

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Das Patientengut (n = 127) setzte sich aus 50 Männern und 77 Frauen zusammen, deren Altersmedian zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 64 Jahren (Spanne 36 – 84) lag. Das Kollektiv umfaßte 69 lebende und 58 verstorbene Patienten. Die mittlere postoperative Nachbeobachtungszeit betrug 62 Monate (Spanne 3 – 136).

Eine adjuvante Chemotherapie wurde in nur einem Fall durchgeführt. Insgesamt erhielten 50 Patienten (40 %) eine Strahlentherapie, wovon 18 präoperativ, 21 prä- und postoperativ und 11 postoperativ bestrahlt wurden. Die Strahlendosis betrug präoperativ 10 Gray und postoperativ 40 Gray. Die adjuvante Strahlentherapie wurde überwiegend bei Patienten (n = 46) mit Rektumkarzinomen durchgeführt.

Die Stadieneinteilung der Tumoren nach der UICC-Klassifikation ergab für das Stadium I einen Anteil von 19 %, für das Stadium II von 48 % und für das Stadium III von 33 % (Abbildung 9). Bezüglich der Einteilung nach der TMN-Kategorie wiesen die Mehrheit der Karzinome (62 %) ein T3-Stadium auf und in 67 % gab es keinen Anhalt für einen Befall regionärer Lymphknoten. Die kolorektalen Adenokarzinome waren überwiegend mäßig differenziert. Die lymphatische und vaskuläre Invasion wurde in positiv und negativ eingeteilt. Eine Lymphangiosis war bei 20 % der Patienten zum Operationszeitpunkt nachweisbar, eine Angiosis hingegen nur bei 5 %. Eine Zusammenfassung der erhobenen Tumordaten gibt die Tabelle 3 wieder. Die Einteilung der Tumorlokalisation in proximales und distales Kolon erfolgte in Bezug auf die linke Kolonflexur (Abbildung 10). Die häufigste Lokalisation war im Bereich des Rektums (50 %), gefolgt vom distalen Kolon (30 %) und proximalen Kolon (20 %).

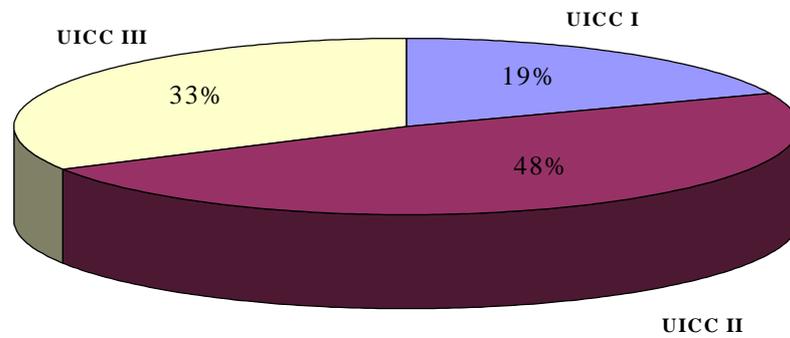


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der UICC-Stadien für das Gesamtkollektiv

Tabelle 3: Pathologische Charakteristika der CRC (n = 127)

Tumordaten		Anzahl der Patienten n (%)
TMN-Kategorie	T1	5 (4)
	T2	27 (21)
	T3	79 (62)
	T4	16 (13)
	N0	85 (67)
	N1	29 (23)
	N2	13 (10)
Grading	G1	3 (2)
	G2	96 (76)
	G3	28 (22)
Angiosis	positiv	6 (5)
Lymphangiosis	positiv	26 (21)

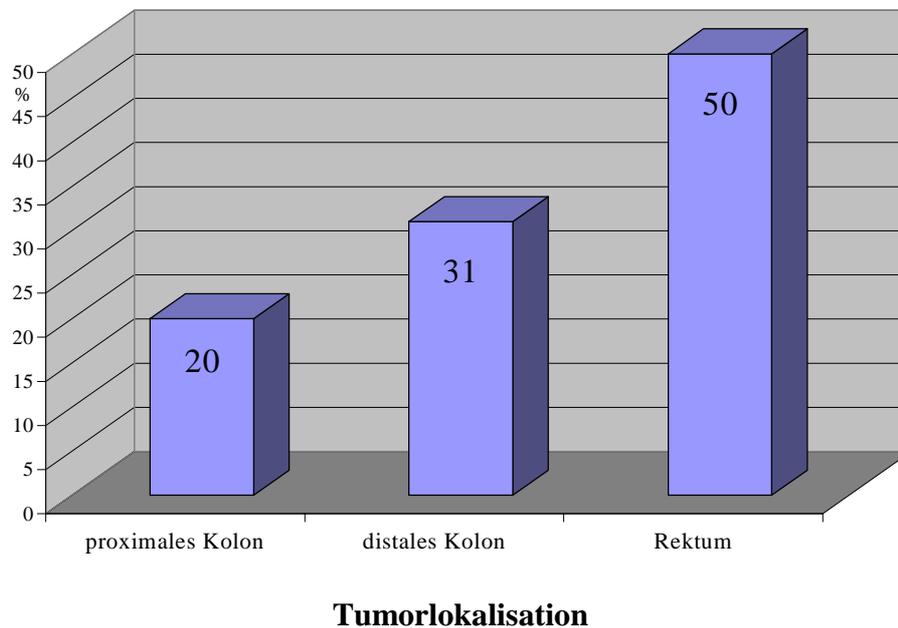


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der Tumorlokalisationen

Im Verlauf der postoperativen Nachbeobachtungszeit entwickelten 59 Patienten ein Tumorrezidiv. An einem lokoregionären Rezidiv erkrankten 19 Patienten, in 22 Fällen wurden Fernmetastasen diagnostiziert und 18 waren von beiden gleichzeitig betroffen. Bei einigen Patienten traten zeitlich aufeinanderfolgend in mehreren Organen Metastasen auf. Die Abbildung 11 zeigt die Häufigkeiten der verschiedenen Lokalisationen der Fernmetastasen an, wobei das Vorhandensein von allen Metastasen berücksichtigt wurde.

Die Gesamtüberlebenszeit und die rezidivfreie Überlebenszeit der Patienten mit kurativ operiertem kolorektalem Karzinom sind in den Abbildungen 12 und 13 graphisch dargestellt.

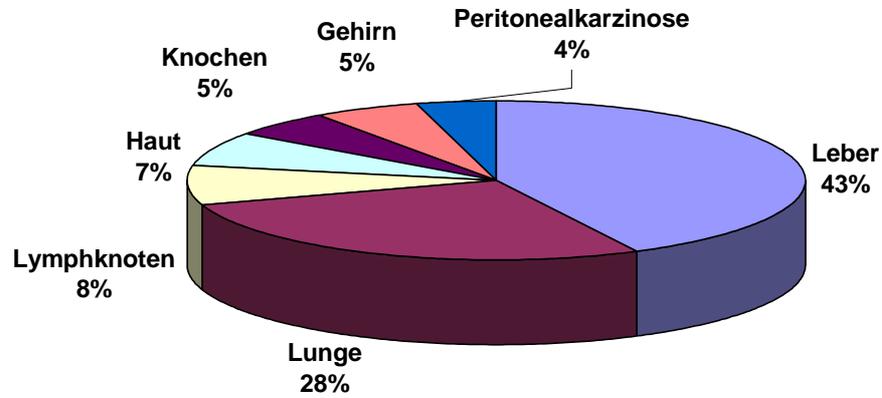


Abbildung 11: Häufigkeiten der verschiedenen Metastasenlokalisationen.

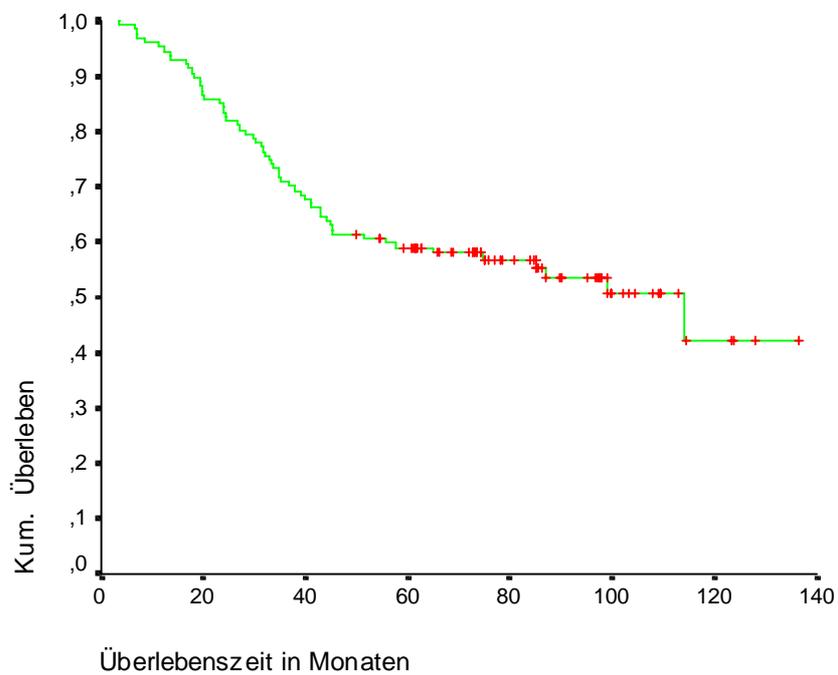


Abbildung 12: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtkollektiv, n = 127

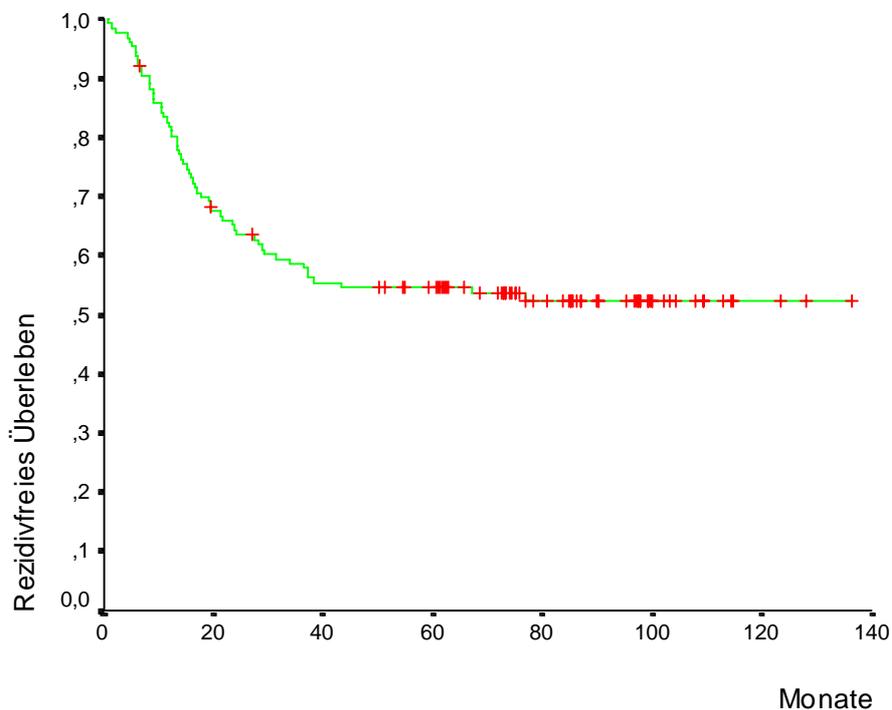


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben des Gesamtkollektivs, n = 127

3.2. Immunhistochemische Analyse

Mittels spezifischer Antikörper gelang der immunhistochemische Nachweis der Mismatch-Repair-Proteine MLH1 und MSH2 an 127 Gewebeschnitten mit sporadischem kolorektalem Karzinom. Die mikroskopische Auswertung der Proteinexpression erfolgte semiquantitativ nach einem modifizierten Score (Jin et al. 1999).

Eine fehlende und schwache Expression von MLH1 konnte in 10 Tumoren beobachtet werden, während dies für die MSH2-Expression in 5 Tumoren zutraf. Insgesamt ließ sich bei 14 von 127 Patienten (12 %) eine Downregulation der Proteinexpression nachweisen. In 4 Fällen konnte eine fehlende Proteinexpression (Grad I) festgestellt werden (betroffen waren: 1x MLH1 und MSH2, 2x MSH2, 1x MLH1). Weitere 10 Karzinome zeigten eine schwache Expression (Grad II), d.h. nur wenige Tumorzellen waren positiv (8x MLH1, 2x MSH2). Eine verminderte Proteinexpression ließ sich somit häufiger bei MLH1 feststellen. Die überwiegende Mehrheit der Tumoren waren durch eine mäßige bis starke Expression der

Repairproteine gekennzeichnet. In den Tabellen 4 und 5 sind die Häufigkeiten der Proteinexpression in der normalen Darmmukosa und im Tumor aufgeführt, während in den Abbildungen 14 und 15 die prozentuale Verteilung der Expression für das jeweilige MMR-Protein graphisch dargestellt ist.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der immunhistochemischen Gradeinteilung von MLH1, n = 127

MLH1-Expression	Referenzmukosa	Tumor
	n	n
keine	0	2
schwach	0	8
mäßig	9	32
stark	118	85

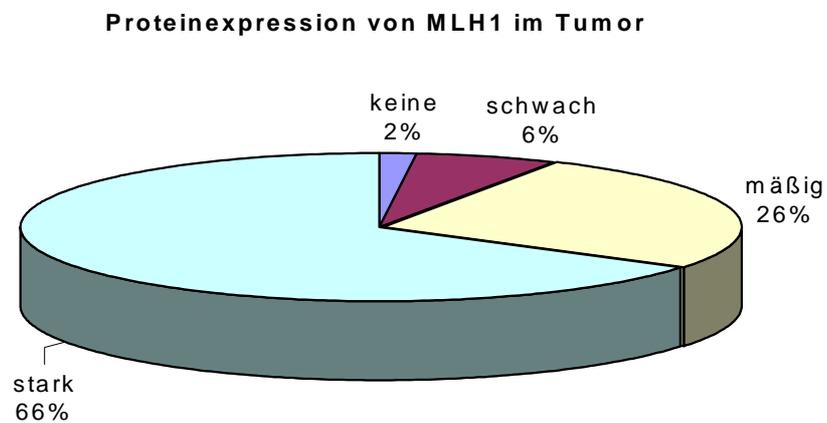


Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der MLH1-Expression im Tumor

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der immunhistochemischen Gradeinteilung von MSH2, n = 127

MSH2-Expression	Referenzmukosa n	Tumor n
keine	0	3
schwach	0	2
mäßig	10	31
stark	117	91

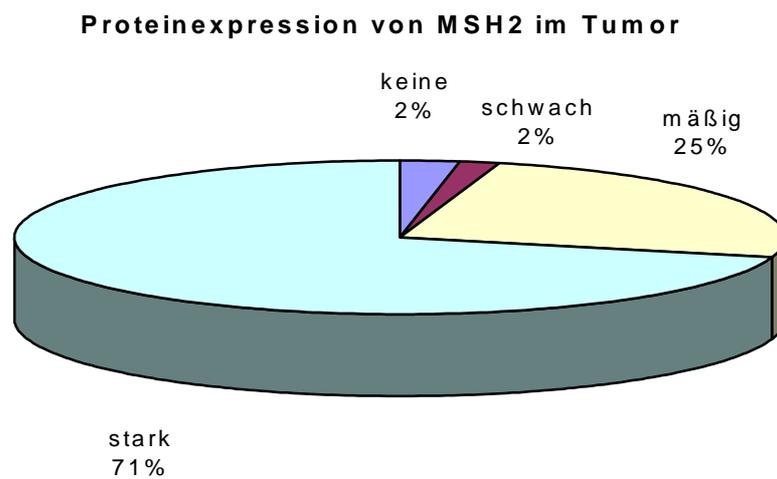


Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der MSH2-Expression im Tumor

3.3. Zusammenhang zwischen klinisch-pathologischen Merkmalen und MLH1-Expression

Die Überprüfung einer statistischen Beziehung zwischen MLH1-Proteinexpression und bestimmten klinisch-pathologischen Merkmalen ergab, daß MLH1-negative Tumoren signifikant häufiger im proximalen Kolon lokalisiert waren ($p = 0,03$) und eine Lymphangiosis aufwiesen ($p = 0,02$). Kein statistischer Zusammenhang fand sich zwischen der MLH1-Proteinexpression und der TMN – Kategorie, dem Differenzierungsgrad, Angiosis und Rezidivhäufigkeit. Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

3.4. Zusammenhang zwischen klinisch-pathologischen Merkmalen und hMSH2-Expression

Bei Tumoren mit fehlender Expression für MSH2 konnten keine Unterschiede bezüglich der Tumorcharakteristika im Vergleich zu den exprimierenden Tumoren festgestellt werden. Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle 7 wiedergegeben.

Tabelle 6: Beziehung zwischen hMLH1 Expression und klinisch-pathologischen Faktoren

Variable	MLH1 - Proteinexpression		p – Wert
	negativ (n)	positiv (n)	
UICC I	2	22	0,803
UICC II	4	57	
UICC III	4	38	
pT 1	0	5	0,224
pT 2	3	24	
pT 3	3	76	
pT 4	4	12	
pN 0	6	79	0,434
pN 1	2	27	
pN 2	2	11	
Grading			0,460
G1	1	2	
G2	7	89	
G3	2	26	
Angiosis			0,455
vorhanden	0	6	
nicht vorhanden	10	111	
Lymphangiosis			0,020
vorhanden	5	21	
nicht vorhanden	5	96	
Lokalisation			0,003
proximales Kolon	6	18	
distales Kolon	2	38	
Rektum	2	61	
Rezidive			0,396
vorhanden	6	53	
nicht vorhanden	4	64	

Tabelle 7: Beziehung zwischen MSH2 Expression und klinisch-pathologischen Faktoren

Variable	MSH2 - Proteinexpression		p – Wert
	negativ (n)	positiv (n)	
UICC I	0	24	0,420
UICC II	3	58	
UICC III	2	40	
pT 1	0	5	0,241
pT 2	0	27	
pT 3	4	75	
pT 4	1	15	
pN 0	3	82	0,579
pN 1	1	28	
pN 2	1	12	
Grading			0,331
G1	1	2	
G2	3	93	
G3	1	27	
Angiosis			0,607
vorhanden	0	6	
nicht vorhanden	5	116	
Lymphangiosis			0,263
vorhanden	0	26	
nicht vorhanden	5	96	
Lokalisation			0,132
proximales Kolon	2	22	
distales Kolon	2	38	
Rektum	1	62	
Rezidive			0,785
vorhanden	2	57	
nicht vorhanden	3	65	

3.5. Zusammenhang zwischen hMLH1/ hMSH2-Expression und rezidivfreiem Überleben sowie dem Gesamtüberleben

Hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens gab es keine Unterschiede zwischen den Tumoren mit positiver und negativer Expression von MLH1 und MSH2 (Abbildungen 16 und 17).

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit negativer MLH1-Expression betrug 72 Monate im Vergleich zu 63 Monaten bei denen mit positiver Expression. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch bei der MSH2-Expression fanden sich keine Unterschiede in der Überlebenszeit (63 Monate vs. 62 Monate). Die Abbildungen 18 und 19 zeigen die Überlebenskurven der Patienten mit negativer und positiver Expression von MLH1 bzw. MSH2.

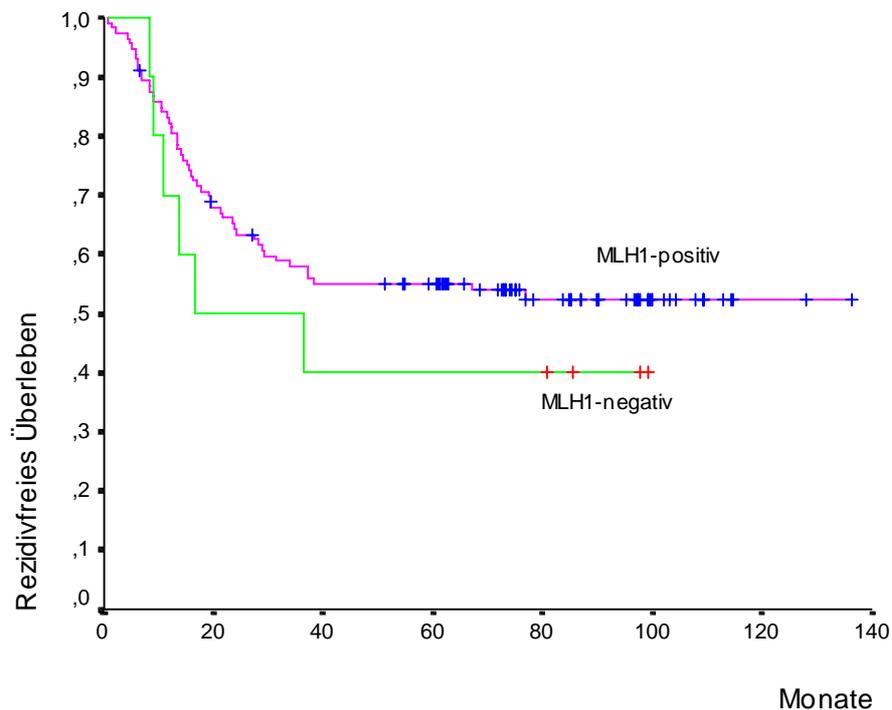


Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben der Patienten mit positiver und negativer MLH1-Proteinexpression, $p = 0,38$

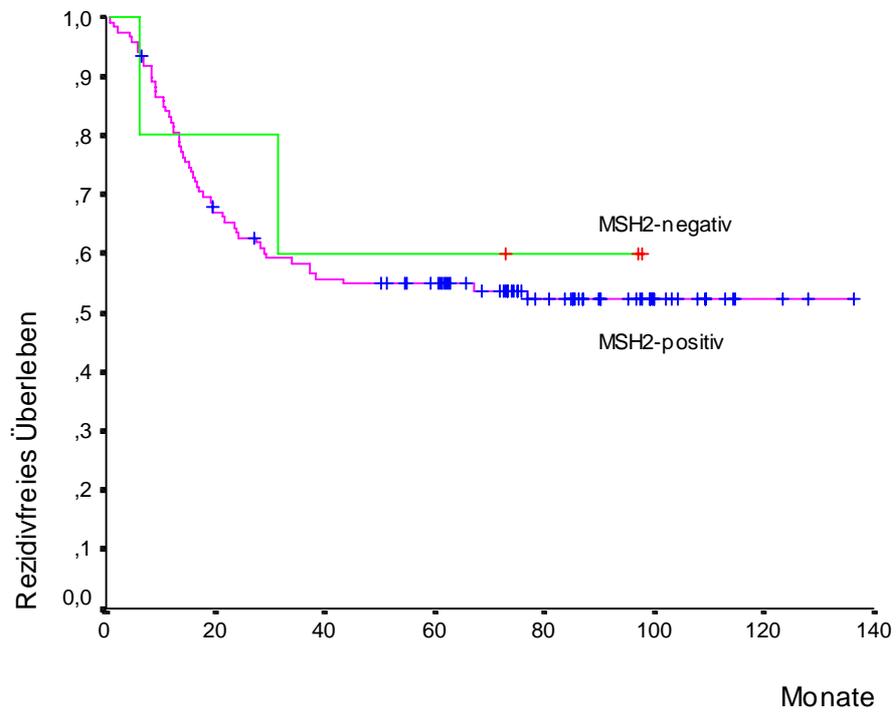


Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben der Patienten mit positiver und negativer MSH2-Proteinexpression, $p = 0,75$

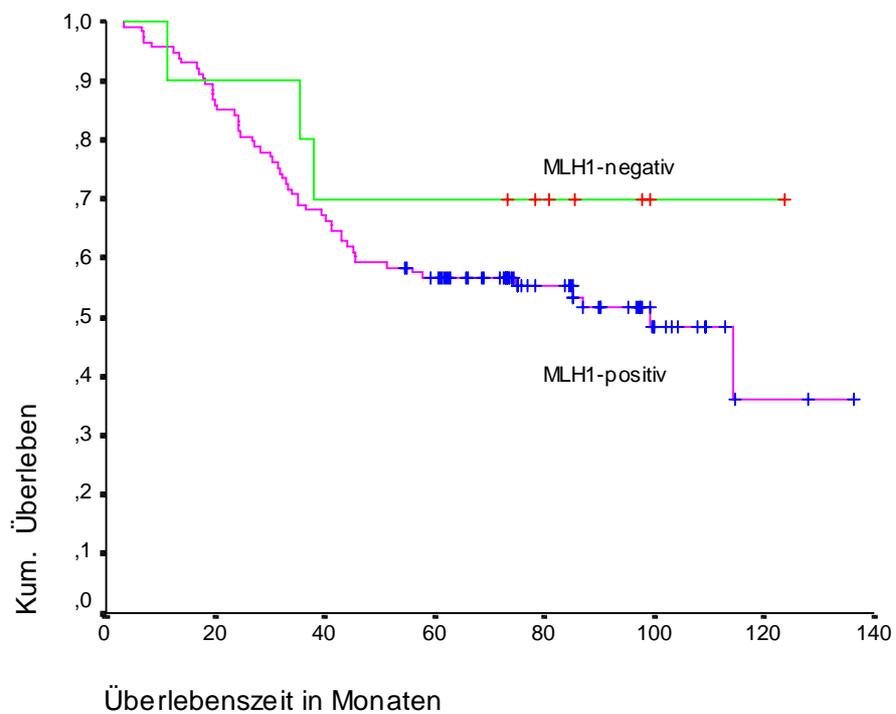


Abbildung 18: Überleben der Patienten mit positiver und negativer MLH1-Expression, $p = 0,29$

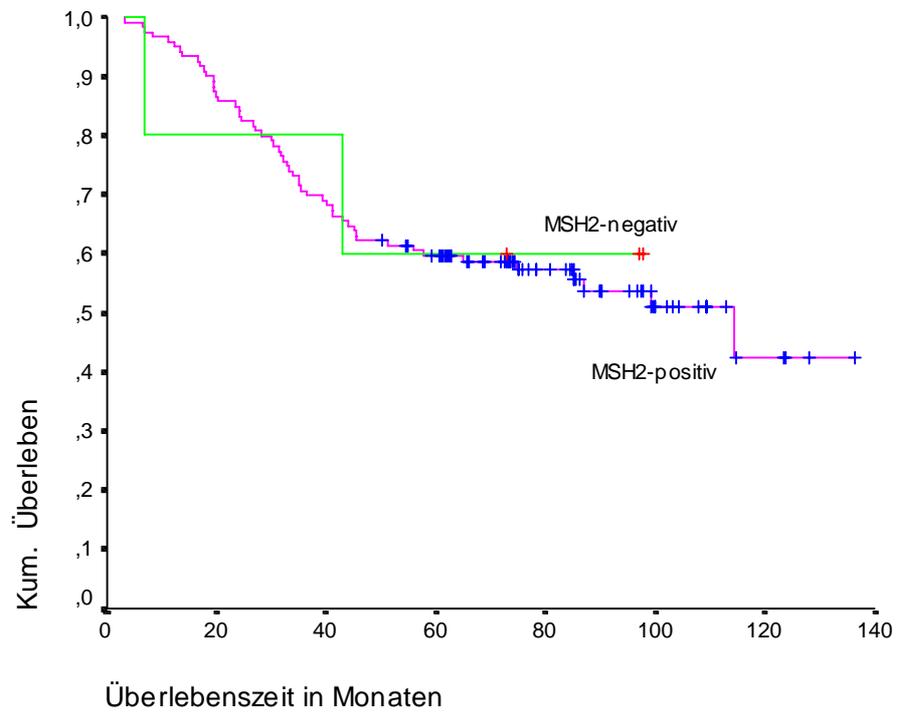


Abbildung 19: Überleben der Patienten mit positiver und negativer MSH2-Expression, $p = 0,89$