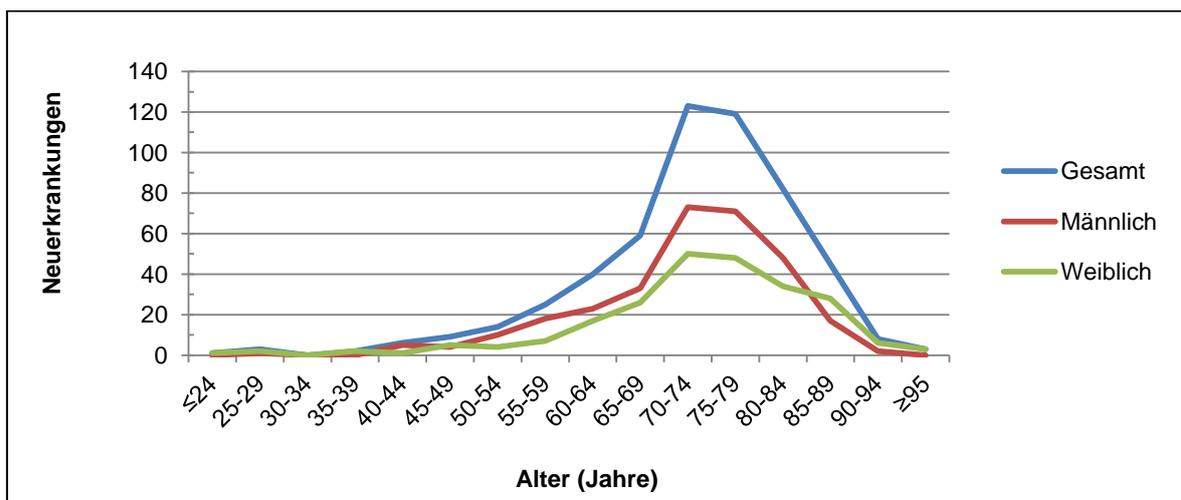


Abbildung 4: Altersverteilung der Kolonkarzinome (n=539)

Abb. 5 gibt einen Überblick über die Verteilung der Todesursachen. Bis zum Stichtag der Untersuchung lebten noch 386 Patienten, das entsprach einem Anteil von 71,6%. Von den 153 (28,4%) verstorbenen Patienten waren 12,4% (n=19) der Gruppe der frühinvasiven Karzinome zuzuordnen. Mit einem Anteil von 49% (n=75) und 38,6% (n=59) gehörten die übrigen Verstorbenen zu annähernd gleichen Teilen den Gruppen pT3 und pT4 an. 40,5% (n=62) der Verstorbenen sind dem Krebsleiden erlegen. In diese Gruppe wurden alle Patienten eingeschlossen, die durch das Tumorleiden, durch Metastasierung oder aufgrund eines Krankheitsprogresses verstorben sind. 22,2% (n=34) der Patienten sind nicht tumorbedingt verstorben. Bei 37,3% (n=57) der Patienten war die Todesursache unbekannt. Das betraf vor allem Patienten, die nicht im DRK Klinikum Köpenick verstorben sind. Durch das zuständige Meldeamt erging die Information über den Tod mit Todesdatum, jedoch nicht über die Todesursache. Eine Nachfrage nach der genauen Todesursache bei den entsprechenden Hausärzten erwies sich nur teilweise als zielführend.

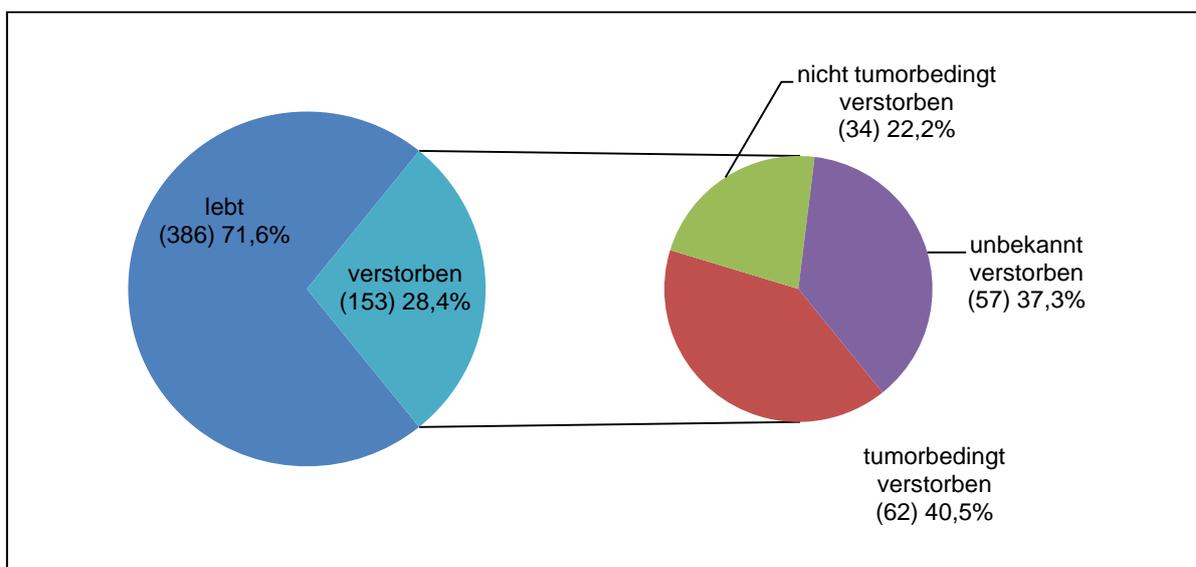


Abbildung 5: Übersicht über die Todesursachen (n=539)

3.2 Eigenschaften frühinvasiver Karzinome

Tabelle 13: Überblick über patienten- und krankheitsspezifische Faktoren frühinvasiver Karzinome (n=539)

	Gesamt n=539	T1 n=84	T2 n=60	L0 n=132	L1 n=407	V0 n=323	V1 n=216
pT							
T1	84	-	-	59	25	80	4
T2	60	-	-	18	42	57	3
T3	271	-	-	49	222	153	118
T4	124	-	-	6	118	33	91
pUICC							
I	126	80	46	73	53	121	5
II	172	0	3	52	120	131	41
III	142	4	7	0	142	55	87
IV	99	0	4	7	92	16	83
Grading							
G1	59	36	7	38	21	52	7
G2	398	44	50	84	314	241	157
G3	65	1	1	5	60	22	43
G4	5	0	0	0	5	0	5
GX	8	3	1	3	5	4	4
o.A.	4	0	1	2	2	4	0
pN							
N0	322	79	53	132	190	264	58
N1	216	4	7	0	216	58	158
NX	1	1	0	0	1	1	0
pM							
M0	440	84	56	125	315	307	133
M1	98	0	4	7	91	16	82
MX	1	0	0	0	1	0	1
pL							
L0	132	59	18	-	-	122	10
L1	407	25	42	-	-	201	206
pV							
V0	323	80	57	122	201	-	-
V1	216	4	3	10	206	-	-
Lokalisation							
rechts	231	31	32	62	169	144	87
transversum	47	3	3	9	38	27	20
links	261	50	25	61	200	152	109

Tab. 13 gibt einen Überblick über die Verteilung patienten- und krankheitsspezifischer Faktoren. Sie wurden in Bezug zur Gesamtzahl der Patienten, zur Anzahl der pT1- und pT2- Tumore sowie zu den histopathologischen Faktoren LVI und BVI gesetzt. Genauer untersucht wurden die Tiefenausdehnung des Primärtumors, das klinischen Stadium, der Differenzierungsgrad, der Lymphknoten- und Fernmetastasenstatus und die Tumorlokalisation. Es werden die absoluten Zahlen (n) angegeben. Interessant für diese Studie war die Gegenüberstellung von pT1- und pT2-Tumoren, die allgemein unter dem Begriff frühinvasive Karzinome zusammengefasst werden. Ihre Zahlen wiesen, in Abhängigkeit ausgesuchter histopathologischer Faktoren, deutliche Unterschiede auf. Bei der genaueren Betrachtung gut differenzierter (G1) Tumore fiel auf, dass dieser Differenzierungsgrad bei 42,9% (n=36) der pT1-Karzinome und bei 11,7% (n=7) der pT2-Karzinome diagnostiziert werden konnte. Das entsprach einer Abnahme um den Faktor 3,7. Auffallend war auch die Anzahl der Lymphgefäßinvasionen (L1). Diese konnte im pT1-Stadium in 29,8% (n=25) der Fälle diagnostiziert werden und im pT2-Stadium in 70% (n=42). Daraus ergab sich eine Zunahme um den Faktor 2,3. Analog dazu stieg die Anzahl der Lymphknotenmetasten (N1) vom pT1-Stadium zum pT2-Stadium. Während im pT1-Stadium 4,8% (n=4) der Patienten positive Lymphknoten aufwiesen, waren es im pT2-Stadium 11,7% (n=7). Daraus ergab sich eine Zunahme um den Faktor 2,4. Für BVI (V1) und Fernmetastasen (M1) haben sich die Zahlen zwischen den beiden Tumorstadien nur geringfügig unterschieden. Der Einfluss der LVI und BVI auf diese histopathologische Faktoren wurde in den nachfolgenden Kapiteln genauer untersucht.

3.2.1 Tumorlokalisation

Abb. 6 zeigt die lokale Verteilung der 539 diagnostizierten primären Kolonkarzinome entsprechend ihrer Diagnosenummer nach ICD-10. Davon betrafen 48,4% (n=261) das linke Hemikolon (linke Flexur, Colon descendens, Sigma, Rektosigmoid), 8,7% (n=47) das Colon transversum und 42,9% (n=231) das rechtsseitige Kolon (Zökum, Appendix, Colon ascendens, rechte Flexur). Die meisten Kolonkarzinome traten mit einem Anteil von 40,8% (n=220) im Sigma auf, gefolgt vom Zökum mit 16,9% (n=91) und Colon ascendens mit 16,1% (n=87). Auch unter den frühinvasiven Karzinomen befanden sich die meisten Karzinome mit 52,1% (n=75) im linken Hemikolon. 88% (n=66) fanden sich im Sigma, 17,4% (n=25) im Zökum und 18,1% (n=26) im Colon ascendens. Damit entsprach die lokale Verteilung der Kolonkarzinome in der Gesamtgruppe auch der der frühinvasiven Karzinome.

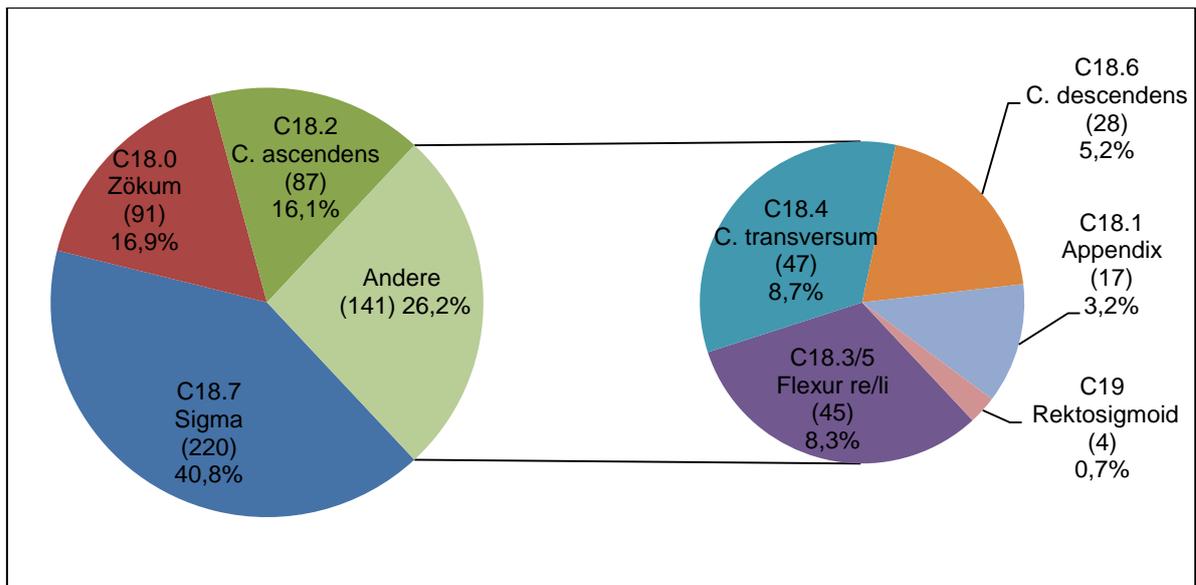


Abbildung 6: Lokalisation der primären Kolonkarzinome (n=539)

3.2.2 Klinisches Stadium und Tiefenausdehnung des Primärtumors

Aus dem rechten Kreisdiagramm in Abb. 7 ist die Verteilung der klinischen Stadien bei Diagnosestellung zu entnehmen. Die meisten Kolonkarzinome wurden im Stadium II entdeckt. 31,9% (n=172) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in diesem Stadium. 23,4% (n=126) der Fälle wurden im Stadium I entdeckt. Hierzu zählten pT1- und pT2-Karzinome ohne Vorliegen von Lymphknoten- und Fernmetastasen. 26,3% (n=142) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium III und 18,4% (n=99) der Fälle im Stadium IV.

Die Verteilung der primären Kolonkarzinome anhand ihrer Infiltrationstiefe ist dem rechten Kreisdiagramm in Abb. 7 zu entnehmen. 26,7% (n=144) der primär diagnostizierten Kolonkarzinome ließen sich den frühinvasiven Kolonkarzinomen im Tumorstadium pT1 und pT2 zuordnen. Hierbei zählte, im Gegensatz zur UICC-Klassifikation, allein die Tiefenausdehnung des Karzinoms in den Wandschichten. In dieser Gruppe gehörten 15,6% (n=84) dem pT1-Stadium und 11,1% (n=60) dem pT2-Stadium an. Für 50,3% (n=271) der 539 diagnostizierten Kolonkarzinomen wurde ein Stadium pT3 bestimmt. 23% der Patienten (n=124) befanden sich im Stadium pT4.

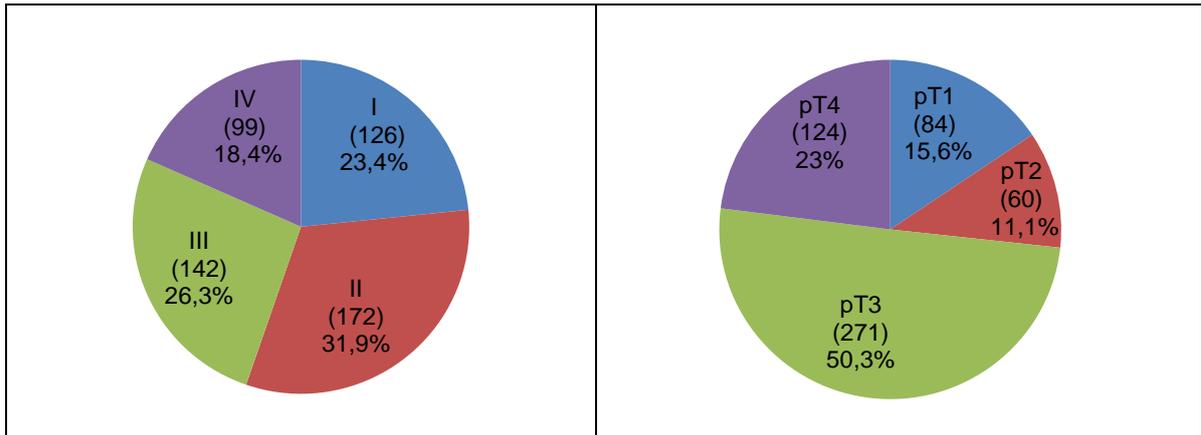


Abbildung 7: Verteilung der klinischen Stadien und der Tiefenausdehnung des Primärtumors bei Diagnosestellung (n=539)

3.2.3 Histopathologisches Grading

Die Untersuchungsergebnisse zum Differenzierungsgrad (Grading) der einzelnen Tumore wurden im Untersuchungszeitraum von 2007 bis 2013 kontinuierlich dokumentiert und können Tab. 14 entnommen werden. Von insgesamt 539 Kolonkarzinomen waren 398 mäßig differenziert. Das entsprach einem Anteil der G2-Klassifikation von 73,8%. G1-Tumore und G3-Tumore waren mit 10,9% (n=59) und 12,1% (n=65) seltener zu finden. In 0,9% (n=5) der Fälle wurde der Differenzierungsgrad G4 vergeben. In 1,5% der Fälle (n=8) konnte der Differenzierungsgrad nicht bestimmt werden (GX) und in 0,7% (n=4) erfolgte keine Angabe. Die beiden letztgenannten wurden in den nachfolgenden graphischen Darstellungen nicht berücksichtigt. Innerhalb der frühinvasiven Tumore wurden mäßig differenzierte G2-Karzinome in 65,3% (n=94) der Fälle diagnostiziert. Im pT1-Stadium machten sie einen Anteil von 52,4% (n=44), im pT2- Stadium eine Anteil von 83,3% (n=50) aus. Insgesamt ließ sich feststellen, dass mit fortgeschrittener Ausdehnung des Primärtumors der Anteil schlecht und undifferenzierter Karzinome anstieg.

Tabelle 14: Überblick über die Verteilung des Gradings in Abhängigkeit von der Tiefenausdehnung des Primärtumors (n=539)

pT	G1 (%pT)	G2 (%pT)	G3 (%pT)	G4 (%pT)	GX (%pT)	o.A. (%pT)
pT n=539	59 (10,9)	398 (73,8)	65 (12,1)	5 (0,9)	8 (1,5)	4 (0,7)
pT1 n=84	36 (42,9)	44 (52,4)	1 (1,2)	0 (0,0)	3 (3,6)	0 (0,0)
pT2 n=60	7 (11,7)	50 (83,3)	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (1,7)
pT3 n=271	13 (4,8)	221 (81,5)	33 (12,2)	0 (0,0)	2 (0,7)	2 (0,7)
pT4 n=124	3 (2,4)	83 (66,9)	30 (24,2)	5 (4,0)	2 (1,6)	1 (0,8)

In Abb. 8 wird die LVI und BVI in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad untersucht. Allgemein ließ sich feststellen, dass sowohl die Lymphgefäß- als auch die Veneninvasion mit schlechter werdendem Differenzierungsverhalten zunahm. Von den gut differenzierten G1-Tumoren wiesen 35,6% (n=21) eine LVI und 11,9% (n=7) eine BVI auf. Der Anteil beider Invasionsgruppen hatte sich hin zu den mäßig differenzierten G2-Tumoren mehr als verdoppelt. 78,9% (n=314) der Fälle hatten eine LVI und 39,4% (n=157) eine BVI. Die undifferenzierten G4-Tumore wiesen zu 100% (n=5) eine LVI und BVI auf (siehe diesbezüglich auch Tab. 13, S. 35).

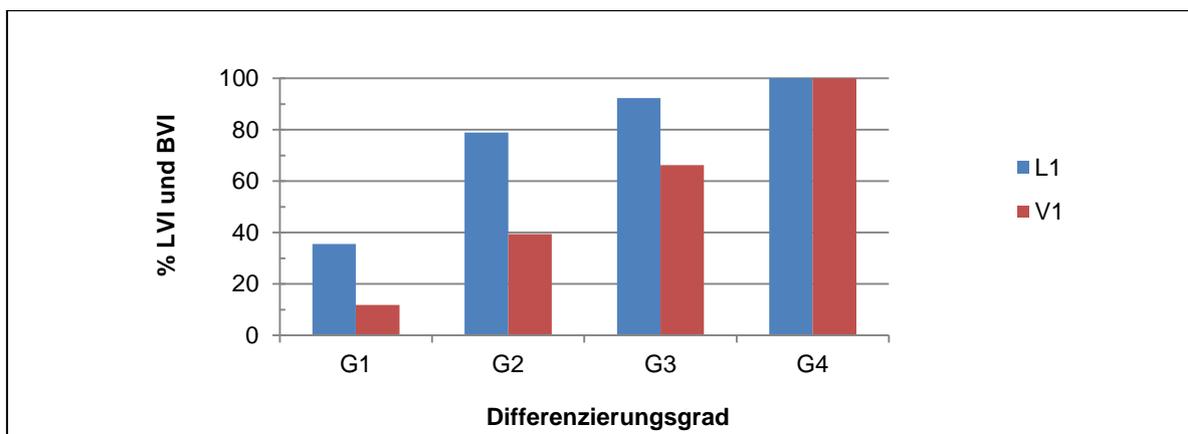


Abbildung 8: Prozentualer Anteil der LVI und BVI am Differenzierungsgrad (n=539)

Analog dazu ließ sich, wie aus Abb. 9 zu entnehmen ist, eine Zunahme der Lymphknoten- und Fernmetastasierungsrate mit schlechter werdendem Differenzierungsverhalten feststellen. 10,2% (n=6) der gut differenzierten G1-Tumore wiesen Lymphknotenmetastasen auf und in 5,1% der Fälle (n=3) konnten bereits Fernmetastasen eruiert werden. Bei den mäßig differenzierten G2-Tumoren hatte sich der Anteil der Lymphknotenmetastasen mit 38,9% (n=155) annähernd verdreifacht. Mit 17,6% (n=70) wies die Fernmetastasierungsrate eine ähnlich starke Zunahme auf. Für die untersuchte Kohorte zeigte sich innerhalb der undifferenzierten G4-Tumore eine abnehmende Tendenz sowohl für die Lymphknoten als auch für die Fernmetastasen. Das war auf die sehr kleine Gruppe der G4-Tumore (n=5) am Gesamtkollektiv zurückzuführen.

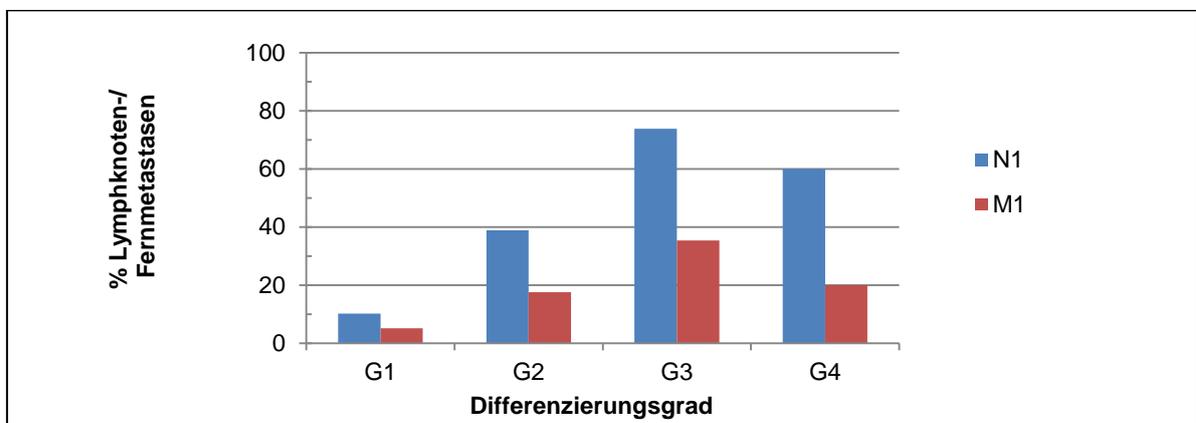


Abbildung 9: Prozentualer Anteil der Lymphknoten- und Fernmetastasen am Differenzierungsgrad (n=539)

In Abb. 10 ist das Verhältnis der Lymphknotenmetastasierungsrate in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad unter Berücksichtigung des T-Stadiums graphisch dargestellt. Im Tumorstadium pT1 fanden sich in unserem Kollektiv Lymphknotenmetastasen für die Differenzierungsgrade G1 und G2. Es konnten für 5% (n=4) der gut bis mäßig differenzierten pT1-Karzinome Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Im Tumorstadium pT2 fanden sich Lymphknotenmetastasen für die Differenzierungsgrade G2 und G3. G2-Tumore wiesen im pT2-Stadium eine lymphogene Metastasierungsrate von 12% (n=6) auf. Insgesamt wurden für die frühinvasiven, gut bis mäßig differenzierten Karzinome in 7,3% (n=10) der Fälle positive Lymphknoten diagnostiziert. Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass die gut differenzierten Karzinome, unabhängig vom Tumorstadium, den geringsten Lymphknotenbefall hatten. Dem

gegenüber stand eine Zunahme der Metastasierungsrate für die mäßig, schlecht und undifferenzierten Karzinome mit steigendem Tumorstadium.

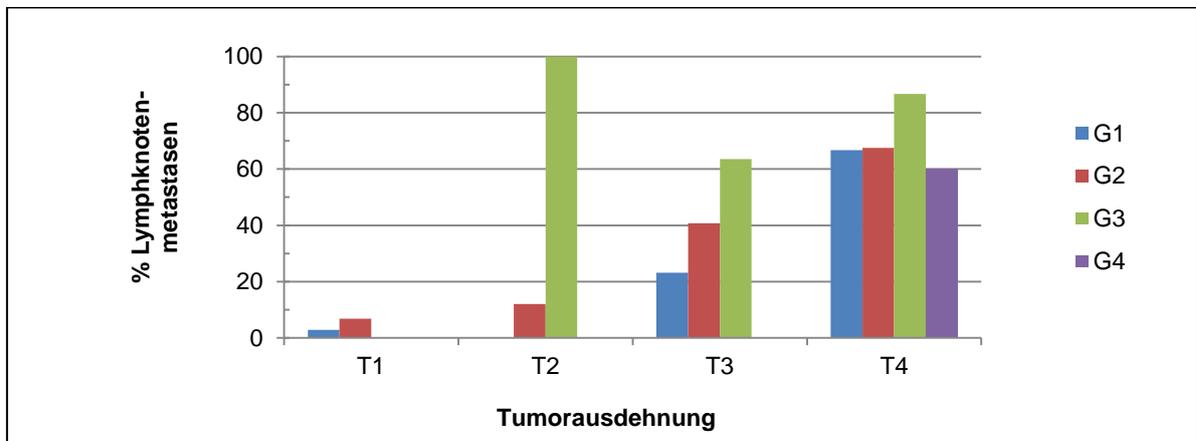


Abbildung 10: Prozentualer Anteil der Lymphknotenmetastasen am Differenzierungsgrad in Abhängigkeit vom T-Stadium (n=539)

3.3 Lymphgefäß- und Veneninvasion

Aus Abb. 11 sind die Häufigkeiten der histopathologischen Faktoren L0/L1 bzw. V0/V1 in Abhängigkeit vom Diagnosejahr ablesbar. Es erfolgt über den gesamten Beobachtungszeitraum eine vollständige Dokumentation. Abgesehen vom Jahr 2013 stellte die Lymphgefäßinvasion (L1) über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg die am häufigsten diagnostizierte Invasionsgruppe dar. Auffallend für beide Invasionsausprägungen war eine kontinuierliche Zunahme der Fallzahlen für die L0- und V0-Gruppe. Im Jahr 2007 lag der Anteil der pL0-Gruppe bei 2,3% (n=14) und war bis zum Jahr 2013 auf 5% (n=27) angestiegen. Die Kurven der Gruppen pL1 und pV1 zeigten einen parallelen Verlauf.

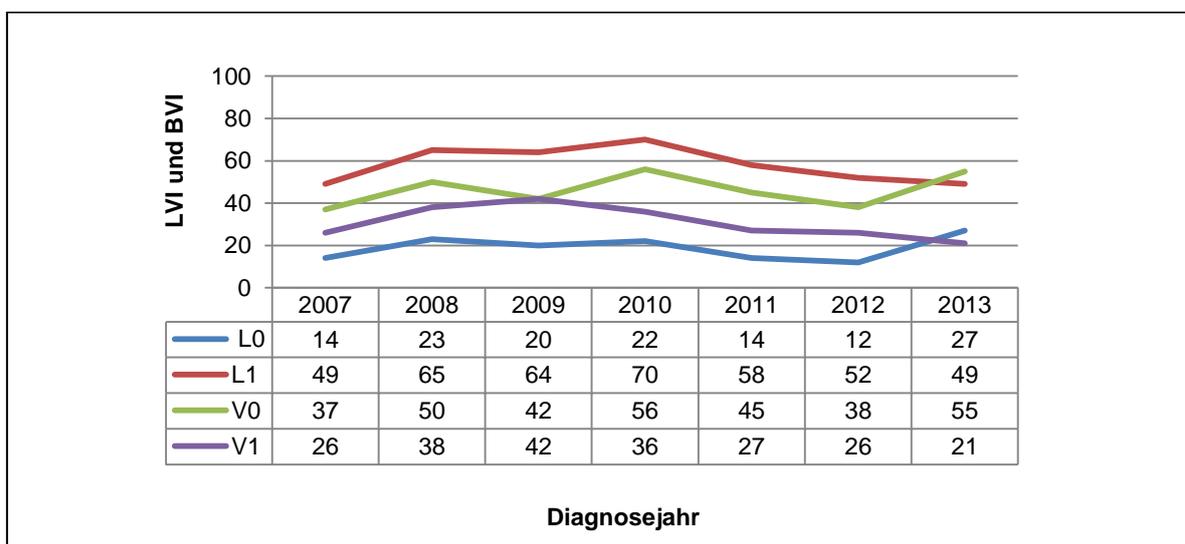


Abbildung 11: Dokumentation der LVI und BVI über den Beobachtungszeitraum (n=539)

Die nachstehende Abb. 12 stellt die prozentuale Verteilung der Lymphgefäß- und Veneninvasion bei der Primärdiagnose von Kolonkarzinomen dar. 75,5% (n=407) des Patientenkollektivs hatten eine L1-Klassifikation. In 59,9% (n=323) der Fälle fand bei Erstdiagnose primärer Kolonkarzinome noch keine Veneninvasion (V0) statt. Eine makroskopisch sichtbare Veneninvasion pV2 lag nur in drei Fällen vor. Die Gruppe pV2 wurde, aufgrund der sehr geringen Fallzahl, der Gruppe pV1 zugeordnet, da davon ausgegangen wurde, dass eine makroskopisch sichtbare Veneninvasion auch

mikroskopisch nachgewiesen werden kann. Nach Zusammenschluss der beiden Gruppen pV1 und pV2 ergab sich für die Invasionsausprägung pV1 ein Anteil von 40,1% (n=216).

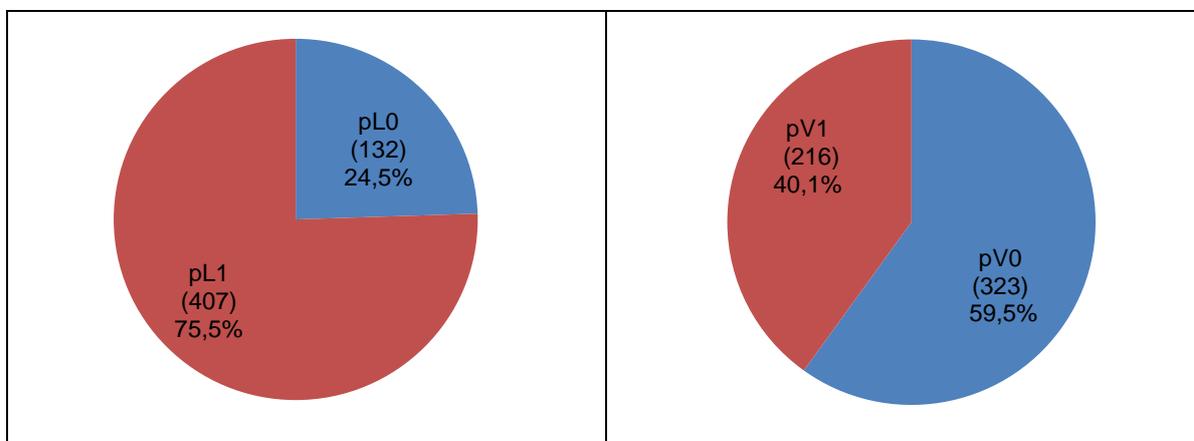


Abbildung 12: Verteilung von LVI und BVI bei primär diagnostiziertem Kolonkarzinom (n=539)

Aus Tab. 15 kann das Auftreten der LVI und BVI in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Primärtumors entnommen werden. Mit steigendem T-Stadium nahm der Anteil der Lymphgefäß- und Veneninvasion zu. Von den 407 Fällen mit LVI gehörten 29,8% (n=25) dem Stadium pT1 und 70% (n=42) dem Stadium pT2 an. Zusammengefasst ergab sich daraus, dass 56,5% (n=67) der frühinvasiven Karzinome eine Lymphgefäßinvasion aufwiesen. Für die Veneninvasion ergab sich ein Anteil von 4,9% (n=7). Der Anteil der LVI stieg bis zum Tumorstadium pT4 auf 95,2% (n=118) an. Die Venengefäßinvasion hatte einen Anteil von 73,4% (n=91) an den pT4-Tumoren.

Tabelle 15: Überblick über LVI und BVI in Abhängigkeit vom Tumorstadium (n=539)

pT	Gesamt (%) 539 (100)	L1 (% von pT) 407 (75,5)	V1 (% von pT) 216 (40,1)
pT1	84	25 (29,8)	4 (4,8)
pT2	60	42 (70)	3 (5)
pT3	271	222 (81,9)	118 (43,5)
pT4	124	118 (95,2)	91 (73,4)

In Tab. 16 werden die Lymphgefäß- und Veneninvasion einander gegenübergestellt. Es können die prozentualen Anteile der beiden Invasionsausprägungen an der jeweils anderen Ausprägung entnommen werden. Die interessanteste Gruppe für die Analysen dieser Studie war die L1-Gruppe. Sie hatte mit 201 Fällen (49,4%) einen Anteil von 62,2% an der pV0-Gruppe. Das heißt, dass bei Vorliegen einer LVI in knapp der Hälfte der Fälle keine Venengefäßinvasion vorlag. In 206 Fällen (50,6%), also etwas mehr als der Hälfte, lag bereits eine BVI vor. Innerhalb der pV1-Gruppe machte das einen Anteil von 95,4% aus. Während sich in der pL0-Gruppe in 92,4% (n=122) der Fälle keine Venengefäßinvasionen (pV0) nachweisen ließen.

Tabelle 16: Kreuztabelle LVI und BVI (n=539)

		pV0	pV1	Gesamt
pL0	n	122	10	132
	% innerhalb von pL	92,4	7,6	100,0
	% innerhalb von pV	37,8	4,6	24,5
	% der Gesamtzahl	22,6	1,9	24,5
pL1	n	201	206	407
	% innerhalb von pL	49,4	50,6	100,0
	% innerhalb von pV	62,2	95,4	75,5
	% der Gesamtzahl	37,3	38,2	75,5
Gesamt	n	323	216	539
	% innerhalb von pL	59,9	40,1	100,0
	% innerhalb von pV	100,0	100,0	100,0
	% der Gesamtzahl	59,9	40,1	100,0

3.3.1 Regionale Lymphknoten und Fernmetastasen

Die S3-Leitlinien verlangen bei einer Kolonresektion eine Lymphadenektomie mit mindestens 12 regionären Lymphknoten, die histologisch untersucht werden [53]. Auf dieser Basis ergibt sich das pN-Stadium. In Abb. 13 wird deutlich, dass in 59,7% (n=322) der Fälle eine pN0-Situation vorlag, d.h. es konnten keine Tumorzellen in den regionären Lymphknoten nachgewiesen werden. Der Gruppe pN1 (n=104) wurden die Fälle der pN2-Gruppe (n=112) hinzugefügt. Es ergab sich ein Anteil von 40,1% (n=216). Bezüglich des Auftretens von Fernmetastasen zeigte sich für das Gesamtkollektiv, dass in 81,6% (n=440) der Fälle keine weiteren Metastasen in anderen Organen eruiert werden konnten. In 8,7% (n=47) der Fälle erfolgte keine Differenzierung zwischen den Stadien pM1a und pM1b, wie es gemäß den aktuellen Leitlinien gefordert wird [80]. Sie wurden zur Gruppe pM1 zusammengefasst, welche einen Anteil von 18,2% (n=98) hatte. In den weiteren graphischen Darstellungen zur Lymphknoten- und Fernmetastasierungsrate wurden die pNX- und pMX-Kategorien nicht berücksichtigt.

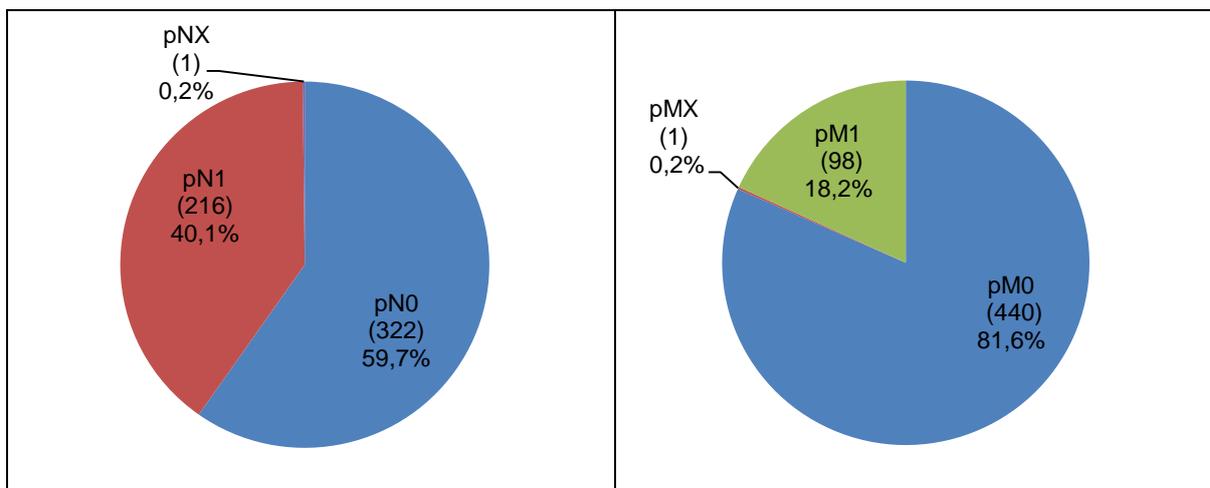


Abbildung 13: Verteilung der pN- und pM-Kategorie bei Kolonkarzinomen (n=539)

Tab. 17 gibt einen Überblick über die prozentuale Verteilung der regionären Lymphknoten und Fernmetastasen in Abhängigkeit vom T-Stadium. Sowohl die Anzahl regionärer Lymphknoten als auch die der Fernmetastasen nahm mit zunehmender Tiefenausdehnung des Tumors zu. 4,8% (n=4) der pT1-Tumore wiesen Lymphknotenmetastasen auf. Im Tumorstadium pT2 waren es 11,7% (n=7). Daraus ergab sich für die frühinvasiven Karzinome insgesamt ein Anteil von 7,6% (n=11) positiver

regionärer Lymphknoten. Fernmetastasen lagen im pT2-Stadium in 6,7% (n=4) der Fälle vor. Am pT4-Stadium betrug der Anteil positiver Lymphknoten 71,8% (n=89), der Anteil an Fernmetastasen 37,1% (n=46).

Tabelle 17: Überblick über die Anzahl von Lymphknoten- und Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Primärtumors (n=539)

pT	Gesamt (%) 539 (100)	N1 (% von pT) 216 (40,1)	M1 (% von pT) 98 (18,2)
pT1	84	4 (4,8)	0 (0,0)
pT2	60	7 (11,7)	4 (6,7)
pT3	271	116 (42,8)	48 (17,7)
pT4	124	89 (71,8)	46 (37,1)

Aus Abb. 14 kann der Anteil der Lymphknoten- und Fernmetastasen an der LVI und BVI abgelesen werden. In 53,1% (n=216) der Fälle lagen bei Vorliegen einer LVI auch positive Lymphknoten vor. Fernmetastasen lagen in 22,6% (n=91) der Fälle vor. Bestand eine Blutgefäßinvasion, so konnten in 73,1% (n=158) der Fälle auch positive regionäre Lymphknoten und in 38% (n=82) der Fälle Fernmetastasen festgestellt werden.

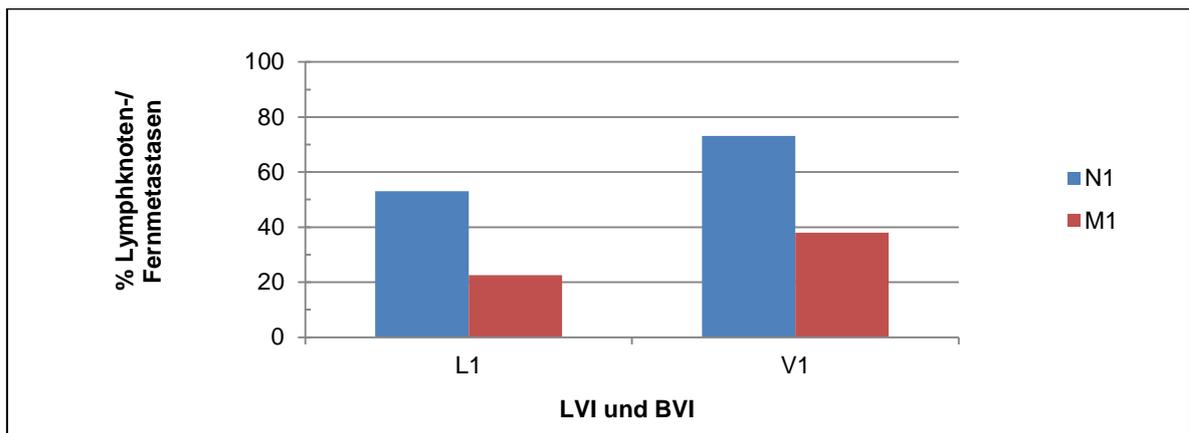


Abbildung 14: Prozentualer Anteil der Lymphknoten- und Fernmetastasen an LVI und BVI (n=539)

Die beiden nachstehenden Abb. 15 und 16 stellen den prozentualen Anteil der Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen bei Vorliegen einer LVI oder BVI in Abhängigkeit vom T-Stadium graphisch dar. Der Anteil von Lymphknotenmetastasen stieg mit zunehmender Ausdehnung des Primärtumors. Im pT1-Stadium war der Anteil positiver Lymphknoten, bei nachgewiesener LVI, 16% (n=4), im pT2-Stadium 16,7% (n=7), im pT3-Stadium 52,3% (n=116) und im Stadium pT4 75,4% (n=89). Der prozentuale Anteil von Lymphknotenmetastasen im pT1-Stadium, bei Vorkommen einer Venengefäßinvasion, betrug 25% (n=1) und war damit höher als bei Nachweis einer LVI. Für das pT2-Stadium ergab sich ein Anteil von 33,3% (n=1), für das pT3-Stadium von 67,8% (n=80) und für das pT4-Stadium von 83,5% (n=76). Für die frühinvasiven Stadien konnte ein prozentualer Anteil an Lymphknotenmetastasen, bei Vorkommen einer LVI, von 16,4% (n=11) ermittelt werden. Bei vorliegender BVI betrug ihr Anteil 28,6% (n=2).

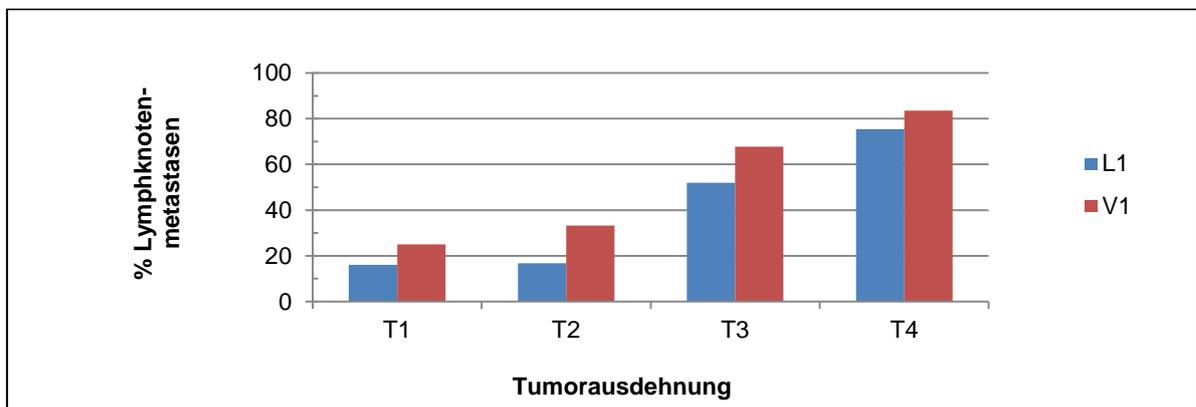


Abbildung 15: Prozentualer Anteil der Lymphknotenmetastasen an LVI und BVI in Abhängigkeit vom T-Stadium (n=539)

Der prozentuale Anteil der Fernmetastasen stieg, bei Vorliegen einer LVI, ab dem Tumorstadium pT2 kontinuierlich an. Im Stadium pT1 gab es keine Fernmetastasen, im Stadium pT2 waren es 2,4% (n=1), im pT3-Stadium 19,8% (n=44) und im Stadium pT4 39% (n=46). Für die frühinvasiven Karzinome ergab sich daraus ein Anteil von Fernmetastasen, bei Vorkommen einer LVI, von 1,5% (n=1). Bei vorliegender Venengefäßinvasion traten Fernmetastasen erst ab dem Tumorstadium pT3 auf. In diesem Stadium betrug ihr Anteil 34,7% (n=41). Im Tumorstadium pT4 waren es 45,1% (n=41).

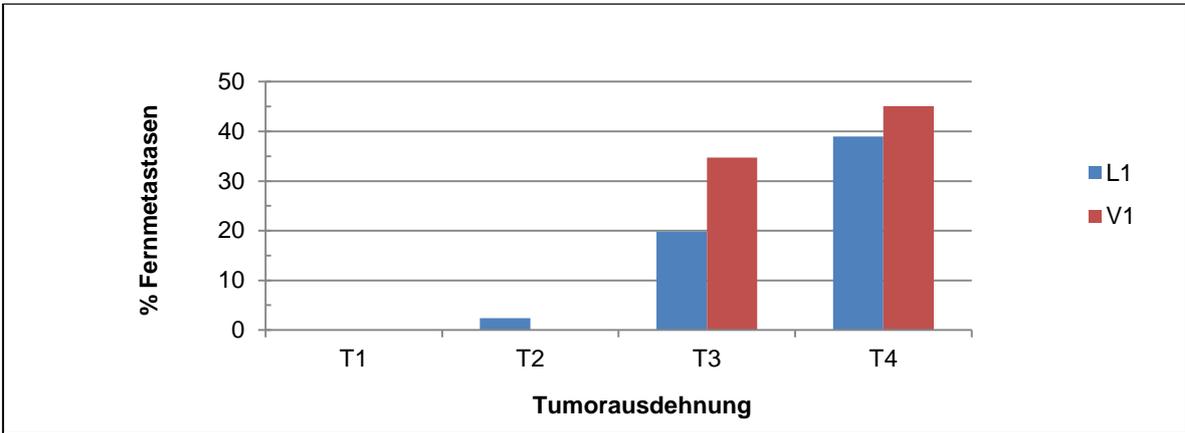


Abbildung 16: Prozentualer Anteil der Fernmetastasen an der LVI und BVI in Abhängigkeit vom T-Stadium (n=539)

3.4 Überlebensanalysen

Nachfolgende Überlebensanalysen betrachten das Gesamtüberleben bei Patienten mit Kolonkarzinom und LVI und/oder BVI. Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit von Beginn der Behandlung bis hin zum Tag des Todes. Bis zum Stichtag sind von insgesamt 539 Patienten 153 (28,9%) verstorben. 40,5% (n=62) davon sind durch das Tumorleiden, durch Metastasierung oder aufgrund eines Krankheitsprogresses verstorben. Ursprünglich war geplant die Überlebenskurven für die tumorbedingt verstorbenen Patienten zu erstellen. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl in dieser Subgruppe wurden die Analysen zu den Überlebenszeiten auf die insgesamt verstorbenen Patienten ausgeweitet. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde die Berechnung und Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven auf 5 Jahre begrenzt.

3.4.1 Invasionsgruppen

Aus der Gegenüberstellung von Lymphgefäß- und Veneninvasion ergaben sich fünf Invasionsgruppen: L0V0, L0V1, L1V0, L1V1 und L1V2. Die Fälle der Gruppe L1V2 wurden der Gruppe L1V1 zugeordnet. Die Gruppe L0V1 wurde, aufgrund der geringen Fallzahl (n=10) und dem Fehlen von Todesfällen, in der weiteren statistischen Analyse nicht berücksichtigt, da sie zu Aussagen in den Überlebenskurven nicht diente. Daraus ergab sich im Folgenden eine Fallzahl von 529 Patienten.

Tabelle 18: Übersicht über die Verteilung der Invasionsgruppen auf die T-Stadien sowie die Anzahl der verstorbenen Patienten (n=529)

pT-Stadium	Invasionsgruppen			Gesamt (%)
	L0V0 (%)	L1V0 (%)	L1V1 (%)	
	122 (23,1)	201 (38)	206 (38,9)	529 (100)
T1 (% von pT1)	58 (69,9)	22 (26,5)	3 (3,6)	83 (15,7)
T2 (% von pT2)	17 (28,8)	40 (67,8)	2 (3,4)	59 (11,2)
T3 (% von pT3)	41 (15,6)	112 (42,6)	110 (41,8)	263 (49,7)
T4 (% von pT4)	6 (4,8)	27 (21,8)	91 (73,4)	124 (23,4)
Verstorben (% von 153)	16 (10,5)	37 (24,2)	100 (65,4)	153 (28,9)

Tab. 18 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der jeweiligen Invasionsausprägungen in Abhängigkeit von der Tiefenausdehnung der Tumore. Zusätzlich sind die verstorbenen Patienten der jeweiligen Gruppe aufgeführt.

Die Gruppen L1V0 und L1V1 waren mit 38% (n=201) und 38,9% (n=206) etwa gleich groß. 65,4% (n=100) der insgesamt 153 verstorbenen Patienten gehörten der L1V1-Gruppe an. Im Vergleich dazu fanden sich in der annähernd gleich großen L1V0-Gruppe 24,2% (n=37) der verstorbenen Fälle. Der L0V0-Gruppe gehörten 23,1% (n=122) Patienten an. 10,5% (n=16) der insgesamt Verstorbenen gehörten dieser Gruppe an. Setzt man die Anzahl verstorbener Patienten in Bezug zur Fallzahl der einzelnen Invasionsgruppen, sieht man, dass 48,5% (n=100) der L1V1-Fälle verstorben sind. In der L1V0-Gruppe war der Anteil Verstorbener 18,4% (n=37) und in der L0V0-Gruppe 13,1% (n=16).

Nach Zuordnung der Invasionsgruppen zu den Tumorstadien wurde deutlich, dass im pT1-Stadium mit 69,9% (n=58) die meisten Patienten der Invasionsgruppe L0V0 angehörten. Mit einem Anteil von 67,8% (n=40) bei den pT2- und 42,6% (n=112) bei den pT3-Karzinomen hatte die Invasionsgruppe L1V0 in diesen beiden Tumorstadien die meisten Fälle. Geringfügig kleiner war mit 41,8% (n=110) der Anteil der L1V1-Gruppe am pT3-Stadium. Im Tumorstadium pT4 waren 73,4% (n=91) der Patienten der Invasionsgruppe L1V1 zuzuordnen. Es ließ sich feststellen, dass in den frühinvasiven Stadien die Invasionsgruppen L0V0 und L1V0 dominierten und ab dem pT3-Stadium die Invasionsausprägungen L1V0 und L1V1 besonders häufig auftraten.

In nachstehender Tab. 19 sind die Invasionsgruppen mit den jeweiligen Todesfällen innerhalb der einzelnen Tumorstadien aufgegliedert. Von den insgesamt 153 verstorbenen Patienten gehörten 49% (n=75) der pT3-Gruppe an. In Bezug zur Gesamtzahl der pT-Gruppe waren innerhalb der pT4-Gruppe mit 47,6% (n=59) die meisten Todesfälle zu verzeichnen. In der pT1-Gruppe sind 6% (n=5) verstorben. 4,8% (n=4) gehörten der L0V0-Gruppe an. Von den 23,7% (n=14) Verstorbenen der pT2-Gruppe gehörten 18,6% der L1V0-Gruppe an. Für die Invasionsgruppe L1V1 gab es keine Todesfälle innerhalb der frühinvasiven Tumorstadien. Gemessen an der Gesamtzahl der Gruppe sind 28,5% (n=75) der pT3-Fälle verstorben. 17,9% (n=47) davon gehörten der L1V1-Gruppe an. Auch im Tumorstadium pT4 gehörte mit 42,7% (n=53) der Großteil der insgesamt 59 (47,6%) verstorbenen Patienten der L1V1-Gruppe an. Die Invasionsgruppe L0V0 spielte, hinsichtlich der Todesfälle in den fortgeschrittenen Tumorstadien pT3 und pT4, eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 19: Aufgliederung der Invasionsgruppen und Todesfälle innerhalb der einzelnen Tumorstadien (n=529)

pT-Gruppe	Invasionsgruppe	Anzahl	Verstorbene Patienten	
			% von pT	% von 153
T1 n=83	L0V0	4	4,8	2,6
	L1V0	1	1,2	0,7
	L1V1	0	0,0	0,0
	Gesamt	5	6,0	3,3
T2 n=59	L0V0	3	5,1	2,0
	L1V0	11	18,6	7,2
	L1V1	0	0,0	0,0
	Gesamt	14	23,7	9,2
T3 n=263	L0V0	7	2,7	4,6
	L1V0	21	8,0	13,7
	L1V1	47	17,9	30,7
	Gesamt	75	28,5	49,0
T4 n=124	L0V0	2	1,6	1,3
	L1V0	4	3,2	2,6
	L1V1	53	42,7	34,6
	Gesamt	59	47,6	38,5

3.4.2 LogRank-Test

Der LogRank-Test (Tab. 20) stellt die Überlebenszeiten der einzelnen Gruppen einander gegenüber und prüft, ob diese verschieden voneinander sind. Der statistische Vergleich erfolgte in Abhängigkeit vom Tumorstadium, um den Einfluss von LVI und BVI für die frühinvasiven Karzinome aufzeigen zu können. Es wird von einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ ausgegangen. Innerhalb der pT3-Gruppe gab es statistisch signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten der einzelnen Invasionsgruppen. Bezüglich der anderen pT-Gruppen, vor allem der frühinvasiven Karzinome, konnten keine repräsentativen statistischen Aussagen getroffen werden, da die Gruppen sehr klein und nicht normalverteilt waren.

Tabelle 20: Paarweiser Vergleich der einzelnen Invasionsgruppen mittels LogRank-Test

pT	LV-Gruppe	L0V0		L1V0		L1V1	
		X ²	p Value	X ²	p Value	X ²	p Value
1	L0V0	-	-	,098	,754	,216	,642
	L1V0	,098	,754	-	-	-	-
	L1V1	,216	,642	-	-	-	-
2	L0V0	-	-	,484	,487	,602	,438
	L1V0	,484	,487	-	-	,835	,361
	L1V1	,602	,438	,835	,361	-	-
3	L0V0	-	-	,022	,881	7,250	,007
	L1V0	,022	,881	-	-	14,990	,000
	L1V1	7,250	,007	14,990	,000	-	-
4	L0V0	-	-	1,081	,298	,967	,325
	L1V0	1,081	,298	-	-	11,895	,001
	L1V1	,967	,325	11,895	,001	-	-

3.4.3 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

In Abb. 17 ist das Gesamtüberleben für die jeweiligen Invasionsgruppen in Abhängigkeit von der Infiltrationstiefe des Tumors anhand von Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt. Es sollte der Einfluss der LVI und BVI auf das onkologische Langzeitergebnis untersucht werden. Es muss berücksichtigt werden, dass, entsprechend dem LogRank-Test (Tab. 20), nur die Ergebnisse innerhalb des pT3-Stadiums statistisch signifikant waren. Der Vollständigkeit halber wurden die Überlebenskurven aller Tumorstadien aufgeführt. Da die Invasionsgruppen zum Teil sehr klein waren, bedeutete jeder Todesfall einen senkrechten Abfall der Kurve.

Bei der Betrachtung der Überlebensfunktionen für das pT1-Stadium fiel auf, dass die Ergebnisse für die L1V0- und L1V1-Gruppen einen horizontalen Verlauf abbildeten. Das heißt, dass innerhalb des abgebildeten Beobachtungszeitraums von fünf Jahren keine Todesfälle eintraten. Innerhalb der L0V0-Gruppe waren in den ersten zwölf Monaten vier Patienten in diesem Tumorstadium verstorben. Daraus ergab sich eine 5-J-ÜLR von 93%.

Beim Vergleich dieser Darstellung mit den Zahlen in Tab. 19 fiel auf, dass die L1V0- und L1V1-Gruppe mit 26,5% und 3,6% deutlich kleiner war als die L0V0-Gruppe (69,9%).

Die Kaplan-Meier-Kurve der L1V1-Gruppe im pT2-Stadium zeigte ebenfalls einen horizontalen Verlauf. In der aus zwei Fällen (3,4%) bestehenden Gruppe traten innerhalb des Beobachtungszeitraums keine Todesfälle auf. Die größte Invasionsgruppe in diesem Tumorstadium stellte die L1V0-Gruppe dar. Sie hatte einen Anteil von 67,8% (n=40) und beinhaltete elf Todesfälle. Nach 24 Monaten waren bereits sieben Patienten dieser Gruppe verstorben. Daraus ergab sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 81% nach zwei Jahren. Nach fünf Jahren lebten noch 65% der Patienten im Tumorstadium pT2 bei Vorliegen einer LVI. Die Kurve der L0V0-Gruppe verlief annähernd parallel zur L1V0-Kurve. Die Gruppe bestand aus 17 Fällen, was einem Anteil von 28,6% am pT2-Stadium entsprach. Es gab in dieser Gruppe drei Todesfälle. Entsprechend der Kaplan-Meier-Funktion der L0V0-Gruppe lebten nach fünf Jahren noch 72% der betroffenen Patienten.

Anhand des LogRank-Tests konnten für das pT3-Stadium statistisch signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede für die L1V1-Gruppe gefunden werden. Nach zwei Jahren sind bereits 30% der Patienten der L1V1-Gruppe verstorben, nach drei Jahren sind es 40%. Es ergab sich eine 5-J-ÜLR für Patienten mit LVI und BVI im Tumorstadium pT3 von 50%. Die Kurven der Invasionsgruppen L0V0 und L1V0 verlaufen annähernd parallel. Nach 24 Monaten lebten noch rund 86% der Patienten. Es ergab sich eine 5-J-ÜLR für die L0V0-Gruppe von 79% und für die L1V0-Gruppe von 74%. Obwohl sich die Ergebnisse der L0V0-Gruppe nicht signifikant von denen der L1V0-Gruppe unterschieden, konnte ein negativer Einfluss der Lymphgefäßinvasion auf die 5-J-ÜLR dargestellt werden.

Wie im pT3-Stadium zeigte sich auch im pT4-Stadium das schlechteste Gesamtüberleben für die L1V1-Gruppe. Nach zwölf Monaten sind 28% der betroffenen Patienten verstorben. Nach 36 Monaten waren es bereits 60%. Nach einer Gesamtbeobachtungszeit von fünf Jahren lebten noch 35,5% dieser Invasionsgruppe. Die L0V0-Gruppe beinhaltete in diesem Tumorstadium sechs Fälle, davon zwei Todesfälle. Entsprechend der Kurve lebten nach fünf Jahren noch 50% der betroffenen Personen dieser Gruppe. Vier der 27 Fälle der L1V0-Gruppe im pT4-Stadium sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Nach 36 Monaten lebten noch rund 90%, nach fünf Jahren noch 82% der betroffenen Personen.

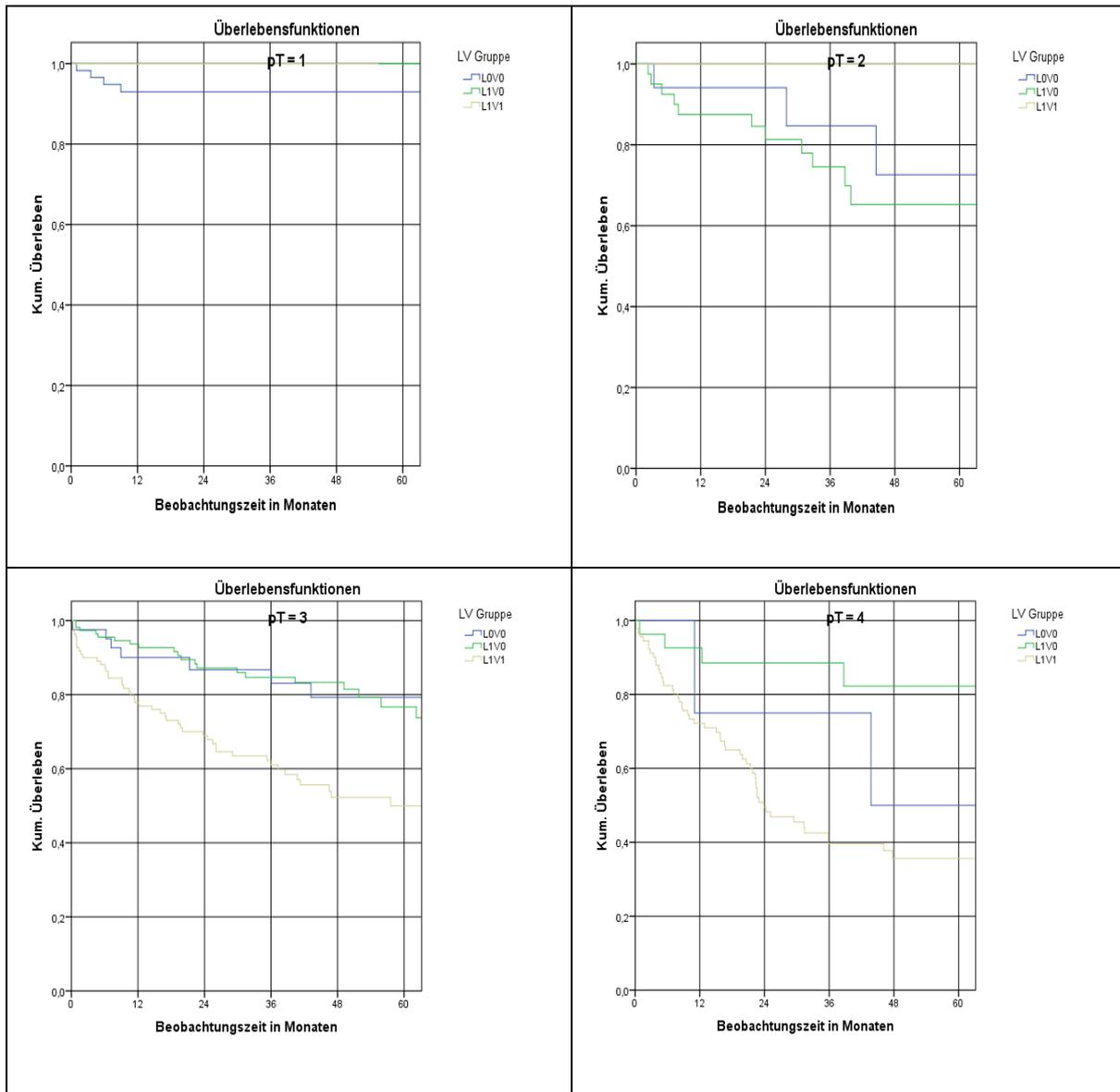


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom T-Stadium ($p < 0,05$)

In der nachstehenden Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 18) zur kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen Invasionsgruppen wurde auf die Aufgliederung in die einzelnen Tumorstadien verzichtet. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme ($p < 0,05$) der Überlebenszeit für die Invasionsausprägung L1V1. Bereits nach sechs Monaten sind 15% der Patienten aus dieser Gruppe verstorben. Die Hälfte von ihnen ist nach 42 Monaten verstorben. Am Ende des Beobachtungszeitraums von fünf Jahren lebten noch rund 45% der Patienten aus der L1V1-Gruppe. Die Überlebenskurven

der Invasionsgruppen L0V0 und L1V0 verlaufen annähernd parallel. Den stärksten Abfall hatten sie innerhalb der ersten 12 Monate nach Behandlungsbeginn. In dieser Zeit verstarben etwa 8% der Patienten. Nach 24 Monaten sind etwa 10% der L0V0-Gruppe, 12% der L1V0-Gruppe und 40% der L1V1-Gruppe verstorben. Am Ende des Beobachtungszeitraums von fünf Jahren lebten noch 84% der L0V0- und 78% der L1V0-Gruppe. Lag eine Lymphgefäß- und Veneninvasion (L1V1) vor, so lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren mit 45% signifikant unter der der L1V0- und der L0V0-Gruppe.

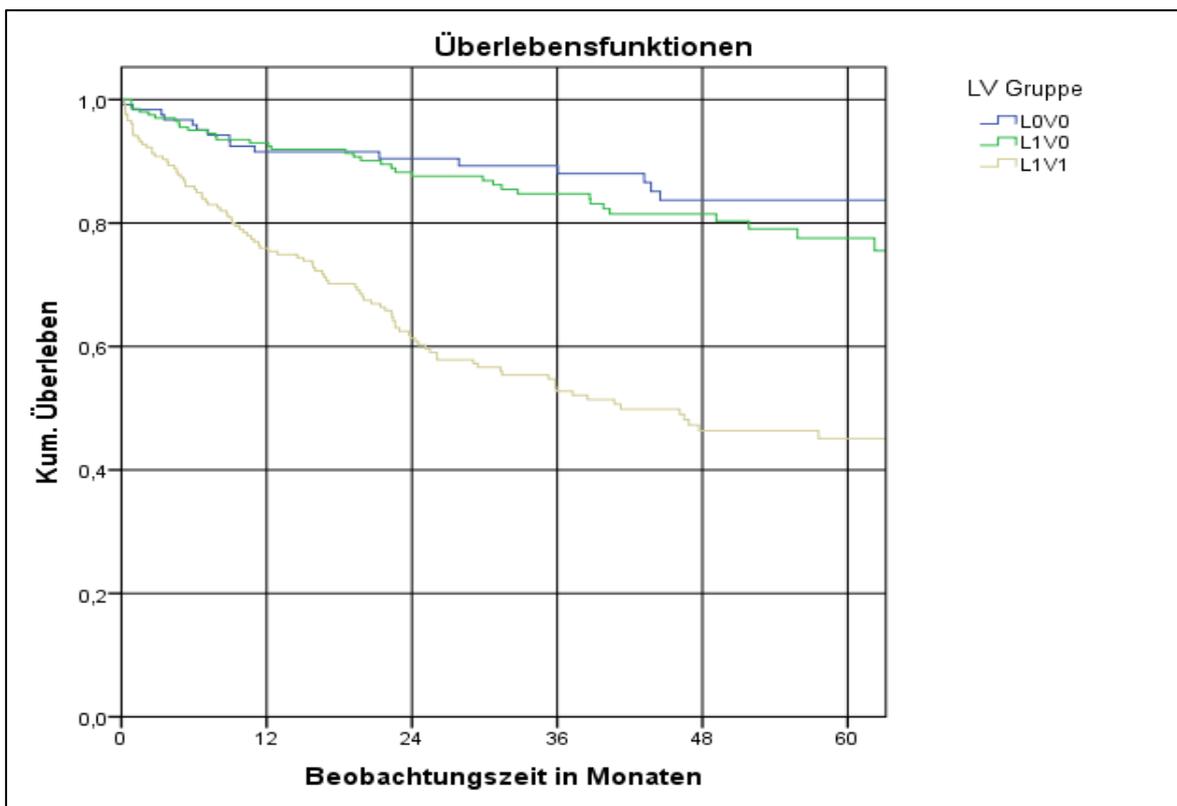


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen Invasionsgruppen unabhängig vom T-Stadium ($p < 0,05$)

4. Diskussion

Die Zunahme an Diagnosen frühinvasiver Kolonkarzinome, seit der Einführung groß angelegter Vorsorgeprogramme, zieht die Notwendigkeit einer möglichst präzisen Diskriminierung zwischen „High risk“- und „Low risk“-Karzinomen nach sich [1, 55]. Dazu stehen verschiedene histopathologische Risikofaktoren mit unterschiedlicher prognostischer und prädiktiver Aussagekraft zur Verfügung [16, 70]. Der Großteil von ihnen ist bis heute weder in nationalen noch in internationalen Leitlinien verankert. Zu ungenau ist ihre Bedeutung für das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei kolorektalen Karzinomen [53]. Als Hauptursache dafür wird vor allem ein uneinheitliches Vorgehen in der histopathologischen Diagnostik angeführt [46]. Aus diesem Grund gibt es keine Empfehlung für den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie für frühinvasive Kolonkarzinome [53, 77]. In dieser Studie wurden alle Patienten untersucht, bei denen im Zeitraum von 2007 bis 2013 im Darmzentrum Berlin Treptow-Köpenick der DRK Kliniken Berlin Köpenick ein Kolonkarzinom diagnostiziert und entsprechend dem Tumorstadium therapiert wurde. Schwerpunkt dieser Arbeit war es, den Einfluss der Lymphgefäß- und Veneninvasion als bedeutende histopathologische Risikofaktoren auf das onkologische Langzeitergebnis frühinvasiver Kolonkarzinome zu untersuchen. Die genaue Untersuchung dieser Zusammenhänge und deren Ergebnisse sind von großer Bedeutung für die Wahl der therapeutischen Strategie. Zudem soll, in Abhängigkeit der Ergebnisse, diskutiert werden, ob eine Ausweitung der Indikation „adjuvante Chemotherapie“ für pT1-/ pT2-Karzinome bei Vorliegen dieser Risikofaktoren sinnvoll ist.

Epidemiologische Daten

Zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2013 erfüllten im Darmzentrum Berlin Treptow-Köpenick insgesamt 539 Patienten die Einschlusskriterien für diese Studie. Von den 153 (28,4%) Todesfällen im Untersuchungszeitraum könnten 11% der Fälle auf das Tumorleiden zurückgeführt werden. Etwa die gleiche Anzahl ist aus unbekannter Ursache verstorben. Sechs Prozent der Patienten sind nicht tumorbedingt verstorben. Zum Vergleich hierzu sind aus der Kohorte von Losi et al. (2006) 22 der insgesamt 295 Patienten tumorbedingt verstorben. Das entspricht einem Anteil von 7,5% [44]. Aus dem Patientenkollektiv von Weixler und Kollegen aus dem Jahr 2016 sind nach fünf Jahren 16 der 74 Patienten verstorben, was einem Anteil von 21,6% entspricht [77]. Deutlich höher

liegen die Werte von van Wyk et al. (2015). 35 der 75 Patienten mit kolorektalem Karzinom sind nach fünf Jahren verstorben. Das entspricht einem Anteil von 46,7% [71]. Somit sind die Daten der vorliegenden Studie vergleichbar mit Ergebnissen relevanter Studien. Die geringfügig höhere Anzahl tumorbedingter Todesfälle kann darauf zurückgeführt werden, dass das Darmzentrum Berlin Treptow-Köpenick ein Kompetenzzentrum u.a. für Darmkrebs ist und damit eine Anlaufstelle fortgeschrittener und komplizierter Krankheitsverläufe. Im o.g. Untersuchungszeitraum wurden durchschnittlich 77 primäre Kolonkarzinome pro Jahr diagnostiziert. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung lag bei 72,5 Jahren. Männer erkrankten häufiger als Frauen mit einem Anteil von 56,6% zu 43,4%. Mit 47,3% Frauen und 52,7% Männern sowie einem Altersdurchschnitt von 70,6 Jahren kamen Weixler et al. (2016) zu ähnlichen Ergebnissen [77]. Für beide Geschlechter ergab sich ein Altersgipfel in der Gruppe der 70-74-Jährigen. So beträgt das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen 73,5 Jahre und bei Männern 71,7 Jahre. Im Vergleich mit den Ausführungen des Zentrums für Krebsregisterdaten im Bericht „Krebs in Deutschland 2009/2010“ aus dem Jahr 2013 befinden sich beide Angaben innerhalb des Referenzbereichs für kolorektale Karzinome [82]. Hierbei ist zu beachten, dass in der vorliegenden Studie ausschließlich Kolonkarzinome untersucht wurden, wohingegen der Großteil relevanter Studien nicht zwischen Tumoren des Kolons und des Rektums unterscheiden. Die Altersspanne bei der Erstdiagnose von Kolonkarzinomen bei den Frauen reichte im untersuchten Kollektiv von 23 bis 95 Jahre und bei den Männern von 25 bis 91 Jahre. Altersspezifische Inzidenzraten zeigen, dass mehr als die Hälfte der Krebsfälle erst nach dem 70. Lebensjahr auftreten, lediglich 10% vor dem 55. Lebensjahr, ab dem eine Koloskopie zur Vorsorge angeboten wird [82]. Das spiegeln auch die Daten der vorliegenden Studie wieder. 70,5% der Diagnosen wurden bei den über Siebzigjährigen gestellt, wobei für die Männer ein Anteil von 39,2% und für die Frauen ein Anteil von 31,4% ermittelt werden konnte. Lediglich 6,5% der Kolonkarzinome wurden in der Gruppe der unter 55-Jährigen diagnostiziert. Im Darmzentrum Berlin Treptow-Köpenick erkrankten im Untersuchungszeitraum 6 Patienten unter 40 Jahren an Dickdarmkrebs.

Besonderheiten frühinvasiver Karzinome

Zu den frühinvasiven Karzinomen werden pT1-Tumore, bei denen sich das Tumorwachstum auf die Submukosa begrenzt sowie pT2-Tumore, deren Wachstum auf die Darmwand begrenzt ist, gezählt. Neben der Tiefenausdehnung des Primärtumors,

dem Lymphknoten- und Fernmetastasenstatus, dem R-Status und dem Differenzierungsgrad stellen die LVI und BVI entscheidende prognostische Merkmale dar, die mit einem schlechteren Langzeitergebnis assoziiert sind [14, 42, 44]. Besonderes Augenmerk wird auf die Untersuchung und Prognoseeinschätzung von pT1-Karzinomen gelegt. Sie stellen die früheste Form invasiver Karzinome des Kolons dar, von denen ein Metastasierungsrisiko ausgeht. Ihre Prognose ist aufgrund der breiten Spanne der Lymphknotenmetastasierungsrate (0-20%) stark von der jeweils vorliegenden Situation abhängig [28, 53, 81]. Anhand bestimmter histopathologischer Faktoren, wie dem Tumor budding, der Submukosainvasionstiefe, dem Differenzierungsgrad und der Lymphgefäßinvasion, des Primärtumors werden die pT1-Tumore in „Low risk“- und „High risk“-Karzinome unterteilt [19]. Patienten mit Merkmalen einer „High risk“-Situation weisen sowohl eine schlechtere Prognose in Bezug auf das Metastasierungsrisiko als auch eine schlechtere Gesamtüberlebensrate auf [14, 19, 28, 46]. Aufgrund uneinheitlicher Verfahrensweisen in der histopathologischen Diagnostik wird ihr Beitrag zur Erstellung eines Risikoprofils sowie ihr Einfluss auf das onkologische Langzeitergebnis bislang kontrovers diskutiert. Ein besonderer Fokus aktueller Forschung liegt auf der Etablierung molekularer Marker wie Tumorsuppressorgenen, Markern, die in die Tumolvaskularisation involviert sind sowie Tumorzelladhäsionsmolekülen [59, 69]. Ziel ist es, eine möglichst präzise Diskriminierung zwischen günstigen und aggressiven Krankheitsverläufen gewährleisten zu können, um eine risikoadaptierte, patientenorientierte Therapie anbieten zu können [69].

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte bei 15,6% der 539 Patienten ein Tumorstadium pT1 diagnostiziert werden und bei 11,1% ein pT2-Stadium. Das entsprach einem Anteil der frühinvasiven Karzinome von 26,7%. Entsprechend der Reviewstudie von Bosch et al. (2013) sind ungefähr 25% der kolorektalen Karzinome den frühinvasiven Formen zuzuordnen [8]. Chok et al. (2007) konnten in ihrer Studie für pT1-Kolonkarzinome einen Anteil von 10,6% und für pT2-Tumore von 27,5% ausmachen [14]. 23,4% unserer Kohorte befanden sich bei Diagnosestellung im Stadium I nach UICC. Im Vergleich dazu waren es in der Studie von Weixler et al. (2016) 9,5%. In ihrer Kohorte befanden sich 35,1% der Kolonkarzinome im Rektosigmoid, 21,6% im Colon ascendens und 16,2% im Zökum [77]. Diese Verteilung spiegelt auch die Verteilung der Kolonkarzinome im Gesamtkollektiv der vorliegenden Studie wieder und stimmt mit der Verteilung innerhalb der frühinvasiven Karzinome überein. Mit 45,8% war knapp die Hälfte der pT1/pT2-Karzinome im Colon sigmoideum lokalisiert. 18,1% der Karzinome befanden sich im Colon ascendens und 17,4% im Zökum. Damit decken sich unsere Daten mit der Datenlage in der aktuellen Literatur.

Die Tumordifferenzierung (Grading) ist ein wichtiges Kriterium, um bei pT1-Kolonkarzinomen die Risikosituation hinsichtlich der lymphogenen Metastasierung anzuzeigen. Die Dokumentation des Differenzierungsgrades erfolgte kontinuierlich über den gesamten Untersuchungszeitraum. pT1-Karzinome im Kolon sind überwiegend gut (G1) oder mäßig differenziert (G2) und weisen Lymphknotenmetastasen nur in Ausnahmefällen auf. Schlecht differenzierte pT1-Karzinome zeigen durchgängig ein hohes Risiko für eine Metastasierung in regionäre Lymphknoten [60, 61]. In unserer Studie gehörten 95,2% der pT1-Tumore den gut oder mäßig differenzierten Karzinomen an. Davon waren 42,9% gut differenziert und 52,4% mäßig differenziert. Lymphknotenmetastasen konnten in dieser Gruppe lediglich in 5% der Fälle nachgewiesen werden. Tsuruta et al. (2000) haben für gut und mäßig differenzierte pT1-Karzinome eine Lymphknotenmetastasierungsrate von 13%, für schlecht differenzierte pT1-Karzinome von 50% ermittelt [68]. Ricciardi et al. (2006) fanden für gut differenzierte pT1-Tumore eine Lymphknotenmetastasierungsrate von 5,1% [60]. Damit decken sich unsere Daten mit der Datenlage in der aktuellen Literatur. Zudem konnten Ishii und Kollegen in ihrer Studie aus dem Jahr 2009 einen Zusammenhang zwischen der LVI und schlecht differenzierten Tumoren aufweisen [36]. Dieser Zusammenhang kann anhand der in dieser Studie erhobenen Ergebnisse bestätigt werden. Umso schlechter die Tumore differenziert waren, desto höher war ihr LVI-Anteil. 35,6% der G1-Tumore hatten eine LVI, bei den G2-Tumoren waren es bereits 78,9%. Der gleiche Zusammenhang zeigte sich in der untersuchten Kohorte auch für das Auftreten der Venengefäßinvasion. Sie nahm mit schlechter werdendem Differenzierungsgrad zu. G1-Tumore wiesen zu 11,9% Blutgefäßinvasionen auf, G2-Tumore zu 39,4%.

Lymphgefäßinvasion

Die Bedeutung der Lymphgefäßinvasion (L1) als prognostisch relevantes Kriterium ist in der Literatur oft beschrieben [2, 5, 34, 39, 42, 67]. Obwohl die Definition der LVI einheitlich und klar geregelt ist, bereitet die Diagnose, wie oben bereits dargestellt, teilweise erhebliche Schwierigkeiten. Ihr Nachweis ist von signifikanter Bedeutung, da in mehreren Studien die LVI als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei kolorektalen Karzinomen bestätigt werden konnte [36, 42]. Diese haben einen direkten Einfluss auf das onkologische Langzeitergebnis und gehen mit einem kürzeren Gesamtüberleben einher [16, 47]. In unserem Patientengut konnten wir in 75,5% eine Lymphgefäßinvasion nachweisen. 16,5% betrafen frühinvasive

Karzinome, wovon 6,1% dem pT1-Stadium und 10,3% dem pT2-Stadium angehörten. Lymphknotenmetastasen wurden in 40,1% der Fälle diagnostiziert. Für die pT1-Tumore ergab sich ein Anteil von 4,8% und für die pT2-Tumore ein Anteil von 11,7%. Daraus ergab sich für frühinvasive Karzinome eine Nachweisrate positive regionäre Lymphknoten von 7,6%. Studien zur Lymphgefäßinvasion unterscheiden sich bezüglich der angegebenen Nachweisraten in Abhängigkeit von der angewendeten Färb-/Nachweismethode. Die Spanne reicht, unter Verwendung der Hämatoxylin-Eosin (H&E)-Färbung, von 8% bis 73% [42]. Mittels immunhistochemischer Nachweismethoden konnten van Wyk et al. in ihrem Review aus dem Jahr 2014 eine Nachweisrate von durchschnittlich 32% ausmachen [73]. In einer weiterführenden Studie aus dem Jahr 2015 konnten sie, unter Verwendung der H&E-Färbung, für 19% und, unter Verwendung des immunhistochemischen Markers D2-40, für 40% ihrer Fälle eine Lymphgefäßinvasion ermitteln [71]. Tsuruta et al. (2000) haben in ihrer Untersuchung an 77 Patienten mit pT1-Karzinomen in 20,8% der Fälle eine LVI nachweisen können. Davon konnten in 43,8% der Fälle positive Lymphknoten nachgewiesen werden [68]. Ricciardi et al. (2006) haben in ihrer Studie „Population-based Analyses of Lymph Node Metastases in Colorectal Cancer“ eine Lymphknotenmetastasierungsrate von 34,5% bei 124.180 Patienten erheben können. Für die T1-Tumore ergab sich ein Anteil von 8%, für T2-Tumore von 18,5%, für T3-Tumore von 42% und für T4-Tumore von 50% [60]. Barresi und Kollegen (2012) konnten in ihrer Studie zum Kolonkarzinom, unter Verwendung des monoklonalen Antikörpers D2-40, LVI in 28% der Fälle nachweisen. Sie postulieren, dass Mikrometastasen in regionären Lymphknoten ebenso wie Lymphgefäßinvasionen als unabhängige prognostische Faktoren, welche mit einem kürzeren krankheitsfreien Überleben einhergehen, zu betrachten sind. Sie empfehlen, vor allem für Stadium I Kolonkarzinome, eine routinemäßige Untersuchung aller operativ entnommenen Karzinome mit spezifischen Markern für Lymphgefäße [2]. Bosch et al. haben in ihrem Review aus dem Jahr 2013 eine Lymphknotenmetastasierungsrate für pT1-Karzinome von 8% bis 16% ermitteln können [8]. Ishii und Kollegen konnten 2009, ebenfalls unter Verwendung des monoklonalen Antikörpers D2-40, bei 136 Patienten mit pT1-Karzinomen eine LVI für 33% und positive Lymphknoten für 13,2% der Fälle ermitteln. 28,9% der Fälle mit LVI hatten zusätzlich positive Lymphknoten, wohingegen das nur für 5,5% der Fälle ohne LVI zutrif [36]. Bei der Gegenüberstellung des Auftretens von LVI und Lymphknotenmetastasen in unserem Patientenkollektiv zeigte sich, dass 53,1% der Fälle mit LVI auch positive Lymphknoten hatten. Nach Aufgliederung der LVI in die einzelnen Tumorstadien konnte für die pT1-Tumore eine Lymphknotenmetastasierungsrate von 16% und für die pT2-Tumore von 16,7% festgestellt werden. Ihr Anteil nahm mit zunehmender Infiltrationstiefe des Primärtumors

zu. Der Anteil an Fernmetastasen, bei Vorliegen einer LVI, lag bei 22,6%. Davon war ein Fall dem pT2-Stadium zuzuordnen und spielte somit für die frühinvasiven Karzinome eine untergeordnete Rolle. Insgesamt lagen die Ergebnisse für die LVI, die Lymphknotenmetastasierungsrate und die Lymphknotenmetastasierungsrate, bei Vorliegen von LVI, für die frühinvasiven Karzinome unter den Ergebnissen der aktuellen Literatur. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv waren die Werte für die LVI und die Lymphknotenmetastasierungsrate höher als die Vergleichswerte aus relevanten Studien. Abweichungen von den in der Literatur angegebenen Zahlen, sowohl bei der LVI als auch bei den Lymphknotenmetastasen, kommen bei frühinvasiven Karzinomen vor allem durch unterschiedliche therapeutische Verfahren, wie Polypektomie, lokale Exzisionsverfahren oder radikale chirurgische Therapie zu Stande. Damit einher geht die Anzahl gewonnener und histopathologisch untersuchter Lymphknoten. Wie oben bereits erläutert, ist eine weitere Ursache für die sehr breiten Spannen in der Verwendung unterschiedlicher histopathologischer Methoden beim Nachweis von Lymph- und Venengefäßen sowie isolierter Tumorzellen in regionären Lymphknoten zu sehen.

Venengefäßinvasion

Die Venengefäßinvasion ist ein bekannter unabhängiger Prognosefaktor für das Auftreten hämatogener Metastasen und das Überleben bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. Im Allgemeinen wird unter Blutgefäßinvasion die Infiltration von Tumorzellen ins venöse Gefäßsystem verstanden. Die Dokumentation der Venengefäßinvasion erfolgte kontinuierlich über den gesamten Untersuchungszeitraum. Bei 40,1% der untersuchten Fälle konnte eine venöse Invasion nachgewiesen werden. Lediglich 4,9% gehörten der Gruppe der frühinvasiven Karzinome an. Davon vier (4,8%) dem pT1-Stadium und drei (5%) dem pT2-Stadium. Bei Vorliegen einer Venengefäßinvasion konnten anhand unserer Daten in 73,1% der Fälle positive Lymphknoten nachgewiesen werden. In einem der vier Fälle mit BVI im pT1-Stadium konnten Lymphknotenmetastasen diagnostiziert werden. Das entsprach einem Anteil von 25%. Im pT2-Stadium betrug der Anteil von Lymphknotenmetastasen bei Vorliegen einer BVI 33,3%. Zusammen betrachtet ergab sich für die frühinvasiven Karzinome eine Lymphknotenmetastasierungsrate von 28,6%. Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen waren diese Daten nicht repräsentativ und dienen nicht dem Vergleich mit der aktuellen Literatur. Ähnlich wie bei der LVI gibt es auch für die BVI eine breite Detektionsrate von 10% bis 89,5%. Unter Studien, die die H&E-Färbung

verwenden, konnten van Wyk et al. (2014) in einer Reviewstudie eine durchschnittliche Nachweisrate von 17% bestimmen. Wohingegen Studien unter Verwendung der Elastica-van-Gieson-Färbung zu einer gemittelten Nachweisrate von 43,6% kommen [46, 73]. Beispielsweise konnten van Wyk und Kollegen (2015) in einer retrospektiven Kohortenstudie an 75 Patienten mit kolorektalem Karzinom in 53% der Fälle eine Blutgefäßinvasion feststellen. Unter Verwendung des unspezifischen Endothelmarkers CD31 war das nur in 31% der Fälle möglich [71]. Tsuruta et al. (2000) konnten bei insgesamt 77 Fällen, unter Verwendung der Elastica-Färbung, eine Detektionsrate von 29,9% für die BVI ausmachen. In 13% der Fälle mit BVI konnten positive Lymphknoten diagnostiziert werden [68]. Betge et al. (2012) konnten eine venöse Invasion in 23% ihrer Kohorte nachweisen. Sie wiesen darauf hin, dass die Detektionsrate signifikant mit der Anzahl der untersuchten Gewebelöcke korreliert. Sie konnten einen negativen Einfluss der BVI auf das progressionsfreie- und krebsspezifische Überleben für Patienten im UICC Stadium II finden [5]. Bei Gegenüberstellung von LVI und BVI in einer Kreuztabelle konnte bei nachgewiesener LVI in 50,6% der Fälle auch eine BVI nachgewiesen werden. Einen ähnlichen Zusammenhang ließ auch die Gegenüberstellung von BVI mit dem Auftreten von Fernmetastasen erkennen. Lag eine venöse Invasion vor, konnten in 38% der Fälle auch Fernmetastasen eruiert werden. Unter Berücksichtigung des Tumorstadiums wurden diese allerdings erst ab dem Tumorstadium pT3 diagnostiziert, sodass anhand unserer Daten der Einfluss der BVI auf das Auftreten von Fernmetastasen erst für weiter fortgeschrittene Tumorstadien bestätigt werden konnte. Diese Ergebnisse werden durch eine Studie von Liang und Kollegen aus dem Jahr 2007 bestätigt. Sie konnten in ihrem Kollektiv von 419 Fällen mit kolorektalem Karzinom einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen dem Auftreten von BVI und LVI feststellen. Zudem konnten sie eine Assoziation zwischen BVI und dem Auftreten von Fernmetastasen ermitteln, jedoch ohne dabei das Tumorstadium zu berücksichtigen [42]. Van Wyk et al. (2015) konnten ebenfalls mit $p = 0,019$ einen statistisch hochsignifikanten Zusammenhang zwischen Lymph- und Blutgefäßinvasion nachweisen [71].

Lymphovaskuläre Invasion

Einige Studien unterscheiden nicht zwischen LVI und BVI, sondern fassen beide Entitäten unter dem Oberbegriff „lymphovaskuläre Invasion“ zusammen. Die Definition dieses Begriffs obliegt einer großen Vielfalt. Ueno et al. (2004) konnten in ihrer Studie „Risk

factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma“ in 25% der Fälle eine vaskuläre Invasion nachweisen. Wovon bei 30,7% bereits Lymphknotenmetastasen vorlagen [70]. Chok et al. (2007) haben in ihrer Studie zu Prognosefaktoren, die das Überleben und die Rezidivrate bei pT1 und pT2 Karzinomen beeinflussen, unter Verwendung von H&E-Färbung, für die lymphovaskuläre Invasion eine Detektionsrate von 2,7% im T1-Stadium und 8,3% im T2-Stadium ermittelt. Weiterhin konnten sie für das pT1-Stadium eine Lymphknotenmetastasierungsrate von 5,6% und für das Stadium pT2 eine Rate von 14,5% diagnostizieren. Bei Vorliegen einer lymphovaskulären Invasion (6,8%) detektierten sie in 50% der Fälle Lymphknotenmetastasen. Es gelang ihnen der Nachweis einer deutlichen Assoziation zwischen lymphovaskulärer Invasion und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen. Diese stellen den einzigen unabhängigen Einflussfaktor sowohl auf das Gesamt- als auch auf das krankheitsfreie Überleben bei frühinvasiven kolorektalen Karzinomen dar. Die lymphovaskuläre Invasion sehen sie als wichtigen und einflussreichen Kofaktor, der bei der Wahl der angemessenen Therapie berücksichtigt werden sollte [14]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Huh und Kollegen (2010) in ihrer Studie zum T1-/T2-Stadium bei kolorektalem Karzinom. Sie konnten, unter Verwendung von H&E-Färbung, eine Detektionsrate von 9,4% für die lymphovaskuläre Invasion ermitteln. Sie ziehen die adjuvante Chemotherapie als hilfreiche Therapieoption in Betracht, um das Auftreten von Lymphknotenmetastasen zu verhindern [34]. In einer retrospektiven Analyse zum prognostischen Einfluss lymphovaskulärer Invasion bei Kolon- und Rektumkarzinomen an 527 Patienten von Hogan et al. (2015) konnte eine signifikante Assoziation zwischen lymphovaskulärer Invasion und dem Auftreten lokoregionärer Rezidive für das Kolonkarzinom ermittelt werden. Zudem konnten sie die lymphovaskuläre Invasion als unabhängigen Prognosefaktor für ein schlechteres krankheitsfreies Überleben bestätigen. In Bezug auf das Gesamtüberleben konnten sie keinen negativen Einfluss der lymphovaskulären Invasion feststellen [31].

Gegenüberstellung von pT1- und pT2-Karzinomen

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass die pT1-Karzinome die früheste Form invasiver Kolonkarzinome darstellen, aus denen ein Metastasierungsrisiko abzuleiten ist. Die Untersuchungen histopathologischer Risikofaktoren dieser Entität sowie deren Einfluss auf das onkologische Langzeitergebnis sind seit langem Gegenstand intensiver

Forschung. Für die pT2-Karzinome ist die Datenlage deutlich eingeschränkter. Sie werden aufgrund ihres histologischen Verhaltens, mit Begrenzung auf die Darmwand, zu den frühinvasiven Karzinomen gezählt. Jedoch zeigte der direkte Vergleich der Daten von pT1- und pT2-Karzinomen, dass zwischen beiden Gruppen erhebliche Differenzen bestehen. Tumore im Stadium pT2 wiesen, im Vergleich zum Stadium pT1, nur zu knapp einem Viertel (G1: T1=42,9%; T2=11,7%) ein gutes Differenzierungsverhalten auf. Auch die Anzahl der Lymphgefäßinvasionen (L1: T1=29,8%; T2=70%) und mit ihr die Menge der Lymphknotenmetastasen (N+: T1=4,8%; T2=11,7%) nahm vom Stadium pT1 zum Stadium pT2 um den Faktor 2,3 für die LVI und um den Faktor 2,4 für die Lymphknotenmetastasen zu. Für die Blutgefäßinvasion und die Häufigkeit von Fernmetastasen ließen sich keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Tumorstadien feststellen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Chok et al. (2007). Sie haben die beiden Tumorstadien miteinander verglichen, dabei aber nicht zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen unterschieden. Zudem erfolgte keine Differenzierung zwischen LVI und BVI. Der Anteil der lymphovaskulären Invasion und der Lymphknotenmetastasen hatte sich vom Tumorstadium pT1 zum Stadium pT2 fast verdreifacht (LVI/BVI: T1=2,8%; T2=8,3%; N+: T1=5,5%; T2=14,5%). Der Anteil der gut differenzierten Karzinome nahm in ihrer Studie im Tumorstadium pT2 geringfügig zu (G1: T1=6,9%; T2=8,3%). Dieses Ergebnis stellte sich als gegenteilig zu dem Ergebnis der vorliegenden Studie heraus. Die Anzahl an Fernmetastasen haben Chok und Kollegen nicht untersucht. Bezüglich des Gesamtüberlebens konnten sie ein signifikant kürzeres krankheits- und krebsspezifisches Überleben bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen feststellen. Einen Unterschied zwischen Patienten mit pT1- und pT2-Karzinomen konnten sie nicht ermitteln. Sie empfehlen für Patienten im Stadium pT1 und pT2 mit lymphovaskulärer Invasion eine radikale chirurgische Therapie [14]. In weiterführenden Untersuchungen sollten die pT2-Kolonkarzinome hinsichtlich ihres krebs- und krankheitsspezifischen Überlebens sowie des Gesamtüberlebens separat betrachtet werden. Unter histopathologischen Gesichtspunkten muss ein besonderes Augenmerk auf die LVI, BVI und Rate an Lymphknotenmetastasen gelegt werden. Zudem ist die angewendete Nachweismethode und die Anzahl entnommener und untersuchter Lymphknoten und Gewebeproben von signifikanter Bedeutung, um die Ergebnisse der histologischen Untersuchung richtig einordnen zu können. In Abhängigkeit histopathologischer Risikofaktoren sollte für pT2-Karzinome, neben der radikalen chirurgischen Therapie, eine adjuvante Chemotherapie unbedingt in Betracht gezogen werden, um nodale Mikrometastasen therapeutisch zu erfassen [2, 77].

Überlebensanalysen

Die Lymphgefäßinvasion wird in vielen Studien als unabhängiger Prognosefaktor mit negativem Einfluss auf die Lymphknotenmetastasierungsrate beschrieben [13, 14, 34, 36, 42]. Wenige Studien können eine direkte Korrelation zwischen lymphatischer Invasion und einem schlechteren Gesamt-, krankheitsfreien- oder krebsspezifischen Überleben herstellen [2]. Der Venengefäßinvasion wird ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen und dem Auftreten von Fernmetastasen zugeschrieben [31, 42]. Studien, die den direkten Einfluss auf das onkologische Langzeitergebnis belegen, sind rar [45, 63]. Im Vergleich mit der aktuellen Literatur ist anzumerken, dass keine Studie zur Berechnung des Gesamtüberlebens Invasionsgruppen gebildet hat. Es wurde stets das Fehlen oder Auftreten der Lymphgefäß- und/oder Veneninvasion separat analysiert.

Für die Berechnung des Gesamtüberlebens wurden in dieser Studie die Invasionsausprägungen L0, L1, V0 und V1 miteinander kombiniert. Daraus haben sich die vier Invasionsgruppen L0V0, L0V1, L1V0 und L1V1 ergeben. Das Gesamtüberleben betrachtet den Zeitraum vom Beginn der Behandlung bis zum Tag des Todes. Aufgrund der geringen Fallzahl der tumorbedingt verstorbenen Fälle wurden die Untersuchungen zum onkologischen Langzeitergebnis auf die insgesamt verstorbenen Patienten ausgeweitet. Die L0V1-Gruppe wurde in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt, da sie nur zehn Fälle beinhaltete. Daraus ergab sich für die Berechnung der Überlebenszeiten eine Fallzahl von 529. Die Invasionsgruppen L1V0 und L1V1 waren mit 38% und 38,9% annähernd gleich groß. 23,1% der untersuchten Fälle haben weder eine Lymphgefäß- noch eine Venengefäßinvasion (L0V0) aufgewiesen. Von den insgesamt 153 verstorbenen Patienten gehörten 65,4% der L1V1-Gruppe an. Sie stellte die größte Gruppe dar. 24,2% der verstorbenen Patienten des untersuchten Patientenkollektivs gehörten der L1V0-Gruppe an und 10,5% der Patienten der L0V0-Gruppe. Die Kaplan-Meier-Kurve zur kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen Invasionsgruppen zeigte eine signifikante ($p < 0,05$) Abnahme der Überlebenszeit für die Invasionsausprägung L1V1. Hierbei wurde das Tumorstadium nicht berücksichtigt. Nach 3,5 Jahren ist die Hälfte von ihnen verstorben. Nach fünf Jahren lebten noch 45% der Patienten. Die Überlebenskurven der Invasionsgruppe L0V0 und L1V0 hatten einen annähernd parallelen Verlauf. Die meisten Patienten verstarben innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsbeginn. Nach zwei Jahren sind 10% der L0V0-Gruppen, 12% der L1V0-Gruppe und bereits 40% der L1V1-Gruppe verstorben. Anhand der untersuchten Kohorte konnte für die L0V0-Gruppe eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 84%, für die L1V0-Gruppe von 78% und für die L1V1-

Gruppe von 45% ermittelt werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Liang et al. (2007). Sie konnten bei Fehlen von LVI und BVI (L0V0) eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit zwischen 70,9% und 84,1% ermitteln. Für das Auftreten von Lymphgefäßinvasion bei Fehlen von Blutgefäßinvasion (L1V0) kann der Arbeit von Liang und Kollegen eine 5-J-ÜLR zwischen 56,7% und 84,1% entnommen werden. Liegt sowohl eine Lymph- als auch Blutgefäßinvasion vor (L1V1), geben sie eine 5-J-ÜLR zwischen 36,4% und 56,7% an [40]. Betge et al. (2012) haben keine Berechnungen zum Gesamtüberleben angestellt, konnten aber für das Kolonkarzinom einen signifikanten Einfluss der lymphatischen Invasion auf das progressions- und krebsspezifische Überleben nachweisen [6]. Dieses Ergebnis konnten van Wyk und Kollegen (2015) nicht bestätigen. Sie konnten keine signifikante Assoziation zwischen lymphatischer Invasion und krebsspezifischem Überleben ermitteln. Allerdings konnten sie für die Blutgefäßinvasion, unter Verwendung der Elastica-Färbung, ein signifikant kürzeres krebsspezifisches Überleben feststellen ($p=0,009$) [71]. Barresi und Kollegen (2012) konnten zum ersten Mal ein kürzeres krankheitsfreies Überleben für Patienten mit Lymphgefäßinvasion im UICC-Stadium I nachweisen [2]. In einer weiterführenden Untersuchung konnten mittels LogRank-Test, der die jeweiligen Überlebenszeiten der einzelnen Invasionsgruppen in Abhängigkeit vom Tumorstadium verglichen hat, keine statistisch signifikanten Ergebnisse ($p>0,05$) für die frühinvasiven pT1/pT2-Karzinome ermittelt werden. Innerhalb der pT3-Gruppe konnten signifikante Unterschiede ($p<0,05$) der Überlebenszeiten zwischen der L0V0- und L1V0-Gruppe und der L1V1-Gruppe gefunden werden. Nach zwei Jahren sind bereits 30% der Patienten mit LVI und BVI (L1V1) verstorben, nach fünf Jahren die Hälfte von ihnen. Für die Invasionsgruppen L0V0 und L1V0 ergab sich im Tumorstadium pT3 eine 5-J-ÜLR von 79% und 74%. Das Gesamtüberleben im Tumorstadium pT3 war demnach signifikant schlechter bei Vorliegen einer Lymphgefäß- und Veneninvasion. Damit sind die Ergebnisse vergleichbar mit denen aus aktuellen Studien. Der negative Einfluss der Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion auf das onkologische Langzeitergebnis wurde anhand der Überlebenskurven deutlich.

Welche Schlussfolgerungen lassen sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse für die Therapie und Nachsorge frühinvasiver Karzinome ziehen?

Gegenwärtig wird in den S3-Leitlinien für Patienten im Stadium I keine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Voraussetzung dafür ist die kurativen Resektion des Karzinoms [53]. Für Patienten im Stadium II nach UICC wird eine adjuvante Chemotherapie nur bei Vorliegen von Risikofaktoren empfohlen [10, 53, 77]. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung und nach Durchsicht der aktuellen Literatur sollte diese Haltung überdacht werden. Viele der Autoren, die die histopathologischen Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Prognose und das Überleben bei frühinvasiven Kolonkarzinomen beforscht haben, fordern bei Vorliegen einer oder mehrerer Risikofaktoren die radikale onkologische Chirurgie durchzuführen [14, 18, 34, 49, 51, 81]. Einige Autoren sprechen sich zusätzlich für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie in diesen frühen Tumorstadien aus [42, 77]. In der häufig zitierten Studie von Ueno et al. (2004) wird ein „wait and see“-Vorgehen nur unter der Maßgabe empfohlen, dass eine suffiziente Exzision sichergestellt ist und keine negativen Prognosefaktoren vorliegen. Dazu zählen sie den Differenzierungsgrad, ein positives Tumor budding, die venöse Invasion und/oder eine ausgedehnte Submukosainvasion [70]. Stewart et al. (2007) haben in ihrer Studie „Identification of serosal invasion and extramural venous invasion on review of Dukes' stage B colonic carcinomas and correlation with survival“ in 19% der Fälle eine Lymphgefäßinvasion nachweisen können. Obwohl kein signifikanter Zusammenhang zu einem kürzeren krankheitsfreien Überleben bestand, fordern sie für „High risk“-Patienten mit (noch) negativen Lymphknoten eine Ausweitung der adjuvanten Chemotherapie [64]. Gleiches fordern auch Barresi und Kollegen (2012) in ihrer Studie „Immunohistochemical assessment of lymphovascular invasion in stage I colorectal carcinoma: prognostic relevance and correlation with nodal micrometastases“. Zum ersten Mal konnten sie einen Zusammenhang zwischen LVI und nodalen Mikrometastasen im Stadium I kolorektaler Karzinome nachweisen. Zudem konnten sie anhand einer Kaplan-Meier-Kurve ein signifikant kürzeres krankheitsfreies Überleben bei Vorliegen einer Lymphgefäßinvasion darstellen. Sie empfehlen den Nachweis von LVI, um Patienten, bei denen eine „High risk“-Situation vorliegt, mit einer adjuvanten Chemotherapie behandeln zu können. Außerdem soll so eine Überbehandlung mit unnötigen Komplikationen von Patienten mit einer „Low risk“-Situation vermieden werden. In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2016 konnten Weixler und Kollegen diese Ergebnisse bestätigen. Sie konnten ein schlechteres krankheitsspezifisches Überleben und Gesamtüberleben für Patienten mit dem Nachweis

isolierter Tumorzellen in entnommenen Lymphknoten ermitteln. Der Nachweis erfolgte mittels konventioneller H&E-Färbung in Kombination mit immunhistochemischer CK-19-Färbung. Sie fordern, dass die Fälle, bei denen isolierte Tumorzellen nachgewiesen wurden, als „High risk“- Situation eingestuft werden, um einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen werden zu können. Ob sie davon profitieren, muss in weiterführenden Studien untersucht werden [77]. Es konnte mittels der Daten der vorliegenden Studie nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit dem Nachweis einer LVI und BVI (L1V1) die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant reduziert ist. Unter diesem Gesichtspunkt sollten Patienten mit frühinvasiven Karzinomen, bei denen eine „High risk“- Situation vorliegt, eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Damit soll vor allem das Auftreten nodaler Mikrometastasen vermieden werden [2]. Die endgültige Entscheidung bezüglich der Therapiestrategie muss dabei zusammen mit dem Patient unter Betrachtung weiterer Behandlungsmöglichkeiten, den zu erwartenden Nebenwirkungen der Behandlung, dem Vorhandensein und der Bedeutung der ermittelten „High risk“- Faktoren und den Wünschen des Patienten, gefällt werden. In Anlehnung an die erfolgte Therapie ist die Nachsorge zu gestalten. Die aktuellen Leitlinien empfehlen für Patienten im UICC-Stadium I nach chirurgischer R0-Resektion keine regelmäßige Nachsorge. Als Gründe werden eine niedrige Rezidivrate in diesem Stadium und eine günstige Prognose angeführt [53]. Individuelle Risikofaktoren machen eine Einzelfallentscheidung notwendig. Hauptaugenmerk sollte auf der Detektion von Lymphknotenmetastasen und lokalen Rezidiven liegen, da diese beiden Faktoren in vielen Studien als unabhängige prognostische Faktoren bestätigt werden konnten. Sie gehen sowohl mit einem schlechteren krankheitsspezifischen Überleben als auch mit einem negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben einher [8, 42, 51, 52].

5. Zusammenfassung

Dickdarmkrebs ist eine der führenden krebsbedingten Todesursachen in der westlichen Welt und stellt die mit Abstand häufigste bösartige Erkrankung des Gastrointestinaltraktes dar. Mit der Einführung von Vorsorgeprogrammen zur Früherkennung und Prävention von Kolonkarzinomen kommt es zu einem Anstieg von Diagnosen frühinvasiver Karzinome. Eine besondere Bedeutung kommt der Lymph- und Blutgefäßinvasion frühinvasiver Kolonkarzinome zu. Sie sind eng verknüpft mit dem Auftreten von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Die Metastasierung in regionäre Lymphknoten stellt den entscheidenden und einflussreichsten Schritt im Rahmen der Krankheitsprogression dar. Einen direkten Einfluss der Lymphgefäßinvasion auf das Gesamtüberleben von Patienten mit frühinvasiven Karzinomen konnte bislang nur in wenigen Studien nachgewiesen werden.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Daten zum Kolonkarzinom des Darmzentrums Berlin Treptow-Köpenick über den Zeitraum von 2007 bis 2013 untersucht. Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluss der Lymphgefäß- und Veneninvasion bei frühinvasiven T1-/T2-Kolonkarzinomen auf das onkologische Langzeitergebnis zu ermitteln. Anhand der Ergebnisse sollte die Indikation einer adjuvanten Chemotherapie in diesen frühen Tumorstadien überdacht werden. Hiermit soll ein Beitrag zu neueren wissenschaftlichen Diskussionen über die adäquate Therapie frühinvasiver Kolonkarzinome geleistet werden.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum konnten aus der Datenbank des Darmzentrums 539 Patienten mit der Diagnose Kolonkarzinom ermittelt werden. 27% der Patienten wiesen frühinvasive Karzinome auf. Davon 15,6% ein pT1-Karzinom und 11,1% ein pT2-Karzinom. Der Anteil der Lymphgefäßinvasion am gesamten Patientenkollektiv betrug 75,5%. Davon fielen 29,8% auf die pT1-Karzinome und 70% auf die pT2-Karzinome. Lag eine Lymphgefäßinvasion vor, konnten bei 53,1% der Patienten positive regionäre Lymphknoten und bei 22,6% der Patienten Fernmetastasen festgestellt werden. Aufgegliedert in die einzelnen Tumorstadien ergab sich für die pT1-Tumore eine Rate an Lymphknotenmetastasen von 16% und für die pT2-Tumore eine Rate von 16,7%. Im pT1-Stadium waren keine Fernmetastasen zu eruieren, im Stadium pT2 in 2,4% der Fälle. Eine venöse Invasion wurde insgesamt in 40,1% der Fälle diagnostiziert. Davon 4,8% innerhalb der pT1-Karzinome und 5% innerhalb der pT2-Karzinome. Lag eine Venengefäßinvasion vor, konnten für 73,1% der Fälle positive Lymphknoten und für 38% der Fälle Fernmetastasen gefunden werden. Unter venöser Invasion lagen in 25% der Fälle mit pT1-Tumoren Lymphknotenmetastasen vor. Für die pT2-Tumore betrug der

Anteil 33,3%. Fernmetastasen traten in dieser Invasionsgruppe erst ab dem Tumorstadium pT3 auf.

Um die Wichtigkeit der beiden histopathologischen Faktoren Lymphgefäß- und Veneninvasion für das onkologische Langzeitergebnis darzustellen, wurden Invasionsgruppen gebildet. Für die drei Invasionsgruppen L0V0, L1V0 und L1V1 konnte, ohne Berücksichtigung der einzelnen Tumorstadien, ein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben gefunden werden. Wenn weder eine Lymphgefäß- noch eine Venengefäßinvasion (L0V0) vorlagen, ergab sich in unserem Patientenkollektiv eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 84%. Lag bei Diagnosestellung eine Lymphgefäßinvasion vor (L1V0) reduzierte sich das Gesamtüberleben nach fünf Jahren um sechs Prozent auf 78%. Bei Vorliegen einer Lymphgefäß- und Veneninvasion (L1V1) lebten nach fünf Jahren noch 45% der betroffenen Patienten. Ein signifikanter Einfluss dieser histopathologischen Risikofaktoren auf die frühinvasiven Karzinome pT1 und pT2 konnte in der vorliegenden Studie, aufgrund der geringen Fallzahl in diesen beiden Gruppen, nicht nachgewiesen werden. Es konnte im pT3-Stadium mit 74% eine geringere 5-J-ÜLR der L1V0-Gruppe gegenüber der L0V0-Gruppe mit 79% ermittelt werden. Statistisch signifikant war die Differenz dieser beiden Gruppe gegenüber der L1V1-Gruppe. Für die L1V1-Gruppe ergab sich in diesem Tumorstadium eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 50%. Zusammenfassend betrachtet hatten die Patienten mit Lymphgefäß- oder Venengefäßinvasion ein kürzeres Gesamtüberleben. Lag sowohl eine LVI als auch eine BVI vor, nahm die 5-J-ÜLR deutlich ab und unterschied sich statistisch signifikant von der der anderen Invasionsgruppen.

Aufgrund der Assoziation von Lymphgefäß- und Veneninvasion mit dem Auftreten regionärer Lymphknoten sowie dem nachteiligen Einfluss lymphovaskulärer Invasion auf das Gesamtüberleben ist die Ausweitung der Indikation für die adjuvante Chemotherapie auf die frühinvasiven Tumorstadien, bei Vorliegen dieser Risikofaktoren gerechtfertigt. Unter Berücksichtigung weiterer histopathologischer Aspekte, dem sorgfältigen Abwägen von Vor- und Nachteilen der jeweiligen Therapieoption und den Wünschen des Patienten sollte die Therapieentscheidung getroffen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Ananda SS, McLaughlin SJ, Chen F, Hayes IP, Hunter AA, Skinner IJ, Steel MC, Jones IT, Hastie IA, Rieger NA, Shedda S, Compston DJ, Gibbs P: Initial impact of Australia's National Bowel Cancer Screening Program. *Med J Aust.* 191(7): 378–381 (2009)
2. Barresi V, Reggiani Bonetti L, Vitarelli E, Di Gregorio C, Ponz de Leon M, Barresi G: Immunohistochemical Assessment of Lymphovascular Invasion in Stage I Colorectal Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 36(1): 66–72 (2012)
3. Benedix F, Meyer F, Kube R, Gastinger I, Lippert H: Karzinome des rechten und linken Kolons - verschiedene Tumorentitäten? *Zentralbl Chir.* 135(4): 312–317 (2010)
4. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, Maroun J, McAllister P, van Cutsem E, Brouwers M, Charette M, Haller DG: American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 22(16): 3408–3419 (2004)
5. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, Vieth M, Hoefler G, Langner C: Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer. *Cancer.* 118(3): 628–638 (2012)
6. Betge J, Schneider NI, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, Langner C: Is there a rationale to record lymphatic invasion in node-positive colorectal cancer? *J Clin Pathol.* 65(9): 847–850 (2012)
7. Böcker, W., Denk, H., Heitz, Ph. U., Moch, H., Höfler, G., Kreipe, H.: *Pathologie.* pp. 610-615. Elsevier Urban & Fischer. München 2012.
8. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID: Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy.* 45(10): 827–834 (2013)
9. Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H., Theise, N.D.: WHO classification of tumors of the digestive system, 4th ed. World Health Organization classification of tumors, vol 3. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2010.
10. Brenner H, Kloor M, Pox CP: Colorectal cancer. *Lancet* 383(9927): 1490–1502 (2014)
11. Brown PJ, Toh E, Smith KJ, Jones P, Treanor D, Magee D, Burke D, Quirke P: New insights into the lymphovascular microanatomy of the colon and the risk of metastases in pT1 colorectal cancer obtained with quantitative methods and three-dimensional digital reconstruction. *Histopathology.* 67(2): 167–175 (2015)

12. Carloss H, Huang B, Cohen A, Carloss E, Wyatt S, Tucker T: The impact of number of lymph nodes removed on five-year survival in stage II colon and rectal cancer. *J Ky Med Assoc.* 102(8): 345–347 (2004)
13. Choi DH, Sohn DK, Chang HJ, Lim SB, Choi HS, Jeong SY: Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosal invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum.* 52(3): 438–445 (2009)
14. Chok, KS, Law WL: Prognostic factors affecting survival and recurrence of patients with pT1 and pT2 colorectal cancer. *World J Surg.* 31(7): 1485–1490 (2007)
15. Collins PD: Strategies for detecting colon cancer and dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 19(4): 860–863 (2013)
16. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP: American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer.* 88(7): 1739–1757 (2000)
17. Compton C: Optimal pathologic staging: defining stage II disease. *Clin Cancer Res.* 13(22 Pt 2): 6862s-70s (2007)
18. Deinlein P, Reulbach U, Stolte M, Vieth M: Risikofaktoren der lymphogenen Metastasierung von kolorektalen pT1 -Karzinomen. *Pathologe.* 24(5) (2003)
19. Di Gregorio C, Bonetti LR, de Gaetani C, Pedroni M, Kaleci S, Ponz de Leon M: Clinical outcome of low- and high-risk malignant colorectal polyps: results of a population-based study and meta-analysis of the available literature. *Intern Emerg Med.* 9(2): 151–160 (2014)
20. Deutscher Krebskongress 2014: Plenarsitzung „Gastrointestinale Tumoren“ - Reflexion der aktuellen Entwicklungen bei den kolorektalen Karzinomen (11.04.2014)
URL: http://onkologieapp.de/dedi1023.your-server.de/kongressberichte/items/arzt_dkk_2014_kolorektales_karzinom_ber.html
Zugriff: 11. Juni 2016
21. Dogan L, Karaman N, Yilmaz KB, Ozaslan C, Atalay C, Altinok M: Characteristics and risk factors for colorectal cancer recurrence. *J BUON.* 15(1): 61–67 (2010)
22. Dubé S, Heyen F, Jenicek M: Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 40(1): 35–41 (1997)
23. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 61(5): 759–767 (1990)

24. Fogt F, Zimmerman RL, Ross HM, Daly T, Gausas RE: Identification of lymphatic vessels in malignant, adenomatous and normal colonic mucosa using the novel immunostain D2-40. *Oncol Rep.* 11(1): 47–50 (2004)
25. Grundmann RT, Meyer F: Geschlechtsspezifische Einflüsse auf Inzidenz, Screening, Behandlung und Ergebnis des kolorektalen Karzinoms. *Zentralbl Chir* 138(4): 434–441 (2013)
26. Hansen IO, Jess P: Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer - a systematic review. *Dan Med J.* 59(6): A4444 (2012)
27. Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M: Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 36(7): 627–635 (1993)
28. Hassan C, Zullo A, Risio M, Rossini FP, Morini S: Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum.* 48(8): 1588–1596 (2005)
29. Herold, G.: *Innere Medizin.* pp. 488-496. Herold. Köln 2013.
30. Verbundprojekt "Familiärer Darmkrebs" der Deutschen Krebshilfe e. V. / HNPCC - Informationen für Ärzte. URL: <http://www.hnpcc.de/arztbroschuere.htm>. Zugriff: 11. Juni 2016.
31. Hogan J, Chang KH, Duff G, Samaha G, Kelly N, Burton M, Burton E, Coffey JC: Lymphovascular invasion: a comprehensive appraisal in colon and rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum.* 58(6): 547–555 (2015)
32. Hohenberger W, Reingruber B, Merkel S: Surgery for colon cancer. *Scand J Surg.* 92(1): 45–52 (2003)
33. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S: Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation-technical notes and outcome. *Colorectal Dis.* 11(4): 354-64 (2009)
34. Huh JW, Kim HR, Kim YJ: Lymphovascular or perineural invasion may predict lymph node metastasis in patients with T1 and T2 colorectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 14(7): 1074–1080 (2010)
35. Hyslop T, Waldman SA: Molecular staging of node negative patients with colorectal cancer. *J Cancer.* 4(3): 193–199 (2013)

36. Ishii M, Ota M, Saito S, Kinugasa Y, Akamoto S, Ito I: Lymphatic vessel invasion detected by monoclonal antibody D2-40 as a predictor of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 24(9): 1069–1074 (2009)
37. Koelzer VH, Zlobec I, Berger MD, Cathomas G, Dawson H, Dirschmid K, Hädrich M, Inderbitzin D, Offner F, Puppa G, Seelentag W, Schnüriger B, Tornillo L, Lugli A: Tumor budding in colorectal cancer revisited: results of a multicenter interobserver study. *Virchows Arch.* 466(5): 485–493 (2015)
38. Kojima M, Puppa G, Kirsch R, Basturk O, Frankel WL, Vieth M, Lugli A, Sheahan K, Yeh M, Lauwers GY, Risio M, Shimazaki H, Iwaya K, Kage M, Akiba J, Ohkura Y, Horiguchi S, Shomori K, Kushima R, Nomura S, Ajioka Y, Adsay V, Ochiai A: Blood and lymphatic vessel invasion in pT1 colorectal cancer: an international concordance study. *J Clin Pathol.* 68(8): 628–632 (2015)
39. Komori K, Hirai T, Kanemitsu Y, Shimizu Y, Sano T, Ito S, Senda Y, Misawa K, Ito Y, Kato T: Is "depth of submucosal invasion > or = 1,000 microm" an important predictive factor for lymph node metastases in early invasive colorectal cancer (pT1)? *Hepatogastroenterology.* 57(102-103): 1123–1127 (2010)
40. Koo JH, Jalaludin B, Wong SK, Kneebone A, Connor SJ, Leong RW: Improved survival in young women with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 103(6): 1488–1495 (2008)
41. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsatlas, Krebsmortalität nach Organen. URL: <http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/organ.html>. Zugriff: 11. Juni 2016.
42. Liang P, Nakada I, Hong J, Tabuchi T, Motohashi G, Takemura A, Nakachi T, Kasuga T, Tabuchi T: Prognostic significance of immunohistochemically detected blood and lymphatic vessel invasion in colorectal carcinoma: its impact on prognosis. *Ann Surg Oncol.* 14(2): 470–477 (2007)
43. Liebl F, Demir IE, Rosenberg R, Boldis A, Yildiz E, Kujundzic K, Kehl T, Dischl D, Schuster T, Maak M, Becker K, Langer R, Laschinger M, Friess H, Ceyhan GO: The severity of neural invasion is associated with shortened survival in colon cancer. *Clin. Cancer Res.* 19(1): 50–61 (2013)
44. Losi L, Ponti G, Di Gregorio C, Marino M, Rossi G, Pedroni M, Benatti P, Roncucci L, de Leon MP: Prognostic significance of histological features and biological parameters in stage I (pT1 and pT2) colorectal adenocarcinoma. *Pathol Res Pract.* 202(9): 663–670 (2006)
45. Matsumoto K, Nakayama Y, Inoue Y, Minagawa N, Katsuki T, Shibao K, Tsurudome Y, Hirata K, Nagata N, Itoh H: Lymphatic microvessel density is an independent prognostic factor in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 50(3): 308–314 (2007)

46. Messenger DE, Driman DK, Kirsch R: Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome. *Hum Pathol.* 43(7): 965–973 (2012)
47. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A: Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 17(2): 311–318 (1989)
48. Müller, M.: *Chirurgie - Für Studium und Praxis - 2014/15.* pp. 193-199. Medizinische Verlags- u. Informationsdienste. Breisach am Rhein 2013.
49. Nakadoi K, Oka S, Tanaka S, Hayashi N, Terasaki M, Arihiro K, Shimamoto F, Chayama K: Condition of muscularis mucosae is a risk factor for lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Surg Endosc.* 28(4): 1269–1276 (2014)
50. Nakamura T, Mitomi H, Kikuchi S, Ohtani Y, Sato K: Evaluation of the usefulness of tumor budding on the prediction of metastasis to the lung and liver after curative excision of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 52(65): 1432–1435 (2005)
51. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR: Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 45(2): 200–206 (2002)
52. Okabe S, Shia J, Nash G, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple L, Sugihara K, Paty PB: Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg.* 8(8): 1032-9 (2004)
53. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 1.0 – Juni 2013. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
54. Parnaby CN, Scott NW, Ramsay G, MacKay C, Samuel L, Murray GI, Loudon MA: Prognostic value of lymph node ratio and extramural vascular invasion on survival for patients undergoing curative colon cancer resection. *Br J Cancer.* 113(2): 212–219 (2015)
55. Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, Theilmeier A, Von Stillfried D, Schmiegel W: Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology.* 142(7): 1460-7 (2012)
56. Prall F: Tumour budding in colorectal carcinoma. *Histopathology.* 50(1): 151–162 (2007)

57. Preiß, J., Dornoff, W., Schmieder, A., Honecker, F., Claßen, J.: Taschenbuch Onkologie. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2014/2015. pp. 117-124. Zuckschwerdt Verlag. München 2014.
58. Puppa G, Caneva A, Colombari R: Venous invasion detection in colorectal cancer: which approach, which technique? *J Clin Pathol.* 62(2): 102–103 (2009)
59. Resch A, Langner C: Risk assessment in early colorectal cancer: histological and molecular markers. *Dig Dis.* 33(1): 77–85 (2015)
60. Ricciardi R, Madoff RD, Rothenberger DA, Baxter NN: Population-based analyses of lymph node metastases in colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4(12): 1522–1527 (2006)
61. Risio M: The Natural History of pT1 Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2:22 (2012)
62. Robert-Koch-Institut: Darmkrebs: Rückläufige Trends setzen sich fort. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Archiv/darmkrebsmonat_2014.html. Zugriff: 11. Juni 2016.
63. Roxburgh CS, McMillan DC, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, Foulis AK: Elastica staining for venous invasion results in superior prediction of cancer-specific survival in colorectal cancer. *Ann Surg.* 252(6): 989–997 (2010)
64. Stewart CJ, Morris M, de Boer B, Iacopetta B: Identification of serosal invasion and extramural venous invasion on review of Dukes' stage B colonic carcinomas and correlation with survival. *Histopathology.* 51(3): 372–378 (2007)
65. Suzuki T, Suwa K, Ogawa M, Eto K, Kawahara H, Fujita T, Ikegami M, Yanaga K: Adjuvant chemotherapy for the perineural invasion of colorectal cancer. *J Surg Res.* 199(1): 84–89 (2015)
66. Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G: The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. *Dtsch Arztebl Int.* 107(43): 760–766 (2010)
67. Toh E, Brown P, Morris E, Botterill I, Quirke P: Area of submucosal invasion and width of invasion predicts lymph node metastasis in pT1 colorectal cancers. *Dis Colon Rectum.* 58(4): 393–400 (2015)

68. Tsuruta O, Tsuji Y, Kawano H, Miyazaki S, Watanabe M, Nakahara K, Tateishi H, Fujita M, Ban S, Sata M, Toyonaga A, Morimatsu M: Indication for endoscopic resection of submucosal colorectal carcinoma: special reference to lymph node metastasis. *Diagn Ther Endosc.* 6(3): 101–109 (2000)
69. Turner RR, Li C, Compton CC: Newer pathologic assessment techniques for colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 13(22 Pt 2): 6871s-6s (2007)
70. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S: Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 127(2): 385–394 (2004)
71. van Wyk HC, Foulis A, Roxburgh CS, Orange C, Horgan PG, McMillan DC: Comparison of Methods to Identify Lymphatic and blood vessel invasion and their prognostic value in patients with primary operable colorectal cancer. *Anticancer Res.* 35(12): 6457–6463 (2015)
72. van Wyk HC, Park J, Roxburgh CS, Horgan PG, Foulis A, McMillan DC: The role of tumour budding in predicting survival in patients with primary operable colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 41(2): 151–159 (2015)
73. van Wyk HC, Roxburgh CS, Horgan PG, Foulis A, McMillan DC: The detection and role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival in patients with node negative operable primary colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 90(1): 77–90 (2014)
74. Wang HS, Liang WY, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Yang SH, Chang SC, Lin JK: Curative resection of T1 colorectal carcinoma: risk of lymph node metastasis and long-term prognosis. *Dis Colon Rectum.* 48(6): 1182–1192 (2005)
75. Wang LM, Kevans D, Mulcahy H, O'Sullivan J, Fennelly D, Hyland J, O'Donoghue D, Sheahan K: Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 3(1): 134–141 (2009)
76. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, Gonen M, Shia J, Chou J, Paty PB, Guillem JG, Temple LK, Schrag D, Saltz LB, Wong WD: Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol.* 26(3): 380–385 (2008)
77. Weixler B, Warschkow R, Güller U, Zettl A, von Holzen U, SchmieB BM, Zuber M: Isolated tumor cells in stage I & II colon cancer patients are associated with significantly worse disease-free and overall survival. *BMC Cancer.* 16(1): 219 (2016)

78. Deutsche Krebsgesellschaft "Was ist Darmkrebs?"
URL:<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/darmkrebs/definition-und-haeufigkeit.html>. Zugriff: 11. Juni 2016.
79. Williams JG, Pullan RD, Hill J, Horgan PG, Salmo E, Buchanan GN, Rasheed S, McGee SG, Haboubi N, Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland: Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis.* 15(2): 1–38 (2013)
80. Wittekind, C.: TNM - Klassifikation maligner Tumoren. pp. 94-99. Wiley-VCH-Verlag. Weinheim 2010.
81. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Yoshinare K, Shiraishi J, Kitajima M: The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatology*. 51(58): 998–1000 (2004)
82. Krebs in Deutschland 2009/2010. pp. 36-39. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut. Berlin 2013.

7. Danksagung

Bei der Entstehung dieser Arbeit haben mich viele Menschen durch ihr Wissen und ihren Zuspruch unterstützt. Ihnen allen möchte ich dafür aufrichtig danken.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Pross, der mir mit seiner wissenschaftlichen Erfahrung, konstruktiven Gesprächen und engagierter Betreuung jederzeit bei der Ausarbeitung dieser Arbeit zur Seite stand.

Herzlichst bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Annette Reinecke, Geschäftsführerin des TumorZentrum Berlin e. V., für Ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung und Berechnung. Ihre Ideen und Anregungen haben mich immer wieder vorangetrieben und inspiriert. Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Bernd Schicke für seine Unterstützung bei der statistischen Verarbeitung der Daten. Weiterer Dank gilt Frau Simone Seidl, Dokumentationsassistentin im Darmzentrum Berlin Treptow-Köpenick, für Ihre motivierenden Worte und hervorragende Zuarbeit.

Großer Dank gilt meiner Familie für den steten Zuspruch, Motivation und Glaube an das Gelingen dieser Arbeit. Zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meinem Ehemann Christian Neumann bedanken, der immer mit Liebe und Verständnis alles Erdenkliche in Bewegung setzte, um die Ausarbeitung dieser Arbeit zu unterstützen. Ihm sowie meinen beiden Töchtern Elma und Carla möchte ich diese Arbeit widmen.

8. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Hat die Lymphgefäß (L1)- und Veneninfiltration (V1) bei T1/T2-Kolonkarzinomen einen Einfluss auf das onkologische Langzeitergebnis?

Eine Analyse der Patienten im Darmzentrum Berlin Treptow-Köpenick von 2007 bis 2013

in der Klinik für Chirurgie der DRK Kliniken Berlin Köpenick

selbstständig und ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. M. Pross, Chefarzt der Klinik für Chirurgie der DRK Kliniken Berlin Köpenick durchgeführt.

Bei der Abfassung der Dissertation sind die Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, Juni 2016

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Janin Neumann, geb. Haase
Geboren: 14. September 1984
Geburtsort: Cottbus
Wohnort: Berlin
Familienstand: verheiratet
Kinder: zwei Töchter

Hochschulausbildung

10/2004 – 04/2005 Studium der Patholinguistik an der Universität Potsdam
04/2005 – 11/2013 Studium der Humanmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin
11/2013 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

02/2012 – 01/2013 DRK Kliniken Berlin Köpenick: Radiologie, Chirurgie, Innere Medizin

Tätigkeiten

9/2007 – 4/2010 Studentische Nachtwache im Zentrum für Schlafmedizin Dr. med. R. Warmuth

Schulbildung

1991 - 1997 Grundschule „Mato Kosyk“, Briesen (Spreewald)
1997 - 2004 Fürst- Pückler- Gymnasium, Cottbus