

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

#### Altersstruktur

Zur Bestimmung des Alters der Patienten wurden die zum Zeitpunkt der Operation des Primärtumors vollendeten Lebensmonate herangezogen. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs beträgt 64 Jahre, 62 bei den Männern, 65 bei den Frauen. Zum Zeitpunkt der Operation war der jüngste männliche Patient 41 Jahre, der älteste 83, bei den Frauen 35 bzw. 81 Jahre (**Tab. 4-1**).

Tabelle. 4-1: Altersverteilung

	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Minimum	Maximum
Männer	65	62.7	11.5	62.9	41.3	83.8
Frauen	81	65.4	10.7	64.8	35.5	81.8
insgesamt	146	64.2	11.1	64.0	35.5	83.8

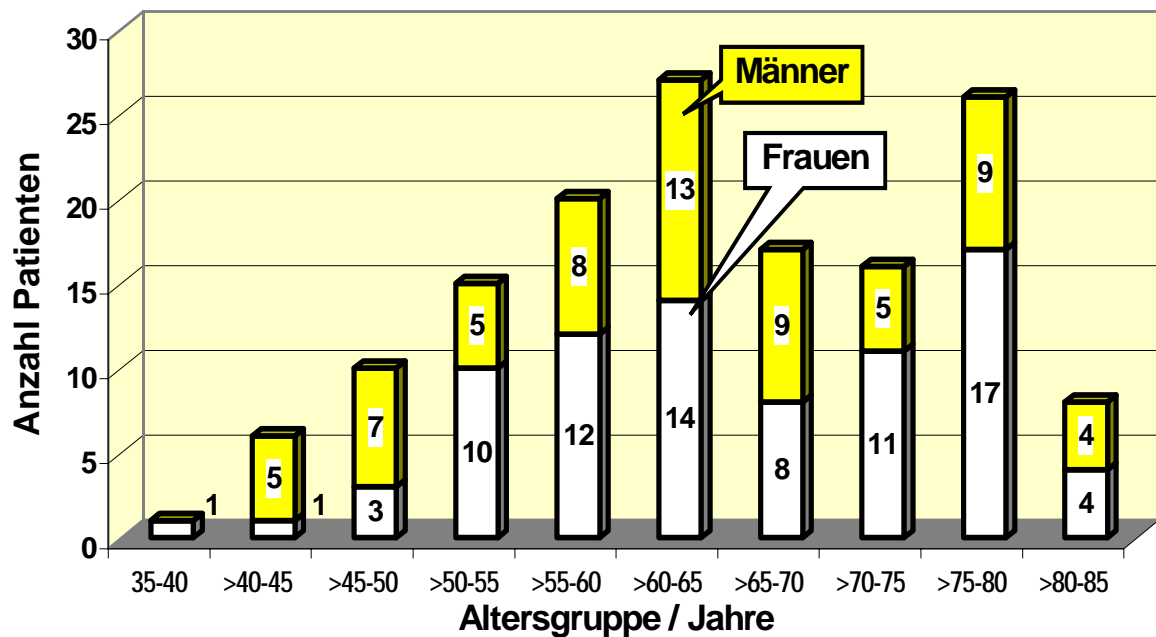


Abbildung 4-1: Altersstruktur des Patientenkollektivs.

## **Geschlechtsverteilung**

Das gesamte Patientenkollektiv besteht aus 65 Männer (44,5%) und 81 Frauen (55,5%). **Abb. 4-1** gibt die Altersstruktur der Patienten mit Hilfe von Altersgruppen wieder. Die Gruppe der über 60- bis 65-Jährigen stellt mit insgesamt 27 Patienten die größte dar, gefolgt von der Gruppe der über 75- bis 80-Jährigen. Mehr als 58% der insgesamt 146 Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation in einem Alter zwischen 60 und 80 Jahren.

## **4.2. Tumor**

### **4.2.1. Lokalisation**

Von den 146 kolorektalen Karzinomen sind 76 im Rektum (52%) und 70 (48%) im Kolon lokalisiert. Die Kolontumore befinden sich in 28 Fällen (39%) rechts von der Flexura lienalis und in 42 Fälle (61%) im Bereich von Flexura lienalis bis einschließlich Sigmoides. Die höchste Zahl von Tumoren innerhalb des Kolons lassen sich im Sigmoides (36,5%) nachweisen. Lokalisation und Häufigkeit aller festgestellten Karzinome sind in **Abb. 4-2** wiedergegeben. Es ergeben sich für Männer und Frauen keine Unterschiede bezüglich der Lokalisation des Tumors im Kolon oder Rektum. Der Ort des Primärtumors ist vom Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation unabhängig.

### **4.2.2. Stadium**

In **Tab. 4-2** sind die Häufigkeiten der einzelnen Tumorstadien aufgeführt. Die größte Gruppe der Tumore gehört pT3 an und hat demnach zum Zeitpunkt der Operation bereits durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht-peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe infiltriert. Das am weitesten fortgeschrittene Tumorstadium, bei dem eine direkte Infiltration in andere Organe oder Strukturen und/oder eine Perforation des viszeralen Peritoneums vorliegt, haben 20 Tumore erreicht. Nur 5 Tumoren sind auf die Submukosa beschränkt. 26 Karzinome überschreiten die Submukosa und infiltrieren die Muscularis propria.

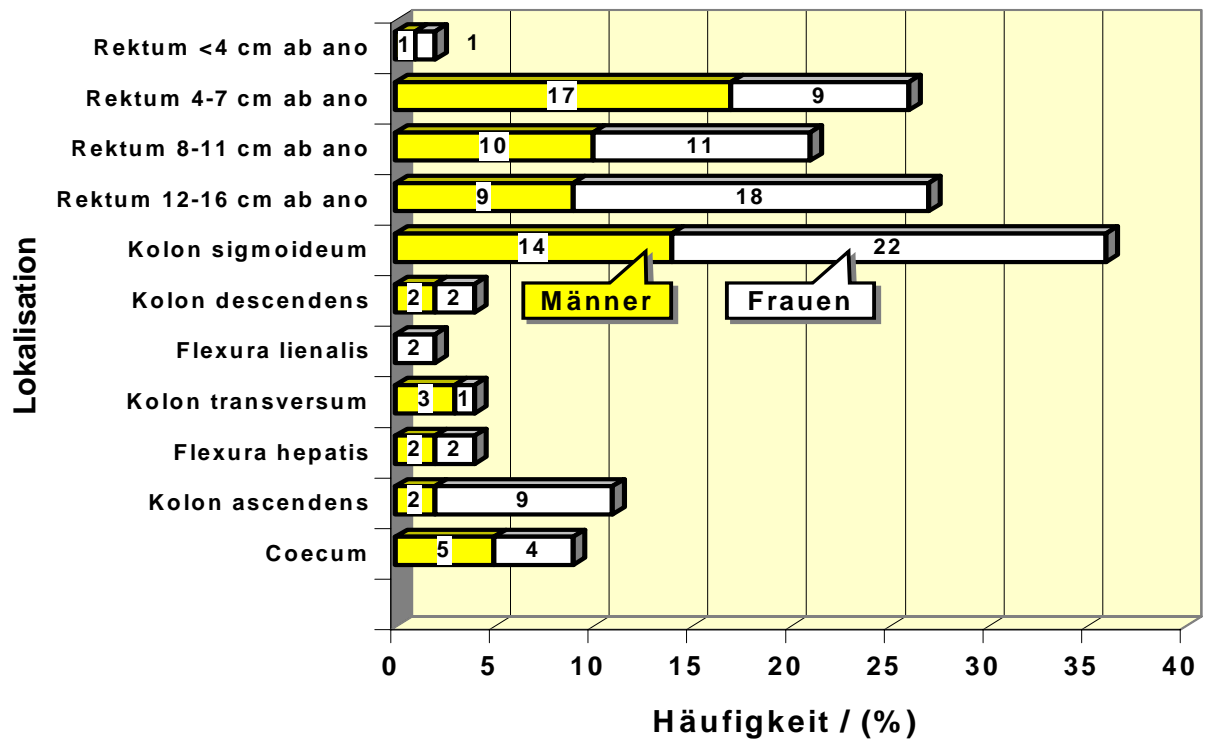


Abbildung 4-2: Lokalisation und Häufigkeit der kolorektalen Karzinome.

Tabelle 4-2: Häufigkeit einzelner Tumorstadien.

Tumor-Kategorie	Stadium	Anzahl	Häufigkeit
pT	1	5	3,4%
	2	26	17,8%
	3	95	65,1%
	4	20	13,7%
	total	146	100%
pN	0	99	67,8%
	1	31	21,2%
	2	16	11,0%
	total	146	100%
UICC	I	22	15,1%
	II	77	52,7%
	III	47	32,2%
	total	146	100%

## pN - Kategorie

In Tab. 4-2 ist die Verteilung der Tumore auf die pN - Gruppen aufgelistet. Bei der Mehrheit der Patienten können keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Bei 31 Patienten sind Tumorzellen in bis zu 3 regionalen Lymph-knoten vorhanden und bei weiteren 16 Patienten in mindestens 4 Lymphknoten.

## Anzahl der entfernten Lymphknoten

Die Einteilung des Tumors nach der pN - Kategorie beruht auf der histologischen Untersuchung der bei der Operation entfernten Lymphknoten. Auffällig bei dem untersuchten Kollektiv sind die großen Unterschiede in der Anzahl der entfernten Lymphknoten, die von 1 bis 37 reicht. Im Durchschnitt wurden 10 Lymphknoten (median: 9) entfernt.

## UICC-Tumorstadien

Aufgrund der oben beschriebenen pT- und pN- Verteilungen sowie der getroffenen Festlegung, nur M0-klassifizierte Tumore (d.h.: kein Vorliegen von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Klassifikation des Primärtumors) in das Untersuchungskollektiv aufzunehmen, ergibt sich die in Tab. 4-2 und **Tab. 4-4** aufgeführte Verteilung der einzelnen UICC - Tumorstadien. Die Rektumkarzinome weisen, wie aus **Tab. 4-3** ersichtlich, signifikant ( $p=0.004$ ) häufiger niedrigere lokale Ausbreitungsstadien (pT-Kategorien) auf als die im Kolon lokalisierten Tumore.

Tabelle 4-3: pT-Kategorie getrennt nach Kolon- und Rektumkarzinomen.

Lokalisation	pT-Kategorie				Summe
	1	2	3	4	
<b>Kolon</b>	1	9	45	15	70
<b>Rektum</b>	4	17	50	5	76
<b>total</b>	5	26	95	20	146

Bei der lokalen Metastasierung in regionale Lymphknoten bzw. der Invasion von Tumorzellen in Lymph- und Blutgefäße und der Zuordnung zu den UICC-

Tumorstadien bestehen zwischen den Karzinomen im Kolon und Rektum keine Unterschiede.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Tumorkategorien und -stadien.

		pT 1		pT 2		PT 3		pT 4		
pM	pN	UICC/ Dukes	Anzahl	UICC/ Dukes	Anzahl	UICC/ Dukes	Anzahl	UICC/ Dukes	Anzahl	Total
0	0	I/A	5	I/A	17	II/B	67	II/B	10	99
0	1	III/C	0	III/C	7	III/C	17	III/C	7	31
0	2		0		2		11		3	16
<b>Summe</b>		Σ	5	Σ	26	Σ	95	Σ	20	146

#### 4.2.3. Differenzierung (*grading*)

Wie **Tab. 4-5** ausweist, ist der überwiegende Teil der Tumore mäßig, die zweitgrößte Gruppe gering und nur 3 Tumore sind histologisch gut differenziert.

Tabelle 4-5: Differenzierungsgrad der Tumore.

Differenzierungsgrad ( <i>grading</i> )	Anzahl	Häufigkeit
gut	3	2,1%
mäßig	107	73,3%
gering	36	24,7%
Insgesamt	146	100%

#### 4.2.4. Gefäßinvasion (*Angiosis*)

Bei der histologischen Untersuchung der Tumorpräparate durch den Pathologen wurde überprüft, ob Tumorzellen bereits in Blutgefäße infiltriert waren. Im überwiegenden Teil der Tumore (135 Fälle bzw. 92,5%) konnte dies nicht nachgewiesen werden. Nur in den restlichen 11 Tumoren wurde eine Gefäßinvasion angegeben.

#### 4.2.5. Lymphgefäßinvasion (Lymphangiosis)

Bei der histologischen Begutachtung der Präparate wurden in 32 Fällen (21,9%) in Lymphgefäßen Tumorzellen gefunden. In den übrigen 114 Fällen (78,1%) wurde keine Invasion von Lymphgefäßen durch Tumorzellen nachgewiesen.

#### 4.2.6. Gefäßdichte

Wie im Kapitel 3.12. im Detail beschrieben, wird die maximale Gefäßdichte jedes einzelnen Tumorpräparates immunhistochemisch ermittelt. Die höchste in dieser Arbeit festgestellte Gefäßdichte weist 171 Gefäße pro *hotspot* des Tumors, die niedrigste 29 auf. Der Mittelwert aller *hotspots* der 146 Fälle beträgt 75 (median 71).

Exemplarisch zeigen die **Abbildungen 4-3** und **4-4** Aufnahmen der intratumoralen Gefäße in einem Tumorschnitt bei 100- und 200 facher Vergrößerung.

#### 4.2.7. bFGF-Expression

Immunhistochemisch werden die Tumore auf die Expression des Angiogenesefaktors bFGF untersucht (Kapitel 1.7., 3.13.). In 25 Tumoren (17,1%) lassen sich Tumorzellen nachweisen, die den *basic Fibroblast Growth Factor* exprimieren. Die übrigen 121 untersuchten Präparate sind bezüglich des immunhistochemischen Nachweises von bFGF negativ.

Beispiele für den immunhistochemischen bFGF-Nachweis im Tumorschnitt sind in den **Abbildungen 4-5** und **4-6** wiedergegeben.

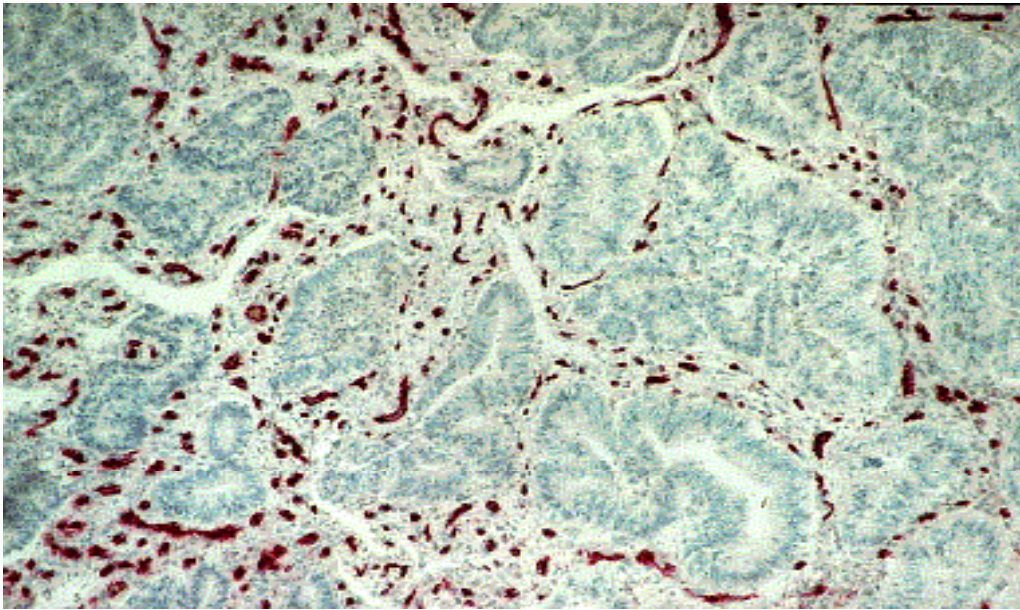


Abbildung 4-3:

Schnitt durch kolorektales Karzinom mit intratumoralen Gefäßen bei 100-facher Vergrößerung. Rote Anfärbung der Mikrogefäße mittels Endothelzell-Antikörper JC70.

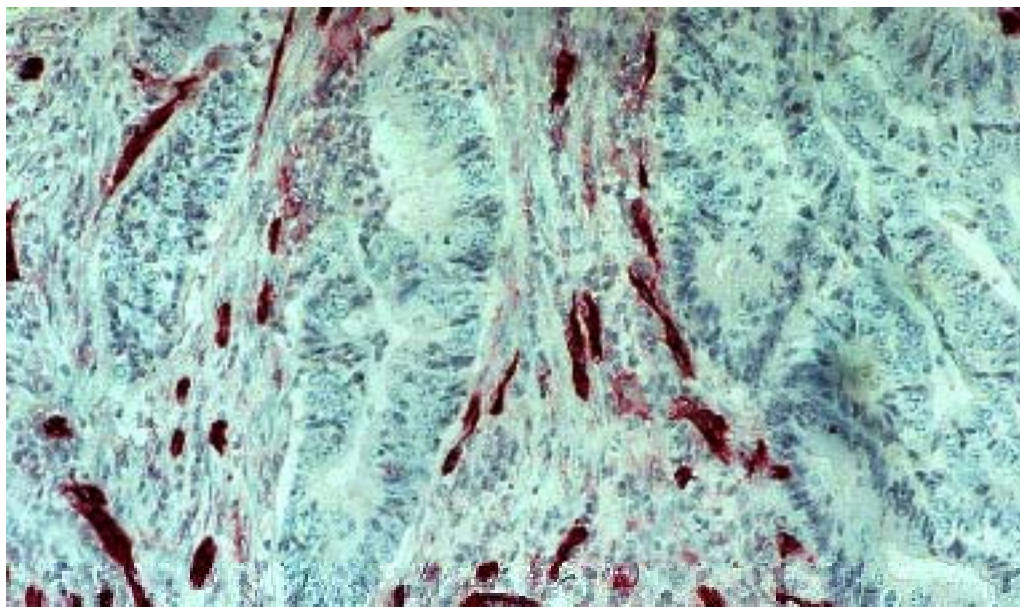


Abbildung 4-4:

Wie Abb. 4-2, 200-fache Vergrößerung

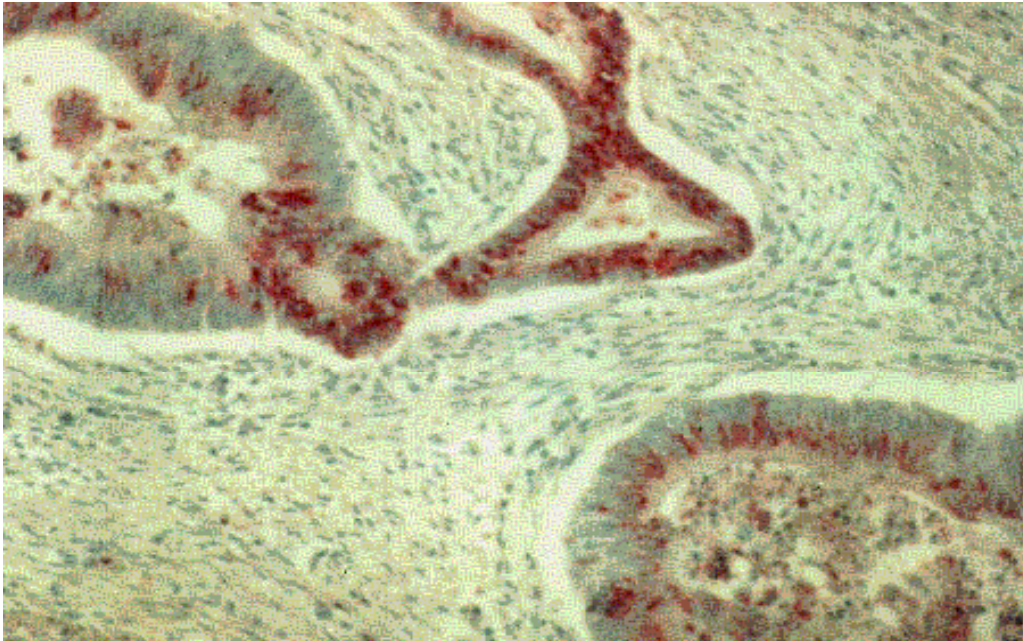


Abbildung 4-5:  
Schnitt (200fache Vergrößerung) durch ein kolorektales Karzinom.  
bFGF-Nachweis (rote Anfärbung) in Tumorzellen mittels monoklonalem  
anti-bFGF-Antikörper.

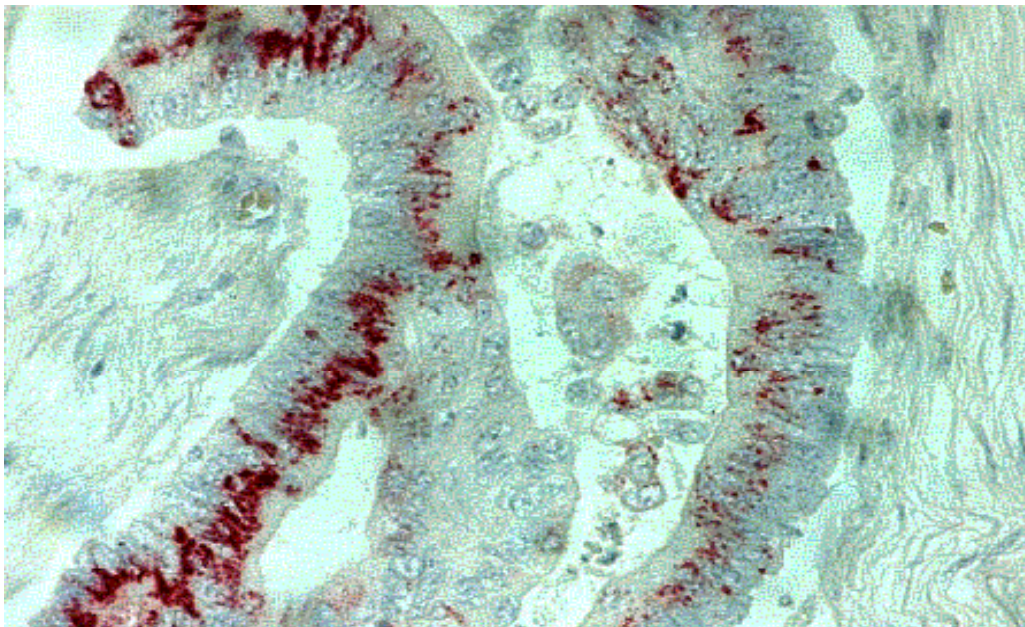


Abbildung 4-6:  
bFGF-Nachweis als rote Anfärbung perinukleär luminalwärts orientiert  
im Zytoplasma der kolorektalen Tumorzellen.



### 4.3. Therapie

#### Operationsmethoden

In **Abb. 4-7** sind die gewählten Operationsverfahren mit jeweils ihrer Anzahl der Anwendungsfälle und deren prozentualem Anteil aufgeführt.

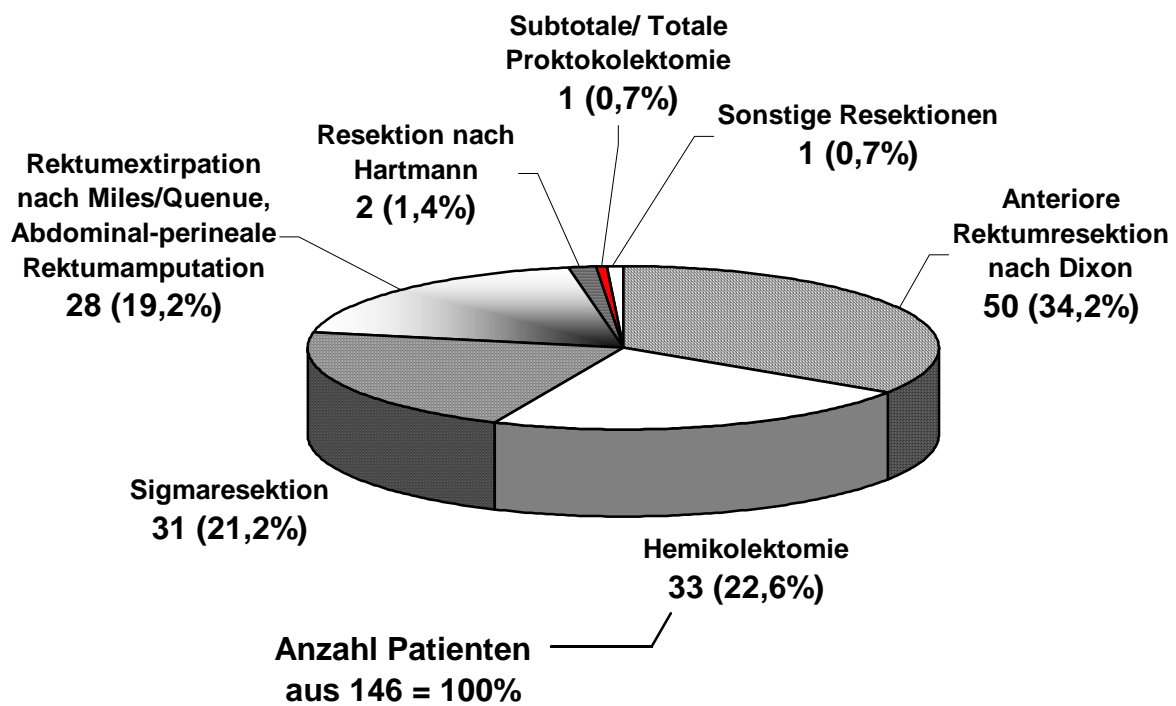


Abbildung 4-7: Angewendete Operationsmethoden beim Primärtumor.

## Adjuvante Therapie

Von den 146 operierten Patienten erhielt nur 1 Patient eine adjuvante Chemotherapie. Es handelte sich dabei um eine postoperative Therapie über insgesamt 12 Monate.

Mit einer adjuvante Bestrahlungstherapie wurden 59 Patienten (40,4%) behandelt. Von diesen 59 Patienten erhielten 20 (33,8%) die Bestrahlung präoperativ, 14 (23,7%) postoperativ und 25 Patienten (42,4%) sowohl prä- als auch postoperativ.

Die verabreichten Gesamtherddosen pro Patient reichten von 6 bis 60 Gy. Sie sind in **Tab. 4-6** aufgeführt. Die durchschnittlich verabreichte Gesamtherddosis betrug 15,4 Gy.

Tabelle 4-6 : Verabreichte Gesamtherddosen bei adjuvanter Bestrahlungstherapie.

Gesamtherddosis	Anzahl der Patienten	Häufigkeit
6	1	1,7%
10	18	30,5%
25	2	3,4%
36	1	1,7%
50	23	39,0%
56	2	3,4%
60	12	20,3%
total	59	100%

## Therapie der Tumorrezidive

Bei 15 von insgesamt 108 Lokalrezidiven, die bei 99 Patienten auftraten, wurde eine Operation in kurativer Absicht durchgeführt. Einer palliativen Resektion wurden 8 Patienten (5,5%) unterzogen. Die übrigen Patienten erhielten eine Chemo- oder Radiotherapie bzw. eine Kombination aus beiden oder wurden symptomatisch oder mit Hilfe einer Anuspräteranlage therapiert.

Bei 53 der 86 Manifestationen von Metastasen wurde eine Therapie durchgeführt, Eine kurative Resektion erfolgte in 24 Fällen, eine paliativen Operation bei 3 Patienten. Eine Chemotherapie erhielten 16 und eine Radiochemotherapie 7 Patienten. Die restlichen Patienten wurden mit einer Radiotherapie oder symptomatisch behandelt.

#### 4.4. Fernmetastasierung

Während des Beobachtungszeitraumes wurden bei 46 (31,5%) der 146 Patienten

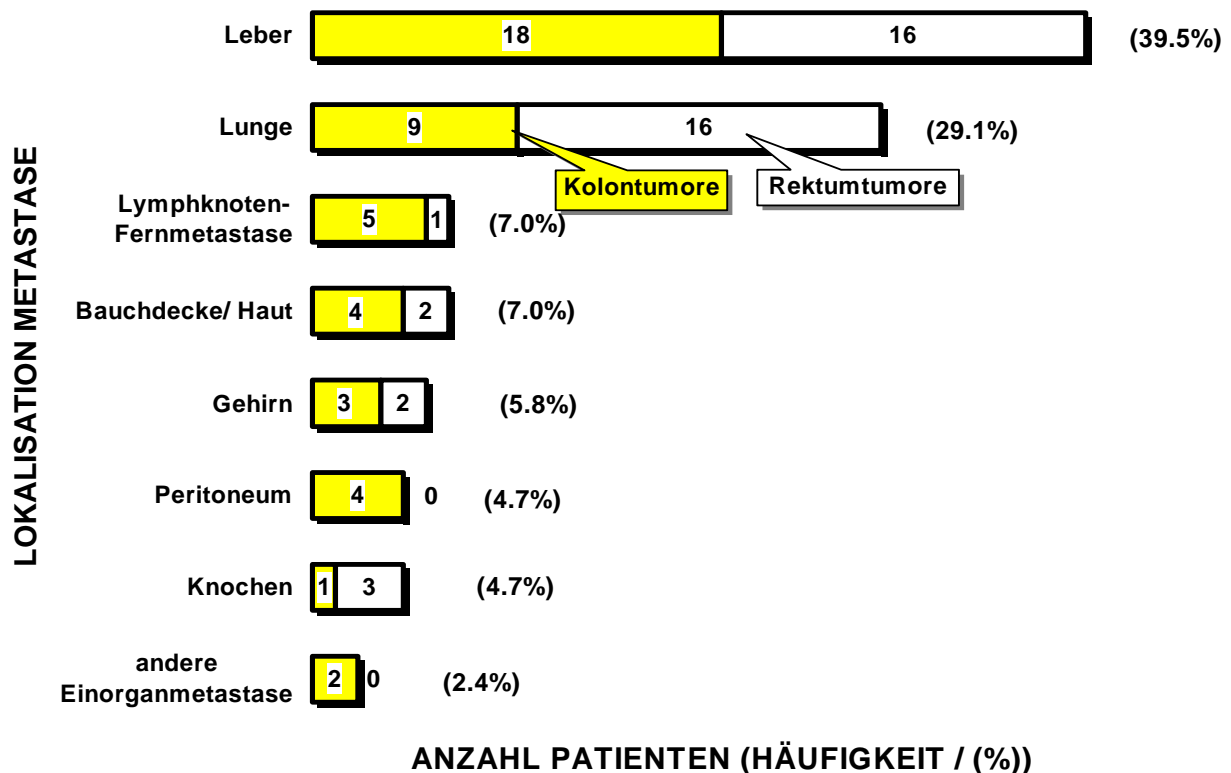


Abbildung 4-8: Lokalisation und Häufigkeit von Metastasen.

mindestens eine Fernmetastase an mindestens einer Lokalisation festgestellt. Von diesen waren die Metastasen bei 17 Patienten nur an einem einzigen Ort nachweisbar. In den übrigen 29 Fällen wurde eine Metastasierung in unterschiedlichen Organen oder eine erneute Metastasierung im selben Organ zu unterschiedlichen Zeitpunkten diagnostiziert. Insgesamt wurden bei den 46 Patienten 86 Manifestationen von Metastasen gefunden. Die Metastasierung geht dabei in

gleichem Maße von Tumoren des Kolons und des Rektums aus, wobei der Anteil der pulmonalen Metastasen bei den Rektumtumoren höher liegt. Das Auftreten von Metastasen ist unabhängig vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation und vom Geschlecht.

Wie aus **Abb. 4-8** hervorgeht, verteilen sich die Metastasen auf 8 unterschiedliche Manifestationsorte. Die bei der Ansiedlung von Metastasen dabei bevorzugten Organe stellen Leber und Lunge dar. Weit weniger häufig von einer Metastasierung sind Lymphknoten außerhalb des Lymphabflußgebietes des Primärtumors, die Bauchdecke oder die Haut betroffen. Die übrigen Tumorabsiedlungen werden in Knochen, Peritoneum und im Gehirn nachgewiesen.

Der Anteil der Fälle, in denen es zu einer Metastasierung kommt, steigt mit

- zunehmendem **pT-Stadium** ( $p = 0.002$ ),
- zunehmendem **pN-Stadium** ( $p = 0.015$ ),
- höherem **UICC-Stadium** ( $p = 0.020$ ) und
- nachgewiesener Lymphgefäßinfiltration (**Lymphangiosis**) ( $p < 0.001$ ) signifikant an.

Alle übrigen hier betrachteten Parameter haben keinen Einfluß auf die Bildung einer Fernmetastase. Die Ergebnisse sind in **Tab. 4-7** zusammengefaßt.

### **Metastasenfreie Überlebenszeit**

Als metastasenfreie Überlebenszeit wird der Zeitraum zwischen der Operation des Primärtumors und dem Diagnosedatum der ersten aufgetretenen Fernmetastase bezeichnet. Im Durchschnitt wurden die Metastasen 19 Monate (median: 16 Monate) nach der Operation zum ersten Mal diagnostiziert. Die früheste Metastase im Untersuchungskollektiv trat bereits nach weniger als einem Monat auf, die späteste erst nach 60 Monaten. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied der metastasenfreien Überlebenszeit bezüglich der Tumorlokalisierung im Kolon oder Rektum, des Alters des Patienten zum Zeitpunkt der Operation und des Geschlechts.

Tabelle 4-7: Häufigkeit und Anzahl der Patienten mit/ohne Metastasen.

Parameter	Stufe bzw. Status	Prozentanteil (Anzahl) der Patienten	
		mit	ohne Metastasierung
pT-Kategorie	1	—	100% (5)
	2	19.2% (5)	80.8% (21)
	3	29.5% (28)	70.5% (67)
	4	65% (13)	35% (7)
pN-Kategorie	0	26.3% (26)	73.7% (73)
	1	32.3% (10)	67.7% (21)
	2	62.5% (10)	37.5% (6)
UICC – Stadium	I	9.1 % (2)	90.9% (20)
	II	31.2% (24)	68.8 % (53)
	III	42.6% (20)	57.4% (27)
Lymph-Angiosis	mit	62.5 % (20)	37.5% (12)
	ohne	22.8% (26)	77.2 % (88)
Gefäßdichte	≤ 75	34.1 % (29)	65.9% (56)
	> 75	27.9% (17)	72.1 % (44)
BFGF-Expression	mit	44 % (11)	56% (14)
	ohne	28.9% (35)	71.1 % (86)

Für das **Gesamtkollektiv** sinkt die metastasenfreie Überlebenszeit mit

- zunehmendem **pT-Stadium**:  $p < 0.001$ ,
- höherem **pN-Stadium** ( $p = 0.001$ ),
- zunehmendem **UICC-Stadium** ( $p = 0.020$ ) und
- nachgewiesener **Lymphangiosis** ( $p < 0.001$ ).

Alle übrigen untersuchten Parameter zeigen beim Gesamtkollektiv keinen Einfluß auf die metastasenfreie Überlebenszeit.

Für das **Unterkollektiv** derjenigen Patienten, bei denen es tatsächlich zu einer Metastasierung kommt, sinkt die metastasenfreie Überlebenszeit mit

- zunehmender **Gefäßdichte**:  $p = 0.032$ .

Alle übrigen untersuchten Parameter zeigen beim Unterkollektiv keinen Einfluß auf die metastasenfreie Überlebenszeit. Die Ergebnisse sind in **Tab. 4-8** ausgewiesen.

Tabelle 4-8: Einflußgrößen auf die mittlere metastasenfreie Überlebenszeit.

Parameter	Stufe bzw. Status	Gesamtes Kollektiv <sup>1</sup> / Monat (median)	95% - Konfidenzintervall	Patienten mit Metastasierung / Monat (median)	95% - Konfidenzintervall
<b>pT-Kategorie</b>	1	60 (60)	—	—	—
	2	53 (60)	47.3 – 59.4	25 (22)	10.5 – 39.3
	3	48 (60)	43.6 – 51.9	19 (15)	13.4 – 23.7
	4	32 (23)	21.3 – 43.6	18 (12)	8.7 – 26.5
<b>pN-Kategorie</b>	0	49 (60)	45.7 – 53.2	20 (18)	15.1 – 24.8
	1	48 (60)	40.6 – 55.4	23 (17)	10.1 – 35.5
	2	30 (17)	17.0 – 43.7	13 (10)	5.0 – 20.2
<b>UICC-Stadium</b>	I	57 (60)	53.1 - 61.3	29 (29)	61.0 – 119.8
	II	47 (60)	42.7 – 51.8	19 (16)	14.1 – 24.2
	III	42 (60)	35.2 – 48.8	18 (13)	10.6 – 24.8
<b>Lymph-angiosis</b>	mit	34 (26)	25.0 – 42.0	18 (13)	10.9 – 24.3
	Ohne	51 (60)	47.6 – 54.2	20 (16)	14.8 – 25.2
<b>max. Gefäßdichte</b>	≤75	47 (60)	42.6 – 51.2	22 (19)	16.4 – 26.6
	>75	47 (60)	41.8 – 52.9	15 (9)	8.1 – 21.1
<b>bFGF-Expression</b>	mit	32.3 – 51.2	42.6 – 51.2	19 (14)	9.1 – 28.0
	Ohne	44.6 – 51.8	41.8 – 52.9	19 (15)	14.5 – 23.7

<sup>1</sup> maximale Überlebenszeit = Beobachtungsintervall: 60 Monate

#### 4.5. Lokalrezidiv

Bei 47 von 146 Patienten kam es während des Beobachtungszeitraumes zum Auftreten von mindestens einem Lokalrezidiv. Unter diesen stellte sich bei 7 Patienten ein zweites Rezidiv im Verlauf der Krankheit ein. In einem weiteren Fall wurden drei zeitlich aufeinander folgende Lokalrezidive diagnostiziert. Bei den 47 Patienten, bei denen es zu mindestens einem Lokalrezidiv kam, war der Tumor in 29 Fällen im Rektum und in 18 Fällen im Kolon lokalisiert. Dieser Unterschied ist statistisch noch nicht signifikant. Zwischen den Geschlechtern besteht kein Unterschied bezüglich des Auftretens von Lokalrezidiven.

Der Anteil der Fälle, in denen es nach der kurativen Resektion zu einem Lokalrezidiv kommt, steigt mit

- zunehmendem **pT-Stadium** ( $p = 0.055$ ) und
- nachgewiesener Lymphgefäßinfiltration (**Lymphangiosis**), wobei der Zusammenhang statistisch mit  $p = 0.087$  nur als Trend zu werten ist,

Alle übrigen hier betrachteten Parameter haben keinen Einfluß auf die Bildung eines Lokalrezidivs. Die Verteilung der Lokalrezidive für die verschiedenen Tumorstadien und für die weiteren untersuchten Parameter ist in **Tab.4-9** wiedergegeben.

Tabelle 4-9: Einflußgrößen für das Auftreten von Lokalrezidiven.

Parameter	Stufen bzw. Status	Prozentanteil (Anzahl) der Patienten	
		mit	ohne Lokalrezidiv
pT-Kategorie	1	—	100% (5)
	2	26.9% (7)	73.1% (19)
	3	30.5% (29)	69.5% (66)
	4	55% (11)	45% (9)
pN-Kategorie	0	30.3% (30)	69.7% (69)
	1	38.7% (12)	61.3% (19)
	2	31.3% (5)	68.8%(11)
Lymph-Angiosis	mit	43.8% (14)	56.3% (18)
	Ohne	28.9% (33)	71.1% (81)
Gefäßdichte	$\leq 75$	35.3% (30)	64.7% (55)
	$> 75$	27.9% (17)	72.1%(44)
BFGF-Expression	mit	40.0% (10)	60% (15)
	Ohne	30.6% (37)	69.4% (84)

### Rezidivfreie Überlebenszeit

Die rezidivfreie Überlebenszeit ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Operation des kolorektalen Primärtumors und dem Datum der Diagnose des ersten aufgetretenen Lokalrezidivs. Die Rezidive traten im Durchschnitt 18 Monate nach der

Operation des Primärtumors auf, das früheste nach ca. 2 , das späteste nach 49 Monaten. Die Kolon- und Rektumkarzinome von Frauen und Männern unterscheiden sich hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der Lokalrezidive nicht.

Für das **Gesamtkollektiv** der Patienten verkürzt sich die Zeitspanne bis zum Auftreten eines lokalen Tumorrezidivs mit zunehmendem **pT-Stadium** ( $p=0.010$ ). Alle übrigen betrachteten Parameter zeigen beim Gesamtkollektiv keinen Einfluß auf die rezidivfreie Überlebenszeit. Dies ist anders beim betroffenen Unterkollektiv.

Tabelle 4-10: Mittlere rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von tumor-spezifischen Parametern.

Parameter	Stufe bzw. Status	gesamtes Kollektiv <sup>1</sup> Monat (median)	95% - Konfidenz- intervall	Patienten mit Lokalrezidiv Monat (median)	95% - Konfidenz- intervall
<b>pT-Kategorie</b>	1	60 (60)	—	—	—
	2	50 (60)	42.1 – 57.1	21 (16)	9.2 – 33.6
	3	48 (60)	44.0 – 57.1	21 (19)	15.9 – 25.1
	4	33 (18)	20.7 – 44.7	10 (10)	7.0 – 13.7
<b>Tumor-differenz- ierung</b>	Gut	60 (60)	—	—	—
	Mäßig	47 (60)	43.7 – 51.2	21 (18)	16.2 – 24.9
	Gering	43 (60)	34.8 – 50.8	12 (12)	8.0 – 16.7
<b>Maximale Gefäß- dichte</b>	≤ 75	46 (60)	42.0 – 50.5	21 (19)	17.0 – 25.0
	> 75	47 (60)	41.4 – 52.7	13 (9)	7.2 – 19.7
<b>bFGF- Expression</b>	Mit	43 (60)	34.1 – 52.2	18 (16)	10.7 – 25.2
	Ohne	47 (60)	43.6 – 50.9	18 (15)	14.3 – 22.4

<sup>1</sup> maximale Überlebenszeit = Beobachtungsintervall: 60 Monate

Für das **Unterkollektiv** derjenigen Patienten mit mindestens einem Lokalrezidiv sinkt die rezidivfreie Überlebenszeit mit

- zunehmendem **pT-Stadium**:  $p=0.027$ ,
- abnehmender Tumordifferenzierung (**Grading**):  $p=0.044$  und
- zunehmender **Gefäßdichte**:  $p= 0.007$  .



Alle übrigen untersuchten Parameter zeigen beim Unterkollektiv keinen Einfluß auf die rezidivfreie Überlebenszeit. In **Tab. 4-10** sind die mittleren lokalrezidivfreien Überlebenszeiten aufgeführt.

#### 4.6. Tumorereignis

Bei 22 (15,1%) aller Patienten (davon 10 Männer und 12 Frauen) wurden sowohl Fernmetastasen als auch Lokalrezidive diagnostiziert. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 5 Jahren nach der Operation wurde bei 71 (48,6%) der 146 Patienten ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung in Form eines Lokalrezidives **oder** einer Fernmetastasierung beobachtet.

Im Folgenden werden die aufgetretenen Lokalrezidive und Fernmetastasen als **Tumorereignis** zusammengefaßt. Dabei ist zunächst festzustellen, daß sich bezüglich Geschlecht und Tumorlokalisation im Kolon oder Rektum keine Unterschiede im Anteil der Krankheitsverläufe mit einem Tumorereignis ergeben.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem aufgetretenem Tumorereignis steigt mit

- zunehmendem **pT-Stadium** ( $p=0.001$ ),
- ausgeprägterem regionalen Befall der Lymphknoten (**pN-Stadium**) zum Zeitpunkt der Operation (Dieser Zusammenhang ist allerdings statistisch nicht signifikant.)
- höherem **UICC-Stadium** ( $p=0.005$ ) und
- nachgewiesener **Lymphgefäßinvasion** ( $p=0.003$ ).

Die Ergebnisse zum Auftreten von Tumorereignisses in den Tumorstadien und weiteren untersuchten Parametern sind in **Tab. 4-11** zusammengestellt.

Keine statistisch nachweisbare Auswirkung auf den Anteil der Patienten, bei dem es zu einer erneuten Tumormanifestation kommt, haben folgende Faktoren

- Blutgefäßinfiltration von Tumorzellen (Angiosis),
- histologische Tumordifferenzierung (Grading),
- Gefäßdichte,
- bFGF-Expression und
- adjuvante Therapie.

Tabelle 4-11: Häufigkeiten von Tumorereignissen in Abhängigkeit von Tumorstadien und untersuchten Parametern.

Parameter	Stufe bzw. Status	Prozentanteil (Anzahl) der Patienten	
		mit	ohne Tumorereignis
pT-Kategorie	1	—	100% (5)
	2	35% (9)	65% (17)
	3	47% (45)	53% (50)
	4	85% (17)	15% (3)
pN-Kategorie	0	43% (43)	57% (56)
	1	55% (17)	45% (14)
	2	69% (11)	31% (5)
UICC-Stadium	1	18% (4)	82% (18)
	2	51% (39)	49% (38)
	3	60% (28)	40% (19)
Lymph-angiosis	mit	72% (23)	28% (9)
	ohne	42% (48)	58% (66)
Gefäßdichte	≤ 75	53% (45)	47% (40)
	> 75	43% (26)	57% (35)
bFGF-Expression	mit	64% (16)	36% (9)
	ohne	46% (55)	54% (66)

#### Tumorereignisfreie Überlebenszeit:

Die tumorereignisfreie Überlebenszeit bezeichnet den Zeitraum zwischen der Operation des Primärtumors und dem Diagnosedatum eines Rezidivs der Tumorerkrankung und zwar unabhängig davon, ob sich das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastase manifestiert hat.

### Gesamtkollektiv der Patienten

Die Zeit bis zu einer erneuten Manifestation der Tumorerkrankung nach der Operation des kolorektalen Karzinoms verkürzt sich mit

- zunehmender lokalen Ausbreitung des Tumors (**pT-Kategorie**):  $p < 0.001$ ,
- zunehmendem regionalen Befall der Lymphknoten (**pN-Kategorie**):  
 $p = 0.020$ ,
- höherem **UICC-Stadium**:  $p = 0.007$  und
- Auftreten von Tumorzellen in den Lymphgefäßen (**Lymphangiosis**):  
 $p < 0.001$ .

Hingegen läßt sich ein Einfluß der übrigen untersuchten Parameter hier statistisch nicht nachweisen

### Unterkollektiv vom Tumorereignis betroffener Patienten

Die Zeit bis zu einer erneuten Manifestation der Tumorerkrankung nach der Operation des kolorektalen Karzinoms verkürzt sich mit

- zunehmender lokalen Ausbreitung des Tumors (**pT-Kategorie**): allerdings verfehlt dieses Ergebnis mit  $p = 0.064$  knapp das Signifikanzniveau,
- einer geringeren histologischen Differenzierung der Tumorzellen (**Grading**):  $p = 0.037$  und schließlich
- zunehmender **Gefäßdichte**:  $p = 0.001$ .

Damit zeigt sich, daß die Höhe der Gefäßdichte neben der Tumordifferenzierung einen von nur zwei Faktoren darstellt, welcher die tumorereignisfreie Überlebenszeit in diesem Unterkollektiv beeinflusst. Hingegen läßt sich die Auswirkung auf den Zeitraum bis zu einer erneuten Manifestation der Tumorerkrankung statistisch für die anderen untersuchten Tumorstadien und Faktoren nicht nachweisen.

In **Tab. 4-12** sind die ermittelte tumorfreie Überlebenszeit für die unterschiedlichen Tumorstadien und Einflußgrößen dargestellt.

Tabelle 4-12: Mittlere tumorereignisfreie Überlebenszeit bei verschiedenen Tumorstadien und Parametern.

Parameter	Stufe bzw. Status	gesamtes Kollektiv <sup>1)</sup> / Monat (median)	95% - Konfidenzintervall	Patienten mit Tumorereignis/ Monat (median)	95% - Konfidenzintervall
pT-Kategorie	1	60 (60)	—	—	—
	2	46 (60)	37.4 – 53.7	22 (16)	11.8 – 32.1
	3	38 (41)	32.9 – 42.3	16 (14)	12.7 – 19.4
	4	18 (11)	9.7 – 27.2	11 (10)	8.1 – 14.2
pN-Kategorie	0	40 (60)	35.5 – 44.6	16 (14)	12.6 – 18.9
	1	36 (33)	27.6 – 44.3	18 (13)	11.7 – 24.4
	2	22 (13)	10.5 – 33.4	11 (9)	4.4 – 18.5
UICC-Stadium	I	53 (60)	45.3 – 60.0	20 (17)	0.5 – 38.8
	II	36 (37)	31.1 – 41.7	15 (13)	12.1- 18.6
	III	31 (27)	24.4 – 38.0	15 (12)	10.9 – 20.1
Lymph-angiosis	Mit	24 (16)	16.8 – 31.3	13 (12)	9.6 – 17.0
	Ohne	41 (60)	36.6 – 45.1	17 (14)	13.4 – 20.2
Tumor-differenzierung	Gut	60 (60)	—	—	—
	Mäßig	38 (41)	33.6 – 42.3	17 (14)	14.2 – 20.6
	Gering	33 (24)	24.6 – 41.3	11 (10)	7.6 – 14.2
max. Gefäßdichte	≤ 75	36 (34)	31.5 – 41.0	18 (16)	15.0 – 21.3
	> 75	39 (60)	32.2 – 44.9	11 (8)	7.2 – 15.5
bFGF-Expression	Mit	30 (24)	20.7 – 40.2	14 (12)	9.1 – 18.5
	Ohne	39 (49)	34.4 – 42.7	16 (13)	13.1 – 19.3

<sup>1</sup> maximale Überlebenszeit = Beobachtungsintervall: 60 Monate

#### 4.7. 5- Jahres- Überlebensrate

Während des Untersuchungszeitraumes von fünf Jahren nach der Operation verstarben insgesamt 66 (das sind 45,2%) der 146 Patienten. 49,2% aller Männer und 59,3% aller Frauen überlebten diesen Zeitraum, ein Unterschied zwischen den Geschlechtern, der statistisch nicht signifikant ist.

Festzustellen ist auch, daß die Fünfjahresüberlebensrate sich weder bezüglich der Lokalisation (Kolon- oder Rektumkarzinom), noch hinsichtlich des Alters des Patienten zum Zeitpunkt der Operation statistisch signifikant unterscheidet.

## Einflußgrößen auf die Fünfjahresüberlebensrate

Die Fünfjahresüberlebensrate sinkt mit

- zunehmendem **pT- Stadium**:  $p < 0.001$ ,
- steigendem **pN- Stadium**, wobei der Zusammenhang mit  $p = 0.066$  statistisch nicht mehr als signifikant zu bezeichnen ist,
- zunehmendem **UICC-Tumorstadium**:  $p = 0.003$ ,
- nachgewiesener **Lymphangiosis**:  $p < 0.001$ ,
- nachgewiesener **Angiosis**: bei einer Gesamtzahl von nur 11 Angiosisfällen läßt sich aber eine statistische Signifikanz nicht ausweisen und
- abnehmendem **Grading**, wobei auch hier der Zusammenhang aber statistisch nicht signifikant ist.

Ein Einfluß der **Gefäßdichte**, **bFGF-Expression** oder **adjuvanten Therapie** auf die Fünfjahresüberlebensrate kann nicht festgestellt werden. Die ermittelten Daten zur Fünfjahresüberlebensrate sind in **Tab. 4-13** zusammengestellt.

Tabelle 4-13: Einflußgrößen auf die Fünfjahresüberlebensrate.

Parameter	Stufe Status	Anzahl Patienten	5-Jahres-Überlebensrate
<b>pT-Kategorie</b>	1	5	100%
	2	26	76.9%
	3	95	53.7%
	4	20	20%
<b>pN-Kategorie</b>	0	99	60.6%
	1	31	48.4%
	2	5	31.3%
<b>UICC-Stadium</b>	I	22	86.4%
	II	77	53.2%
	III	47	42.6%
<b>Lymph-Angiosis</b>	Mit	32	18.8%
	Ohne	114	64.9%
<b>Maximale Gefäßdichte</b>	$\leq 75$	85	54.1%
	$> 75$	61	55,7%
<b>bFGF-Expression</b>	Mit	25	56%
	Ohne	121	57%

#### 4.8. Gesamtüberlebenszeit

Die Überlebenszeit nach der Operation reicht von 3,3 bis zu 60 Monaten, dem Ende des Beobachtungszeitraumes. Bei der folgenden Ermittlung der Gesamtüberlebenszeit wird für Patienten, die den gesamten Beobachtungszeitraum überlebt haben, eine Überlebenszeit von 60 Monaten angegeben. Die darüber hinaus währende Überlebenszeit ist nicht bekannt und kann in dieser Arbeit deshalb nicht berücksichtigt werden.

Bei den innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorbenen Patienten liegt die mittlere Überlebenszeit bei 28 Monaten (median 29 Monate). Dabei tritt der Tod bei den Männern im Durchschnitt nach 27 Monaten und bei den Frauen nach 29 Monaten ein. Dieser Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant. Die Gesamtüberlebenszeit unterscheidet sich bei Lokalisation des Tumors im Kolon oder Rektum statistisch nicht. Das Alter des Patienten hat ebenfalls keine statistisch signifikante Bedeutung für die Gesamtüberlebenszeit.

##### **pT-Kategorie**

Wie aus **Tab. 4-14** und aus **Abb. 4-9** zu erkennen ist, hängt die Gesamtüberlebenszeit von der lokalen Ausdehnung des Tumors ab. Dieser Zusammenhang ist statistisch hoch signifikant ( $p < 0.001$ ). Während **alle Patienten** mit pT1 am Ende des Untersuchungszeitraumes von 60 Monaten noch leben, liegt die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit pT2 bei 53, mit pT3 bei 46 und mit pT4 bei 33 Monaten.

Betrachtet man hingegen nur das **Unterkollektiv** der **verstorbenen Patienten**, so ist die Verkürzung der mittleren Überlebenszeit nicht mehr statistisch signifikant.

##### **pN-Kategorie**

Die Metastasierung von Tumorzellen in lokoregionäre Lymphknoten (pN-Kategorie) zum Zeitpunkt der Resektion des Primärtumors beeinflusst die Überlebenszeit der Patienten. Dies wird aus den statistisch ermittelten Werten für das **Gesamtkollektiv** deutlich, die in **Tab. 4-14** und in **Abb. 4-10** wiedergegeben sind. Der Zusammenhang

ist mit  $p = 0.033$  als statistisch signifikant zu interpretieren. Bei den Tumoren mit pN0 liegt der Anteil der nach 5 Jahren noch lebenden Patienten bei über 60%, bei pN1 über 48% und mit pN2 bei etwa 31%.

Ein ähnlicher statistisch signifikanter Zusammenhang besteht für das **Unterkollektiv** der **verstorbenen** Patienten nicht.

Tabelle 4-14: Mittlere Gesamtüberlebenszeit der Patienten.

Parameter	Stufe	gesamtes Kollektiv / Monat (median)	95% - Konfidenz-Intervall	Verstorbene Patienten / Monat (median)	95% - Konfidenz-intervall
pT-Kategorie	1	60 (60)	—	—	—
	2	53 (60)	47.9 – 58.4	30 (30)	24.0 – 36.4
	3	46 (60)	42.0 – 49.3	29 (31)	25.1 – 32.9
	4	33 (27)	24.4 – 41.6	26 (22)	19.0 – 33.6
pN-Kategorie	0	48 (60)	44.0 – 51.1	28 (30)	24.0 – 32.7
	1	45 (56)	38.4 – 50.8	30 (28)	24.5 – 35.9
	2	37 (37)	26.7 – 46.8	26 (24)	18.1 – 34.3
UICC-Stadium	I	57 (60)	52.8 – 60.5	35 (35)	28.9 – 41.8
	II	45 (60)	40.7 – 49.2	28 (28)	23.1 – 32.5
	III	42 (43)	36.7 – 47.2	29 (27)	24.1 – 33.0

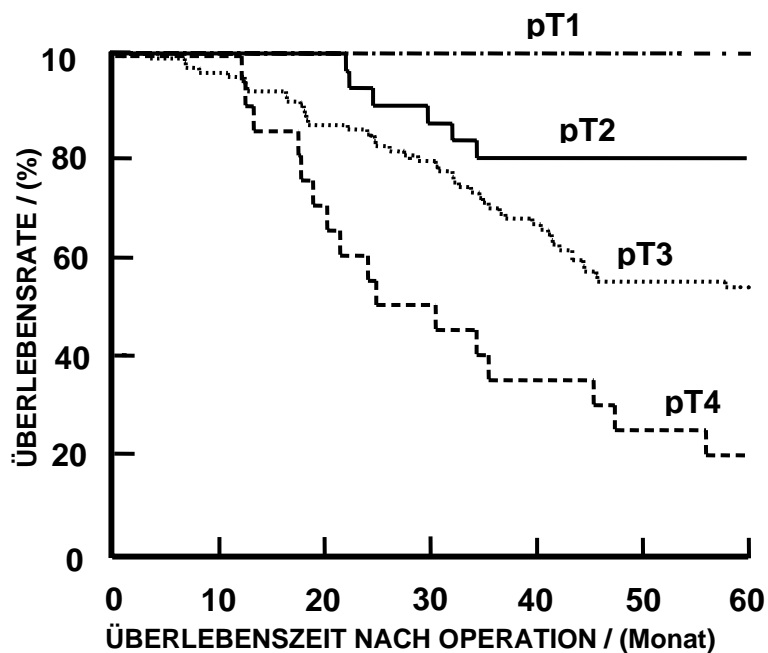


Abbildung 4-9: Einfluß der pT-Kategorie auf die Überlebensrate des Gesamtkollektivs ( $p < 0.001$ )

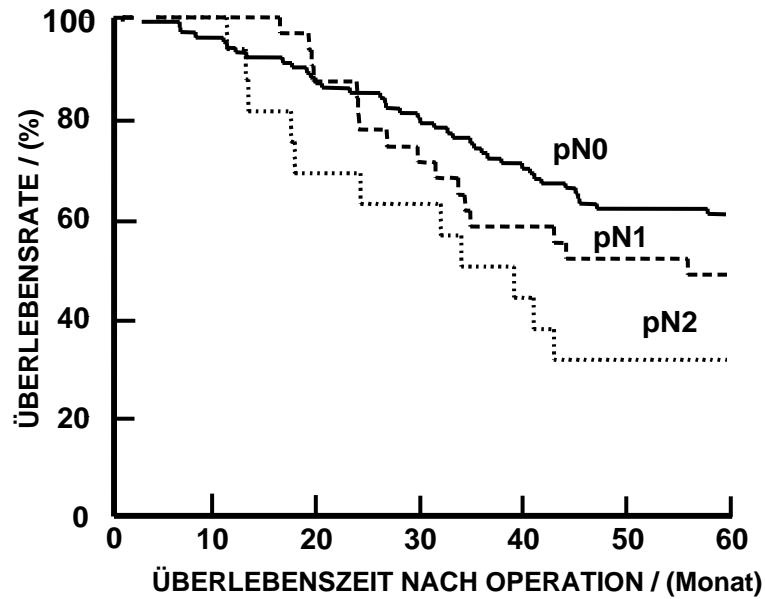


Abbildung 4-10: Einfluß der pN-Kategorie auf die Überlebensrate des Gesamtkollektivs ( $p=0.033$ )

### UICC-Stadium

Patienten mit UICC-Stadium I leben im Durchschnitt noch 57 Monate nach der Operation. Die Gesamtüberlebenszeit reduziert sich im UICC-Stadium II auf 45 und im UICC-Stadium III auf 42 Monate. Der statistische Zusammenhang zwischen dem

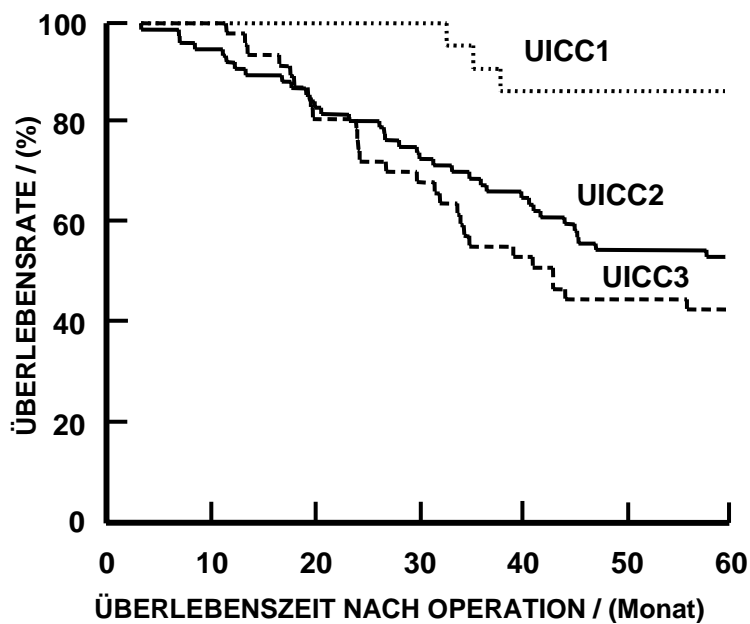


Abbildung 4-11: Einfluß des UICC-Stadiums auf Überlebensrate des Gesamtkollektivs ( $p=0.005$ )



UICC-Tumorstadium und der Gesamtüberlebenszeit ist mit  $p = 0.005$  hoch signifikant und läßt sich Tab. 4-14 bzw. **Abb. 4-11** entnehmen. Für die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten ist der Zusammenhang statistisch nicht mehr nachweisbar.

## Lymphangiosis

Die Invasion von Tumorzellen in regionale Lymphgefäße zum Zeitpunkt der Operation reduziert die Überlebenszeit des **Gesamtkollektivs** statistisch signifikant ( $p < 0.001$ ), nicht jedoch im **Unterkollektiv** der **verstorbenen Patienten**. Die entsprechenden Ergebnisse sind in **Tab. 4-15** und in **Abb. 4-12** wiedergegeben.

Tabelle 4-15: Einfluß der Lymphangiosis auf die mittlere Gesamtüberlebenszeit.

Parameter	Status bzw. Stufe	gesamtes Kollektiv Monat (median)	95% - Konfidenzintervall	Verstorbene Patienten Monat (median)	95% - Konfidenzintervall
Lymphangiosis	mit	35 (34)	45.4 – 51.9	30 (32)	23.3 – 32.1
	ohne	49 (60)	29.8 – 40.8	28 (25)	25.4 – 33.8

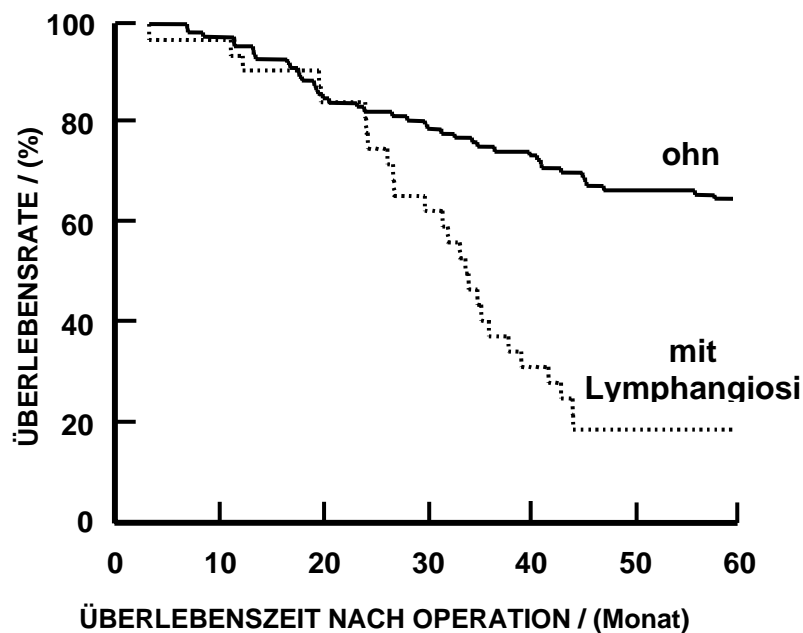


Abbildung 4-12: Einfluß der Lymphangiosis auf Überlebensrate des Gesamtkollektivs ( $p < 0.001$ )

## Angiosis

Ein Nachweis von Tumorzellen in den Tumor umgebenden Blutgefäßen kann nur in 11 Fällen nachgewiesen werden. Die Gefäßinfiltration beeinflusst in diesem Kollektiv die Überlebenszeit nach der Operation nicht signifikant.

## Lokalrezidiv

Patienten mit späterem Lokalrezidiv haben eine deutlich verminderte mittlere Überlebenszeit von 31 Monaten im Vergleich zu 53 Monaten ohne Auftreten eines Rezidivs ( $p < 0.001$ ).

## Metastasen

Das Auftreten von Fernmetastasen beeinflusst entscheidend die Überlebenszeit nach der Operation ( $p < 0.001$ ). Patienten, bei denen es später zu Tumorabsiedlungen in andere Organe kommt, leben im Mittel noch 35 Monate nach der Operation im Vergleich zu 51 Monaten bei völliger Metastasenfreiheit.

## Gefäßdichte

Zur Unterscheidung der Gefäßdichte wurden zwei Klassen gebildet: Tumore mit einer Gefäßdichte  $\leq 75$  pro Gesichtsfeld und solche mit einer Gefäßdichte  $> 75$  pro Gesichtsfeld.

Für das **Gesamtkollektiv** hat die gemessene maximale Gefäßdichte des Tumors keinen signifikanten Einfluß auf die Gesamtüberlebenszeit. Wie aus **Tab. 4-16** zu entnehmen ist, liegt die mittlere Überlebenszeit in der Gruppe mit hoher Gefäßdichte bei 44 und in der Gruppe mit niedriger Gefäßdichte bei 47 Monaten.

Betrachtet man hingegen die Überlebenszeiten des Unterkollektivs jener Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes tatsächlich verstorben sind, so zeigt sich mit  $p = 0.035$  eine signifikant kürzere Überlebenszeit für Patienten mit hoher Gefäßdichte. **Damit stellt die Gefäßdichte den einzigen der untersuchten**

**Faktoren dar, der im Unterkollektiv der verstorbenen Patienten einen signifikanten Einfluß auf die Gesamtüberlebenszeit hat.**

Tabelle 4-16: Einfluß der max. Gefäßdichte und bFGF-Expression auf die mittlere Gesamtüberlebenszeit.

Parameter	Status bzw. Stufe	gesamtes Kollektiv Monat (median)	95% - Konfidenz- intervall	Verstorbene Patienten Monat (median)	95% - Konfidenz- intervall
<b>maximale</b> Gefäßdichte	≤ 75	47 (60)	43.1 – 50.3	31 (31)	27.1 – 34.8
	> 75	44 (60)	39.4 – 49.4	25 (23)	19.9 – 29.8
bFGF- Expression	mit	44 (45)	36.2 – 51.4	31 (35)	22.3 – 39.8
	ohne	46 (60)	42.9 – 49.3	28 (26)	24.5 – 31.0

Histologischer Differenzierungsgrad (**Grading**) des Tumors, **bFGF-Expression** und **adjuvante Therapie** haben keinen statistisch nachweisbaren Einfluß auf die Gesamtüberlebenszeit.

**Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit Tumorereignissen**

In den vorangehenden Analysen hat sich gezeigt, daß sich die Unterkollektive der Patienten, bei denen tatsächlich ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastasierung auftritt, hinsichtlich der prognostischen Bedeutung der erfaßten Parameter erheblich vom Gesamtkollektiv unterscheiden. Aus diesem Grund soll im Folgenden untersucht werden, welche Bedeutung diese Parameter für die Gesamtüberlebenszeit derjenigen Patienten haben, bei denen es im Verlauf der Erkrankung zu einem Tumorrezidiv kommt und zwar unabhängig davon, ob sich dieses als Lokalrezidiv oder als Fernmetastase manifestiert.

Die Gesamtüberlebenszeit des **Unterkollektivs** von Patienten **mit mindestens einem aufgetretenem Tumorereignis** im Krankheitsverlauf sinkt mit

- zunehmendem **pT-Stadium**, wobei aber der statistische Zusammenhang mit  $p=0.070$  gerade nicht mehr signifikant ist,
- nachgewiesener Lymphgefäßinfiltration (**Lymphangiosis**):  $p=0.020$ ,

- vorhandener Gefäßinfiltration (**Angiosis**): $p=0.001$ ,
- abnehmender Tumordifferenzierung (**Grading**), wobei der Unterschied aber statistisch mit  $p=0.071$  gerade nicht mehr als signifikant gewertet werden darf und
- **zunehmender Gefäßdichte, wobei mit  $p=0.001$  ein hochsignifikanter Einfluß auf die Überlebenszeit festgestellt werden kann.**

Kein Einfluß auf die Gesamtüberlebenszeit dieses Unterkollektivs haben die pN-Kategorie und das UICC- Tumorstadium.

Die entsprechenden Ergebnisse über die Einflußgrößen auf die mittlere Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Tumorereignis sind in **Tab. 4-17** sowie **Abb. 4-13** und **4-14** dargestellt.

Tabelle 4-17: Einflußgrößen auf mittlere Gesamtüberlebenszeit für das Unterkollektiv der Patienten mit Tumorereignis.

Parameter	Stufe bzw. Status	Patienten mit Tumorereignis / Monat (median)	95% - Konfidenz-Intervall
pT-Kategorie	1	—	—
	2	44 (38)	31.5 – 56.1
	3	33 (32)	28.2 – 37.8
	4	28 (23)	20.3 – 36.3
Angiosis	mit	18 (18)	16.8 – 20.0
	ohne	34 (33)	30.1 – 38.1
Lymph-angiosis	mit	29 (32)	24.6 – 33.2
	ohne	35 (33)	30.2 – 40.4
Tumor-differenzierung	gut	—	—
	mäßig	36 (35)	31.2 – 40.1
	gering	27 (24)	18.9 – 34.4

maximale Gefäßdichte	$\leq 75$	47 (60)	43.1 – 50.3
	$> 75$	44 (60)	39.4 – 49.4
bFGF-Expression	mit	38 (38)	33.1 – 42.7
	ohne	25 (21)	19.5 – 30.9

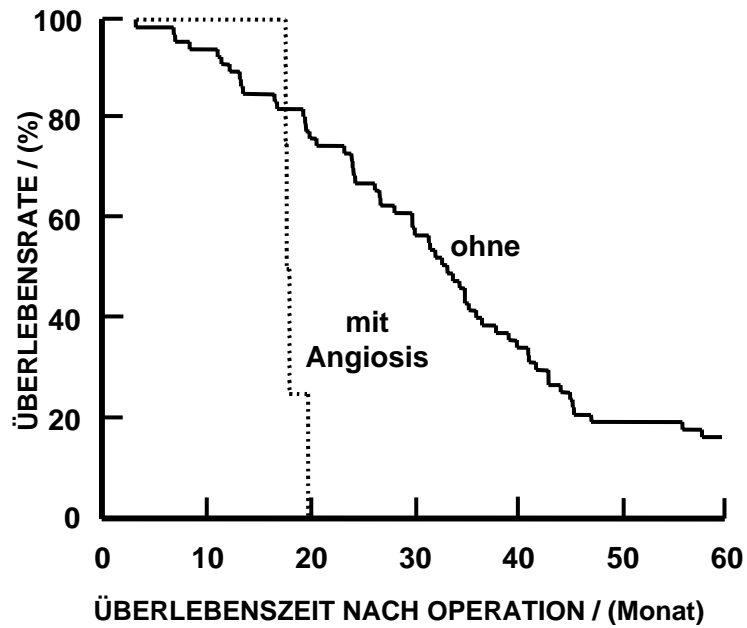


Abbildung. 4-13: Einfluß der Angiosis auf Überlebensrate für Unterkollektiv der Patienten mit Tumorereignis ( $p=0.001$ )

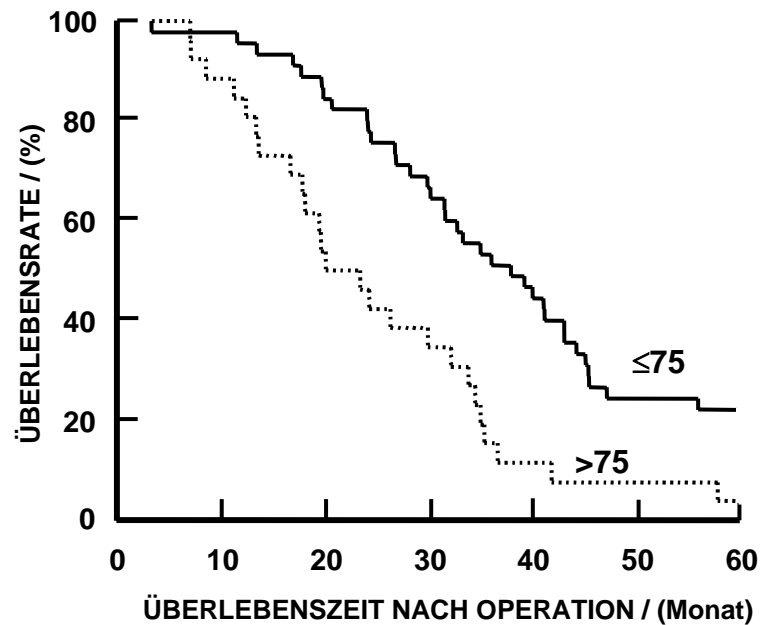


Abbildung 4-14: Einfluß Gefäßdichte auf Überlebensrate für das Unterkollektiv der Patienten mit einem Tumorereignis ( $p=0.001$ )

## **Multivariate Analyse der Gesamtüberlebenszeit für das Unterkollektiv der Patienten mit einem Tumorereignis**

Zunächst wird ein Grundmodell für die multivariate Analyse erstellt, das sich aus denjenigen Variablen zusammensetzt, die sich in den vorangegangenen univariaten Untersuchungen als Faktoren mit einem statistisch signifikanten Einfluß auf die Gesamtüberlebenszeit in dem Unterkollektiv der Patienten mit einem Tumorereignis erwiesen haben. Daraufhin wird dann diesem Grundmodell als weitere mögliche Einflußgröße die Höhe der Gefäßdicke hinzugefügt. Es wird dabei geprüft, ob die Einbeziehung der neuen Variablen zu einer signifikanten Änderung des Einflusses auf die Prognose führt .

In das erste Grundmodell der Regressionsanalyse für die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit einem Tumorereignis werden die Variablen Blutgefäß- und Lymphgefäßinfiltration aufgenommen.

Um auch mögliche Einflüsse der in der univariaten Analyse nicht statistisch signifikanter klassischer Prognoseparameter zu untersuchen, wird ein zweites Grundmodell entworfen, welches die Variablen pT, pN und Grading enthält. Wie oben beschrieben, wird diesem Grundmodell im nächsten Schritt der Faktor Gefäßdicke hinzugefügt und geprüft, ob dies zu einer Änderung des Einflusses der Variablen auf die Gesamtüberlebenszeit führt. Der Entwurf eines zweiten Grundmodells ist notwendig, da auf Grund der Größe des untersuchten Kollektivs eine Cox-Regressionsanalyse nur mit einer begrenzten Anzahl von Variablen durchgeführt werden kann.

Aus dem in **Tab. 4-18** wiedergegebenen 1. Grundmodell wird ersichtlich, daß die Gefäß- und Lymphgefäßinfiltration, in der multivariaten Analyse, wie auch zuvor in den univariaten Analysen gezeigt, jeweils einen unabhängigen Einfluß auf die Gesamtüberlebenszeit der Patienten ausüben. Im folgenden Schritt wird nun der Parameter Gefäßdicke dem Grundmodell hinzugefügt und die multivariate Analyse wiederholt. Die Ergebnisse sind in ebenfalls in Tab. 4-18 dargestellt.

In der multivariaten Analyse behauptet sich die Höhe der Gefäßdicke als ein unabhängiger Prognosefaktor für die Überlebenszeit der Patienten mit Tumorereignissen. Daneben behält der Parameter Angiosis seine prognostische Relevanz, während der Faktor Lymphangiosis nur noch eine statistisch grenzwertige Bedeutung für die Prognose besitzt.

Im unteren Teil von Tab. 4-18 sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse für die Variablen pT, pN und Grading aufgeführt. Da es sich bei den Variablen pT und pN um kategorielle Variablen mit mehreren Ausprägungen handelt, werden jeweils zwei Berechnungen durchgeführt: pT3 versus pT2 (= pT(1)), pT4 versus pT2 (=pT(2)) sowie pN1 versus pN0 (=pN(1)), pN2 versus pN0 (=pN(2)). Die einzelnen Ausprägungen der Variablen werden also jeweils mit ihrer günstigsten Stufe verglichen. Für die pN-Kategorie ist dies pN0 und für die pT-Kategorie ist pT2 die günstigste Ausprägung, da keine pT1-Tumore in dem untersuchten Unterkollektiv der Patienten mehr erscheinen.

Aus den ermittelten Ergebnissen ist ersichtlich, daß - ausgenommen die Kategorie pT1 (siehe oben) mit einem grenzwertig statistisch nachweisbaren Einfluß auf die Gesamtüberlebenszeit - keine der Faktoren im multivariaten Grundmodell eine nachweisbare prognostische Bedeutung besitzen. Im zweiten Schritt wird dem Grundmodell wiederum der Faktor Gefäßdicke hinzugefügt. Es zeigt sich auch bei dieser Kombination an Variablen, daß die Gefäßdicke einen statistisch hoch signifikanten, von den klassischen Prognosefaktoren unabhängigen, Einfluß auf die Gesamtüberlebenszeit besitzt.

Tabelle 4-18: Multivariate Analyse der Gesamtüberlebenszeit für das Unterkollektiv der Patienten mit einem Tumorereignis

Untersuchte Kombinationen	Parameter	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
1.Grundmodell	Angiosis	5.10	1.68 – 15.49	<b>0.004</b>
	Lymphangiosis	1.90	1.10 – 3.31	<b>0.023</b>
1.Parameterkombination	Angiosis	4.94	1.61 – 15.20	<b>0.005</b>
	Lymphangiosis	1.77	1.01 – 3.09	0.046
	Gefäßdichte	2.25	1.33 – 3.83	<b>0.003</b>
2.Grundmodell	pT(1)	0.36	0.13 – 1.00	<b>0.051</b>
	pT(2)	0.78	0.42 – 1.44	0.434
	pN(1)	0.90	0.43 – 1.90	0.788
	pN(2)	1.05	0.45 – 2.42	0.912
	Grading	0.68	0.38 – 1.22	0.201
2.Parameterkombination	pT(1)	0.46	0.16 – 1.28	0.132
	pT(2)	0.79	0.42 – 1.47	0.455
	pN(1)	0.77	0.37 – 1.64	0.503
	pN(2)	0.93	0.40 – 2.17	0.870
	Grading	0.60	0.33 – 1.09	0.090
	Gefäßdichte	2.55	1.47 – 4.42	<b>0.001</b>

Betrachtet man ausschließlich das Unterkollektiv der Patienten mit einem Tumorereignis, so haben bFGF-Expression und adjuvante Therapie keinen nachweisbaren statistisch signifikanten Einfluß auf die Gesamtüberlebenszeit.

#### 4.9. Wechselwirkung unterschiedlicher Parameter

Ergebnisse:

1. **Gefäßdichte:** Es lassen sich keine statistisch signifikante Beziehungen zwischen den tumor- oder patientenspezifischen Faktoren und der Höhe der Gefäßdichte nachweisen.
2. **Expression von bFGF:** Für die **pT-Kategorie** zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Anteils der jeweiligen Tumore, die eine Expression von bFGF in den Tumorzellen aufweisen ( $p=0.024$ ). Im Stadium pT3 ist der Anteil



der Tumore mit bFGF-Expression am größten. Wie aus **Tab. 4-19** zu entnehmen ist, zeigt sich kein Trend der bFGF-Expression mit zunehmendem oder abnehmendem pT-Stadium.

Die **UICC-Stadien** unterscheiden sich signifikant hinsichtlich des Anteils der Tumore mit bFGF-Nachweis in den Tumorzellen ( $p=0.031$ ). Im UICC-Stadium II ist dabei dieser Anteil am größten. Die ermittelten Daten sind in Tab. 4-19 zusammengestellt.

Tabelle 4-19: bFGF-Expression in den pT- und UICC- Stadien ;  
Angaben für prozentualen Anteil (Patientenanzahl).

bFGF - Expression	PT1	pT2	pT3	pT4
mit	-	4% (1)	24% (23)	5% (1)
ohne	100% (5)	96% (25)	76% (72)	95% (19)

bFGF - Expression	UICC I	UICC II	UICC III
mit	5% (1)	25% (19)	11% (5)
ohne	95% (21)	75% (58)	89% (42)

Für die anderen tumorspezifischen untersuchten Faktoren lassen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der bFGF-Expression nachweisen.

Der Anteil der Tumore mit bFGF-Nachweis ist bei den Patienten mit einem Alter  $\leq 64$  mit 25% höher als für die Patienten  $> 64$  Jahre (10%). Dieser Unterschied ist in der univariaten Analyse signifikant ( $p=0.016$ ).

Für die anderen untersuchten tumor- oder patientenspezifischen Faktoren ergeben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Anteils der Patienten, deren Tumore bFGF exprimieren.