Untersuchung zur Auswirkung der Interobservervariabilität auf die prognostische Aussagekraft von Tumorbudding von pT3/4-Kolonkarzinomen

Eva-Maria Donata Brendel (geb. Schäfer)

2022

Aus dem Institut für Pathologie und Molekulare Diagnostik im Klinikum Augsburg,
akademisches Lehrkrankenhaus der Universität München

Vorstand: PD Dr. Markus Wehler

Untersuchung zur Auswirkung der Interobservervariabilität auf die prognostische Aussagekraft von Tumorbudding von pT3/4-Kolonkarzinomen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Eva-Maria Donata Brendel (geb. Schäfer)

aus Ludwigshafen am Rhein

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Universität München

Berichterstatter: **Prof. Dr. Bruno Märkl**

Mitberichterstatter: **Prof. Dr. Dr. Jens Neumann**

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: **Dr. Benedikt Martin**

Dekan: **Prof. Dr. med. Thomas Gudermann**

Tag der mündlichen Prüfung: **28.07.2022**

Widmung

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 4

1.1. Kolonkarzinom 4

1.1.1. Epidemiologie 4

1.1.2. Risikofaktoren 5

1.1.3. Klassifikation 6

1.2. Tumorbudding 8

1.2.1. Allgemein 8

1.2.2. Einsatzgebiete von Tumorbudding beim kolorektalen Karzinom 10

1.2.2.1. Tumorbudding bei UICC I bei Polypenabtragung 10

1.2.2.2. Tumorbudding in präoperativen Biopsien 10

1.2.2.3. Tumorbudding bei UICC II 10

1.2.3. Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Tumorbudding 11

1.3. Konsensus-Konferenz 12

1.4. Zielsetzung 13

2. Material und Methoden 14

2.1. Studienaufbau 14

2.1.1. Studiendesign 14

2.1.2. Standardisierung der Anzahl von Tumorbuds 15

2.1.3. Studienteilnehmer 16

2.1.4. Mehrheitsentscheid 18

2.2. Statistische Auswertung 18

3. Ergebnisse 20

3.1. Studienkollektiv 20

3.2. Auswertung der Tumorbuds 21

3.2.1. Anzahl der Tumorbuds 21

3.2.2. Einteilung in Bd-Systeme 21

3.2.2.1. Dreistufiges Tumorbud-System (3-Bd-System) 21

3.2.2.2. Zweistufiges Tumorbud-System (2-Bd-System) 22

3.3. Interobservervariabilität 23

3.3.1. Interobservervariabilität für 3-Bd-System ... 23
3.3.1.1. Übereinstimmungen ... 23
3.3.1.2. Kappa-Korrelationskoeffizient ... 23
3.3.2. Interobservervariabilität für 2-Bd-System ... 24
3.3.2.1. Übereinstimmungen ... 24
3.3.2.2. Kappa-Korrelationskoeffizient ... 25
3.3.3. Interobservervariabilität zwischen „unerfahren“ und „erfahrenen“ Untersuchern ... 25
3.4. Prognostische Bedeutung bei der Bewertung von Tumorbuds ... 26
3.4.1. Gesamtüberleben ... 26
3.4.2. Krankheitsspezifisches Überleben ... 30
3.4.3. Auftreten einer Fernmetastase ... 34
4. Diskussion ... 39
4.1. Studienkollektiv ... 39
4.2. Ergebnisse ... 39
4.2.1. Anzahl der Tumorbuds ... 39
4.2.2. Bud-Grading ... 41
4.2.3. Unterteilung in unerfahrene vs. erfahrene Untersucher ... 42
4.3. Untersuchung der Interobservervariabilität ... 44
4.3.1. Untersuchung der Interobservervariabilität durch Kappa-Korrelationskoeffizienten ... 44
4.3.2. Korrelation mit der Prognose ... 47
4.4. Limitationen der Studie ... 49
5. Zusammenfassung ... 51
5.1. Hintergrund ... 51
5.2. Methoden ... 51
5.3. Ergebnisse ... 52
5.4. Schlussfolgerung ... 53

6. Literaturverzeichnis 54

7. Abbildungsverzeichnis 58

8. Tabellenverzeichnis 59

9. Abkürzungsverzeichnis 61

10. Danksagung 62

11. Eidesstattliche Versicherung 63

1. Einleitung

1.1. Kolonkarzinom

1.1.1. Epidemiologie

Generell gehören Krebserkrankungen nach Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems weiterhin zu der zweithäufigsten Todesursache in Deutschland [1]. Für beide Geschlechter gesehen ist das kolorektale Karzinom weltweit die dritthäufigste Krebserkrankung [2]. Weltweit sterben pro Jahr circa 1,23 Millionen Menschen am kolorektalen Karzinom [3]. Im Jahr 2013 erkrankten in Deutschland insgesamt 60.580 Menschen an Darmkrebs, 25.262 Menschen starben daran [4]. Hierbei kommt das kolorektale Karzinom in beiden Geschlechtern unterschiedlich oft vor. Bei Frauen ist es mit 27.210 Fällen im Jahr 2013 nach Brustkrebs (71.640 Fälle) die zweithäufigste Krebserkrankung. Bei Männern folgt das kolorektale Karzinom dem Prostatakarzinom (59.620 Fälle) und dem Lungenkarzinom (34.690 Fälle) mit 33.370 Fällen an dritter Stelle.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines kolorektalen Karzinoms steigt ab dem 50. Lebensjahr stark an [5]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 70 und bei Frauen bei 75 Jahren. Während altersstandardisierte Erkrankungsraten bei Frauen leicht zurückgehen, veränderte sie sich bei Männern nicht. Dies gepaart mit dem demographischen Wandel lässt die absoluten Fallzahlen von Darmkrebs bei Männern ansteigen. Schaut man sich jedoch die altersstandardisierten Sterberaten bei beiden Geschlechtern der letzten zehn Jahre an, so sind diese um mehr als 20 % zurückgegangen [6]. Die Abnahme der Mortalität lässt sich einerseits durch die verbesserte Frühdiagnostik, andererseits aber auch durch die sich immer weiter entwickelnden Therapieoptimierung erklären [7-9]. Das Risiko eines in deutschen Bundesbürgers im Laufe seines Lebens an einem Kolonkarzinom zu erkranken ist mit ca. 6 % angegeben [10].

1.1.2. Risikofaktoren

Verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung von kolorektalen Karzinomen konnten in der Vergangenheit ermittelt werden. Unter den beeinflussbaren Risikofaktoren kann man die Ernährung und entsprechende Lebensgewohnheiten zusammenfassen [11]. Hierbei zählt eine hochkalorische und ballaststoffarme Ernährung, häufiger Verzehr von rotem oder verarbeitetem Fleisch und ein nicht ausreichender Konsum von Obst und Gemüse zu den Risikofaktoren. Ebenfalls negativ auf die Entstehung von Kolonkarzinomen wirken sich Übergewicht (BMI > 25 kg/m^2), keine ausreichende Bewegung und der Alkohol- und Nikotinkonsum aus.

Als nicht beeinflussbarerer Risikofaktor gilt –das Lebensalter (> 50 Jahre), sowie das Vorliegen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [4, 12]. Diese Karzinome entstehen spontan auf dem Boden von Adenomen, aus denen sich über den sukzessiven Erwerb bestimmter Mutationen schließlich maligne Tumoren entwickeln. Dieser Vorgang wird als Adenom-Karzinom-Sequenz bezeichnet [13].

Daneben ist auch eine positive Familienanamnese als unbeeinflussbarer Risikofaktor zu nennen, der in 15-20% der Fälle gegeben ist. In der Mehrzahl dieser Fälle sind spezifische molekulare Aberrationen nicht zu ermitteln. Die häufigste Form der erblichen kolorektalen Karzinome mit bekannter genetischer Grundlage stellt das Lynch-Syndrom dar (hereditäres non-polyposis kolorekatales Karzinom - HNPCC). Ursächlich für den Tumoren dieses Syndroms, zu denen noch zahlreiche andere Tumoren wie Urothelkarzinome, Ovarialkarzinome aber auch Gliome zählen, ist der Ausfall eines oder mehrerer sogenannter Mis-match-Reparaturgenen (MLH1, PMS2, MSH2 und MSH6). Deutlich seltener ist die familiäre adenomatöse Polypose (FAP) das auf einer Keimbahnmutation im APC-Gen beruht [14].

1.1.3. Klassifikation

Die einheitliche Tumorklassifizierung erfolgt mittels des TNM-Systems, welches 2017 bereits in der achten und 2020 in der korrigierten achten Auflage erschienen ist (Tab. 1.1.3./1) [15].

Tabelle 1.1.3./1: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms entsprechend UICC [15]

T	***Primärtumor***
TX	*Primärtumor kann nicht beurteilt werden*
T0	*Kein Anhalt für Primärtumor*
Tis	*Carcinoma in situ: Infiltration der Lamina propria*
T1	*Tumor infiltriert Submukosa*
T2	*Tumor infiltriert Muscularis propria*
T3	*Tumor infiltriert in die Subserosa oder in das nicht peritonealisierte perikolische oder perirektale Gewebe*
T4	*Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum*
T4a	*Tumor perforiert viszerales Peritoneum*
T4b	*Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen*
N	***Regionäre Lymphknoten***
NX	*Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden*
N0	*Keine regionären Lymphknotenmetastasen*
N1	*Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten*
N1a	*Metastase in 1 regionärem Lymphknoten*
N1b	*Metastase in 2 bis 3 regionären Lymphknoten*
N1c	*Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nichtperitonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen*
N2	*Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten*
N2a	*Metastasen in 4 bis 6 regionären Lymphknoten*
N2b	*Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten*
M	***Fernmetastasen***
M0	*Keine Fernmetastasen*
M1	*Fernmetastasen*
M1a	*Metastase(n) auf ein Organ beschränkt*
M1b	*Metastasen in mehr als einem Organ*

M1c	*Metastasen im Peritoneum mit/ohne Metastase in anderen Organen*
G	***Histopathologisches Grading***
GX	*Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden*
G1	*Gut differenziert*
G2	*Mäßig differenziert*
G3	*Schlecht differenziert*
G4	*Undifferenziert*
L	***Lymphgefäßinvasion***
LX	*Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden*
L0	*Keine Lymphgefäßinvasion*
L1	*Lymphgefäßinvasion*
V	***Veneninvasion***
VX	*Veneninvasion kann nicht beurteilt werden*
V0	*Keine Veneninvasion*
V1	*Mikroskopische Veneninvasion*
V2	*Makroskopische Veneninvasion*
R	***Residualtumor***
RX	*Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden*
R0	*Kein Residualtumor*
R1	*Mikroskopischer Residualtumor*
R2	*Makroskopischer Residualtumor*

An Hand der erhobenen Parameter erfolgt eine Stadieneinteilung in die von der „Union Internationale Contre le Cancer (UICC)“ eingeführten UICC-Stadien [15]. Dies ermöglicht eine gewisse Art der Vereinfachung bei den sehr vielen möglichen Kombinationen auf Grund der vielen erhobenen Parameter der TNM-Klassifikation (Tab. 1.1.3./2). Beide Klassifikationen ermöglichen es somit prognostische Aussagen zu treffen und dienen als Entscheidung für die Einleitung der weiteren therapeutischen Maßnahmen.

Tabelle 1.1.3./2: UICC-Stadien des kolorektalen Karzinoms [15]

Stadium 0	*Tis*	*N0*	*M0*
Stadium I	*T1, T2*	*N0*	*M0*
Stadium II	*T3, T4*	*N0*	*M0*

Stadium IIA	*T3*	*N0*	*M0*
Stadium IIB	*T4a*	*N0*	*M0*
Stadium IIC	*T4b*	*N0*	*M0*
Stadium III	*Jedes T*	*N1, N2*	*M0*
Stadium IIIA	*T1, T2*	*N1a*	*M0*
	T1	*N2a*	*M0*
Stadium IIIB	*T1, T2*	*N2b*	*M0*
	T2, T3	*N2a*	*M0*
	T3, T4a	*N1*	*M0*
Stadium IIIC	*T3, T4a*	*N2b*	*M0*
	T4a	*N2a*	*M0*
	T4b	*N1, N2*	*M0*
Stadium IV	*Jedes T*	*Jedes N*	*M1*
Stadium IVA	*Jedes T*	*Jedes N*	*M1a*
Stadium IVB	*Jedes T*	*Jedes N*	*M1b*
Stadium IVC	*Jedes T*	*Jedes N*	*M1c*

1.2. Tumorbudding

1.2.1. Allgemein

Tumorbudding (TBd) ist eine histologische Besonderheit, die man bei verschiedenen Krebsarten vorfinden kann. Definitionsgemäß spricht man von Buds beim mikroskopischen Nachweis von einzelnen Tumorzellen oder Tumorzellgruppen mit bis zu vier Zellen, die in der sogenannten Invasionsfront des Karzinoms liegen [16].

Das erste Mal in der Literatur erwähnt wurde TBd 1950 von Imai [9]. Hierbei beobachtete er, dass das Vorhandensein von Tumorzellsprossung („sprouding“) an der Invasionsfront mit einem schnelleren Tumorwachstum einhergeht. Den Begriff „Budding“ prägte letztlich Morodomi et al. [17].

Es wurde ein fünfschrittiges Vorgehen entwickelt, das die Bewertung von TBd vereinheitlichen und somit standardisieren soll (Abb. 1.2.1./1). Nach der Zählung der Tumorbuds (Buds) (vierter

Schritt) stellt man im fünften Schritt den Grad von TBd (Bd1 bis Bd3) im untersuchten Tumor fest [18].

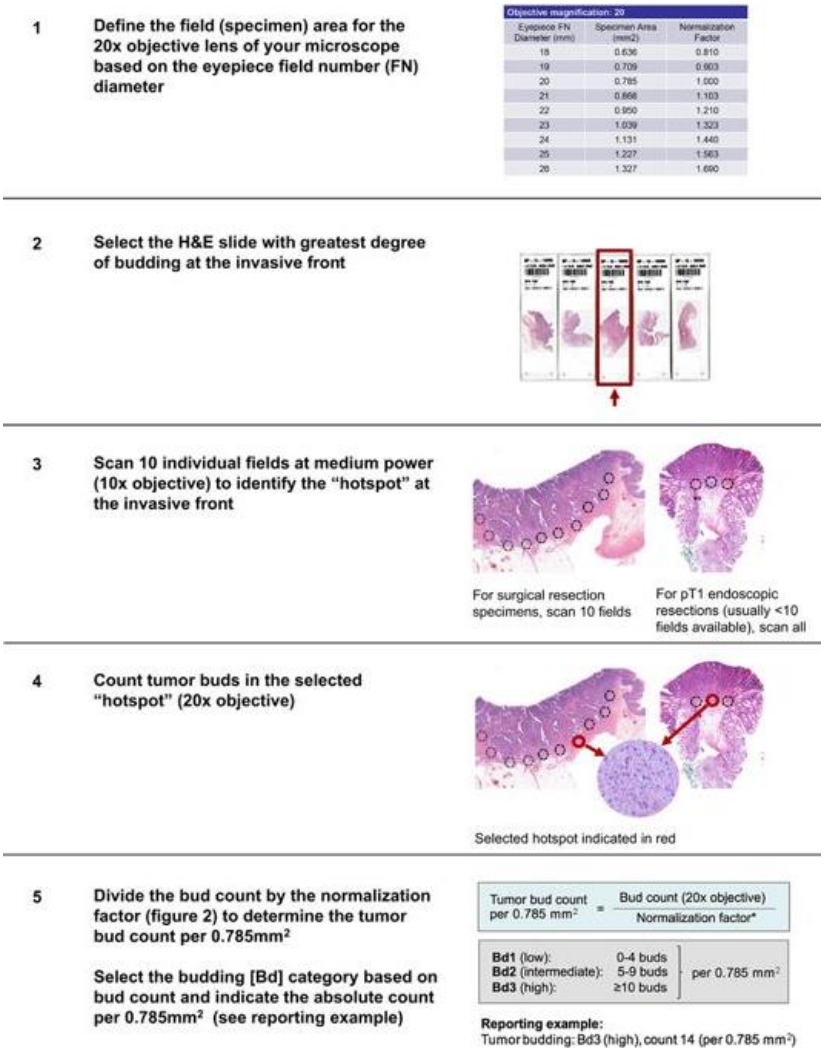

Abbildung 1.2.1./1: Anleitung der Schritte zum Auswerten von Tumorbudding [18]

Es besteht eine Assoziation von TBd zur aggressiven Tumorausbreitung und damit zur Prognose. So geht TBd mit einem höheren T-Stadium [19], einem infiltrativen Wachstumsmuster [20], Lymph- und Gefäßinvasion [19, 20], Lymphknoten- [21] und Fernmetastasen [22] einher. Auf Grund der Erkenntnis, dass TBd beim Kolonkarzinom ein histologisches Merkmal mit prognostischem Faktor ist [23], wurde ihm in den letzten Jahren immer mehr Aufmerksamkeit geschenkt. So ist TBd mittlerweile auch vom UICC als ein zusätzlicher prognostischer Faktor berücksichtigt [24] und in der aktuellen WHO-Klassifikation als offizieller zusätzlicher prognostischer Faktor aufgeführt [25]. Man hat

herausgefunden, dass Patienten mit nachgewiesenem TBd eine schlechtere Prognose haben [26, 27]. So bedingt ein Bd3-Kolonkarzinom ein häufigeres Rezidiv und Fernmetastasen [28]. Demnach zeichnet sich bei diesen Patienten ein geringeres krankheitsfreies Überleben (DFS) [29, 30], eine geringere 5-Jahres- [28, 31] und 10-Jahres-Überlebensrate ab [26, 32].

1.2.2. Einsatzgebiete von Tumorbudding beim kolorektalen Karzinom

Generell gibt es drei Einsatzgebiete, in welchen TBd eine Zusatzinformation in der Routinediagnostik der kolorektalen Karzinome darstellen kann.

1.2.2.1. Tumorbudding bei UICC I bei Polypenabtragung

Wird bei einer Polypektomie ein invasives Karzinom gefunden, so handelt es sich hierbei meist um einen Zufallsbefund. Jedoch haben pT1-Karzinome ein Risiko, in Lymphknoten zu metastasieren [33]. Auch bei vollständiger Polypenabtragung des invasiven Karzinoms mittels Koloskopie zeigen sich in 17 % der Patienten Mikrometastasen in regionalen Lymphknoten [34]. Eine nichtoperative Therapie ist für einen bedeutenden Anteil von Patienten mit invasivem, endoskopisch entferntem Karzinom wegen des Metastasierungsrisikos nicht immer ausreichend. Um von diesen Patienten diejenigen zu identifizieren, die einer erweiterten Therapie zugeführt werden sollten, hat sich das TBd als zusätzlicher prädiktiver Faktor in mehreren Studien erwiesen [34-36].

1.2.2.2. Tumorbudding in präoperativen Biopsien

Präoperative Biopsien dienen der Sicherung der Diagnosestellung des Kolonkarzinoms. Darüber hinaus konnte jedoch gezeigt werden, dass das Auftreten von TBd in den Biopsien ein Indikator für Lymphknoten- und Fernmetastasen sein kann [37]. Deshalb kann der Nachweis in der Biopsie wesentliche Hinweise auf das spätere Management des Patienten liefern.

1.2.2.3. Tumorbudding bei UICC II

Patienten der Gruppe UICC II sind eine sehr heterogene Gruppe. Dies fällt besonders auf, wenn man sich das 5-Jahres-Überleben dieser Patienten ansieht [38]. So reicht die Spanne von 66,5

% Überlebensrate bei UICC IIA bis hin zu 37,3 % bei UICC IIC[38, 39]. Dies macht auch in dieser Gruppe deutlich, wie wichtig es ist, Patienten mit voraussichtlich schlechterer Prognose vorab zu identifizieren und weiteren Therapien zuzuführen. Dass Patienten der Gruppe UICC II mit nachgewiesenem Bd3 ein geringeres DFS und ein schlechteres Gesamtüberleben (overall survival – OS) aufweisen, konnte bereits in mehreren Studien bewiesen werden [21, 40]. Ebenso war auffallend, dass Bd3 mit häufigerer Lymphgefäß- und Veneninvasion, einem höheren Malignitätsgrad und infiltrativen Tumorwachstum assoziiert ist [20, 28, 32].

1.2.3. Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Tumorbudding

In der Literatur sind verschiedene histologische Merkmale beschrieben, die es schwierig machen, ein Bud als solches zu identifizieren. Hierzu gehört, wenn an der Invasionsfront, als der zu beurteilenden Stelle, eine Entzündung im Gewebe vorliegt [18]. Hier ist es schwierig ein Bud von aktivierten Lymphozyten oder Histiozyten zu unterscheiden. Bei reaktiven stromalen Veränderungen in der Invasionsfront ist es ebenfalls schwierig ein Bud von einer Stromazelle zu unterscheiden. In diesen beiden Fällen könnte neben der herkömmlichen H&E-Färbung eine immunhistochemische Färbung mit Panzytokeratin eine Hilfe zur Unterscheidung darstellen [41]. Zu einem Bud-ähnlichen Aussehen führen auch folgende drei Szenarien: wenn es bedingt durch entzündliche Infiltrate zum Gewebezerfall des Tumorgewebes kommt, wenn Retraktionsartefakte von zerfallenem Tumorgewebe umgeben sind und wenn Teile des Tumorgewebes von muzinöser Extrazellularmatrix umgeben sind [42]. In diesen Fällen sollten die Schnittpräparate nur mit Vorsicht zur Diagnostik von TBd herangezogen werden [43].

Die genannten Faktoren beeinflussen maßgeblich die Interobservervariabilität (IOV) bei der Beurteilung von TBd. Weiterhin stell sich die Frage, ob es einen Unterschied macht, ob ein erfahrener oder ein unerfahrener Pathologe das TBd quantifiziert. Dieser Fragestellung wurde in der Literatur schon mehrfach nachgegangen [44] [45]. Jedoch fanden die Studien stets unter verschiedenen Gegebenheiten statt. Dies ist der in der Vergangenheit noch uneinheitlich Auswertungsmethode für TBd geschuldet, welches Problem mit der International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) nun aus dem Weg geräumt wurde [18]. Obwohl in der Mehrheit der Studien das Bewerten des TBd von Experten übernommen wurde [44], lassen

sich weit divergierende Resultate in der Literatur finden. Die Spanne reicht hier von geringer [45] bis hin zu sehr guten Übereinstimmungen [46].

Fakt ist, dass im klinischen Alltag das Bewerten der histopathologischen Schnittpräparate in der Mehrheit der Fälle nicht durch spezielle Experten erfolgt. Umso wichtiger scheint es, inwieweit die Ergebnisse objektiv und reproduzierbar im klinischen Alltag unter den üblichen Gegebenheiten sind. Die Studienlage diesbezüglich ist aktuell noch nicht ausreichend. In bisher einer Studie fand diese Fragestellung Einzug [44]. In der Studie von Kai et al. [44] bestand das Studienkollektiv aus 40 Fällen von T1-kolorektalem Karzinom. Diese wurden von 12 Pathologen mit unterschiedlichen Jahren an Erfahrung bewertet. Die Studie erfolgte nicht basierend auf den Kriterien der ITBCC. Insofern unterscheidet sich diese Studie nicht nur in der Auswahl des Studienkollektiv, sondern auch in der Herangehensweise bei der Bewertung des TBd von dieser Studie.

1.3. Konsensus-Konferenz

Trotz all der vorhergehend erwähnten Zusammenhänge und prognostischen Aussagen, die TBd zu einem additiven Faktor machen, gehört TBd bisher nicht flächendeckend zur Routinediagnostik. Dies liegt, neben den aufgelisteten Schwierigkeiten bei der Bewertung von TBd, vor allem an der fehlenden exakten Definition und der fehlenden standardisierten Vorgehensweise. Um genau diese Problematik aus der Welt zu schaffen und erstmalig ein internationales, evidenzbasiertes und standardisiertes Beurteilungssystem zu entwickeln, fand im April 2016 die ITBCC in Bern statt. Über drei Tage hinweg befasste sich ein Komitee, bestehend aus 22 Spezialisten aus 11 Ländern, mit vorab formulierten Fragestellungen. Hierzu gab es eine Vorabumfrage, neun Veranstaltungen mit Präsentationen und ein E-Book, das die relevantesten Publikationen über TBd in Bezug auf kolorektale Karzinome enthielt. Inhalt der neun Präsentationen war jeweils eine Diskussion und Abstimmung über die Evidenz und das Maß der Empfehlung der vorab formulierten Stellungnahmen bezüglich TBd (Tab. 1.3./1). Die Ergebnisse wurden veröffentlich und stellen die Grundlage zur Etablierung und Standardisierung von TBd in der Routinediagnostik dar [41].

Tabelle 1.3./1: Ergebnis der Abstimmung bei der International Tumor Budding Consensus Conference bezüglich der Beurteilung von Tumorbuds beim kolorektalen Karzinomen [18]

	Statement	Grade	
		Recommendation	Evidence
1	Tumor budding is defined as a single tumor cell or a cell cluster consisting of 4 tumor cells or less.	Strong Vote: 22/22 (100%)	High
2	Tumor budding is an independent predictor of lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer	Strong Vote: 23/23 (100%)	High
3	Tumor budding is an independent predictor of survival in stage II colorectal cancer	Strong Vote: 23/23 (100%)	High
4	Tumor budding should be taken into account along with other clinico-pathological features in a multidisciplinary setting	Strong Vote: 23/23 (100%)	High
5	Tumor budding is counted on H&E	Strong Vote: 19/22 (86%)	Moderate
6	Intratumoral budding exists in colorectal cancer and has been shown to be related to lymph node metastasis	Strong Vote: 22/22 (100%)	Low
7	Tumor budding is assessed in the hotspot (in a field measuring 0.785 mm2) at the invasive front	Strong Vote: 22/22 (100%)	Moderate
8	For tumor budding assessment in colorectal cancer, the hotspot method is recommended	Strong Vote: 22/22 (100%)	Moderate
9	A three-tier system should be used along with the budding count in order to facilitate risk stratification in colorectal cancer	Strong Vote: 23/23 (100%)	Moderate
10	Tumor budding should be included in guidelines/protocols for colorectal cancer reporting	Strong Vote: 23/23 (100%)	High
11	Tumor budding and tumor grade are not the same	Strong Vote: 23/23 (100%)	High

1.4. Zielsetzung

Die vorliegende Doktorarbeit soll folgende Fragen bearbeiten:

- ob das Vorhandensein der IOV bei der Untersuchung von TBd bei pT3/pT4-Kolonkarzinomen eine prognostische Relevanz hat,
- inwiefern die verschiedenen Erfahrungsstufen der Untersucher im alltäglichen Routinesetting diverse Ergebnisse aufweisen,
- ob TBd eine prognostische Relevanz (OS, krankheitsspezifisches Überleben, Auftreten einer Fernmetastase) aufweist.

Somit soll in dieser Studie herausgefunden werden, inwieweit TBd neben dem etablierten TNM-System als zusätzlich prognostischer Faktor in der tagtäglichen Praxis umsetzbar ist.

2. Material und Methoden

2.1. Studienaufbau

2.1.1. Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Vor Beginn der Studie wurde bei der Beratungskommission für klinische Forschung des Klinikums Augsburg ein Ethikantrag eingereicht und genehmigt (BKF 2017.12, 23 Mai 2017).

Das in der ITBCC erarbeitete Konzept zur Beurteilung von TBd ist für kolorektale Tumore gültig. Die Karzinome unterliegen entsprechend der Lokalisation (Kolon vs. Rektum) verschiedenen Therapiekonzepten [47]. Rektumkarzinome Stadium UICC II und UICC III (cT3/4 und/oder N+) sollen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie unterzogen werden. R0 resezierte Kolonkarzinome UICC III sollen eine adjuvante Chemotherapie erhalten, kurativ resezierte Patienten mit Kolonkarzinom UICC II können eine adjuvante Chemotherapie erhalten [47]. In dieser Studie interessierte uns insbesondere das nicht neoadjuvant vorbehandelte Karzinome, weswegen Rektumkarzinome nicht in diese Studie aufgenommen wurden.

Da Kolonkarzinome im Tumorstadium UICC II oder UICC III eine höhere Sterberate aufweisen als Stadium I Fälle, ist somit eine höhere prognostische Aussagekraft zu erwarten, um die prognostische Relevanz von TBd zu untersuchen. Aus diesem Grunde waren Kolonkarzinom in diesen Tumorstadien in diese Studie eingebunden. Zum Ausschluss aus der Studie führte das OS von weniger als 3 Monate nach der Diagnosestellung. Zusätzlich folgte ein Ausschluss des Studienfalls bei nicht ausreichend vorliegendem Material, bzw. qualitativen Mängeln (z.B. der Paraffinblöcke).

Durch eine Datenbankabfrage des Krebsregisters des Klinikums Augsburg wurden 664 histologisch gesicherte Kolonkarzinomfälle aus den Jahren 2002-2011 identifiziert. 310 Fälle erfüllten die Einschlusskriterien der Studie. Schließlich waren 244 Fälle auch für die prognostische Auswertung geeignet.

Die erhobenen Daten wurden in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel aufgenommen. Eine Ergänzung fehlender Informationen und Follow-Up-Daten erfolgte mittels Klinik- und Pathologieinformationssystem (Tab. 2.1.1./1).

Tabelle 2.1.1./1: Erhobene Parameter des Patientenkollektivs

Patientencharakteristika	*Geschlecht; Geburtsdatum*
Zeitliche Bezüge	*Diagnosedatum; Sterbedatum; Zeitpunkt der letzten Beobachtung;*
Primärtumor	*Lokalisation; histologischer Typ; T; N; Anzahl untersuchter und befallener LK; V; L; histologischer Malignitätsgrad; R; UICC-Stadium*
Therapiedaten	*Art der Operation; Chemotherapie; Art der Chemotherapie*
Todesursache	*tumorbedingt; nicht tumorbedingt; unbekannt*

Nach dem Einschluss aller die Einschlusskriterien erfüllenden Fälle wurden alle verfügbaren histologischen Schnittpräparate zu dem entsprechenden Fall zusammengestellt. Nun erfolgte – abweichende von der Vorgehensweise gemäß des ITBCC [41] - eine Präselektion durch Dr. med. Benedikt Martin, Assistenzarzt am Institut für Pathologie, Klinikum Augsburg. Er wählte bei jedem Fall das Schnittpräparat mit dem für sich höchsten Bd-Grad aus, das dann im Verlauf allen Untersuchern zur Bewertung vorlag. Somit konnte sichergestellt werden, dass die Untersuchung jeweils am gleichen Schnittpräparat erfolgte.

2.1.2. Standardisierung der Anzahl von Tumorbuds

Erst erfolgte eine Umrechnung des Sehfeldes eines Mikroskops auf eine Einheitsfläche, um unabhängig vom Mikroskop eines Untersuchers einen standardisierten Bezug zwischen gezählten Buds und Fläche zu gewährleisten.

Da den Untersuchern dieser Studie Mikroskope mit der Sehfeldzahl 22 und 25 zur Verfügung standen, erfolgte die Umrechnung mit Hilfe des „Normalisierungsfaktors“ für beide Sehfeldzahlen bereits im Voraus (siehe Abbildung 1.2.1./1, Schritt 1). Daher bekam jeder Untersucher neben der auf der ITBCC [41] erarbeiteten Vorgehensweise bei der Beurteilung von TBd ein weiteres Informationsblatt an die Hand. Hierauf waren die Umrechnungstabellen

für das jeweils verwendete Mikroskop für das Auswerten aufgelistet (Tab. 2.1.2./1 und 2.1.2./2).

Tabelle 2.1.2./1: Umrechnungstabelle für Sehfeldzahl 22 zur Ermittlung der standardisierten Anzahl

Angepasste Grenzen für Sehfeldzahl 22	*0,785 mm²*	*Standardisierte Anzahl (genau)*	*Standardisierte Anzahl (gerundet)*
Low	*0*	*0,000*	*0*
	4	*4,840*	*5*
Intermediate	*5*	*6,050*	*6*
	9	*10,890*	*11*
High	*10*	*12,100*	*12*

Tabelle 2.1.2./2: Umrechnungstabelle für Sehfeldzahl 25 zur Ermittlung der standardisierten Anzahl

Angepasste Grenzen für Sehfeldzahl 25	*0,785 mm²*	*Standardisierte Anzahl (genau)*	*Standardisierte Anzahl (gerundet)*
Low	*0*	*0,000*	*0*
	4	*6,252*	*6*
Intermediate	*5*	*7.815*	*7*
	9	*14,067*	*14*
High	*10*	*15,630*	*15*

2.1.3. Studienteilnehmer

An der Auswertung der Schnittpräparate waren sieben Pathologen beteiligt. Es waren drei Untersucher (U1 – U3) Assistenzärzte im ersten Weiterbildungsjahr, zwei Assistenten in bereits fortgeschrittener Weiterbildung (U4 und U5) und zwei erfahrene Fachärzte für Pathologie (U6 und U7). Bei einem der erfahrenen Pathologen (U7) lag der Forschungs- und Interessenschwerpunkt in der Pathologie des Gastrointestinaltrakts.

Die Auswertung der Schnitte sollte in einem zeitlichen Rahmen, wie die alltägliche Arbeitsroutine, erfolgen. Daher sollte die Auswertung in drei Monaten erfolgen. Auf Grund der zeitlichen Einschränkung war es einem der zwei Pathologen in fortgeschrittener Weiterbildung (U4) nicht möglich, das vorgegebene Pensum zu erfüllen. Er schied daher aus der Studie aus.

Eine Gruppeneinteilung erfolgte nach Ausschluss des einen fortgeschrittenen Pathologen in drei „unerfahrene“ Pathologen (U1 – U3) und drei „erfahrene“ Pathologen (U5 – U7).

Jeder der sechs Pathologen beurteilten die 244 Fälle. Jedes Schnittpräparate war anonymisiert und dem Untersucher somit keinerlei Rückschlüsse auf etwaige Patientendaten möglich. Auch konnten somit keine Rückschlüsse auf bereits erfolgte Auswertungen von anderen Untersuchern gezogen werden.

Vor dem Beginn der Studie wurde ein Treffen mit allen an der Studie beteiligten Pathologen organisiert. Hier wurde an einem Diskussionsmikroskop das Vorgehen zur Auswertung von TBd an Hand der ITBCC-Kriterien [41] zunächst theoretisch besprochen und im Anschluss an zehn Beispielen erprobt. Während der laufenden Studie fand keine Besprechung bezüglich einzelner Fälle unterhalb der Untersucher statt. Generelle Fragen waren selbstverständlich während des gesamten Zeitraums zulässig.

In der ITBCC wurde festgelegt, dass das drei-gradige System (3-Bd-System) zur Beurteilung von Tb verwendet werden soll [18]. Neben dieser Einteilung ergänzten wir in dieser Studie eine zusätzliche zweigradige Unterteilung (2-Bd-System) in die Untergruppen low-grade Bd und high-grade Bd (Tabelle 2.1.3./3.). Unter 2-Bd low-grade subsumiert sich 3-Bd1 und 3-Bd2. Unter 2-Bd high-grade sind alle 3-Bd3 Fälle erfasst. Die zusätzliche Unterteilung erfolgte in Anlehnung an die aktuelle WHO Klassifikation bezüglich des Gradings kolorektaler Karzinome in „low-grade“ und „high-grade“.

Da für Patienten der Gruppe UICC II ein Zusammenhang zwischen Bd3 und einer erhöhten Mortalität besteht [48, 49], macht diese zusätzliche Unterteilung in dieser Studie Sinn.

Tabelle 2.1.3./3: Unterteilung in 3-Bd- und 2-Bd-System

Dreigradiges System (3-Bd)	*Zweigradiges System (2-Bd)*
3-Bd1	*2-Bd low-grade*
3-Bd2	

3-Bd3	*2-Bd high-grade*

2.1.4. Mehrheitsentscheid

Für die Auswertung wurde aus den ermittelten Ergebnissen für das 2-Bd- und 3-Bd-System, die IOV und die Einschätzung der Schwierigkeit ein im folgenden genannter „Mehrheitsentscheid“ generiert. Er ergab sich immer aus der meistgenannten Antwort der einzelnen Untersucher. Bei drei gleichhäufigen Nennungen (BD1, 2 und 3) wurde sich stets für Bd2 entschieden. Bei zwei gleichhäufigen Nennungen bei 2-Bd-Graden wurde sich stets der höhere Bd-Grad ausgewählt.

2.2. Statistische Auswertung

Zur Auswertung wurden die evaluierten Ergebnisse in eine Excel-Tabelle übernommen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, USA), Version 24.0. Die erhobenen Untersuchungsergebnisse wurden ebenso wie die klinischen und histopathologischen Daten in einer anonymisierten Datenbank zusammengeführt.

Zur Beurteilung der IOV wurde der Kappa-Korrelationskoeffizient herangezogen. Für die Auswertung wurde in dieser Arbeit wurde die Methode von Landis und Koch veröffentlichte Skala angewandt [50]. Hierbei bedeuten Werte von $\kappa < 0$ = „schlechte Übereinstimmung“, κ = 0-0,20 = „etwas Übereinstimmung“, κ = 0,21-0,40 = „ausreichende Übereinstimmung“, κ = 0,41-0,60 = „moderate Übereinstimmung“, κ = 0,61-0,80 = „substanzielle Übereinstimmung“ und κ = 0,81-1,00 = „fast perfekte Übereinstimmung“.

Zur Untersuchung, ob TBd ein unabhängiger Risikofaktor ist, wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

Die Kaplan-Meier-Methode (Log-rank-Test) wurde zur Erhebung des univariaten Überlebens herangezogen.

Als krankheitsspezifisches Überleben wurde der Zeitpunkt der Diagnose bis hin zu Tumor bedingt verstorben definiert.

Als signifikant wurden Werte mit $p \leq 0{,}05$ gewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Studienkollektiv

Das Kollektiv bestand aus 244 Patienten. 43,4 % Patienten hiervon waren weiblich und 56,6 % männlich. Der Altersdurchschnitt lag bei 70,3 +/- 11,6 Jahre.

Die histopathologischen Merkmale des Studienkollektivs sind in Tab. 3.1./1 zusammengetragen.

Tabelle 3.1./1: Histopathologische Merkmale von 244 Fällen mit einem UICC-II- und -III-Kolonkarzinom

	n	*%*
UICC		
II	*148*	*60,7*
III	*96*	*39,3*
pT		
3	*212*	*86,9*
4	*32*	*13,1*
N		
Kein Lymphknotenbefall	*148*	*60,4*
Lymphknotenbefall	*96*	*39,3*
Grading		
Low grade	*169*	*69,3*
High grade	*75*	*30,7*
V		
Keine Veneninvasion	*222*	*91,0*
Veneninvasion	*22*	*9,0*
L		
Kein Lymphgefäßeinbruch	*205*	*84,0*
Lymphgefäßeinbruch	*39*	*16,0*

Der durchschnittliche Beobachtungzeitraum lag bei 5,5 +/-3,6 Jahren. Hierbei reichte die Spannbreite von minimal 3 Monaten bis maximal 15 Jahren. 145 Patienten (59,4%) haben bis

zum Ende der Datenerfassung gelebt. 99 Patienten (40,6 %) sind verstorben, wovon 28 Patienten (28,3 %) krebsbedingt verstorben sind. Bei 49 Patienten (20,1 %) trat eine Metastasierung und bei 8 Patienten (3,3 %) ein Lokalrezidiv auf. 138 der Patienten (56,6 %) haben eine adjuvante Chemotherapie erhalten.

3.2. Auswertung der Tumorbuds

3.2.1. Anzahl der Tumorbuds

Die Spanne der Anzahl der gezählten Buds war unter den einzelnen Untersuchern sehr unterschiedlich. Das Minimum der ausgezählten Buds/Fall betrug 0, das Maximum 83 Buds/Fall. In 679 (46,4 %) von insgesamt 1464 Auswertungen wurden keine Buds diagnostiziert. Während das Minimum von null Buds bei allen Untersuchern gleich war, lag das Maximum bei Untersucher 6 bei sieben gezählten Buds, bei Untersucher 7 jedoch bei 83 gezählten Buds. Die gemittelte Spanne aller Untersucher lag bei 0-30 Buds. In 654 Fällen wurde eine Anzahl zwischen 1-9 Buds und in 131 Fällen eine Anzahl ≥ 10 Buds angegeben. Dies sind 44,8 % für eine Anzahl von 1-9 Buds und 8,9 % für ≥ 10 Buds.

Im Gesamtdurchschnitt wurden 2,6 Buds pro Fall/0.785 mm^2 gezählt. Untersucher 6 hat durchschnittlich am wenigsten Buds gezählt (0,6 Buds/0.785 mm^2). Untersucher 1 hat durchschnittlich am meisten Buds gezählt (3,7 Buds/0.785 mm^2).

3.2.2. Einteilung in Bd-Systeme

3.2.2.1. Dreistufiges Tumorbud-System (3-Bd-System)

Die Ergebnisse bezüglich der 3-Bd-System sind in einer Tabelle 3.2.2.1./1 zusammengestellt.

Tabelle 3.2.2.1./1: Einteilung in 3-Bd-System

	Untersucher 1 (%)	*Untersucher 2 (%)*	*Untersucher 3 (%)*	*Untersucher 5 (%)*	*Untersucher 6 (%)*	*Untersucher 7 (%)*	*n (%) im Durchschnitt*

3-Bd 1	*72,5*	*70,5*	*78,7*	*71,7*	*95,5*	*73,0*	*77,0*
3-Bd 2	*13,1*	*15,6*	*16,0*	*22,1*	*4,5*	*12,7*	*14,0*
3-Bd 3	*14,3*	*13,9*	*5,3*	*6,1*	*0*	*14,3*	*9,0*

Bei allen Untersuchern ist gleich, dass der größte Anteil der ausgewerteten Präparate 3-Bd1 zugeteilt wurde. Im Durchschnitt haben sich alle Untersucher in 77,0 % (n= 188 Fälle) für 3-Bd1 entschieden. Für 3-Bd2 wurde sich im Durchschnitt in 14,0 % (n= 34 Fälle), für 3-Bd3 in 9,0% (n= 25 Fälle) entschieden.

3.2.2.2. Zweistufiges Tumorbud-System (2-Bd-System)

Die Ergebnisse der Beurteilung nach 2-Bd-System ist in Tab. 3.2.2.2./1 dargestellt. Hierbei sind unter 2-Bd low grade die vorher genannten 3-Bd1 und 3-Bd2 zusammengefasst. 2-Bd high grade entspricht somit 3-Bd3.

Tabelle 3.2.2.2./1: Einteilung in 2-Bd-System

	Untersucher 1 (%)	*Untersucher 2 (%)*	*Untersucher 3 (%)*	*Untersucher 5 (%)*	*Untersucher 6 (%)*	*Untersucher 7 (%)*	*n (%) im Durchschnitt*
2-Bd low grade	*85,7*	*86,0*	*94,7*	*93,9*	*100*	*85,7*	*91,0*
2-Bd high grade	*14,3*	*13,9*	*5,3*	*6,1*	*0*	*14,3*	*9,0*

Im Durchschnitt wurde sich in 91,0% für 2-Bd low grade (n=222 Fälle) und in 9,0% für 2-Bd high grade (n=22 Fälle) entschieden.

3.3. Interobservervariabilität

3.3.1. Interobservervariabilität für 3-Bd-System

3.3.1.1. Übereinstimmungen

Bei der Bewertung der 3-Bd-Grade ergab sich in 109 Fällen (44,7 %) eine Übereinstimmung unter allen sechs Untersuchern (Tab. 3.3.2.1./1). In 41 Fällen (16,8 %) haben sich fünf Untersucher für den gleichen 3-Bd-Grad entschieden, in 41 Fällen (16,8 %) vier Untersucher. Zu einer geringeren Übereinstimmung kam es in insgesamt 53 Fällen. Hierbei kam es in 47 Fällen (19,3 %) zu nur drei und in 6 Fällen (2,5 %) zu zwei Übereinstimmung. Bei allen 109 Fällen (44,7%), in denen sich alle Untersucher für den gleichen 3-Bd-Grad entschieden haben, wurde sich für 3-Bd1 entschieden. Das höchste Maß an Übereinstimmung lag bei 3-Bd2 mit 4 Fällen (1,6%) bei vier gleichen Ergebnissen, bei 3-Bd3 haben sich in 1 Fall (0,4 %) fünf Untersucher für den gleichen 3-Bd-Grad entschieden.

Tabelle 3.3.1.1./1: Anzahl der Übereinstimmungen der Grade für 3-Bd-System

Übereinstimmung zwischen allen Untersuchern	*6 von 6*	*5 von 6*	*4 von 6*	*3 von 6*	*2 von 6*
n (=Anzahl der Übereinstimmungen)	*109*	*41*	*41*	*47*	*6*
Prozentualer Anteil (der Übereinstimmungen)	*44,7 %*	*16,8 %*	*16,8 %*	*19,3 %*	*2,5 %*

3.3.1.2. Kappa-Korrelationskoeffizient

Zur Ermittlung der IOV der 3-Bd-Grade wurden die kappa-Werte berechnet (Tab. 3.3.2.2./1). Der Median für alle Untersucher ohne den Mehrheitsentscheid betrug 0,166. Die Spannweite der kappa-Werte aller Untersucher ohne Mehrheitsentscheid lag bei minimal 0,077 zwischen Untersucher 2 und Untersucher 6 bis maximal 0,35 zwischen Untersucher 5 und Untersucher 7. Bei alleiniger Betrachtung des Mehrheitsentscheids lag das Intervall des kappa Korrelationskoeffizienten zwischen 0,226 (Untersucher 6) und 0,592 (Untersucher 5). Der Median des Mehrheitsentscheids lag bei 0,43.

Tabelle 3.3.1.2./1: Kappa Korrelationskoeffizient für 3-Bd-System

	Untersucher 1	*Untersucher 2*	*Untersucher 3*	*Untersucher 5*	*Untersucher 6*	*Untersucher 7*	*Mehrheitsentscheid*
Untersucher 1	*-*	*0,241*	*0,11*	*0,341*	*0,13*	*0,329*	*0,473*
Untersucher 2	*0,241*	*-*	*0,166*	*0,319*	*0,077*	*0,237*	*0,44*
Untersucher 3	*0,11*	*0,166*	*-*	*0,215*	*0,134*	*0,114*	*0,261*
Untersucher 5	*0,341*	*0,319*	*0,215*	*-*	*0,114*	*0,357*	*0,592*
Untersucher 6	*0,13*	*0,077*	*0,134*	*0,114*	*-*	*0,105*	*0,226*
Untersucher 7	*0,329*	*0,237*	*0,114*	*0,357*	*0,105*	*-*	*0,426*
Mehrheitsentscheid	*0,473*	*0,44*	*0,261*	*0,592*	*0,226*	*0,426*	*-*

3.3.2. Interobservervariabilität für 2-Bd-System

3.3.2.1. Übereinstimmungen

In 2-Bd-System hat man in 166 Fällen (68,0 %) eine Übereinstimmung aller sechs Untersucher (Tab. 3.3.3.1./1). In 46 Fällen (18,9 %) stimmten noch 5 Untersucher überein. In 23 Fällen (9,4 %) waren sich vier Untersucher einig, in 9 Fällen (3,7 %) drei Untersucher. Die 166 Fälle (68,0 %), bei denen es zu einer Übereinstimmung kam, waren alle 2-Bd low grade zugeordnet. In einem Fall haben sich fünf der sechs Untersucher für 2-Bd high grade entschieden, das war die höchste Übereinstimmung für 2-Bd high grade.

Tabelle 3.3.2.1./1: Anzahl der Übereinstimmungen für 2-Bd-System

Übereinstimmung zwischen allen Untersuchern	*6 von 6*	*5 von 6*	*4 von 6*	*3 von 6*
n (=Anzahl der Übereinstimmungen)	*166*	*46*	*23*	*9*
Prozentualer Anteil (der Übereinstimmungen)	*68,0 %*	*18,9 %*	*9,4 %*	*3,7 %*

3.3.2.2. Kappa-Korrelationskoeffizient

Die kappa-Werte aller Untersucher ohne den Mehrheitsentscheid reichten von 0,00 zwischen Untersucher 1, 2, 3, 5, 7 und Untersucher 6 bis maximal 0,387 zwischen Untersucher 1 und Untersucher 5 (Tab. 3.3.3.2./1). Der Median für alle Untersucher ohne den Mehrheitsentscheid lag bei 0,15.

Der Mehrheitsentscheid für sich genommen hatte ein Intervall von bis 0 (Untersucher 6) bis 0,67 (Untersucher 5) und einen Median von 0,37.

Tabelle 3.3.2.2./1: Kappa-Korrelationskoeffizient für 2-Bd-System

	Untersucher 1	*Untersucher 2*	*Untersucher 3*	*Untersucher 5*	*Untersucher 6*	*Untersucher 7*	*Mehrheitsentscheid*
Untersucher 1	*-*	*0,24*	*0,187*	*0,387*	*0*	*0,366*	*0,489*
Untersucher 2	*0,24*	*-*	*0,147*	*0,174*	*0*	*0,173*	*0,32*
Untersucher 3	*0,187*	*0,147*	*-*	*0,091*	*0*	*0,051*	*0,334*
Untersucher 5	*0,387*	*0,174*	*0,091*	*-*	*0*	*0,3*	*0,67*
Untersucher 6	*0*	*0*	*0*	*0*	*-*	*0*	*0*
Untersucher 7	*0,366*	*0,173*	*0,051*	*0,3*	*0*	*-*	*0,4*
Mehrheitsentscheid	0,489	0,32	0,334	0,67	0	0,4	-

3.3.3. Interobservervariabilität zwischen „unerfahren“ und „erfahrenen“ Untersuchern

Hierzu wurden die Studienteilnehmer in die Gruppe „unerfahren“ (U1 – U3) und „erfahren“ (U5 – U7) Pathologen eingeteilt (Kap. 2.1.2.). Die einzelnen genannten Werte entsprechen den in Tab. 3.2.2.1./1. und Tab. 3.2.2.2./1. dargestellten Werten.

Bei der Einteilung in das 3-Bd-System hat die Gruppe der „Unerfahrenen“ sich im Durchschnitt in 74% für 3-Bd1, in 15% für 3-Bd2 und in 11% für 3-Bd3 entschieden. Die Gruppe der „Erfahrenen“ entschied sich im Durchschnitt in 80% für 3-Bd1, in 13% für 3-Bd2 und in 7% für 3-Bd3.

Für das 2-Bd-System sah das Ergebnis folgendermaßen aus. Bei der Gruppe der „unerfahrenen“ Untersucher haben sich im Durchschnitt 89 % für 2-Bd low grade und 11% für 2-Bd high grade entschieden. Bei der Gruppe der „erfahrenen“ Untersucher hingegen lagen im Durchschnitt 93% bei 2-Bd low grade und 7% bei 2-Bd high grade.

In insgesamt 52 % waren sich die drei Untersucher der „unerfahrenen“ Gruppe bei der Unterteilung in 3-Bd-System und im 2-Bd-System in 75,7 % der Fälle einig. Bei der Gruppe der „erfahrenen“ Untersucher stimmten in 61,5% der Fälle alle drei Untersucher bei der Unterteilung in 3-Bd-System überein. Bei der Unterteilung in 2-Bd-System stimmten 83,2 % der Fälle überein.

3.4. Prognostische Bedeutung bei der Bewertung von Tumorbuds

Bei diesem Teil der Arbeit geht es um die Fragestellung, ob es sowohl bei jedem einzelnen Untersucher als auch bei dem sogenannten „Mehrheitsentscheid“ einen Zusammenhang des Bewertens des TBd mit der Prognose gibt.

3.4.1. Gesamtüberleben

Bei der Unterteilung in 3-Bd-System zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den mehrheitlich 3-Bd3 und dem Gesamtüberleben (p = 0,03, Tab. 3.4.1./1). Bei 3-Bd3 waren die meisten Patienten verstorben. Bei Betrachtung der Werte der einzelnen Untersucher ergab sich nur bei Untersucher 5 ein Trend, die für einen Zusammenhang zwischen 3-Bd-System und dem Gesamtüberleben sprach (p = 0,092).

Tabelle 3.4.1./1: Gesamtüberleben für 3-Bd-System

	Bd1	*Bd2*	*Bd3*	*p-Wert*
Mehrheitsentscheid				
insgesamt	*200 (82,0 %)*	*29 (11,9 %)*	*15 (6,1 %)*	***0,030***
Gestorben	*74 (37,0 %)*	*16 (55,2 %)*	*9 (60 %)*	
Nicht gestorben	*126 (63 %)*	*13 (44,8 %)*	*6 (40%)*	
Untersucher 1				
Insgesamt	*177 (72,5%)*	*32 (13,1 %)*	*35 (14,3 %)*	*0,884*
Gestorben	*70 (39,5 %)*	*14 (43,7 %)*	*15 (42,9%)*	
Nicht gestorben	*107 (60,5 %)*	*18 (56,3 %)*	*20 (57,1 %)*	
Untersucher 2				
insgesamt	*172 (70,5 %)*	*38 (15,6 %)*	*34 (13,9 %)*	*0,413*
Gestorben	*70 (41,7 %)*	*19 (50,0 %)*	*10 (29,4 %)*	
Nicht gestorben	*102 (58,3%)*	*19 (50,0 %)*	*24 (70,6 %)*	
Untersucher 3				
insgesamt	*192 (78,7 %)*	*39 (16,0 %)*	*13 (5,3 %)*	*0,505*
Gestorben	*76 (39,6 %)*	*18 (46,2 %)*	*5 (38,5 %)*	
Nicht gestorben	*116 (60,4 %)*	*21 (53,8 %)*	*8 (61,5 %)*	
Untersucher 5				
insgesamt	*175 (71,7 %)*	*54 (22,1 %)*	*15 (6,1 %)*	***0,092***
Gestorben	*66 (37,7 %)*	*23 (42,6 %)*	*10 (66,7 %)*	
Nicht gestorben	*109 (62,3 %)*	*31 (57,4 %)*	*5 (33,3%)*	
Untersucher 6				
insgesamt	*233 (95,1 %)*	*11 (4,5 %)*	*0*	*0,784*
gestorben	*94 (40,3 %)*	*5 (45,5 %)*	*0*	
Nicht gestorben	*139 (59,7 %)*	*6 (55,5 %)*	*0*	
Untersucher 7				
insgesamt	*178 (73,0 %)*	*31 (12,7 %)*	*35 (14,3 %)*	*0,210*
Gestorben	*70 (39,3 %)*	*12 (38,7 %)*	*17 (48,6 %)*	
Nicht gestorben	*108 (60,7 %)*	*19 (61,3 %)*	*18 (51,4 %)*	

Bei der Unterteilung in 2-Bd-System zeigte sich auch eine Signifikanz bei dem mehrheitlich entschiedenen Grad (p = 0,02, Tab. 3.4.1./2). Bei den einzelnen Untersuchern wurde aus der

Tendenz von Untersucher 5 bei Zusammenfassung von 2-Bd ein signifikanter Wert von 0,039. Untersucher 7 weist hier eine prognostische Tendenz (p = 0,077) auf. Der p-Wert von Untersucher 6 ist zensiert, da Untersucher 6 keinen Patienten dem 2-Bd high grade zugeordnet hat, und somit eine Berechnung nicht möglich war.

Tabelle 3.4.1./2: Gesamtüberleben für 2-Bd-System

	low grade	*high grade*	*p-Wert*
Mehrheitsentscheid			
insgesamt	*229 (93,9 %)*	*15 (6,1 %)*	***0,020***
Gestorben	*90 (39,3 %)*	*9 (60 %)*	
Nicht gestorben	*139 (60,7 %)*	*6 (40%)*	
Untersucher 1			
Insgesamt	*209 (85,7%)*	*35 (14,3 %)*	*0,822*
Gestorben	*84 (40,2 %)*	*15 (42,9%)*	
Nicht gestorben	*125 (59,8 %)*	*20 (57,1 %)*	
Untersucher 2			
insgesamt	*210 (86,1 %)*	*34 (13,9 %)*	*0,318*
Gestorben	*89 (42,4 %)*	*10 (29,4 %)*	
Nicht gestorben	*121 (57,6 %)*	*24 (70,6 %)*	
Untersucher 3			
insgesamt	*231 (94,7 %)*	*13 (5,3 %)*	*0,575*
Gestorben	*94 (40,7 %)*	*5 (38,5 %)*	
Nicht gestorben	*137 (59,3 %)*	*8 (61,5 %)*	
Untersucher 5			
insgesamt	*229 (93,9 %)*	*15 (6,1 %)*	***0,039***
Gestorben	*89 (38,9 %)*	*10 (66,7 %)*	
Nicht gestorben	*140 (61,1 %)*	*5 (33,3%)*	
Untersucher 6			
insgesamt	*244 (100 %)*	*0*	*zensiert*
gestorben	*99 (40,6 %)*	*0*	
Nicht gestorben	*145 (59,4 %)*	*0*	
Untersucher 7			
insgesamt	*209 (85,7 %)*	*35 (14,3 %)*	***0,077***

Gestorben	*82 (39,2 %)*	*17 (48,6 %)*	
Nicht gestorben	*127 (60,8 %)*	*18 (51,4 %)*	

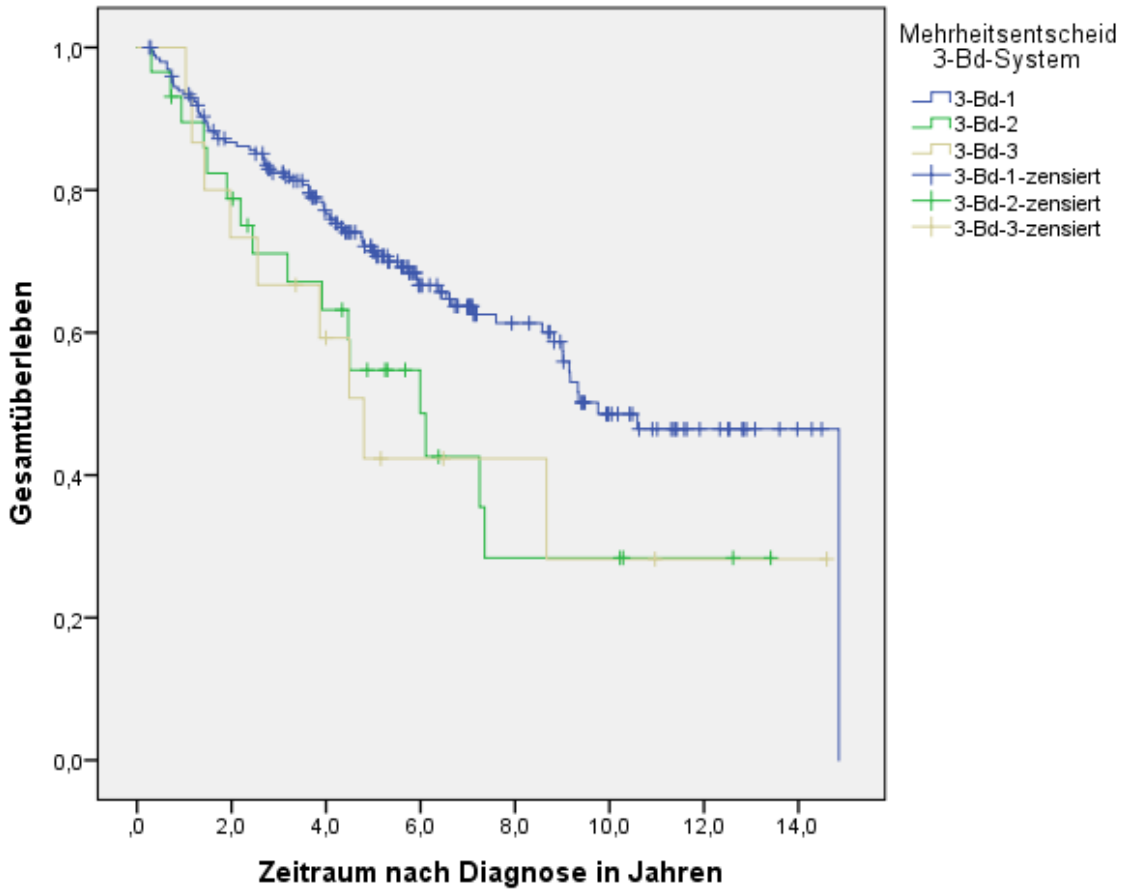

Abbildung 3.4.1./1: Gesamtüberleben Mehrheitsentscheid 3-Bd-System

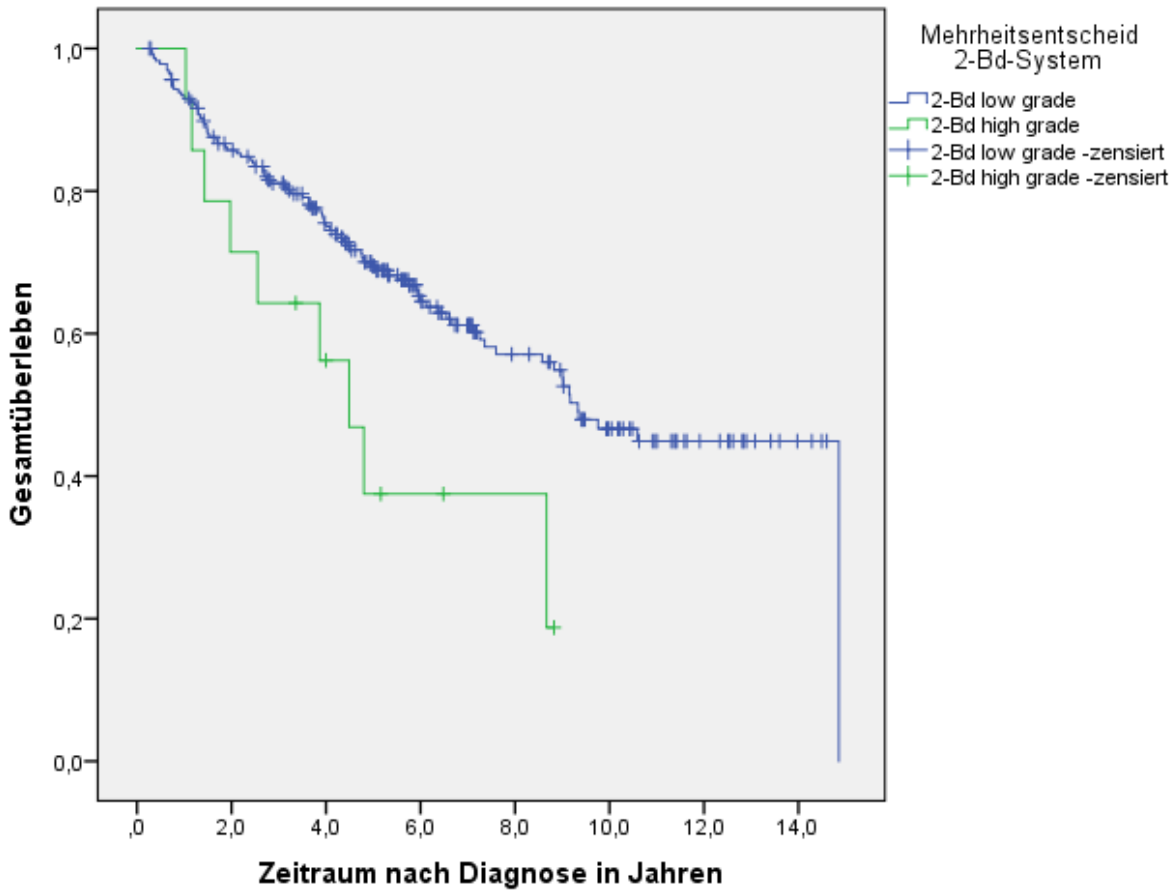

Abbildung 3.4.1./2: Gesamtüberleben Mehrheitsentscheid 2-Bd-System

3.4.2. Krankheitsspezifisches Überleben

Hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens lag in 3-Bd-System eine prognostische Tendenz vor (p = 0,084, Tab. 3.4.2./1). Bei 3-Bd3 waren die meisten Patienten verstorben.

Tabelle 3.4.2./1: Krankheitsspezifisches Überleben für 3-Bd-System

	Bd1	*Bd2*	*Bd3*	*p-Wert*
Mehrheitsentscheid				
insgesamt	*200 (82,0 %)*	*29 (11,9 %)*	*15 (6,1 %)*	***0,084***
Gestorben	*20 (10 %)*	*4 (13,8 %)*	*4 (26,7 %)*	
Nicht gestorben	*180 (90 %)*	*25 (86,2 %)*	*11 (73,3%)*	
Untersucher 1				

Insgesamt	*177 (72,5%)*	*32 (13,1 %)*	*35 (14,3 %)*	*0,614*
Gestorben	*18 (10,2 %)*	*5 (15,6 %)*	*5 (14,3 %)*	
Nicht gestorben	*159 (89,8 %)*	*27 (84,4 %)*	*30 (85,7 %)*	
Untersucher 2				
insgesamt	*172 (70,5 %)*	*38 (15,6 %)*	*34 (13,9 %)*	*0,963*
Gestorben	*19 (11,0 %)*	*5 (13,2 %)*	*4 (11,8 %)*	
Nicht gestorben	*153 (89,0 %)*	*33 (86,8 %)*	*30 (88,2 %)*	
Untersucher 3				
insgesamt	*192 (78,7 %)*	*39 (16,0 %)*	*13 (5,3 %)*	*0,895*
Gestorben	*22 (11,5 %)*	*5 (12,8 %)*	*1 (7,7 %)*	
Nicht gestorben	*170 (88,5 %)*	*34 (87,2 %)*	*12 (92,3 %)*	
Untersucher 5				
insgesamt	*175 (71,7 %)*	*54 (22,1 %)*	*15 (6,1 %)*	***0,014***
Gestorben	*15 (8,6 %)*	*8 (14,8 %)*	*5 (33,3 %)*	
Nicht gestorben	*160 (91,4 %)*	*46 (85,2 %)*	*10 (66,6 %)*	
Untersucher 6				
insgesamt	*233 (95,1 %)*	*11 (4,5 %)*	*0*	*0,231*
gestorben	*28 (12,0 %)*	*0*	*0*	
Nicht gestorben	*205 (88,0 %)*	*0*	*0*	
Untersucher 7				
insgesamt	*178 (73,0 %)*	*31 (12,7 %)*	*35 (14,3 %)*	*0,144*
Gestorben	*17 (9,6 %)*	*5 (16,1 %)*	*13 (37,1 %)*	
Nicht gestorben	*161 (90,4 %)*	*26 (83,9 %)*	*22 (62,9 %)*	

Bei der Unterteilung in 2-Bd-System ergab sich für den Mehrheitsentscheid eine signifikante Prognose (p = 0,011, Tab. 3.4.2./2). Bei 2-Bd high grade waren die meisten Patienten verstorben. Untersucher 5 war der einzige Untersucher, der eine signifikante prognostische Aussage bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens traf. Dies war sowohl bei 3-Bd (p = 0,014) als auch bei 2-Bd (p = 0,009) der Fall (Tab. 3.4.2./1 und Tab. 3.4.2./2).

Tabelle 3.4.2./2: Krankheitsspezifisches Überleben für 2-Bd-System

	low grade	*high grade*	*p-Wert*
Mehrheitsentscheid			

insgesamt	*229 (93,9 %)*	*15 (6,1 %)*	***0,011***
Gestorben	*24 (10,5 %)*	*4 (26,7 %)*	
Nicht gestorben	*205 (89,5 %)*	*11 (73,3%)*	
Untersucher 1			
Insgesamt	*209 (85,7%)*	*35 (14,3 %)*	*0,587*
Gestorben	*23 (11,0%)*	*5 (14,3 %)*	
Nicht gestorben	*186 (89,0%)*	*30 (85,7 %)*	
Untersucher 2			
insgesamt	*210 (86,1 %)*	*34 (13,9 %)*	*0,921*
Gestorben	*24 (11,4 %)*	*4 (11,8 %)*	
Nicht gestorben	*186 (88,6 %)*	*30 (88,2 %)*	
Untersucher 3			
insgesamt	*231 (94,7 %)*	*13 (5,3 %)*	*0,867*
Gestorben	*27 (11,7%)*	*1 (7,7 %)*	
Nicht gestorben	*204 (88,3 %)*	*12 (92,3 %)*	
Untersucher 5			
insgesamt	*229 (93,9 %)*	*15 (6,1 %)*	***0,009***
Gestorben	*23 (10,0%)*	*5 (33,3 %)*	
Nicht gestorben	*206 (90,0%)*	*10 (66,6 %)*	
Untersucher 6			
insgesamt	*244(100%)*	*0*	*zensiert*
gestorben	*28(12,0 %)*	*0*	
Nicht gestorben	*205 (88,0 %)*	*0*	
Untersucher 7			
insgesamt	*209 (85,7%)*	*35 (14,3 %)*	*0,108*
Gestorben	*22 (10,5 %)*	*13 (37,1 %)*	
Nicht gestorben	*187 (89,5 %)*	*22 (62,9 %)*	

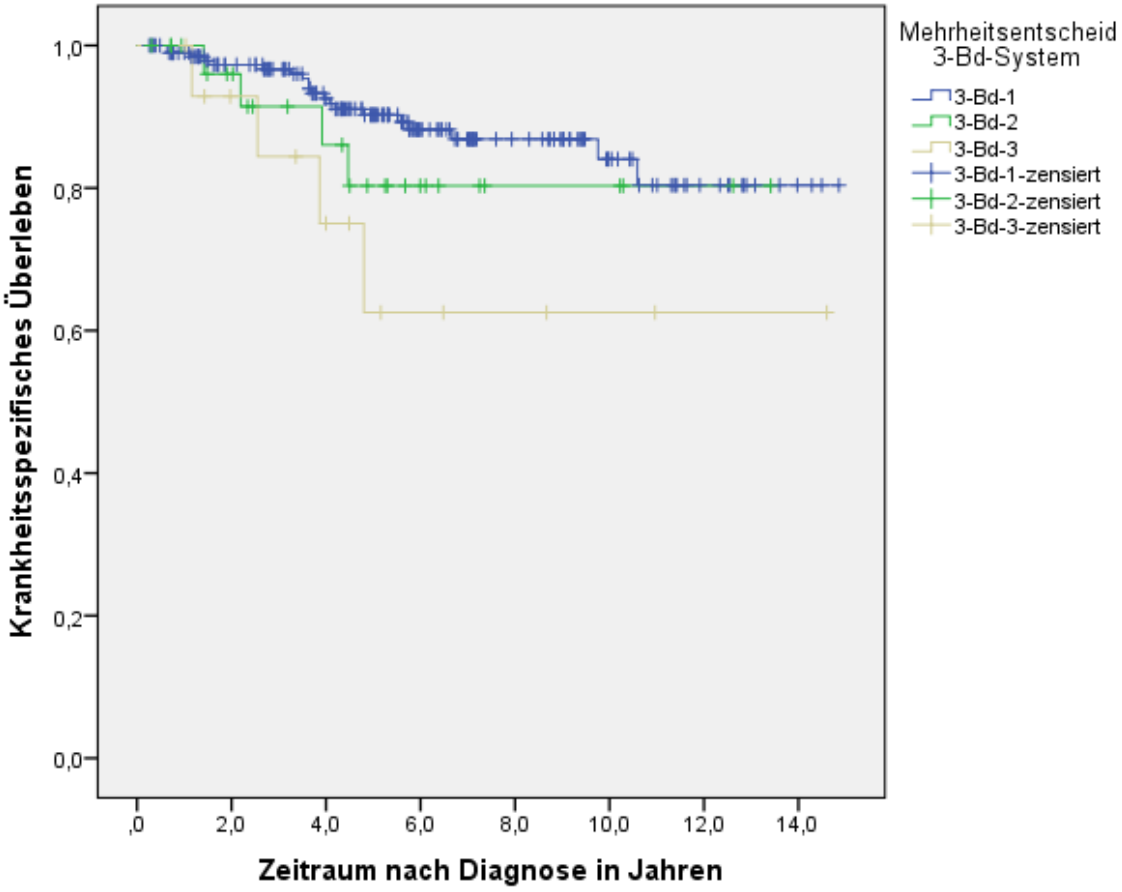

Abbildung 3.4.2./1: Krankheitsspezifisches Überleben Mehrheitsentscheid 3-Bd-System

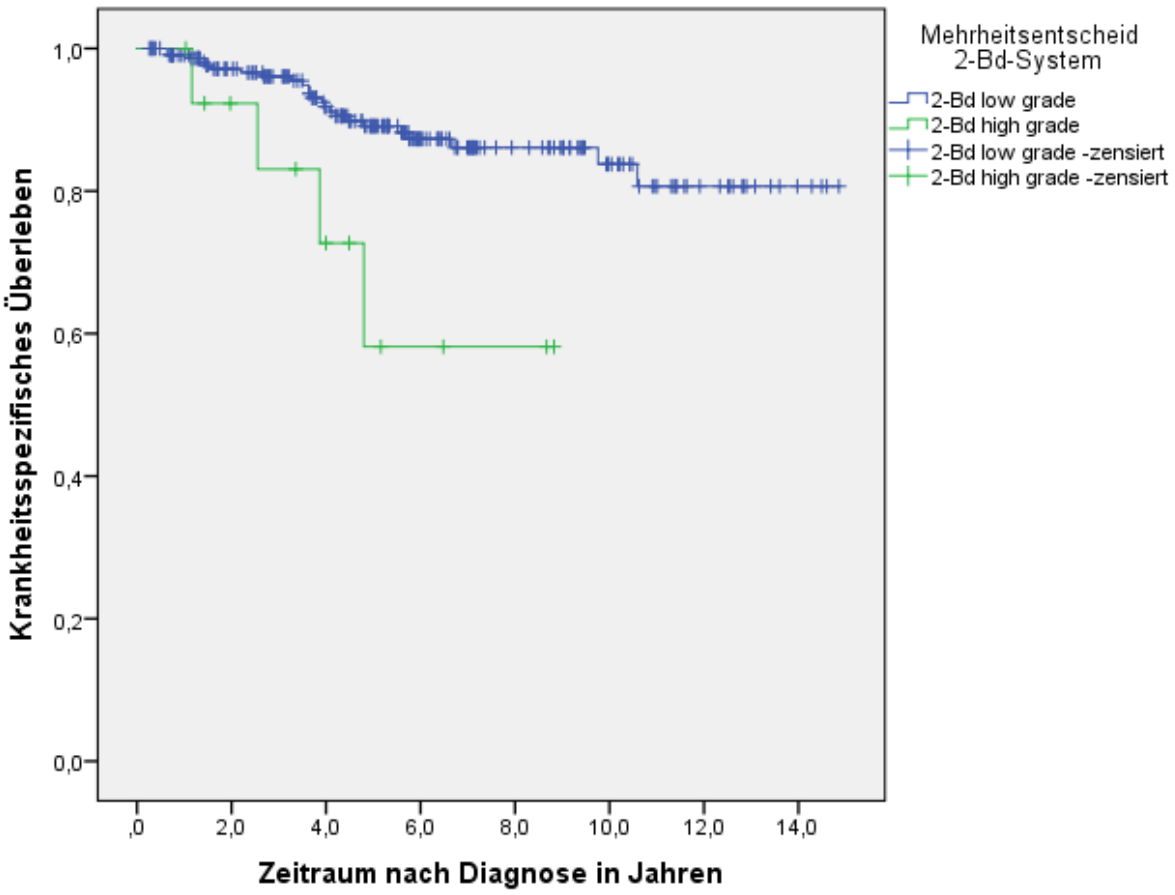

Abbildung 3.4.2./2: Krankheitsspezifisches Überleben Mehrheitsentscheid 2-Bd-System

3.4.3. Auftreten einer Fernmetastase

Im Vergleich zu den Ergebnissen der prognostischen Bedeutung bezüglich des Gesamtüberlebens und des krankheitsspezifischen Überlebens zeigten sich bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten einer Fernmetastase und den Bd-Ergebnissen am meisten signifikante Zusammenhänge. So waren beim Mehrheitsentscheid sowohl die p-Werte für 3-Bd-System als auch für 2-Bd-System signifikant (p = 0,009 bzw. p = 0,008, Tab. 3.4.3./1 und 3.4.3./2). Hierbei zeigten sich bei 3-Bd3, dass von den insgesamt 6,1 % der Patienten 46,7 % gestorben waren. Hingegen bei 3-Bd1, dem insgesamt 82 % zugewiesen wurden, waren nur 17,0 % der Patienten verstorben.

Tabelle 3.4.3./1: Auftreten einer Fernmetastase für 3-Bd-System

	Bd1	*Bd2*	*Bd3*	*p-Wert*
Mehrheitsentscheid				
insgesamt	*200 (82,0 %)*	*29 (11,9 %)*	*15 (6,1 %)*	***0,009***
rM+	*34 (17,0 %)*	*8 (27,6 %)*	*7 (46,7 %)*	
rM-	*166 (83,0 %)*	*21 (72,4 %)*	*8 (53,3 %)*	
Untersucher 1				
Insgesamt	*177 (72,5%)*	*32 (13,1 %)*	*35 (14,3 %)*	*0,129*
rM+	*30 (16,9 %)*	*9 (28,1 %)*	*10 (28,6 %)*	
rM-	*147 (83,1 %)*	*23 (71,9 %)*	*25 (71,4 %)*	
Untersucher 2				
insgesamt	*172 (70,5 %)*	*38 (15,6 %)*	*34 (13,9 %)*	*0,334*
rM+	*30 (17,4 %)*	*10 (26,3 %)*	*9 (26,5 %)*	
rM-	*142 (82,6 %)*	*28 (73,7 %)*	*25 (73,5 %)*	
Untersucher 3				
insgesamt	*192 (78,7 %)*	*39 (16,0 %)*	*13 (5,3 %)*	*0,939*
rM+	*40 (20,8 %)*	*7 (17,9 %)*	*2 (15,4 %)*	
rM-	*152 (79,2 %)*	*32 (82,1 %)*	*11 (84,6 %)*	
Untersucher 5				
insgesamt	*175 (71,7 %)*	*54 (22,1 %)*	*15 (6,1 %)*	***0,002***
rM+	*26 (14,9 %)*	*16 (29,6 %)*	*7 (47,7 %)*	
rM-	*149 (85,1 %)*	*38 (70,4 %)*	*8 (52,3 %)*	
Untersucher 6				
insgesamt	*233 (95,1 %)*	*11 (4,5 %)*	*0*	*0,714*
rM+	*46 (17,7 %)*	*3 (27,3 %)*	*0*	
rM-	*187 (82,3 %)*	*8 (72,7 %)*	*0*	
Untersucher 7				
insgesamt	*178 (73,0 %)*	*31 (12,7 %)*	*35 (14,3 %)*	***0,007***
rM+	*29 (16,3 %)*	*7 (22,6 %)*	*13 (37,1 %)*	
rM-	*149 (83,7 %)*	*24 (77,4 %)*	*22 (62,9 %)*	

Untersucher 1 wies von den „unerfahrenen“ Untersuchern als einziger der Untersucher der „unerfahrenen“ Gruppe einen prognostischen Trend auf. Dies gelang ihm bei der Unterteilung

in 2-Bd-System mit einem p-Wert von 0,089 (Tab. 3.4.3./2). Hierbei sieht man im Vergleich zum repräsentativen Grad, dass von den insgesamt 14,3 %, die 3-Bd 3 zugeordnet wurden, weniger Prozent, nämlich 28,6 % verstorben waren. Sowohl Untersucher 5 als auch Untersucher 7 gelang es, für beide Gradeinteilungen eine signifikante Aussage zu treffen. So erreichte Untersucher 5 bei der Unterteilung in 3-Bd-System einen p-Wert von 0,002, Untersucher 1 einen p-Wert von 0,007. Bei der Unterteilung in 2-Bd-System war der p-Wert von Untersucher 5 0,006 und von Untersucher 7 0,002.

Tabelle 3.4.3./2: Auftreten einer Fernmetastase für 2-Bd-System

	„low Grad“	*„high Grad“*	*p-Wert*
Mehrheitsentscheid			
insgesamt	*229 (93,9 %)*	*15 (6,1 %)*	***0,008***
rM+	*42 (18,3 %)*	*7 (46,7 %)*	
rM-	*187 (81,7 %)*	*8 (53,3 %)*	
Untersucher 1			
Insgesamt	*209 (85,6 %)*	*35 (14,3 %)*	***0,089***
rM+	*39 (18,7 %)*	*10 (28,6 %)*	
rM-	*170 (81,3 %)*	*25 (71,4 %)*	
Untersucher 2			
insgesamt	*210 (86,1 %)*	*34 (13,9 %)*	*0,263*
rM+	*40 (19,0 %)*	*9 (26,5 %)*	
rM-	*170 (81,0 %)*	*25 (73,5 %)*	
Untersucher 3			
insgesamt	*231 (94,7 %)*	*13 (5,3 %)*	*0,724*
rM+	*47 (20,3 %)*	*2 (15,4 %)*	
rM-	*184 (79,7 %)*	*11 (84,6 %)*	
Untersucher 5			
insgesamt	*239 (93,8 %)*	*15 (6,1 %)*	***0,006***
rM+	*42 (17,6 %)*	*7 (47,7 %)*	
rM-	*187 (78,2 %)*	*8 (52,3 %)*	
Untersucher 6			
insgesamt	*244 (100 %)*	*0*	*zensiert*

rM+	*49 (20,1 %)*	*0*	
rM-	*195 (79,9 %)*	*0*	
Untersucher 7			
insgesamt	*209 (85,7 %)*	*35 (14,3 %)*	***0,002***
rM+	*36 (17,2 %)*	*13 (37,1 %)*	
rM-	*173 (82,8 %)*	*22 (62,9 %)*	

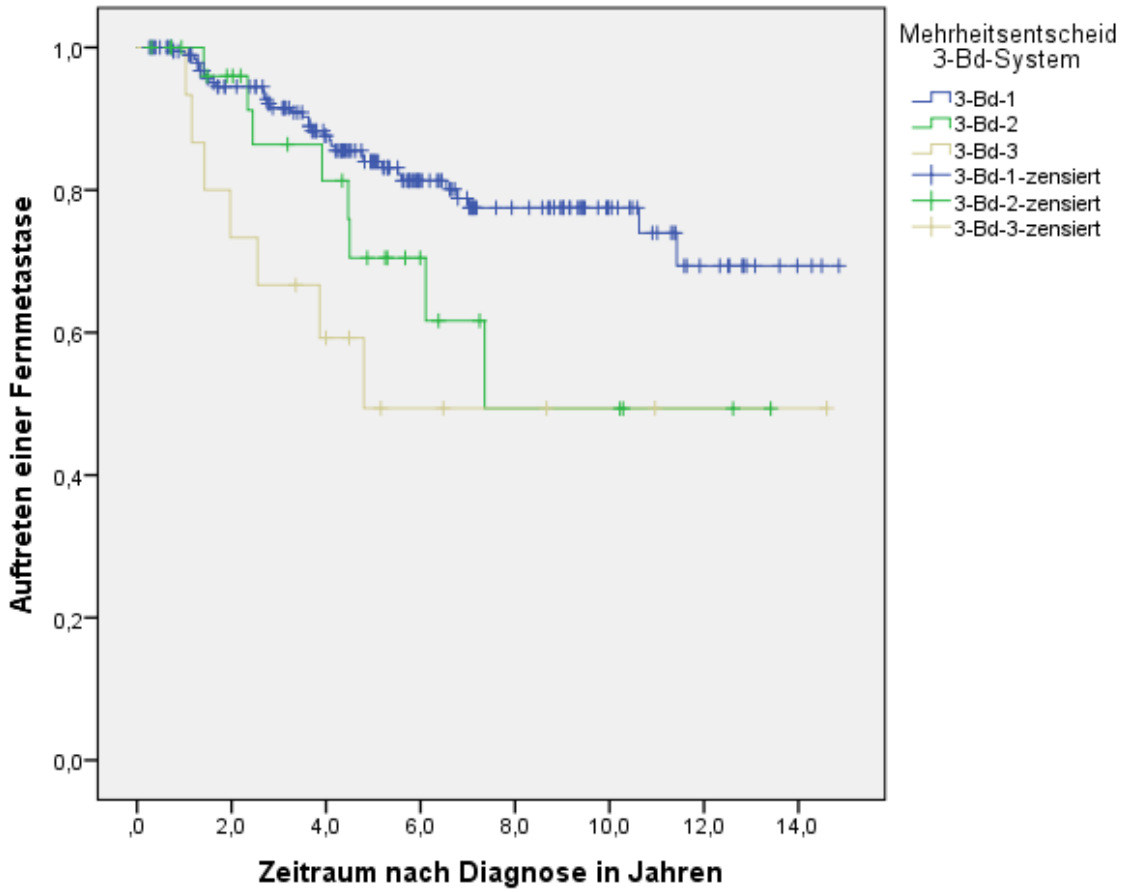

Abbildung 3.4.3./1: Auftreten einer Fernmetastase Mehrheitsentscheid 3-Bd-System

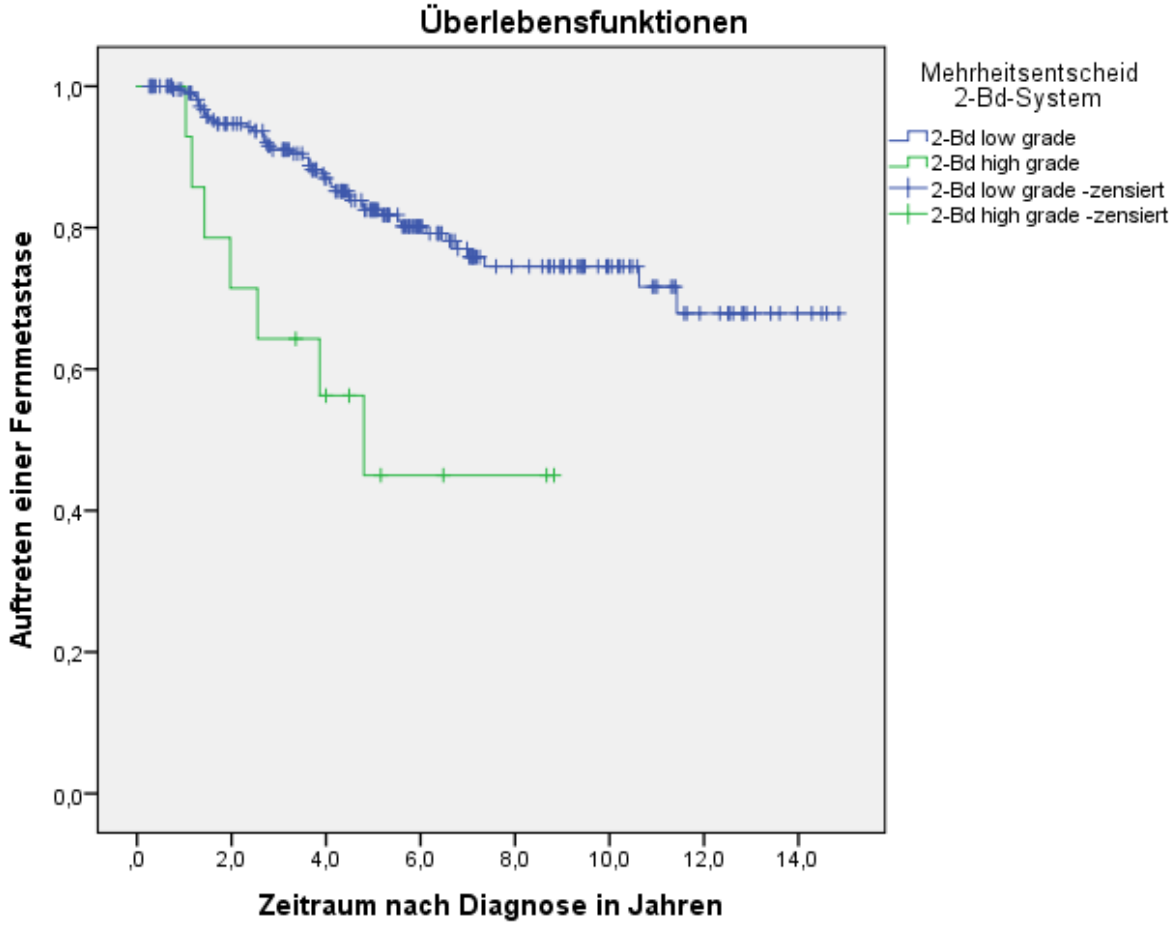

Abbildung 3.4.3./2: Auftreten einer Fernmetastase Mehrheitsentscheid 2-Bd-System

4. Diskussion

4.1. Studienkollektiv

Kolonkarzinome gehören weiterhin mit zu den meist auftretenden Krebserkrankungen, sowohl bei Männern als auch bei Frauen [2]. Das Erkrankungsrisiko nimmt mit steigendem Alter zu [51].

Das mittlere Erkrankungsalter des Studienkollektivs dieser Arbeit deckt sich in etwa mit allgemeinen Angaben in der Literatur. So liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen etwas über dem der Männer [52, 53], was sich mit den Altersdurchschnitten von 71,2 Jahren für Frauen und 69,5 Jahren bei Männern deckt. Während bei der Verteilung auf beide Geschlechter immer mehr Männer zu beobachten sind, ist das Verhältnis unterschiedlich stark ausgeprägt. Verhältnisse von 51 %/ 49 % (männlich/weiblich) bis hin zu 62 %/38 % sind zu beobachten [54, 55]. Somit liegt das bei uns beobachtete Verhältnis von 43,4 % Frauen und 56,6 % Männer gut in dieser beobachteten Spanne Auch die Verteilung auf T3- und T4-Tumore, das Vorhandensein einer Häm- bzw. Lymphangiosis carcinomatosa in dieser Studie entspricht Angaben aus der Literatur [20, 54, 56].

In Zusammenschau kann man demnach davon ausgehen, dass das hier vorliegende Kollektiv repräsentativ für die Grundgesamtheit ist und somit für die Untersuchung geeignet ist.

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Anzahl der Tumorbuds

Gemäß dem empfohlenen Vorgehen der ITBCC erfolgt das Auszählen der Buds nach Auswahl eines geeigneten Hotspots in der Invasionsfront [18]. In vielen Studien sieht man, dass nicht die genaue Anzahl der Buds angegeben ist, sondern nur der der Anzahl entsprechende Bd-Grad [41]. Dies mag daran liegen, dass die Einteilung in Bd-Grade praktikabler und leichter einzuordnen ist. Dennoch gehen hierdurch gegebenenfalls auch Informationen verloren. So kann anhand der genauen Anzahl der Buds eine bessere Risikostratifizierung erfolgen [37].

Dies gilt besonders in Grenzfällen zwischen zwei Graden. Deshalb sollten in solchen Fällen mehrere histopathologische Faktoren zur Entscheidung herangezogen werden [41].

In der vorliegenden Studie wurden in 46 % der Fälle kein TBd nachgewiesen. In einer von Graham et al. publizierten Studie liegt der Anteil der Fälle ohne TBd bei 22 % [56]. Die Spanne der Anzahl der gezählten Buds war unter den einzelnen Untersuchern sehr unterschiedlich. Die gemittelte Spanne aller Untersucher liegt bei 0-30 gezählten Zellen. Dies deckt sich annähernd mit den Angaben einer vergleichbaren Studie [56]. Hier lag die Spanne bei 0-32 gezählten Buds.

Die Mittelwerte der gezählten Buds divergiert bei den Studienteilnehmern sehr stark. Während Untersucher 6 mit einem Mittelwert von 0,6 Buds/Fall den niedrigsten Mittelwert aufwies, hatte Untersucher 1 den höchsten Mittelwert mit im Durchschnitt 3,7 Buds/Fall. Der Mittelwert über alle Anzahlen der Untersucher hinweg ist 2,67 Buds/Fall. Im Vergleich mit anderen Studien ist dieser Wert eher als niedrig einzustufen. In einer Multicenter-Studie, an der sechs Institute mit jeweils mehreren Untersuchern teilgenommen haben, ist der Mittelwert aller sechs Institute für die 1-Hotspot-Methode bei H&E 6,55 Buds/Fall [55]. Den kleinsten Mittelwert hat Center 4 mit 2,44 Buds/Fall, den größten Mittelwert hat Center 5 mit 10,98 Buds/Fall. Allerdings wurden in dieser Studie die Daten nur von erfahrenen Pathologen mit zum Teil spezieller Erfahrung auf dem Gebiet der gastrointestinalen Pathologie erhoben. Gleichzeitig divergiert das Patientenkollektiv dahingehend, dass zusätzlich Patienten mit Metastasen zum Zeitpunkt der Operation eingeschlossen wurden. Bei einer Studie, die nach der Konsensuskonferenz stattfand und somit nach genau den gleichen Kriterien wie diese Studie gearbeitet hat, lag der Mittelwert der gezählten Buds bei 6,8 Buds/Fall, also ebenfalls höher als der unserer [40].

Ein Punkt für die in dieser Studie generell geringe Anzahl der Buddingzellen könnte in der Präselektion des ausgewerteten Schnittes durch einen Pathologen ohne spezielle Erfahrung auf dem Gebiet des TBd sein. Es kann im Nachhinein sicherlich nicht mehr nachvollzogen werden, ob durch die Auswahl eines anderen Tumorschnittes es gegebenenfalls zu einer höheren TBd Anzahl gekommen wäre. Auch ist es durchaus denkbar, dass die erfolgte Einführung in diese Studie mit einer 10-minütigen Einweisung in TBd und anschließenden praktischen Übung an zehn Fällen nicht ausreichend für das valide Auffinden von Buddingzellen war. Durch das

gegebene Setting (die vorgegebene Durchführung in der Arbeitszeit und das Auswerten des vorgegebenen Pensums in drei Monaten) obliegt den Untersuchern auch ein Druck, der sicherlich auf der einen Seite gewollt ist, um ein alltagsnahes Szenario nachzuempfinden, andererseits jedoch gegebenenfalls auch andere Defizite mit sich bringt, wie in diesem Fall das (Nicht-)Auffinden der Buddingzellen.

4.2.2. Bud-Grading

Die Einteilung in Grade erfolgte entsprechend der gezählten Anzahl der Buds in drei Grade. Das 3-Bd-System ist von der ITBCC 2017 empfohlen worden [41]. Dieses System wird auch von der japanischen Gesellschaft für kolorektalen Krebs favorisiert [57]. Der Vorteil der Unterteilung in drei Grade besteht darin, dass es sowohl für die Beurteilung von pT1-Karzinomfällen, als auch von UICC-II-Karzinomfällen geeignet ist. Denn bei T1-Patienten ist sowohl 3-Bd2 als auch 3-Bd-3 mit einem erhöhten Risiko für Lymphknotenmetastasen assoziiert [58-60]. Für Patienten der Gruppe UICC II besteht ein Zusammenhang zwischen 3-Bd3 und einer erhöhten Mortalität [48, 49]. In der hier vorliegenden Studie sind keine Patienten mit einem T1-Tumor eingeschlossen worden. Vielmehr macht eine Unterteilung in das 2-Bd-System mit low-grade und high-grad TBd Sinn. Deshalb und zum Vergleich mit dem 3-Bd-System erfolgte eine Auswertung hinsichtlich einem 2-Bd- System. Hierbei entspricht 3-Bd1 und 3-Bd2 dem low-grade in 2-Bd-System und 3-Bd3 dem high-grade in 2-Bd-System.

Bei der Einteilung in 3-Bd-System kommt dem mehrheitlich entschiedenen 3-Bd1 ein prozentualer Anteil von 77 %, bei 3-Bd 2 von 14 % und 3-Bd 3 von 9 % zu. Vergleicht man diese Ergebnisse für 3-Bd-System mit den Ergebnissen von Lugli et al. [40] (3-Bd1 43,1 %, 3-Bd2 27,2 % und 3-Bd3 29,8%), so fällt auf, dass in dieser Studie mit viel deutlicherem Abstand die meisten Patienten bei 3-Bd1 eingeordnet waren. Bei Lugli et al. ist zwar auch 3-Bd1 am häufigsten vertreten, jedoch ist die Verteilung unter den Graden viel homogener und nicht so einseitig gewichtet. Dies spiegelt sich auch wider, wenn man die Verteilung auf 2-Bd-System betrachtet. Hier sind nach Mehrheitsentscheid nur 9% der Patienten als 2-Bd high-grade, wohingegen sich bei 91 % der Patienten für 2-Bd low-grade entschieden wurde. Abgeleitet aus den 3-Bd-System liegt diese Verteilung für 2-Bd-System bei Lugli et al. bei 70% 2-Bd low-grade und 30% 2-Bd high-grade. Auf ähnliche Ergebnisse kommt eine andere Studie, bei der

zwei Untersucher auf H&E Schnitten mit der 1-Hotspot-Methode 73 % 2-Bd low-grade und auf 27 % 2-Bd high-grade kommen [20]. Ebenfalls auf einen viel höheren Anteil an 2-Bd high-grade kommt eine Studie von Graham et al. [56]. Hier entsprechen dem 2-Bd low-grade 46 % und 32 % der Patienten dem 2-Bd high-grade. Wobei die „fehlenden“ 22 % hier auf die Patienten entfallen, bei denen kein TBd nachgewiesen wurde. Nach Herausrechnen der 22 % der Fälle ohne Bd wären es 41% 2-Bd high-grade und 59% 2-Bd low-grade. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte sein, dass in einer Studie von Kai et al. nachgewiesen wurde, dass erfahrenere Untersucher höhere Grade klassifizieren [44].

4.2.3. Unterteilung in unerfahrene vs. erfahrene Untersucher

Bei der Gruppe der unerfahrenen Untersucher lag bei der Unterteilung in 2-Bd-System der Anteil an low-grade bei 89 % und high-grade bei 11 %. Wider Erwarten ist in der Gruppe der erfahrenen Untersucher ein niedrigerer Anteil an 2-Bd high-grade. 7 % Fälle wurden high-grade und 93 % Fälle low-grade zugeteilt. Vergleicht man die Werte mit den Werten einer Studie von Kai et al. [44], sieht man hier gegenläufige Ergebnisse. In dieser Studie wurden die Untersucher in drei Gruppen, je nach Jahren der Berufserfahrung eingeteilt: jede Gruppe bestand aus vier Pathologen. Gruppe 1 hat eine Berufserfahrung von 1-5 Jahren, Gruppe 2 von 5-10 Jahren und Gruppe 3 von mehr als 10 Jahren. Gruppe 1 hat 77,5 % der Fälle dem 2-Bd low-grade und 22,5 % der Fälle dem 2-Bd high-grade zugeordnet. Bei Gruppe 2 verteilen sich 75 % der Patienten auf 2-Bd low-grade und 25 % auf 2-Bd high-grade. In Gruppe 3 sind es 60 % der Fälle bei 2-Bd low-grade und 40 % der Fälle bei 2-Bd high-grade. Auch wenn man die erfahrene Gruppe in der Studie dieser Arbeit nicht eindeutig Gruppe 2 oder Gruppe 3 der Studie von Kai et al. zuordnen kann, so sieht man jedoch, dass sich nicht die gleiche Tendenz einstellt, im Gegenteil, die erfahrene Gruppe entscheidet sich sogar prozentual weniger oft zu 2-Bd high-grade als die Gruppe der unerfahrenen Untersucher. Hierbei ist anzumerken, dass in den Gruppen dieser Studie nur je drei Untersucher, im Gegensatz zu vier Untersuchern in der anderen Studie waren. Da Untersucher 6 sich in keinem Fall für 2-Bd high-grade entschieden hat, fällt dies unter dieser Konstellation der kleineren Gruppe nochmals mehr ins Gewicht. Nimmt man Untersucher 6 aus der Bewertung der erfahrenen Gruppe heraus, so sind 90 % der Patienten dem 2-Bd low-grade zugeteilt und 10% dem 2-Bd high-grade. Also ein vergleichbares Ergebnis zur

unerfahrenen Gruppe dieser Studie, jedoch kein vergleichbares Ergebnis zur Studie von Kai et al. [44].

Neben der Betrachtung der Aufteilung auf die verschiedenen Grade, lässt sich auch die allgemeine Übereinstimmung der jeweiligen Gruppen bestimmen. Auch hier zeigt sich ein eher gegenläufiges Bild im Vergleich zu den Ergebnissen von Kai et al. [44]. Bei Betrachtung der Gruppe der unerfahrenen Untersucher im Vergleich zu der „Junior"-Gruppe sieht man sowohl bei den Berufsanfängern unserer Studie als auch der anderen Studie, dass die Übereinstimmung bei der Unterteilung in zwei Grade im Vergleich zu in drei Grade zunimmt. Gleiches kann man bei der Gruppe der Erfahrenen und der „Seniors" und „Experts" aus Kai et al. beobachten. Ein Unterschied ist jedoch, dass bei den Gruppen dieser Studie die Übereinstimmungen zwischen den erfahrenen Untersuchern stets höher lagen als bei den unerfahrenen Untersuchern (61,5 % vs. 52,0% für 3-Bd-System und 83,2% vs. 75,8% für 2-Bd-System). Bei den Gruppen der Studie von Kai et al. [44] ist dies eher umgekehrt (3-Bd-System: junior 60,0 %, senior 62,5 %, expert 52,5% und 2-Bd-System: junior 65,0 %, senior 65,0 %, expert 60,0 %). Während bei der Unterteilung in 3-Bd sowohl die „juniors" als auch die „seniors" eine höhere Übereinstimmung als die Gruppe der Unerfahrenen und der Erfahrenen aufweist, gelang dies der Gruppe der Experten nicht. Bei der Unterteilung in 2-Bd-System erreichen jedoch beide Gruppen dieser Studie höhere Übereinstimmungswerte als alle Gruppen bei Kai et al. [44].

Bleibt die Frage zu beantworten, weswegen sowohl beide Gruppen dieser Studie insgesamt so wenige Patienten mit 2-Bd high-grade identifizierten und weswegen in der Gruppe der erfahrenen Pathologen dieser Studie der Anteil an 2-Bd high-grade nicht wie in der Studie von Kai et al. [44] höher liegt als in der Gruppe der unerfahrenen Pathologen. Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass es zum Erlernen des Beurteilens von TBd nicht nur „reiner" Berufserfahrung bedarf, sondern aufbauend auf grundlegenden pathologischen Kenntnissen ein gezieltes Erlernen dieser Methode notwendig ist. So ist die Unterteilung in abgeleistete Berufsjahre eventuell nicht zielführend und ein sogenannter „Experte" lässt sich nicht darüber definieren.

4.3. Untersuchung der Interobservervariabilität

Bei jeder Untersuchung, die auf einer subjektiven Auswertung von nicht eindeutig messbaren Parametern beruht stellt sich die Frage der Validität und Reproduzierbarkeit in Abhängigkeit vom Untersucher. Hierzu wurden die Korrelationen der einzelnen Grade mittels des kappa-Korrelationskoeffizienten ermittelt. Da Reliabilität und damit die Verifizierbarkeit einer Untersuchung eine Frage ist, die man sich oft stellt, wurde dieser Frage auch schon in mehreren Studien nachgegangen. Da die Konsensuskonferenz jedoch erst im Jahr 2016 stattgefunden hat und es davor keine eindeutig definierte Vorgehensweise zur Beurteilung des TBd gab, gibt es kaum Studien, mit denen unsere Ergebnisse gut verglichen werden können. Mehrere Studien verwendeten zusätzlich immunhistochemische Cytokerationfärbungen, die eine zweifelsfreie Unterscheidung zwischen Tumorzellen und Immunzellen sowie Fibroblasten erlaubt [61-65]. Die Unterschiede gerade auch in Bezug auf die IOV der zwei verschiedenen Färbungen sind oft Gegenstand der Diskussion in diesen Studien gewesen. Da hier in dieser Studie – gemäß dem Vorgehen der ITBCC- jedoch ausschließlich Auswertungen an H&E Schnitten stattgefunden haben, soll dies hier keinen Platz finden. Ein weiteres Problem bei der Vergleichbarkeit der Werte liegt in den bisher unterschiedlichen Bewertungsmethoden des TBd [46, 66]. Die Auswertung erfolgte in dieser Studie wie einführend genannt nach dem Vorgehen gemäß der ITBCC [18]. Auf Grund der bisher fehlenden Richtlinien wurde dies in vorangegangenen Studien nicht einheitlich gehandhabt.

4.3.1. Untersuchung der Interobservervariabilität durch Kappa-Korrelationskoeffizienten

Um die Frage zu beantworten, inwiefern die Konsensentscheidung sich vom der Einzelentscheidung unterscheidet, wurde in dieser Studie zusätzlich zu den Werten der einzelnen Untersucher ein sogenannter „Mehrheitsentscheid“ konfiguriert. Der Mehrheitsentscheid ergibt sich aus der meistgenannten Antwortmöglichkeit aller Untersucher. Auffallend ist, dass alle Mittelwerte und Mediane unter Einbeziehung des zusätzlich erstellten Mehrheitsentscheids bessere Werte erzielen.

Für die Unterteilung in 3-Bd-System zeigt sich ohne den mehrheitlich entschiedenen Untersucher ein Mittelwert der kappa-Werte aller Untersucher von 0,20. Der Median liegt bei 0,17. Dies sind beides Ergebnisse, die nach der Skala von Landis und Koch mit gerade einmal „etwas Übereinstimmung“ zu beurteilen sind.

Bei der Unterteilung in 2-Bd-System, die Unterscheidung, also ob das TBd als low- oder high-grade zu werten ist, sind die einzelnen Werte mit einer Spannweite von 0,0 - 0,67 Buds/Fall als leicht höher zu bewerten. Sowohl die Mittelwerte als auch die Mediane der einzelnen Gruppen liegen jedoch unter den Werten für das 3-Bd-System. Hierbei gilt allerdings zu berücksichtigen, dass Untersucher 6 in keinem Fall sich für 3-Bd3 entschieden hat, was bei der Unterteilung in 2-Bd low- und high-grade natürlich noch mehr ins Gewicht fällt und damit alle kappa-Werte von Untersucher 6 null sind.

Bei der Studie von Kai et al. [44], bei der insgesamt 12 Pathologen, jeweils unterschiedlicher Berufserfahrung teilgenommen haben, zeigen sich auch sehr unterschiedliche kappa-Werte im Vergleich der einzelnen Untersucher zueinander. Bei der Unterteilung in 3-Bd-System reicht die Spannweite der kappa-Werte von 0,088 bis 0,71. Dies entspricht Werten von „etwas Übereinstimmung“ bis hin zu „substantieller Übereinstimmung“. Bei unseren Werten ist die Spannweite nicht ganz so groß und reicht von „etwas Übereinstimmung“ bis hin zu „moderater Übereinstimmung“ (0,08-0,59), jedoch nahmen auch nur die Hälfte an Untersuchern an unserer Studie teil. Der Median bei Kai et al. [44] lag bei 0,33, was, wenn man den Mehrheitsentscheid bei uns miteinbezieht zwar leicht höher als unserer kappa-Wert liegt, jedoch ebenfalls mit einer „ausreichenden Übereinstimmung“ zu bewerten ist. Beim 2-Bd-System liegt der Median bei Kai et al. [44] bei 0,42. Dies ist deutlich höher als unser ermittelter Median, welcher bei 0,15 liegt. Dies lässt sich einerseits mit Untersucher 6 erklären, da ohne ihn der Median bereits bei 0,24 liegt. Die immer noch bestehende Diskrepanz lässt sich hiermit jedoch nicht erklären. Dabei ist zu beachten, dass das Patientenkollektiv bei Kai et al. [44] ausschließlich aus Patienten mit einem pT1-Stadium besteht. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Übereinstimmungen bezüglich der kappa-Werte bei ausschließlicher Betrachtung des Patienten mit pT1-Tumoren höher waren als bei den übrigen pT-Stadien [45]. Bei einer 2012 veröffentlichten Studie von Puppa et al. [45] wurden vier verschiedene Bewertungsmethoden für TBd unter dem Gesichtspunkt der IOV von 10 Untersuchern untersucht. Einer dieser vier

Methoden, welche 2002 von Ueno [67] veröffentlicht wurde, ist vergleichbar mit der HPF-Methode. Die Einteilung hier erfolgt in „low“- und „high“-grade Budding. Puppa et al. [45] erreichten mit dieser Methode für Patienten mit Tumorstadium pT2-T4 einen Mittelwert der kappa-Werte von 0,21 und einen Median von 0,25. Die Spannweite reichte von -0,05 bis 0,64. All diese Werte sind sehr vergleichbar mit den unseren.

Bei Graham et al. [56] hingegen ist der Mittelwert aller kappa-Werte 0,70. Dies entspricht einer „substantiellen Übereinstimmung“. Zu beachten allerdings ist, dass an der Studie von Graham et al. alle teilnehmenden Pathologen sehr erfahren waren, bei zwei der sechs Pathologen es sich sogar um Pathologen mit Spezialisierung im Bereich des Gastrointestinaltrakts handelt. Außerdem wurde die IOV nur an 121 Fällen der insgesamt 553 eingeschlossenen Fällen bestimmt, die bereits im Voraus von einem spezialisierten Pathologen als Fälle mit TBd diagnostiziert und herausgesucht wurden. Hier ist ein offensichtlicher Unterschied zu unserer Studie erkennbar. Die Untersuchung der IOV fand bei uns an allen beurteilten Schnitten statt. Es kam nach dem Aussuchen des zu bewertenden Schnittes nicht noch einmal zur erneuten Auswahl an Schnitten, an denen die IOV geprüft wurde. Außerdem fand die im Vorfeld erfolgte Selektion des zu bewertenden Schnittes in unserer Studie nicht durch einen Pathologen mit besonderem Interesse auf dem Gebiet der gastrointestinalen Pathologie, sondern durch einen Assistenzarzt. Hier bleibt die Frage, ob es Beispiele an TBd gibt, die sich eindeutiger darstellen und somit auch mit einer geringeren IOV einhergehen. Dies wird letztlich hier nicht zu beantworten sein. Fakt ist, dass in dieser Studie das Areal, an welchem die Auswertung des TBd erfolgte, nicht gekennzeichnet wurde. Somit sind im Nachhinein keine Rückschlüsse mehr auf das Auswerten möglich.

Anhand all dieser kappa-Werte sieht man die große Divergenz, die sich hier zeigt. Vergleichbar mit der Argumentation bei dem Vergleich von unerfahrenen und erfahrenen Pathologen gilt es sicherlich die Erfahrung des Untersuchers zu berücksichtigen. Jedoch ist diese nicht nur auf die generelle Berufserfahrung zu beziehen, sondern auch speziell auf die Erfahrung bei der Bewertung von TBd, bzw. der Spezialisierung auf gastrointestinale Pathologie. Mit Hilfe eines speziellen Trainings, bzw. der jahrelangen Erfahrung bei der Beurteilung des TBd scheint es dann durchaus möglich zu sein, eine valide und objektive Aussage über TBd zu treffen.

4.3.2. Korrelation mit der Prognose

Es konnte bereits in vergangenen Studien nachgewiesen werden, dass TBd in Assoziation zu einer schlechteren Prognose steht [26, 27].

In dieser Studie können wir bestätigen, dass TBd mit einem schlechteren Gesamtüberleben, krankheitsspezifischen Überleben und in Bezug auf eine Progression mit dem häufigeren Auftreten von Fernmetastasen in Zusammenhang steht.

Für jeden dieser drei einzeln betrachteten Parameter ist jedoch auffällig, dass die Mehrheitsdiagnose, mit dem daraus resultierenden mehrheitlich entschiedenen Grad einen signifikanten Zusammenhang mit dem jeweiligen Parameter aufweist. Dies ist bei den Ergebnissen der meisten einzelnen Untersucher nicht der Fall. Bei der Unterteilung in 2-Bd- bzw. 3-Bd-System fällt auf, dass sich die höheren Signifikanzen stets bei 2-Bd-System ergeben, bzw. das Signifikanzniveau bei zwei Graden im Vergleich zur Unterteilung in drei Grade nochmals steigt. Während bei der Unterteilung in 3-Bd-System weder eine Signifikanz noch ein Trend zu erkennen ist, zeigt sich bei 2-Bd-System bei manchem Untersucher immerhin ein Trend.

In Bezug auf das OS zeigen sich sowohl beim 2-Bd- als auch beim 3-Bd-System signifikante Werte ($p = 0,020$ und $p = 0,030$). Bei den einzelnen Untersuchern konnte allein Untersucher 5 eine Signifikanz bei zwei Graden mit dem schlechteren Gesamtüberleben erzielen ($p = 0,039$). Bei drei Graden zeigt sich bei Untersucher 5 und Untersucher 7 ein erkennbarer Trend, jedoch keine Signifikanz ($p = 0,092$ und $p = 0,077$). Dies entspricht genau der oben beschriebenen Tendenz, dass sich die signifikanten Werte bei der Aufteilung in zwei Grade verbessern. Im Vergleich mit anderen Studien, die einen signifikanten Zusammenhang des TBd mit dem OS nachgewiesen haben, liegen die p-Werte des repräsentativen Grades mittig. Bei der Studie von Dawson et al. [40], wurde das TBd wie in dieser Studie gemäß der Kriterien der ITBCC ausgewertet. Hier zeigt sich in p-Wert von 0,0386 in Bezug auf das OS bei einem UICC II klassifizierten Patientenkollektiv. Ebenfalls UICC II gehörten Patienten einer Studie von Kevans et al an [68]. Hier liegt der p-Wert bei $< 0,001$.

Hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens zeigt sich selbst beim Mehrheitsentscheid bei der Unterteilung in 3-Bd-System nur ein erkennbarer Trend und keine Signifikanz (p = 0,084). Hingegen bei der Unterteilung in 2-Bd-System zeigt sich wieder ein signifikanter p-Wert von 0,011 bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens. Auch erzielt Untersucher 5 in beiden Systemen eine signifikante prognostische Unterscheidung. Allen anderen Untersuchern gelang keine signifikante prognostische Unterscheidung. Im Vergleich mit anderen Studien fallen diese Ergebnisse deutlich ungünstiger aus [20, 54, 69].

Ebenfalls prognostisch wegweisend und wichtig für den Patienten ist das Auftreten einer Progression. Hierunter ist sowohl das Auftreten einer Fernmetastase als auch das Auftreten eines Rezidivs subsumiert. In dieser Studie betrachten wir stellvertretend für die Progression den Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Fernmetastase und TBd. Hierbei treten im Vergleich zu den anderen beiden Endpunkten am häufigsten signifikante p-Werte in dieser Studie auf. Über beide Bd-Systeme hinweg sind alle p-Werte des repräsentativen Grades, von Untersucher 5 und von Untersucher 7 signifikante p-Werte. Auch – im Gegensatz zu den anderen Parametern - zeigt sich bei einem unerfahrenen Untersucher (Untersucher 1) ein Trend bezüglich des Auftretens einer Fernmetastase (p = 0,089). Auch in anderen Studien konnte dieser prognosebestimmende Zusammenhang des Auftretens einer Fernmetastase nachgewiesen werden. So zeigten sich zum Beispiel sowohl in einer Studie von Lai et al. [20] als auch in einer Studie von Betge et al. [54] die Progression der Erkrankung betreffend signifikante p-Werte (p = 0,001 und p = 0,02).

Diese Werte verdeutlichen nochmals die in den der ITBCC [41] festgehaltenen und zuvor mehrfach nachgewiesene Sinnhaftigkeit der Unterteilung in 2-Bd low- bzw. high-grade TBd in Bezug auf Tumoren in UICC-II-Stadium.

Bleibt die Frage, wie damit umzugehen ist, dass in einer Studie es nicht allen Untersuchern gelingt, mit Hilfe des TBd eine prognostische Aussage zu treffen. So gelingt es selbst bei der Gruppe der erfahrenen Untersucher nur in 50 % der Fälle einen signifikanten p-Wert zu erzielen. Bei diesen 50 % gelingt es nur Untersucher 5 immer, eine prognostische Aussage zu treffen, Untersucher 7 in der Hälfte der Fälle und Untersucher 6 nie. In einem Fall weisen die Ergebnisse eines unerfahrenen Untersuchers auf einen prognostischen Trend hin. Dass jedoch

der mehrheitlich entschiedene Grad immer – über alle drei beobachteten Parameter (OS; DSF, Auftreten einer Fernmetastase) hinweg - signifikante Werte aufweist, sollte nicht unbeachtet bleiben und birgt ein gutes Potential. Gerade im Hinblick darauf, dass die Bewertung von TBd in Zukunft ein fester Bestandteil der prognostischen Bewertung des kolorektalen Karzinoms sein soll [41], lassen sich hieraus gute Rückschlüsse auf die tagtägliche Praxis ziehen. So scheint es durchaus sinnvoll und wichtig zu sein, bei der Bewertung des TBd sich zusammen zu tun und über die Ergebnisse zu diskutieren. Auch scheint die Bewertung des TBd einem gewissen Lernprozess zu unterliegen. So ist es durchaus zu unterstellen, dass die in dieser Studie kurze Einweisung der Untersucher in das Auswerten von TBd nicht ausreichend war. Es ist sicherlich ein Ansatz und darüber hinaus eine Notwendigkeit, ein entsprechendes Trainingsprogramm für die Auswertung von TBd zu entwickeln, wenn TBd in die Routinediagnostik von Kolonkarzinom Einzug nehmen soll. Jedoch bleibt hier dann die Frage, wie eine entsprechende Erfolgskontrolle des Erlernten aussehen könnte. Nicht zu vernachlässigen ist sicherlich auch das Setting, unter dem diese Studie stattfand. Das Auswerten der H&E Schnitte sollte in den täglichen Arbeitsalltag integriert werden, um möglichst realitätsnahe Ergebnisse widerzuspiegeln, was jedoch nicht dem üblichen Setting einer Studie entspricht.

Somit lässt sich sagen, dass es sicherlich noch einiger Arbeit bedarf, bis sich TBd als ein valider Parameter in der Routinediagnostik einstufen lässt und den zusätzlichen Nutzen, den er mit sich bringt, auch gerecht werden kann.

4.4. Limitationen der Studie

Der Studie liegt mit 244 Fällen ein akzeptables, jedoch nicht allzu großes Studienkollektiv zu Grunde. Dies bringt natürlicherweise Limitationen hinsichtlich der Aussagekraft mit sich. Bezüglich der Diskussion fällt es oftmals schwer, die erhobenen Daten mit vorherigen Studien zu vergleichen. Dies liegt auch an der noch jungen Vergangenheit - zum Zeitpunkt des Studienbeginns - der ITBCC und der dort erstmals erhobenen Kriterien für die Auswertung von TBd. Alle vorangegangenen Studien unterlagen nicht diesen einheitlichen Kriterien bezüglich des Bewertens des TBd.

Außerdem korreliert unser Patientenkollektiv häufig nicht mit den Ein- und Ausschlusskriterien anderer Studien.

Eine weitere Limitation könnte die Präselektion der zu untersuchenden Schnitte durch eine einzelne Person sein. Sämtliche erhobenen Ergebnisse ergeben sich aus den hier ausgewählten Schnittpräparaten. Da pro Fall nur ein Schnitt im Anschluss zum Bewerten zur Verfügung stand, konnten eventuelle zusätzliche Informationen der somit nicht zur Verfügung stehenden Schnitte nicht erfasst werden. Die Auswahl der Schnitte erfolgte durch einen Assistenzarzt, der sicherlich gut in die Materie eingearbeitet war, jedoch sich natürlicherweise in seinem damaligen Wissenstand noch von dem Wissenstand eines bereits auf dem Forschungsgebiet etablierten Spezialisten unterscheidet.

Das vor der Studie stattgehabte Training fand einmalig statt. Es ist zu diskutieren, ob dies ein ausreichender Rahmen als Grundlage für eine valide Auswertung darstellt. Grundsätzlich war es jedoch zu jedem späteren Zeitpunkt jedem Teilnehmer der Studie möglich Fragen bezüglich der Thematik zu stellen, wenn auch nicht fallspezifisch.

Durch eine nicht erfolgte Markierung des ausgewählten Hot-Spot-Areals durch jeden einzelnen Untersucher sind uns im Nachhinein keine Rückschlüsse und somit eine retrospektive Aufarbeitung möglicher „Fehlerquellen“ nicht möglich.

Der zeitliche Rahmen gemessen am Pensum war im Voraus begrenzt. Die Arbeit musste auch neben der alltäglichen Routine erfolgen. Hierdurch sollte eine möglichst alltagsnahe Situation geschaffen werden, die jedoch auch mit zeitlichem Druck bei der Auswertung der Schnitte einherging.

Hinsichtlich der prognostischen Aussage sind Limitationen bei der Auswahl des Studienkollektivs zu finden. Während für Patienten mit UICC II die prognostische Aussage von TBd gut bekannt ist [40, 64], fehlen für das Kollektiv von UICC-III-Patienten noch ausreichende Daten [70].

5. Zusammenfassung

5.1. Hintergrund

Das Kolonkarzinom ist sowohl weltweit als auch in Deutschland eines der führenden Todesursachen [3]. Die altersstandardisierte Sterberate ist in den letzten zehn Jahren für beide Geschlechter um mehr als 20 % zurückgegangen [6]. Dies liegt einerseits an der immer besser etablierten Vorsorge, andererseits an der immer weiter verbesserten Diagnose- und der somit verbesserten Therapieoptionen [7-9]. TBd ist bereits in der WHO Klassifikation als zusätzlicher prognostischer Faktor ausgeführt [25]. Bisher stand einer Etablierung in den klinischen Alltag stets das Fehlen eines einheitlichen Bewertungssystems für TBd bei Kolonkarzinom im Weg. Dieses Problem konnte mit der 2016 stattgefunden ITBCC beseitigt werden [41]. Neben den bisher nicht klar geregelten Bewertungskriterien ist eine in mehreren Studien beschriebene IOV beim Bewerten von TBd beim Kolonkarzinom auffallend. Wir untersuchten daher die IOV an H&E Schnittpräparaten von T3/T4-Kolonkarzinomen hinsichtlich der prognostischen Relevanz. Diese wurde durch das OS, krankheitsspezifische Überleben und das Auftreten einer Fernmetastase ausgewertet. Ein anderes Augenmerk liegt auf den unterschiedlichen Ergebnissen bezogen auf die verschiedenen Erfahrungsstufen der Untersucher. Somit soll in dieser Studie herausgefunden werden, inwieweit TBd neben dem etablierten TNM System als zusätzlich prognostischer Faktor praktikabel und umsetzbar ist.

5.2. Methoden

Eingeschlossen in die retrospektive Studie wurden insgesamt 244 Patienten beider Geschlechter mit pT3/4, pN+/-, cM0, sowie das Mindestüberleben von drei Monaten nach Diagnosestellung eingeschlossen. Bei allen Patienten handelt es sich um zwischen 2002-2011 histologisch gesicherten Kolonkarzinom-Patienten des Universitätsklinikums Augsburgs. Die Untersucher dieser Studie setzen sich auch drei Pathologen mit geringer Berufserfahrung sowie drei Pathologen mit fortgeschrittener Berufserfahrung zusammen. Nach einer einmaligen Einführung bezüglich der Auswertung von TBd wurde jeder Schnittpräparat von jedem Patholgen ausgewertet. Die Bewertung erfolgte anhand der Kriterien der stattgefunden ITBCC. Bei der Auswertung wurde ein sogenannter Mehrheitsentscheid nachträglich hinzugefügt, der

sich stets aus der meistgenannten Antwort zusammensetzt (bei drei gleichhäufigen Nennungen: mittlere Antwortmöglichkeit, zwei gleichhäufige Nennungen: höhere Antwortmöglichkeit).

5.3. Ergebnisse

Von allen Untersuchern wurde sich durchschnittlich in 77,0 % Fällen für 3-Bd1, in 14,0 % für 3-Bd2 und in 9 % für 3-Bd3 entschieden.

Hierbei stimmten in 44,7 % alle Untersucher überein. Eine Übereinstimmung von 16,8 % lag sowohl bei 5/6 als auch bei 4/6 Untersuchern vor. Jedoch in 21,8 % zeigte sich eine schlechte Übereinstimmung mit 3/6 19,3 % und 2/6 2,5 %.

Die Kappa-Werte der einzelnen Untersucher lagen zwischen 0,077 und 0,35 (Median 0,166), die des Mehrheitsentscheids zwischen 0,226 und 0,592 (Median 0,433). Dies entspricht nach Landis et al. für den einzelnen Untersucher „etwas Übereinstimmung“ und für den Mehrheitsentscheid einer „moderaten Übereinstimmung“.

Bei Betrachtung der prognostischen Aussage zeigt sich zwischen dem Mehrheitsentscheid für 3-Bd3 und sowohl dem OS als auch dem Auftreten einer Fernmetastase ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,03$ und $p = 0,009$). Bei der Unterteilung in 2-Bd-System war der p-Wert des Mehrheitsentscheids für alle drei prognostischen Parameter signifikant (OS $p = 0,020$; krankheitsspezifisches Überleben $p = 0,011$; Auftreten einer Fernmetastase $p = 0,008$).

Bei Betrachtung der einzelnen Untersucher konnte Untersucher 5 (fortgeschrittener Untersucher) für die drei prognostischen Parameter bei der Unterteilung in 2-Bd-System eine signifikante Aussage treffen, bei der Unterteilung in 3-Bd-System gelang dies für das krankheitsspezifische Überleben und das Auftreten einer Fernmetastase (OS $p = 0,039$ (Grad 2); p (krankheitsspezifisches Überleben): 0,014 (Grad3), p: 0,009 (Grad 2); p (Auftreten einer Fernmetastase): 0,002 (Grad3), $p = 0,006$ (Grad 2). Als weiterer fortgeschrittener Untersucher konnte Untersucher 7 bezüglich des Auftretens einer Fernmetastase (p: 0,007 (Grad 3), p: 0,002 (Grad2)) eine prognostische Aussage treffen.

5.4. Schlussfolgerung

Mit den Ergebnissen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es trotz der Anwendung eines standardisierten Auswertungssystems bei der Auswertung von TBd an H&E Schnittpräparaten bei histologisch pT3/4 diagnostizierten Kolonkarzinomen zu einer hohen IOV unter Untersuchern mit verschiedener Erfahrung kommt.

Hinsichtlich der Prognose gelingt es zwar dem Konsens aller einzelnen Untersucher eine prognostische Aussage zu treffen, dem einzelnen Untersucher jedoch nur sehr vereinzelt.

Die in der ITBCC [41] postulierte Unterteilung in low- bzw. high-grad TBd erbrachte auch in dieser Studie sowohl bei den einzelnen Untersuchern als auch im Mehrheitsentscheid eine bessere prognostische Aussage, als die Unterteilung in das 3-Bd-System.

Auf Grund der Tatsache, dass TBd ein fester Bestandteil der Bewertung des Kolonkarzinoms werden soll, sind diese Ergebnisse durchaus kritisch zu diskutieren. Es sind sicherlich weitere Untersuchungen erforderlich, wie es gelingen kann, TBd in die Routinediagnostik und den Alltag zu integrieren und hierbei verifizierbare Ergebnisse zu erzielen. Nur so kann der Benefit, den TBd nachgewiesener Weise mit sich bringt, auch genutzt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Wolf, U., et al., *Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin.* Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2011. **54**(11): p. 1229-1234.
2. Klein, F., et al., *Übersicht–Epidemiologie kolorektaler Karzinome.* TumorDiagnostik & Therapie, 2011. **32**(03): p. 136-140.
3. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.* International Journal of Cancer, 2010. **127**(12): p. 2893-2917.
4. für Krebsregisterdaten, Z., *Krebs in Deutschland für 2013/2014*, in*:*. 2017, Robert Koch-Institut.
5. Kaatsch, P., et al., *Robert Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV, Hrsg. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut: 2012.* Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Verfügbar unter: http://www. rki. de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads B/KID2012. pdf.
6. Kraywinkel, K., et al., *Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland.* 2012.
7. Brenner, H., et al., *Vorsorge-Koloskopie in Deutschland–Bilanz und Perspektiven.* Endoskopie heute, 2015. **28**(02): p. 174-177.
8. Kolligs, F., *Vorsorge des kolorektalen Karzinoms.* Der Gastroenterologe, 2016. **11**(6): p. 444-455.
9. Wiedemann, G.J., *Darmkrebs: mehr Kranke, aber weniger Tote.* Der Klinikarzt, 2010. **39**(10): p. 441-441.
10. Schmoll, H.-J., et al., *Kolorektales Karzinom: Definition.* 2007.
11. Food, N., *Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research Washington DC.* WA, USA, 2007.
12. Keller, R., H.-P. Bruch, and R. Czymek, *Kolonkarzinom.* Allgemein-und Viszeralchirurgie up2date, 2008. **2**(06): p. 407-430.
13. Fearon, E.R. and B. Vogelstein, *A genetic model for colorectal tumorigenesis.* cell, 1990. **61**(5): p. 759-767.
14. Friedrich, A. and F. Kullmann, *Das familiäre adenomatöse Polyposis-Syndrom (FAP).* Medizinische Klinik, 2003. **98**(12): p. 776-782.
15. Wittekind, C., *TNM Klassifikation maligner Tumoren: Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019*. 2019: John Wiley & Sons.
16. Prall, F., *Tumour budding in colorectal carcinoma.* Histopathology, 2007. **50**(1): p. 151-62.
17. Morodomi, T., et al., *An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer.* Cancer, 1989. **63**(3): p. 539-43.

18. Lugli, A., et al., *Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016.* Modern pathology, 2017. **30**(9): p. 1299.
19. Sy, J., et al., *Tumor Budding and Survival After Potentially Curative Resection of Node-Positive Colon Cancer.* Diseases of the Colon & Rectum, 2010. **53**(3): p. 301-307.
20. Lai, Y.H., et al., *Tumour budding is a reproducible index for risk stratification of patients with stage II colon cancer.* Colorectal Dis, 2014. **16**(4): p. 259-64.
21. Kanazawa, H., et al., *Tumour budding at invasive margins and outcome in colorectal cancer.* Colorectal Dis, 2008. **10**(1): p. 41-7.
22. Okuyama, T., M. Oya, and M. Yamaguchi, *Budding (sprouting) as a useful prognostic marker in colorectal mucinous carcinoma.* Japanese journal of clinical oncology, 2002. **32**(10): p. 412-416.
23. Compton, C., K. Tanabe, and D. Savarese, *Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer.* UpToDate (available at www. uptodate. com), 2012.
24. Gospodarowicz, M.K., B. O'Sullivan, and L.H. Sobin, *Prognostic factors in cancer*. 2006: Wiley-Liss Frankfurt.
25. Hamilton, S., *Carcinoma of the colon and rectum. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Volume 3. Edited by: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. 2010*. Lyon, France: IARC Press.
26. Hase, K., et al., *Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer.* Dis Colon Rectum, 1993. **36**(7): p. 627-35.
27. Ueno, H., et al., *Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma.* Gastroenterology, 2004. **127**(2): p. 385-94.
28. Tanaka, M., et al., *Tumor budding at the invasive margin can predict patients at high risk of recurrence after curative surgery for stage II, T3 colon cancer.* Dis Colon Rectum, 2003. **46**(8): p. 1054-9.
29. Park, K.J., et al., *Intensity of tumor budding and its prognostic implications in invasive colon carcinoma.* Dis Colon Rectum, 2005. **48**(8): p. 1597-602.
30. Ohtsuki, K., et al., *Prognostic value of immunohistochemical analysis of tumor budding in colorectal carcinoma.* Anticancer Res, 2008. **28**(3B): p. 1831-6.
31. Wang, H.S., et al., *Curative resection of T1 colorectal carcinoma: risk of lymph node metastasis and long-term prognosis.* Dis Colon Rectum, 2005. **48**(6): p. 1182-92.
32. Nakamura, T., et al., *Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer.* Dis Colon Rectum, 2008. **51**(5): p. 568-72.
33. Lugli, A. and G. Cathomas. *Pathologie: Tumor Budding beim kolorektalen Karzinom: ein Spitzenspieler auf der Ersatzbank?* in *Swiss Medical Forum*. 2012. EMH Media.
34. Beaton, C., et al., *Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer.* Colorectal Dis, 2013. **15**(7): p. 788-97.
35. Ueno, H., et al., *Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review.* Journal of gastroenterology, 2014. **49**(9): p. 1314-1323.
36. Bosch, S.L., et al., *Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions.* Endoscopy, 2013. **45**(10): p. 827-34.

37. Zlobec, I., et al., *Intratumoural budding (ITB) in preoperative biopsies predicts the presence of lymph node and distant metastases in colon and rectal cancer patients.* British journal of cancer, 2014. **110**(4): p. 1008.
38. Rubin, P. and J.T. Hansen, *TNM Staging Atlas with Oncoanatomy*. 2013: Wolters Kluwer Health.
39. Koelzer, V.H., I. Zlobec, and A. Lugli, *Tumor budding in colorectal cancer—ready for diagnostic practice?* Human pathology, 2016. **47**(1): p. 4-19.
40. Dawson, H., et al., *Tumor budding is a strong predictor of disease-free survival in stage II colorectal cancer: Validation study based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) recommendations*. 2017, American Society of Clinical Oncology.
41. Lugli, A., et al., *Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016.* Modern Pathology, 2017.
42. Grigore, A.D., et al., *Tumor Budding: The Name is EMT. Partial EMT.* J Clin Med, 2016. **5**(5).
43. Mitrovic, B., et al., *Tumor budding in colorectal carcinoma: time to take notice.* Modern Pathology, 2012. **25**(10): p. 1315.
44. Kai, K., et al., *Cytokeratin immunohistochemistry improves interobserver variability between unskilled pathologists in the evaluation of tumor budding in T1 colorectal cancer.* Pathology international, 2016. **66**(2): p. 75-82.
45. Puppa, G., et al., *Diagnostic reproducibility of tumour budding in colorectal cancer: a multicentre, multinational study using virtual microscopy.* Histopathology, 2012.
46. Wang, L.M., et al., *Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer.* Am J Surg Pathol, 2009. **33**(1): p. 134-41.
47. Schmiegel, W., et al., *S3-leitlinie–kolorektales karzinom.* Zeitschrift für Gastroenterologie, 2017. **55**(12): p. 1344-1498.
48. Rogers, A., et al., *Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer.* British Journal of Cancer, 2016. **115**(7): p. 831-840.
49. Di Gregorio, C., et al., *Clinical outcome of low-and high-risk malignant colorectal polyps: results of a population-based study and meta-analysis of the available literature.* Internal and emergency medicine, 2014. **9**(2): p. 151-160.
50. Landis, J.R. and G.G. Koch, *The measurement of observer agreement for categorical data.* biometrics, 1977: p. 159-174.
51. Link, K., et al., *Kolonkarzinom*, in *Chirurgische Onkologie*. 2008, Springer. p. 315-329.
52. Majek, O., et al., *Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany.* PLoS One, 2013. **8**(7): p. e68077.
53. RKI, G., *Krebs in Deutschland 2009/2010.* Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2013.
54. Betge, J., et al., *Tumor budding is an independent predictor of outcome in AJCC/UICC stage II colorectal cancer.* Ann Surg Oncol, 2012. **19**(12): p. 3706-12.
55. Koelzer, V.H., et al., *Tumor budding in colorectal cancer revisited: results of a multicenter interobserver study.* Virchows Archiv, 2015. **466**(5): p. 485-493.
56. Graham, R.P., et al., *Tumor Budding in Colorectal Carcinoma: Confirmation of Prognostic Significance and Histologic Cutoff in a Population-based Cohort.* Am J Surg Pathol, 2015. **39**(10): p. 1340-6.

57. Tomita, S., et al., *The brand new trend of colorectal carcinoma pathology.* Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine, 2014. **72**(1): p. 63-70.
58. Beaton, C., et al., *Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer.* Colorectal Disease, 2013. **15**(7): p. 788-797.
59. Kawachi, H., et al., *A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study.* Modern Pathology, 2015. **28**(6): p. 872.
60. Wada, H., et al., *Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer.* Journal of gastroenterology, 2015. **50**(7): p. 727-734.
61. Karamitopoulou, E., et al., *Proposal for a 10-high-power-fields scoring method for the assessment of tumor budding in colorectal cancer.* Modern Pathology, 2013. **26**(2): p. 295.
62. Horcic, M., et al., *Tumor budding score based on 10 high-power fields is a promising basis for a standardized prognostic scoring system in stage II colorectal cancer.* Hum Pathol, 2013. **44**(5): p. 697-705.
63. Zlobec, I., *Tumor budding predicts response to anti-EGFR therapies in metastatic colorectal cancer patients.* World Journal of Gastroenterology, 2010. **16**(38): p. 4823.
64. Prall, F., H. Nizze, and M. Barten, *Tumour budding as prognostic factor in stage I/II colorectal carcinoma.* Histopathology, 2005. **47**(1): p. 17-24.
65. Koelzer, V.H., et al., *Cytokeratin-based assessment of tumour budding in colorectal cancer: Analysis in stage II patients and prospective diagnostic experience.* The Journal of Pathology: Clinical Research.
66. Hayes, B.D., et al., *Reproducibility of the rapid bud count method for assessment of tumor budding in stage II colorectal cancer.* The American journal of surgical pathology, 2010. **34**(5): p. 746-748.
67. Ueno, H., et al., *Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer.* Histopathology, 2002. **40**(2): p. 127-32.
68. Kevans, D., et al., *Epithelial-mesenchymal transition (EMT) protein expression in a cohort of stage II colorectal cancer patients with characterized tumor budding and mismatch repair protein status.* International journal of surgical pathology, 2011. **19**(6): p. 751-760.
69. van Wyk, H.C., et al., *The relationship between tumour budding, the tumour microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer.* British journal of cancer, 2016.
70. Choi, H.J., et al., *Tumor budding as a prognostic marker in stage-III rectal carcinoma.* Int J Colorectal Dis, 2007. **22**(8): p. 863-8.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.2.1./1: Anleitung der Schritte zum Auswerten von Tumorbudding [18] 9

Abbildung 3.4.1./1: Gesamtüberleben Mehrheitsentscheid 3-Bd-System 29

Abbildung 3.4.1./2: Gesamtüberleben Mehrheitsentscheid 2-Bd-System 30

Abbildung 3.4.2./1: Krankheitsspezifisches Überleben Mehrheitsentscheid 3-Bd-System..... 33

Abbildung 3.4.2./2: Krankheitsspezifisches Überleben Mehrheitsentscheid 2-Bd-System..... 34

Abbildung 3.4.3./1: Auftreten einer Fernmetastase Mehrheitsentscheid 3-Bd-System 37

Abbildung 3.4.3./2: Auftreten einer Fernmetastase Mehrheitsentscheid 2-Bd-System 38

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1.3./1: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms entsprechend UICC [15] .. 5

Tabelle 1.1.3./2: UICC-Stadien des kolorektalen Karzinoms [15] 7

Tabelle 1.3./1: Ergebnis der Abstimmung bei der International Tumor Budding Consensus Conference bezüglich der Beurteilung von Tumorbuds beim kolorektalen Karzinom [18] 13

Tabelle 2.1.1./1: Erhobene Parameter des Patientenkollektivs 15

Tabelle 2.1.2./1: Umrechnungstabelle für Sehfeldzahl 22 zur Ermittlung der standardisierten Anzahl 16

Tabelle 2.1.2./2: Umrechnungstabelle für Sehfeldzahl 25 zur Ermittlung der standardisierten Anzahl 16

Tabelle 2.1.3./3: Unterteilung in 3-Bd- und 2-Bd-System 17

Tabelle 3.1./1: Histopathologische Merkmale von 244 Fällen mit einem UICC-II- und -III-Kolonkarzinom 20

Tabelle 3.2.2.1./1: Einteilung in 3-Bd-System 21

Tabelle 3.2.2.2./1: Einteilung in 2-Bd-System 22

Tabelle 3.3.1.1./1: Anzahl der Übereinstimmungen der Grade für 3-Bd-System 23

Tabelle 3.3.1.2./1: Kappa Korrelationskoeffizient für 3-Bd-System 23

Tabelle 3.3.2.1./1: Anzahl der Übereinstimmungen für 2-Bd-System 24

Tabelle 3.3.2.2./1: Kappa-Korrelationskoeffizient für 2-Bd-System 25

Tabelle 3.4.1./1: Gesamtüberleben für 3-Bd-System 27

Tabelle 3.4.1./2: Gesamtüberleben für 2-Bd-System 28

Tabelle 3.4.2./1: Krankheitsspezifisches Überleben für 3-Bd-System 30

Tabelle 3.4.2./2: Krankheitsspezifisches Überleben für 2-Bd-System 31

Tabelle 3.4.3./1: Auftreten einer Fernmetastase für 3-Bd-System 35

Tabelle 3.4.3./2: Auftreten einer Fernmetastase für 2-Bd-System 36

9. Abkürzungsverzeichnis

APC-Gen: Adenomatous-polyposis-coli-Protein

Bd1: low budding

Bd2: intermediate budding

Bd3: high budding

BMI: Body-Mass-Index

CK: Zyotkeratin

H&E Färbung: Hämatoxylin-Eosin-Färbung

HPF: Hauptgesichtsfeld

IOV: Interobservervariabilität

ITBCC: International Tumor Budding Consensus Conference

LK: Lymphknoten

MW: Mittelwert

OS: Overall survival

SPSS: Marke der Softwarefirma IBM

TBb: Tumorbudding

UICC: Union for International Cancer Control

WHO: World Health Organization

10. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Bruno Märkl für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit der Promotion in seinem Institut. Ich habe mich immer willkommen und herzlich empfangen gefühlt. Die stetige Menschlichkeit und Wertschätzung werde ich nicht vergessen.

Auch möchte ich mich bei meinem Betreuer Herr Dr. med. Benedikt Martin für die fortwährende, stets engagierte Unterstützung bedanken. Egal in welchen Belangen wurden meine Fragen beantwortet und das Vorangehen der Arbeit immer gefördert. Ich bin dankbar für die Freundschaft, die auf Grund dieser Arbeit entstanden ist!

Herr Prof. Dr. med. László Füzesi danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit und den wertvollen Gedankenaustausch.

Ein herzliches Dankeschön gilt ebenfalls dem gesamten Team des Instituts. Den involvierten Untersuchern, die neben der alltäglichen Arbeit sich noch Zeit für diese Studie genommen haben, den lieben Labormitarbeitern für die Erstellung der Präparate und jeglicher Unterstützung bei allem, was angefallen ist.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Allen voran meinem Bruder Philipp für die immer wieder bedingungslose Hilfe, egal wann ich sie gebraucht habe.

Meinem Mann Conrad danke ich für das viele Verständnis, die Begleitung durch alle Emotionen während dieser Arbeit, für das Rücken freihalten und die immer vorhandene Unterstützung.

11. Eidesstattliche Versicherung

LMU LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN | Promotionsbüro Medizinische Fakultät | MMRS

Eidesstattliche Versicherung

Brendel, Eva-Maria Donata

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Untersuchung zur Auswirkung der Interobservervariabilität auf die prognostische Aussagekraft von Tumorbudding von pT3/4-Kolonkarzinomen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, 28. Juli 2022 — Ort, Datum

Eva-Maria Donata Brendel — Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand