

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III  
Klinikum der Universität München - Großhadern  
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann

**Die prognostische Aussagekraft  
serumchemischer Parameter beim  
nicht-metastasierten kolorektalen Karzinom**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Maria Magdalena Glas  
aus Aichach  
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Rolf Holle  
Priv. Doz. Dr. Peter Neth  
Prof. Dr. Max Schnurr

Mitbetreuung durch die promo-  
vierte Mitarbeiterin: Dr. med. Petra Stieber

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.2013

Gewidmet  
meiner Schwester Christine  
und  
Frau Dr. med. Petra Stieber

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Epidemiologie, Pathologie, adjuvante Therapie und Prognose des kolorektalen Karzinoms .....	1
1.2	Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Arbeit .....	11
2	Material und Methoden .....	12
2.1	Patienten .....	12
2.2	Markerbestimmung.....	16
2.2.1	Blutproben .....	16
2.2.2	Bestimmung von CEA, CA19-9, CA72-4, CA125, $\beta$ hCG und Vit. D3.....	16
2.2.3	Bestimmung von SAA und Haptoglobin .....	17
2.2.4	Bestimmung von CRP.....	17
2.2.5	Bestimmung von LDH.....	17
2.2.6	Bestimmung von Bilirubin.....	17
2.2.7	Bestimmung von Albumin .....	18
2.2.8	Bestimmung von Kreatinin, aP, $\gamma$ GT, GOT und GPT.....	18
2.2.9	Bestimmung von Hämoglobin .....	19
2.2.10	Bestimmung von CYFRA21-1, Ferritin, Interleukin-6 und -8.....	19
2.3	Statistik.....	20
3	Ergebnisse.....	24
3.1	Wertlagen der gemessenen Parameter und Abhängigkeit von klinischen Faktoren.....	24
3.1.1	Werte Verteilung Albumin.....	28
3.1.2	Werte Verteilung aP .....	29
3.1.3	Werte Verteilung $\beta$ hCG .....	29
3.1.4	Werte Verteilung Bilirubin .....	30
3.1.5	Werte Verteilung CA125.....	30
3.1.6	Werte Verteilung CA19-9.....	31

3.1.7	Werte Verteilung CA72-4.....	32
3.1.8	Werte Verteilung CEA .....	32
3.1.9	Werte Verteilung CRP .....	33
3.1.10	Werte Verteilung CYFRA21-1.....	34
3.1.11	Werte Verteilung Ferritin.....	34
3.1.12	Werte Verteilung $\gamma$ GT .....	35
3.1.13	Werte Verteilung GOT .....	36
3.1.14	Werte Verteilung GPT .....	36
3.1.15	Werte Verteilung Hämoglobin .....	37
3.1.16	Werte Verteilung Haptoglobin .....	37
3.1.17	Werte Verteilung IL-6.....	38
3.1.18	Werte Verteilung IL-8.....	39
3.1.19	Werte Verteilung Kreatinin.....	39
3.1.20	Werte Verteilung LDH.....	40
3.1.21	Werte Verteilung SAA.....	41
3.1.22	Werte Verteilung Vitamin D .....	41
3.2	Univariate Analyse .....	43
3.2.1	Univariate Überlebensanalyse abhängig von klinischen Kenngrößen ...	43
3.2.2	Univariate Auswertung der Laborparameter .....	61
3.3	Multivariate Analyse .....	80
3.3.1	Multivariate Analyse im Bezug auf das tumorspezifische Überleben von Patienten mit Kolonkarzinom.....	80
3.3.2	Multivariate Analyse im Bezug auf das rezidivfreie Überleben von Patienten mit Kolonkarzinom.....	82
3.3.3	Multivariate Analyse im Bezug auf das tumorspezifische Überleben von Patienten mit Rektumkarzinom .....	84
3.3.4	Multivariate Analyse im Bezug auf das rezidivfreie Überleben von Patienten mit Rektumkarzinom .....	85

3.3.5	Multivariate Analyse der Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen ohne Lymphknotenbefall im Stadium T2 und T3 .....	86
3.3.6	Exemplarische Berechnung eines Modells für das tumorspezifische Überleben in der Gruppe der Kolonkarzinome .....	88
3.3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse	92
4	Diskussion .....	94
5	Zusammenfassung.....	114
6	Literaturverzeichnis .....	116
	Abbildungsverzeichnis .....	122
	Tabellenverzeichnis .....	125
	Anhang .....	128

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie, Pathologie, adjuvante Therapie und Prognose des kolorektalen Karzinoms

### Epidemiologie

Darmkrebs ist bei beiden Geschlechtern, nach dem Prostatakarzinom beim Mann und dem Mammakarzinom bei der Frau, die zweithäufigste Krebserkrankung. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland wird nach den Berechnungen des Robert-Koch-Instituts für Männer auf etwa 35.350 und für Frauen auf ca. 30.040 geschätzt (Robert-Koch-Institut 2012). An einem kolorektalen Karzinom erkranken etwa 90,0 Männer und 77,1 Frauen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Deutschland neu. Der prozentuale Anteil des kolorektalen Karzinoms an allen Krebsneuerkrankungen liegt bei etwa 16 Prozent. Weltweit schwankt die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms sehr stark, bis zu zehnfache Unterschiede sind beschrieben. Die höchsten Inzidenzraten weisen Europa und Nordamerika auf, die niedrigsten findet man in niedrig entwickelten afrikanischen und asiatischen Ländern (Tumorzentrum 2010).

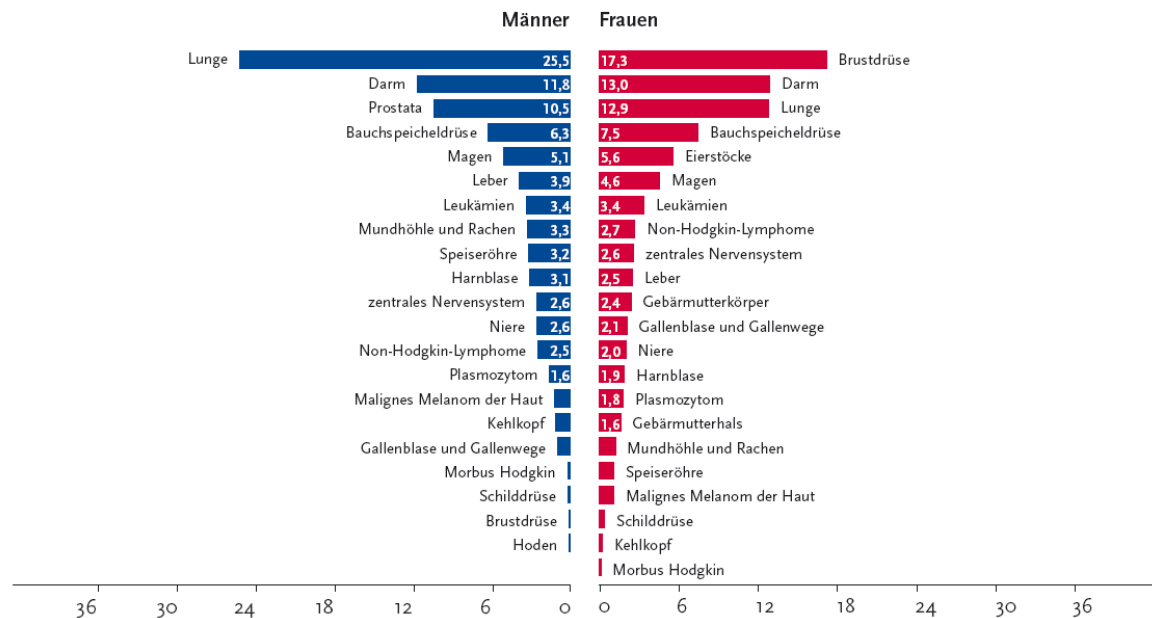


Abbildung 1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2008 (Robert-Koch-Institut 2012)

Das Erkrankungsrisiko in den jeweiligen Altersklassen wird durch die altersspezifische Inzidenz wiedergegeben, die beim kolorektalen Karzinom einen deutlichen Anstieg ab

dem fünften Lebensjahrzehnt zeigt. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 68,9 Jahre bei Männern und 74,4 Jahre bei Frauen (Tumorregister 2011).

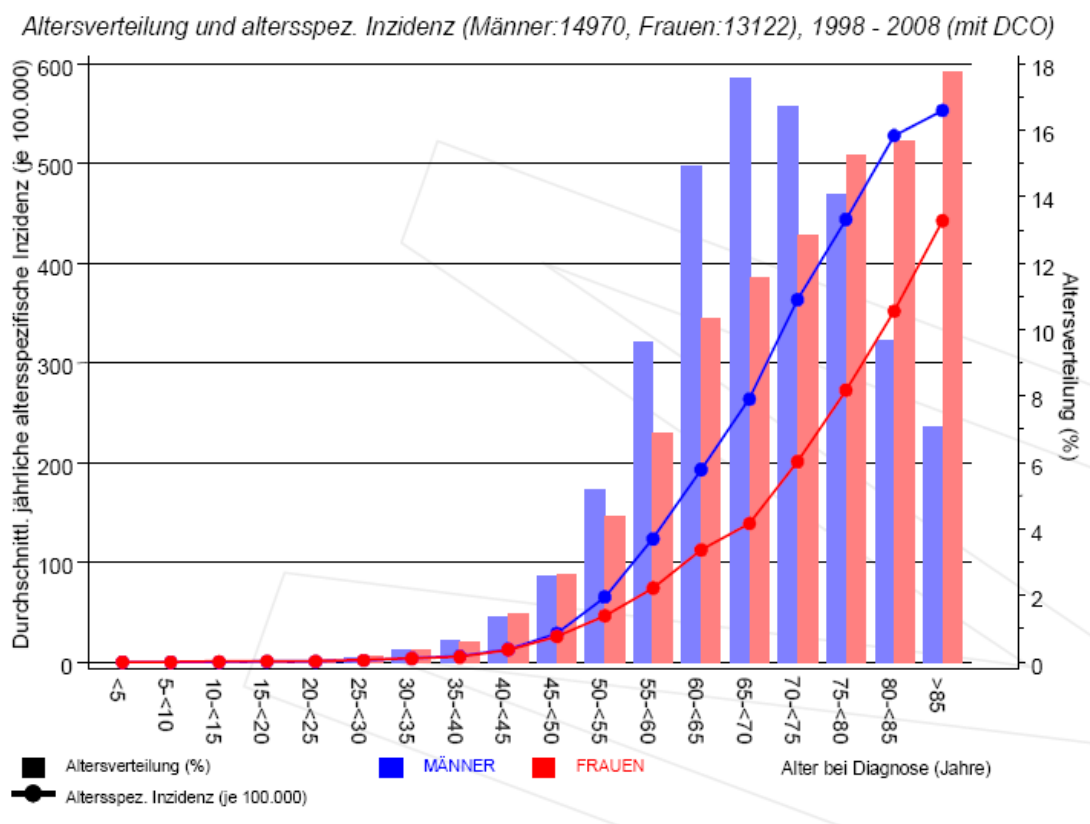


Abbildung 2 Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz (Tumorregister 2011)

Darmkrebs ist darüber hinaus, trotz verbesserter Therapieoptionen und steigender Überlebenszeiten, sowohl für Frauen, nach dem Mammakarzinom, als auch für Männer, nach dem Bronchialkarzinom, die zweithäufigste Krebstodesursache. Im Jahr 2008 starben nach den Zahlen des Robert-Koch-Instituts insgesamt 26.662 Menschen (12.936 Frauen, 13.726 Männer) an Darmkrebs, dabei betreffen das Kolonkarzinom etwa zwei Drittel der Fälle. Seit Mitte der 1990er Jahre sind die Inzidenzraten bei beiden Geschlechtern nahezu auf dem gleichen Niveau geblieben. Im Gegensatz zur Entwicklung der Inzidenz nehmen die Sterberaten an Darmkrebs seit Anfang der 1980er Jahre für beide Geschlechter stetig ab, bei Männern um etwa 0,6 % und bei Frauen um 1,3 % pro Jahr (Robert-Koch-Institut 2006).



## Lokalisation

Rektumkarzinome werden definiert als Tumoren, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist.

Als Kolonkarzinome werden Tumoren, beginnend ab dem Coecum, bezeichnet, deren aboraler Rand höher gelegen ist als 16 cm von der Anokutanlinie, gemessen mit dem starren Rektoskop.

Fast zwei Drittel der Karzinome finden sich im Rektosigmoid, mehr als die Hälfte davon im Rektum. An zweiter Stelle stehen proximale Kolonkarzinome, wovon etwa 13 % im Coecum und 9 % im Colon ascendens lokalisiert sind. Das Colon transversum betreffen 11 %, das Colon descendens 6 % der Tumoren. Mehrfachkarzinome findet man in 2 - 3 % der Fälle (Tumorzentrum 2010).

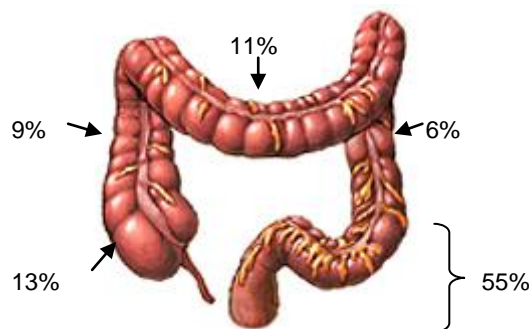


Abbildung 3 Lokalisation kolorektaler Karzinome im Darm (NLM 20.07.2009)

## Pathologie des kolorektalen Karzinoms (Tumorzentrum 2010)

Folgende histopathologische Typen werden unterschieden:

<b>Adenokarzinome</b>	<b>85 – 90 %</b>	
<b>Muzinöse Adenokarzinome</b>	<b>5 – 10 %</b>	
<b>Siegelringzellkarzinome</b>	<b>1 %</b>	
<b>Kleinzellige Karzinome</b>		} <b>selten</b>
<b>Plattenepithelkarzinome</b>		
<b>Adenosquamöse Karzinome</b>		
<b>Medulläre Karzinome</b>		
<b>Undifferenzierte Karzinome</b>		

Die größte Gruppe stellen die Adenokarzinome, die nach dem Grad der strukturellen Atypie in verschiedene Differenzierungsgrade, die man auch als „histopathologisches Grading“ bezeichnet, eingeteilt werden:

<b>G - Grading</b>		<b>Eigenschaften</b>
<b>GX</b>	<b>Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden</b>	
<b>G1</b>	<b>Gut differenziert</b>	<b>&gt; 95% Drüsenstruktur</b>
<b>G2</b>	<b>Mäßig differenziert</b>	<b>50 – 95% Drüsenstruktur</b>
<b>G3</b>	<b>Gering differenziert</b>	<b>5 – 50% Drüsenstruktur</b>
<b>G4</b>	<b>Undifferenziert</b>	<b>&lt; 5% Drüsenstruktur</b>

Muzinöse Adenokarzinome und Siegelringzellkarzinome werden als gering differenzierte Karzinome eingestuft.

Ein weiteres histologisches Charakteristikum beinhalten die Resektionsränder: Die R-Klassifikation beschreibt das Fehlen oder Vorhandensein eines Residualtumors nach einer Resektion:

<b>R - Residualtumor</b>	
<b>RX</b>	<b>Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden</b>
<b>R0</b>	<b>Kein Residualtumor am Resektionsrand nachweisbar</b>
<b>R1</b>	<b>Mikroskopischer Residualtumor</b>
<b>R2</b>	<b>Makroskopischer Residualtumor</b>

Die histologische Untersuchung der Karzinome dient zur Einteilung in verschiedene Tumorstadien, die eine Aussage über die Prognose ermöglichen. Die frühere Einteilung nach Dukes, erstmals 1932 beschrieben, wurde inzwischen durch die heute gültige TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer, UICC, ersetzt. Dieses Klassifikationssystem wird in regelmäßigen Abständen überarbeitet. Es setzt sich zusammen aus Tumorinfiltrationstiefe **T**, Lymphknotenstatus **N** und Fernmetastasierung **M** (Wittekind 2010).

<b>T Primärtumor</b>	
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ (kein Durchbruch durch die Muscularis mucosae)
<b>T1</b>	Tumor infiltriert Submukosa
<b>T2</b>	Tumor infiltriert Muscularis propria
<b>T3</b>	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
<b>T4</b>	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
<b>T4a</b>	Tumor perforiert viszerale Peritoneum
<b>T4b</b>	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
<b>N Regionale Lymphknoten</b>	
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen in ein bis drei regionären Lymphknoten
<b>N1a</b>	Metastasen in einem regionären Lymphknoten
<b>N1b</b>	Metastasen in zwei bis drei regionären Lymphknoten
<b>N1c</b>	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nichtperitonealisierten perikolischen/ perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>N2</b>	Metastasen in vier oder mehr regionären Lymphknoten
<b>N2a</b>	Metastasen in vier bis sechs regionären Lymphknoten
<b>N2b</b>	Metastasen in sieben oder mehr regionären Lymphknoten
<b>M Fernmetastasen</b>	
<b>MX</b>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastase
<b>M1a</b>	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (z.B. Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten)
<b>M1b</b>	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Tabelle 1 TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms

<b>UICC</b>	<b>TNM</b>			<b>Dukes</b>
<b>Stadium 0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	
<b>Stadium I</b>	<b>T1, T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Dukes A</b>
<b>Stadium IIA</b>	<b>T3</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>Dukes B</b>
<b>Stadium IIB</b>	<b>T4a</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	
<b>Stadium IIC</b>	<b>T4b</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	
<b>Stadium III</b>	<b>Jedes T</b>	<b>N1, N2</b>	<b>M0</b>	<b>Dukes C</b>
<b>Stadium IIIA</b>	<b>T1, T2</b>	<b>N1a</b>	<b>M0</b>	
	<b>T1</b>	<b>N2a</b>	<b>M0</b>	
	<b>T3, T4a</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>	
<b>Stadium IIIB</b>	<b>T2, T3</b>	<b>N2a</b>	<b>M0</b>	
	<b>T1, T2</b>	<b>N2b</b>	<b>M0</b>	
	<b>T4a</b>	<b>N2a</b>	<b>M0</b>	
<b>Stadium IIIC</b>	<b>T3, T4b</b>	<b>N2b</b>	<b>M0</b>	
	<b>T4b</b>	<b>N1, N2</b>	<b>M0</b>	
<b>Stadium IVA</b>	<b>Jedes T</b>	<b>Jedes N</b>	<b>M1a</b>	<b>Dukes D</b>
<b>Stadium IVB</b>	<b>Jedes T</b>	<b>Jedes N</b>	<b>M1b</b>	

Tabelle 2 Stadiengruppierung des kolorektalen Karzinoms nach UICC, TNM und Dukes im Vergleich

**Grundsätze der adjuvanten Therapie** (Tumorzentrum 2010)**Kolonkarzinom**

Patienten im Stadium I haben eine sehr gute Prognose, eine adjuvante Therapie ist deshalb grundsätzlich nicht indiziert. Patienten im Stadium II haben ein geringeres Risiko für eine Rezidivierung als Patienten im Stadium III. Die Frage, ob Patienten im Stadium II mit gewissen Risikofaktoren von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren, ist noch nicht endgültig geklärt. Laut der aktuellen S3-Leitlinie sollte bei Patientin im Stadium II bei Vorliegen eines T4-Tumors, einer Tumorperforation, einer Anzahl von weniger als 12 untersuchten Lymphknoten sowie einer Operation unter Notfallbedingungen eine adjuvante Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium III besteht grundsätzlich die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie, deren Dauer in etwa sechs Monate beträgt und deren Auswahl von Faktoren wie Allgemeinzustand und Alter abhängt. Es stehen derzeit mehrere alternative Protokolle zur Auswahl: ein infusionales 5-Fluorouracil/Folinsäure-Schema (meist LV5FU2 oder AIO), eine orale Capecitabin-Gabe oder ein Oxaliplatin-basiertes Regime (FOLFOX oder XELOX). In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass diese Regime im krankheitsfreien Überleben etwa gleichwertig sind und sich auch im Gesamtüberleben nicht signifikant unterscheiden.

**Rektumkarzinom**

Zum heutigen Zeitpunkt ist die neoadjuvante Radiochemotherapie (ca. 50 Gy fraktioniert, parallel kontinuierliche 5-FU-Gabe) bei Patienten in den UICC-Stadien II und III mit Tumoren im mittleren und unteren Rektumdrittel Standard. Sie reduziert die Lokalrezidivrate signifikant, ermöglicht in vielen Fällen ein sphinktererhaltendes Operationsverfahren und kann durch „Downstaging“ eine R0-Resektion erreichen. In dem untersuchten Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit neoadjuvanter Vorbehandlung ausgeschlossen. Diese Patientengruppe sollte als eigene Entität betrachtet werden.

Den heutigen Standard der adjuvanten Therapie stellt die kombinierte Radiochemotherapie (ca. 50 Gy fraktioniert kombiniert mit 5-FU) dar. Sie sollte auf jeden Fall, falls keine neoadjuvante Therapie vorangegangen ist, bei Patienten im UICC-Stadium II und III, sowie nach R1-Resektion und bei intraoperativem Tumoreinriss erfolgen. Wenn eine neoadjuvante Radiochemotherapie erfolgt ist, ist eine adjuvante Chemotherapie, entweder als 5-FU-Monotherapie, als 5-FU/Folinsäure-Kombinationstherapie oder als Capecitabin-Monotherapie, unabhängig vom postoperativen Stadium indiziert. Eine ausschließlich adjuvante Radiochemotherapie ist nur noch dann indiziert, wenn z.B. postoperativ ein höheres Stadium vorliegt als präoperativ vermutet worden war.

## Prognose

Prognostische Marker werden klassischerweise definiert als Marker, die Patienten hinsichtlich des Risikos für ein bestimmtes Outcome, wie Tumorprogression oder Tod, unterscheiden können, unabhängig von der Therapie, die sie erhalten (Hayes, Trock et al. 1998).

### Klinische Variablen als Prognosefaktoren beim kolorektalen Karzinom

Obwohl in den letzten Jahren eine Reihe von klinischen, histologischen und molekulargenetischen Prognosefaktoren beschrieben worden ist, stellt das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Primärdiagnose nach wie vor den entscheidenden Prognosefaktor für das kolorektale Karzinom dar (Compton and Greene 2004). Die meisten Tumorrezidive treten innerhalb von fünf Jahren nach Therapie auf (Kobayashi, Mochizuki et al. 2007), deshalb ermöglicht die Fünf-Jahres-Überlebensrate eine relativ gute Abschätzung der Prognose. Nach den Zahlen des Tumorregisters München aus den Diagnosejahrgängen 1988 bis 2007 beträgt die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate im UICC Stadium I, II, III und IV jeweils etwa 95%, 80%, 60% und 10%. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten aus beobachtetem und erwartetem Überleben und stellt eine Schätzung des tumorspezifischen Überlebens dar. Patienten im UICC Stadium I haben also eine ausgezeichnete Prognose, wohingegen 90% der Patienten im UICC Stadium IV mit Metastasen fünf Jahre nach Diagnosestellung nicht mehr am Leben sind (Tumorregister 2011).

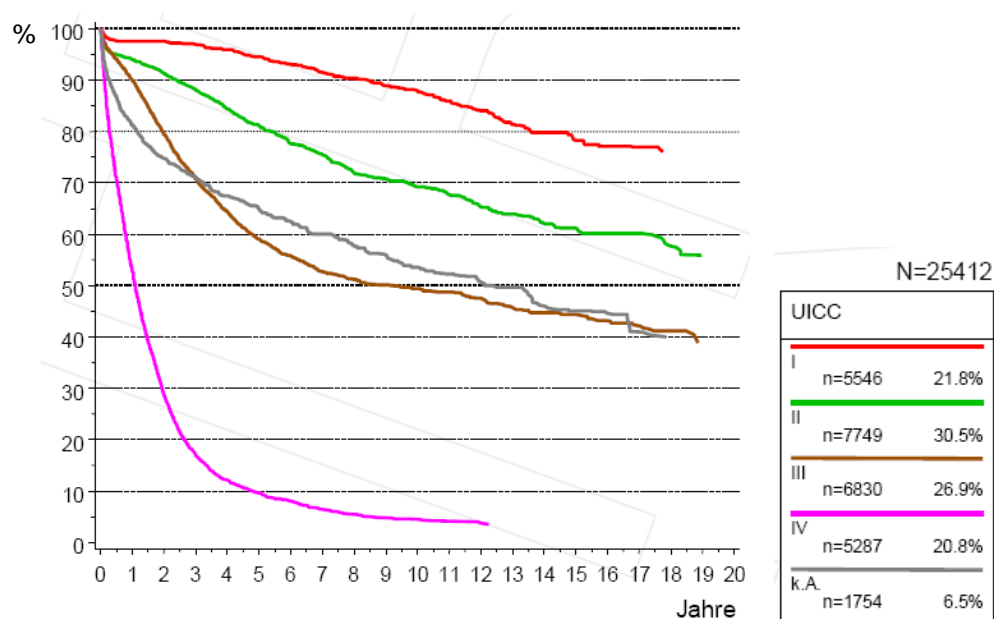


Abbildung 4 Relatives Überleben beim kolorektalen Karzinom nach UICC

Kommt es im Verlauf zur Progression, so verkürzt sich das mediane Überleben rapide auf etwa 11 bis 18 Monate und ist damit vergleichbar der medianen Überlebenszeit von primär metastasierten Patienten. Das Langzeitüberleben ist beim Kolon- und Rektumkarzinom heutzutage in etwa gleich (Tumorzentrum 2010).

Neben dem Tumorstadium beinhaltet der Resektionsrand und damit verbunden die Qualität des Resektionsverfahrens sowie des Operators prognostische Information, vor allem im Hinblick auf das Auftreten eines Lokalrezidivs (Hermanek and Hermanek 2000; Stocchi, Nelson et al. 2001; Petersen, Baxter et al. 2002).

Es gibt auch eine Reihe von stadienunabhängigen morphologischen prognostischen Faktoren. Dazu gehört der histologische Tumortyp, welcher allerdings nur eine untergeordnete Rolle spielt. Die meisten histologischen Typen haben keine wesentliche prognostische Relevanz. Die selten vorkommenden Formen Siegelringzellkarzinom und kleinzelliges Karzinom gelten als prognostisch ungünstig, das medulläre Karzinom als günstig. Auch das muzinöse Adenokarzinom ist, wenn gleichzeitig eine Mikrosatelliteninstabilität vorliegt, als prognostisch günstig einzustufen (Compton 2003). Einen weiteren ungünstigen Prognosefaktor stellt der Einbruch der Tumorzellen in venöse und lymphatische Gefäße dar. Dieser Schritt ist entscheidend für das Auftreten von Mikrometastasen und die weitere Tumorausbreitung. Außerdem hat der histologische Differenzierungsgrad einen Einfluss auf die Prognose: mit geringerer Differenzierung verschlechtert sich die Prognose (Zlobec and Lugli 2008). In einigen Studien wurde außerdem ein Einfluss der Beschaffenheit des Tumorrandes (gut abgrenzbar vs. infiltrativ) sowie ein negativer Effekt durch ein hohes Maß an Tumorknospung auf das Überleben gezeigt. Für diese beiden Kriterien fehlt bisher ein verbindlicher Konsens bezüglich einer einheitlichen Untersuchungsmethode und eines Grenzwerts (Washington 2008).

Des Weiteren sind eine Reihe von molekularen Prognosefaktoren für das kolorektale Karzinom bekannt: eine Mutation des Tumorsuppressorgens p53, des Onkogens ras, Enzyme wie die Thymidinsynthase, Dihydropyrimidindehydrogenase und Thymidinphosphorylase, Mikrosatelliteninstabilität, LOH („loss of heterozygosity“) auf dem langen Arm von Chromosom 18q oder das DCC-Protein (deleted in colon cancer). Diese wurden bereits in vielen Studien hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft, die für die genannten Marker zum Teil auch nachgewiesen werden konnte, untersucht. Jedoch sind bis heute die Daten für eine Empfehlung zum routinemäßigen Einsatz nicht ausreichend (Locker, Hamilton et al. 2006).

## Tumormarker als Prognosefaktoren beim kolorektalen Karzinom

Unter dem Begriff „Tumormarker“ wird ein Biomarker verstanden, der idealerweise lediglich bei an einem malignen Tumor erkrankten Individuen eine Erhöhung zeigt (100% Sensitivität), jedoch bei Gesunden und Patienten mit benignen Erkrankungen keine erhöhten Werte aufweist (100% Spezifität). Ein solcher idealer Tumormarker existiert bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Die im Allgemeinen heute verwendeten Tumormarker sind größtenteils Glyko- und Lipoproteine, welche im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden können und Wertänderungen im Zusammenhang mit dem Auftreten von malignen Tumoren zeigen (Stieber 2008).

Auch Tumormarker haben große Bedeutung im Hinblick auf die Prognose von Patienten mit kolorektalen Karzinomen. Für das präoperativ erhöhte carcinoembryonale Antigen (CEA), dem wichtigsten Tumormarker beim kolorektalen Karzinom, wurde in vielen Studien bei erhöhten Werten zum Zeitpunkt der Primärdiagnose ein ungünstiger Effekt auf die Prognose nachgewiesen (Chapman, Buckley et al. 1998; Park, Park et al. 1999), auch in der metastasierten Situation (Mala, Bohler et al. 2002). Außerdem wurde gezeigt, dass ein vor Therapiebeginn erhöhter CEA-Wert mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium zusammenhängt (Ishizuka, Shirai et al. 2001). Aufgrund dessen wird die prätherapeutische Bestimmung des CEA von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) sowie der European Group on Tumour Markers (EGTM) (Duffy, van Dalen et al. 2007) empfohlen, da sie wichtige prognostische Information liefert. Jedoch weist die ASCO in ihren letzten Empfehlungen zum Einsatz von Tumormarkern bei gastrointestinalen Tumoren darauf hin, dass die Datenlage nicht ausreichend ist, um die Bestimmung des CEA zur Entscheidung über eine adjuvante Therapie zu empfehlen (Locker, Hamilton et al. 2006).

An zweiter Stelle steht nach dem CEA beim kolorektalen Karzinom das Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9). In der Verlaufskontrolle spielt es im Vergleich zum CEA nur eine sehr untergeordnete Rolle, nicht jedoch im Hinblick auf die Prognose. Es konnte gezeigt werden, dass die CA 19-9-Freisetzung vor Primärtherapie einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt, der ein erhöhtes Rezidivrisiko und eine verkürzte Überlebenszeit beinhaltet (Reiter, Stieber et al. 2000; Zheng, Zhan et al. 2001). Vor allem im fortgeschrittenen Stadium besitzt CA 19-9 prognostische Wertigkeit (Kato, Yamashita et al. 2008; Yamashita and Watanabe 2009). Die neuesten Richtlinien der ASCO und der EGTM zum klinischen Gebrauch von Tumormarkern enthalten allerdings keine Empfehlung zur routinemäßigen Bestimmung des CA 19-9 beim kolorektalen Karzinom aufgrund der noch ungenügenden Daten (Locker, Hamilton et al. 2006; Duffy, van Dalen et al. 2007).

Außerdem bei kolorektalen Karzinomen freigesetzt wird das Cancer Antigen 72-4, vor allem in fortgeschrittenen Tumorstadien. Das CA 72-4 gilt als etablierter Marker beim Magenkarzinom und beim Ovarialkarzinom, insbesondere dem muzinösen (Stieber 2008). Hinsichtlich der Prognose beim kolorektalen Karzinom konnte in einigen Studien eine prognostische Aussagekraft des CA 72-4 belegt werden, ein erhöhter Ausgangswert (Cut off: 6 U/ml) korrelierte demnach mit einer schlechteren Prognose (Zheng, Zhan et al. 2001; Louhimo, Carpelan-Holmstrom et al. 2002).



## 1.2 Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Im Rahmen dieser Dissertation wurden die Parameter Albumin, alkalische Phosphatase,  $\beta$ hCG, Bilirubin, CA125, CA19-9, CA72-4, CEA, CRP, CYFRA21-1, Ferritin,  $\gamma$ GT, GOT, GPT, Hämoglobin, Haptoglobin, Interleukin-6, Interleukin-8, Kreatinin, LDH, SAA und 25-Hydroxyvitamin D3 gemessen. Diese Laborparameter sind bereits seit mehreren Jahrzehnten bekannt. Ihre Rolle im Hinblick auf die Prognose beim kolorektalen Karzinom ist jedoch nicht eindeutig geklärt. Zu den meisten Laborparametern finden sich in der Literatur meist Studien mit einem zahlenmäßig limitierten Patientenkollektiv, zum anderen wurden in der Regel lediglich eine Hand voll Parameter gemeinsam untersucht. Unser Anliegen war es deshalb, anhand eines großen Kollektivs mit insgesamt 728 Patienten und gleichzeitiger Betrachtung einer Vielzahl von Laborparametern, zu denen sich in der Literatur eine gewisse Bedeutung beim kolorektalen Karzinom finden lässt, mit Labormethoden messbare Einflussfaktoren auf die Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom zu identifizieren. Folgende Fragen sollten dabei beantwortet werden:

1. Welche klinischen Variablen beeinflussen die Wertlagen der o.g. Laborparameter?
2. Welche klinischen Faktoren (Geschlecht, Alter, T-, N-Stadium, Grading, TNM-Stadium) sind von prognostischer Bedeutung beim kolorektalen Karzinom?
3. Ermöglichen die vor einer primären operativen Therapie bestimmten Werte der o.g. Parameter eine Abschätzung des tumorspezifischen und des rezidivfreien Überlebens?
4. Haben die o.g. Parameter unabhängige prognostische Relevanz im Vergleich zu den etablierten Prognosefaktoren?
5. Kann die in zahlreichen Studien belegte prognostische Bedeutung des CEA an großer Fallzahl bestätigt werden?
6. Ist es möglich anhand der als prognostisch relevant eingestuften Parameter einen Prognosescore zu errechnen, um Patienten hinsichtlich ihres Outcomes zu unterscheiden, um somit Patienten mit einer schlechteren Prognose einer aggressiveren Therapie zuführen zu können und deren Überlebenschancen zu verbessern?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten

Anhand der Datenbank der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Großhadern wurden die Daten von insgesamt 1254 Patienten mit der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms ermittelt, die sich zwischen Januar 1988 und Juni 2007 einer operativen Therapie mit kurativer Intention unterzogen haben. Die mediane Follow-up-Zeit betrug 5,8 Jahre (Minimum 0,5 J., Maximum 20,0 J.). Im Jahr 2009 wurde eine Evaluation der Überlebensendpunkte mittels Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Hausarzt des jeweiligen Patienten durchgeführt. Ausgeschlossen wurden Patienten im metastasierten Stadium, Patienten bei denen eine neoadjuvante Behandlung vorausgegangen war, Patienten mit Zweit- oder Doppelkarzinomen, Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach Operation verstorben waren sowie Patienten mit unvollständigen Nachsorgeinformationen. Das Gesamtkollektiv bestand aus 728 Patienten. Es wurden präoperativ abgenommene, tiefgefrorene Serumproben dieser Patienten untersucht und deren klinischer Verlauf retrospektiv nachverfolgt.

Ausschlusskriterium	Anzahl Patienten	in %
Patienten mit Zweit- oder Doppelkarzinom	<b>127</b>	10,1
Tod <30 Tage nach Operation	<b>30</b>	2,4
Pat. mit neoadjuvanter Therapie	<b>72</b>	5,7
Patienten mit metastasierter Erkrankung	<b>270</b>	21,5
Pat. mit unvollständiger Nachsorgeinformation	<b>27</b>	2,2

Tabelle 3 Ausschlusskriterien

Nach der Operation wurde jeder Tumor histopathologisch klassifiziert hinsichtlich der Tumorfunktionsinfiltrationstiefe pT, des Befalls regionärer Lymphknoten pN, des histologischen Typs sowie des Differenzierungsgrades (Grading) G. Nachdem eine R0-Situation erzielt worden war, sollten, wie bereits in der Einleitung beschrieben, Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium III sowie Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium II und III einer adjuvanten systemischen Therapie zugeführt werden. Etwa drei Viertel der Patienten hatte keine adjuvante Therapie erhalten (s. Tab. 4).

Adjuvante Therapie	Kolonkarzinome				Rektumkarzinome				Anzahl gesamt/ Prozent
Stadium	I	II	III	Pat. gesamt	I	II	III	Pat. gesamt	
keine	132	204	56	392	87	37	27	151	543/ 74,6%
Chemotherapie	1	3	65	69	-	5	8	13	82/ 11,3%
Radiatio	-	1	1	2	1	11	9	21	23/ 3,2%
Chemoth.+Rad.	-	3	6	9	-	22	49	71	80/ 11,0%
gesamt	472				256				728/ 100%

Tabelle 4 Überblick: Anzahl Patienten mit adjuvanter Therapie

Durch die in den Leitlinien vorgeschriebenen Nachsorgeuntersuchungen sollte eine Metastasierung bzw. ein Tumorrezidiv möglichst frühzeitig erkannt werden. Der klinische Verlauf der Patienten wurde in der o.g. Datenbank regelmäßig aktualisiert, bei unvollständiger Nachsorgeinformation erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme mit den weiterbehandelnden Hausärzten.

In den Serumproben der Patienten wurden sechs Tumormarker gemessen: CEA, CA19-9, CA72-4, CYFRA21-1, CA125 und  $\beta$ hCG. Außerdem die Routinelaborparameter Albumin, alkalische Phosphatase, Bilirubin, C-reaktives Protein (CRP), Ferritin, Gamma Glutamyltransferase ( $\gamma$ GT), Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Hämoglobin, Laktatdehydrogenase (LDH) und Kreatinin. Des Weiteren wurden die Akut-Phase-Proteine Haptoglobin und Serumamyloid A (SAA), die Zytokine IL-6, IL-8, sowie 25-Hydroxyvitamin D3 (nachfolgend Vitamin D genannt) bestimmt. Insgesamt wurden Serumproben von 728 Patienten analysiert. Davon waren 419 männlichen und 309 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Primärtherapie waren 65,7 Jahre (Median 65,8 J., Bereich 29,5 bis 91,6 J.). Bei 472 Patienten war der Tumor im Kolon, bei 256 Patienten im Rektum lokalisiert. Bezüglich der Tumordifferenzierung waren 22 der Karzinome gut differenziert, 436 mäßig, 258 schlecht und vier undifferenziert. Der überwiegende histologische Typ des Adenokarzinoms wurde bei 644 Patienten festgestellt, bei 41 Patienten lag ein muzinöses Adenokarzinom vor, 43 Patienten wiesen andere histologische Ausprägungen auf. Hinsichtlich der Tumordinfiltrationstiefe lag bei 89 Patienten das Stadium T1 vor, bei 175 Patienten wurde der Tumor als T2 klassifiziert, bei 471 Patienten als T3 und bei 47 Patienten als T4. Beim Großteil der Patienten (507) wurde kein Befall regionärer Lymphknoten festgestellt, bei 163 Patienten wurden Metastasen in einem bis drei regionären Lymphknoten (N1) gefunden, bei 58 in vier oder mehr regionären Lymphknoten (N2). Insgesamt wurde bei 221 Patienten die

Erkrankung als Stadium I UICC klassifiziert, bei 286 als Stadium II und bei 221 als Stadium III.

170 der primär als geheilt geltenden Patienten erlitten ein Rezidiv, davon 47 ein lokoregionäres Rezidiv, bei 17 Patienten trat zeitgleich ein lokoregionäres Rezidiv und eine Fernmetastasierung auf. Eine alleinige Fernmetastasierung trat bei 106 Patienten auf. Insgesamt blieben 529 Patienten während des Beobachtungszeitraums rezidivfrei. Bei 29 Patienten lag keine Information bezüglich einer ersten Rezidivierung vor (Tabelle 5). Die jeweilige Metastasenlokalisation der insgesamt 123 Patienten mit Fernmetastasen zeigt Tabelle 6. Insgesamt verstarben 264 Patienten während des Beobachtungszeitraums. Zum Versterben durch die Tumorerkrankung kam es bei 146 Patienten, von diesen waren mehr als die Hälfte nach vier Jahren verstorben (88 Patienten). 118 Patienten waren nicht-tumorbedingt verstorben.

REZIDIVIERUNG	Anzahl Patienten (%)	
lokoregionäres Rezidiv	47	} 170 (23,35%)
lokoregionäres Rezidiv + Fernmetastasierung	17	
Fernmetastasierung	106	
kein Rezidiv	529 (72,66%)	
keine Information bzgl. Rezidivierung	29 (3,98%)	
Gesamt	728 (100%)	

Tabelle 5 Übersicht: Nachsorgeinformation bezüglich Rezidivierung

METASTASENLOKALISATION	Anzahl Patienten	Prozent
Knochen	3	2,44
Leber	58	47,15
Knochen + Leber	1	0,81
Lunge	15	12,2
Leber + Lunge	3	2,44
Gehirn	2	1,63
nicht-regionäre Lymphknoten (Lk)	7	5,69
Knochen + Lk	1	0,81
Leber + Lk	2	1,63
Lunge + Lk	1	0,81
Pleurakarzinose	1	0,81
Peritonealkarzinose	12	9,76
multiple Metastasierung	12	9,76
Sonstige Lokalisationen	4	3,25
Peritonealkarzinose + Sonstige	1	0,81

Tabelle 6 Übersicht Metastasenlokalisationen

	Kolonkarzinome	Rektumkarzinome	gesamt				
Anzahl Pat. (%)	472 (64,8%)	256 (35,2%)	728				
Geschlecht							
weiblich	217 (46,0%)	92 (36,0%)	309 (42,4%)				
männlich	255 (54,0%)	164 (64,0%)	419 (57,6%)				
Alter (Jahre)	Median: 66,7 (Bereich: 29,5-91,6)	Median: 64,6 (Bereich: 30,6-90,7 J.)	Median: 65,8 (Bereich 29,5-91,6)				
Grading							
G1	16 (3,38%)	6 (2,3%)	22 (3 %)				
G2	283 (59,95%)	153 (59,8%)	436 (59,9 %)				
G3	161 (34,11%)	97 (37,9%)	258 (35,4 %)				
G4	4 (0,84%)	0	4 (0,5 %)				
unbekannt	8 (1,69%)	0	8 (1,1 %)				
Histolog. Typ							
Adenokarzinom	415 (87,9%)	229 (89,4%)	644 (88,5%)				
Muz. Adenokarzinom	28 (5,9%)	13 (5,1%)	41 (5,6%)				
Sonstige	29 (6,2%)	14 (5,5%)	43 (5,9%)				
T-Primärtumor							
pT1	55 (11,7%)	34 (13,3%)	89 (12,2 %)				
pT2	97 (20,6%)	78 (30,5%)	175 (24 %)				
pT3	282 (59,7%)	135 (52,7%)	417 (57,3 %)				
pT4	38 (8,0%)	9 (3,5%)	47 (6,5 %)				
N-Lymphknoten							
pN0	344 (72,9%)	163 (63,7%)	507 (69,6 %)				
pN1	94 (19,9%)	69 (26,9%)	163 (22,4 %)				
pN2	34 (7,2%)	24 (9,4%)	58 (8,0 %)				
UICC-Stadium							
I	133 (28,2%)	88 (34,4%)	221 (30,4 %)				
II	211 (44,7%)	75 (29,3%)	286 (39,2 %)				
III	128 (27,1%)	93 (36,3%)	221 (30,4 %)				
NACHSORGEINFORMATION							
Stadium	I	II	III	I	II	III	gesamt
Rezidiv ohne / mit	111/15	167/31	81/42	78/9	48/26	44/47	529/170
Verstorben (gesamt)	29	71	56	20	33	55	264
tumorbedingt	11	28	36	6	24	41	146 (55,3%)
nicht-tumorbedingt	18	43	20	14	9	14	118 (44,7%)

Tabelle 7 Charakteristika des Patientenkollektivs

## 2.2 Markerbestimmung

### 2.2.1 Blutproben

Die präoperativ abgenommenen Blutproben der Patienten waren zunächst zentrifugiert worden. Das abpipettierte Serum wurde bei -80° Celsius tiefgekühlt aufbewahrt. Bei einzelnen Patienten reichte das Serum aufgrund der Vielzahl der gemessenen Parameter nicht für alle Messungen aus. Diese Patienten wurden jedoch in den Einzelauswertungen der Marker trotzdem mitberücksichtigt.

### 2.2.2 Bestimmung von CEA, CA19-9, CA72-4, CA125, $\beta$ hCG und Vit. D3

Für die Messungen der Parameter CEA, CA19-9, CA72-4, CA125,  $\beta$ hCG und Vitamin D wurde das Analysegerät "Elecsys" der Firma Roche (Roche Diagnostics GmbH, Deutschland) verwendet. Bei dieser Messung handelt es sich um einen Electrochemilumineszenzimmunoassay, kurz ECLIA. Dieser umfasst im Allgemeinen folgende Schritte: zu 10  $\mu$ l der Serumprobe wird ein für den zu messenden Parameter spezifischer biotinylierter monoklonaler Antikörper und ein spezifischer mit Ruthenium-Komplex markierter Antikörper gegeben, welche einen Sandwichkomplex bilden. Im nächsten Schritt werden Streptavidin-beschichtete Mikropartikel zugegeben. Nun kommt es durch Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung zur Bindung des Sandwichkomplexes an die Festphase. Dann wird das Reaktionsgemisch in die Messzeile überführt. Hier werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche einer Elektrode fixiert, die ungebundenen Substanzen werden entfernt. Nach Anlegen einer Spannung kann nun die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen werden.

Zur Messung des CEA wird ein monoklonaler CEA-spezifischer Antikörper verwendet.

Der CA19-9-Test misst das Glykolipid CA19-9 mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers 1116NS-19-9. Dieses Glykolipid entspricht einem Hapten der Lewis-a-Blutgruppenderminante, einem Bestandteil vieler Schleimhautzellen.

Der CA72-4-Test misst das im Serum zirkulierende tumorassoziierte Glykoprotein TAG 72 mit Hilfe der monoklonalen Antikörper CC 49 und B72-3.

CA125 wird unter Anwendung des monoklonalen Detektorantikörpers OC125 bestimmt. Als Festphase-Antikörper wird der monoklonale Antikörper M11 verwendet.

Das humane Choriongonadotropin ist ein Glykoprotein, das aus zwei Untereinheiten,  $\alpha$  und  $\beta$ , besteht. Die  $\beta$ -Kette ist für die spezifische Hormonfunktion verantwortlich. Sie wird mit Hilfe eines monoklonalen anti-hCG-Antikörpers gemessen.

Die Bestimmung des aus dem Steroidhormonvorläufer Vitamin D gebildeten 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> erfolgt unter Zuhilfenahme eines polyklonalen anti-Vitamin-D<sub>3</sub>-Antikörpers.

### **2.2.3 Bestimmung von SAA und Haptoglobin**

Die Messung von SAA bzw. Haptoglobin erfolgte am BN-Prospec-Analysegerät GNR 61 bzw. GNR 68 der Firma Siemens (Dade/ Behring/ Siemens GmbH, Eschborn, Deutschland). Das Testverfahren beruht auf dem Prinzip der Nephelometrie. Der Probe werden Polystyrol-Partikel, die mit Antikörpern gegen SAA bzw. Haptoglobin beladen sind, zugegeben. Diese bilden mit dem in der Probe enthaltenen SAA bzw. Haptoglobin Komplexe, an denen eingestrahltes Licht gestreut wird. Die Intensität des gemessenen Streulichts hängt von der Konzentration des jeweiligen Proteins in der Probe ab und wird zur Auswertung mit einem Standard bekannter Konzentration verglichen.

### **2.2.4 Bestimmung von CRP**

Die Messung des CRP erfolgte durch Latex-verstärkte Immunturbidimetrie auf dem Gerät AU2700 der Firma Beckman Coulter (Beckman Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland). Dieses Verfahren beruht auf einem immunologischen Agglutinationstest mit Reaktionsverstärkung durch Latex. Dabei reagiert das in der Probe vorhandene CRP mit dem zur Probe gegebenen Latex, welches mit anti-CRP-Antikörpern beschichtet ist. Es bilden sich unlösliche Aggregate, deren Absorption proportional zur in der Probe vorhandenen CRP-Konzentration ist.

### **2.2.5 Bestimmung von LDH**

Die LDH-Bestimmung erfolgte durch einen kinetischen UV-Test der Firma Beckman Coulter (AU2700, Beckman Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland). Durch Zugabe von Laktat und NAD<sup>+</sup> zur Probe katalysiert das Enzym LDH die Oxidierung von Laktat zu Pyruvat und von NAD<sup>+</sup> zu NADH. Es erfolgt anschließend die Messung von NADH bei 320 nm, dessen Anstieg ist zur LDH-Aktivität in der Probe direkt proportional.

### **2.2.6 Bestimmung von Bilirubin**

Die Höhe des Gesamtbilirubins im Serum wird unter Anwendung des Analysegeräts AU2700 der Firma Beckman Coulter (AU2700, Beckman Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland) durch einen photometrischen Farbtest gemessen. Aus dem vorhandenen Bilirubin wird unter Zugabe von 3,5-Dichlorphenyldiazonium-Tetrafluoroborat (DPD) und Zuhilfenahme von Coffein sowie eines Beschleunigers Azobilirubin gebildet. Die bei 540

nm gemessene Absorption verhält sich proportional zur vorhandenen Gesamtbilirubinkonzentration.

### 2.2.7 Bestimmung von Albumin

Die Höhe des Albumins im Serum wird wie einige andere bereits erwähnte Parameter durch das Analysegerät AU2700 der Firma Beckman Coulter mittels photometrischem Farbtest bestimmt. Das in der Probe vorhandene Albumin reagiert mit Bromokresolgrün zu einem farbigen Komplex, dessen Absorption bichromatisch gemessen, bei 570 und 660 nm, und ist proportional zur Albuminkonzentration in der Probe.

### 2.2.8 Bestimmung von Kreatinin, aP, $\gamma$ GT, GOT und GPT

Auch die Werte von Kreatinin, alkalischer Phosphatase und  $\gamma$ GT werden auf dem AU2700 durch kinetische Farb- bzw. UV-Tests gemessen.

Die Bestimmung des Kreatinins erfolgt mit der so genannten Jaffé-Methode: in alkalischem Milieu bildet das in der Probe vorhandene Kreatinin mit Pikrinsäure eine gelb-orange Verbindung. Die bei 520 und 800 nm gemessene Absorptionsabweichung ist proportional zur Kreatininkonzentration in der Probe.

Das Enzym alkalische Phosphatase katalysiert die Umwandlung von p-Nitrophenylphosphat (pNPP) zu p-Nitrophenol (pNP) in Anwesenheit von Magnesium – und Zinkionen unter Abgabe von Phosphat an 2-Amino-2-methyl-1-propanol (AMP) bei einem pH von 10,4. Die Absorptionsänderung aufgrund der Bildung von pNP wird bei 410 und 480 nm bichromatisch gemessen und ist proportional zur Aktivität der aP in der Probe.

Das Enzym Gammaglutamyltransferase bewirkt die Übertragung der Gammaglutamylgruppe von Gammaglutamyl-3-Carboxy-4-Nitroanilidsubstrat auf Glycylglycin. Dabei entsteht 5-Amino-2-Nitrobenzoat, dessen Absorptionsänderung bei 410 und 480 nm gemessen wird und sich direkt proportional zur  $\gamma$ GT-Aktivität in der Probe verhält.

Das Enzym GOT katalysiert die Bildung von L-Glutamat und Oxalacetat aus 2-Oxoglutarat und L-Aspartat. Das entstandene Oxalacetat wird durch Malatdehydrogenase, unter Umwandlung von NADH zu NAD<sup>+</sup>, zu L-Malat reduziert. Die Extinktionsabnahme des bei diesem Schritt verbrauchten NADH wird bei 340 nm gemessen und ist zur Aktivität der GOT in der Probe proportional.

Die Messung des Enzyms GPT erfolgt in folgenden Schritten: GPT wandelt die Aminogruppe von Alanin in 2-Oxoglutarat um, wodurch Pyruvat und Glutamat gebildet werden. Das entstandene Pyruvat wird unter Umwandlung von NADH zu NAD<sup>+</sup> zu Laktat reduziert. Wie bei der Messung der GOT ist auch hier die bei 340 nm gemessene



Extinktionsabnahme von NADH zur Aktivität der in der Probe vorhandenen GPT proportional.

### **2.2.9 Bestimmung von Hämoglobin**

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, bei der keine frischen Blutproben verwendet werden konnten, wurden die präoperativ gemessenen und im System des Klinikum Großhadern abgespeicherten Messwerte von Hämoglobin verwendet. Die Messung erfolgte auf Analysegeräten der Firma Sysmex (Sysmex, Norderstedt, Deutschland) nach der Sodium-Lauryl-Sulfat-Methode: Das Vollblut des Patienten wird zunächst 1:500 verdünnt. Die darin befindlichen Erythrozyten werden durch Zugabe von Sulfolyser lysiert. Anschließend wird der Hb-Wert des Patienten durch Photometrie bei 555 nm bestimmt.

### **2.2.10 Bestimmung von CYFRA21-1, Ferritin, Interleukin-6 und -8**

Für die Messung von CYFRA21-1, Ferritin, IL-6 und -8 wurde ein Multiparametermesschip (IMPACT – immunological multiparametric chip technique) der Firma Roche (Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Deutschland) verwendet. Dieser ermöglicht die gleichzeitige Messung von bis zu 20 Parametern, deren Ergebnisse vergleichbar sind mit den Einzelmessungen mittels Immunoassay „Elecsys“ der Firma Roche (s.o.). Auf einen mit Streptavidin beschichteten Polystyrolträger werden testspezifische, biotinylierte Antikörper aufgebracht. Der Chip wird mit einer Konservierungsschicht stabilisiert und getrocknet. Anschließend wird er mit dem Patientenserum für ca. 30 Minuten bei 37 Grad inkubiert. Durch eine Fluoreszenzmarkierung werden die gebundenen Analyte nachgewiesen. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe eines entsprechenden Algorithmus (Hornauer H. 2004).

## 2.3 Statistik

Für die Darstellung der Werteverteilung der gemessenen Parameter wurde der Median, der Wertebereich, die 5. und die 95. Perzentile berechnet. Die Ergebnisse wurden grafisch als Box-Plots dargestellt. Eine beispielhafte Darstellung zeigt die folgende Abbildung.

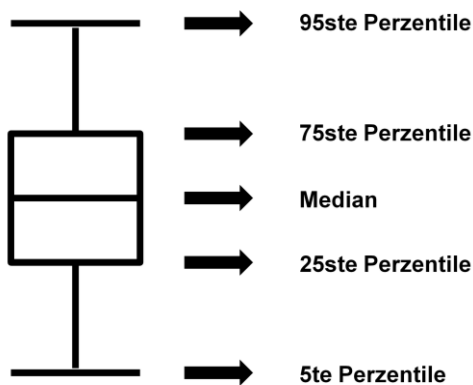


Abbildung 5 Legende Box plot

### Einfluss klinischer Faktoren auf die Wertlagen der gemessenen Laborparameter

Um den Einfluss der klinischen Variablen zu evaluieren, wurde mittels Signifikanztests (nachstehend in Klammern) zunächst univariat analysiert, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den gemessenen Parametern und den klinischen Faktoren Tumordinfiltrationstiefe, Lymphknotenstatus, UICC-Stadium (jeweils Jonckheere-Terpstra-Test), Grading, Geschlecht, Tumorlokalisation und Alter (jeweils Wilcoxon-Test) bestand. Das Alter ging mit einem Cut off von 65 Jahren in die Analyse ein. Das T- und N-Stadium wurde mit den Ausprägungen pT1, pT2, pT3, pT4, pN0, pN1 und pN2 berücksichtigt. Der Differenzierungsgrad wurde zu G1+G2 und G3+G4 zusammengefasst betrachtet. Bei der univariaten Betrachtung wurde das UICC-Stadium mit den Ausprägungen UICC I, II und III einbezogen.

Zur Untersuchung des simultanen Einflusses der klinischen Variablen wurde für jeden Laborparameter eine multivariate Varianzanalyse mit der SAS-Prozedur GLM (generalisierte lineare Modelle) durchgeführt. Hierfür wurden die gemessenen Werte in Ränge transformiert. Bei der multivariaten Betrachtung des Einflusses der klinischen Variablen auf die gemessenen Parameter wurde das UICC-Stadium nicht berücksichtigt, da das T- und N-Stadium für sich genommen eine detailliertere Betrachtung ermöglicht.

### Prognostische Auswertung

Die Auswertungen wurden in der vorliegenden Arbeit getrennt für die Gruppe der Kolonkarzinome und die Gruppe der Rektumkarzinome jeweils für das tumorspezifische und das rezidivfreie Überleben vorgenommen. Des Weiteren wurde analog eine Überlebensanalyse für die Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen im Stadium T2/3 ohne Lymphknotenbefall durchgeführt.

#### Univariate Analyse

Anhand des Log-rank Tests wurde der Einfluss einzelner Parameter auf das rezidivfreie sowie das tumorspezifische Überleben geprüft. Die Berechnung und anschließende grafische Darstellung von Überlebenskurven erfolgte nach der Methode von Kaplan-Meier (Kaplan 1958).

Die Auswertung der Laborparameter erfolgte anhand des Medians als Cut off. Des Weiteren wurde für die grafische Darstellung eine analoge Auswertung anhand von Tertilen durchgeführt. Die gemessenen Wertlagen wurden nach der Anzahl der Ereignisse in Tertile, die jeweils ungefähr gleich groß sein sollten, eingeteilt. Für jeden Laborparameter gab es also zwei Cut offs. Somit lagen für jeden Parameter drei Gruppen von Patienten vor, für die eine Überlebensanalyse (tumorspezifisches und rezidivfreies Überleben) anhand der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt wurde. Die Darstellung der Tertilenkurven erfolgte in Form von Kaplan-Meier-Kurven.

#### Multivariate Analyse

Für alle Gruppen (Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Untergruppe Kolonkarzinom T2/3, N0 jeweils für tumorspezifisches und rezidivfreies Überleben) wurde nach Dichotomisierung anhand des Medians als Cut off für jeden Parameter eine Cox'sche Regressionsanalyse (Cox 1972) unter Berücksichtigung der univariat signifikanten klinischen Faktoren durchgeführt und daraus Hazard Ratios berechnet. Alle Variablen mit einem  $p < 0,1$  in der univariaten Analyse gingen in die Berechnung eines multivariaten Modells ein, in dem nun die enthaltenen Variablen simultan betrachtet wurden. Diejenigen Variablen mit dem höchsten p-Wert wurden sukzessive aus dem Modell ausgeschlossen bis nur noch Variablen mit einem  $p < 0,05$  im Modell enthalten waren.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die errechneten Modelle anhand des c-Index von Harrell bewertet. Der c-Index (concordance index) (Harrell, Lee et al. 1984) ist eine Verall-

gemeinerung der bekannten Area under the curve aus der ROC-Analyse für Überlebensdaten. Der maximal mögliche Wert ist 1, was bedeutet, dass für jeden im Kollektiv enthaltenen Patienten die Überlebenszeit genau vorhergesagt werden kann. Der c-Index gibt den Anteil der konkordanten an allen auswertbaren Patientenpaaren an. Je zwei Patienten gelten als konkordant, wenn der Patient mit dem niedrigeren Score tatsächlich auch die längere Überlebenszeit hat, wobei ein Paar aus zensierten Patienten nicht auswertbar ist. Der c-Index errechnet sich als Prozentsatz der konkordanten Patientenpaare. Je höher der c-Index, desto besser die Diskriminationsfähigkeit des Prognosescores.

Die Validierung des Modells erfolgt folgendermaßen: In 200 bootstrap samples wird mit der gleichen Strategie jeweils ein Modell ermittelt. Für die Patienten des Ausgangsdatensatzes wird auf der Basis dieses Modells der Prognosescore berechnet und für diesen der c-Index ermittelt. Der Mittelwert aus diesen 200 c-Indices ist ein Maß dafür, welchen c-Index man bei einer Anwendung des Modells auf neue Daten erwarten kann.

Für das tumorspezifische Überleben in der Gruppe der Kolonkarzinome wurde exemplarisch ein Modell berechnet: Diejenigen zur Basis 2 logarithmierten Variablen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert  $< 0,1$  erreichten, und alle signifikanten Wechselwirkungen gingen in die Berechnung des Cox'schen Regressionsmodells ein. Anschließend wurde rückwärts selektiert, also immer die Variable mit dem höchsten p-Wert aus dem Modell ausgeschlossen, bis nur noch Variablen mit einem p-Wert  $< 0,05$  übrig waren. Vorteil dieses Modells ist, dass die Laborparameter als stetige Werte in logarithmierter Form eingehen und somit auf Cut offs verzichtet werden kann.

Aus den Koeffizienten dieses multivariaten Modells wurde ein Prognosescore für jeden Patienten berechnet. Die Parameterschätzwerte der Koeffizienten mit einem negativen Vorzeichen führen bei der Berechnung des jeweiligen Prognosescores zu einer Verringerung des errechneten Wertes. Die Patienten mit den dazugehörigen Scores wurden in Tertile im Bezug auf die Events (Todesfälle) eingeteilt, anschließend wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Je höher der berechnete Prognosescore eines Patienten lag, desto schlechter war seine Prognose. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde auch hier der c-Index des Modells angegeben.

Für die gesamte Auswertung der Ergebnisse wurde das Programm SAS (Version 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) verwendet.

Begriffsdefinitionen (Tumorregister München):

**Gesamtüberleben** (engl.: overall survival): Zeit von der Diagnose bis zum Tod jedweder Art. Es werden also tumorabhängige und tumorunabhängige Sterbefälle berücksichtigt.

**Tumorspezifisches Überleben** (engl.: cancer-specific survival): Zeit von der Diagnose bis zum Tod infolge des Tumors. Es werden also nur tumorbedingte Todesfälle miteinbezogen. Patienten, die nicht infolge des Tumors sterben, sind zensiert, weil das Ereignis „Tod durch Tumor“ nicht eingetreten ist.

**Krankheitsfreies / tumorfreies / rezidivfreies Überleben** (engl.: disease-free survival): Zeit vom Abschluss der primären Therapie bis zum Auftreten von Lokalrezidiven oder Metastasen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Wertlagen der gemessenen Parameter und Abhängigkeit von klinischen Faktoren

Bei fast allen Patienten konnten die 22 genannten Parameter gemessen werden. Für die Messung von SAA und Haptoglobin reichte das vorhandene Patientenserum bei 40 bzw. 35 Patienten nicht aus, für die Messung der Routinelaborparameter bei 18 Patienten. Die Werte von Hämoglobin, die aus dem System des Klinikum Großhadern entnommen wurden, waren bei 690 Patienten vorhanden. Tabelle 8 zeigt die Werteverteilung der gemessenen Parameter im Gesamtkollektiv.

Parameter (Einheit)	n	Median	5.Perzentile	95.Perzentile	Minimum	Maximum
Albumin (g/dl)	710	4,7	3,7	5,3	2,2	6,7
aP (U/l)	710	81,5	48,0	127,0	0,0	862,0
βHCG (mIU/ml)	724	0,1	0,1	5,1	0,1	13,8
Bilirubin (mg/dl)	710	0,5	0,2	1,0	0,0	4,4
CA125 (U/ml)	728	13,4	6,3	46,8	3,0	250,0
CA19-9 (U/ml)	728	10,2	2,5	74,2	2,5	897,0
CA72-4 (U/ml)	728	1,5	0,5	20,8	0,2	1307,0
CEA (ng/ml)	728	2,6	0,7	28,8	0,2	726,0
CRP (mg/dl)	710	0,4	0,1	6,3	0,0	31,6
CYFRA21-1 (ng/ml)	728	2,6	1,3	7,2	0,6	57,2
Ferritin (µg/l)	728	101,8	10,8	489,9	3,7	2064,0
γGT (U/l)	710	30,0	13,0	129,0	6,0	1023,0
GOT (U/l)	709	23,6	16,2	41,3	11,0	172,6
GPT (U/l)	710	14,6	5,8	34,1	0,1	96,2
Hb (g/dl)	690	13,7	9,6	16,1	7,5	18,3
Haptoglobin (g/l)	693	1,8	0,7	3,4	0,1	7,0
IL-6 (pg/ml)	728	3,1	1,1	21,8	0,5	268,6
IL-8 (pg/ml)	728	722,4	307,5	2432,5	137,7	18803,0
Kreatinin (mg/dl)	710	1,0	0,8	1,4	0,6	7,5
LDH (U/l)	710	172	120,0	270,0	61,0	1125,0
SAA (mg/l)	688	5,8	1,3	211,0	0,7	1670,0
VitaminD (ng/ml)	727	22,0	12,6	33,3	4,0	53,8

Tabelle 8 Werteverteilung der gemessenen Parameter im Gesamtkollektiv

Mittels Signifikanztests wurde zunächst univariat analysiert, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den gemessenen Parametern und den klinischen Faktoren Tumorfiltrationstiefe, Lymphknotenstatus, UICC-Stadium, Grading, Geschlecht und Tumorklassifikation bestand. Siehe hierzu Tabelle 9. Zur besseren Übersicht wurden die signifikanten p-Werte <0,05 rot markiert, die hoch signifikanten p-Werte <0,01 wurden darüber hinaus farbig hinterlegt.

Parameter	T-Stadium	N-Stadium	UICC Stadium	Grading	Lokalisation	Geschlecht	Alter
Albumin	<0.0001	0.2578	0.0278	0.9368	<0.0001	0.0002	<0.0001
aP	0.0005	0.1339	0.0135	0.5724	0.1447	0.4288	0.2020
βHCG	0.7767	0.8011	0.9885	0.7855	0.0135	<0.0001	<0.0001
Bilirubin	0.0256	0.7246	0.6943	0.0208	<0.0001	<0.0001	0.5102
CA 125	0.0108	0.5914	0.1847	0.3832	0.0066	<0.0001	0.0141
CA 19-9	0.0013	0.5003	0.0229	0.0511	0.9625	0.6336	<0.0001
CA 72-4	<0.0001	0.4367	0.0064	0.0670	0.3171	0.4348	0.0047
CEA	<0.0001	0,0713	<0.0001	0.0220	0.8784	0.2814	0.0004
CRP	<0.0001	0.0899	0.0208	0.3041	0.0352	0.8839	0.0076
CYFRA 21-1	<0.0001	0.6293	0.0050	0.4034	0.0002	0.0645	<0.0001
Ferritin	0.0002	0.0234	0.0003	0.0894	<0.0001	<0.0001	0.3887
γGT	0.2243	0.1967	0.0548	0.9024	0.8228	<0.0001	0.7873
GOT	0.0046	0.6299	0.3669	0.1827	0.0287	0.0284	0.0689
GPT	0.0048	0.8746	0.3103	0.2447	0.1994	0.0009	0.0436
Hämoglobin	<0.0001	0.5972	0.0049	0.3191	<0.0001	<0.0001	0.0010
Haptoglobin	<0.0001	0.3735	<0.0001	0.0163	0.0198	0.3153	0.5611
IL-6	<0.0001	0.1643	0.0102	0.4585	0.0740	0.7464	<0.0001
IL-8	<0.0001	0.1985	0.0010	0.0773	0.0013	0.7697	0.0154
Kreatinin	0.0191	0.1144	0.0506	0.0141	0.6084	<0.0001	<0.0001
LDH	0.6357	0.2671	0.3005	0.9420	0.1419	<0.0001	0.0002
SAA	<0.0001	0.6664	0.0024	0.0482	0.0495	0.0611	0.0002
Vitamin D	0.0015	0.9427	0.2165	0.1182	0.0167	<0.0001	<0.0001

Tabelle 9 Univariate Analyse: Einfluss klin. Variablen auf die gemessenen Parameter

Es bestanden Korrelationen zwischen den klinischen Parametern, beispielsweise zwischen T- und N-Stadium ( $p < 0,0001$ ) oder zwischen T-Stadium und Grading ( $p = 0,0002$ ). Um diesen Einfluss abzuschwächen wurde auch multivariat analysiert, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den gemessenen Parametern und den klinischen Faktoren Tumordinfiltrationstiefe, Lymphknotenstatus, Grading, Tumorlokalisation, Geschlecht und Alter bestand. Siehe hierzu Tabelle 10. Es stellte sich heraus, dass die Freisetzung aller Marker ausgenommen  $\beta$ hCG,  $\gamma$ GT und LDH vom T-Stadium beeinflusst wurde. Mit höherem T-Stadium stiegen die Wertlagen der Marker alkalische Phosphatase, CA125, CA19-9, CA72-4, CEA, CRP, CYFRA21-1, Haptoglobin, IL-6, IL-8 und SAA an, im Gegensatz dazu verhielt es sich bei Albumin, Bilirubin, Ferritin, GOT, GPT, Hämoglobin, Kreatinin und Vitamin D umgekehrt. Lediglich die Werte von Albumin, CRP und IL-6 zeigten eine Abhängigkeit vom N-Stadium mit tendentiell niedrigeren Wertlagen bei vorliegendem Lymphknotenbefall. Alle anderen Parameter wurden nicht vom Lymphknotenstatus beeinflusst. Hinsichtlich des Gratings bestand lediglich ein Zusammenhang mit den Wertlagen von Vitamin D, mit etwas höheren Wertlagen bei schlechterer Tumordifferenzierung. Ob der Tumor im Kolon oder im Rektum lokalisiert war, beeinflusste die Wertlagen von CA125, Ferritin und Hämoglobin. Patienten mit Kolonkarzinom hatten höhere CA125-Werte als Patienten mit Rektumkarzinom. Bei den Ferritin- und Hämoglobinwerten wiesen Patienten mit Rektumkarzinom tendentiell höhere Werte auf. Hinsichtlich des Geschlechts bestand bei den Werten von Albumin,  $\beta$ hCG, Bilirubin, CA125, Ferritin,  $\gamma$ GT, GOT, GPT, Hämoglobin, Kreatinin, LDH und Vitamin D ein höchst signifikanter Zusammenhang (jeweils  $p < 0,0001$ ), bei der GOT ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,0213$ ). Für CA125, Ferritin,  $\gamma$ GT, GOT, GPT, Hämoglobin, Kreatinin und LDH werden in der Literatur geschlechtsspezifische Referenzwerte angegeben. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede spiegeln sich auch in unserer Auswertung wider (Guder 2005). Ein Zusammenhang mit dem Alter der Patienten konnte für die meisten der gemessenen Parameter, insbesondere für die Wertlagen von Albumin,  $\beta$ hCG, CA19-9, CA72-4, CEA, CRP, CYFRA21-1, GOT, Hämoglobin, IL-6, IL-8, Kreatinin, LDH, SAA und Vitamin D nachgewiesen werden. Eine Altersabhängigkeit ist lediglich bei CRP, Kreatinin und Vitamin D in der Literatur beschrieben (s.u.).



Parameter	T-Stadium	N-Stadium	Grading	Lokali- sation	Geschlecht	Alter
Albumin	<0.0001	0.0125	0.3782	0.0902	0.0007	<0.0001
aP	0.0003	0.4760	0.2117	0.7728	0.4514	0.2087
βHCG	0.4145	0.5961	0.1081	0.3214	<0.0001	<0.0001
Bilirubin	0.0082	0.1569	0.1064	0.5044	<0.0001	0.2326
CA 125	0.0188	0.7936	0.1262	0.0257	<0.0001	0.0889
CA 19-9	0.0033	0.7486	0.0806	0.4425	0.9492	<0.0001
CA 72-4	<0.0001	0.7000	0.2324	0.9305	0.7847	0.0037
CEA	<0.0001	0.8810	0.1720	0.4757	0.1331	<0.0001
CRP	<0.0001	0.0009	0.6911	0.4578	0.6351	0.0090
CYFRA 21-1	<0.0001	0.7863	0.8354	0.8197	0.3658	<0.0001
Ferritin	0.0070	0.0817	0.4274	<0.0001	<0.0001	0.8162
γGT	0.1915	0.4116	0.2292	0.7487	<0.0001	0.2159
GOT	0.0010	0.0962	0.4576	0.5327	0.0213	0.0325
GPT	0.0055	0.6435	0.5359	0.7242	0.0015	0.0888
Hämoglobin	<0.0001	0.5249	0.6358	<0.0001	<0.0001	0.0143
Haptoglobin	<0.0001	0.3560	0.2307	0.2948	0.4279	0.6380
IL-6	<0.0001	0.0013	0.8082	0.7715	0.3897	<0.0001
IL-8	<0.0001	0.9978	0.3185	0.2405	0.8172	0.0183
Kreatinin	0.0055	0.5572	0.3579	0.8613	<0.0001	<0.0001
LDH	0.6969	0.2178	0.6086	0.8906	<0.0001	0.0010
SAA	<0.0001	0.0419	0.2629	0.5426	0.1387	0.0002
Vitamin D	0.0002	0.8271	0.0180	0.2386	<0.0001	<0.0001

Tabelle 10 Multivariate Analyse: Einfluss klin. Variablen auf die gemessenen Parameter

### 3.1.1 Werteverteilung Albumin

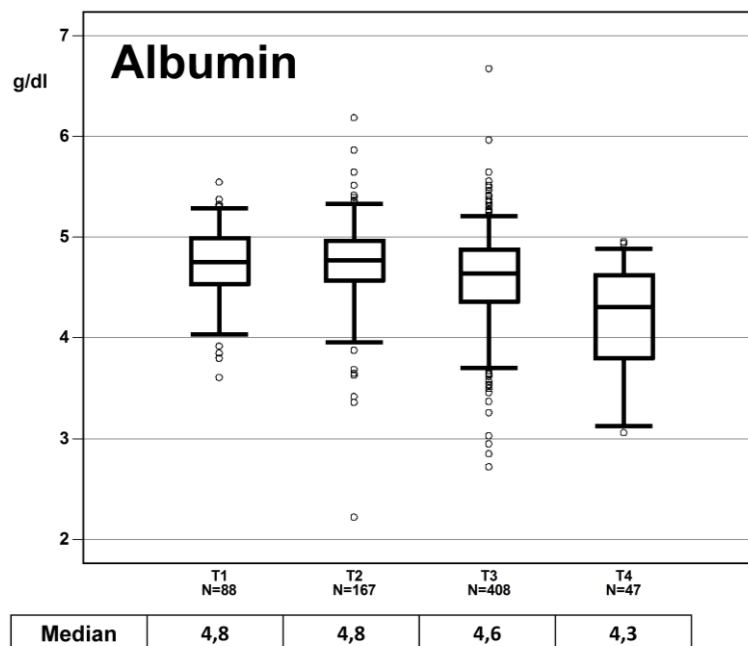


Abbildung 6 Box plot: Albuminwerte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Die Werte von Albumin zeigten eine leicht abnehmende Tendenz mit steigendem T-Stadium. Der Median lag bei 4,8 g/dl für T1-Karzinome und bei 4,3 g/dl für T4-Karzinome. Zwischen den Wertlagen von Albumin und den klinischen Faktoren T-Stadium, Alter und Geschlecht bestand ein höchst signifikanter Zusammenhang (p-Wert jeweils < 0,001). Bei über 65-jährigen Patienten (n=383) betrug der Median 4,62 g/dl und lag etwas

niedriger als bei Patienten, die jünger als 65 Jahre alt waren (n=327, Median 4,77 g/dl). Bei Frauen (n=300) wurde ein niedrigerer medianer Wert von 4,6 g/dl gemessen im Vergleich zu Männern (n=410), bei denen der mediane Wert 4,7 g/dl betrug.

### 3.1.2 Werteverteilung aP

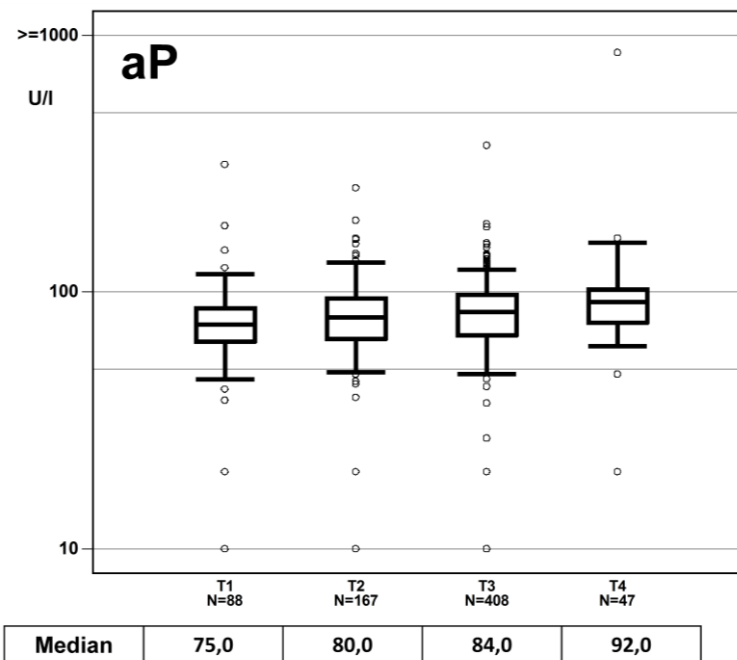


Abbildung 7 Box plot: aP-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Die Wertlagen der alkalischen Phosphatase stiegen mit zunehmender Tumorinfiltrations-tiefe leicht an. Der Median lag bei T1-Karzinomen bei 75 U/l, im Stadium T4 bei 92 U/l. Durch die übrigen klinischen Faktoren wurde die Freisetzung der aP nicht beeinflusst.

### 3.1.3 Werteverteilung $\beta$ hCG

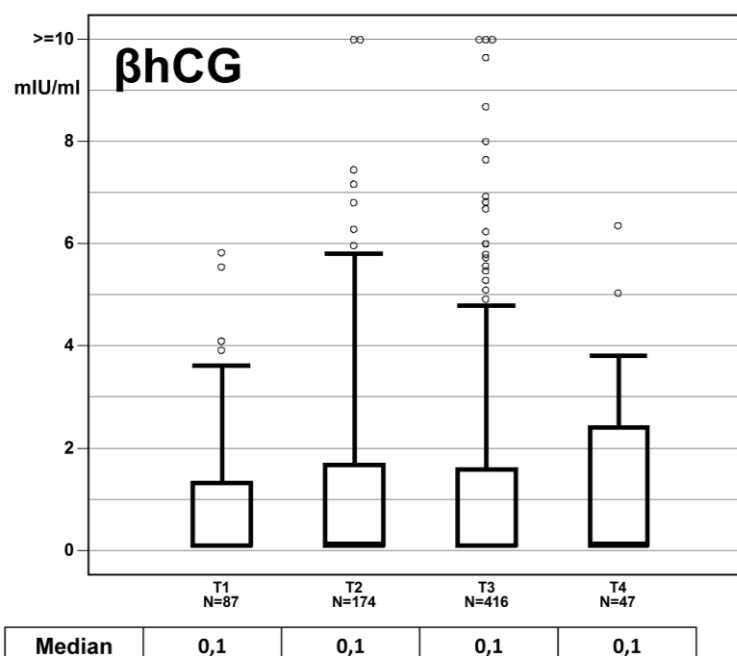


Abbildung 8 Box plot:  $\beta$ hCG-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Die Werte von  $\beta$ hCG zeigten eine Abhängigkeit von Geschlecht und Alter. Frauen wiesen höhere Werte auf, der Median lag hier bei 2,0 mIU/ml (Bereich 0,1 bis 13,8), bei Männern hingegen bei 0,1 mIU/ml (Bereich 0,1 bis 8,0). Im Bezug auf das Alter hatten Patienten unter 65 Jahre etwas niedrigere Werte (n=336, Median 0,1 mIU/ml) als Patienten mit einem Alter ab 65 Jahren (n=388, Median 0,39 mIU/ml).

### 3.1.4 Werteverteilung Bilirubin

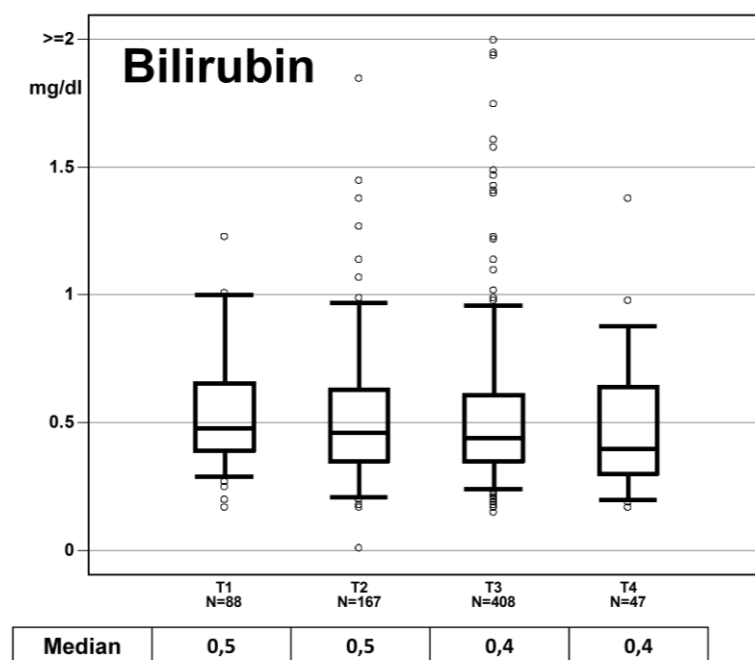


Abbildung 9 Box plot: Bilirubinwerte in Abhängigkeit vom T-Stadium

(n=300) bei 0,4 mg/dl.

Die Freisetzung von Bilirubin war von den klinischen Faktoren T-Stadium und Geschlecht abhängig ( $p=0,0082$  und  $p<0,0001$ ). Eine leicht abnehmende Tendenz zeigten die Werte mit zunehmender Tumordinfiltrationstiefe. Der Median lag bei T1- und T2-Karzinomen bei 0,5 mg/dl, bei T3- und T4-Karzinomen lag er mit 0,4 mg/dl etwas niedriger. Bei den Männern ( $n=410$ ) lag der Median bei 0,5 mg/dl, bei den Frauen

### 3.1.5 Werteverteilung CA125

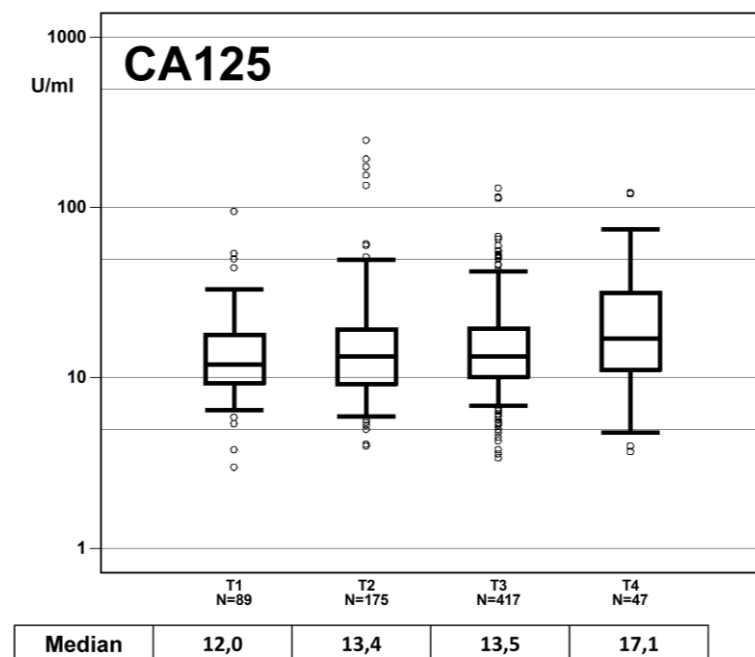


Abbildung 10 Box plot: CA125-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Bei CA125 konnte eine Abhängigkeit vom T-Stadium, der Lokalisation und dem Geschlecht beobachtet werden. In der Literatur sind etwas höhere individuelle Basiswerte bei Frauen beschrieben (Guder 2005). In unserem Kollektiv lag der Median bei Frauen ( $n=309$ ) bei 14,8 U/ml, bei Männern ( $n=419$ ) bei 12,5 U/ml. Mit zunehmender Tumordinfiltrationstiefe wurden höhere Wertlagen von CA125 beobachtet, der Median lag im Stadium T4 mit

17,1 U/ml am höchsten und unterschied sich am meisten von den Stadien T1 bis T3. Bei Patienten im Stadium T2 und T3 ließen sich sehr ähnliche Wertlagen von CA125 verzeichnen, sodass die Trennung nach dem T-Stadium hier anhand des CA125 nicht möglich war. Bei den Rektumkarzinomen (n=256) lag der Median mit 12,7 U/ml niedriger als bei den Kolonkarzinomen (n=472). Hier lag der Median bei 14,05 U/ml.

### 3.1.6 Werteverteilung CA19-9

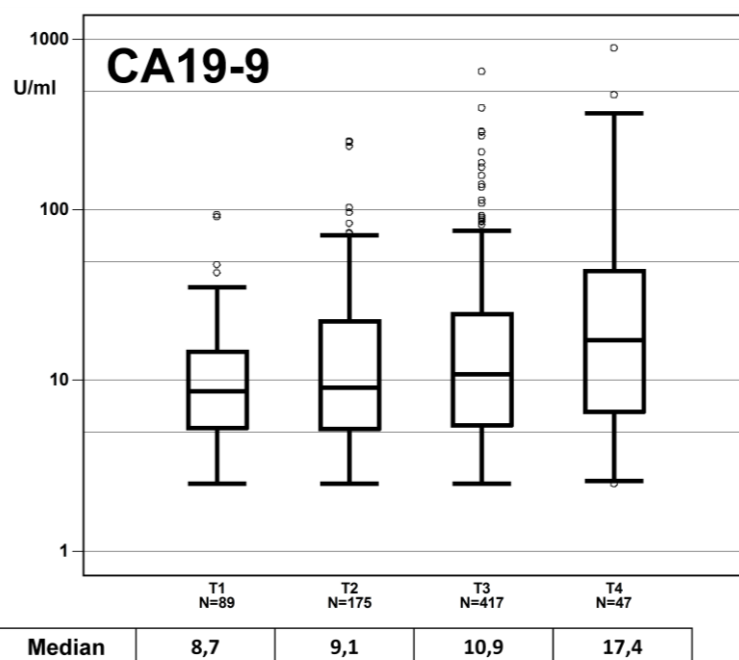


Abbildung 11 Box plot: CA19-9-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

CA19-9-Werte vom Alter der Patienten. Bei Patienten unter 65 Jahren (n=338) lagen die Werte mit einem Median von 8,7 U/ml niedriger als bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren (n=390). Bei ihnen lag der Median bei 12,2 U/ml.

Der Median des präoperativen CA19-9-Werts lag im Gesamtkollektiv bei 10,2 U/ml. Es konnten höhere Wertlagen mit ansteigendem T-Stadium beobachtet werden. Der größte Unterschied zeigte sich zwischen Stadium T3 und T4 mit einem Median von 10,9 bzw. 17,4 U/ml, wobei sich die Konfidenzintervalle jedoch stark überschneiden. Des Weiteren bestand eine Abhängigkeit der gemessenen

### 3.1.7 Werteverteilung CA72-4

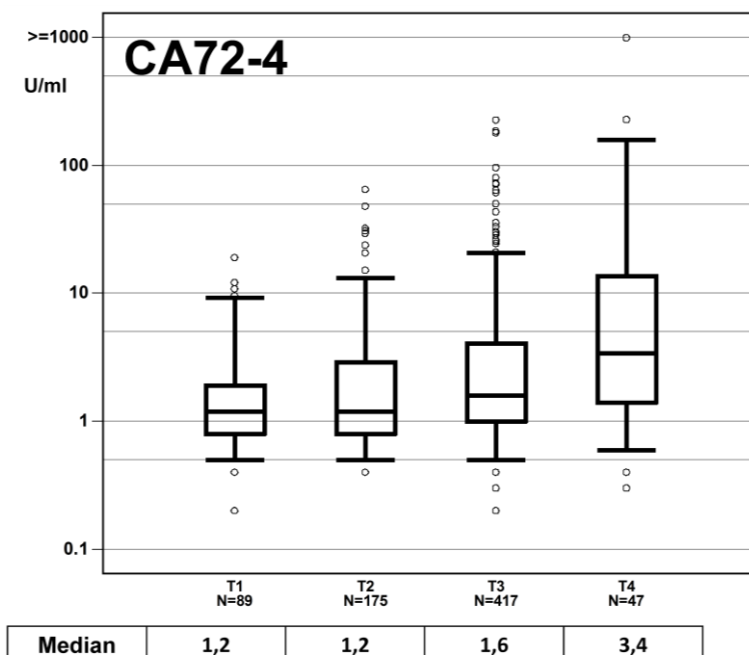


Abbildung 12 Box plot: CA72-4-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

hang bestand außerdem mit dem Alter ( $p=0,0037$ ). Bei Patienten mit 65 Jahren oder älter ( $n=390$ ) waren höhere Werte zu verzeichnen (Median 1,65 U/ml) als bei Patienten unter 65 Jahren ( $n=338$ , Median 1,3 U/ml).

Auch beim CA72-4 konnte ein statistisch höchst signifikanter Zusammenhang zwischen Tumordinfiltrationstiefe und den Wertlagen nachgewiesen werden ( $p<0,0001$ ). Auch hier unterschied sich das Stadium T4 am stärksten von den niedrigeren Stadien T1 bis T3. Der mediane Wert bei Patienten mit T4-Tumoren betrug 3,4 U/ml, im Vergleich dazu lag der Median bei T1- und T2-Tumoren bei 1,2 U/ml. Ein signifikanter Zusammen-

### 3.1.8 Werteverteilung CEA

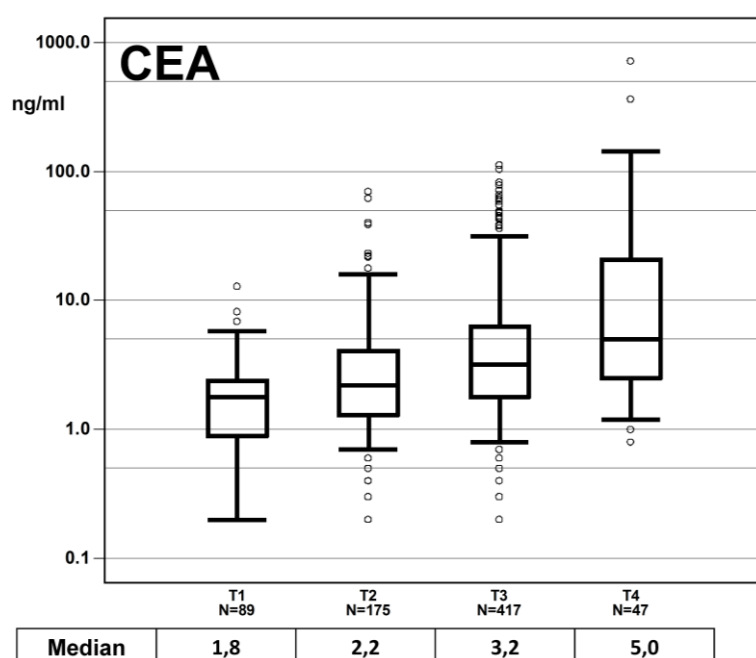


Abbildung 13 Box plot: CEA-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Der Median des präoperativen CEA-Werts im Gesamtkollektiv lag bei 2,6 ng/ml. Das CEA zeigte eine vom T-Stadium und Alter abhängige Freisetzung, d.h. ein höheres T-Stadium und Alter war mit höheren Wertlagen von CEA vergesellschaftet. Der Median bei T1-Karzinomen lag bei 1,8 ng/ml. Im Vergleich dazu lag er bei T4-Karzinomen bei 5,0 ng/ml. Bei Patienten unter 65

Jahren (n=338) betrug der Median der gemessenen CEA-Werte 2,35 ng/ml, bei Patienten ab 65 Jahren (n=390) lag er bei 2,9 ng/ml. Von N-Stadium, Grading, Tumorlokalisation und Geschlecht bestand keine Abhängigkeit.

### 3.1.9 Werteverteilung CRP

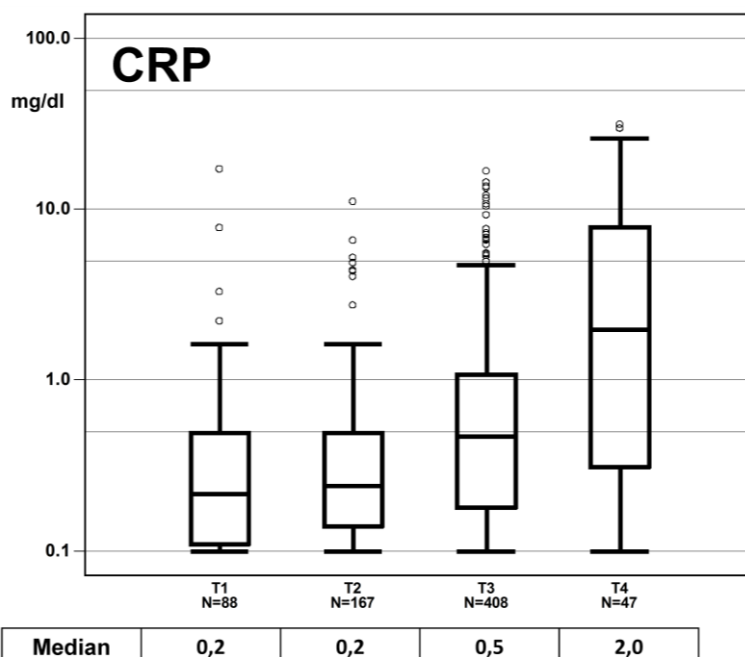


Abbildung 14 Box plot: CRP-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

(0,4 mg/dl) minimal höher als bei Patienten mit Lymphknotenbefall (N1: n=160, N2: n=57, Median jeweils 0,3 mg/dl). Hinsichtlich des Alters hatten Patienten unter 65 Jahren (n=327) etwas niedrigere Werte (Median 0,31 mg/dl) als Patienten ab 65 Jahren (Median 0,44 mg/dl). Dieser Zusammenhang ist bereits in der Literatur beschrieben, es finden sich etwas höhere Referenzwerte für Patienten ab 65 Jahren: <0,68 mg/dl (unter 50 Jahre: <0,5 mg/dl) (Guder 2005).

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand zwischen den Wertlagen von CRP und der Tumordinfiltrationsstiefe ( $p < 0,0001$ ), dem N-Stadium ( $p = 0,0009$ ) und dem Alter ( $p = 0,0090$ ). Im Stadium T1 und T2 lag der Median bei 0,2 mg/dl. Im Stadium T3 bzw. T4 lag der Median um ein Vielfaches höher bei 0,5 bzw. 2,0 mg/dl. Die Werte von CRP lagen des Weiteren bei Patienten ohne Lymphknotenbefall (n=493) im Median

### 3.1.10 Werteverteilung CYFRA21-1

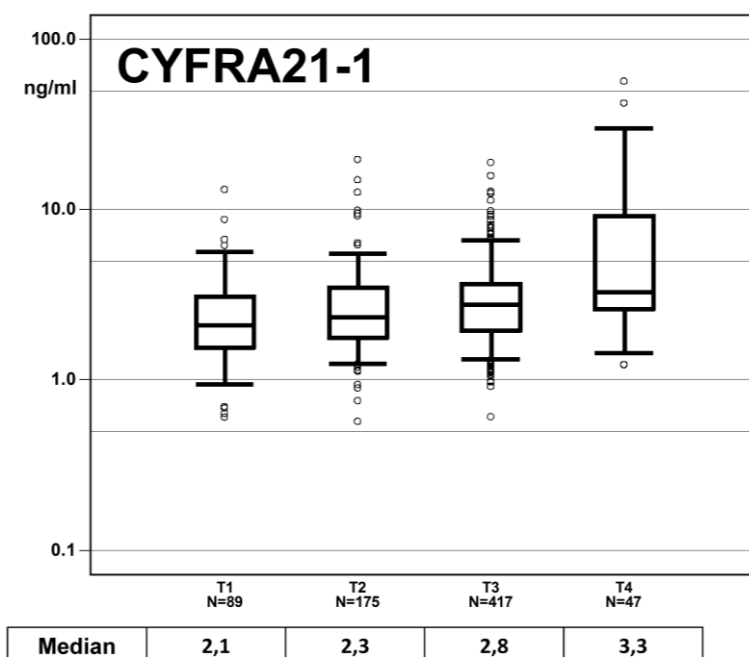


Abbildung 15 Box plot: CYFRA21-1-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Abbildung 15 zeigt die Box plot der CYFRA21-1-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium. Die Y-Achse ist logarithmisch skaliert und reicht von 0,1 bis 100,0 ng/ml. Die Box plots für T1 (N=89), T2 (N=175), T3 (N=417) und T4 (N=47) zeigen einen deutlichen Anstieg der Medianwerte von 2,1 ng/ml bei T1 auf 3,3 ng/ml bei T4. Die Streuung der Werte nimmt mit dem T-Stadium zu.

Mit zunehmender Tumordinfiltrationstiefe zeigten sich höhere Werte von CYFRA21-1 ( $p < 0,0001$ ). In den niedrigen Stadien T1 und T2 war der Unterschied in den Wertlagen mit einem Median von 2,1 und 2,3 ng/ml nicht sehr deutlich ausgeprägt. Ab dem Stadium T3 lässt sich ein stärkerer Anstieg verzeichnen (Median: 2,8 ng/ml). Das Stadium T4 lässt sich mit einem Median von 3,3 ng/ml am besten von den anderen T-Stadien abgrenzen. Des Weiteren

### 3.1.11 Werteverteilung Ferritin

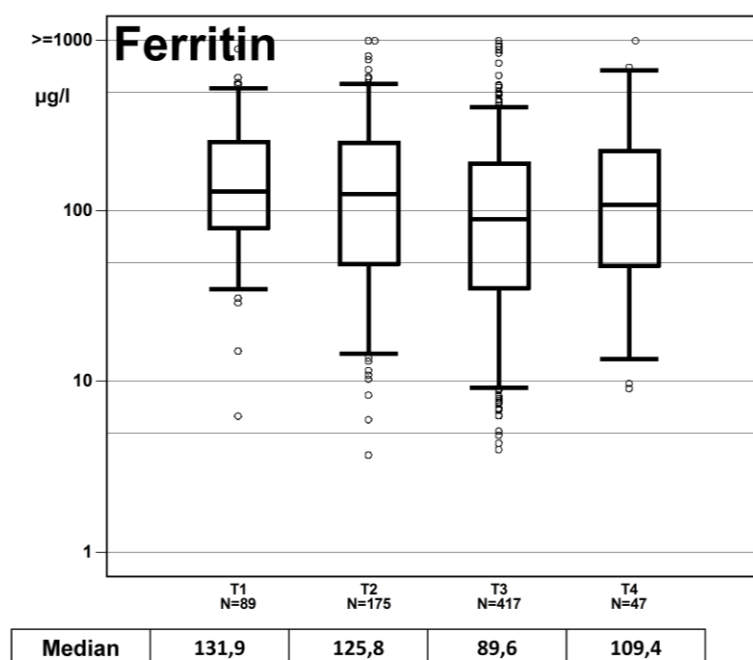


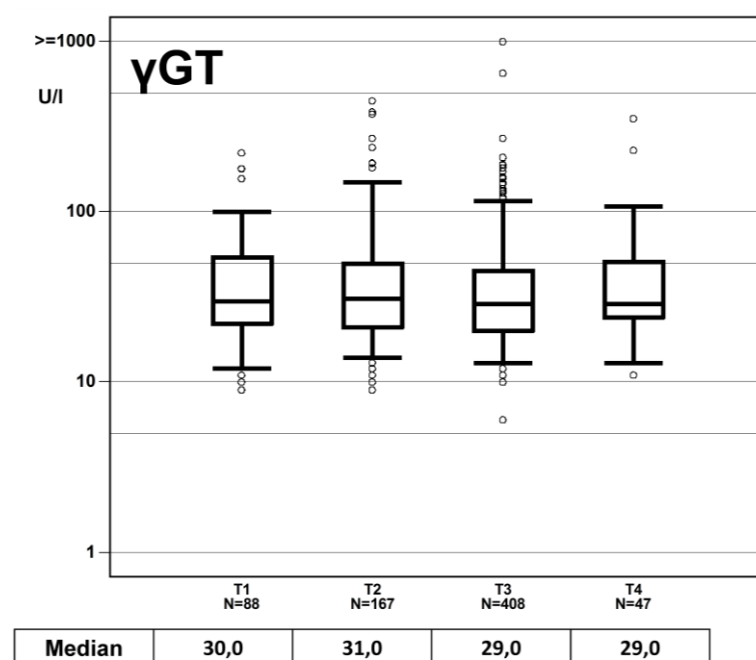
Abbildung 16 Box plot: Ferritinwerte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Bei den Ferritinwerten konnte ein Zusammenhang mit dem T-Stadium, der Tumorlokalisation und dem Geschlecht nachgewiesen werden. In höheren T-Stadien lagen die Werte niedriger. Der größte Unterschied hinsichtlich der Tumordinfiltrationstiefe konnte zwischen T2-Karzinomen mit einem Median von 125,8 µg/l und T3-Tumoren mit einem



Median von 89,6  $\mu\text{g/l}$  festgestellt werden. Wobei sich aber auch hier die Konfidenzintervalle stark überschneiden. Patienten mit Rektumkarzinomen ( $n=256$ ) wiesen tendentiell höhere Ferritinwerte auf als solche mit Kolonkarzinomen ( $n=472$ ). Der Median lag hier bei 138 bzw 86,4  $\mu\text{g/l}$ . Die oben beschriebene Geschlechtsabhängigkeit von Ferritin spiegelt sich auch in unserem Kollektiv wider. Frauen ( $n=309$ , Median 87,7  $\mu\text{g/l}$ ) wiesen niedrigere Werte auf als Männer ( $n=419$ , Median 125,8  $\mu\text{g/l}$ ).

### 3.1.12 Werteverteilung $\gamma\text{GT}$



Ein signifikanter Zusammenhang bestand bei den Werten der  $\gamma\text{GT}$  nur hinsichtlich des Geschlechts. Der Median bei Frauen ( $n=300$ ) lag mit 23 U/l etwas niedriger als bei Männern ( $n=410$ ) mit 35 U/l. Die vorliegende Geschlechtsabhängigkeit wird, wie bereits oben genannt, durch getrennte Referenzbereiche für Männer und Frauen deutlich.

Abbildung 17 Box plot:  $\gamma\text{GT}$ -Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

### 3.1.13 Werteverteilung GOT

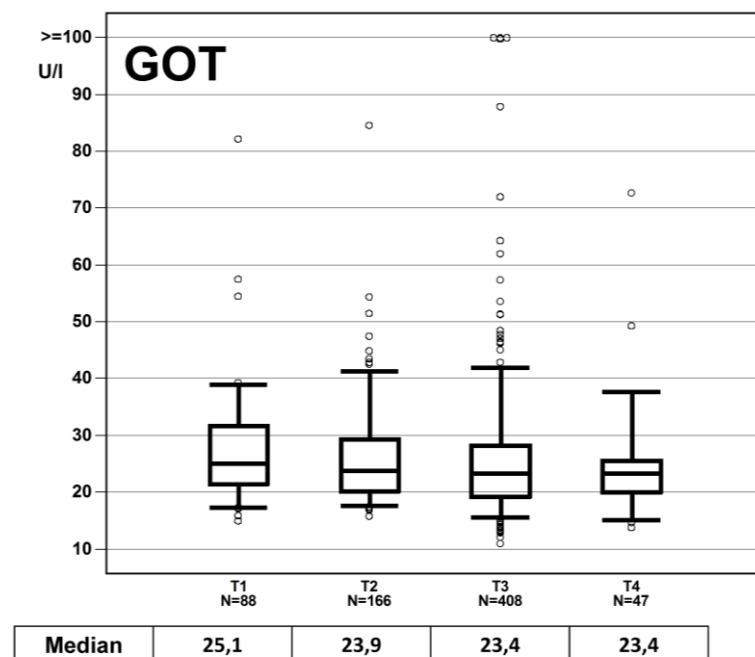


Abbildung 18 Box plot: GOT-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Median mit 23,2 U/l (Bereich: 12,9-172,6 U/l) minimal niedriger als bei Patienten ab 65 Jahren (n=382) mit 24,0 U/l.

Die Werteverteilung der GOT wurde durch T-Stadium, Geschlecht (geschlechtsspezifische Referenzwerte, s.o.) und Alter beeinflusst. Im Stadium T1 lag der Median bei 25,1 U/l, bei T3- und T4-Tumoren jeweils bei 23,4 U/l ( $p=0,046$ ). Hierbei sollte beachtet werden, dass die Unterschiede in den Wertlagen nur minimal sind, auch das Signifikanzniveau wurde nur knapp erreicht. Bei unter 65-jährigen Patienten (n=327) lag der

### 3.1.14 Werteverteilung GPT

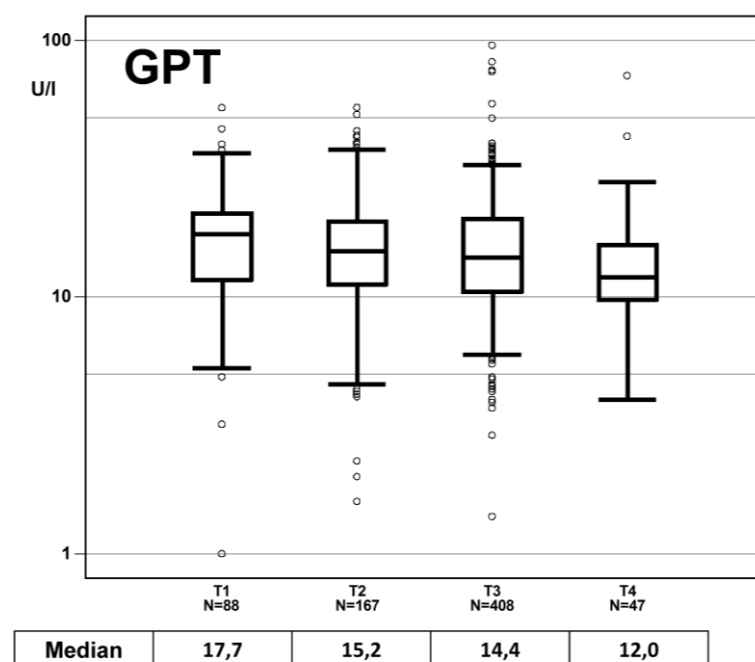


Abbildung 19 Box plot: GPT-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Bei den Wertlagen der GPT konnte man eine Abhängigkeit von Geschlecht und T-Stadium beobachten. Der Median lag bei Männern (n=410) mit 15,6 U/l etwas höher als bei Frauen (n=300), bei denen der Median 13,4 U/l betrug. Mit ansteigendem T-Stadium, zeigten sich niedrigere Wertlagen der GPT. Der Median bei T1-Karzinomen betrug 17,7 U/l, bei T4-Karzinomen 12,0 U/l.

### 3.1.15 Werteverteilung Hämoglobin

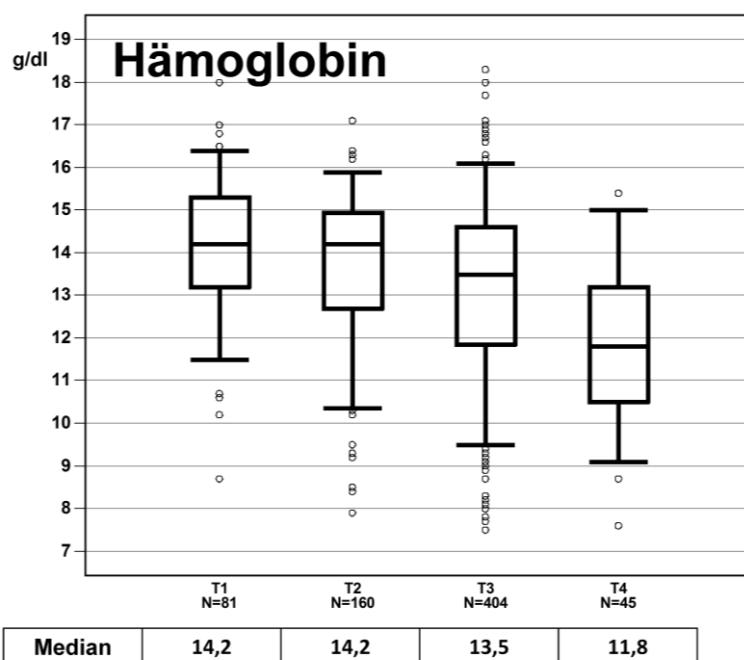


Abbildung 20 Box plot: Hämoglobinwerte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Median mit 11,8 g/dl vorlag. Bei den Männern (n=400) lag der Median bei 14,3 g/dl, bei den Frauen (n=290) lag er bei 13,1 g/dl, somit lagen beide innerhalb der geschlechtsspezifischen Referenzwerte. In der Gruppe der Kolonkarzinome (n= 445) lag der Median mit 13,4 g/dl höher als bei den Rektumkarzinomen (n=245) mit 14,2 g/dl. Jüngere Patienten unter 65 Jahren (n=324) hatten tendentiell etwas höhere Hämoglobinwerte (Median 13,9 g/dl) als ältere Patienten ab 65 Jahren (n=366, Median 13,5 g/dl).

Ein höchst signifikanter Zusammenhang ließ sich zwischen den Hämoglobinwerten und den klinischen Parametern Tumorinfiltrationstiefe, Tumorlokalisierung und Geschlecht nachweisen (jeweils  $p=0,0001$ ). Die Abhängigkeit vom Alter war außerdem signifikant ( $p=0,0143$ ). Je höher das T-Stadium, desto niedriger lag der Median des Hb-Werts. Am meisten unterschied sich hierbei das Stadium T4, bei dem der niedrigste

### 3.1.16 Werteverteilung Haptoglobin

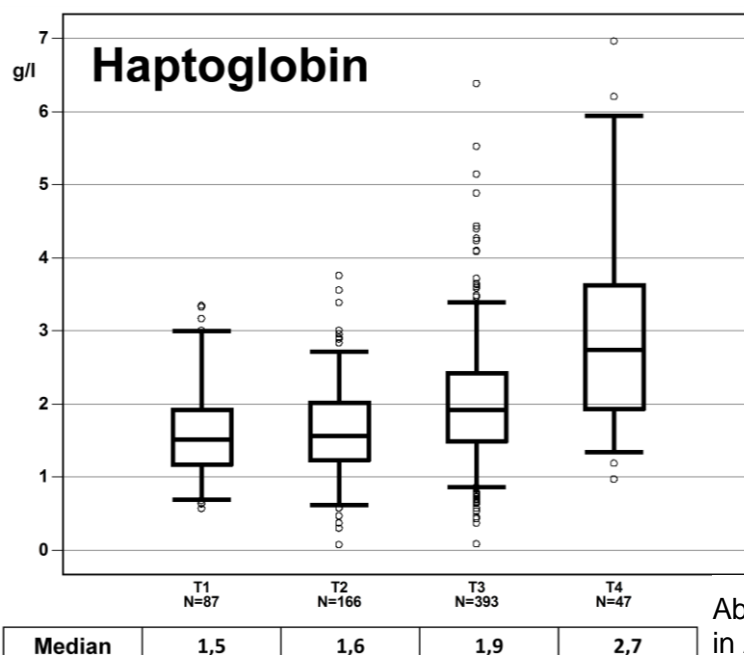


Abbildung 21 Box plot: Haptoglobinwerte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Zwischen der Freisetzung von Haptoglobin und dem T-Stadium konnte eine Abhängigkeit festgestellt werden. Der Zusammenhang mit dem T-Stadium war höchst signifikant ( $p<0,0001$ ). Der Median im Stadium T1 betrug 1,5 g/l. Im Stadium T4 lag der Wert mit 2,7 g/l fast doppelt so hoch.

### 3.1.17 Werteverteilung IL-6

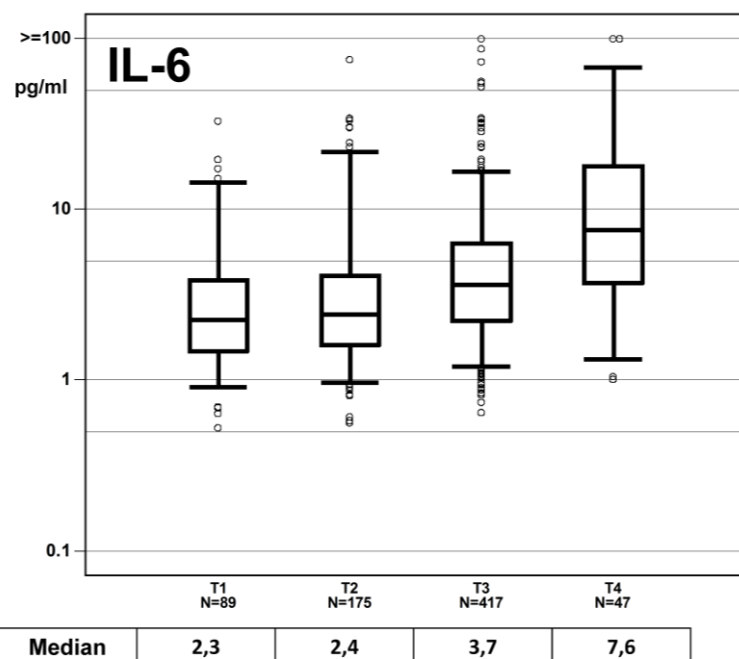


Abbildung 22 Box plot: IL-6-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Ein statistisch höchst signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,0001$ ) konnte zwischen der Freisetzung von IL-6 und der Tumordinfiltrationstiefe sowie dem Alter beobachtet werden. Bei T1- und T2-Karzinomen lag der Median bei 2,3 bzw. 2,4 pg/ml. Im Stadium T3 konnte ein starker Anstieg der Werte beobachtet werden. Der Median lag hier bei 3,7 pg/ml. Im Stadium T4 hatte sich der Median im Vergleich zum Stadium T3 mehr als verdoppelt und betrug 7,6

pg/ml. Bei Patienten ab 65 Jahren ( $n=390$ ) wurden höhere Wertlagen beobachtet (Median 3,7 pg/ml) als bei jüngeren Patienten unter 65 Jahren ( $n=338$ , Median 2,5 pg/ml). Des Weiteren bestand ein Zusammenhang zwischen den gemessenen IL-6-Werten und dem Lymphknotenbefall ( $p=0,0013$ ). Bei Patienten ohne Lymphknotenbefall ( $n=507$ ) lag der Median bei 3,3 pg/ml. Bei Patienten mit N1- bzw. N2- Status ( $n=163$  bzw. 58) lagen die medianen Werte etwas niedriger bei 2,9 bzw. 3,0 pg/ml.

### 3.1.18 Werteverteilung IL-8

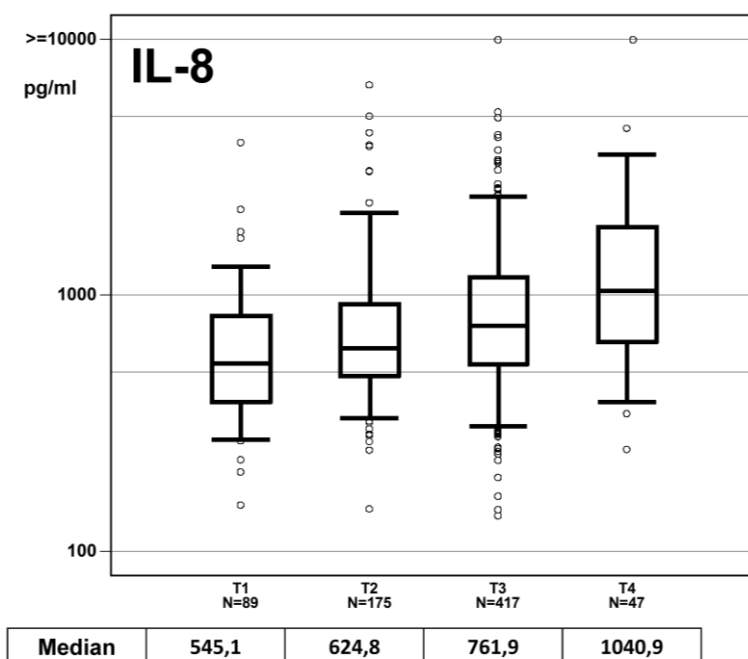


Abbildung 23 Box plot: IL-8-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Patienten ab 65 Jahren (n=390) wiesen mit einem Median von 761 pg/ml höhere Werte auf als Patienten unter 65 Jahren (n=338, Median 685 pg/ml).

Auch zwischen der Freisetzung von IL-8 und dem T-Stadium konnte ein höchst signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,0001$ ) beobachtet werden. Der Median lag mit 1040,9 pg/ml bei den T4-Karzinomen am höchsten. Im Vergleich dazu lag der Median bei den T1-Karzinomen mit 545,1 pg/ml etwa halb so hoch. Des Weiteren bestand ein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter der Patienten ( $p = 0,0183$ ). Ältere Pa-

### 3.1.19 Werteverteilung Kreatinin

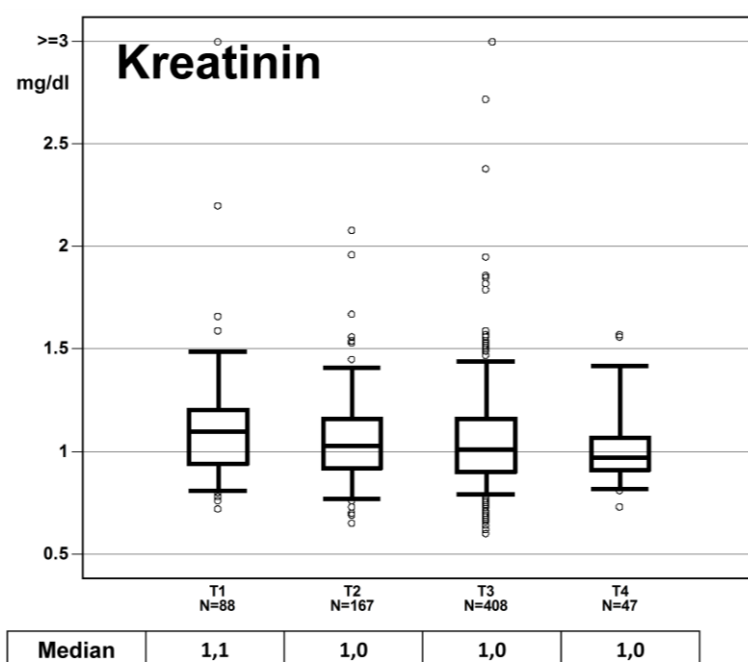


Abbildung 24 Box plot: Kreatininwerte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Bei den Kreatininwerten konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem T-Stadium, Geschlecht und Alter beobachtet werden. Die Abhängigkeit vom Geschlecht und Alter war mit einem p-Wert von  $< 0,0001$  höchst signifikant. Bei den Frauen (n=300) betrug der mediane Wert 0,9 mg/dl, bei den Männern (n=410) 1,1 mg/dl. Im Stadium T1 lag der Median bei 1,1 mg/dl, in den übrigen

Stadien mit 1,0 mg/dl etwas niedriger. Auch hier überschneiden sich die Konfidenzintervalle, sodass auch ein zufälliger Effekt als Ursache möglich wäre. Geschlechtsspezifische Unterschiede sind bei Kreatinin bekannt. Ursächlich hierfür ist die unterschiedliche Muskelmasse bei Frauen und Männern, welche die Wertlagen beeinflussen (Guder 2005). Bei älteren Patienten ab 65 Jahren ( $n=383$ ) wurden etwas höhere Werte beobachtet (Median 1,05 mg/dl, Bereich 0,60-7,54) als bei Patienten unter 65 Jahren (Median 1,0 mg/dl, Bereich 0,65-2,72). Aufgrund der im Alter abnehmenden Muskelmasse nehmen die Kreatininwerte bei älteren Patienten zwar ab, jedoch wird mit zunehmendem Alter das Auftreten einer Niereninsuffizienz wahrscheinlicher, sodass höhere Wertlagen beobachtet werden können.

### 3.1.20 Werteverteilung LDH

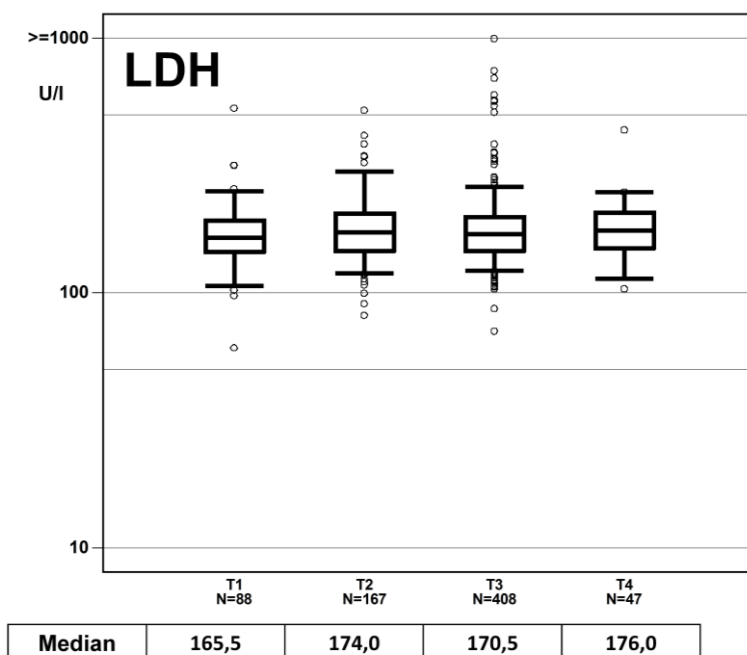


Abbildung 25 Box plot: LDH-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Für die Werte von LDH werden in der Literatur wie bereits oben erwähnt geschlechtsspezifische Referenzwerte angegeben: Frauen  $<215$  U/l, Männer  $<225$  U/l. Auch in unserer Auswertung zeigt sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied. Der Median lag bei den Männern ( $n=410$ ) bei 164,5 U/l. Bei den Frauen ( $n=300$ ) lag der Median mit 177 U/l etwas höher. Diese Feststellung erscheint wenig plausibel, sodass von einem

zufälligen Effekt ausgegangen werden muss. Eine Abhängigkeit bestand außerdem vom Alter ( $p=0,001$ ). Bei Patienten ab 65 Jahren ( $n=383$ , Median 178 U/l) waren etwas höhere Werte zu verzeichnen als bei Patienten unter 65 Jahren ( $n=327$ , Median 163 U/l).

### 3.1.21 Werteverteilung SAA

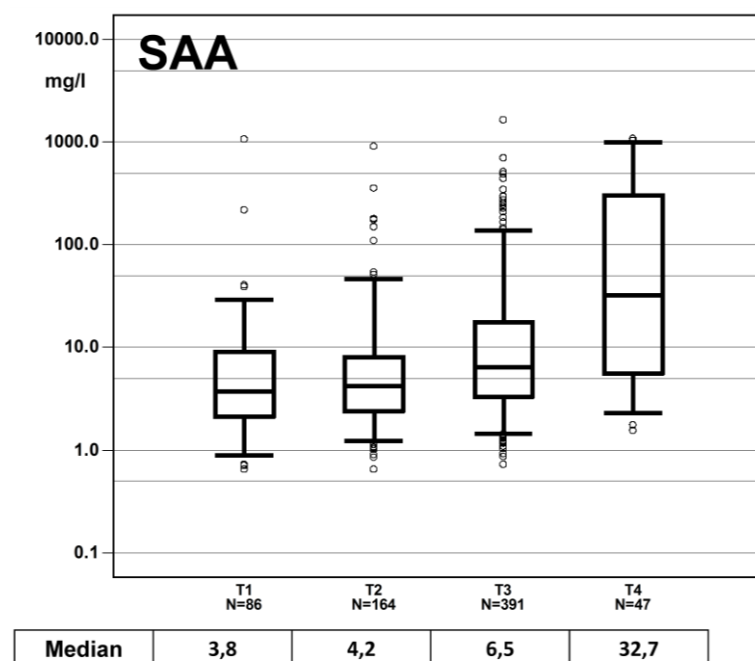


Abbildung 26 Box plot: SAA-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

5,2 mg/l. Im Vergleich dazu lag in der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren (n=370) der Median der gemessenen SAA-Werte mit 6,6 mg/l höher.

Ein höchst signifikanter Zusammenhang konnte zwischen den Wertlagen von SAA und der Tumordinfiltrationstiefe festgestellt werden ( $p < 0,0001$ ). Der höchste Median mit 32,7 mg/l und zugleich der größte Unterschied zu den anderen Stadien lag im Stadium T4 vor. Des Weiteren bestand eine signifikante Abhängigkeit der Freisetzung von SAA mit dem Alter ( $p = 0,0002$ ). In der Gruppe der Patienten unter 65 Jahren (n=318) lag der Median bei

### 3.1.22 Werteverteilung Vitamin D

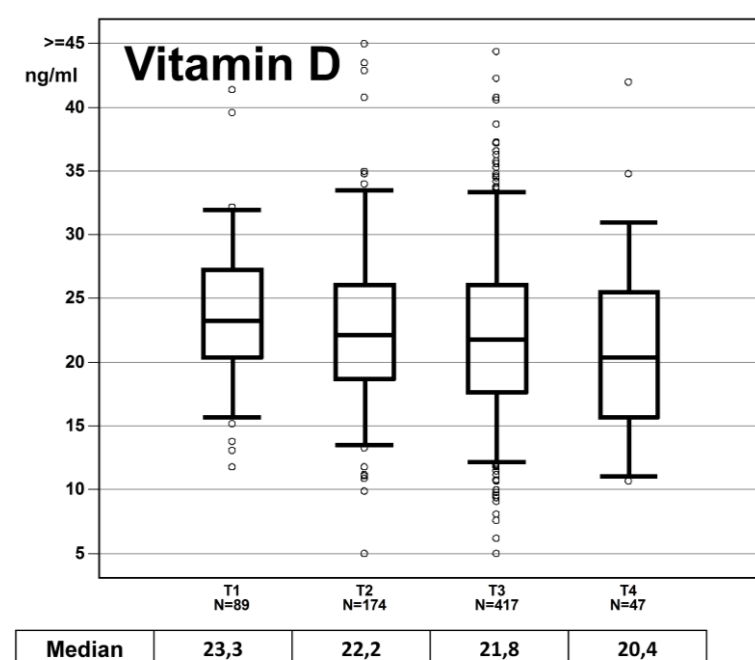


Abbildung 27 Box plot: Vitamin D-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Das Freisetzungsmuster von Vitamin D zeigte eine höchst signifikante Abhängigkeit von T-Stadium, Geschlecht und Alter. Mit steigendem T-Stadium ließen sich abnehmende Vitamin D-Wertlagen verzeichnen. Der Median bei T1-Karzinomen betrug 23,3 ng/ml. Über die Stadien T2 und T3 sank er kontinuierlich und betrug schließlich im Stadium T4 20,4 ng/ml. Hin-

sichtlich des Geschlechts wiesen Frauen (n=308) niedrigere Werte auf als Männer (n=419). Der Median lag hier bei 20,2 ng/ml, bei den Männern betrug der Median 23,0 ng/ml. Im Bezug auf das Alter waren bei Patienten ab 65 Jahren (n=389, Median 21,1 ng/ml) niedrigere Vitamin D-Werte zu verzeichnen als bei Patienten unter 65 Jahren (n=338, Median 23 ng/ml). Ältere Menschen haben tendentiell niedrigere Werte aufgrund abnehmender Sonnenexposition (Guder 2005). Ein Zusammenhang bestand außerdem mit dem Differenzierungsgrad der Tumoren ( $p=0,018$ ). Bei gut und mäßig differenzierten Tumoren (n=458) lag der Median der gemessenen Vitamin D-Werte bei 21,8 ng/ml. Im Vergleich dazu konnten bei schlecht differenzierten und undifferenzierten Tumoren (n=261) etwas höhere Werte gemessen werden, der Median lag hier bei 22,5 ng/ml. Auch dieses Ergebnis ist vorsichtig zu interpretieren, da sich die Wertlagen nur sehr wenig unterscheiden und ein zufälliger Effekt als ursächlich in Betracht gezogen werden muss.



## 3.2 Univariate Analyse

### 3.2.1 Univariate Überlebensanalyse abhängig von klinischen Kenngrößen

Anhand der Kaplan-Meier-Methode wurde univariat analysiert, ob die klinischen Merkmale Geschlecht, Alter, Tumordinfiltrationstiefe, Lymphknotenstatus, Grading und Tumorstadium Einfluss auf das tumorspezifische und das rezidivfreie Überleben hatten. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Die Auswertungen wurden getrennt für die Gruppe der Kolonkarzinome und die Gruppe der Rektumkarzinome jeweils für das tumorspezifische und das rezidivfreie Überleben vorgenommen. Des Weiteren wurde analog eine Überlebensanalyse für die Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen im Stadium T2/3 ohne Lymphknotenbefall durchgeführt. In der gesamten folgenden Auswertung wurde zur besseren Übersicht die Farbe Blau für die Tabellen und Grafiken der Gruppe der Kolonkarzinome und analog die Farbe Grün für das Rektumkarzinom verwendet.

#### 3.2.1.1 Kolonkarzinome: Univariate Analyse anhand von klinischen Kenngrößen

Hinsichtlich des **tumorspezifischen Überlebens** zeigte sich in der Gruppe der Kolonkarzinome eine 3-Jahresüberlebensrate von 91,7 %, die 5-Jahresüberlebensrate betrug 84,9%.

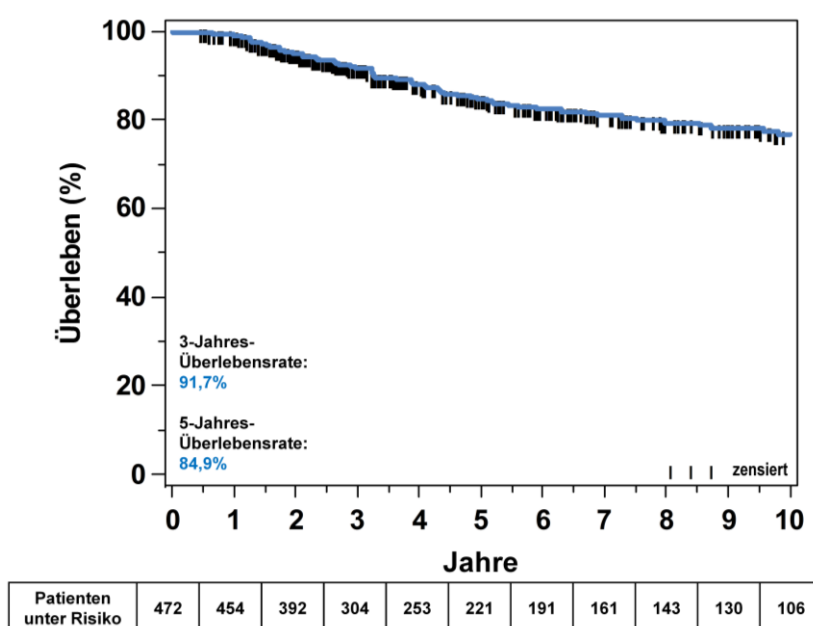


Abbildung 28 Kolonkarzinome: tumorspezifisches Überleben

Parameter		n	Ereignisse	Zensiert n (%)	3-Jahres-Überlebensrate	95%-KI	5-Jahres-Überlebensrate	95%-KI	p-Wert
Geschlecht	Männer	255	36	219 (85,9%)	92,2 %	87,8 – 95,1	86,6 %	80,8 – 90,7	0,2236
	Frauen	217	39	178 (82,0%)	91,2 %	86,2 – 94,4	82,9 %	76,0 – 88,0	
Alter	< 65 J.	208	40	168 (80,8%)	92,1 %	87,2 – 95,2	86,1 %	79,9 – 90,5	0,7106
	≥ 65 J.	264	35	229 (86,7%)	91,5 %	86,9 – 94,5	83,7 %	77,3 – 88,5	
T-Stadium	T 1	55	1	54 (98,2%)	100 %	-	100 %	-	<0,0001
	T 2	97	14	83 (85,6%)	92,8 %	84,7 – 96,7	89,7 %	80,3 – 94,8	
	T 3	282	46	236 (83,7%)	92,7 %	88,6 – 95,3	83,2 %	77,1 – 87,8	
	T 4	38	14	24 (63,2%)	71,2 %	52,8 – 83,5	63,3 %	43,8 – 77,6	
	T 1 vs. T 2								0,0352
	T 2 vs. T 3								0,4707
	T 3 vs. T 4								0,0014
N-Stadium	N 0	344	39	305 (88,7%)	95,1 %	91,9 – 97,0	90,4 %	86,0 – 93,5	<0,0001
	N 1	94	18	76 (80,9%)	92,3 %	83,5 – 96,5	79,8 %	67,3 – 87,9	
	N 2	34	18	16 (47,1%)	58,0 %	38,4 – 73,3	40,6 %	20,5 – 59,9	
	N 0 vs. N 1								0,0259
	N 1 vs. N 2								<0,0001
Grading	G 1 + 2	299	41	258 (86,3%)	93,6 %	89,8 – 96,1	88,2 %	82,8 – 92,0	0,5949
	G 3 + 4	165	30	135 (81,8%)	88,8 %	82,6 – 92,9	82,2 %	74,7 – 87,7	
TNM-Stadium	Stadium I	133	11	122 (91,7%)	96,4 %	90,6 – 98,6	93,8 %	86,6 – 97,2	<0,0001
	Stadium II	211	28	183 (86,7%)	94,2 %	89,7 – 96,8	88,2 %	82,0 – 92,4	
	Stadium III	128	36	92 (71,9%)	82,4 %	73,6 – 88,4	69,1 %	58,3 – 77,7	
	St. I vs. St. II								0,2191
	St. II vs. St. III								0,0001

Tabelle 11 Kolonkarzinome: tumorspezifisches Überleben anhand von klinischen Faktoren

Es wurden keine Zusammenhänge zwischen dem Alter sowie dem Geschlecht der Patienten und der tumorspezifischen Überlebenszeit festgestellt.

Mit zunehmender Tumordinfiltrationstiefe verkürzte sich die tumorspezifische Überlebenszeit höchst signifikant ( $p < 0,0001$ ). Nach fünf Jahren war noch keiner der Patienten mit einem T1-Karzinom an seinem Tumor verstorben, wohingegen Patienten mit T4-Karzinomen eine tumorspezifische Überlebensrate von nur 63,3 % aufwiesen. Die größten Unterschiede konnten zwischen den Überlebenskurven der T1- und T2-Tumoren bzw. der T3- und T4-Karzinome beobachtet werden ( $p = 0,0352$  bzw.  $p = 0,0014$ ).

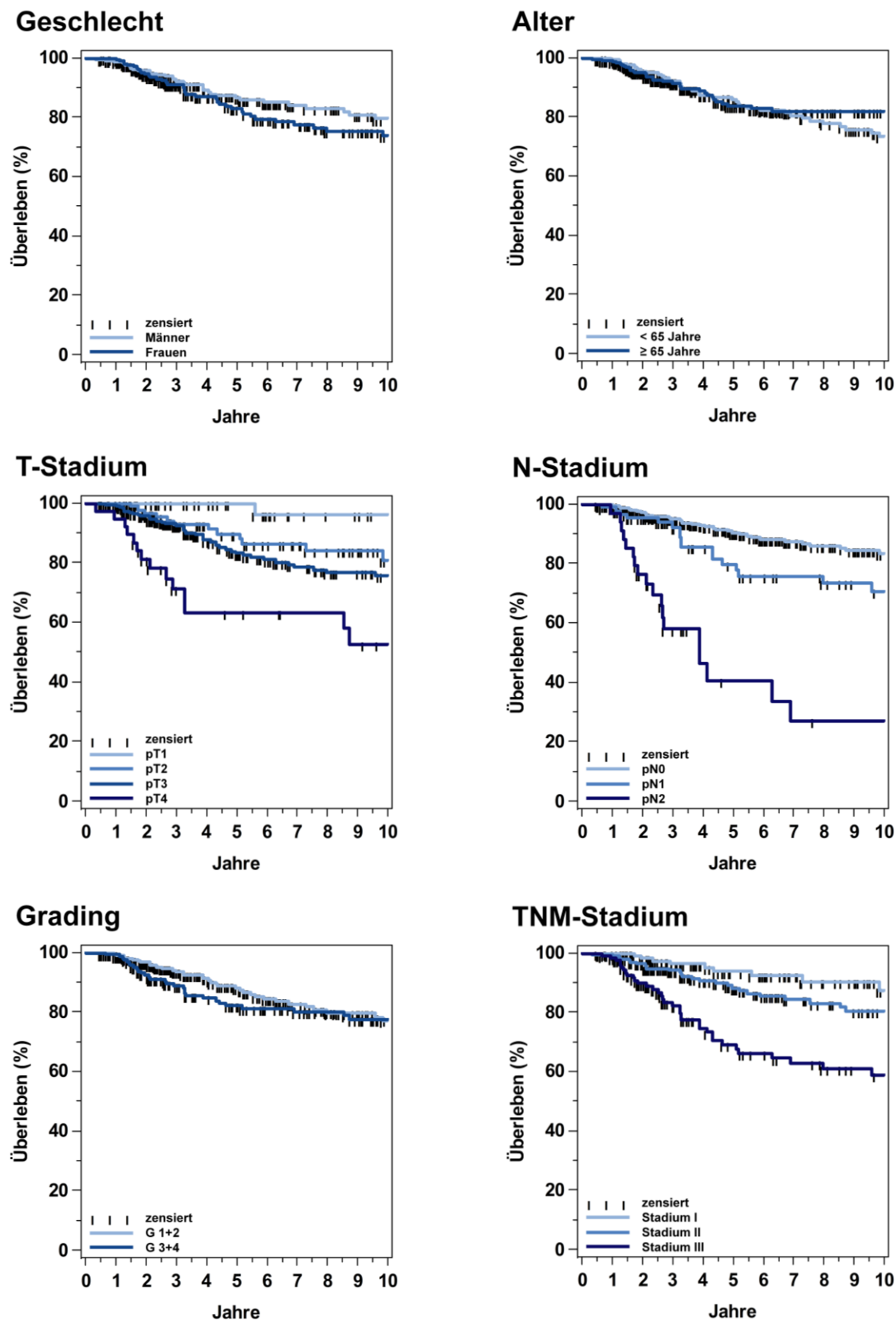
Der Lymphknotenbefall war ein höchst signifikanter Prädiktor in der univariaten Analyse des tumorspezifischen Überlebens. Die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium N0 war mit 90,4% günstig. Im Stadium N1 betrug sie noch 79,8% und im Stadium N2 lediglich 40,6%. Die Überlebenskurven unterschieden sich signifikant voneinander.

Das Grading hatte keinen Einfluss auf das tumorspezifische Überleben.

Hinsichtlich des TNM-Stadiums zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit der tumorspezifischen Überlebenszeit. Patienten, bei denen ein Stadium I diagnostiziert wurde, hatten eine relativ günstige Prognose: nach fünf Jahren waren nur 6,2% der Patienten an ihrem Tumor verstorben. Im Stadium II lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 88,2%. Im Stadium III betrug sie lediglich noch 69,1%. Bei den Überlebenskurven unterschieden sich das Stadium II und III am stärksten voneinander.

Abbildung 29 zeigt die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

Abbildung 29 Kolonkarzinome: KM-Kurven hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens anhand von klinischen Faktoren



Hinsichtlich der **rezidivfreien Überlebenszeit** wurde in der Gruppe der Kolonkarzinome drei Jahre nach Diagnosestellung bei 82,7 % der Patienten kein Rezidiv nachgewiesen. Nach Ablauf von fünf Jahren war die Rezidivrate minimal.

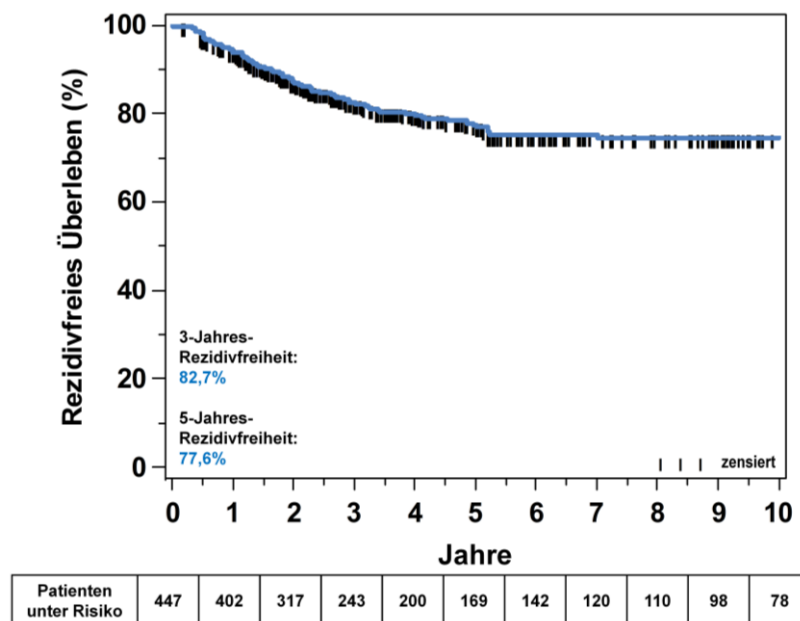


Abbildung 30 Kolonkarzinome: rezidivfreies Überleben

Parameter		n	Ereignisse	Zensiert n (%)	3-Jahres-Rezidivfreiheit	95%-KI	5-Jahres-Rezidivfreiheit	95%-KI	p-Wert
Geschlecht	Männer	242	47	195 (80,6%)	81,2 %	75,1 – 86,0	77,7 %	71,0 – 83,0	0,8003
	Frauen	205	41	164 (80,0%)	84,4 %	78,3 – 88,9	77,4 %	69,8 – 83,3	
Alter	< 65 J.	193	52	141 (73,1%)	77,5 %	70,5 – 83,1	71,2 %	63,4 – 77,7	0,0079
	≥ 65 J.	254	36	218 (85,8%)	87,1 %	81,8 – 90,9	83,1 %	76,8 – 87,8	
T-Stadium	T 1	52	2	50 (96,2%)	94,9 %	81,0 – 98,7	94,9 %	81,0 – 98,7	<0,0001
	T 2	91	17	74 (81,3%)	82,2 %	71,7 – 89,1	76,7 %	64,9 – 85,1	
	T 3	266	52	214 (80,5%)	83,6 %	78,1 – 87,9	78,3 %	71,9 – 83,5	
	T 4	38	17	21 (55,3%)	61,1 %	43,0 – 75,1	52,7 %	33,8 – 68,4	
	T 1 vs. T 2 T 2 vs. T 3 T 3 vs. T 4								0,0178 0,8146 0,0001
N-Stadium	N 0	324	46	278 (85,8%)	88,9 %	84,6 – 92,0	84,5 %	79,2 – 88,5	<0,0001
	N 1	90	21	69 (76,7%)	77,5 %	66,0 – 85,5	70,2 %	57,6 – 79,7	
	N 2	33	21	12 (36,4%)	36,4 %	19,1 – 54,0	29,1 %	12,1 – 48,7	
	N 0 vs. N 1 N 1 vs. N 2								0,0202 <0,0001
Grading	G 1 + 2	282	49	233 (82,6%)	83,9 %	78,4 – 88,1	78,2 %	71,7 – 83,5	0,341387
	G 3 + 4	159	36	123 (77,4%)	80,4 %	73,0 – 86,0	76,9 %	68,9 – 83,1	
TNM-Stadium	Stadium I	126	15	111 (88,1%)	89,0 %	81,3 – 93,6	84,5 %	75,0 – 90,6	<0,0001
	Stadium II	198	31	167 (84,3%)	88,8 %	83,1 – 92,7	84,5 %	77,6 – 89,4	
	Stadium III	123	42	81 (65,9%)	66,0 %	55,9 – 74,4	59,2 %	48,4 – 68,4	
	St. I vs. St. II St. II vs. St. III								0,4929 <0,0001

Tabelle 12 Kolonkarzinome: rezidivfreies Überleben anhand von klinischen Faktoren

Hinsichtlich des Geschlechts konnte kein Zusammenhang mit der rezidivfreien Überlebenszeit festgestellt werden.

Der Einfluss des Alters der Patienten war hingegen hoch signifikant ( $p=0,0079$ ). Ältere Patienten blieben länger rezidivfrei. Von den Patienten, die bei Primärdiagnose älter als 65 Jahre waren, hatten 83,1% nach fünf Jahren kein Rezidiv. Von den Patienten unter 65 Jahren waren 71,2% nach fünf Jahren rezidivfrei. Die entsprechenden Kurven decken sich anfangs annähernd, nach zwei Jahren divergieren sie stark auseinander.

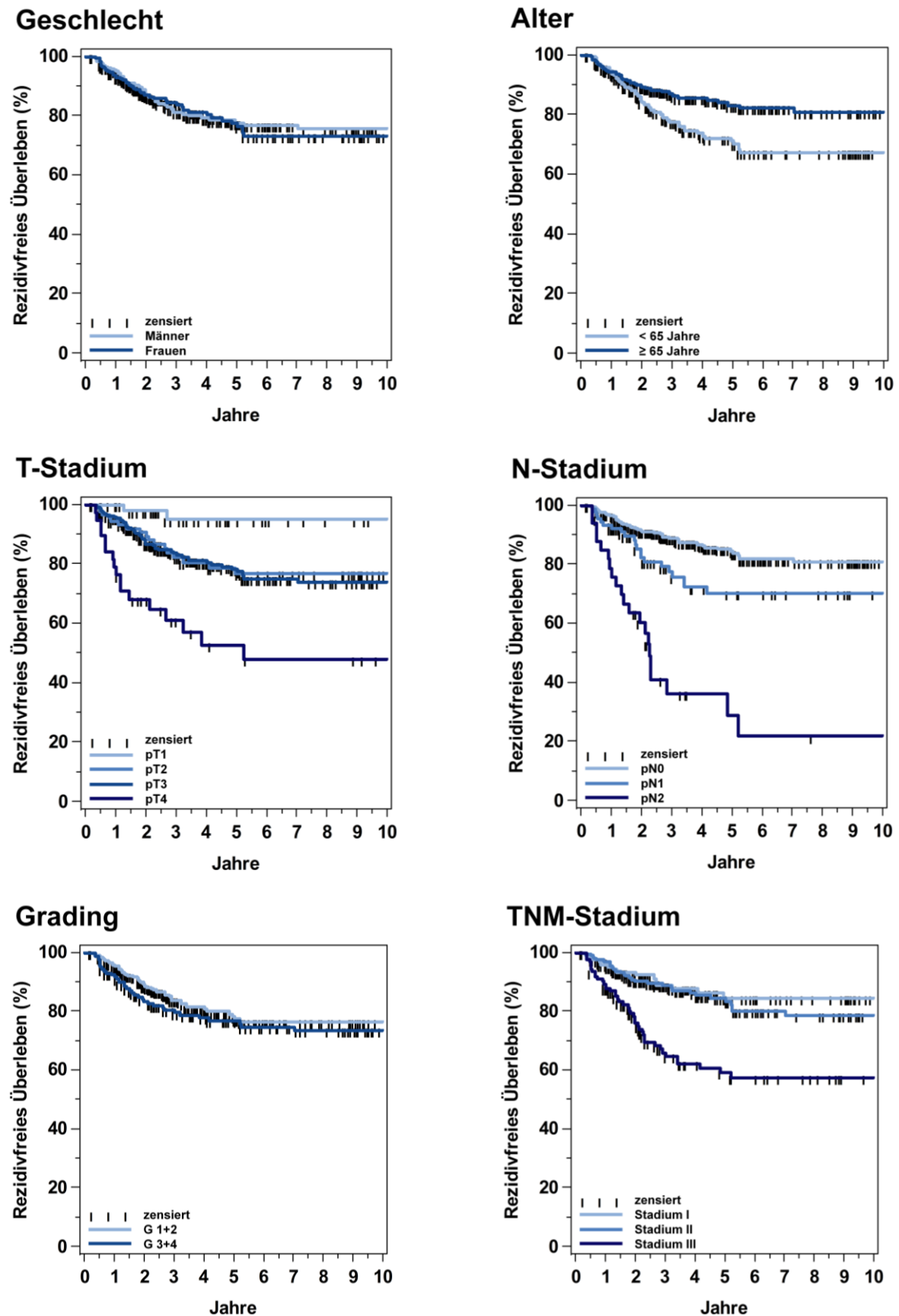
Mit zunehmender Tumordinfiltrationstiefe verkürzte sich die rezidivfreie Überlebenszeit höchst signifikant ( $p<0,0001$ ). Nach fünf Jahren hatten 94,9% der Patienten mit einem T1-Karzinom kein Rezidiv erlitten, wohingegen nur 52,7% der Patienten mit T4-Karzinomen rezidivfrei geblieben waren. Die größten Unterschiede konnten zwischen den Überlebenskurven der T1- und T2-Tumoren bzw. der T3- und T4-Karzinome beobachtet werden ( $p=0,0178$  bzw.  $p=0,0001$ ).

Der Lymphknotenbefall war ein höchst signifikanter Prädiktor der rezidivfreien Überlebenszeit. Die höchste Rezidivrate nach fünf Jahren wiesen Patienten im Stadium N2 auf. Nur 29,1% der Patienten waren rezidivfrei geblieben, wohingegen 84,5% der Patienten ohne Lymphknotenbefall nach fünf Jahren rezidivfrei waren. Die Überlebenskurven der Stadien N0, N1 und N2 unterschieden sich signifikant voneinander.

In der univariaten Auswertung hatte das Grading analog zum tumorspezifischen Überleben auch bei der rezidivfreien Überlebenszeit keinen Einfluss.

Das Tumorstadium beeinflusste das rezidivfreie Überleben höchst signifikant ( $p<0,0001$ ). Für die Stadien I und II waren die 3- und 5-Jahresüberlebensraten fast identisch. Von ihnen unterschied sich das Stadium III signifikant ( $p<0,0001$ ) wie man an den entsprechenden Kurven deutlich sehen kann. Nur 59,2% der Patienten waren im Stadium III nach fünf Jahren rezidivfrei geblieben.

Abbildung 31 Kolonkarzinome: KM-Kurven hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens anhand von klinischen Faktoren



### 3.2.1.2 Untergruppe Kolonkarzinome im Stadium T2/3, N0: Univariate Analyse anhand von klinischen Kenngrößen

Im Folgenden wurde eine spezielle, klinisch relevante Gruppe von Patienten näher betrachtet. Nach der aktuellen S3-Leitlinie ist für Patienten im Stadium II (T3/T4, N0, M0) aufgrund des im Vergleich zum Stadium III (jedes T, N1/N2, M0) niedrigeren Rezidivrisikos eine adjuvante Chemotherapie nach kurativ reseziertem Tumor nicht zwingend vorgeschrieben, sie sollte jedoch bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren in Betracht gezogen werden. Als Risikofaktoren werden das Vorliegen eines T4-Tumors, Tumorperforation bei der Operation, Notfalloperation und weniger als 12 untersuchte Lymphknoten genannt, da diese Konstellationen mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (Schmiegel 2008). Sowohl die günstige Prognose von Patienten mit T1-Tumoren als auch die ungünstige Prognose von Patienten mit T4-Kolonkarzinomen ist bekannt. Deshalb sollte anhand unseres Kollektivs nun untersucht werden, ob sich in der Gruppe von Kolonkarzinompatienten mit T2- und T3-Tumoren ohne Lymphknotenbefall, eine Gruppe von Patienten mit schlechter Prognose identifizieren lässt, die gegebenenfalls von einer adjuvanten Therapie profitieren könnte.

In der Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen im Stadium T2/3, N0 (n=271) lag die 3-Jahres-Überlebensrate im Bezug auf das **tumorspezifische Überleben** bei 95%, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug knapp 90%.

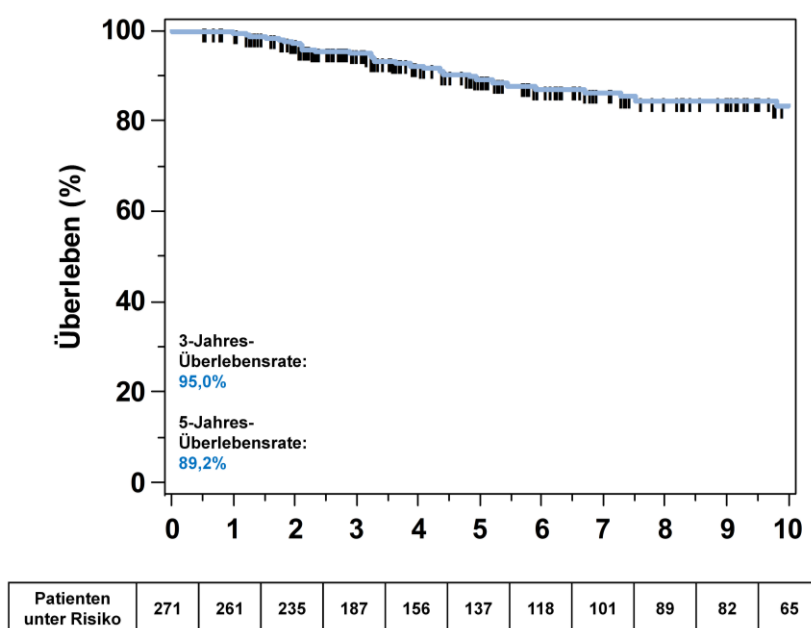


Abbildung 32 Kaplan-Meier-Kurve der Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen T2/3, N0 hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens

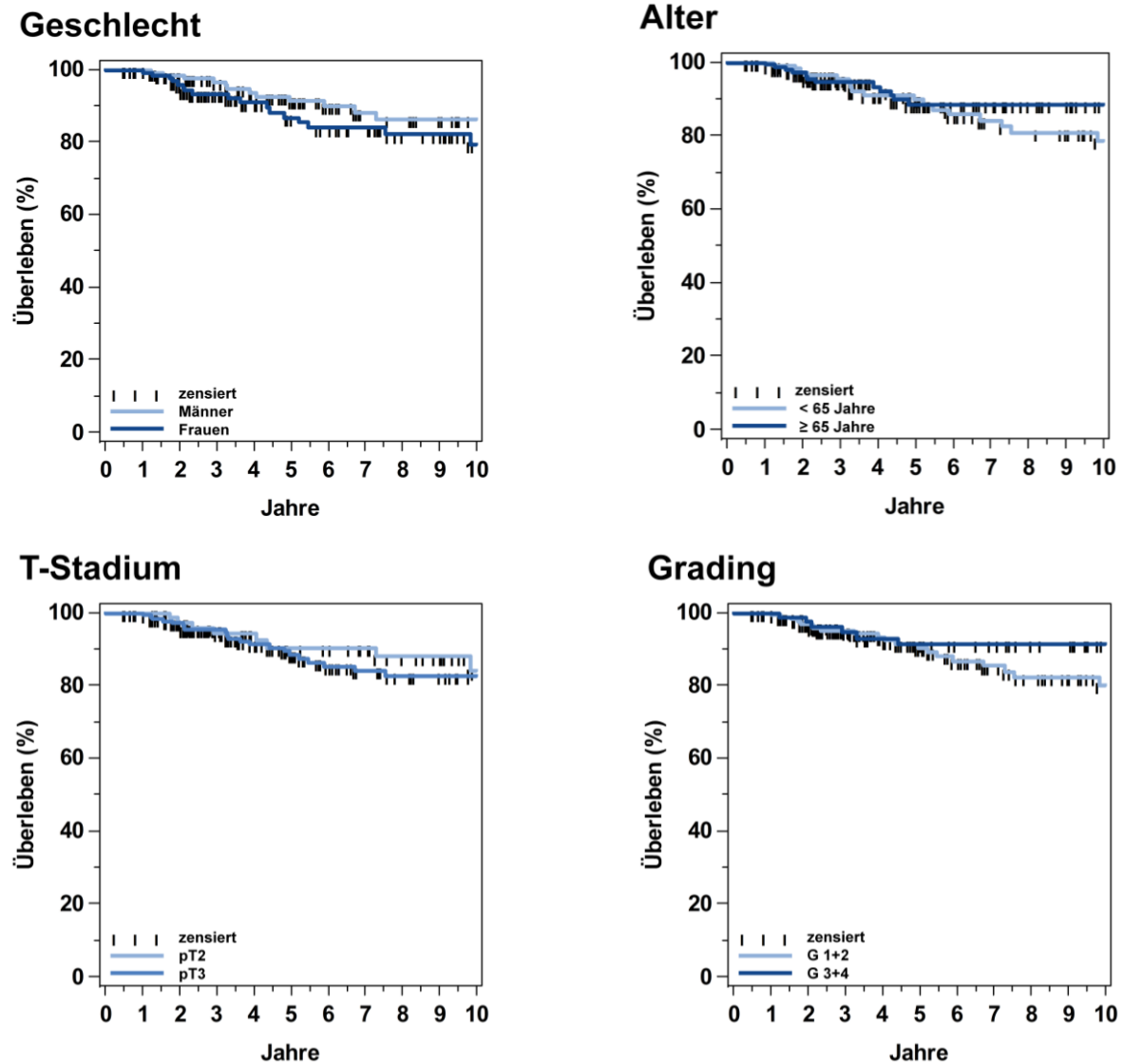


Parameter		n	Ereignisse	Zensiert n (%)	3-Jahres-Überlebensrate	95%-KI	5-Jahres-Überlebensrate	95%-KI	p-Wert
Geschlecht	Männer	141	15	126 (89,4)	96,7%	91,4-98,8	91,3%	83,9-95,4	0,2919
	Frauen	130	18	112 (86,2)	93,3%	87,0-96,6	86,8%	78,0-92,3	
Alter	< 65 J.	120	19	101 (84,2)	95,5%	89,6-98,1	89,9%	81,9-94,5	0,4913
	≥ 65 J.	151	14	137 (90,7)	94,6%	89,0-97,4	88,5%	80,4-93,5	
T-Stadium	T 2	82	10	72 (87,8)	94,4%	85,6-97,9	90,5%	79,8-95,7	0,9297
	T 3	189	23	166 (87,8)	95,3%	90,9-97,6	88,5%	81,8-92,9	
Grading	G 1 + 2	180	23	157 (87,2)	95,1%	90,3-97,5	90,3%	83,6-94,3	0,1517
	G 3 + 4	86	7	79 (91,9)	94,7%	86,4-98,0	91,3%	81,6-96,1	

Tabelle 13 Kolonkarzinome Untergruppe T2/3, N0: tumorspezifisches Überleben anhand von klinischen Faktoren

Von den klinischen Variablen Geschlecht, Alter, T-Stadium und Grading hatte keine einen signifikanten Einfluss auf die tumorspezifische Überlebenszeit. Wie bereits oben beschrieben, erreichten auch in der Gesamtgruppe der Kolonkarzinome die klinischen Faktoren Geschlecht, Alter, Stadium T2 versus T3 ( $p=0,4707$ ) und Grading nicht das Signifikanzniveau.

Abbildung 33 Kolonkarzinome Untergruppe T2/3, N0: KM-Kurven hinsichtlich des tumor-spezifischen Überlebens anhand von klinischen Faktoren



Im Bezug auf das **rezidivfreie Überleben** waren drei Jahre nach Diagnosestellung 88,4% der Patienten in der Untergruppe ohne Rezidiv, nach fünf Jahren waren es 84,2%. Nach fünf Jahren lässt sich somit ein Plateau mit sehr geringer Rezidivhäufigkeit verzeichnen.

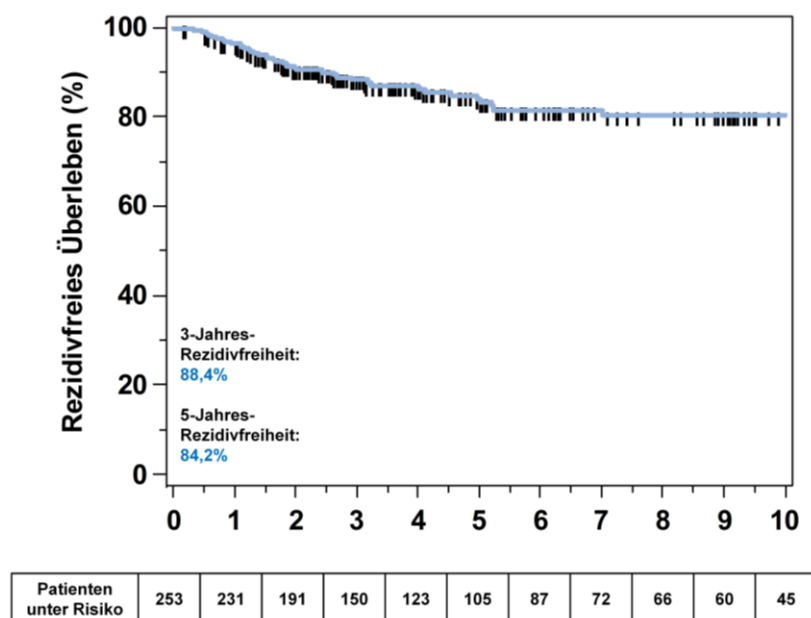


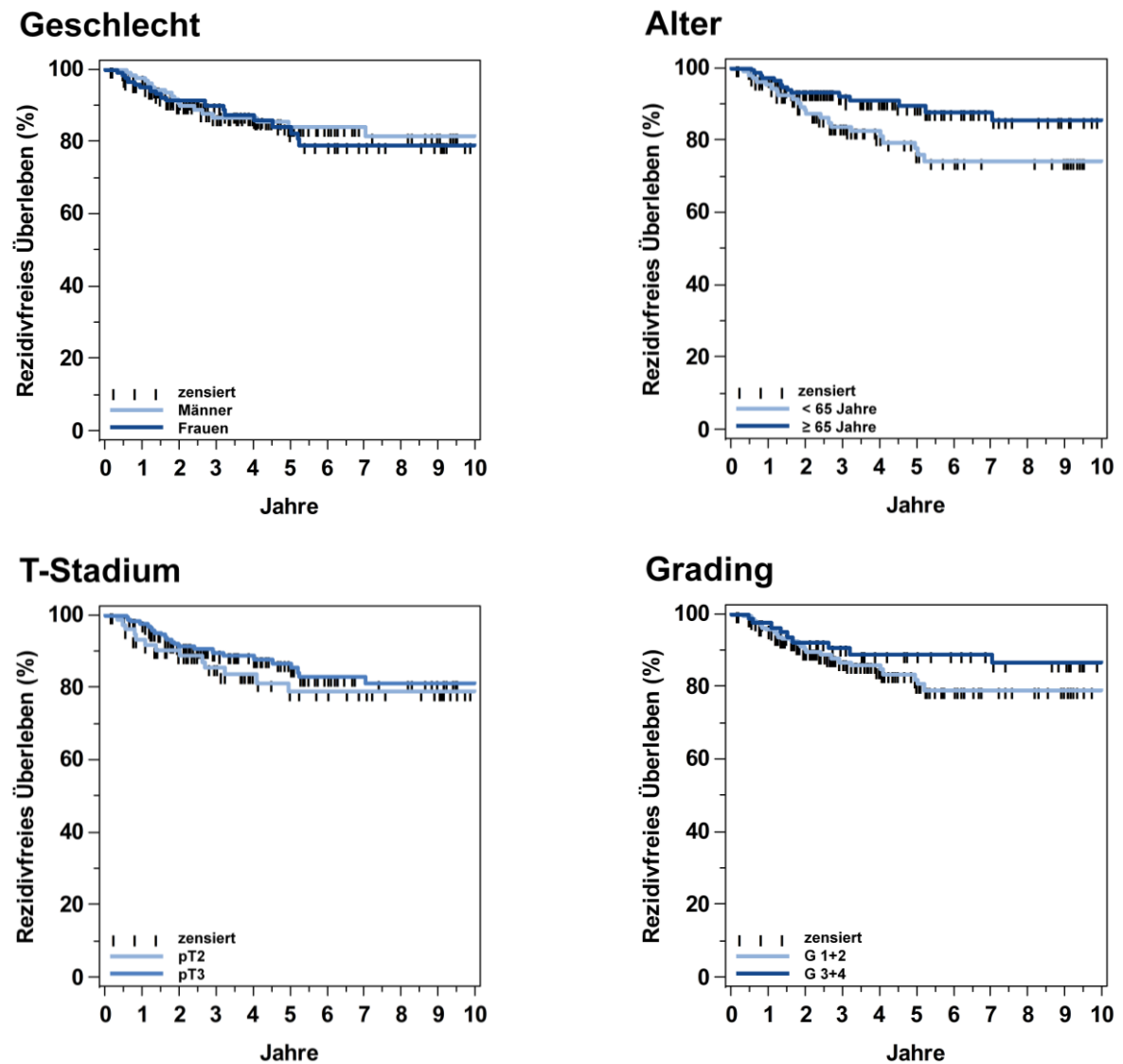
Abbildung 34 Kaplan-Meier-Kurve der Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen T2/3, N0 hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens

Parameter		n	Ereignisse	Zensiert n (%)	3-Jahres-Rezidivfreiheit	95%-KI	5-Jahres-Rezidivfreiheit	95%-KI	p-Wert
Geschlecht	Männer	132	19	113 (85,6)	86,8	79,0-91,9	84,0	75,2-89,9	0,7488
	Frauen	121	18	103 (85,1)	90,1	82,8-94,4	84,2	74,6-90,4	
Alter	< 65 J.	109	23	86 (78,9)	83,8	74,9-89,8	77,7	67,2-85,2	0,0362
	≥ 65 J.	144	14	130 (90,3)	92,1	85,7-95,7	89,5	81,1-94,0	
T-Stadium	T 2	77	13	64 (83,1)	85,5	74,5-92,0	78,8	65,7-87,4	0,4397
	T 3	176	24	152 (86,4)	89,7	83,6-93,6	86,6	79,5-91,4	
Grading	G 1 + 2	167	26	141 (84,4)	86,8	80,0-91,5	82,1	73,8-88,0	0,2519
	G 3 + 4	82	9	73 (89,0)	90,7	81,3-95,5	89,0	79,0-94,4	

Tabelle 14 Kolonkarzinome Untergruppe T2/3, N0: rezidivfreies Überleben anhand von klinischen Faktoren

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen im Stadium T2/T3 und N0 eine relativ günstige Prognose aufweist. Im Bezug auf klinische Faktoren hatte das Alter als einzige Variable einen signifikanten ( $p=0,0362$ ) Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit. Patienten, die bei Diagnosestellung jünger als 65 Jahre alt waren, hatten eine kürzere rezidivfreie Überlebenszeit als Patienten ab 65 Jahren.

Abbildung 35 Kolonkarzinome Untergruppe T2/3, N0: KM-Kurven hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens anhand von klinischen Faktoren



### 3.2.1.3 Rektumkarzinome: Univariate Analyse anhand von klinischen Kenngrößen

Hinsichtlich des **tumorspezifischen Überlebens** zeigte sich in der Gruppe der Rektumkarzinome eine 3-Jahresüberlebensrate von 88,6 %, die 5-Jahresüberlebensrate betrug 78,9 %. Eine Stabilisierung der Rezidivrate tritt erst relativ spät ein, so dass erst nach etwa acht Jahren ein scheinbares Plateau erreicht wird.

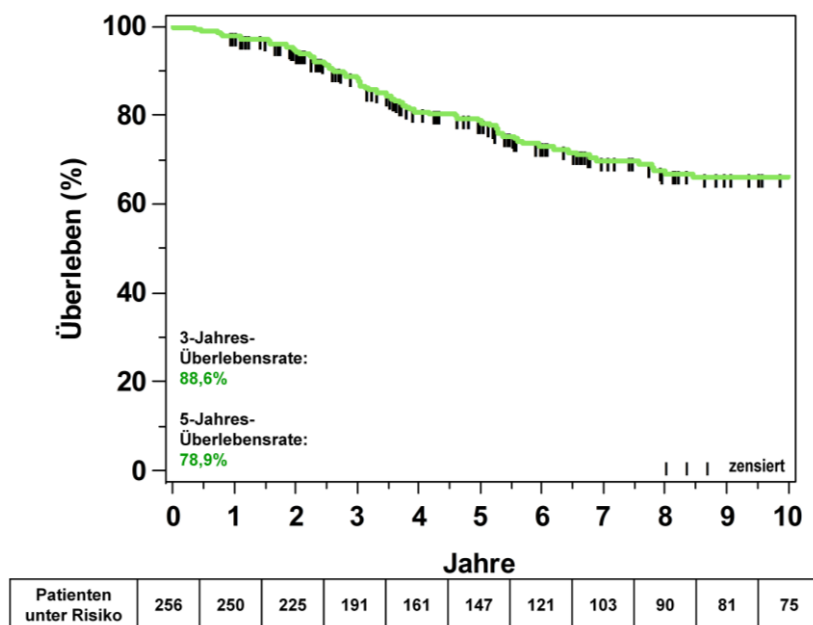


Abbildung 36 Rektumkarzinome: tumorspezifisches Überleben

Abgesehen von Geschlecht und Alter hatten alle übrigen klinischen Faktoren einen Einfluss auf die tumorspezifische Überlebenszeit in der Gruppe der Rektumkarzinome.

Der Einfluss des T-Stadiums war höchst signifikant ( $p < 0,0001$ ). Patienten mit einem T1-Tumor hatten eine ausgezeichnete Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 100%. Auch in der Gruppe der T2-Rektumkarzinome war die 3- bzw. 5-Jahresüberlebensrate mit 94,5% bzw. 91,4% relativ hoch. Im Stadium T3 verschlechterte sich die tumorspezifische Überlebenszeit stark, sie lag nach fünf Jahren bei 68,7%. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven zwischen T1- und T2-Tumoren unterschieden sich signifikant, zwischen den T2- und T3-Karzinomen sogar höchst signifikant ( $p = 0,0001$ ).

Auch der Lymphknotenbefall war ein höchst signifikanter Prädiktor in der univariaten Analyse des tumorspezifischen Überlebens ( $p < 0,0001$ ). Die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten ohne Lymphknotenbefall lag bei 88,0%. Im Stadium N1 betrug sie noch 73,0% und im Stadium N2 lediglich 36,6%. Die dazugehörigen Überlebenskurven unterschieden sich signifikant voneinander.

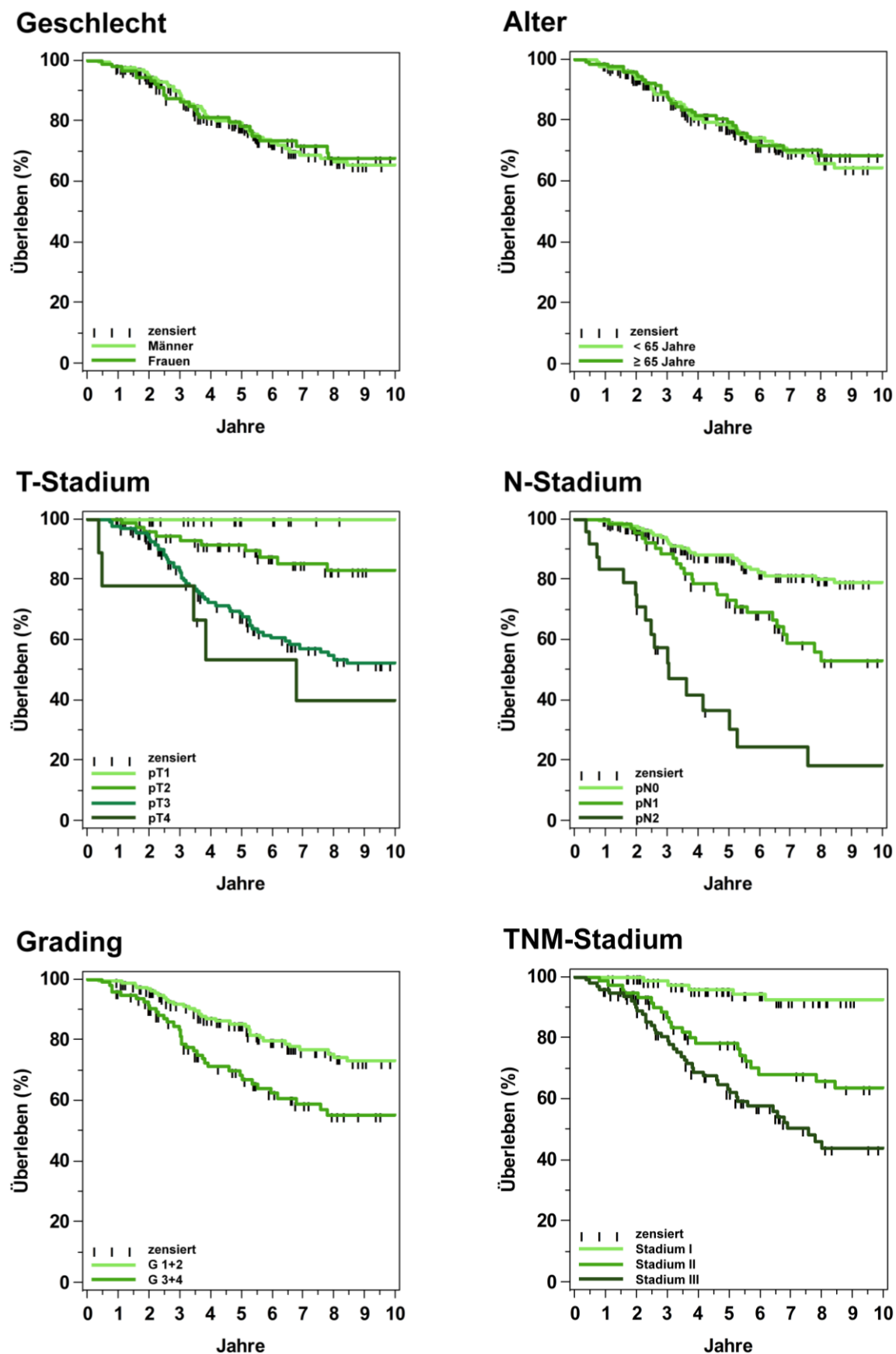
Parameter		n	Ereignisse	Zensiert n (%)	3-Jahres-Überlebensrate	95%-KI	5-Jahres-Überlebensrate	95%-KI	p-Wert
Geschlecht	Männer	164	45	119 (72,6%)	89,2 %	83,0 – 93,3	79,2 %	71,4 – 85,1	0,9706
	Frauen	92	26	66 (71,7%)	87,4 %	78,3 – 92,8	78,2 %	67,6 – 85,7	
Alter	< 65 J.	130	37	93 (71,5%)	87,8 %	80,5 – 92,5	78,5 %	69,8 – 85,0	0,8276
	≥ 65 J.	126	34	92 (73,0%)	89,4 %	82,1 – 93,9	79,3 %	70,1 – 85,9	
T-Stadium	T 1	34	0	34 (100%)	100 %	-	100 %	-	<0,0001
	T 2	78	11	67 (85,9%)	94,5 %	85,9 – 97,9	91,4 %	81,8 – 96,1	
	T 3	135	54	81 (60,0%)	83,1 %	75,2 – 88,7	68,7 %	59,4 – 76,3	
	T 4	9	6	3 (33,3%)	77,8 %	36,5 – 93,9	53,3 %	17,7 – 79,6	
	T 1 vs. T 2 T 2 vs. T 3 T 3 vs. T 4								0,0372 0,0001 0,2032
N-Stadium	N 0	163	30	133 (81,6%)	93,3 %	87,8 – 96,3	88,0 %	81,3 – 92,4	<0,0001
	N 1	69	24	45 (65,2%)	88,7 %	77,7 – 94,4	73,0 %	59,7 – 82,6	
	N 2	24	17	7 (29,2%)	57,6 %	35,4 – 74,5	36,6 %	17,1 – 56,5	
	N 0 vs. N 1 N 1 vs. N 2								0,0045 <0,0001
Grading	G 1 + 2	159	34	125 (78,6%)	91,7 %	85,8 – 95,2	85,4 %	78,2 – 90,3	0,0021
	G 3 + 4	97	37	60 (61,9%)	83,5 %	74,0 – 89,7	68,4 %	57,3 – 77,2	
TNM-Stadium	Stadium I	88	6	82 (93,2%)	98,7 %	91,4 – 99,8	96,0 %	88,1 – 98,7	<0,0001
	Stadium II	75	24	51 (68,0%)	86,7 %	76,0 – 92,9	78,2 %	65,9 – 86,6	
	Stadium III	93	41	52 (55,9%)	80,3 %	70,2 – 87,3	63,5 %	51,9 – 72,9	
	St. I vs. St. II St. II vs. St. III								<0,0001 0,0725

Tabelle 15 Rektumkarzinome: tumorspezifisches Überleben anhand von klinischen Faktoren

Das Grading hatte einen hoch signifikanten Einfluss auf das tumorspezifische Überleben ( $p=0,0021$ ). Patienten mit gut und mäßig differenzierten Rektumkarzinomen hatten eine relativ günstige Prognose mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 85,4%. Bei schlecht differenzierten und undifferenzierten Tumoren lag die 5-Jahresüberlebensrate mit 68,4% deutlich niedriger.

Hinsichtlich des TNM-Stadiums ließ sich ein höchst signifikanter Zusammenhang mit der tumorspezifischen Überlebenszeit verzeichnen ( $p<0,0001$ ). Patienten, bei denen ein Stadium I diagnostiziert wurde, hatten eine relativ günstige Prognose: nach fünf Jahren waren nur 4% der Patienten tumorbedingt verstorben. Im Stadium II lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 78,2%. Im Stadium III betrug sie lediglich noch 63,5%. Bei den Überlebenskurven unterschieden sich das Stadium I und II höchst signifikant voneinander ( $p<0,0001$ ).

Abbildung 37 Rektumkarzinome: KM-Kurven hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens anhand von klinischen Faktoren



Hinsichtlich der **rezidivfreien Überlebenszeit** waren in der Gruppe der Rektumkarzinome drei Jahre nach Diagnosestellung 72,8% der Patienten rezidivfrei geblieben, nach fünf Jahren noch 67,5% der Patienten.

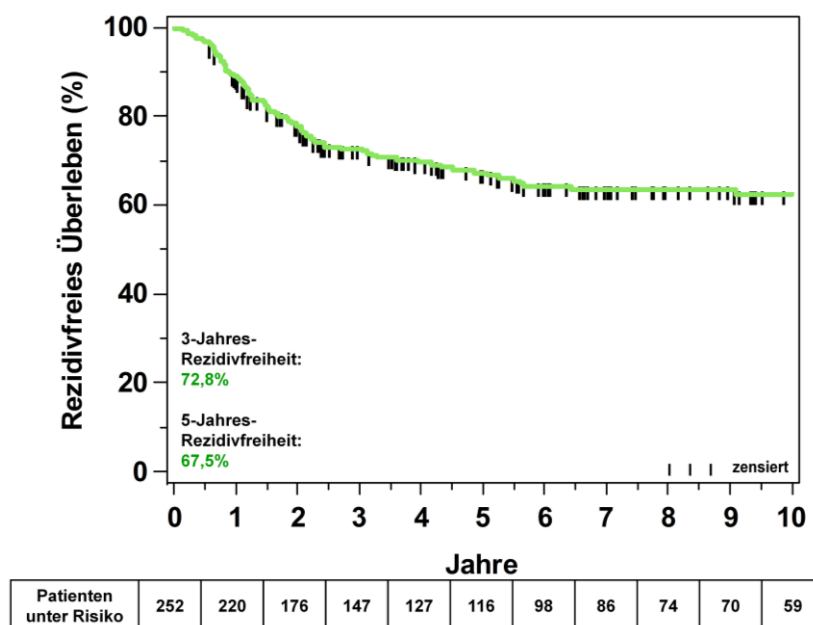


Abbildung 38 Rektumkarzinome: rezidivfreies Überleben

Bis auf das Alter und Geschlecht hatten alle übrigen klinischen Faktoren einen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben in der Gruppe der Rektumkarzinome.

Mit zunehmender Tumordinfiltrationstiefe verkürzte sich die rezidivfreie Überlebenszeit höchst signifikant ( $p < 0,0001$ ). Patienten mit einem T1-Tumor hatten die günstigste Prognose. Nach fünf Jahren waren 97,1% der Patienten rezidivfrei geblieben. In der Gruppe der T2-Rektumkarzinome lag die Rate an Patienten ohne Rezidiv bei 81,6%. Bei den T3- bzw. T4-Tumoren war die Prognose wesentlich ungünstiger. Die Rate an rezidivfreien Patienten lag hier bei 54,4% bzw. 33,3%. Die größten Unterschiede konnten zwischen den Überlebenskurven der T1- und T2-Tumoren bzw. der T2- und T3-Rektumkarzinome beobachtet werden ( $p = 0,0297$  bzw.  $p = 0,0002$ ).

Der Lymphknotenbefall war ein höchst signifikanter Prädiktor der rezidivfreien Überlebenszeit. Die Rezidivrate lag bei Patienten ohne Lymphknotenbefall am niedrigsten. Nach fünf Jahren waren 77,5% der Patienten rezidivfrei geblieben. Die schlechteste Prognose war bei Patienten im Stadium N2 zu verzeichnen. Nur 24,3% der Patienten waren nach fünf Jahren rezidivfrei. Die Überlebenskurven der Stadien N0, N1 und N2 unterschieden sich jeweils signifikant voneinander.



Parameter		n	Ereignisse	Zensiert n (%)	3-Jahres-Rezidivfreiheit	95%-KI	5-Jahres-Rezidivfreiheit	95%-KI	p-Wert
Geschlecht	Männer	162	52	110 (67,9%)	72,9 %	64,9 – 79,3	66,9 %	58,5 – 74,1	0,9616
	Frauen	90	30	60 (66,7%)	72,6 %	62,0 – 80,8	68,3 %	57,1 – 77,1	
Alter	< 65 J.	130	47	83 (63,8%)	70,6 %	61,7 – 77,8	64,7 %	55,4 – 72,6	0,3719
	≥ 65 J.	122	35	87 (71,3%)	75,3 %	66,2 – 82,3	70,6 %	60,8 – 78,3	
T-Stadium	T 1	34	1	33 (97,1%)	97,1 %	80,9 – 99,6	97,1 %	80,9 – 99,6	<0,0001
	T 2	77	15	62 (80,5%)	84,9 %	74,3 – 91,3	81,6 %	70,3 – 88,9	
	T 3	132	60	72 (54,5%)	62,5 %	53,3 – 70,4	54,4 %	44,8 – 62,9	
	T 4	9	6	3 (33,3%)	33,3 %	7,8 – 62,3	33,3 %	7,8 – 62,3	
	T 1 vs. T 2 T 2 vs. T 3 T 3 vs. T 4								0,0297 0,0002 0,1262
N-Stadium	N 0	161	35	126 (78,3%)	81,0 %	73,8 – 86,4	77,5 %	69,7 – 83,5	<0,0001
	N 1	67	28	39 (58,2%)	71,0 %	57,9 – 80,6	60,1 %	46,4 – 71,3	
	N 2	24	19	5 (20,8%)	24,3 %	9,5 – 42,7	24,3 %	9,5 – 42,7	
	N 0 vs. N 1 N 1 vs. N 2								0,0045 <0,0001
Grading	G 1 + 2	155	39	116 (74,8%)	78,7 %	71,0 – 84,5	75,2 %	67,2 – 81,6	0,0008
	G 3 + 4	97	43	54 (55,7%)	63,3 %	52,6 – 72,3	55,0 %	43,8 – 64,9	
TNM-Stadium	Stadium I	87	9	78 (89,7%)	92,9%	84,8 – 96,7	90,0%	80,9 – 94,9	<0,0001
	Stadium II	74	26	48 (64,9%)	66,5%	53,8 – 76,4	62,2%	49,0 – 72,9	
	Stadium III	91	47	44 (48,4%)	58,4%	47,3 – 68,0	50,2%	38,9 – 60,4	
	St. I vs. St. II St. II vs. St. III								<0,0001 0,0785

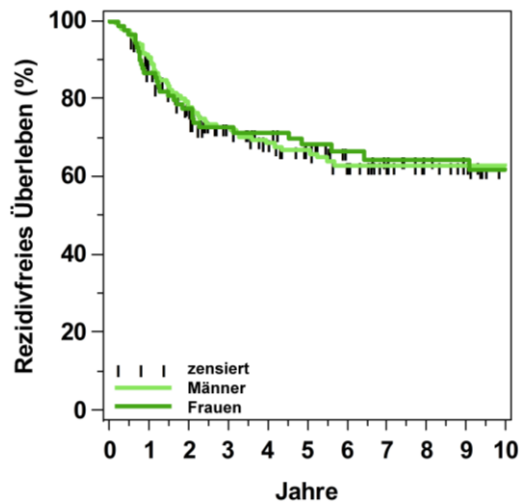
Tabelle 16 Rektumkarzinome: rezidivfreies Überleben anhand von klinischen Faktoren

In der univariaten Auswertung hatte das Grading einen höchst signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit ( $p=0,0008$ ). Von den Patienten mit gut und mäßig differenzierten Rektumkarzinomen waren nach fünf Jahren 75,2% rezidivfrei geblieben. Von den Patienten mit schlecht differenzierten und undifferenzierten Tumoren hatte nach fünf Jahren fast die Hälfte ein Rezidiv erlitten.

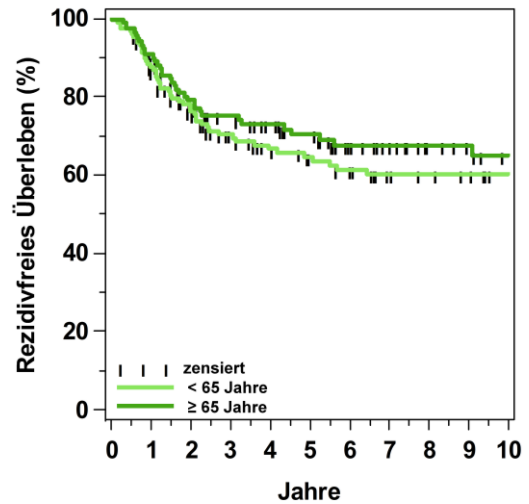
Das Tumorstadium beeinflusste das rezidivfreie Überleben höchst signifikant ( $p<0,0001$ ). Patienten mit einem Rektumkarzinom im Stadium I hatten gute Chancen lange Zeit rezidivfrei zu bleiben. Nach fünf Jahren war nur bei 10,0% der Patienten ein Rezidiv aufgetreten. In den Stadien II bzw. III war die Prognose diesbezüglich wesentlich schlechter. Nur 62,2% bzw. 50,2% der Patienten waren nach fünf Jahren noch rezidivfrei. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven veranschaulichen den großen Unterschied hinsichtlich der Prognose zwischen dem Stadium I und den Stadien II bzw. III.

Abbildung 39 Rektumkarzinome: KM-Kurven hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens anhand von klinischen Faktoren

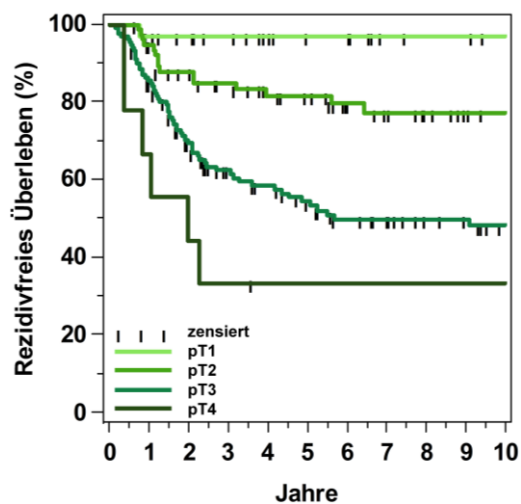
### Geschlecht



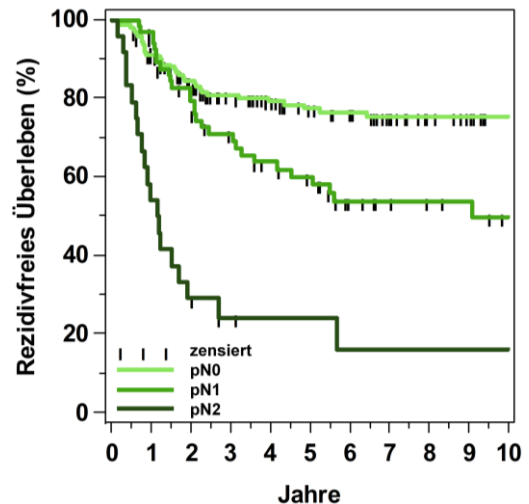
### Alter



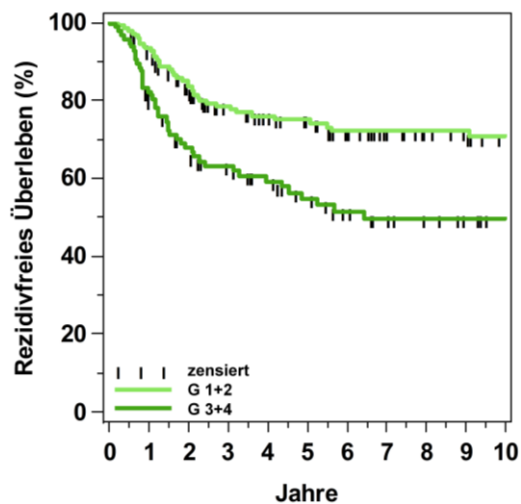
### T-Stadium



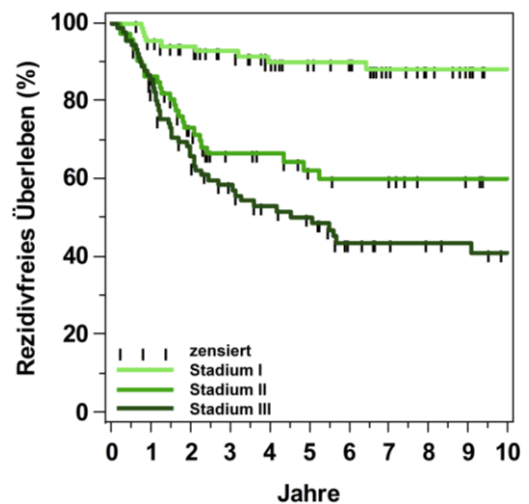
### N-Stadium



### Grading



### TNM-Stadium



### 3.2.2 Univariate Auswertung der Laborparameter

Nachfolgende Tabellen zeigen die univariate Auswertung der 22 Laborparameter. Die gemessenen Wertlagen wurden anhand des Median als Cut off analysiert. Für jeden Parameter wurde eine Überlebensanalyse (tumorspezifisches und rezidivfreies Überleben) anhand der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Diejenigen Parameter, die das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  erreichten, wurden grafisch in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Wertlagen wurden hierfür zur besseren Veranschaulichung in Tertile eingeteilt.

#### 3.2.2.1 Univariate Betrachtung der Laborparameter beim Kolonkarzinom: Tumorspezifisches Überleben

Tabelle 17 Kolonkarzinome: Univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens

Parameter (Einheit)	Median <Median ≥Median	Anzahl	Ereignisse	3-Jahres-Überlebensrate (%)	95%-KI (%)	5-Jahres-Überlebensrate (%)	95%-KI (%)	p-Wert
Albumin (g/dl)	4,65	228 233	43 29	88,9 94,0	83,6-92,6 89,6-96,5	80,7 88,0	73,7-86,1 82,0-92,0	0,0283
aP (U/l)	82	227 234	33 39	92,8 90,3	88,1-95,7 85,3-93,7	87,0 82,0	80,8-91,4 75,3-87,0	0,3530
βHCG (mIU/ml)	0,176	234 234	36 39	93,2 90,1	88,7-95,9 85,0-93,5	86,1 83,4	80,0-90,4 76,7-88,3	0,2655
Bilirubin (mg/dl)	0,44	232 229	40 32	89,9 93,3	84,9-93,3 88,6-96,1	82,3 86,9	75,8-87,1 80,3-91,4	0,7956
CA125 (U/ml)	14,05	236 236	36 39	92,8 90,6	88,4-95,6 85,5-93,9	87,1 82,4	81,3-91,2 75,5-87,5	0,3114
CA19-9 (U/ml)	9,9	235 237	30 45	94,2 89,2	90,0-96,7 84,0-92,8	90,3 79,0	84,9-93,8 71,8-84,6	0,0070
CA72-4 (U/ml)	1,55	236 236	40 35	93,4 89,9	89,1-96,1 84,7-93,4	87,9 81,5	82,2-91,8 74,4-86,8	0,7561
CEA (ng/ml)	2,65	236 236	28 47	96,2 87,1	92,5-98,1 81,5-91,0	92,1 77,3	86,9-95,3 70,2-83,0	0,0024
CRP (mg/dl)	0,4	228 233	35 37	92,5 90,6	87,8-95,4 85,5-93,9	84,0 85,0	77,3-88,8 78,8-89,6	0,7521
CYFRA21-1 (ng/ml)	2,72	236 236	33 42	95,3 88,0	91,4-97,4 82,6-91,9	88,3 81,3	82,5-92,3 74,5-86,5	0,0780
Ferritin (µg/l)	86,37	236 236	41 34	89,6 93,9	84,4-93,1 89,6-96,4	80,8 89,0	74,0-86,0 83,2-92,8	0,2191
γGT (U/l)	29	224 237	30 42	92,4 90,7	87,7-95,4 85,8-94,0	88,3 80,9	82,5-92,3 73,9-86,1	0,2124

<b>GOT (U/l)</b>	23,6	231 230	38 34	89,1 94,1	83,9-92,7 89,8-96,6	84,0 84,9	77,7-88,6 78,0-89,7	0,9943
<b>GPT (U/l)</b>	14	231 230	37 35	89,5 93,6	84,2-93,0 89,2-96,2	85,6 83,0	79,6-90,0 75,9-88,2	0,9056
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	13,4	221 224	45 28	86,9 95,8	81,2-91,0 91,8-97,9	78,4 90,2	71,0-84,1 84,4-93,9	0,0044
<b>Haptoglobin (g/l)</b>	1,85	227 224	37 34	94,4 88,8	90,0-96,8 83,5-92,5	85,3 84,6	78,8-90,0 78,3-89,2	0,8209
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	3,33	236 236	36 39	94,8 88,5	90,8-97,1 83,1-92,2	86,8 83,1	80,8-91,0 76,4-88,0	0,1099
<b>IL-8 (pg/ml)</b>	752,3	236 236	37 38	93,8 89,6	89,5-96,4 84,4-93,1	86,2 83,6	80,2-90,5 77,1-88,5	0,2515
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,02	227 234	42 30	91,1 92,0	86,2-94,3 87,2-95,0	82,3 86,8	75,6-87,3 80,6-91,1	0,1339
<b>LDH (U/l)</b>	172	231 230	37 35	91,8 91,2	87,1-94,8 86,1-94,4	85,9 82,8	79,9-90,3 75,8-87,9	0,5373
<b>SAA (mg/l)</b>	6,14	224 224	36 35	92,2 90,9	87,3-95,2 86,0-94,2	84,3 85,3	77,7-89,1 78,9-89,8	0,8427
<b>VitaminD (ng/ml)</b>	21,8	233 239	39 36	91,3 92,1	86,3-94,5 87,6-95,0	83,7 85,9	76,8-88,7 80,0-90,2	0,1743

Die in der univariaten Analyse der Laborparameter signifikanten prognostischen Faktoren hinsichtlich des **tumorspezifischen Überlebens** waren **Albumin**, **CA19-9**, **CEA**, und **Hämoglobin**.

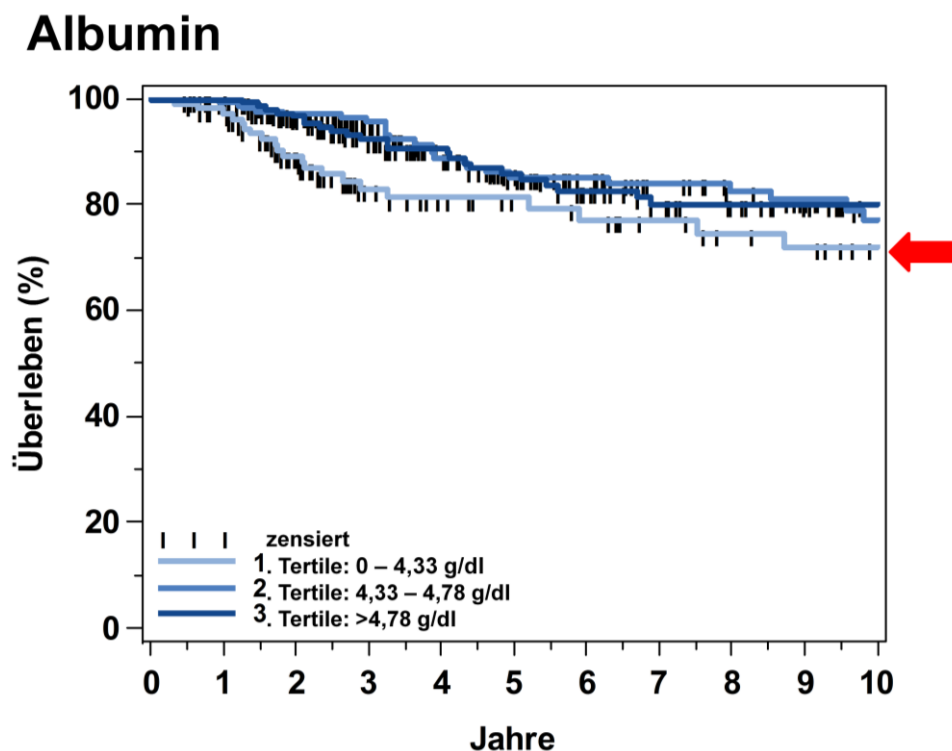


Abbildung 40 Kolonkarzinome, tumorspezifisches Überleben: Albumin nach Tertilen

Höhere Wertlagen von Albumin waren mit einer längeren tumorspezifischen Überlebenszeit vergesellschaftet. Bei Wertlagen von Albumin oberhalb des Medians von 4,65 g/dl lag die 5-Jahresüberlebensrate mit 88,0% deutlich höher als bei Wertlagen unterhalb des Medians. Hier betrug sie 80,7%. Abbildung 40 zeigt den Sachverhalt grafisch anhand von Tertilen. Hierbei zeigt sich, dass die Gruppe von Patienten, deren Werte innerhalb der ersten Tertile liegen, die schlechteste Prognose aufweist.

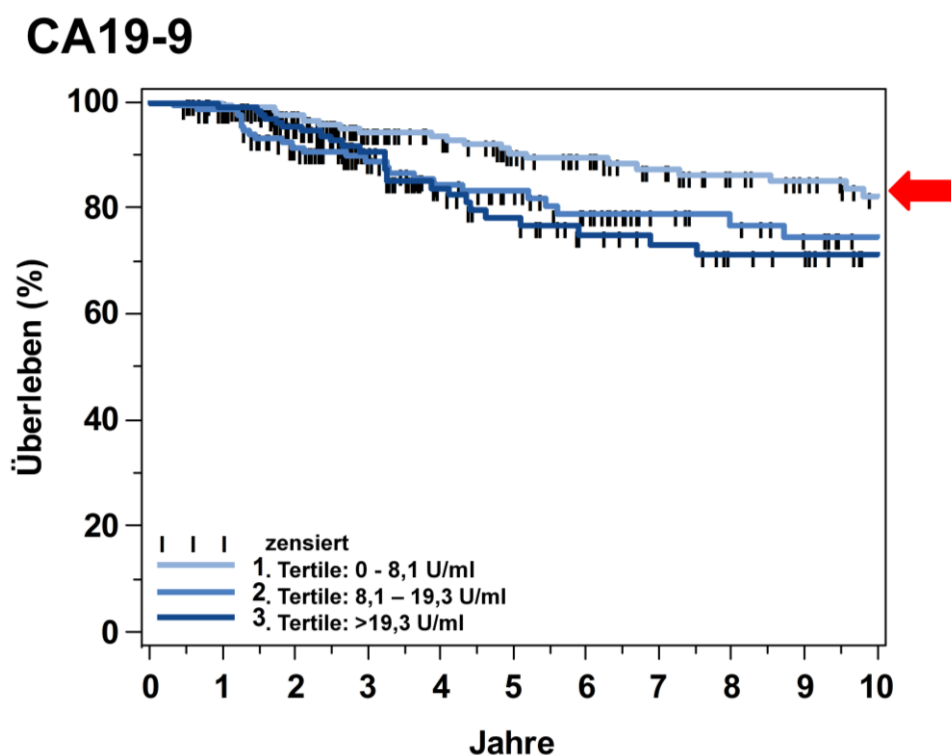


Abbildung 41 Kolonkarzinome, tumorspezifisches Überleben: CA19-9 nach Tertilen

Patienten mit Wertlagen von CA19-9 oberhalb des Medians bei Primärdiagnose hatten eine schlechtere Prognose hinsichtlich der tumorspezifischen Überlebenszeit als Patienten mit Werten darunter. Die 3-Jahresüberlebensrate betrug 94,2% für Patienten mit Werten unterhalb des Medians, 89,2% für Patienten mit Werten darüber. An der 5-Jahresüberlebensrate lässt sich ein noch größerer Unterschied ablesen: 90,3% betrug sie bei Werten unterhalb des Medians, 79,0% bei Werten darüber. Abbildung 41 veranschaulicht diesen Sachverhalt grafisch. Hierbei zeigt sich, dass die niedrigen Wertlagen von CA19-9 eine günstigere Prognose bezüglich des tumorspezifischen Überlebens anzeigen.

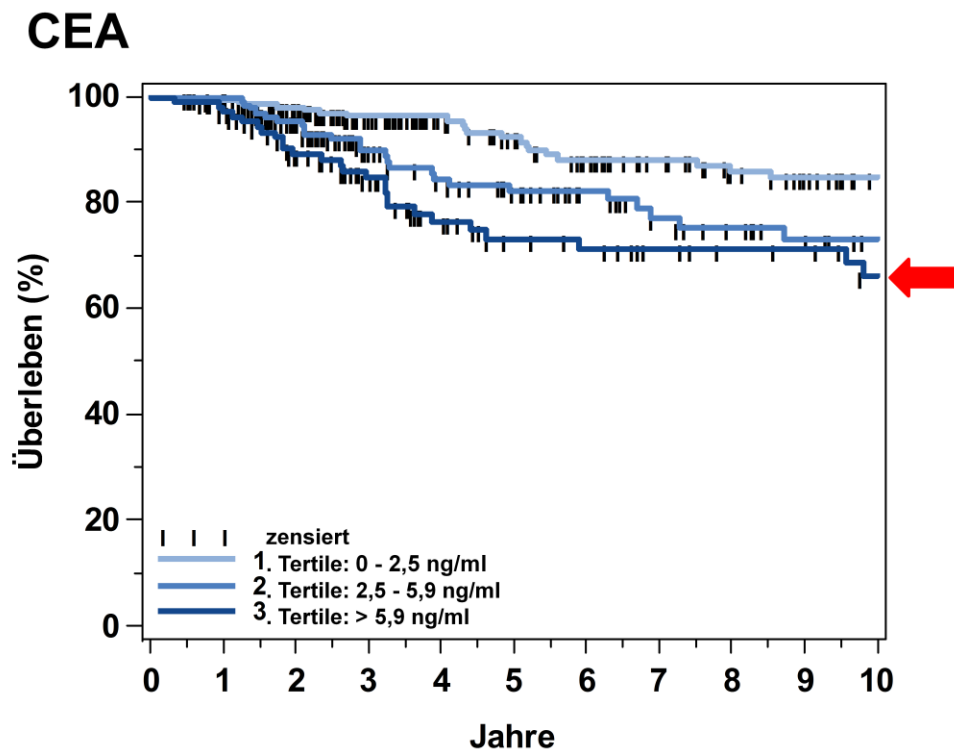


Abbildung 42 Kolonkarzinome, tumorspezifisches Überleben: CEA nach Tertilen

In der Kaplan-Meier-Darstellung (Abbildung 42) zeigt sich, dass die hohen Wertlagen von CEA mit einem kürzeren tumorspezifischen Überleben vergesellschaftet waren. Die 3- und 5-Jahresüberlebensraten betrugen oberhalb des Medians von 2,65 ng/ml 87,1% bzw. 77,3%. Im Vergleich dazu lagen sie bei Werten unterhalb des Medians mit 96,2% und 92,1% deutlich höher. Hierbei wird klar, dass Patienten mit Wertlagen unter etwa 2,5 ng/ml eine ausgezeichnete Prognose hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens haben, also einem Wert, der deutlich unterhalb des meist in der Literatur angegebenen Referenzwerts von 5 ng/ml für CEA liegt (Compton, Fielding et al. 2000).

## Hämoglobin

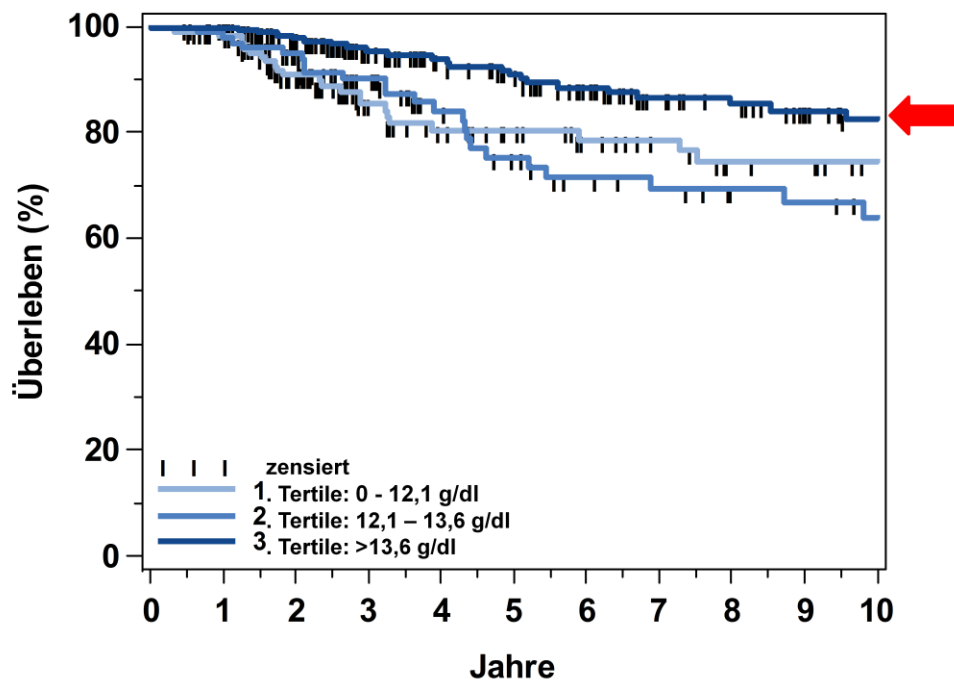


Abbildung 43 Kolonkarzinome, tumorspezifisches Überleben: Hämoglobin nach Tertilen

Patienten mit höheren Wertlagen von Hämoglobin bei Primärdiagnose hatten eine günstigere Prognose als Patienten, deren Hämoglobinwerte niedriger lagen. Bei Werten oberhalb des Medians von 13,4 g/dl lag die 3- bzw. 5-Jahresüberlebensrate bei 95,8% bzw. 90,2%. Patienten mit niedrigeren Wertlagen hatten eine schlechtere Prognose. Abbildung 43 veranschaulicht dies anhand von Tertilen. Die Kurve der dritten Tertile, also mit den höchsten Wertlagen, hebt sich etwa zwei Jahre nach Primärdiagnose deutlich von den beiden anderen sich kreuzenden Kurven ab.

### 3.2.2.2 Univariate Betrachtung der Laborparameter beim Kolonkarzinom: Rezidivfreies Überleben

Tabelle 18 Kolonkarzinome: Univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens

Parameter (Einheit)	Median <Median ≥Median	Anzahl	Ereignisse	3-Jahres-Rezidiv-freiheit (%)	95%-KI (%)	5-Jahres-Rezidiv-freiheit (%)	95%-KI (%)	p-Wert
Albumin (g/dl)	4,65	214 222	46 39	80,7 84,8	74,3-85,7 78,8-89,2	76,3 79,7	68,9-82,2 72,8-85,0	0,1656
aP (U/l)	82	217 219	39 46	84,4 81,3	78,3-88,9 75,0-86,2	79,5 76,5	72,4-84,9 69,3-82,3	0,4384
βHCG (mIU/ml)	0,176	226 219	46 42	81,2 84,2	74,9-86,1 78,2-88,7	77,6 77,3	70,7-83,0 69,8-83,1	0,9102
Bilirubin (mg/dl)	0,44	217 219	43 42	82,5 83,2	76,3-87,2 77,0-87,9	78,9 76,9	72,0-84,2 69,3-82,9	0,7767
CA125 (U/ml)	14,05	224 223	39 49	87,4 77,7	81,9-91,4 71,0-83,0	80,4 75,0	73,5-85,6 67,7-80,8	0,0706
CA19-9 (U/ml)	9,9	224 223	42 46	85,1 80,2	79,2-89,4 73,8-85,2	79,6 75,6	72,8-84,9 68,2-81,6	0,2674
CA72-4 (U/ml)	1,55	222 225	49 39	82,2 83,3	76,1-87,0 77,2-87,9	75,6 80,0	68,4-81,4 73,1-85,2	0,5075
CEA (ng/ml)	2,65	224 223	32 56	90,3 74,8	85,1-93,7 67,9-80,4	85,9 69,0	79,6-90,3 61,2-75,5	0,0005
CRP (mg/dl)	0,4	215 221	43 42	82,1 83,5	75,8-86,9 77,4-88,1	76,7 79,3	69,4-82,4 72,2-84,7	0,8490
CYFRA21-1 (ng/ml)	2,72	221 226	42 46	83,4 82,0	77,2-88,0 75,9-86,8	79,2 75,8	72,4-84,5 68,2-81,7	0,5190
Ferritin (µg/l)	86,4	222 225	43 45	81,3 84,0	75,0-86,2 78,0-88,4	78,3 76,8	71,4-83,7 69,5-82,6	0,9742
γGT (U/l)	29	214 222	33 52	87,6 78,4	81,9-91,5 71,7-83,6	82,7 73,5	75,9-87,8 66,1-79,5	0,0515
GOT (U/l)	23,6	217 219	42 43	84,3 81,3	78,3-88,7 74,8-86,3	79,1 76,7	72,2-84,5 69,3-82,6	0,9303
GPT (U/l)	14	220 216	39 46	85,7 80,0	80,0-89,8 73,3-85,1	81,0 74,9	74,3-86,1 67,4-81,0	0,4412
Hämoglobin (g/dl)	13,4	211 213	51 36	79,2 84,8	72,6-84,3 78,5-89,3	73,2 79,9	65,5-79,4 72,7-85,4	0,0269
Haptoglobin (g/l)	1,85	213 214	44 41	84,1 80,3	78,0-88,7 73,8-85,4	78,6 76,9	71,5-84,2 69,6-82,6	0,9990
IL-6 (pg/ml)	3,33	222 225	44 44	84,3 81,1	78,3-88,7 74,8-86,0	78,7 76,6	71,8-84,1 69,3-82,4	0,5001
IL-8 (pg/ml)	752	221 226	41 47	84,2 81,2	78,3-88,7 74,9-86,1	79,9 75,2	73,2-85,1 67,7-81,2	0,2695
Kreatinin (mg/dl)	1,02	212 224	48 37	80,8 84,7	74,5-85,8 78,6-89,1	75,5 80,4	68,2-81,3 73,4-85,8	0,1287
LDH (U/l)	172	211 225	35 50	85,3 80,4	79,3-89,6 73,9-85,4	82,2 73,8	75,6-87,2 66,2-79,9	0,0736
SAA (mg/l)	6,1	212 212	43 42	83,1 81,2	76,8-87,7 74,6-86,2	76,3 78,8	68,7-82,3 71,9-84,2	0,8235
VitaminD (ng/ml)	21,8	214 233	38 50	83,5 81,8	76,9-88,3 75,9-86,4	76,7 77,8	68,7-82,9 71,3-71,3	0,6369



Die in der univariaten Analyse signifikanten prognostischen Faktoren hinsichtlich des **rezidivfreien Überlebens** waren **CEA** und **Hämoglobin**.

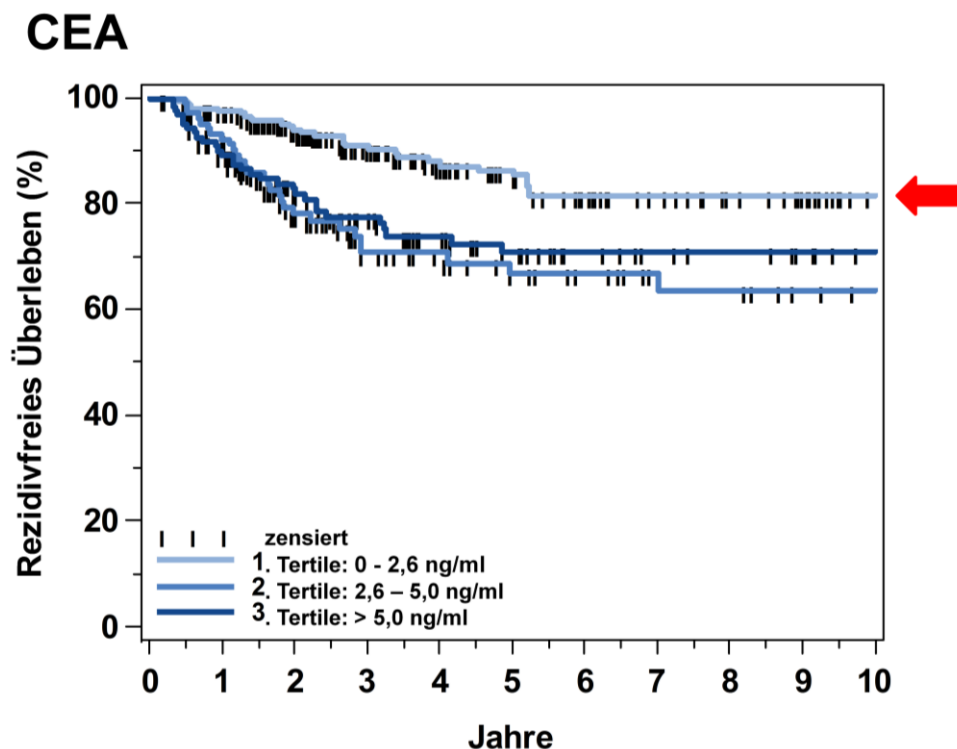


Abbildung 44 Kolonkarzinome, rezidivfreies Überleben: CEA nach Tertilen

Analog zur tumorspezifischen Überlebenszeit lässt sich auch hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit ein ungünstiger Einfluss hoher Wertlagen von CEA in der Gruppe der Kolonkarzinome verzeichnen. Die niedrigste Rezidivrate hatten Patienten, deren CEA-Wert bei Diagnose weniger als 2,65 ng/ml betrug. Lediglich 14,1% der Patienten erlitten innerhalb der ersten fünf Jahre ein Rezidiv. Von den Patienten mit Wertlagen oberhalb des Medians bei Primärdiagnose erlitten 31,0%, also mehr als doppelt so viele innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv. Die grafische Darstellung zeigt Abbildung 44. Die Kurve der ersten Tertile mit den niedrigsten Wertlagen unterscheidet sich deutlich von den beiden Kurven der mittleren und oberen Tertile.

## Hämoglobin

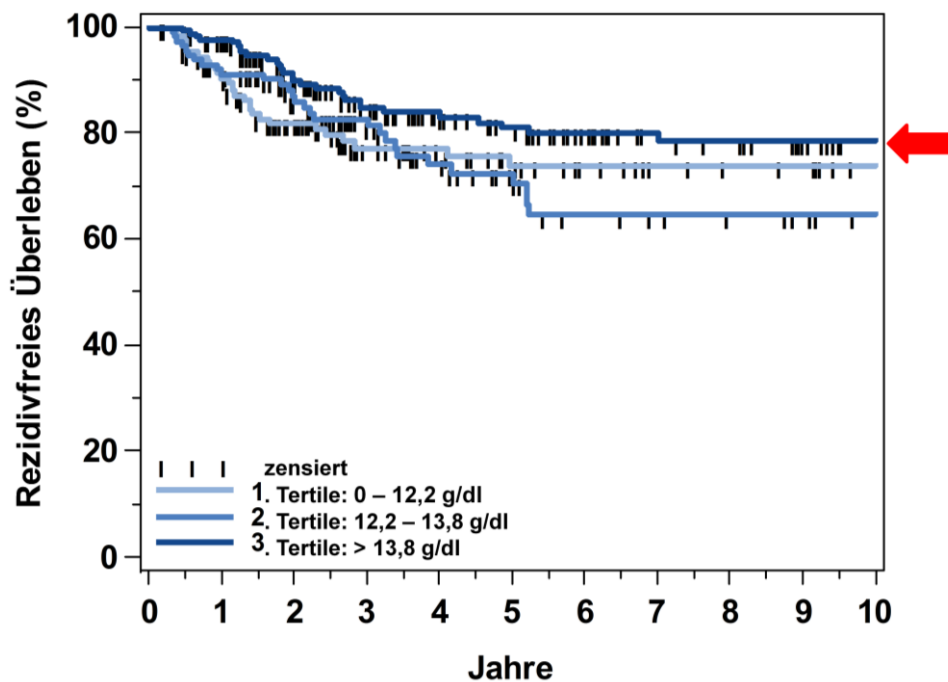


Abbildung 45 Kolonkarzinome, rezidivfreies Überleben: Hämoglobin nach Tertilen

Hohe Wertlagen von Hämoglobin waren mit einer längeren rezidivfreien Überlebenszeit assoziiert. Nach fünf Jahren waren knapp 80% der Patienten mit Wertlagen oberhalb des Medians von 13,4 g/dl rezidivfrei geblieben. Im Gegensatz dazu waren es bei Werten unterhalb davon nur 73,2% der Patienten. Abbildung 45 illustriert dies anhand von Tertilen. Bereits unmittelbar nach Primärdiagnose separiert sich die Kurve der ersten Tertile und zeigt über die folgenden Jahre die höchsten rezidivfreien Überlebensraten an.

### 3.2.2.3 Univariate Betrachtung der Laborparameter der Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen T2/3, N0 hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens

Bei der univariaten Analyse erreichte in der Untergruppe lediglich Hämoglobin das Signifikanzniveau. Patienten mit Wertlagen oberhalb von 13,4 g/dl hatten mit 92,9% eine deutlich bessere 5-Jahresüberlebensrate als Patienten mit Werten darunter, bei denen die 5-Jahresüberlebensrate 84,9% betrug. Tabelle 37 im Anhang zeigt die gesamte Tabelle der Kaplan-Meier-Analyse.

Tabelle 19 Kolonkarzinome T2/3, N0: univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens

Parameter (Einheit)	Median	Anzahl <Median ≥Median	Ereignisse	3-Jahres-Überlebensrate (%)	95%-KI (%)	5-Jahres-Überlebensrate (%)	95%-KI (%)	p-Wert
Hämoglobin (g/dl)	13,4	122 134	21 11	91,5 97,6	84,2-95,5 92,6-99,2	84,9 92,9	75,5-90,9 85,2-96,5	0,0086

### 3.2.2.4 Univariate Betrachtung der Laborparameter der Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen T2/3, N0 hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens

Die univariate Analyse anhand des Medians als Cut off erbrachte die Variablen **CA125**, **CRP**, **γGT** und **SAA** (s. Tab. 20) als signifikant hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens in der Untergruppe. Tabelle 38 im Anhang zeigt die gesamte Tabelle der Kaplan-Meier-Analyse.

Dabei hatten Patienten mit Werten von CA125 und γGT unterhalb des Medians bei Primärdiagnose eine signifikant günstigere Prognose hinsichtlich der Rezidivierung als Patienten mit Werten darüber.

Bei CRP und SAA verhielt es sich umgekehrt: hier hatten Patienten mit Wertlagen oberhalb des Medians, der jeweils annähernd dem in unserem Labor gängigen Grenzwert von 0,5 mg/dl für CRP bzw. 5 mg/l für SAA entsprach, eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs. Dieser Zusammenhang erscheint wenig plausibel und sollte aufgrund der relativ geringen Anzahl an Ereignissen in dieser Untergruppe von Patienten nur zurückhaltend interpretiert werden.

Tabelle 20 Kolonkarzinome T2/3, N0: univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens anhand des Medians als Cut off

Parameter (Einheit)	Median	Anzahl <Median ≥Median	Ereig- nisse	3- Jahres- Rezidiv- freiheit (%)	95%-KI (%)	5- Jahres- Rezidiv- freiheit (%)	95%-KI (%)	p-Wert
CA125 (U/ml)	14,05	128 125	14 23	93,9 82,4	87,6-97,1 73,6-88,5	88,8 79,3	80,3-93,7 69,5-86,2	0,0251
CRP (mg/dl)	0,4	116 130	24 12	80,9 94,6	71,8-87,3 88,3-97,5	76,5 91,6	66,3-83,9 83,5-95,8	0,0057
γGT (U/l)	29	120 126	11 25	93,6 83,1	86,9-96,9 74,7-88,9	90,6 78,9	82,2-95,1 69,3-85,8	0,0398
SAA (mg/l)	6,14	119 119	24 12	84,2 91,1	75,7-89,9 83,6-95,3	77,7 89,9	67,3-85,2 81,9-94,5	0,0117

### 3.2.2.5 Univariate Betrachtung der Laborparameter beim Rektumkarzinom: Tumorspezifisches Überleben

Tabelle 21 Rektumkarzinome: Univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens

Parameter (Einheit)	Median <Median ≥Median	Anzahl	Ereignisse	3-Jahres-Überlebensrate (%)	95%-KI (%)	5-Jahres-Überlebensrate (%)	95%-KI (%)	p-Wert
Albumin (g/dl)	4,72	125 124	39 31	89,0 87,6	81,7-93,4 80,0-92,5	77,0 79,8	67,8-83,9 70,9-86,2	0,2132
aP (U/l)	81	123 126	25 45	87,5 89,0	79,8-92,4 81,8-93,5	81,4 75,6	72,6-87,6 66,4-82,6	0,0291
βHCG (mIU/ml)	0,1	149 107	39 32	88,7 88,3	81,9-93,0 80,3-93,2	80,2 77,0	72,1-86,2 67,1-84,3	0,6056
Bilirubin (mg/dl)	0,46	125 124	35 35	90,8 85,6	83,9-94,8 77,5-91,0	82,3 73,9	73,9-88,2 64,2-81,4	0,3940
CA125 (U/ml)	12,7	127 129	32 39	90,3 86,8	83,2-94,5 79,4-91,7	83,2 74,7	74,6-89,1 65,7-81,8	0,2798
CA19-9 (U/ml)	10,6	128 128	33 38	88,3 88,9	81,0-92,9 81,5-93,4	81,6 76,0	73,1-87,6 66,7-83,0	0,2812
CA72-4 (U/ml)	1,5	127 129	28 43	91,5 85,7	84,8-95,3 77,9-90,9	86,5 71,3	78,6-91,7 61,8-78,8	0,0171
CEA (ng/ml)	2,45	128 128	27 44	92,2 84,9	85,6-95,9 77,0-90,2	87,3 70,6	79,5-92,3 61,1-78,2	0,0089
CRP (mg/dl)	0,32	125 124	31 39	90,4 86,3	83,2-94,5 78,6-91,4	81,3 75,4	72,5-87,6 66,2-82,5	0,3264
CYFRA21-1 (ng/ml)	2,46	128 128	35 36	89,6 87,5	82,4-94,0 80,1-92,3	82,0 75,8	73,4-88,0 66,6-82,8	0,5485
Ferritin (µg/l)	138	128 128	37 34	90,6 86,6	83,6-94,7 79,0-91,6	76,0 81,8	66,7-83,0 73,3-87,7	0,6888
γGT (U/l)	31	125 124	33 37	90,7 85,8	83,8-94,7 77,9-91,1	78,7 78,0	69,5-85,3 68,9-84,7	0,6721
GOT (U/l)	23,6	124 124	35 34	91,5 84,9	84,7-95,3 76,7-90,3	83,2 73,8	74,9-89,0 63,9-81,3	0,3603
GPT (U/l)	14,9	126 123	36 34	87,3 89,3	79,8-92,2 81,9-93,8	80,6 75,9	72,0-86,8 66,4-83,1	0,9815
Hämoglobin (g/dl)	14,2	125 120	30 36	90,5 86,2	83,5-94,6 78,1-91,5	83,4 75,2	74,8-89,2 65,6-82,4	0,3040
Haptoglobin (g/l)	1,71	121 121	29 39	90,3 86,6	83,1-94,5 78,8-91,7	85,5 72,0	77,4-90,9 62,1-79,7	0,1179
IL-6 (pg/ml)	2,8	128 128	32 39	92,3 84,9	85,7-95,9 77,1-90,2	83,6 74,2	75,2-89,4 64,9-81,3	0,1950
IL-8 (pg/ml)	688	128 128	32 39	89,3 87,7	82,3-93,7 80,1-92,5	83,8 73,3	75,7-89,4 63,6-80,8	0,1150
Kreatinin (mg/dl)	1,03	125 124	41 29	88,2 88,4	80,8-92,8 80,8-93,1	75,9 81,2	66,8-82,9 72,2-87,5	0,2650
LDH (U/l)	171	124 125	37 33	89,7 86,9	82,5-94,0 79,1-91,9	81,7 74,9	73,0-87,8 65,5-82,1	0,9052
SAA (mg/l)	5,28	120 120	23 44	93,8 83,0	87,4-97,0 74,6-88,8	86,7 71,6	78,5-91,9 61,8-79,3	0,0015
VitaminD (ng/ml)	23	127 128	34 37	90,6 86,5	83,7-94,7 78,9-91,5	81,5 76,3	72,7-87,7 67,3-83,1	0,8036

Die in der univariaten Analyse signifikanten prognostischen Faktoren hinsichtlich des **tumorspezifischen Überlebens** waren **aP**, **CA72-4**, **CEA** und **SAA**.

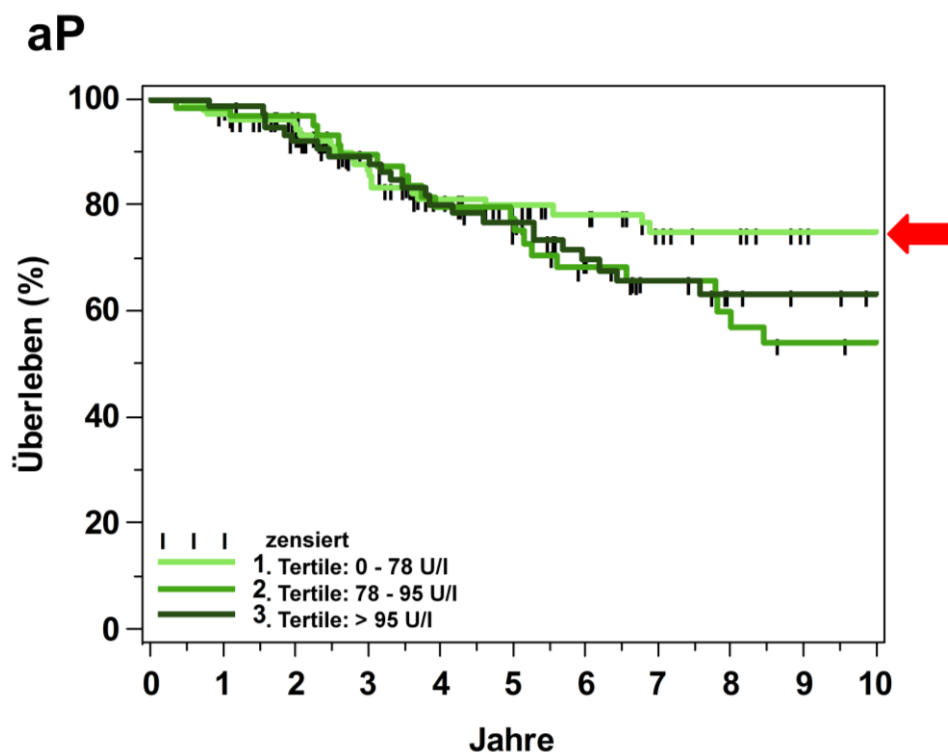


Abbildung 46 Rektumkarzinome, tumorspezifisches Überleben: alkalische Phosphatase nach Tertilen

Anhand von Tabelle 21 lässt sich ablesen, dass die hohen Wertlagen der aP bei Primär-diagnose mit einer schlechteren Prognose im Bezug auf das tumorspezifische Langzeitüberleben einhergehen. Die 3-Jahresüberlebensrate bei Werten unterhalb des Medians von 81 U/l unterscheidet sich mit 87,5% nicht wesentlich von der 3-Jahresüberlebensrate bei Werten oberhalb des Medians, die bei 89,0% liegt. Erst nach fünf Jahren zeigt sich ein deutlicher Unterschied hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens: die 5-Jahresüberlebensrate bei Werten oberhalb des Medians ist mit 75,6% wesentlich niedriger als bei Werten unterhalb des Medians mit 81,4%. Abbildung 46 illustriert dies anhand der Einteilung nach Tertilen.

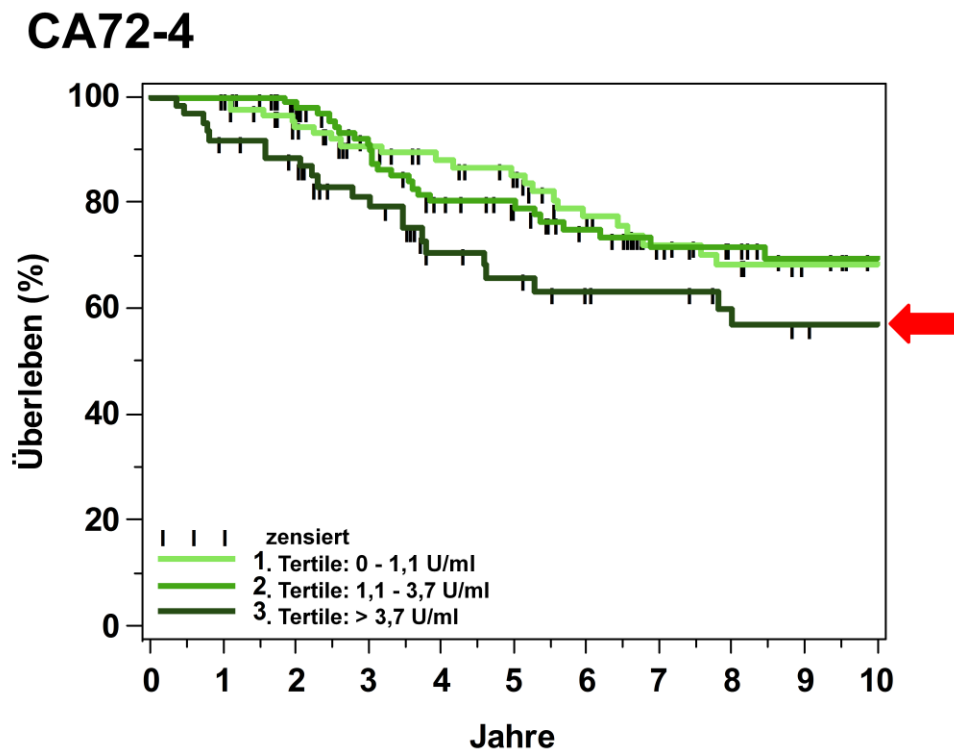


Abbildung 47 Rektumkarzinome, tumorspezifisches Überleben: CA72-4 nach Tertilen

In der Gruppe der Rektumkarzinome hatten die Wertlagen von CA72-4 einen signifikanten Einfluss auf die tumorspezifische Überlebenszeit. Insbesondere bei Patienten mit Werten über dem Median von 1,5 U/ml war die Wahrscheinlichkeit höher am Tumor zu versterben. Nach fünf Jahren waren in dieser Gruppe bereits 28,7% der Patienten tumorbedingt verstorben. Abbildung 47 zeigt die grafische Darstellung anhand von Tertilen. Der Einfluss hoher Wertlagen zeigte sich unmittelbar nach Diagnosestellung: die Kurve der oberen Tertile unterscheidet sich von Anfang an von den beiden Kurven der mittleren und unteren Tertile, welche relativ nah beieinander verlaufen.

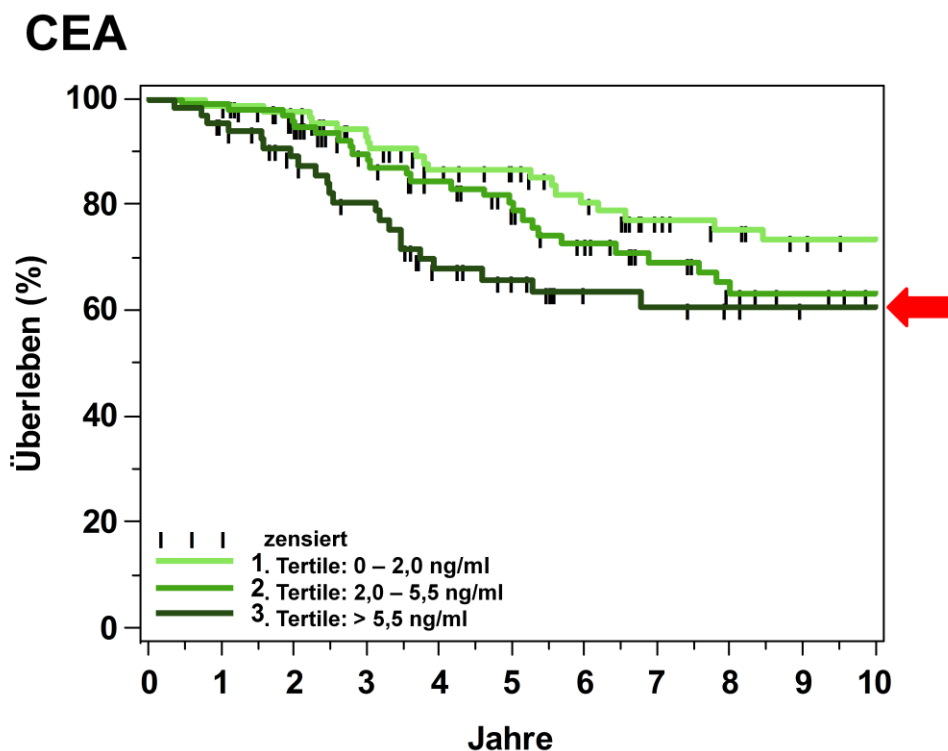


Abbildung 48 Rektumkarzinome, tumorspezifisches Überleben: CEA nach Tertilen

Bereits in der Gruppe der Kolonkarzinome konnte ein signifikanter Einfluss der präoperativen Wertlagen von CEA sowohl auf die tumorspezifische als auch auf die rezidivfreie Überlebenszeit festgestellt werden. Auch in der Gruppe der Rektumkarzinome hatten hohe Wertlagen von CEA einen negativen Einfluss auf das tumorspezifische Überleben. Bereits unmittelbar nach Primärdiagnose begann sich die Kurve der oberen Tertile von den beiden anderen Tertilenkurven zu unterscheiden (s. Abb. 48). Patienten mit Wertlagen oberhalb des Medians von 2,45 ng/ml hatten eine schlechtere Prognose mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 70,6%. Die günstigere Prognose hatten Patienten mit Werten kleiner 2,45 ng/ml, hier lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 87,3%.



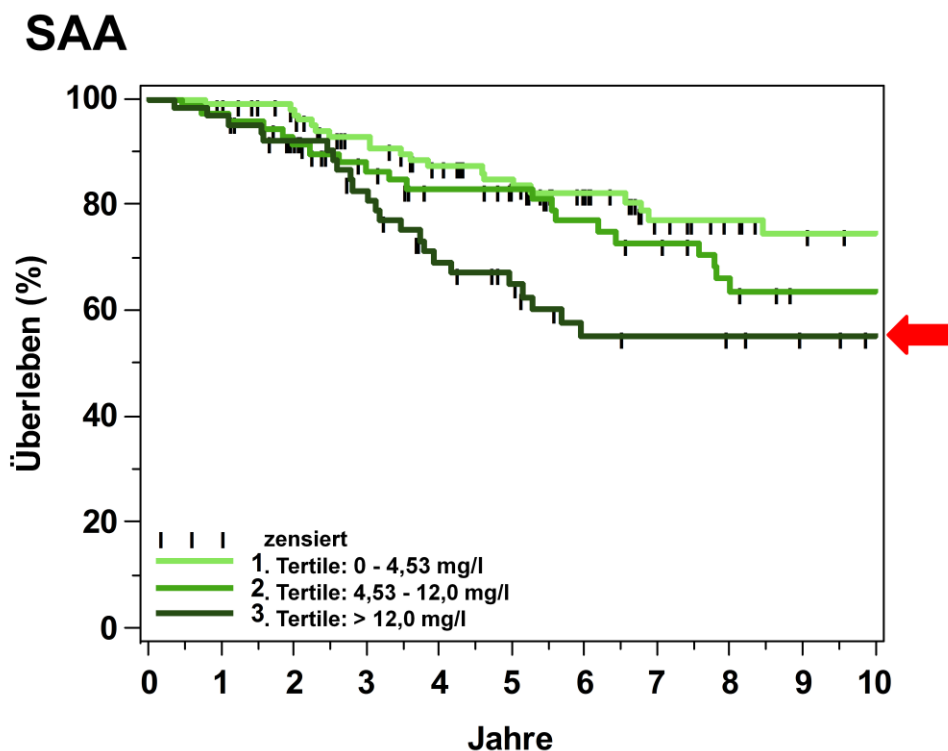


Abbildung 49 Rektumkarzinome, tumorspezifisches Überleben: SAA nach Tertilen

Insbesondere im Bezug auf das Langzeitüberleben unterschieden sich Patienten mit unterschiedlichen Wertlagen von SAA stark voneinander. Etwa zweieinhalb Jahre nach Primärdiagnose weicht die Kurve der oberen Tertile stark von den anderen beiden Tertilenkurven ab (s. Abb. 49). Patienten mit Wertlagen oberhalb des Medians von 5,28 mg/l hatten mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 71,6% eine schlechtere Prognose als Patienten mit Wertlagen unterhalb des Medians. Hier lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 86,7%. Der in unserem Labor gültige Grenzwert von SAA liegt bei 5 mg/l. Dieser Grenzwert entspricht in etwa unserem Median von 5,28 mg/l. Patienten mit Werten unterhalb des Grenzwerts haben also eine bessere Prognose im Bezug auf das tumorspezifische Überleben als Patienten mit Werten darüber.

### 3.2.2.6 Univariate Betrachtung der Laborparameter beim Rektumkarzinom: Rezidivfreies Überleben

Tabelle 22 Rektumkarzinome: Univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens

Parameter (Einheit)	Median <Median ≥Median	Anzahl	Ereignisse	3-Jahres-Rezidivfreiheit (%)	95%-KI (%)	5-Jahres-Rezidivfreiheit (%)	95%-KI (%)	p-Wert
Albumin (g/dl)	4,72	123 122	42 39	72,6 71,9	63,4-79,8 62,7-79,1	65,9 68,7	56,0-74,0 59,2-76,4	0,5285
aP (U/l)	81	119 126	28 53	78,1 66,6	69,3-84,7 57,3-74,3	76,9 58,3	67,9-83,7 48,6-66,9	0,0057
βHCG (mIU/ml)	0,1	148 104	49 33	72,8 72,8	64,6-79,5 62,8-80,5	67,4 67,5	58,6-74,7 56,8-76,0	0,8632
Bilirubin (mg/dl)	0,46	121 124	38 43	74,9 69,4	65,9-81,9 60,2-76,9	70,7 63,8	61,2-78,2 54,0-72,1	0,4506
CA125 (U/ml)	12,7	126 126	39 43	72,7 72,8	63,6-79,9 63,9-79,9	69,4 65,5	59,9-77,1 55,8-73,5	0,6450
CA19-9 (U/ml)	10,6	125 127	38 44	72,3 73,3	63,3-79,5 64,3-80,3	70,2 64,9	60,9-77,6 55,2-73,0	0,3662
CA72-4 (U/ml)	1,5	125 127	36 46	77,2 68,4	68,5-83,8 59,2-76,0	73,0 61,8	63,8-80,3 52,0-70,1	0,1072
CEA (ng/ml)	2,45	126 126	31 51	81,5 64,2	73,2-87,4 54,8-72,1	77,3 57,5	68,4-84,0 47,7-66,2	0,0033
CRP (mg/dl)	0,32	121 124	36 45	74,0 70,3	65,0-81,1 61,1-77,7	70,7 63,9	61,2-78,3 54,1-72,1	0,3002
CYFRA21-1 (ng/ml)	2,46	127 125	42 40	74,5 71,1	65,7-81,3 61,9-78,5	66,4 68,8	56,9-74,3 59,3-76,5	0,8009
Ferritin (µg/l)	138	125 127	39 43	75,2 70,5	66,2-82,1 61,5-77,8	71,8 63,3	62,4-79,2 53,7-71,4	0,5943
γGT (U/l)	31	122 123	38 43	75,2 69,1	66,3-82,1 59,8-76,7	71,6 63,0	62,1-79,1 53,3-71,2	0,4691
GOT (U/l)	23,6	122 122	41 39	74,5 70,4	65,6-81,4 61,0-77,9	68,6 66,6	59,2-76,3 56,7-74,7	0,7903
GPT (U/l)	14,9	123 122	40 41	72,1 72,1	63,0-79,3 62,9-79,5	70,1 64,1	60,9-77,6 54,1-72,5	0,8623
Hämoglobin (g/dl)	14,2	123 119	35 44	77,9 67,8	69,2-84,4 58,2-75,6	72,2 62,3	62,6-79,7 52,4-70,8	0,1648
Haptoglobin (g/l)	1,71	117 121	36 43	74,3 70,4	65,1-81,4 61,0-77,9	71,1 63,5	61,6-78,7 53,4-71,9	0,3046
IL-6 (pg/ml)	2,75	124 128	37 45	76,9 68,8	68,1-83,6 59,7-76,3	70,6 64,5	61,0-78,2 54,9-72,5	0,2229
IL-8 (pg/ml)	688	127 125	38 44	77,0 68,5	68,4-83,5 59,1-76,1	70,8 64,1	61,5-78,3 54,4-72,3	0,1890
Kreatinin (mg/dl)	1,03	121 124	43 38	70,8 73,4	61,6-78,2 64,3-80,5	65,6 68,9	56,0-73,7 59,3-76,7	0,5476
LDH (U/l)	171	124 121	41 40	73,8 70,5	64,8-80,8 61,1-78,0	68,6 65,8	59,1-76,3 56,0-74,0	0,7569
SAA (mg/l)	5,28	117 119	30 48	78,8 66,3	70,0-85,3 56,6-74,2	75,5 59,5	66,2-82,5 49,4-68,2	0,0102
VitaminD (ng/ml)	23	124 127	38 44	73,5 72,0	64,4-80,6 63,1-79,1	71,0 64,1	61,5-78,5 54,6-72,2	0,6187

Die in der univariaten Analyse signifikanten prognostischen Faktoren hinsichtlich des **rezidivfreien Überlebens** waren **aP**, **CEA** und **SAA**.

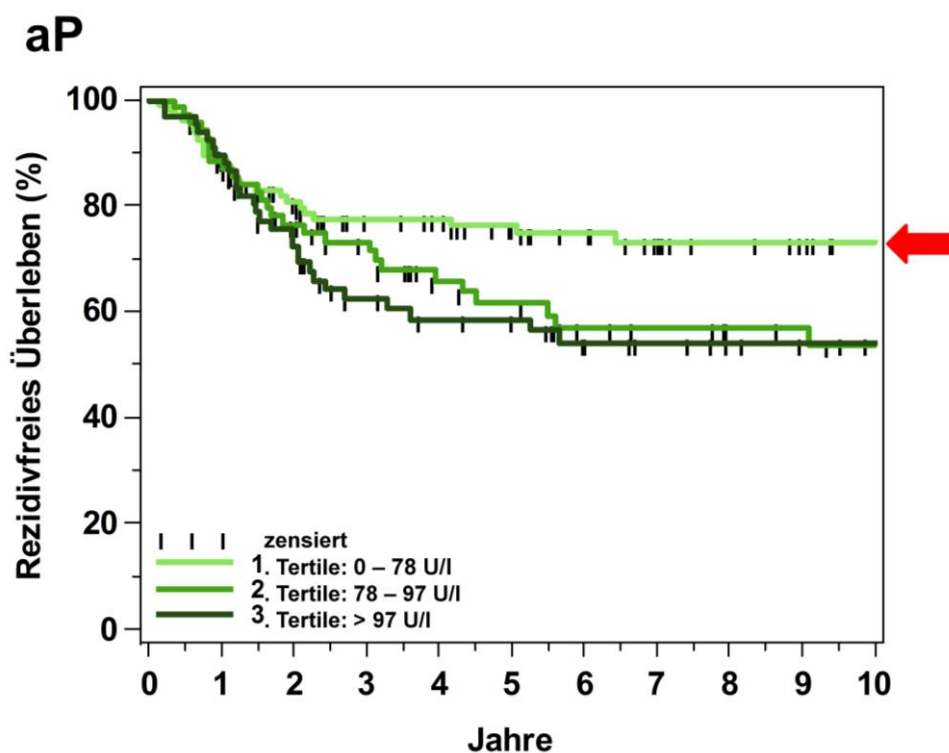


Abbildung 50 Rektumkarzinome, rezidivfreies Überleben: alkalische Phosphatase nach Tertilen

Patienten mit Wertlagen der aP unterhalb des Medians von 81 U/l bei Primärdiagnose wiesen eine günstigere Langzeitprognose hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit auf als Patienten mit Wertlagen darüber. Die 5-Jahresrezidivfreiheit betrug 58,3% bei Patienten mit Werten oberhalb des Medians. Im Gegensatz dazu war sie bei Patienten, deren Werte unterhalb des Medians lagen, mit 76,9% wesentlich höher. Der Unterschied wird anhand der Abbildung 50 deutlich, die die Kaplan-Meier-Kurven der Tertilen zeigt. Etwa eineinhalb Jahre nach Primärdiagnose unterscheiden sich die Rezidivraten deutlich. Davon verlaufen sie annähernd deckungsgleich.

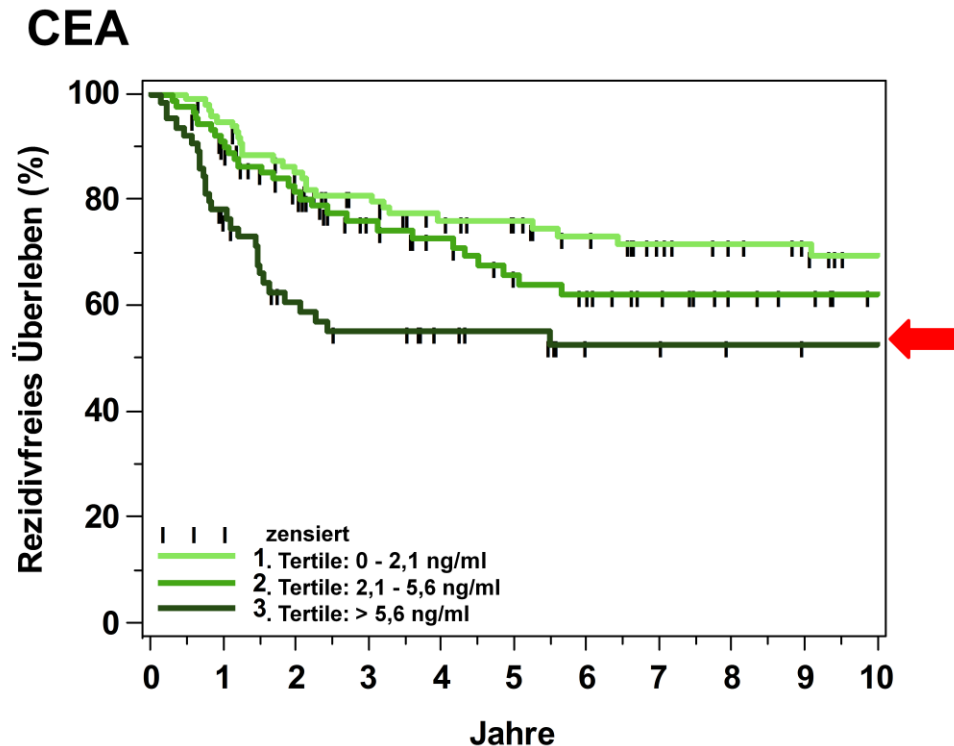


Abbildung 51 Rektumkarzinome, rezidivfreies Überleben: CEA nach Tertilen

Das CEA beeinflusste die rezidivfreie Überlebenszeit der Rektumkarziompatienten signifikant. Je höher die präoperativ gemessenen Werte von CEA lagen, desto ungünstiger war die Prognose hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven der Tertilen divergierten bereits unmittelbar nach Diagnosestellung (s. Abb. 51). Bei Werten über 2,45 ng/ml waren nur 57,5% der Patienten nach fünf Jahren noch rezidivfrei. Bei Werten darunter waren es 77,3% der Patienten.

Somit lässt sich zusammenfassend in der Gruppe der Kolonkarzinompatienten sowie in der Gruppe der Rektumkarzinompatienten in der univariaten Analyse ein ungünstiger Einfluss hoher Wertlagen von CEA sowohl auf die tumorspezifische als auch auf die rezidivfreie Überlebenszeit feststellen.

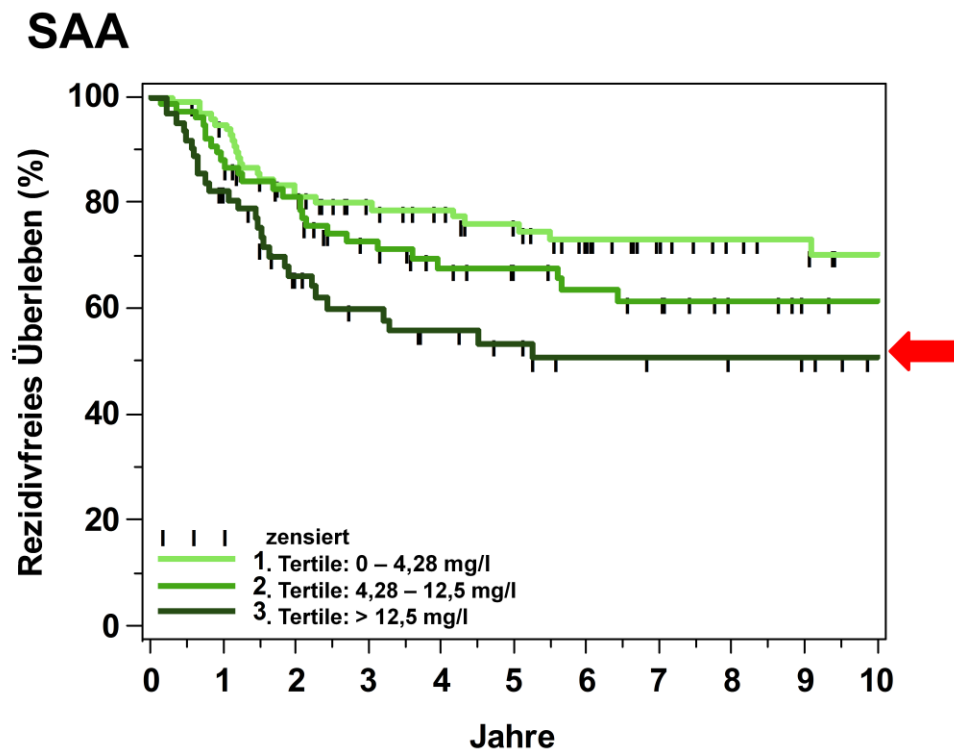


Abbildung 52 Rektumkarzinome, rezidivfreies Überleben: SAA nach Tertilen

Je höher die präoperativ gemessenen Werte von SAA lagen, desto kürzer war die rezidivfreie Überlebenszeit bei Patienten mit Rektumkarzinom. Nach fünf Jahren waren 75,5% der Patienten mit Wertlagen unterhalb von 5,28 mg/l rezidivfrei. Nur 59,5% der Patienten mit Wertlagen oberhalb des Medians waren nach fünf Jahren rezidivfrei geblieben. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven der Tertilen separieren sich bereits unmittelbar nach Primärdiagnose, hierbei unterscheidet sich die obere Tertile mit den höchsten Werten stark von den beiden anderen Kurven (s. Abb. 52).

### 3.3 Multivariate Analyse

#### 3.3.1 Multivariate Analyse im Bezug auf das tumorspezifische Überleben von Patienten mit Kolonkarzinom

Die Ergebnisse der Cox'schen Regressionsanalyse, die für jeden einzelnen Parameter unter Berücksichtigung der univariat signifikanten klinischen Faktoren T- ( $p < 0,0001$ ) und N-Status ( $p < 0,0001$ ) durchgeführt wurde, zeigt Tabelle 39 im Anhang. Aus dieser Tabelle lassen sich die uni- und multivariat (nur unter Berücksichtigung von T und N) signifikanten p-Werte (Schriftfarbe rot) ablesen. Alle Variablen mit einem  $p < 0,1$  in der univariaten Analyse gingen in die Berechnung eines multivariaten Modells ein, in dem nun die enthaltenen Variablen simultan betrachtet wurden. Albumin, CA19-9, CEA und Hämoglobin erreichten in der univariaten Analyse p-Werte  $< 0,1$ . Tabelle 23 zeigt das berechnete Modell mit den zugehörigen Hazard Ratios und Konfidenzintervallen. Diejenigen Variablen mit dem höchsten p-Wert wurden sukzessive aus dem Modell ausgeschlossen bis nur noch Variablen mit einem  $p < 0,05$  im Modell enthalten waren, dieses zeigt Tabelle 24.

Tabelle 23 Multivariate Analyse hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Kolonkarzinom anhand des Medians als Cut off (Variablen mit  $p < 0,1$ )

Parameter	Parameterschätzwert	Standardabweichung	Chi-Quadrat	p-Wert	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
N-Status	0.9342	0.1631	32.8076	<b>&lt;.0001</b>	2.545	1.849-3.504
T-Status	0.3182	0.2059	2.3893	0.1222	1.375	0.918-2.058
CEA	0.4688	0.2616	3.2112	<b>0.0731</b>	1.598	0.957-2.669
CA19-9	0.5314	0.2603	4.1663	<b>0.0412</b>	1.701	1.021-2.834
CYFRA21-1	0.2132	0.2616	0.6639	0.4152	1.238	0.741-2.067
Albumin	-0.2525	0.2679	0.8881	0.3460	0.777	0.460-1.313
Hämoglobin	-0.3981	0.2736	2.1163	0.1457	0.672	0.393-1.148

Tabelle 24 Multivariate Analyse hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Kolonkarzinom anhand des Medians als Cut off (Variablen mit  $p < 0,05$ )

Parameter	Parameter-schätzwert	Standard-abweichung	Chi-Quadrat	p-Wert	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
N-Status	0.94412	0.15581	36.7147	<.0001	2.571	1.894-3.489
T-Status	0.43860	0.19081	5.2835	0.0215	1.551	1.067-2.254
CEA	0.54592	0.25208	4.6903	0.0303	1.726	1.053-2.829
CA19-9	0.57796	0.24792	5.4347	0.0197	1.782	1.096-2.898

Somit lässt sich feststellen, dass Patienten mit Werten von CEA und CA19-9 oberhalb des Medians zu jedem Zeitpunkt ein um jeweils etwa 1,7-fach erhöhtes Risiko für ein tumorbedingtes Versterben haben, verglichen mit Patienten, deren Werte bei Primärdiagnose unterhalb des Medians liegen. Die Hazard Ratios von N0 nach N1 bzw. von N1 nach N2 sind gleich, analog verhält es sich für das T-Stadium. Daraus lässt sich ableiten, dass ein Patient, der bei Primärdiagnose als Stadium N1 klassifiziert wurde, ein um 2,5-fach höheres Risiko, im Vergleich zu einem Patienten ohne Lymphknotenbefall, hat tumorbedingt zu versterben. Ein N2-Patient hat im Vergleich zu einem Patienten ohne Lymphknotenbefall ein 2,571 x 2,571-, also etwa 6,6-fach erhöhtes Risiko für ein tumorbedingtes Versterben. Auch ein höheres T-Stadium führt zu einer höheren Wahrscheinlichkeit am Tumor zu versterben, das Hazard Ratio liegt hier bei etwa 1,5.

Die im Folgenden für jede Untergruppe berechneten Modelle werden anhand des c-Index von Harrel bewertet. Der c-Index ist eine Verallgemeinerung der bekannten Area under the curve aus der ROC-Analyse für Überlebensdaten. Der maximal mögliche Wert ist 1, was bedeutet, dass für jeden im Kollektiv enthaltenen Patienten die Überlebenszeit genau vorhergesagt werden kann. Der c-Index für dieses Modell aus T-Stadium, N-Stadium, CEA und CA19-9 liegt bei **0,7217 (KI: 0,6565-0,7869)**.

### 3.3.2 Multivariate Analyse im Bezug auf das rezidivfreie Überleben von Patienten mit Kolonkarzinom

In der multivariaten Betrachtung anhand des Medians als Cut off unter Berücksichtigung der klinischen Variablen, die univariat signifikant waren, nämlich T-Stadium ( $p < 0,0001$ ), N-Stadium ( $p < 0,0001$ ) und Alter ( $p = 0,0079$ ), (siehe Tab. 40 im Anhang) erreichten die Parameter CA125, CEA,  $\gamma$ GT, Hämoglobin und LDH p-Werte von  $< 0,1$ . Tabelle 28 zeigt das berechnete Modell mit den zugehörigen Hazard Ratios und Konfidenzintervallen. Tabelle 29 zeigt das Modell, aus dem diejenigen Variablen mit dem höchsten p-Wert nacheinander ausgeschlossen wurden bis nur noch Variablen mit einem  $p < 0,05$  im Modell enthalten waren.

Tabelle 25 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Kolonkarzinom (Variablen mit  $p < 0,1$ )

Parameter	Parameter-schätzwert	Standard-abweichung	Chi-Quadrat	p-Wert	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
N-Status	0.7711	0.1465	27.6889	<b>&lt;.0001</b>	2.162	1.622-2.881
T-Status	0.3987	0.1788	4.9705	<b>0.0258</b>	1.490	1.049-2.115
Alter	-0.6431	0.2284	7.9269	<b>0.0049</b>	0.526	0.336-0.822
CEA	0.5559	0.2449	5.1512	<b>0.0232</b>	1.743	1.079-2.818
CA125	0.1857	0.2290	0.6576	0.4174	1.204	0.769-1.886
$\gamma$ GT	0.5753	0.2383	5.8259	<b>0.0158</b>	1.778	1.114-2.836
LDH	0.4169	0.2285	3.3281	0.0681	1.517	0.969-2.375
Hämoglobin	-0.3426	0.2367	2.0957	0.1477	0.710	0.446-1.129

Tabelle 26 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Kolonkarzinom (Variablen mit  $p < 0,05$ )

Parameter	Parameter-schätzwert	Standard-abweichung	Chi-Quadrat	p-Wert	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
N-Status	0.81976	0.14596	31.5454	<b>&lt;.0001</b>	2.270	1.705-3.022
T-Status	0.47617	0.17631	7.2941	<b>0.0069</b>	1.610	1.140-2.274
Alter	-0.59034	0.22469	6.9032	<b>0.0086</b>	0.554	0.357-0.861
CEA	0.65344	0.24283	7.2413	<b>0.0071</b>	1.922	1.194-3.094
$\gamma$ GT	0.53944	0.23349	5.3377	<b>0.0209</b>	1.715	1.085-2.710



Es zeigt sich, dass Patienten mit Werten von CEA und  $\gamma$ GT oberhalb des Medians zu jedem Zeitpunkt ein um etwa 1,9-fach bzw. 1,7-fach erhöhtes Risiko für eine Rezidivierung haben, verglichen mit Patienten, deren Werte bei Primärdiagnose unterhalb des Medians liegen. Das Alter bei Primärdiagnose hat in diesem Zusammenhang einen protektiven Effekt: Patienten, die über 65 Jahre alt sind, haben ein nur halb so hohes Risiko für eine Rezidivierung als jüngere Patienten. Der zum Vergleich berechnete c-Index für dieses Modell aus T- und N-Status, Alter, CEA und  $\gamma$ GT liegt bei **0,7311** (KI 0,6746-0,7876).

### 3.3.3 Multivariate Analyse im Bezug auf das tumorspezifische Überleben von Patienten mit Rektumkarzinom

In der multivariaten Betrachtung anhand des Medians als Cut off unter Berücksichtigung der klinischen Variablen, die univariat signifikant waren, nämlich T-Stadium ( $p < 0,0001$ ), N-Stadium ( $p < 0,0001$ ) und Grading ( $p = 0,0021$ ), (siehe Tab. 41 im Anhang) erreichten die Parameter aP, CA72-4, CEA und SAA p-Werte von  $< 0,1$ . Tabelle 30 zeigt das daraus berechnete multivariate Modell mit den zugehörigen Hazard Ratios und Konfidenzintervallen. Das Modell, in dem nur noch Variablen mit einem  $p < 0,05$  enthalten sind, zeigt Tabelle 31.

Tabelle 27 Multivariate Analyse hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Rektumkarzinom (Variablen mit  $p < 0,1$ )

Parameter	Parameterschätzwert	Standardabweichung	Chi-Quadrat	p-Wert	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
N-Status	0.8560	0.1659	26.6254	<b>&lt;.0001</b>	2.354	1.700-3.258
T-Status	0.9090	0.2497	13.2576	<b>0.0003</b>	2.482	1.522-4.049
Grading	0.2736	0.2495	1.2024	0.2728	1.315	0.806-2.144
CEA	0.3368	0.2697	1.5593	0.2118	1.400	0.825-2.376
CA72-4	0.1545	0.2643	0.3416	0.5589	1.167	0.695-1.959
aP	0.1709	0.2642	0.4186	0.5177	1.186	0.707-1.991
SAA	0.7262	0.2724	7.1051	<b>0.0077</b>	2.067	1.212-3.526

Tabelle 28 Multivariate Analyse hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Rektumkarzinom (Variablen mit  $p < 0,05$ )

Parameter	Parameterschätzwert	Standardabweichung	Chi-Quadrat	p-Wert	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
N-Status	0.8530	0.1639	27.0893	<b>&lt;.0001</b>	2.347	1.702-3.236
T-Status	1.0465	0.2326	20.2416	<b>&lt;.0001</b>	2.848	1.805-4.493
SAA	0.7954	0.2589	9.4386	<b>0.0021</b>	2.215	1.334-3.680

Patienten mit Werten von SAA oberhalb des Medians bei Primärdiagnose hatten ein um den Faktor 2,2 erhöhtes Risiko an ihrem Tumor zu versterben, verglichen mit Patienten, deren Werte darunter lagen.

Der zum Vergleich berechnete c-Index für dieses Modell aus T- und N-Status und SAA liegt bei **0,7643** (KI 0,7101-0,8167).

### 3.3.4 Multivariate Analyse im Bezug auf das rezidivfreie Überleben von Patienten mit Rektumkarzinom

Die ausführliche multivariate Betrachtung anhand des Medians als Cut off unter Berücksichtigung der klinischen Variablen, die univariat signifikant waren, nämlich T-Stadium ( $p < 0,0001$ ), N-Stadium ( $p < 0,0001$ ) und Grading ( $p = 0,0008$ ) zeigt Tabelle 42 im Anhang. Ein  $p$ -Wert  $< 0,1$  wurde für die Parameter aP, CEA und SAA erreicht. Tabelle 33 zeigt das Modell, aus dem diejenigen Variablen mit dem höchsten  $p$ -Wert nacheinander ausgeschlossen wurden bis nur noch Variablen mit einem  $p < 0,05$  enthalten waren.

Tabelle 29 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Rektumkarzinom (Variablen mit  $p < 0,1$ )

Parameter	Parameter-schätzwert	Standard-abweichung	Chi-Quadrat	p-Wert	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
N-Status	0.7508	0.1569	22.9119	<.0001	2.119	1.558-2.881
T-Status	0.8440	0.2184	14.9422	0.0001	2.326	1.516-3.568
Grading	0.3375	0.2305	2.1438	0.1431	1.401	0.892-2.202
CEA	0.3170	0.2397	1.7485	0.1861	1.373	0.858-2.197
aP	0.3616	0.2432	2.2106	0.1371	1.436	0.891-2.312
SAA	0.4949	0.2380	4.3230	0.0376	1.640	1.029-2.615

Tabelle 30 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Rektumkarzinom (Variablen mit  $p < 0,05$ )

Parameter	Parameter-schätzwert	Standard-abweichung	Chi-Quadrat	p-Wert	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
N-Status	0.8530	0.1639	27.0893	<.0001	2.347	1.702-3.236
T-Status	1.0465	0.2326	20.2416	<.0001	2.848	1.805-4.493
SAA	0.7954	0.2589	9.4386	0.0021	2.215	1.334-3.680

Patienten mit Werten von SAA oberhalb des Medians bei Primärdiagnose wiesen ein etwa um den Faktor 2,2 erhöhtes Risiko für eine Rezidivierung auf, verglichen mit Patienten, deren Werte darunter lagen.

Der zum Vergleich berechnete c-Index für dieses Modell aus T- und N-Status und SAA liegt bei **0,7344** (KI 0,6792-0,7895).

### **3.3.5 Multivariate Analyse der Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen ohne Lymphknotenbefall im Stadium T2 und T3**

Wie bereits oben erwähnt, wurde anhand unseres Kollektivs die Gruppe von Kolonkarzinompatienten mit T2- und T3-Tumoren ohne Lymphknotenbefall separat betrachtet, um zu untersuchen, ob sich eine Gruppe von Patienten mit schlechter Prognose identifizieren lässt, die gegebenenfalls von einer adjuvanten Therapie profitieren könnte. Bei der multivariaten Analyse wurde analog zu den vorhergehenden Gruppen verfahren.

#### **3.3.5.1 Multivariate Analyse der Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen N0, T2/3 hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens**

Tabelle 43 im Anhang zeigt die Mediane sowie die univariaten p-Werte dieser Untergruppe von Patienten. In der univariaten Analyse war keiner der untersuchten klinischen Faktoren Geschlecht, Alter, T-Stadium und Grading signifikant im Bezug auf das tumorspezifische Überleben (s. Kap 3.2.1.2). Der einzige Laborparameter mit einem  $p < 0,1$  war Hämoglobin ( $p = 0,0086$ ). Eine multivariate Analyse war demzufolge für das tumorspezifische Überleben nicht möglich.

#### **3.3.5.2 Multivariate Analyse der Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen N0, T2/3 hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens**

Hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens war das Alter als einzige klinische Variable mit einem p-Wert von 0,0362 signifikant. Tabelle 44 im Anhang zeigt die uni- und multivariaten (mit Berücksichtigung des Alters) p-Werte sowie die berechneten Hazard Ratios mit zugehörigem Konfidenzintervall. Die Variablen CA125, CA72-4, CEA, CRP,  $\gamma$ GT und SAA erreichten hierbei jeweils univariat einen p-Wert  $< 0,1$ . Tabelle 34 zeigt das daraus berechnete multivariate Modell mit den zugehörigen Hazard Ratios und Konfidenzintervallen. Tabelle 35 zeigt das Modell, aus dem diejenigen Variablen mit dem höchsten p-Wert nacheinander ausgeschlossen wurden bis nur noch Variablen mit einem  $p < 0,05$  im Modell enthalten waren.

Tabelle 31 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens in der Untergruppe T2/3, N0 beim Kolonkarzinom (Variablen mit  $p < 0,1$ )

Parameter	Parameter-schätzwert	Standard-abweichung	Chi-Quadrat	p-Wert	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
Alter	-0.6053	0.3630	2.7796	0.0955	0.546	0.268-1.112
CEA	0.6382	0.3582	3.1746	0.0748	1.893	0.938-3.820
CA125	0.8054	0.3621	4.9462	0.0261	2.238	1.100-4.550
CA72-4	-0.3377	0.3587	0.8863	0.3465	0.713	0.353-1.441
CRP	-0.7157	0.4537	2.4886	0.1147	0.489	0.201-1.189
γGT	0.7395	0.3697	4.0015	0.0455	2.095	1.015-4.324
SAA	-0.3359	0.4598	0.5337	0.4650	0.715	0.290-1.760

Tabelle 32 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens in der Untergruppe T2/3, N0 beim Kolonkarzinom (Variablen mit  $p < 0,05$ )

Parameter	Parameter-schätzwert	Standard-abweichung	Chi-Quadrat	p-Wert	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
Alter	-0.7347	0.3458	4.5130	0.0336	0.480	0.244-0.945
CA125	0.9005	0.3570	6.3632	0.0117	2.461	1.222-4.954
γGT	0.7520	0.3645	4.2567	0.0391	2.121	1.038-4.333

Aus Tabelle 35 lässt sich ablesen, dass die Werte der Laborparameter CA125 und γGT oberhalb des Medians bei Primärdiagnose jeweils zu einer etwa 2,5- bzw. 2,1-fachen Risikoerhöhung für das Auftreten eines Rezidivs bei Patienten in dieser Untergruppe führen.

Patienten, die bei Diagnosestellung 65 Jahre oder älter waren, hatten zu jedem Zeitpunkt ein nur halb so hohes Risiko ein Rezidiv zu erleiden im Vergleich zu Patienten, die bei Diagnosestellung jünger als 65 Jahre waren.

### 3.3.6 Exemplarische Berechnung eines Modells für das tumorspezifische Überleben in der Gruppe der Kolonkarzinome

Für das tumorspezifische Überleben in der Gruppe der Kolonkarzinome wurde exemplarisch ein Modell berechnet. Vorteil dieses Modells ist, dass die Laborparameter als stetige Werte in logarithmierter Form eingehen und somit auf Cut offs verzichtet werden kann. Für die Berechnung des Modells wurden die gemessenen Wertlagen der Laborparameter zunächst zur Basis 2 logarithmiert. Alle Variablen mit einem p-Wert von  $< 0,1$  in der univariaten Analyse gingen in die Berechnung des Cox'schen Regressionsmodells (nachfolgend als „Cox-Modell“ bezeichnet) ein, außerdem alle signifikanten Wechselwirkungen. Die Variablen aus der univariaten Analyse waren T-Status, N-Status, CEA, CA125, CA19-9, CA72-4, CYFRA21-1, Ferritin, IL-8, Albumin, CRP, Hämoglobin. Die signifikanten Wechselwirkungen waren CEA + CA19-9, CYFRA21-1 + CA19-9, IL-8 + CA19-9, CYFRA21-1 + CA125. Anschließend wurde rückwärts selektiert, also immer die Variable mit dem höchsten p-Wert aus dem Modell ausgeschlossen, bis nur noch Variablen mit einem p-Wert  $< 0,05$  übrig waren. Das berechnete Modell enthält die Variablen T- und N-Stadium, CA19-9, IL-8, Albumin und eine Wechselwirkung zwischen CA19-9 und IL-8 (s. Tabelle 25).

Parameter	Parameterschätzwert	Chi-Quadrat	P-Wert	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall des HR
T- Stadium	0.40624	4.6907	0.0303	1.501	1.039 – 2.168
N-Status	0.99148	41.0147	<.0001	2.695	1.990 – 3.651
log CA19-9	2.40523	9.4724	0.0021	-	-
log IL-8	1.15730	10.7051	0.0011	-	-
log Albumin	-1.94734	4.9912	0.0255	0.143	0.026 – 0.787
CA19-9 x IL-8	-0.22839	8.5522	0.0035	-	-

Tabelle 33 Cox-Modell im Bezug auf das tumorspezifische Überleben von Patienten mit Kolonkarzinom

Aus den Koeffizienten des multivariaten Modells lässt sich ein Prognosescore für jeden Patienten berechnen. Hierfür werden die Parameterschätzwerte mit den jeweiligen Parametern des Patienten multipliziert und anschließend addiert. Die Parameterschätzwerte der Koeffizienten Albumin und Wechselwirkung zwischen CA19-9 und IL-8 haben ein ne-

gatives Vorzeichen und führen bei der Berechnung des jeweiligen Prognosescores zu einer Verringerung des errechneten Wertes.

Beispiel: Patient X hat ein Kolonkarzinom im Stadium T2, N1. Der beim ihm vor Primärtherapie gemessene Wert von CA19-9 betrug 30 U/ml, sein IL-8-Wert lag bei 450 pg/ml und sein Albuminwert bei 3,5 g/dl.

→ Prognosescore von Patient X =  $0.40624 \times 2 + 0.99148 \times 1 + 2.40523 \times \log 30 + 1.15730 \times \log 450 + (-1.94734 \times \log 3.5) + (-0.22839 \times \log 30 \times \log 450) = 10.4$

Für jeden Patienten dieser Gruppe wurde analog der jeweilige Prognosescore berechnet (Median 8.4; Bereich 6.1-12.2). Die Patienten wurden in Tertile im Bezug auf die Events (Todesfälle) eingeteilt, anschließend wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt.

**Je höher der berechnete Prognosescore eines Patienten lag, desto schlechter war seine Prognose hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens.**

Score	Scorewert	Anzahl Patienten	Ereignisse	3-Jahres-Überlebensrate	95%-KI	5-Jahres-Überlebensrate	95%-KI
1.Tertile	<8.44	246	24	97,2 %	93,8 – 98,7	92,7 %	87,7 – 95,7
2.Tertile	8.44-9.65	171	25	93,0 %	87,4 – 96,2	85,4 %	77,6 – 90,6
3.Tertile	>9.65	55	26	61,7 %	45,7 – 74,3	42,2 %	24,9 – 58,6

Tabelle 34 Kaplan-Meier-Analyse der aus dem Cox-Modell berechneten Scorewerte

Zur grafischen Veranschaulichung (s. Abb. 53) wurden die Tertilen des errechneten Prognosescores in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Cox-Modell 1./2./3. Tertile) und mit den Kaplan-Meier-Kurven des Kollektivs (Kaplan-Meier 1./2./3. Tertile) verglichen. Die aus dem Cox-Modell geschätzten Kurven decken sich annähernd mit den Kaplan-Meier-Kurven des Kollektivs. Es lässt sich eine Gruppe von Patienten mit sehr schlechter Prognose identifizieren (jeweils 3.Tertile), deren tumorspezifische Überlebenszeit deutlich kürzer ist als die der Patienten innerhalb der 1. und 2. Tertile. Die Kaplan-Meier-Kurven der jeweils 3.Tertile separieren sich bereits ein Jahr nach Primärdiagnose stark von den anderen Tertilenkurven.

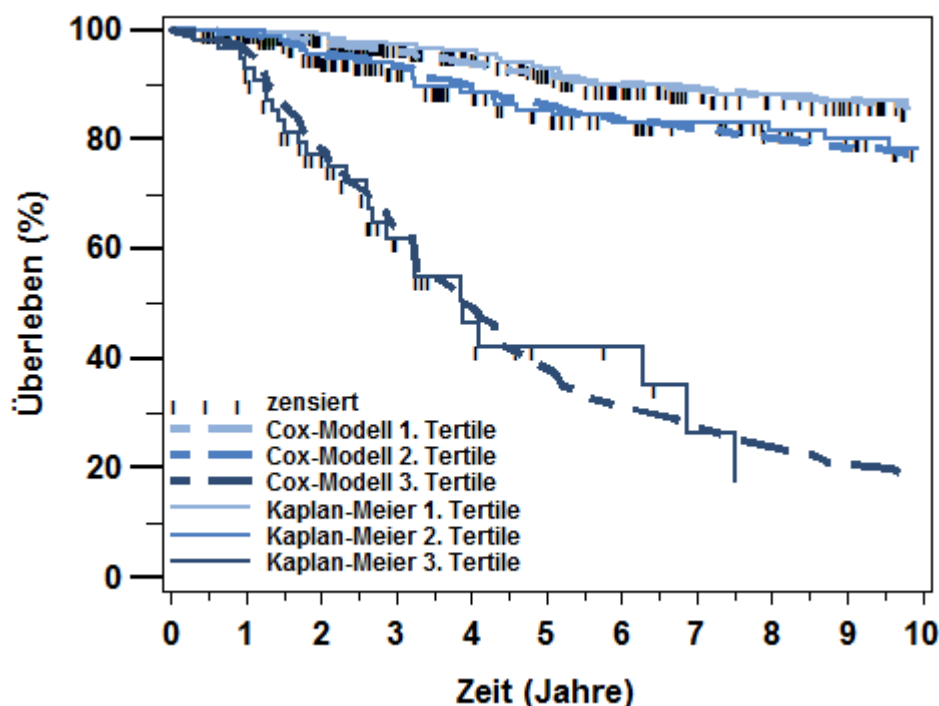


Abbildung 53 Kolonkarzinom: Kaplan-Meier-Kurven zusammen mit den aus dem multivariaten Modell geschätzten Kurven

Das berechnete Modell wurde analog zu den vorangehend berechneten multivariaten Modellen anhand des c-Index von Harrel bewertet. Der c-Index für dieses Modell liegt bei **0,7478 (KI: 0,6848-0,8109)**.

Im nächsten Schritt wurde eine Validierung des erhaltenen c-Index des Modells vorgenommen. Hierfür wurde in 200 bootstrap-Proben mit der oben genannten Strategie jeweils ein Modell ermittelt. Für die Patienten des Ausgangsdatensatzes wurde auf der Basis dieses Modells der Prognosescore berechnet und für diesen der c-Index ermittelt. Der Mittelwert aus diesen 200 c-Indices ist eine Maß dafür, welchen c-Index man bei einer Anwendung des Modells auf neue Daten erwarten kann. Der mittlere c-Index aus den 200 bootstrap-Replikationen beträgt 0,7245 (KI: 0,6728-0,7508).

Zum Vergleich wurden für diese Gruppe von Patienten weitere Modelle berechnet. Das Modell „ScoreKlinik“ enthält nur klinische Variablen (T- und N-Stadium). Das Modell „ScoreCEA“ enthält neben den klinischen Variablen (T- und N-Stadium) auch die stetigen Werte von CEA in logarithmierter Form. In das Modell „ScoreCEA2,5“ gingen die CEA-Werte getrennt nach einem festgelegten Cut off von 2,5 ng/ml, der in etwa dem Median von CEA entspricht, ein. Das Modell „Modell\_Median“ beschreibt das in Kapitel 3.3.1 erläuterte, anhand des jeweiligen Medians berechnete Modell, in dem T- und N-Stadium sowie CEA und CA19-9 enthalten sind. Für alle diese Modelle wurde ebenfalls der c-Index berechnet. Dieser lag beim Modell „ScoreCEA“ bei **0,7182**, etwas höher lag er mit **0,7204**



beim Modell „ScoreCEA2,5“ und beim Modell „Modell\_Median“ mit **0,7217**. Beim Modell „ScoreKlinik“ lag der c-Index mit **0,7058** am niedrigsten. Der höchste c-Index mit **0,7478** konnte bei dem anhand der logarithmierten Variablen berechneten Cox-Modell erreicht werden. Die Vergleichsmodelle „ScoreKlinik“, „ScoreCEA“ und „ScoreCEA2,5“ waren in ihrer Vorhersagekraft etwas schlechter, die Konfidenzintervalle aller Modelle unterscheiden sich jedoch nicht wesentlich.

Modell	c-Index	Konfidenzintervall
ScoreKlinik	0,7058	0,6439 - 0,7677
ScoreCEA	0,7182	0,6547 - 0,7818
ScoreCEA2,5	0,7204	0,6584 - 0,7824
Modell_Median	0,7217	0,6565 - 0,7869
Cox-Modell	0,7478	0,6848 - 0,8109

Tabelle 35 c-Indices der errechneten Modelle im Überblick

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass sich die Prognose der Patienten mit Kolonkarzinom im Hinblick auf das tumorspezifische Überleben anhand des berechneten Cox-Modells (s. Beispielrechnung) am genauesten vorhersagen lässt. Jedoch ermöglicht bereits ein Modell, das nur aus den klinischen Faktoren T- und N-Stadium besteht, bereits eine relativ gute Prognoseabschätzung, die durch die Addition von laborchemischen Parametern, darunter als Einzelparameter vor allem CEA, aber durchaus noch ergänzt werden kann.

### 3.3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse

Die nachfolgende Tabelle zeigt einen zusammenfassenden Überblick über diejenigen Laborparameter und klinischen Faktoren, die in der uni- und multivariaten Analyse signifikant waren.

Tabelle 36 Übersicht: Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse

	Kolonkarzinome		Untergruppe T2/3, N0		Rektumkarzinome	
	tumorspez. Überleben	rezidivfreies Überleben	tumorspez. Überleben	rezidivfreies Überleben	tumorspez. Überleben	rezidivfreies Überleben
Uni-variate Analyse	T-Stadium N-Stadium CEA Hämoglobin Albumin CA19-9	T-Stadium N-Stadium CEA Hämoglobin Alter	Hämoglobin	Alter CA125 γGT	T-Stadium N-Stadium Grading aP CEA SAA CA72-4	T-Stadium N-Stadium Grading aP CEA SAA
Multi-variate Analyse	T-Stadium N-Stadium CEA CA19-9  Cox-Modell: T, N, logCA19-9, logIL-8, logAlbumin, CA19-9xIL-8	T-Stadium N-Stadium CEA Alter γGT	Ø	Alter CA125 γGT	T-Stadium N-Stadium SAA	T-Stadium N-Stadium SAA

**Braun:** hohe Werte des Parameters haben einen günstigen Einfluss auf die Prognose

**Lila:** hohe Werte des Parameters haben einen negativen Einfluss auf die Prognose

Anhand der Tabelle lässt sich ablesen, dass **CEA** in der univariaten Analyse in der Gruppe der Kolon- und Rektumkarzinome, sowie in der multivariaten Analyse in der Gruppe der Kolonkarzinome das Signifikanzniveau erreichte. Somit beinhaltet CEA als Einzelparame-ter prognostische Relevanz hinsichtlich des tumorspezifischen und rezidivfreien Überlebens.

In unserem Kollektiv war **CA19-9** in der uni- und multivariaten Analyse signifikant hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Kolonkarzinom. Des Weiteren blieb CA19-9

und eine Wechselwirkung von CA19-9 und IL-8 in dem für diese Gruppe berechneten, Cut off-unabhängigen multivariaten Modell enthalten und stellt somit einen signifikanten prognostischen Faktor hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens dar. In den anderen Gruppen hatte CA19-9 keine signifikante prognostische Bedeutung.

In der Gruppe der Rektumkarzinome ist **SAA** der einzige Laborparameter, der in der uni- und multivariaten Analyse das Signifikanzniveau erreicht. Dieser einfach und günstig zu bestimmende Wert beinhaltet nach unseren Berechnungen prognostische Information beim Rektumkarzinom.

**T- und N-Stadium** werden in unserer Auswertung als wichtigste Prognosefaktoren beim kolorektalen Karzinom bestätigt. In der multivariaten Analyse sind T- und N-Status jeweils für das tumorspezifische und rezidivfreie Überleben beim Kolon- und Rektumkarzinom signifikante Prognosefaktoren.

Das **Alter** bei Primärdiagnose scheint nur in der Gruppe der Kolonkarzinome eine prognostische Wertigkeit hinsichtlich der Rezidivierung zu haben. Patienten über 65 Jahre haben ein nur halb so hohes Risiko für eine Rezidivierung verglichen mit jüngeren Patienten (s. 3.3.2).

Aus den Ergebnissen bezüglich der übrigen Laborparameter sollten nur zurückhaltend Schlüsse gezogen werden, da die Resultate eher uneinheitlich sind: **Hämoglobin** war in der univariaten Analyse beim Kolonkarzinom signifikant, die **alkalische Phosphatase** beim Rektumkarzinom. Beide erreichten in der multivariaten Analyse jedoch nicht das Signifikanzniveau.

In der klinisch relevanten Gruppe der Kolonkarzinome im Stadium T2/3, N0 scheinen **CA125** und **γGT** sowie das **Alter** einen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben zu haben. Diese beiden Parameter waren in dieser Untergruppe in der uni- und multivariaten Analyse signifikant.

Aus dem berechneten **Cox-Modell** für das tumorspezifische Überleben in der Gruppe der Kolonkarzinome, in dem die Parameter **T- und N-Stadium, CA19-9, IL-8** und **Albumin** enthalten sind, lässt sich deutlich eine Gruppe von Patienten mit sehr schlechter Prognose abgrenzen. Diese Patienten könnten darauf basierend einer intensiveren Therapie zugeführt werden.

Die Messung der Parameter  $\beta$ HCG, Bilirubin, CA72-4, CRP, CYFRA21-1, Ferritin, GOT, GPT, Haptoglobin, IL-6, Kreatinin, LDH und Vitamin D bringt keine wesentliche Information bezüglich der Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom.

## 4 Diskussion

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, stellt das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Primärdiagnose nach wie vor den entscheidenden Prognosefaktor beim kolorektalen Karzinom dar. Die differenzierte Einteilung anhand des Systems der TNM-Klassifikation (UICC 2009) ist die entscheidende Voraussetzung sowohl für die Planung der Therapie als auch für die Abschätzung der Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom. Es stellt sich jedoch die Frage, ob andere, vom Tumorstadium unabhängige Prognosefaktoren existieren, die gegebenenfalls auch für eine adjuvante Therapieentscheidung herangezogen werden können. Neben morphologischen Faktoren konnte auch für molekulare Eigenschaften des Tumors prognostische Aussagekraft nachgewiesen werden. Jedoch sind bis heute die Daten für eine Empfehlung zum routinemäßigen Einsatz nicht ausreichend (Locker, Hamilton et al. 2006). Ein Beispiel ist der Gentest Oncotype DX®, der Anwendung bei Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium II findet und ergänzende Informationen über die Prognose und die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie liefern soll.

Tumorerkrankungen können zu einer Reihe von laborchemischen Alterationen führen. Darum wurde die Rolle von Laborparametern als Prognosefaktoren beim kolorektalen Karzinom bereits in einer Vielzahl von Studien mit unterschiedlich großen Patientenzahlen und Messung verschiedener Laborparameter untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurde durch Messung von insgesamt 22 Laborparametern an einem großen Patientenkollektiv versucht, einen umfassenden Überblick über prognostisch relevante Laborparameter beim kolorektalen Karzinom zu geben.

Zunächst wurde festgestellt, dass fast alle gemessenen Parameter, ausgenommen  $\beta$ hCG,  $\gamma$ GT und LDH, mit dem T-Stadium korrelieren. Mit höherem T-Stadium stiegen die Wertlagen der Tumormarker CA125, CA19-9, CA72-4, CEA und CYFRA21-1, der Akut-Phase-Proteine Haptoglobin, IL-6, IL-8 und SAA, und des Leberfunktionsparameters alkalische Phosphatase an. Gegensätzlich dazu verhielt es sich bei den Routinelaborparametern Albumin, Bilirubin, Ferritin, GOT, GPT, Hämoglobin, Kreatinin sowie Vitamin D umgekehrt. Dieser Sachverhalt ist bekannt für die genannten Tumormarker (Hofmann 2007; Stieber 2008), für die Akut-Phase-Proteine SAA (Glojnaric, Casl et al. 2001; Malle, Sodin-Semrl et al. 2009), IL-6 (Belluco, Nitti et al. 2000; Esfandi, Mohammadzadeh Ghobadloo et al. 2006), außerdem für CRP, Albumin (Brown, Milroy et al. 2007; Ishizuka, Nagata et al. 2007; Wong, Malik et al. 2007) und Hämoglobin (Qiu, Yuan et al. 2010). Eine Abhängigkeit der gemessenen Vitamin D-Werte vom T-Stadium wurde bisher nicht in der Literatur beschrieben (Mezawa, Sugiura et al. 2010). Bisher nicht bestätigt ist der oben genannte Zusammenhang für die Parameter IL-8, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Ferritin, GOT,

GPT und Kreatinin. Die Darstellung der zuletzt genannten Parameter als Box plots (s. Kap. 3.1) macht jedoch deutlich, dass dieser Effekt zwar aufgrund der großen Fallzahl statistisch signifikant ist, sich jedoch klinisch nicht sehr deutlich ausprägt und somit nur zurückhaltend bewertet werden sollte.

Bezüglich der prognostischen Relevanz der klinischen Variablen konnten die gängigen unabhängigen Prognosefaktoren anhand unseres Kollektivs bestätigt werden (Compton, Fielding et al. 2000; Tumorzentrum 2010). In der Gruppe der Kolonkarzinome waren die Tumordinfiltrationstiefe, der Lymphknotenstatus und das TNM-Stadium signifikante prognostische Faktoren, hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens außer den genannten auch das Alter. In der Gruppe der Rektumkarzinome hatte neben Tumordinfiltrationstiefe, Lymphknotenstatus und TNM-Stadium außerdem das Grading prognostische Relevanz.

Das Alter bei Diagnosestellung hatte in der Gruppe der Kolonkarzinome hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit prognostische Bedeutung. Von den unter 65-jährigen Patienten waren nach fünf Jahren 71,2% rezidivfrei geblieben, von den über 65-Jährigen waren es 83,1%. Ein höheres Alter hatte somit einen protektiven Effekt hinsichtlich einer Rezidivierung. In verschiedenen Studien wurde versucht den Einfluss des Alters auf die Prognose beim kolorektalen Karzinom zu beleuchten. Die Ergebnisse waren bislang eher widersprüchlich. In einigen Arbeiten wurde, im Gegensatz zu unserer Auswertung, ein ungünstiger Effekt auf die Prognose mit steigendem Alter festgestellt. Heys et al. untersuchten 431 Patienten im Stadium I bis IV eines kolorektalen Karzinoms und fanden heraus, dass ein höheres Alter bei Primärdiagnose ein unabhängiger Prognosefaktor für ein kürzeres Gesamtüberleben war (Heys, Walker et al. 1998). Auch Mehrkhani et al. stellten 2008 einen eher negativen Einfluss des Alters fest: In der multivariaten Analyse waren Alter, Tumorstadium und Grading signifikante prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei 1090 Patienten im Stadium I bis IV (Mehrkhani, Nasiri et al. 2009). Patienten unter 65 Jahre überlebten länger (5-Jahresüberlebensrate 53,3%) als Patienten, die über bei Diagnosestellung über 65 Jahre alt waren (5-Jahresüberlebensrate 17,3%), was die Autoren darauf zurückführten, dass bei älteren Patienten die Diagnose häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt werde. Die rezidivfreie Überlebenszeit war in dieser Studie nicht separat betrachtet worden. In einer Studie von Gobbi et al. hatte ein höheres Patientenalter einen signifikanten ungünstigen Effekt auf das Gesamtüberleben in der uni- und multivariaten Analyse bei 506 Patienten im Stadium I bis IV. Hinsichtlich des relativen Überlebens (eine Schätzung des tumorspezifischen Überlebens) konnte in dieser Arbeit jedoch ein gewisser protektiver Effekt eines höheren Alters bei Diagnosestellung beobachtet werden (Gobbi, Valentino et al. 2008). Ein protektiver Effekt eines höheren Alters wurde auch von Cai et al. festgestellt (Cai, Zheng et al. 2005).

Gegensätzlich zu den bisher genannten Untersuchungen hatten 686 Patienten im Stadium I bis IV in einer Arbeit von Latkauskas et al. unter 75 Jahren eine günstigere Prognose hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit, sehr wahrscheinlich aufgrund des Vorhandenseins von Komorbiditäten im höheren Lebensalter, weniger häufigen kurativen Operationen und dem höheren Anteil an Personen, die aufgrund anderer Ursachen als dem Tumor versterben (Latkauskas, Rudinskaite et al. 2005).

*Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass die Beurteilung des Einflusses des Patientenalters auf die Prognose beim kolorektalen Karzinom nicht abschließend geklärt ist. Unsere Auswertung unterstützt die in zahlreichen Untersuchungen gefundene Vermutung, dass ein höheres Patientenalter einen protektiven Effekt, zumindest hinsichtlich einer Rezidivierung, hat. Hierzu existiert die jedoch letztlich bis heute nicht bewiesene Hypothese, dass der Tumor bei älteren Patienten langsamer voranschreitet. Auf jeden Fall sollte das Alter in der heutigen Zeit nicht als alleiniges Kriterium zur Evaluation einer adjuvanten Therapie oder für die Wahl eines Chemotherapieregimes herangezogen werden, vielmehr sollten neben dem Alter Komorbiditäten oder chronische Erkrankungen berücksichtigt werden.*

#### **Tumormarker: CA125, CA19-9, CA72-4, CEA, CYFRA21-1, $\beta$ HCG**

Die prognostische Wertigkeit von CEA, dem wichtigsten Tumormarker beim kolorektalen Karzinom, konnte bereits in mehreren Studien belegt werden. Für das präoperativ erhöhte CEA wurde in einer Studie von Chapman et al. ein ungünstiger Effekt auf die Prognose nachgewiesen (Chapman, Buckley et al. 1998). In einer Studie mit großer Fallzahl (2230 Patienten mit kurativ reseziertem kolorektalem Karzinom) konnte von Park et al. in der multivariaten Analyse eine signifikante prognostische Bedeutung des präoperativen CEA nachgewiesen werden (Park, Park et al. 1999). In den beiden letztgenannten Arbeiten wurden Patienten im Stadium I bis IV betrachtet. Prognostische Faktoren zusätzlich zum Goldstandard, dem TNM-System, werden jedoch vor allem für die Gruppe von Patienten im Stadium II eines kolorektalen Karzinoms benötigt, weil unter diesen Patienten solche mit einer schlechteren Prognose enthalten sind, die ebenfalls von einer adjuvanten Therapie profitieren könnten. In verschiedenen Studien wurde diese Gruppe von Patienten genauer betrachtet und beobachtet, dass hohe CEA-Konzentrationen mit einer schlechteren Prognose korrelierten (Chu, Erickson et al. 1991; Harrison, Guillem et al. 1997; Carriquiry and Pineyro 1999). Das AJCC (American Joint Committee on Cancer) forderte in einem Artikel aus dem Jahr 2000 den Einschluss des präoperativen CEA ins TNM-Stadiensystem und zwar wie folgt: neben dem TNM-Stadium I-IV sollte angegeben wer-

den, ob bei Primärdiagnose ein erhöhter CEA-Wert vorlag oder nicht (C0: Serum-CEA nicht erhöht/ <5ng/ml, C1: Serum-CEA erhöht/ >5ng/ml (Compton, Fenoglio-Preiser et al. 2000). Die prätherapeutische Bestimmung des CEA wurde von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) sowie der European Group on Tumour Markers (EGTM) (Duffy, van Dalen et al. 2007) empfohlen, da sie wichtige prognostische Information liefert. Jedoch weist die ASCO in ihren letzten Empfehlungen zum Einsatz von Tumormarkern bei gastrointestinalen Tumoren darauf hin, dass die Datenlage nicht ausreichend ist, um die Bestimmung des CEA zur Entscheidung über eine adjuvante Therapie zu empfehlen (Locker, Hamilton et al. 2006).

In unserer Auswertung war CEA in der univariaten Analyse in der Gruppe der Kolon- und Rektumkarzinome ein signifikanter prognostischer Faktor im Bezug auf das tumorspezifische und auf das rezidivfreie Überleben. In der multivariaten Analyse konnte prognostische Relevanz von CEA für die Gruppe der Kolonkarzinome nachgewiesen werden. Seine Messung bei Primärdiagnose eines Kolonkarzinoms kann somit für die klinische Routine empfohlen werden. Die Bedeutung des CEA ist jedoch limitiert: Bei der Betrachtung der Untergruppe von Patienten mit T2/T3- Kolonkarzinomen ohne Lymphknotenbefall in unserer Auswertung erbrachte die Bestimmung von CEA keinen zusätzlichen Informationsgewinn im Bezug auf die Prognose. Jedoch wäre genau in dieser Gruppe von Patienten ein zusätzlicher Informationsgewinn anhand von einfach zu bestimmenden Laborvariablen wünschenswert, um Patienten hinsichtlich ihres Outcomes zu unterscheiden und einer intensiveren Therapie zuführen zu können. Katoh et al. kamen zu dem gleichen Ergebnis für Patienten im Stadium III: Der prognostische Einfluss des präoperativen CEA (Cut off 2,5 ng/ml) konnte in ihrer Untersuchung für Patienten im Stadium III eines kolorektalen Karzinoms nicht bestätigt werden (Katoh, Yamashita et al. 2008).

#### *Zusammenfassung zum Parameter CEA:*

*Es konnte festgestellt werden, dass die präoperative Bestimmung des CEA durchaus prognostische Information liefert: CEA ist in unserer Auswertung in der univariaten Analyse, ein signifikanter prognostischer Faktor. In der multivariaten Analyse ist CEA jedoch nur in der Gruppe der Kolonkarzinome prognostisch relevant. Die stärksten Prognosefaktoren in der multivariaten Analyse sind T- und N-Stadium, sowohl in der Gruppe der Kolon- als auch in der Gruppe der Rektumkarzinome. Sucht man darüber hinaus einen zusätzlichen Informationsgewinn anhand eines einfach zu bestimmenden Laborparameters, kann von allen in dieser Arbeit untersuchten Parametern insbesondere CEA für die Gruppe der Patienten mit Kolonkarzinom empfohlen werden.*

Für CA19-9 konnte in mehreren Arbeiten prognostische Bedeutung beim kolorektalen Karzinom nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, dass die CA19-9-Freisetzung vor Primärtherapie einen unabhängigen prognostischen Faktor darstellt, der ein erhöhtes Rezidivrisiko und eine verkürzte Überlebenszeit beinhaltet (Reiter, Stieber et al. 2000; Zheng, Zhan et al. 2001). Vor allem im fortgeschrittenen Stadium besitzt CA19-9 prognostische Wertigkeit (Kato, Yamashita et al. 2008; Yamashita and Watanabe 2009). Ein ungünstiger Einfluss auf die Prognose von Patienten im Stadium II konnte für eine gleichzeitige präoperative Erhöhung von CEA und CA19-9 nachgewiesen werden (Chen, Yang et al. 2005). Wie bereits in der Einleitung erwähnt, enthalten die letzten Richtlinien der ASCO und der EGTM zum klinischen Gebrauch von Tumormarkern allerdings noch keine Empfehlung zur routinemäßigen Bestimmung des CA 19-9 beim kolorektalen Karzinom aufgrund der noch ungenügenden Daten (Locker, Hamilton et al. 2006; Duffy, van Dalen et al. 2007).

#### *Zusammenfassung zum Parameter CA19-9:*

*Übereinstimmend mit der bisher publizierten Literatur war CA19-9 in der uni- und multivariaten Analyse ein signifikanter Prognosefaktor, allerdings nur hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Kolonkarzinom. In den anderen Gruppen hatte CA19-9 keine signifikante prognostische Bedeutung.*

Als weitere Tumormarker wurden CA125, CA72-4, CYFRA21-1 und  $\beta$ HCG untersucht. Die Rolle von  $\beta$ HCG beim kolorektalen Karzinom ist unklar. Das humane Choriongonadotropin ist ein Glykoproteinhormon, das in der Schwangerschaft in hohen Konzentrationen von der Plazenta freigesetzt wird. Außerdem spielt es eine Rolle als Tumormarker bei Trophoblasttumoren und nicht-seminomatösen Keimzelltumoren. hCG besteht aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Untereinheit. Die freie  $\beta$ -Untereinheit wird von vielen soliden Tumoren, darunter auch gastrointestinalen Tumoren freigesetzt. Webb et al. untersuchten 377 Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom, d.h. entweder mit lokal fortgeschrittenem und inoperablem Tumor oder mit histologisch gesicherten Fernmetastasen. Es wurden unter anderem die prätherapeutischen Werte von CEA, AFP, CA 125, CA 19-9 und  $\beta$ hCG gemessen. Im Anschluss wurden die Patienten mit einer auf 5-FU basierenden Chemotherapie behandelt. Die Werte von CEA, CA 125 und  $\beta$ hCG waren dabei unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben der Patienten. Bei den 203 Patienten, bei denen eine Bestimmung von  $\beta$ hCG erfolgt war, war bei 33 Patienten (16%) ein erhöhter Wert über dem niedrigeren Cut off gemessen worden. Es waren jeweils zwei Cut off-Werte verwendet worden: bei dem niedrigeren Cut off von 4 IU/l war  $\beta$ hCG in der uni-



und multivariaten Analyse kein signifikanter Faktor, aber bei einem Cut off von 40 IU/l war  $\beta$ hCG sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse ein signifikanter Faktor für ein kürzeres Überleben (Webb, Scott-Mackie et al. 1995). In einer Studie von Louhimo et al. wurden unter Anderem die präoperativen Werte von  $\beta$ hCG bestimmt, es wurde ein Cut off von 2 pmol/l verwendet, basierend auf der 97,5. Perzentile von Gesunden. Von den 204 untersuchten Patienten hatten nur 16% erhöhte  $\beta$ hCG-Werte. Neben CEA und CA 72-4 konnte auch  $\beta$ hCG in der multivariaten Analyse als unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt werden. Höhere Werte korrelierten mit einer schlechteren Prognose, sowohl wenn alle Stadien betrachtet werden, als auch wenn das fortgeschrittene Stadium nicht miteinbezogen wurde. In der Untersuchung waren die  $\beta$ hCG-Werte bei Frauen signifikant höher als bei Männern, was aber auch an der geringen Anzahl an Patienten mit einem erhöhten  $\beta$ hCG-Wert liegen kann (Louhimo, 2002). Hinsichtlich der Prognose beim kolorektalen Karzinom konnte in der eben genannten und einer weiteren Untersuchung auch für CA72-4 eine prognostische Aussagekraft nachgewiesen werden, ein erhöhter Ausgangswert (Cut off: 5 bzw. 6 U/ml) korrelierte mit einer schlechteren Prognose (Zheng, Zhan et al. 2001; Louhimo, Carpelan-Holmstrom et al. 2002). Zu einem anderen Ergebnis kam eine Untersuchung von D. Hofmann aus der eigenen Arbeitsgruppe. Es wurden Tumormarker an 458 Patienten im Stadium I bis III eines kolorektalen Karzinoms gemessen und auf ihre prognostische Wertigkeit anhand der Aufteilung in eine gute und eine schlechte Prognosegruppe untersucht.  $\beta$ hCG hatte in dieser Untersuchung keine prognostische Bedeutung. CA72-4 hatte in der univariaten Analyse prognostische Bedeutung bezüglich des tumorspezifischen Überlebens, in der multivariaten Analyse hatte CA72-4 keine prognostische Bedeutung (Hofmann 2007).

#### *Zusammenfassung zu den Parametern $\beta$ HCG und CA72-4:*

*In unserer Auswertung war CA72-4 ein signifikanter prognostischer Faktor in der univariaten Analyse hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens, allerdings nur in der Gruppe von Patienten mit Rektumkarzinom,  $\beta$ HCG hatte keinerlei prognostische Bedeutung. In der multivariaten Analyse war CA72-4 nicht signifikant. Unter Betrachtung der oben erläuterten limitierten Datenlage im Bezug auf die prognostische Aussagekraft von  $\beta$ hCG und CA72-4 beim kolorektalen Karzinom kann vermutet werden, dass die beiden genannten Parameter lediglich im metastasierenden Stadium prognostische Relevanz beinhalten. Im Kollektiv der oben erwähnten Studie von Louhimo et al. ist ein hoher Anteil metastasierter kolorektaler Karzinome zu finden, somit ist der Vergleich mit unseren Daten nur eingeschränkt möglich.*

Das Cancer Antigen 125 ist ein Glykoprotein, das hauptsächlich zur Diagnostik, Verlaufs- und Therapiekontrolle beim Ovarialkarzinom eingesetzt wird (Stieber, 2008). Zur Rolle beim kolorektalen Karzinom findet sich in der Literatur nur wenig. In der bereits weiter oben beschriebenen Untersuchung von Webb et al. waren die Werte von CEA, CA 125 und  $\beta$ hCG unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben der Patienten. Wie bereits erwähnt, waren Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom, d.h. entweder mit lokal fortgeschrittenem und inoperablem Tumor oder mit histologisch gesicherten Fernmetastasen untersucht worden. CA 125 war bei 150 Patienten gemessen worden und zeigte bei 81 Patienten (54%) eine prätherapeutische Erhöhung. In der uni- und in der multivariaten Analyse war der CA 125-Wert sowohl bei dem niedrigeren verwendeten Cut off von 35 U/ml als auch bei dem höheren Cut off von 350 U/ml ein unabhängiger prognostischer Marker, der mit einem kürzeren Überleben assoziiert war (Webb, Scott-Mackie et al. 1995).

#### *Zusammenfassung zum Parameter CA125:*

*In unserer Auswertung war das prätherapeutische CA125 in der uni- und multivariaten Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens in der Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinom T2/3, N0 ein signifikanter prognostischer Faktor. In den anderen Gruppen hatte es keine prognostische Relevanz. Wie bereits erwähnt, werden vor allem für diese Gruppe von Patienten zusätzliche Prognosefaktoren benötigt. Es wäre wünschenswert, dass die Rolle dieses Markers erneut an einem anderen, vergleichbaren Kollektiv überprüft wird, da sich über seine Rolle beim kolorektalen Karzinom nur spärliche Daten finden. Falls sich die prognostische Bedeutung des CA125 in der beschriebenen Untergruppe von Patienten bestätigen ließe, wäre dies ein großer Zugewinn.*

Ein weiterer Marker, der beim kolorektalen Karzinom vermehrt freigesetzt wird, ist CYFRA 21-1 (Cytokeratin-19-Fragmente). Seine Hauptbedeutung hat CYFRA 21-1 beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Als Bestandteil des Zytoskeletts von Zellen weist es keine Organspezifität auf und kann deshalb grundsätzlich bei allen soliden Tumoren erhöht sein. Sehr hohe Wertlagen kommen unter anderem bei kolorektalen Karzinomen vor (Stieber, Hasholzner et al. 1993).

#### *Zusammenfassung zum Parameter CYFRA21-1:*

*Bisher konnte für CYFRA 21-1 keine prognostische Relevanz beim kolorektalen Karzinom nachgewiesen werden, so auch in der bereits erwähnten Arbeit von D. Hofmann (Hofmann 2007) sowie in unserer Auswertung.*

**Klinische Routinelaborparameter: GOT, GPT,  $\gamma$ GT, aP, Bilirubin, Kreatinin**

Bereits vor mehr als drei Jahrzehnten war der Einfluss einfach und billig zu bestimmender Laborparameter auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben beim Darmkrebs untersucht worden. In einigen, zum Teil bereits länger zurückliegenden Untersuchungen wurde versucht die Rolle der Leberfunktionsparameter beim kolorektalen Karzinom zu beleuchten. 1979 untersuchten Beck et al. die Rolle der Leberfunktionsparameter GOT, GPT, aP und  $\gamma$ GT beim kolorektalen Karzinom. Allerdings lag der Schwerpunkt auf der Entdeckung von Lebermetastasen. In dieser Zeit war die Diagnostik von Lebermetastasen noch erschwert im Gegensatz zum heutigen Zeitalter von hochauflösendem Ultraschall, CT und MRT, welche weitgehend eine sichere Diagnose erlauben. Die Sensitivität der gemessenen Parameter war allerdings enttäuschend (Beck, 1979).

De Mello et al. untersuchten 1983 die Bedeutung präoperativ gemessener Laborparameter, darunter CEA,  $\gamma$ GT und CRP, im Hinblick auf die Prognose von 100 Patienten mit kolorektalem Karzinom und fanden heraus, dass wie in vielen anderen Untersuchungen das Stadium den entscheidenden Faktor für die Prognose darstellt. In der univariaten Analyse waren die präoperativen Werte von CEA,  $\gamma$ GT und CRP signifikante Marker für das Überleben. Wurden aber die klinischen Faktoren Alter, Geschlecht und Stadium in das Modell miteinbezogen, beinhalteten CEA und  $\gamma$ GT keine zusätzliche Information mehr.  $\alpha$ 1-Antichymotrypsin war in dieser Untersuchung der einzige Parameter, der auch in multivariater Analyse signifikant war (de Mello, Struthers et al. 1983).

In einer 2008 publizierten Studie von Mehrkhani et al. hatten die präoperativ an 1090 Patienten im Stadium I bis IV eines kolorektalen Karzinoms gemessenen Leberfunktionsparameter keinen signifikanten Effekt auf das Überleben (Mehrkhani, Nasiri et al. 2009). Allerdings war in dem dazu veröffentlichten Paper nicht beschrieben, welche Leberfunktionsparameter im Detail gemessen worden waren. In der univariaten Analyse war der Einfluss des präoperativ gemessenen CEA (Cut off 5 ng/ml) auf das Gesamtüberleben der Patienten erneut bestätigt worden. In der multivariaten Analyse waren Alter, Tumorstadium und Grading signifikante prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben.

Eine Arbeit aus dem Jahr 2003 von Yuste et al. lieferte folgende Ergebnisse: bei 91 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom wurde erneut die Bedeutung des CEA und auch des CA 19-9 auf das rezidivfreie Intervall bestätigt, darüber hinaus hatte jedoch auch die alkalische Phosphatase in uni- sowie in multivariater Analyse einen unabhängigen prognostischen Wert. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben war die aP in der univariaten Analyse zusammen mit LDH, Albumin und wiederum CEA und CA 19-9 ein signifikanter prognostischer Faktor. In der multivariaten Analyse waren lediglich CEA und

CA 19-9 prognostisch signifikante Faktoren im Hinblick auf das Gesamtüberleben (Yuste, Aparicio et al. 2003). In einer weiteren Publikation aus dem Jahr 1996 zu prognostischen Variablen von 141 Patienten im Stadium IV eines kolorektalen Karzinoms, die anschließend mit unterschiedlichen Chemotherapieregimen auf der Basis von 5-Fluorouracil behandelt wurden, resultierte Folgendes: In der univariaten Analyse waren die Werte von LDH (cut off 600 U/l, Mittelwert +1 SD),  $\gamma$ GT (cut off 70 U/l), aP (normal vs. erhöht, ein Grenzwert wurde nicht angegeben), CEA (Cut off 5 ng/ml) und Albumin (Cut off 4 g/dl) mit der tumorfreien Überlebenszeit assoziiert. In der multivariaten Analyse waren neben dem Ausmaß der Leberbeteiligung die Werte von Albumin und aP unabhängige prognostische Faktoren für die tumorfreie Überlebenszeit. Für das Gesamtüberleben hatten in der univariaten Analyse die Werte von LDH,  $\gamma$ GT, aP, Albumin und CEA prognostische Bedeutung. In der multivariaten Analyse blieben davon nur  $\gamma$ GT, Albumin und CEA signifikant. Es wurde vermutet, dass die aP und  $\gamma$ GT vor allem das Ausmaß der Leberbeteiligung und die Werte von Albumin den Ernährungszustand des Patienten widerspiegeln (Fountzilas, Gossios et al. 1996). In einer schwedischen Studie wurden 1994 212 Patienten mit unterschiedlichen Stadien eines kolorektalen Karzinoms hinsichtlich prognostischer Faktoren untersucht. Dabei waren unter anderem zahlreiche Routinelaborparameter, darunter Hämoglobin, Leukozyten, Bilirubin, GOT, GPT und aP präoperativ bestimmt worden. Wie in so vielen Studien war auch hier gezeigt worden, dass das Stadium den größten Einfluss auf die Prognose beim kolorektalen Karzinom hat. In der univariaten Analyse hatten die Leukozyten, GOT, GPT und aP einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. In einem multivariaten Ansatz hatte nur der Tumormarker TPA (Tissue Polypeptid Antigen) zusätzliche prognostische Bedeutung (Lindmark, Gerdin et al. 1994). Von Mitgliedern der gleichen Arbeitsgruppe ist eine ähnliche Untersuchung im selben Jahr erschienen, die sich jedoch nur auf 198 Patienten im metastasierten Stadium bezieht. Vor Beginn einer 5-Fluorouracil-haltigen Chemotherapie waren die Parameter Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, aP, Bilirubin, GOT, GPT und Kreatinin gemessen worden. Ein höherer Hämoglobinwert stand im Zusammenhang mit einem längeren Gesamtüberleben. Die GOT hatte von den gemessenen Parametern in dieser Untersuchung auch in der multivariaten Analyse den stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Patienten mit Werten oberhalb der 85. Perzentile hatten die schlechteste Prognose (Graf, Bergstrom et al. 1994).

Köhne et al. konnten eine prognostische Relevanz der alkalischen Phosphatase nachweisen. In der Arbeit wurden insgesamt 3825 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom betrachtet, die mit einer 5-FU-haltigen behandelt worden waren. Es wurden elf Laborparameter, sieben Tumorvariablen und fünf klinische Variablen im Hinblick auf ihre

prognostische Bedeutung untersucht. Aus den resultierenden vier Parametern Allgemeinzustand des Patienten, Leukozytenzahl, alkalische Phosphatase und Anzahl von Metastasenlokalisationen ließen sich drei Risikogruppen klar voneinander separieren. Leukozyten über 10.000/ $\mu$ l und alkalische Phosphatase  $\geq 300$  U/l hatten einen signifikanten negativen Einfluss auf die Prognose der Patienten (Kohne, Cunningham et al. 2002). Da es sich um Patienten im metastasierten Stadium handelte ist der Vergleich mit unseren Daten schwierig. In unserem Kollektiv wiesen außerdem nur drei Patienten aP-Werte über dem in dieser Untersuchung verwendeten Cut off von 300 U/l auf.

Taylor et al. versuchten Faktoren zu bestimmen, die das Auftreten von Lebermetastasen im Verlauf bei 134 primär nicht metastasierten Patienten im Stadium Dukes B und C vorhersagen konnten. Dabei wurden präoperativ unter anderem GOT, aP und Bilirubin bestimmt. Der Endpunkt war das Auftreten von Lebermetastasen, was bei 47 Patienten der Fall war. Nur eine präoperative Erhöhung der alkalischen Phosphatase stand in dieser Untersuchung im Zusammenhang mit dem Auftreten von Lebermetastasen, die übrigen Leberfunktionsparameter hatten keinen Einfluss (Taylor, Mullee et al. 1990).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass in den vorhandenen, meist lange zurückliegenden Studien, die den Einfluss von Routinelaborparametern, insbesondere Leberfunktionsparametern, auf die Prognose von Darmkrebspatienten untersuchten, bis auf die letztgenannte Arbeit fast ausschließlich das metastasierte Stadium betrachtet oder wenigstens miteinbezogen wurde. Somit sind die vorliegenden Studien nur eingeschränkt mit unserem Kollektiv vergleichbar.

*Zusammenfassung zu den klinischen Routinelaborparameter GOT, GPT,  $\gamma$ GT, aP, Bilirubin und Kreatinin:*

*In unserer Auswertung war lediglich die alkalische Phosphatase in der univariaten Analyse in der Gruppe der Rektumkarzinome signifikant hinsichtlich des tumorspezifischen und des rezidivfreien Überlebens.*

*In der Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen T2/3, N0 war die  $\gamma$ GT in der uni- und multivariaten Analyse ein signifikanter Faktor im Bezug auf das rezidivfreie Überleben. Wie bereits erwähnt, werden vor allem für diese Gruppe von Patienten zusätzliche Prognosefaktoren benötigt. Es wäre wünschenswert, dass die Rolle der  $\gamma$ GT an einem anderen, vergleichbaren Kollektiv überprüft wird.*

*Unsere Auswertung sowie die dazu auffindbare Literatur bestätigen, dass auf die Messung der Routinelaborparameter Bilirubin, GOT, GPT und Kreatinin verzichtet werden kann, da diese keinerlei Zugewinn an Information bezüglich der Prognose von Patienten mit kolorektalem Karziom erbringen.*

**Klinische Routinelaborparameter: Ferritin, Hämoglobin**

Ferritin spiegelt den Eisenspeicher des Menschen wider und gehört zu den Akut-Phase-Proteinen. Erhöhte Werte finden sich bei Entzündungs-, Infekt- oder Tumoranämie. Erniedrigte Werte sind meist durch eine Eisenmangelanämie verursacht. Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom sind beide Formen plausibel.

In einer Studie von Scholefield zur Bedeutung von Ferritin in der Screeningsituation zeigte sich kein Unterschied bei den Ferritinspiegeln von 49 Gesunden, 49 Patienten mit Adenomen und 50 Patienten mit kolorektalem Karzinom (Scholefield, Robinson et al. 1998). Hinsichtlich der Rolle von Ferritin bei der Prognose von 94 Patienten im Stadium I bis IV eines kolorektalen Karzinoms fanden Lorenzi et al. heraus, dass Patienten im Stadium III mit entweder einem erhöhten oder erniedrigten Ferritinspiegel kürzer überlebten als Patienten mit normalen Werten (Frauen: 11-148 ng/ml, Männer 30-215 ng/ml). Es wurde die Vermutung geäußert, dass Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit normalen Ferritinwerten eine bessere Prognose hätten als solche mit erhöhten Werten bei Primär-diagnose (Lorenzi, Lorenzi et al. 2006). Die Fallzahl ist mit 94 Patienten gering.

*In unserer Auswertung waren die gemessenen Ferritinwerte höchst signifikant ( $p < 0,0001$ ) abhängig von Tumorlokalisation und Geschlecht. Der allgemein bekannten Geschlechtsabhängigkeit von Ferritin wird durch geschlechtsspezifische Referenzwerte Rechnung getragen. Bei Patienten mit Rektumkarzinomen wurden höhere Ferritinwerte (Median 138  $\mu\text{g/l}$ ) gemessen als bei den Kolonkarzinompatienten (Median 86  $\mu\text{g/l}$ ). Es konnte jedoch kein signifikanter Einfluss von Ferritin auf die Prognose festgestellt werden. Eine Bedeutung im metastasierten Stadium eines kolorektalen Karzinoms wäre in Anbetracht der Literatur denkbar. Auf seine Bestimmung im Hinblick auf die Prognose beim nicht-metastasierten kolorektalen Karzinom kann basierend auf den dazu publizierten Untersuchungen sowie auf dem Ergebnis unserer Auswertung verzichtet werden, da dadurch kein zusätzlicher Informationsgewinn erreicht wird.*

Eine Eisenmangelanämie ist bei Darmkrebspatienten häufig und ist meist durch den okkulten Blutverlust über den Darm verursacht (Ho, Yu et al. 2008). Die Anämie war in der Untersuchung von Ho et al. definiert als Hämoglobin unter 12 g/dl. Weibliches Geschlecht, Tumorlokalisation im rechten Kolonabschnitt sowie ein Tumordurchmesser über 3 cm waren in der multivariaten Analyse von 101 Patienten mit kolorektalem Karzinom signifikant mit einer Anämie assoziiert, die Werte von LDH, CEA, CA 125 und CA 19-9 standen nicht im Zusammenhang mit einer Anämie. Die Bedeutung einer Anämie im Hinblick auf die Prognose beim kolorektalen Karzinom ist unklar. Lagautrière et al. untersuchten retro-

spektiv Faktoren an 715 Patienten, die Einfluss auf das Überleben hatten. Die Diagnose einer Anämie hatte dabei keine Bedeutung hinsichtlich der Prognose der Patienten, lediglich das Stadium und der präoperative CEA-Wert hatten wie in vielen anderen bereits genannten Studien prognostische Bedeutung (Lagautriere, Valvano et al. 1998). Auch in der bereits o.g. Studie zu Prognosefaktoren bei 212 Patienten mit kolorektalem Karzinom von Lindmark et al. hatte die Bestimmung des Hämoglobin keine prognostische Bedeutung (Lindmark, Gerdin et al. 1994).

Zu einem gegensätzlichen Ergebnis kamen van Halteren et al. bei 125 Patienten mit Rektumkarzinomen im Dukes Stadium A, B und C. Dabei war das Gesamtüberleben von Patienten mit bereits bei Diagnosestellung bestehender Anämie signifikant verkürzt (van Halteren, Houterman et al. 2004). Der Cut off war basierend auf einer vorangehenden Studie, die den Sachverhalt bei Patientinnen mit Cervixkarzinom untersucht hatte, bei 7,4 mmol/l (entspricht 12 g/dl) festgelegt worden. Das mediane Überleben von Patienten mit einem präoperativen Hämoglobinwert über 7,4 mmol/l war doppelt so lang wie das von Patienten mit einem Ausgangswert darunter. Graf et al. konnten bei 198 Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom, d.h. metastasiert, mit lokaler Rezidivierung oder mit einem inoperablen Tumor, die unabhängige prognostische Bedeutung des Serumhämoglobinwerts bestätigen, ein Cut off war hierbei leider nicht angegeben (Graf, Bergstrom et al. 1994).

Qiu et al. untersuchten an 363 Patienten im Stadium I bis IV die prognostische Bedeutung von bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms vorhandenen hämatologischen Veränderungen. Dabei zeigte sich in der univariaten Analyse, dass ein höheres Stadium, Leukozytose, Anämie (Cut off: 11g/dl), Thrombozytose ( $> 400 \times 10^3/l$ ) und ein schlechter Differenzierungsgrad signifikant mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert waren. In der multivariaten Analyse waren das Tumorstadium, Grading, Anämie und Thrombozytose unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben (Qiu, Yuan et al. 2010). Es wurde außerdem eine signifikante Korrelation der Anämie mit einem höheren Tumorstadium, einem niedrigen histologischen Differenzierungsgrad, mit weiblichem Geschlecht und mit einer Lokalisation des Tumors im rechten Hemikolon gezeigt.

#### *Zusammenfassung zum Parameter Hämoglobin:*

*Insgesamt ist die Datenlage zum Einfluss des Hämoglobins auf die Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom nicht eindeutig. Auch in unserer Auswertung waren die Wertlagen von Hämoglobin höchst signifikant abhängig vom T-Stadium, mit niedrigeren Wertlagen bei ansteigendem Tumorstadium, und vom Geschlecht, mit niedrigeren Wertlagen bei Frauen. In der univariaten Analyse hatten Kolonkarzinompatienten mit Wertla-*

*gen von Hämoglobin oberhalb des Medians eine günstigere Prognose hinsichtlich des tumorspezifischen und rezidivfreien Überlebens. In der multivariaten Auswertung hatte Hämoglobin jedoch keine prognostische Bedeutung. Somit kann die in den o.g. Untersuchungen von van Halteren et al., Graf et al. und Qiu et al. gefundene unabhängige prognostische Bedeutung von Hämoglobin anhand unseres Kollektivs nicht bestätigt werden.*

#### **Marker von Entzündungsreaktionen/ Akut-Phase-Proteine/ Zytokine: Albumin, CRP, LDH, Haptoglobin, SAA, IL-6, IL-8**

Es gibt eine zunehmende Evidenz dafür, dass das Vorhandensein einer systemischen Entzündungsreaktion eine Rolle im Bezug auf das Überleben von Patienten mit kolorektalem Karzinom spielt. Das C-reaktive Protein ist ein Akut-Phase-Protein, das von Hepatozyten produziert wird unter Einfluss proinflammatorischer Zytokine wie IL-6, IL-8 und TNF $\alpha$ . Eine Reihe von Studien belegt, dass präoperativ gemessene Werte von CRP und Albumin, meist zusammengefasst zu einem Punktescore, dem Glasgow Prognostic Score (GPS), einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose von Darmkrebspatienten, sowohl im metastasierten als auch im nicht-metastasierten Stadium, und Patienten anderer Tumorentitäten haben (Heys, Walker et al. 1998; Nozoe, Matsumata et al. 1998; McMillan, Elahi et al. 2001). Der GPS wurde 2004 von einer Arbeitsgruppe in Edinburgh entwickelt und setzt sich zusammen aus dem beim Patienten gemessenen Albuminwert (unter 35 g/l = 1), sowie dem CRP (über 10mg/l = 1). Diese werden zu einem Punktescore von 0, 1 oder 2 zusammengesetzt, je nach den Wertlagen, die beim Patienten gemessen wurden. Es wurde an 99 Patienten mit fortgeschrittenem, also metastasiertem kolorektalem Karzinom beobachtet, dass der GPS in der uni- und multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate hatte, mit kürzerem Überleben je höher der GPS lag (Elahi, McMillan et al. 2004). Im Verlauf wurden diese Ergebnisse durch mehrere Studien mit Darmkrebspatienten früherer Stadien bestätigt. Eine japanische Arbeitsgruppe belegte den Zusammenhang eines präoperativ erhöhten CRP-Werts mit einer kürzeren Gesamt- als auch tumorspezifischen Überlebenszeit, auch an Patienten in nicht-metastasierten Stadien. In dieser Studie mit 300 Patienten wurden auch die präoperativen Werte von CEA (Cut off 6 ng/ml) gemessen und beobachtet, dass ein erhöhter CRP-Wert (Cut off 0,5 mg/dl) ein geringeres Gesamtüberleben von Patienten im Stadium I und II vorhersagen konnte, sogar wenn die CEA-Werte nicht erhöht waren, dies also nicht konnten (Koike, Miki et al. 2008). In einer Arbeit von Ishizuka et al. wurden an 315 Patienten der Stadien I bis IV neben dem GPS auch die Tumormarker CEA (Cut off 6 ng/ml), CA 19-9 (Cut off 30 U/ml) und CA 72-4 (10 U/ml) gemessen und gezeigt, dass deren Wertlagen eng mit den Werten des GPS korrelierten. Wieder konnte gezeigt werden, dass die Ge-



samtüberlebenszeit kürzer war, je höher der GPS war (Mediane Überlebenszeit 13,7/13,0/ 21 Monate bei einem GPS = 2/ 1/ 0). Der GPS war in dieser Auswertung in der multivariaten Analyse sogar den o.g. Tumormarkern überlegen (Ishizuka, Nagata et al. 2007). Wong et al. konnten auch an 170 Patienten mit Lebermetastasen, die einer Resektion mit kurativer Intention unterzogen wurden, zeigen, dass eine präoperative Erhöhung des CRP (Grenzwert 1 mg/dl) einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie sowie das Gesamtüberleben in der uni- und multivariaten Analyse hatte (Wong, Malik et al. 2007). Chung et al. untersuchten 172 Patienten unterschiedlicher Stadien eines kolorektalen Karzinoms, die sich einer primär kurativen Resektion unterzogen. Neben der Rolle des präoperativ gemessenen CRP sollte außerdem die Beziehung zu den proinflammatorischen Zytokinen IL-6, IL-8 und TNF $\alpha$  beleuchtet werden. Es wurde wie auch in anderen Studien belegt, dass eine präoperative Erhöhung des CRP (Cut off 0,8 mg/dl) mit einer kürzeren Überlebensrate assoziiert war. Allerdings konnte CRP nur in der univariaten Analyse, nicht aber in der multivariaten Analyse als prognostischer Faktor beim kolorektalen Karzinom bestätigt werden. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass bei erhöhten CRP-Werten auch die Zytokine IL-6 und IL-8 erhöht waren. TNF $\alpha$  war jedoch bei keinem der Patienten nachweisbar. In der univariaten Analyse hatte ein höheres Tumorstadium, ein schlechterer Differenzierungsgrad, ein erhöhter präoperativer CEA-Wert (>5 ng/ml), eine Erhöhung des CRP und eine Erhöhung des IL-6 einen signifikanten negativen Einfluss auf das tumorspezifische Überleben. In der multivariaten Analyse war lediglich das Tumorstadium ein signifikanter Prognosefaktor (Chung and Chang 2003). Die in den o.g. Arbeiten belegte unabhängige prognostische Bedeutung des präoperativ gemessenen CRP konnte in der Untersuchung von Chung et al. somit nicht bestätigt werden. Eine ähnliche Intention hatten auch Nikiteas et al. als sie an 74 Patienten mit kolorektalem Karzinom präoperative Messungen von CRP (Cut off 0,7 mg/dl), IL-6 (Cut off 8 pg/ml) und TNF $\alpha$  (Cut off 5 pg/ml) vornahmen. Das Resultat der Auswertung der leider sehr geringen Fallzahl war, dass Werte von CRP, IL-6 und TNF $\alpha$  signifikant höher waren bei Patienten mit kolorektalem Karzinom im Vergleich zu Normalpersonen. Es wurde gezeigt, dass präoperativ erhöhte Werte von CRP und IL-6, nicht jedoch von TNF $\alpha$ , mit einem kürzeren krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert waren. Eine multivariate Analyse konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht durchgeführt werden (Nikiteas, Tzanakis et al. 2005).

#### *Zusammenfassung der Parameter CRP und Albumin:*

*Für CRP und Albumin lassen sich somit in der Literatur einige Belege für eine Bedeutung hinsichtlich der Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom finden. Im Gegensatz dazu lässt sich in unserer Auswertung kein unabhängiger Einfluss von CRP und Albumin*

*auf die Prognose feststellen. Mehrere der erwähnten Untersuchungen enthalten Patienten im metastasierten Stadium, sodass die Vermutung geäußert werden kann, dass sich der Einfluss dieser beiden Parameter vor allem im fortgeschrittenen Stadium bemerkbar macht.*

Belluco et al. untersuchten des Weiteren den Zusammenhang zwischen IL-6 und CEA mit der Prognose von 208 Patienten mit kolorektalem Karzinom. Es wurde erneut bestätigt, dass eine Erhöhung des IL-6 mit einer signifikant kürzeren Gesamtüberlebensrate und einem fortgeschrittenen Tumorstadium zusammenhängt. Die Werte von IL-6 korrelierten mit den gemessenen CEA-Werten. In einer multivariaten Analyse war IL-6 ein unabhängiger Prognosefaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens, CEA jedoch nicht (Belluco, Nitti et al. 2000). Auch eine japanische Arbeitsgruppe lieferte Ergebnisse, die den Einfluss des präoperativ gemessenen IL-6 auf die Prognose von 99 Darmkrebspatienten aller Stadien untermauerte: IL-6 war hier ein unabhängiger Prognosefaktor in der multivariaten Analyse (Yeh, Li et al. 2010).

#### *Zusammenfassung zu den Zytokinen IL-6 und IL-8:*

*In einem systematischen Review von Knüpfer et al. wurden die wenigen, allesamt zahlenmäßig limitierten Studien zusammenfassend betrachtet und als Schlussfolgerung vorsichtig geäußert, dass IL-6-Werte prognostische Bedeutung bei Patienten mit kolorektalem Karzinom haben könnten (Knüpfer and Preiss 2010). In unserer Auswertung hatte das Zytokin IL-6 weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse prognostische Relevanz. Für das Zytokin IL-8 jedoch, dessen Rolle hinsichtlich der Prognose beim kolorektalen Karzinom völlig unklar ist, konnte prognostische Relevanz im Hinblick auf das tumorspezifische Überleben bei Kolonkarzinompatienten festgestellt werden. In der multivariaten Analyse war IL-8 und eine Wechselwirkung aus IL-8 und CA19-9 im berechneten Cox-Modell enthalten und beinhaltet somit prognostische Information. Eine entscheidende Rolle als Einzelparameter scheint IL-8 jedoch nicht zu spielen.*

In einer Untersuchung von Wu et al. wurde für die präoperativ gemessenen Werten von LDH eine klare Bedeutung hinsichtlich der Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom nachgewiesen: es waren insgesamt 106 Patienten untersucht worden, davon 50 ohne und 56 mit Lebermetastasen bei Diagnosestellung. Es wurde beobachtet, dass die Werte von GOT, GPT,  $\gamma$ GT, LDH und CEA bei Patienten mit Lebermetastasen signifikant erhöht waren im Vergleich zu den Patienten ohne Lebermetastasen. Die Cox-

Regressionsanalyse zeigte, dass LDH mit der Überlebenszeit der Patienten mit Lebermetastasen korrelierte (Wu, Ma et al. 2010).

*Zusammenfassung zum Parameter LDH:*

*In unserer Analyse, in der nur nicht-metastasierte Patienten betrachtet wurden, konnte für die präoperativ gemessenen Werte von LDH keine prognostische Bedeutung festgestellt werden. Die wenige dazu auffindbare Literatur bezieht sich auf das metastasierte Stadium. Die prätherapeutische Bestimmung von LDH bei nicht-metastasierten Patienten mit kolorektalem Karzinom ist somit obsolet.*

Serum Amyloid A (SAA) ist ein Akut-Phase-Protein, das in der Leber synthetisiert wird und bei akuten viralen und bakteriellen Infektionen, Traumata und Tumorerkrankungen stark ansteigt. Es gehört zu den Parametern, die im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion eine Rolle spielen. Seine Bedeutung bei verschiedenen soliden Tumoren ist seit vielen Jahren bekannt. 1986 war in einer Untersuchung von Biran et al. das Verhalten von SAA bei 160 Patienten mit verschiedenen Tumoren, darunter 41 kolorektale Karzinome, beobachtet worden. Es konnte gezeigt werden, dass die Werte von SAA mit dem Stadium der Erkrankung korrelierten, in höheren Stadien zeigten sich höhere Wertlagen. Außerdem hatten bei Diagnosestellung erhöhte SAA-Werte einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben, niedrigere Ausgangswerte waren mit einer besseren Prognose assoziiert. Nachdem die Patienten nach Stadien gruppiert worden waren, ergab sich, dass bei Patienten im Stadium I und II die SAA-Werte keine Auswirkung auf die Prognose hatten, in den höheren Stadien III und IV waren jedoch höhere Werte (Cut off 10 mg/l) mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Biran, Friedman et al. 1986). Auch Raynes et al. konnten zeigen, dass bei verschiedenen soliden Tumoren, davon 64 Patienten mit kolorektalem Karzinom, vor allem die fortgeschrittenen Stadien hohe Wertlagen von SAA zeigen (Raynes and Cooper 1983). Gleichwohl zeigten Glojnaric et al. 2001 an 67 Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium Dukes B und C, dass unter den präoperativ gemessenen Akut-Phase-Proteinen, darunter auch CRP, die SAA-Werte bei allen Patienten erhöht waren im Vergleich zu Normalpersonen und SAA unter den gemessenen Akut-Phase-Proteinen außerdem am stärksten erhöht war. SAA-Werte zeigten die beste Sensitivität und Spezifität im Hinblick auf die Krankheitsaktivität. Die Rolle im Bezug auf die Prognose war hier jedoch nicht untersucht worden (Glojnaric, Casl et al. 2001).

*Zusammenfassung zum Parameter SAA:*

*In unserer Auswertung konnte anhand eines im Vergleich zu den o.g. Untersuchungen zahlenmäßig weitaus größeren Kollektivs die höhere SAA-Freisetzung bei zunehmender*

*Tumordinfiltrationstiefe und höherem Tumorstadium belegt werden. In der Gruppe der Rektumkarzinome war SAA der einzige Laborparameter, der in der uni- und multivariaten Analyse das Signifikanzniveau erreichte. Dieser einfach und günstig zu bestimmende Laborwert beinhaltet demnach prognostische Information und sollte deshalb bei Primärdiagnose eines Rektumkarzinoms gemessen werden. Die zukünftige Bestätigung dieses Ergebnisses anhand eines unabhängigen Kollektivs wäre wünschenswert, da seine Bedeutung als prognostischer Marker beim Rektumkarzinom bisher unbekannt war.*

Auch Haptoglobin gehört zu den Akut-Phase-Proteinen, seine Aufgabe ist es unter anderem freies Hämoglobin im Serum zu binden. Haptoglobin ist Gegenstand zahlreicher Studien im Zusammenhang mit diagnostischen Stuhltests zur Detektion kolorektaler Karzinome (Sieg, Thoms et al. 1999; Xing, Young et al. 2001; Karl, Wild et al. 2008). In einer Untersuchung von Zhao et al. korrelierten bei 66 Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom die Haptoglobinwerte mit dem Stadium, den CRP-Werten der Patientinnen sowie dem Gesamtüberleben. Es wurde die Vermutung geäußert, dass Haptoglobin einen unabhängigen prognostischen Faktor beim epithelialen Ovarialkarzinom darstellen kann (Zhao, Annamalai et al. 2007). Haptoglobin ist ein tetrameres Glykoprotein, das aus zwei Alfa- und zwei Beta-Untereinheiten besteht (Wassell 2000). Die Alfa-Untereinheit von Haptoglobin könnte möglicherweise beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) eine gewisse Bedeutung haben. Bharti et al. untersuchten die alfa-Untereinheit von Haptoglobin bei 21 Patienten in verschiedenen Stadien eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms und fanden heraus, dass die Werte von  $\alpha$ -Haptoglobin mit dem Stadium der Erkrankung korrelierten und im Vergleich zu Normalpersonen erhöht waren. Höhere Haptoglobinwerte waren des Weiteren mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Bharti, Ma et al. 2004).

*Zusammenfassung zum Parameter Haptoglobin:*

*Zur Rolle von Haptoglobin beim kolorektalen Karzinom, insbesondere im Bezug auf die Prognose, finden sich in der Literatur keine relevanten Daten. In unserer Auswertung hatte Haptoglobin keine prognostische Bedeutung.*

## **Vitamin D**

Zusätzlich zu den bereits genannten Parametern wurde noch 25-Hydroxyvitamin D3 in unsere Untersuchung miteinbezogen. Vitamin D3 (= Colecalciferol) ist das einzige Vitamin, das der Körper selbst bilden kann. Es kann unter Einfluss von UVB-Licht aus Dehydrocholesterol in der Haut gebildet werden oder es wird dem Körper mit der Nahrung

zugeführt. In der Leber wird Vitamin D3 zu 25-Hydroxyvitamin D3 (= Calcifediol) umgewandelt. Anschließend wird es hauptsächlich in den Nieren zur biologisch aktiven Wirkform 1 $\alpha$ -25-Dihydroxyvitamin D3 (= Calcitriol) hydroxyliert. Seine Funktion im Organismus besteht in der Regulierung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels, im Darm steigert es die Aufnahme von Calcium aus der Nahrung, in den Nieren führt es zu vermehrter tubulärer Rückresorption von Calcium, im Knochen beeinflusst es die Mineralisation bzw. die Mobilisierung von Calcium. Der Metabolit 25-Hydroxyvitamin D3 (= 25-(OH)Vitamin D) eignet sich am besten zur Bestimmung der Versorgungslage eines Individuums mit Vitamin D, da es am stärksten auf eine Supplementierung bzw. auf UV-Bestrahlung reagiert (Herold 2010).

Die Vermutung, dass Vitamin D einen Einfluss auf das Risiko von bestimmten Krebserkrankungen hat, entstand aus der epidemiologischen Beobachtung, dass das Risiko für Darmkrebs in Gegenden mit hoher UVB-Strahlung geringer ist (Garland and Garland 1980). In den letzten Jahren wurden Vitamin D und seine Metabolite mehr und mehr Gegenstand wissenschaftlicher Studien, da ein Zusammenhang von Vitamin D und einigen Tumorerkrankungen, v.a. dem Mammakarzinom (Yin, Grandi et al. 2010) und dem kolorektalen Karzinom, vermutet wird. In drei in der letzten Zeit veröffentlichten Metaanalysen wurde die Vermutung, dass ein erniedrigter 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome assoziiert ist, unterstützt (Yin, Grandi et al. 2009; Touvier, Chan et al. 2011). Vor allem beim Rektumkarzinom soll dieses Risiko besonders erhöht sein (Lee, Li et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit sollte nun darüber hinaus untersucht werden, ob 25-Hydroxyvitamin D3 (im Folgenden als Vitamin D bezeichnet) zusätzlich zu einer möglichen Risikoabschätzung bezüglich des Auftretens eines kolorektalen Karzinoms, Informationen im Bezug auf die Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom liefern kann.

In Untersuchungen von Patienten im frühen Stadium eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Zhou, Heist et al. 2007) und Patienten mit Mammakarzinom (Goodwin, Ennis et al. 2009) wurde berichtet, dass höhere 25-Hydroxyvitamin D-Werte mit einer besseren Prognose vergesellschaftet sind.

In einer epidemiologischen Studie aus Norwegen aus dem Jahr 2004 wurde der Einfluss der Jahreszeit der Primärdiagnose eines Kolonkarzinoms (12.823 Männer und 14.922 Frauen im Beobachtungszeitraum 1964-1992) auf das Überleben untersucht. Dabei wurde anhand der epidemiologischen Erhebung beobachtet, dass Patienten, bei denen die Diagnose eines Kolonkarzinoms in den Sommer- und Herbstmonaten gestellt wurde, wenn die 25-Hydroxyvitamin-D3-Spiegel in der Bevölkerung aufgrund der Sonnenexposition am höchsten sind, niedrigere Sterberaten 18, 36 und 45 Monate nach Diagnosestel-

lung aufwiesen als Patienten, bei denen die Diagnose in den Wintermonaten gestellt worden war. Bezüglich der Inzidenz wurde keine jahreszeitliche Schwankung festgestellt. Als Folgerung daraus wurde die Vermutung aufgestellt, dass die höheren Wertlagen von 25-Hydroxyvitamin-D3 bei Diagnosestellung einen günstigen Effekt auf die Prognose haben könnten (Moan, Porojnicu et al. 2005).

In einer prospektiven, großangelegten Studie aus den USA wurde eine Kohorte von 16818 Teilnehmern von 1988-2000 beobachtet. Bei den teilnehmenden Personen wurden ein ärztliches Gespräch bezüglich der Lebensgewohnheiten, eine körperliche Untersuchung sowie eine Blutentnahme durchgeführt. Es traten im Beobachtungszeitraum 536 Krebstodesfälle auf, 66 davon aufgrund eines kolorektalen Karzinoms. Bei der Analyse konnte kein Einfluss des 25-Hydroxyvitamin D auf die Sterblichkeit bei unterschiedlichen Tumorentitäten nachgewiesen werden, lediglich im Hinblick auf das kolorektale Karzinom wurde ein umgekehrter Zusammenhang vermutet. Ab Werten über 80 nmol/l nahm das Risiko ab am Tumor zu versterben (Relatives Risiko 0,28) verglichen mit Patienten, deren zuvor abgenommene Werte unter 50 nmol/l lagen (Freedman, Looker et al. 2007). Auch in einer 2008 von Ng et al. veröffentlichten prospektiven Studie war ein positiver Effekt eines bei Diagnosestellung erhöhten Serum-25-Hydroxyvitamin-D3-Spiegels auf das Gesamtüberleben nachgewiesen worden, allerdings war der Einfluss auf das tumorspezifische Überleben nicht signifikant, die Fallzahl mit 304 Patienten (123 Todesfälle, 96 davon tumorspezifisch) relativ limitiert und des Weiteren wurde hier nicht der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel unmittelbar bei Diagnosestellung gemessen, sondern in unterschiedlich langen Zeiträumen, im Mittel 70 Monate, vor Diagnosestellung (Ng, Meyerhardt et al. 2008).

Im Gegensatz zu den bisher genannten Untersuchungen gibt es auch solche, in denen eine prognostische Bedeutung von Vitamin D nicht gefunden werden kann. Eine Untersuchung des Einflusses eines erniedrigten Vitamin D-Spiegels auf das Überleben bei Patienten im metastasierten Stadium eines kolorektalen Karzinoms zeigte, dass die 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel bei den meisten Patienten im Stadium IV erniedrigt sind, jedoch konnte kein Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben nachgewiesen werden (Ng, Sargent et al. 2011).

Mezawa et al. untersuchten den Einfluss von 25-OH-Vitamin D auf das Überleben beim kolorektalen Karzinom erstmals aus direkt vor der operativen Primärtherapie abgenommenen Serumproben. Patienten mit neoadjuvanter Therapie wurden ausgeschlossen. 257 Serumproben wurden analysiert, es traten 39 Todesfälle, davon 30 tumorspezifisch, auf. Nach Adjustierung für einige Faktoren wie Alter, Geschlecht, Monat der Blutentnahme und Stadium, zeigte sich, dass die Wertlagen im obersten Quartil mit einer günstigeren Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens assoziiert waren. Ohne Adjustierung war dieser

Effekt nicht zu beobachten. Außerdem konnte kein Zusammenhang der 25-OH-Vitamin D-Werte mit dem tumorspezifischen und rezidivfreien Überleben festgestellt werden (Mezawa, Sugiura et al. 2010).

*Zusammenfassung zum Parameter Vitamin D:*

*In den beiden zuletzt genannten Untersuchungen sowie in unserer Auswertung konnte keine prognostische Bedeutung der präoperativ gemessenen Werte von 25-Hydroxyvitamin D3 nachgewiesen werden. Im Hinblick auf das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken scheint Vitamin D eine gewisse Bedeutung zu haben, jedoch gibt es bisher keine Daten, die seine Wertigkeit im Hinblick auf die Prognose unterstützen.*

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden, die Rolle der untersuchten 22 Laborparameter und der klinischen Faktoren T-Stadium, N-Stadium, UICC-Stadium, Grading, Geschlecht und Alter anhand eines großen Kollektivs mit insgesamt 728 Patienten durch simultane Betrachtung aller Variablen umfassend zu evaluieren.

Der Auswertung lässt sich entnehmen, dass übereinstimmend mit der dazu gefundenen Literatur mehrere der gemessenen Parameter mit dem T-Stadium korrelieren: Mit höherem T-Stadium ließen sich höhere Wertlagen der Tumormarker CA125, CA19-9, CA72-4, CEA und CYFRA21-1, der Akut-Phase-Proteine Haptoglobin und SAA sowie der Zytokine IL-6 und IL-8 verzeichnen. Umgekehrt verhielt es sich bei den Routinelaborparametern Albumin und Hämoglobin.

Entsprechend der publizierten Literatur zeigen auch unsere Daten, dass ein höheres T- und N-Stadium einen signifikanten ungünstigen Effekt auf die tumorspezifische und rezidivfreie Überlebenszeit beim Kolon- und Rektumkarzinom hat. Daneben konnte hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Kolonkarzinom ein protektiver Effekt eines Patientenalters von unter 65 Jahren bei Diagnosestellung gefunden werden. Dieser Sachverhalt ist bisher in der Literatur nicht ausreichend bestätigt, es finden sich diesbezüglich auch Studien, die zu einem gegenteiligen Ergebnis gekommen sind.

Hinsichtlich der prognostischen Relevanz der untersuchten Laborparameter konnte in der Gruppe der Kolonkarzinome in der multivariaten Analyse CEA als signifikanter prognostischer Faktor identifiziert werden, außerdem CA19-9 für das tumorspezifische Überleben und  $\gamma$ GT für das rezidivfreie Überleben. Beim Rektumkarzinom war SAA als einziger Laborparameter ein signifikanter Prognosefaktor sowohl im Bezug auf das tumorspezifische als auch auf das rezidivfreie Überleben. In der Untergruppe T2/3, N0 beim Kolonkarzinom konnte für CA125 und  $\gamma$ GT prognostische Relevanz bezüglich einer Rezidivierung nachgewiesen werden.

Neu bei den genannten Ergebnissen ist, dass CEA nur beim Kolonkarzinom, nicht aber beim Rektumkarzinom ein signifikanter Prognosefaktor war. Außerdem wurde bisher dem Laborparameter SAA keinerlei Bedeutung im Hinblick auf die Prognose beim Rektumkarzinom beigemessen. Eine zukünftige Bestätigung unserer Resultate im Bezug auf die unabhängigen Prognosefaktoren SAA beim Rektumkarzinom und CA125 und  $\gamma$ GT in der Untergruppe T2/3, N0 beim Kolonkarzinom anhand eines unabhängigen Kollektivs wäre wünschenswert, da diese Zusammenhänge bisher nicht bekannt waren.



Für das tumorspezifische Überleben in der Gruppe der Kolonkarzinome wurde exemplarisch ein Modell berechnet. Vorteil dieses Modells ist, dass die Laborparameter als stetige Werte in logarithmierter Form eingehen und somit auf Cut offs verzichtet werden kann. Das berechnete Cox-Modell enthält die Parameter T- und N-Stadium, CA19-9, IL-8 und Albumin. Anhand dessen lässt sich eine Gruppe von Patienten mit sehr schlechter Prognose identifizieren, die dadurch einer intensiveren Therapie zugeführt werden kann. Für die tägliche klinische Routine sind derartige Rechenmodelle durchaus denkbar, jedoch lässt sich mit CEA als stärkstem Laborparameter beim Kolonkarzinom und, basierend auf unserer Auswertung, SAA beim Rektumkarzinom, zusammen mit den klinischen Variablen T- und N-Stadium eine etwa gleichwertige, aber in der Durchführung einfachere Prognoseabschätzung für eine größere Patientengruppe vornehmen.

Zusammenfassend betrachtet muss davon ausgegangen werden, dass eine Prognoseabschätzung nicht anhand eines einzelnen Laborparameters möglich ist, sondern unter Zusammenschau mehrerer Laborparameter sowie unter Berücksichtigung klinischer Faktoren.

## 6 Literaturverzeichnis

- Belluco, C., D. Nitti, et al. (2000). "Interleukin-6 blood level is associated with circulating carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colorectal cancer." Ann Surg Oncol **7**(2): 133-8.
- Bharti, A., P. C. Ma, et al. (2004). "Haptoglobin alpha-subunit and hepatocyte growth factor can potentially serve as serum tumor biomarkers in small cell lung cancer." Anticancer Res **24**(2C): 1031-8.
- Biran, H., N. Friedman, et al. (1986). "Serum amyloid A (SAA) variations in patients with cancer: correlation with disease activity, stage, primary site, and prognosis." J Clin Pathol **39**(7): 794-7.
- Brown, D. J., R. Milroy, et al. (2007). "The relationship between an inflammation-based prognostic score (Glasgow Prognostic Score) and changes in serum biochemical variables in patients with advanced lung and gastrointestinal cancer." J Clin Pathol **60**(6): 705-8.
- Cai, S. R., S. Zheng, et al. (2005). "[Multivariate analysis of prognostic factors in colorectal cancer patients with different ages]." Zhonghua Zhong Liu Za Zhi **27**(8): 483-5.
- Carriquiry, L. A. and A. Pineyro (1999). "Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer?" Dis Colon Rectum **42**(7): 921-9.
- Chapman, M. A., D. Buckley, et al. (1998). "Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer." Br J Cancer **78**(10): 1346-9.
- Chen, C. C., S. H. Yang, et al. (2005). "Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer?" J Surg Res **124**(2): 169-74.
- Chu, D. Z., C. A. Erickson, et al. (1991). "Prognostic significance of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma. Serum levels before and after resection and before recurrence." Arch Surg **126**(3): 314-6.
- Chung, Y. C. and Y. F. Chang (2003). "Serum C-reactive protein correlates with survival in colorectal cancer patients but is not an independent prognostic indicator." Eur J Gastroenterol Hepatol **15**(4): 369-73.
- Compton, C., C. M. Fenoglio-Preiser, et al. (2000). "American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group." Cancer **88**(7): 1739-57.
- Compton, C. C. (2003). "Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features." Mod Pathol **16**(4): 376-88.
- Compton, C. C., L. P. Fielding, et al. (2000). "Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999." Arch Pathol Lab Med **124**(7): 979-94.
- Compton, C. C. and F. L. Greene (2004). "The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond." CA Cancer J Clin **54**(6): 295-308.
- Cox, D. R. (1972). "Regression models and life-tables." J R Stat Soc **34**: 187-200.
- de Mello, J., L. Struthers, et al. (1983). "Multivariate analyses as aids to diagnosis and assessment of prognosis in gastrointestinal cancer." Br J Cancer **48**(3): 341-8.
- Duffy, M. J., A. van Dalen, et al. (2007). "Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use." Eur J Cancer **43**(9): 1348-60.

- Elahi, M. M., D. C. McMillan, et al. (2004). "Score based on hypoalbuminemia and elevated C-reactive protein predicts survival in patients with advanced gastrointestinal cancer." Nutr Cancer **48**(2): 171-3.
- Esfandi, F., S. Mohammadzadeh Ghobadloo, et al. (2006). "Interleukin-6 level in patients with colorectal cancer." Cancer Lett **244**(1): 76-8.
- Fountzilas, G., K. Gossios, et al. (1996). "Prognostic variable in patients with advanced colorectal cancer treated with fluorouracil and leucovorin-based chemotherapy." Med Pediatr Oncol **26**(5): 305-17.
- Freedman, D. M., A. C. Looker, et al. (2007). "Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States." J Natl Cancer Inst **99**(21): 1594-602.
- Garland, C. F. and F. C. Garland (1980). "Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer?" Int J Epidemiol **9**(3): 227-31.
- Glojnaric, I., M. T. Casl, et al. (2001). "Serum amyloid A protein (SAA) in colorectal carcinoma." Clin Chem Lab Med **39**(2): 129-33.
- Gobbi, P. G., F. Valentino, et al. (2008). "New insights into the role of age and carcinoembryonic antigen in the prognosis of colorectal cancer." Br J Cancer **98**(2): 328-34.
- Goodwin, P. J., M. Ennis, et al. (2009). "Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer." J Clin Oncol **27**(23): 3757-63.
- Graf, W., R. Bergstrom, et al. (1994). "Appraisal of a model for prediction of prognosis in advanced colorectal cancer." Eur J Cancer **30A**(4): 453-7.
- Guder, W. N. J. (2005). "Das Laborbuch für Klinik und Praxis, 1. Auflage." Elsevier Verlag München.
- Harrell, F. E., Jr., K. L. Lee, et al. (1984). "Regression modelling strategies for improved prognostic prediction." Stat Med **3**(2): 143-52.
- Harrison, L. E., J. G. Guillem, et al. (1997). "Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients." J Am Coll Surg **185**(1): 55-9.
- Hayes, D. F., B. Trock, et al. (1998). "Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful?" Breast Cancer Res Treat **52**(1-3): 305-19.
- Hermanek, P. and P. J. Hermanek (2000). "Role of the surgeon as a variable in the treatment of rectal cancer." Semin Surg Oncol **19**(4): 329-35.
- Herold, G. (2010). Innere Medizin, Eine vorlesungsorientierte Darstellung, Ausgabe 2010.
- Heys, S. D., L. G. Walker, et al. (1998). "Serum albumin: a prognostic indicator in patients with colorectal cancer." J R Coll Surg Edinb **43**(3): 163-8.
- Ho, C. H., Y. B. Yu, et al. (2008). "The prevalence of iron deficiency anemia and its clinical implications in patients with colorectal carcinoma." J Chin Med Assoc **71**(3): 119-22.
- Hofmann (2007). "Prognosis in non-metastatic colorectal cancer: multivariate evaluation of preoperative levels of six tumor markers in addition to clinical parameters." J Lab med **31**(2): 76-85.
- Hornauer H., K. U., Müller H.-J., Vieth F., Risse B. (2004). "IMPACT - eine Protein Array Technologie für die diagnostische Anwendung der Zukunft." [https://www.biospektrum.de/blatt/d\\_bs\\_pdf&id=934341](https://www.biospektrum.de/blatt/d_bs_pdf&id=934341) (Sonderausgabe 10. Jahrgang).

- Ishizuka, D., Y. Shirai, et al. (2001). "Colorectal carcinoma liver metastases: clinical significance of preoperative measurement of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels." Int J Colorectal Dis **16**(1): 32-7.
- Ishizuka, M., H. Nagata, et al. (2007). "Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer." Ann Surg **246**(6): 1047-51.
- Kaplan, E. L. (1958). "Nonparametric estimation from incomplete observations." J Am Stat Assoc **53**(282): 457 - 481.
- Karl, J., N. Wild, et al. (2008). "Improved diagnosis of colorectal cancer using a combination of fecal occult blood and novel fecal protein markers." Clin Gastroenterol Hepatol **6**(10): 1122-8.
- Katoh, H., K. Yamashita, et al. (2008). "Surgical resection of stage IV colorectal cancer and prognosis." World J Surg **32**(6): 1130-7.
- Katoh, H., K. Yamashita, et al. (2008). "Diminishing impact of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) in prognosis of Dukes' C colorectal cancer." Anti-cancer Res **28**(3B): 1933-41.
- Knupfer, H. and R. Preiss (2010). "Serum interleukin-6 levels in colorectal cancer patients-a summary of published results." Int J Colorectal Dis **25**(2): 135-40.
- Kobayashi, H., H. Mochizuki, et al. (2007). "Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study." Surgery **141**(1): 67-75.
- Kohne, C. H., D. Cunningham, et al. (2002). "Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients." Ann Oncol **13**(2): 308-17.
- Koike, Y., C. Miki, et al. (2008). "Preoperative C-reactive protein as a prognostic and therapeutic marker for colorectal cancer." J Surg Oncol **98**(7): 540-4.
- Lagautriere, F., L. Valvano, et al. (1998). "[Prognostic factors in colorectal adenocarcinoma]." Ann Ital Chir **69**(4): 491-6; discussion 496-7.
- Latkauskas, T., G. Rudinskaite, et al. (2005). "The impact of age on post-operative outcomes of colorectal cancer patients undergoing surgical treatment." BMC Cancer **5**: 153.
- Lee, J. E., H. Li, et al. (2011). "Circulating Levels of Vitamin D and Colon and Rectal Cancer: The Physicians' Health Study and a Meta-analysis of Prospective Studies." Cancer Prev Res (Phila) **4**(5): 735-43.
- Lindmark, G., B. Gerdin, et al. (1994). "Prognostic predictors in colorectal cancer." Dis Colon Rectum **37**(12): 1219-27.
- Locker, G. Y., S. Hamilton, et al. (2006). "ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer." J Clin Oncol **24**(33): 5313-27.
- Lorenzi, M., B. Lorenzi, et al. (2006). "Serum ferritin in colorectal cancer patients and its prognostic evaluation." Int J Biol Markers **21**(4): 235-41.
- Louhimo, J., M. Carpelan-Holmstrom, et al. (2002). "Serum HCG beta, CA 72-4 and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer." Int J Cancer **101**(6): 545-8.
- Mala, T., G. Bohler, et al. (2002). "Hepatic resection for colorectal metastases: can pre-operative scoring predict patient outcome?" World J Surg **26**(11): 1348-53.

- Malle, E., S. Sodin-Semrl, et al. (2009). "Serum amyloid A: an acute-phase protein involved in tumour pathogenesis." Cell Mol Life Sci **66**(1): 9-26.
- McMillan, D. C., M. M. Elahi, et al. (2001). "Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer." Nutr Cancer **41**(1-2): 64-9.
- Mehrkhani, F., S. Nasiri, et al. (2009). "Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery." Colorectal Dis **11**(2): 157-61.
- Mezawa, H., T. Sugiura, et al. (2010). "Serum vitamin D levels and survival of patients with colorectal cancer: post-hoc analysis of a prospective cohort study." BMC Cancer **10**: 347.
- Moan, J., A. C. Porojnicu, et al. (2005). "Solar radiation, vitamin D and survival rate of colon cancer in Norway." J Photochem Photobiol B **78**(3): 189-93.
- Ng, K., J. A. Meyerhardt, et al. (2008). "Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer." J Clin Oncol **26**(18): 2984-91.
- Ng, K., D. J. Sargent, et al. (2011). "Vitamin D Status in Patients With Stage IV Colorectal Cancer: Findings From Intergroup Trial N9741." J Clin Oncol **29**(12): 1599-606.
- Nikiteas, N. I., N. Tzanakis, et al. (2005). "Serum IL-6, TNFalpha and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: prognostic implications." World J Gastroenterol **11**(11): 1639-43.
- NLM (20.07.2009). "Zeichnung entstammt der Internetseite der U. S. National Library of Medicine, <http://vsearch.nlm.nih.gov/vivisimo/cgi-bin/query-me-ta?query=colorectal+cancer&imageField.x=0&imageField.y=0&v%3Aproject.nlm-main-website>."
- Nozoe, T., T. Matsumata, et al. (1998). "Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer." Am J Surg **176**(4): 335-8.
- Park, Y. J., K. J. Park, et al. (1999). "Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases." World J Surg **23**(7): 721-6.
- Petersen, V. C., K. J. Baxter, et al. (2002). "Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer." Gut **51**(1): 65-9.
- Qiu, M. Z., Z. Y. Yuan, et al. (2010). "Impact of pretreatment hematologic profile on survival of colorectal cancer patients." Tumour Biol **31**(4): 255-60.
- Raynes, J. G. and E. H. Cooper (1983). "Comparison of serum amyloid A protein and C-reactive protein concentrations in cancer and non-malignant disease." J Clin Pathol **36**(7): 798-803.
- Reiter, W., P. Stieber, et al. (2000). "Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer." Anticancer Res **20**(6D): 5195-8.
- Robert-Koch-Institut (2006). "(Hrsg) 2006. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin."
- Robert-Koch-Institut (2012). "Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2012."
- Schmiegel, W. (2008). "S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom"." Z Gastroenterol **46**: 1-73.

- Scholefield, J. H., M. H. Robinson, et al. (1998). "Serum ferritin. Screening test for colorectal cancer?" Dis Colon Rectum **41**(8): 1029-31; discussion 1031-2.
- Sieg, A., C. Thoms, et al. (1999). "Detection of colorectal neoplasms by the highly sensitive hemoglobin-haptoglobin complex in feces." Int J Colorectal Dis **14**(6): 267-71.
- Stieber, P. (2008). "Sensible use of tumor markers." i lab med **32**(5): 339-360.
- Stieber, P., U. Hasholzner, et al. (1993). "CYFRA 21-1. A new marker in lung cancer." Cancer **72**(3): 707-13.
- Stocchi, L., H. Nelson, et al. (2001). "Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report." J Clin Oncol **19**(18): 3895-902.
- Taylor, I., M. A. Mullee, et al. (1990). "Prognostic index for the development of liver metastases in patients with colorectal cancer." Br J Surg **77**(5): 499-501.
- Touvier, M., D. S. Chan, et al. (2011). "Meta-analyses of vitamin d intake, 25-hydroxyvitamin d status, vitamin d receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **20**(5): 1003-16.
- Tumorregister (2011). "München. Überleben C18-C20: Darmtumor [Internet]. 2011 [aktualisiert 30.06.2011]. Abrufbar von: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/base\\_C1820G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/base_C1820G.pdf)."
- Tumorzentrum (2010). "München, Manual Gastrointestinale Tumoren, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 8. Auflage." Zuckschwerdt Verlag GmbH.
- van Halteren, H. K., S. Houterman, et al. (2004). "Anaemia prior to operation is related with poorer long-term survival in patients with operable rectal cancer." Eur J Surg Oncol **30**(6): 628-32.
- Washington, M. K. (2008). "Colorectal carcinoma: selected issues in pathologic examination and staging and determination of prognostic factors." Arch Pathol Lab Med **132**(10): 1600-7.
- Wassell, J. (2000). "Haptoglobin: function and polymorphism." Clin Lab **46**(11-12): 547-52.
- Webb, A., P. Scott-Mackie, et al. (1995). "The prognostic value of CEA, beta HCG, AFP, CA125, CA19-9 and C-erb B-2, beta HCG immunohistochemistry in advanced colorectal cancer." Ann Oncol **6**(6): 581-7.
- Wittekind (2010). "Classification of malignant tumors, seventh edition."
- Wong, V. K., H. Z. Malik, et al. (2007). "C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases." Br J Cancer **96**(2): 222-5.
- Wu, X. Z., F. Ma, et al. (2010). "Serological diagnostic factors for liver metastasis in patients with colorectal cancer." World J Gastroenterol **16**(32): 4084-8.
- Xing, P. X., G. Young, et al. (2001). "Development of a fecal occult blood test using a monoclonal antibody to haptoglobin." Redox Rep **6**(6): 363-5.
- Yamashita, K. and M. Watanabe (2009). "Clinical significance of tumor markers and an emerging perspective on colorectal cancer." Cancer Sci **100**(2): 195-9.
- Yeh, K. Y., Y. Y. Li, et al. (2010). "Analysis of the effect of serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor levels on survival of patients with colorectal cancer." Jpn J Clin Oncol **40**(6): 580-7.
- Yin, L., N. Grandi, et al. (2009). "Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk." Aliment Pharmacol Ther **30**(2): 113-25.

- Yin, L., N. Grandi, et al. (2010). "Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk." Eur J Cancer **46**(12): 2196-205.
- Yuste, A. L., J. Aparicio, et al. (2003). "Analysis of clinical prognostic factors for survival and time to progression in patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based chemotherapy." Clin Colorectal Cancer **2**(4): 231-4.
- Zhao, C., L. Annamalai, et al. (2007). "Circulating haptoglobin is an independent prognostic factor in the sera of patients with epithelial ovarian cancer." Neoplasia **9**(1): 1-7.
- Zheng, C. X., W. H. Zhan, et al. (2001). "The prognostic value of preoperative serum levels of CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with colorectal cancer." World J Gastroenterol **7**(3): 431-4.
- Zhou, W., R. S. Heist, et al. (2007). "Circulating 25-hydroxyvitamin D levels predict survival in early-stage non-small-cell lung cancer patients." J Clin Oncol **25**(5): 479-85.
- Zlobec, I. and A. Lugli (2008). "Prognostic and predictive factors in colorectal cancer." Postgrad Med J **84**(994): 403-11.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2008 (Robert-Koch-Institut 2012).....	1
Abbildung 2 Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz (Tumorregister 2011) .....	2
Abbildung 3 Lokalisation kolorektaler Karzinome im Darm (NLM 20.07.2009) .....	3
Abbildung 4 Relatives Überleben beim kolorektalen Karzinom nach UICC .....	7
Abbildung 5 Legende Box plot .....	20
Abbildung 6 Box plot: Albuminwerte in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	28
Abbildung 7 Box plot: aP-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	29
Abbildung 8 Box plot: $\beta$ hCG-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	29
Abbildung 9 Box plot: Bilirubinwerte in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	30
Abbildung 10 Box plot: CA125-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	30
Abbildung 11 Box plot: CA19-9-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	31
Abbildung 12 Box plot: CA72-4-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	32
Abbildung 13 Box plot: CEA-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	32
Abbildung 14 Box plot: CRP-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	33
Abbildung 15 Box plot: CYFRA21-1-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	34
Abbildung 16 Box plot: Ferritinwerte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	34
Abbildung 17 Box plot: $\gamma$ GT-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	35
Abbildung 18 Box plot: GOT-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	36
Abbildung 19 Box plot: GPT-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	36
Abbildung 20 Box plot: Hämoglobinwerte in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	37
Abbildung 21 Box plot: Haptoglobinwerte in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	37
Abbildung 22 Box plot: IL-6-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	38
Abbildung 23 Box plot: IL-8-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	39
Abbildung 24 Box plot: Kreatininwerte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	39
Abbildung 25 Box plot: LDH-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	40



Abbildung 26 Box plot: SAA-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	41
Abbildung 27 Box plot: Vitamin D-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium .....	41
Abbildung 28 Kolonkarzinome: tumorspezifisches Überleben .....	43
Abbildung 29 Kolonkarzinome: KM-Kurven hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens anhand von klinischen Faktoren .....	46
Abbildung 30 Kolonkarzinome: rezidivfreies Überleben .....	47
Abbildung 31 Kolonkarzinome: KM-Kurven hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens anhand von klinischen Faktoren .....	49
Abbildung 32 Kaplan-Meier-Kurve der Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen T2/3, N0 hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens .....	50
Abbildung 33 Kolonkarzinome Untergruppe T2/3, N0: KM-Kurven hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens anhand von klinischen Faktoren.....	52
Abbildung 34 Kaplan-Meier-Kurve der Untergruppe von Patienten mit Kolonkarzinomen T2/3, N0 hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens .....	53
Abbildung 35 Kolonkarzinome Untergruppe T2/3, N0: KM-Kurven hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens anhand von klinischen Faktoren .....	54
Abbildung 36 Rektumkarzinome: tumorspezifisches Überleben .....	55
Abbildung 37 Rektumkarzinome: KM-Kurven hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens anhand von klinischen Faktoren .....	57
Abbildung 38 Rektumkarzinome: rezidivfreies Überleben .....	58
Abbildung 39 Rektumkarzinome: KM-Kurven hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens anhand von klinischen Faktoren .....	60
Abbildung 40 Kolonkarzinome, tumorspezifisches Überleben: Albumin nach Tertilen .....	62
Abbildung 41 Kolonkarzinome, tumorspezifisches Überleben: CA19-9 nach Tertilen.....	63
Abbildung 42 Kolonkarzinome, tumorspezifisches Überleben: CEA nach Tertilen .....	64
Abbildung 43 Kolonkarzinome, tumorspezifisches Überleben: Hämoglobin nach Tertilen	65
Abbildung 44 Kolonkarzinome, rezidivfreies Überleben: CEA nach Tertilen .....	67
Abbildung 45 Kolonkarzinome, rezidivfreies Überleben: Hämoglobin nach Tertilen .....	68
Abbildung 46 Rektumkarzinome, tumorspezifisches Überleben: alkalische Phosphatase nach Tertilen .....	72

Abbildung 47 Rektumkarzinome, tumorspezifisches Überleben: CA72-4 nach Tertilen....	73
Abbildung 48 Rektumkarzinome, tumorspezifisches Überleben: CEA nach Tertilen .....	74
Abbildung 49 Rektumkarzinome, tumorspezifisches Überleben: SAA nach Tertilen .....	75
Abbildung 50 Rektumkarzinome, rezidivfreies Überleben: alkalische Phosphatase nach Tertilen .....	77
Abbildung 51 Rektumkarzinome, rezidivfreies Überleben: CEA nach Tertilen.....	78
Abbildung 52 Rektumkarzinome, rezidivfreies Überleben: SAA nach Tertilen .....	79
Abbildung 53 Kolonkarzinom: Kaplan-Meier-Kurven zusammen mit den aus dem multivariaten Modell geschätzten Kurven .....	90

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms .....	5
Tabelle 2 Stadiengruppierung des kolorektalen Karzinoms nach UICC, TNM und Dukes im Vergleich .....	5
Tabelle 3 Ausschlusskriterien .....	12
Tabelle 4 Überblick: Anzahl Patienten mit adjuvanter Therapie .....	13
Tabelle 5 Übersicht: Nachsorgeinformation bezüglich Rezidivierung .....	14
Tabelle 6 Übersicht Metastasenlokalisationen .....	14
Tabelle 7 Charakteristika des Patientenkollektivs .....	15
Tabelle 8 Werteverteilung der gemessenen Parameter im Gesamtkollektiv .....	24
Tabelle 9 Univariate Analyse: Einfluss klin. Variablen auf die gemessenen Parameter ....	25
Tabelle 10 Multivariate Analyse: Einfluss klin. Variablen auf die gemessenen Parameter	27
Tabelle 11 Kolonkarzinome: tumorspezifisches Überleben anhand von klinischen Faktoren.....	44
Tabelle 12 Kolonkarzinome: rezidivfreies Überleben anhand von klinischen Faktoren.....	47
Tabelle 13 Kolonkarzinome Untergruppe T2/3, N0: tumorspezifisches Überleben anhand von klinischen Faktoren.....	51
Tabelle 14 Kolonkarzinome Untergruppe T2/3, N0: rezidivfreies Überleben anhand von klinischen Faktoren .....	53
Tabelle 15 Rektumkarzinome: tumorspezifisches Überleben anhand von klinischen Faktoren.....	56
Tabelle 16 Rektumkarzinome: rezidivfreies Überleben anhand von klinischen Faktoren..	59
Tabelle 17 Kolonkarzinome: Univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens .....	61
Tabelle 18 Kolonkarzinome: Univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens.....	66
Tabelle 19 Kolonkarzinome T2/3, N0: univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens .....	69

Tabelle 20 Kolonkarzinome T2/3, N0: univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens anhand des Medians als Cut off .....	70
Tabelle 21 Rektumkarzinome: Univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens .....	71
Tabelle 22 Rektumkarzinome: Univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens.....	76
Tabelle 23 Multivariate Analyse hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Kolonkarzinom anhand des Medians als Cut off (Variablen mit $p < 0,1$ ) ....	80
Tabelle 24 Multivariate Analyse hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Kolonkarzinom anhand des Medians als Cut off (Variablen mit $p < 0,05$ ) ..	81
Tabelle 25 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Kolonkarzinom (Variablen mit $p < 0,1$ ).....	82
Tabelle 26 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Kolonkarzinom (Variablen mit $p < 0,05$ ).....	82
Tabelle 27 Multivariate Analyse hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Rektumkarzinom (Variablen mit $p < 0,1$ ) .....	84
Tabelle 28 Multivariate Analyse hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Rektumkarzinom (Variablen mit $p < 0,05$ ) .....	84
Tabelle 29 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Rektumkarzinom (Variablen mit $p < 0,1$ ) .....	85
Tabelle 30 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Rektumkarzinom (Variablen mit $p < 0,05$ ) .....	85
Tabelle 31 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens in der Untergruppe T2/3, N0 beim Kolonkarzinom (Variablen mit $p < 0,1$ ) .....	87
Tabelle 32 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens Überlebens in der Untergruppe T2/3, N0 beim Kolonkarzinom (Variablen mit $p < 0,05$ ) ...	87
Tabelle 33 Cox-Modell im Bezug auf das tumorspezifische Überleben von Patienten mit Kolonkarzinom .....	88
Tabelle 34 Kaplan-Meier-Analyse der aus dem Cox-Modell berechneten Scorewerte .....	89
Tabelle 35 c-Indices der errechneten Modelle im Überblick .....	91
Tabelle 36 Übersicht: Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse .....	92

Tabelle 37 Kolonkarzinome Untergruppe T2/3, N0: Univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens .....	131
Tabelle 38 Kolonkarzinome Untergruppe T2/3, N0: Univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens.....	132
Tabelle 39 Multivariate Analyse hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Kolonkarzinom .....	133
Tabelle 40 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Kolonkarzinom .....	134
Tabelle 41 Multivariate Analyse hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Rektumkarzinom .....	135
Tabelle 42 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Rektumkarzinom .....	136
Tabelle 43 Univariate p-Werte hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Kolonkarzinom in der Untergruppe T2/3, N0.....	137
Tabelle 44 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Kolonkarzinom in der Untergruppe T2/3, N0.....	138

## Anhang

### Glossar

25-OH-Vit. D	25-Hydroxyvitamin D
aP	alkalische Phosphatase
CA125	Cancer Antigen 125
CA19-9	Cancer Antigen 19-9
CA72-4	Cancer Antigen 72-4
CEA	carcinoembryonales Antigen
CRP	C-reaktives Protein
CYFRA21-1	Cytokeratin-19-Fragmente
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
IL-6, -8	Interleukin-6, -8
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LDH	Laktatdehydrogenase
SAA	Serumamyloid A
$\beta$ HCG	$\beta$ humanes Choriongonadotropin
$\gamma$ GT	Gammaglutamyltransferase

**Beiträge auf internationalen Kongressen**

- 09/2010      XXXVIII<sup>th</sup> Meeting of the International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM), München: Posterpräsentation
- Glas M**, Spelsberg F, Nagel D, Krock K, Hofmann K, Stieber P:
- „Diagnostic capacity of cytokeratin 19 fragments (CYFRA21-1) in lung cancer: comparison of the immunoassays on the Architect system and on the Elecsys system“.
- 10/2011      XXXIX<sup>th</sup> Meeting of the International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM), Florenz, Italien: Posterpräsentation
- Glas M**, Spelsberg F, Nagel D, Lau-Werner U, Mezger M, Hofmann K, Stieber P:
- „The prognostic impact of different serological parameters in addition to clinical factors of patients with non-metastatic colorectal cancer“

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. Volker Heinemann danke ich ganz herzlich für die hilfreichen Anmerkungen und konstruktive Kritik, die diese Arbeit wesentlich positiv beeinflusst haben.

Frau Dr. Petra Stieber danke ich für die Überlassung des interessanten Themas, für die ausdauernde und engagierte Betreuung, ihre hilfreichen fachlichen Anregungen und ihre beständige Ermutigung und Förderung.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. rer. nat. Dorothea Nagel, nicht nur für die außerordentlich wertvolle Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten, sondern auch für die fortwährende menschliche Betreuung dieser Arbeit.

Für die Überlassung der Patientendaten möchte ich mich bei Herrn Dr. Fritz Spelsberg und Frau Dr. Ulla Lau-Werner herzlich bedanken.

Den ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Onkologische Labordiagnostik“, namentlich Karin Hofmann, Maria Mezger, Katja Krockner, Anke Roth, Marianne Wick, Jelena Miljkovic und Michael Keilbach, möchte ich für ihre Hilfsbereitschaft, die gute Zusammenarbeit und die schöne Zeit in Großhadern danken.

Meiner Familie und meinen Freunden, vor allem meiner Schwester Christine, meiner Mutter Gabriele, meinem Onkel Schorsch und meinem Freund Wolfgang, möchte ich für die ausdauernde moralische Unterstützung und die beständige Ermutigung zum Weitermachen danken.



## Weitere Tabellen

Tabelle 37 Kolonkarzinome Untergruppe T2/3, N0: Univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens

Parameter (Einheit)	Median <Median ≥Median	Anzahl	Ereignisse	3-Jahres-Überlebensrate (%)	95%-KI (%)	5-Jahres-Überlebensrate (%)	95%-KI (%)	p-Wert
Albumin (g/dl)	4,65	128 136	17 15	94,0 95,8	87,7-97,1 90,1-98,2	88,8 88,9	80,5-93,8 80,7-93,8	0,5174
aP (U/l)	82	135 129	16 16	96,7 93,1	91,4-98,7 86,7-96,5	89,4 88,6	80,9-94,2 80,6-93,4	0,7027
βHCG (mIU/ml)	0,18	130 140	16 17	96,5 93,7	90,8-98,7 87,8-96,8	90,8 87,6	82,9-95,1 79,3-92,8	0,5217
Bilirubin (mg/dl)	0,44	137 127	17 15	95,1 94,7	89,4-97,8 88,5-97,6	89,8 87,8	82,2-94,3 78,7-93,2	0,6590
CA125 (U/ml)	14,1	136 135	16 17	95,8 94,2	90,3-98,3 88,2-97,2	91,6 86,5	84,3-95,6 77,5-92,1	0,3773
CA19-9 (U/ml)	9,9	138 133	18 15	94,4 95,8	88,6-97,3 90,3-98,2	90,2 88,1	82,8-94,5 79,3-93,4	0,7592
CA72-4 (U/ml)	1,55	130 141	19 14	95,8 94,3	90,2-98,2 88,3-97,2	90,5 87,9	82,9-94,8 79,2-93,1	0,8543
CEA (ng/ml)	2,65	129 142	14 19	95,9 94,3	90,4-98,3 88,3-97,2	92,1 86,5	84,5-96,0 78,0-91,8	0,3040
CRP (mg/dl)	0,4	123 141	18 14	92,7 96,9	85,9-96,3 91,8-98,8	83,8 93,7	74,3-90,0 87,0-97,0	0,2482
CYFRA21-1 (ng/ml)	2,72	130 141	15 18	96,6 93,6	91,2-98,7 87,5-96,7	91,0 87,6	83,2-95,2 79,4-92,7	0,4245
Ferritin (µg/l)	86,4	138 133	19 14	94,2 95,9	88,1-97,2 90,4-98,3	87,5 91,0	79,3-92,6 83,1-95,3	0,2779
γGT (U/l)	29	129 135	12 20	95,8 94,0	90,2-98,2 87,9-97,1	93,3 84,9	86,3-96,8 76,0-90,7	0,2884
GOT (U/l)	23,6	140 124	16 16	94,4 95,5	88,5-97,3 89,4-98,1	89,9 87,4	82,4-94,4 78,2-93,0	0,6112
GPT (U/l)	14	143 121	18 14	92,7 97,3	86,4-96,2 91,9-99,1	90,6 86,8	83,6-94,7 77,3-92,6	0,5602
Hämoglobin (g/dl)	13,4	122 134	21 11	91,5 97,6	84,2-95,5 92,6-99,2	84,9 92,8	75,5-90,9 85,2-96,5	0,0086
Haptoglobin (g/l)	1,85	137 120	22 9	94,8 95,5	88,8-97,7 89,6-98,1	84,9 94,2	76,1-90,7 87,5-97,4	0,1185
IL-6 (pg/ml)	3,33	132 139	18 15	97,5 92,5	92,6-99,2 86,0-96,0	88,9 90,0	80,8-93,8 82,5-94,4	0,7674
IL-8 (pg/ml)	752	144 127	18 15	95,3 94,7	89,8-97,9 88,7-97,6	88,0 91,0	80,0-92,9 83,2-95,3	0,6573
Kreatinin (mg/dl)	1,02	130 134	17 15	95,0 94,8	89,2-97,7 88,7-97,6	89,2 88,5	81,2-94,0 79,9-93,5	0,6546
LDH (U/l)	172	135 129	20 12	95,2 94,3	89,7-97,8 87,7-97,4	87,8 90,2	79,8-92,8 81,7-94,9	0,5626
SAA (mg/l)	6,14	128 127	18 13	93,7 96,6	87,3-97,0 91,2-98,7	86,2 91,8	77,2-91,9 84,1-95,9	0,2307
VitaminD (ng/ml)	21,8	139 132	18 15	95,0 95,0	89,2-97,7 89,1-97,7	88,9 89,3	80,6-93,8 81,4-94,0	0,3397

Tabelle 38 Kolonkarzinome Untergruppe T2/3, N0: Univariate Auswertung der Laborparameter hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens

Parameter (Einheit)	Median <Median ≥Median	Anzahl	Ereignisse	3-Jahres-Rezidivfreiheit (%)	95%-KI (%)	5-Jahres-Rezidivfreiheit (%)	95%-KI (%)	p-Wert
Albumin (g/dl)	4,65	117 129	15 21	88,4 87,7	80,2-93,3 80,1-92,6	88,4 81,5	80,2-93,3 72,2-87,9	0,5212
aP (U/l)	82	129 117	18 18	88,4 87,7	80,8-93,2 79,7-92,7	84,1 84,7	74,9-90,1 75,6-90,7	0,7889
βHCG (mIU/ml)	0,18	126 127	18 19	88,3 88,6	80,6-93,1 81,1-93,2	84,0 84,4	74,9-90,1 75,4-90,3	0,5706
Bilirubin (mg/dl)	0,44	125 121	16 20	91,6 84,3	84,4-95,6 75,9-90,0	87,7 81,0	79,0-92,9 71,4-87,7	0,2097
CA125 (U/ml)	14,1	128 125	14 23	93,9 82,4	87,6-97,1 73,6-88,5	88,8 79,3	80,3-93,7 69,5-86,2	0,0251
CA19-9 (U/ml)	9,9	129 124	24 13	85,4 91,8	77,4-90,7 84,7-95,7	80,7 88,3	71,7-87,0 79,2-93,6	0,2064
CA72-4 (U/ml)	1,55	120 133	24 13	85,6 91,1	77,5-90,9 83,9-95,2	78,9 89,6	69,1-85,9 81,7-94,2	0,0751
CEA (ng/ml)	2,65	121 132	14 23	93,7 83,5	87,1-96,9 75,2-89,2	90,6 78,2	82,3-95,1 68,7-85,2	0,0912
CRP (mg/dl)	0,4	116 130	24 12	80,9 94,6	71,8-87,3 88,3-97,5	76,5 91,6	66,3-83,9 83,5-95,8	0,0057
CYFRA21-1 (ng/ml)	2,72	120 133	21 16	85,5 91,2	77,3-90,9 84,1-95,2	81,7 86,3	72,6-88,0 76,8-92,1	0,2886
Ferritin (µg/l)	86,4	128 125	18 19	88,4 88,4	80,8-93,2 80,7-93,1	85,7 82,6	77,0-91,2 73,1-89,0	0,9264
γGT (U/l)	29	120 126	11 25	93,6 83,1	86,9-96,9 74,7-88,9	90,6 78,9	82,2-95,1 69,3-85,8	0,0398
GOT (U/l)	23,6	128 118	17 19	89,5 86,5	82,2-94,0 78,1-91,8	86,7 81,9	78,2-92,1 72,1-88,6	0,6826
GPT (U/l)	14	133 113	17 19	89,9 86,0	82,9-94,2 77,5-91,5	87,3 81,3	79,2-92,4 71,2-88,2	0,5528
Hämoglobin (g/dl)	13,4	113 128	20 17	86,5 88,9	78,2-91,8 81,2-93,6	81,6 84,8	71,6-88,4 75,7-90,7	0,2301
Haptoglobin (g/l)	1,85	128 112	24 12	87,1 88,7	79,4-92,1 80,4-93,6	81,8 86,6	72,6-88,2 77,2-92,4	0,1400
IL-6 (pg/ml)	3,33	123 130	22 15	89,3 87,3	81,9-93,8 79,4-92,4	81,6 87,3	72,0-88,2 79,4-92,4	0,3885
IL-8 (pg/ml)	752	134 119	23 14	86,8 90,3	79,4-91,8 82,6-94,7	82,0 86,7	73,1-88,1 77,2-92,5	0,3911
Kreatinin (mg/dl)	1,02	118 128	20 16	86,3 89,7	78,2-91,5 82,1-94,2	83,6 84,9	74,7-89,5 75,3-91,0	0,3299
LDH (U/l)	172	121 125	16 20	89,9 86,3	82,4-94,3 78,1-91,5	87,1 81,7	78,5-92,4 72,1-88,3	0,3436
SAA (mg/l)	6,1	119 119	24 12	84,2 91,1	75,7-89,9 83,6-95,3	77,7 89,9	67,3-85,2 81,9-94,5	0,0117
VitaminD (ng/ml)	21,8	125 128	14 23	91,4 85,6	83,9-95,5 77,8-90,8	86,8 81,7	77,4-92,5 72,9-87,9	0,2535

Tabelle 39 Multivariate Analyse hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Kolonkarzinom

Parameter (Einheit)	Median	p-Wert uni-variät	p-Wert multi-variät	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
Albumin (g/dl)	4,65	0,0283	0.0803	0.6467	0.3968-1.0539
aP (U/l)	82	0,3530	0.9245	1.0233	0.6349-1.6495
βHCG (mIU/ml)	0,176	0,2655	0.2332	1.3215	0.8357-2.0897
Bilirubin (mg/dl)	0,44	0,7956	0.8523	0.9565	0.5991-1.5273
CA125 (U/ml)	14,05	0,3114	0.5157	1.1651	0.7350-1.8470
CA19-9 (U/ml)	9,9	0,0070	0.0048	1.9870	1.2336-3.2007
CA72-4 (U/ml)	1,55	0,7561	0.8221	1.0542	0.6653-1.6705
CEA (ng/ml)	2,65	0,0024	0.0074	1.9382	1.1944-3.1450
CRP (mg/dl)	0,4	0,7521	0.7254	1.0894	0.6757-1.7562
CYFRA21-1 (ng/ml)	2,72	0,0780	0.1881	1.3678	0.8580-2.1805
Ferritin (µg/l)	86,37	0,2191	0.2052	0.7423	0.4682-1.1771
γGT (U/l)	29	0,2124	0.0148	1.8417	1.1273-3.0089
GOT (U/l)	23,6	0,9943	0.7056	1.0958	0.6816-1.7619
GPT (U/l)	14	0,9056	0.6787	1.1050	0.6890-1.7723
Hämoglobin (g/dl)	13,4	0,0044	0.0224	0.5673	0.3488-0.9227
Haptoglobin (g/l)	1,85	0,8209	0.8213	0.9458	0.5830-1.5344
IL-6 (pg/ml)	3,33	0,1099	0.1152	1.4749	0.9094-2.3920
IL-8 (pg/ml)	752,3	0,2515	0.4372	1.2005	0.7571-1.9035
Kreatinin (mg/dl)	1,02	0,1339	0.3886	0.8106	0.5028-1.3066
LDH (U/l)	172	0,5373	0.6883	1.1005	0.6893-1.7570
SAA (mg/l)	6,14	0,8427	0.8376	0.9512	0.5893-1.5352
VitaminD (ng/ml)	21,8	0,1743	0.4285	0.8294	0.5220-1.3179

Tabelle 40 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Kolonkarzinom

Parameter (Einheit)	Median	p-Wert uni-variat	p-Wert multi-variat	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
Albumin (g/dl)	4.65	0.1656	0.3502	0.8068	0.5142-1.2658
aP (U/l)	82	0.4384	0.8530	0.9592	0.6176-1.4898
βHCG (mIU/ml)	0.18	0.9102	0.3680	1.2314	0.7827-1.9375
Bilirubin (mg/dl)	0.44	0.7767	0.7503	1.0723	0.6977-1.6479
CA125 (U/ml)	14.05	0.0706	0.0851	1.4575	0.9492-2.2380
CA19-9 (U/ml)	9.9	0.2674	0.1068	1.4310	0.9258-2.2120
CA72-4 (U/ml)	1.55	0.5075	0.6177	0.8968	0.5846-1.3756
CEA (ng/ml)	2.65	0.0005	0.0011	2.1291	1.3542-3.3477
CRP (mg/dl)	0.4	0.8490	0.9321	1.0196	0.6523-1.5936
CYFRA21-1 (ng/ml)	2.72	0.5190	0.5336	1.1486	0.7426-1.7765
Ferritin (µg/l)	86.4	0.9743	0.8672	1.0366	0.6801-1.5799
γGT (U/l)	29	0.0515	0.0027	1.9936	1.2699-3.1297
GOT (U/l)	23.6	0.9303	0.4590	1.1802	0.7612-1.8299
GPT (U/l)	14	0.4412	0.2717	1.2750	0.8267-1.9663
Hämoglobin (g/dl)	13.4	0.0269	0.1115	0.6997	0.4507-1.0862
Haptoglobin (g/l)	1.85	0.9990	0.5204	0.8657	0.5576-1.3440
IL-6 (pg/ml)	3.33	0.5001	0.2620	1.2997	0.8221-2.0548
IL-8 (pg/ml)	752.3	0.2695	0.3509	1.2272	0.7982-1.8867
Kreatinin (mg/dl)	1.02	0.1287	0.5752	0.8828	0.5708-1.3654
LDH (U/l)	172	0.0736	0.0411	1.5849	1.0187-2.4659
SAA (mg/l)	6.14	0.8236	0.8270	0.9524	0.6146-1.4756
VitaminD (ng/ml)	21.8	0.6369	0.4194	1.1978	0.7729-1.8563

Tabelle 41 Multivariate Analyse hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Rektumkarzinom

Parameter (Einheit)	Median	p-Wert uni-variät	p-Wert multi-variät	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
Albumin (g/dl)	4.7	0.2132	0.3978	0.8112	0.4995-1.3174
aP (U/l)	81	0.0291	0.2111	1.3676	0.8373-2.2339
βHCG (mIU/ml)	0.1	0.6056	0.8153	1.0576	0.6610-1.6924
Bilirubin (mg/dl)	0.46	0.3940	0.1442	1.4285	0.8852-2.3054
CA125 (U/ml)	12.7	0.2798	0.5585	1.1503	0.7197-1.8385
CA19-9 (U/ml)	10.6	0.2812	0.9656	1.0105	0.6302-1.6203
CA72-4 (U/ml)	1.5	0.0171	0.1598	1.4138	0.8724-2.2912
CEA (ng/ml)	2.45	0.0089	0.3144	1.2952	0.7825-2.1438
CRP (mg/dl)	0.32	0.3264	0.2873	1.2976	0.8031-2.0968
CYFRA21-1 (ng/ml)	2.46	0.5485	0.7768	0.9346	0.5853-1.4923
Ferritin (µg/l)	138	0.6888	0.2688	1.3123	0.8106-2.1245
γGT (U/l)	31	0.6721	0.3838	1.2337	0.7690-1.9793
GOT (U/l)	23.6	0.3603	0.1770	1.3920	0.8612-2.2499
GPT (U/l)	14.9	0.9815	0.1212	1.4664	0.9036-2.3797
Hämoglobin (g/dl)	14.2	0.3041	0.3104	1.2898	0.7888-2.1087
Haptoglobin (g/l)	1.71	0.1179	0.8839	0.9636	0.5861-1.5845
IL-6 (pg/ml)	2.75	0.1950	0.1866	1.3852	0.8541-2.2465
IL-8 (pg/ml)	688	0.1150	0.9764	1.0072	0.6251-1.6231
Kreatinin (mg/dl)	1.03	0.2650	0.8452	0.9531	0.5881-1.5444
LDH (U/l)	171	0.9052	0.6755	1.1070	0.6879-1.7814
SAA (mg/l)	5.28	0.0015	0.0019	2.2439	1.3481-3.7350
VitaminD (ng/ml)	23.0	0.8036	0.6554	1.1140	0.6934-1.7895

Tabelle 42 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Rektumkarzinom

Parameter (Einheit)	Median	p-Wert uni-variät	p-Wert multi-variät	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
Albumin (g/dl)	4.72	0.5285	0.7634	0.9338	0.5978-1.4587
aP (U/l)	81	0.0057	0.0756	1.5175	0.9580-2.4038
βHCG (mIU/ml)	0.1	0.8632	0.6872	0.9131	0.5865-1.4215
Bilirubin (mg/dl)	0.46	0.4506	0.2259	1.3149	0.8443-2.0477
CA125 (U/ml)	12.7	0.6450	0.8126	0.9488	0.6142-1.4657
CA19-9 (U/ml)	10.5	0.3662	0.9625	1.0105	0.6524-1.5654
CA72-4 (U/ml)	1.5	0.1072	0.2727	1.2793	0.8238-1.9864
CEA (ng/ml)	2.45	0.0033	0.2258	1.3283	0.8391-2.1027
CRP (mg/dl)	0.32	0.3002	0.4156	1.2024	0.7714-1.8742
CYFRA21-1 (ng/ml)	2.46	0.8009	0.5083	0.8631	0.5579-1.3352
Ferritin (µg/l)	138	0.5943	0.0428	1.5827	1.0151-2.4677
γGT (U/l)	31	0.4691	0.3213	1.2480	0.8056-1.9333
GOT (U/l)	23.6	0.7903	0.5572	1.1422	0.7327-1.7806
GPT (U/l)	14.9	0.8623	0.0857	1.4825	0.9462-2.3225
Hämoglobin (g/dl)	14.2	0.1648	0.1402	1.4002	0.8952-2.1900
Haptoglobin (g/l)	1.71	0.3046	0.5194	0.8618	0.5481-1.3550
IL-6 (pg/ml)	2.75	0.2229	0.3554	1.2305	0.7926-1.9106
IL-8 (pg/ml)	688	0.1890	0.9076	0.9743	0.6273-1.5132
Kreatinin (mg/dl)	1.03	0.5476	0.8426	1.0456	0.6732-1.6240
LDH (U/l)	171	0.7569	0.2522	1.2960	0.8314-2.0203
SAA (mg/l)	5.28	0.0102	0.0152	1.7677	1.1160-2.8001
VitaminD (ng/ml)	23.0	0.6187	0.3661	1.2239	0.7897-1.8966

Tabelle 43 Univariate p-Werte hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens beim Kolonkarzinom in der Untergruppe T2/3, N0

Parameter (Einheit)	Median	p-Wert uni-variat
Albumin (g/dl)	4.65	0.5174
aP (U/l)	82	0.7027
βHCG (mIU/ml)	0.18	0.5217
Bilirubin (mg/dl)	0.44	0.6590
CA125 (U/ml)	14.1	0.3773
CA19-9 (U/ml)	9.9	0.7592
CA72-4 (U/ml)	1.55	0.8543
CEA (ng/ml)	2.65	0.3040
CRP (mg/dl)	0.4	0.2482
CYFRA21-1 (ng/ml)	2.72	0.4245
Ferritin (µg/l)	86.4	0.2779
γGT (U/l)	29	0.2884
GOT (U/l)	23.6	0.6612
GPT (U/l)	14	0.5603
Hämoglobin (g/dl)	13.4	0.0086
Haptoglobin (g/l)	1.85	0.1185
IL-6 (pg/ml)	3.33	0.7674
IL-8 (pg/ml)	752.3	0.6573
Kreatinin (mg/dl)	1.02	0.6546
LDH (U/l)	172	0.5626
SAA (mg/l)	6.14	0.2307
VitaminD (ng/ml)	21.8	0.3397

Tabelle 44 Multivariate Analyse hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens beim Kolonkarzinom in der Untergruppe T2/3, N0

Parameter (Einheit)	Median	p-Wert uni-variät	p-Wert multi-variät	Hazard ratio	Konfidenzintervall des HR
Albumin (g/dl)	4.65	0.5213	0.8414	1.0734	0.5364-2.1481
aP (U/l)	82	0.7889	0.5700	1.2143	0.6214-2.3730
βHCG (mIU/ml)	0.18	0.5706	0.2712	1.4598	0.7441-2.8636
Bilirubin (mg/dl)	0.44	0.2097	0.2316	1.5052	0.7702-2.9418
CA125 (U/ml)	14.1	0.0251	0.0171	2.2978	1.1599-4.5520
CA19-9 (U/ml)	9.9	0.2064	0.4018	0.7424	0.3701-1.4894
CA72-4 (U/ml)	1.55	0.0751	0.1106	0.5738	0.2901-1.1353
CEA (ng/ml)	2.65	0.0912	0.0407	2.0542	1.0309-4.0934
CRP (mg/dl)	0.4	0.0057	0.0187	0.4190	0.2029-0.8653
CYFRA21-1 (ng/ml)	2.72	0.2886	0.5579	0.8155	0.4123-1.6130
Ferritin (µg/l)	86.37	0.9264	0.9957	0.9982	0.5188-1.9204
γGT (U/l)	29	0.0398	0.0440	2.0822	1.0199-4.2509
GOT (U/l)	23.6	0.6826	0.5273	1.2399	0.6366-2.4152
GPT (U/l)	14	0.5528	0.6139	1.1863	0.6109-2.3038
Hämoglobin (g/dl)	13.4	0.2301	0.1445	0.6101	0.3142-1.1848
Haptoglobin (g/l)	1.85	0.1400	0.1900	0.6261	0.3108-1.2612
IL-6 (pg/ml)	3.33	0.3885	0.7538	0.8958	0.4502-1.7822
IL-8 (pg/ml)	752.3	0.3911	0.6450	0.8517	0.4301-1.6864
Kreatinin (mg/dl)	1.02	0.3299	0.4381	0.7663	0.3910-1.5017
LDH (U/l)	172	0.3436	0.3344	1.3910	0.7118-2.7184
SAA (mg/l)	6.14	0.0117	0.0374	0.4610	0.2223-0.9557
VitaminD (ng/ml)	21.8	0.2535	0.4942	1.2715	0.6387-2.5312