

D. Hölzel<sup>1,2</sup> · R. Eckel<sup>1,2</sup> · J. Engel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Med. Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE), Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Großhadern, München

<sup>2</sup> Tumorregister München des Tumorzentrums München der medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität am IBE, Klinikum Großhadern, München

# Metastasierung beim kolorektalen Karzinom

## Häufigkeiten, Prognose und Folgerungen

**Das kolorektale Karzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Bevölkerung. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts [18] sind in 2004 ca. 73.250 Bürger an Darmkrebs erkrankt. Das sind 16,8% aller Krebsneuerkrankungen. Geschlechtsspezifisch ist das kolorektale Karzinom die jeweils zweithäufigste Krebserkrankung nach dem Prostatakarzinom (25,4% Anteil) bzw. nach dem Mammarkarzinom (27,8%) und hat einen Anteil von 16,2% bei den Männern und 17,4% bei den Frauen. Etwa 45% der Erkrankten sterben innerhalb von 10 Jahren an ihrer Erkrankung. Die amtliche Todesursachenstatistik gibt zum Darmkrebs für 2006 ca. 26.900 Sterbefälle an, 49,3% davon sind Frauen. Der Quotient von Mortalität und Inzidenz beträgt 37% und passt damit nur zur 5-Jahres-Überlebensrate.**

Im Folgenden soll auf der Datenbasis der Tumorregisters München (TRM) [21] der Metastasierungsprozess beschrieben werden. Die Häufigkeiten der Metastasierung (MET) in Abhängigkeit vom Primärbefund, das Überleben ab MET einschließlich des Zeittrends sowie die MET-Dauer werden beschrieben und wichtige Folgerungen werden diskutiert.

### Methoden

Krebsregister werden in der Regel mit der Ermittlung von Inzidenz und Mortalität in Verbindung gebracht. Moderne Krebsregister leisten mehr. Mit nur wenigen zusätzlichen Daten und der Erfassung der Versorgungsträger können sie zur Transparenz der Versorgung beitragen und zugleich die Versorgung unterstützen. Eine Vernetzung aller Kliniken und Ärzte ist mit der heutigen Technologie eine realistische Perspektive. Krebsregister werden mit klinischen Daten noch wertvoller, weil sie eine Sammlung von Kohortenstudien sind. Klinik-, Jahrgangs-, Befund-, Behandlungs- oder Alterskohorten sind Beispiele, deren Analysen bei guter Datenqualität relevante Aussagen erlauben.

Das TRM wurde 1978 als Einrichtung des Tumorzentrums München der medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität gegründet. Analysiert werden hier die Daten seit 1988. Ab dieser Zeit kooperierten fast alle Krankenhäuser aus München mit dem TRM, heute aus

ganz Oberbayern und der Region Landshut. Seit Gründung werden auch Verlaufereignisse dokumentiert. Das Follow-up konnte für Patienten aus Bayern bisher systematisch eingearbeitet werden und war in ca. 96% erfolgreich [21]. Ein entscheidender Qualitätssprung wurde durch die Kooperation aller Pathologen ab 1994 erreicht. 1998 ist in Bayern das Krebsregistergesetz in Kraft getreten, das die Einarbeitung aller Todesbescheinigungen ermöglichte. Seit 1998 hat das TRM eine nahezu bevölkerungsbezogene Erhebung erreicht und ist deshalb ab 1998 in die weltweite Sammlung von Krebsregistern, in „Cancer Incidence in Five Continents, Volume IX“ aufgenommen worden [17]. Seit 2007 ist dem TRM ein Einzugsgebiet von 4,4 Mio. Einwohner (5,4% der BRD) zugeordnet. Basisdaten des TRM sind im Internet aufbereitet und legen auch dort die Datenqualität offen [21]

Ziel dieser Arbeit ist es, Krankheitsverläufe und deren Primärbefunde mit ausgewählten Aspekten zu beschreiben. Es werden dafür unterschiedliche Kohorten betrachtet. Der Zusammenhang zwi-

**Tab. 1 Alters- und Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation**

Tumorlokalisation	Geschlecht	Diagnosen		Altersperzentile [Jahre]		
		[n]	[%]	10%	50% (Median)	90%
Kolon	Männlich	5943	51,5	55,7	69,7	82,6
	Weiblich	5594	48,5	55,2	73,6	86,3
Rektum	Männlich	2604	56,7	54,2	66,9	81,0
	Weiblich	1988	43,3	54,7	72,0	85,3

**Tab. 2** Lymphknotenstatus, Anteil von Nx-Befunden und primärer Metastasierung in Abhängigkeit von der Lokalisation und der pT-Kategorie

Lokalisation	Diagnosen		Befallene Lymphknoten [%]					pN+	Anteil Nx/keine Angabe [%] <sup>a</sup>	pT_M1 [%] <sup>b</sup>
	pT	[n]	[%]	0	1–3	4–10	>10			
Kolon	pT1	1027	9,2	91,9	6,6	0,8	0,0	0,7	22,8	1,4
	pT2	1563	14,1	82,1	13,6	2,9	0,1	1,2	1,0	4,6
	pT3	6354	57,2	55,0	24,6	13,4	3,7	3,3	0,5	17,2
	pT4	2170	19,5	28,3	24,3	27,1	12,1	8,2	3,3	46,6
Summe		11114	100,0	57,0	21,3	13,5	4,5	3,7	3,7	19,4
Rektum	pT1	528	12,5	89,8	7,8	1,1	0,0	1,3	32,3	1,2
	pT2	1021	24,1	77,9	16,5	3,6	0,7	1,4	4,5	4,2
	pT3	2192	51,8	44,1	26,3	18,7	7,1	3,9	1,0	21,2
	pT4	490	11,6	24,1	25,5	25,7	13,7	11,0	7,4	45,4
Summe		4231	100,0	55,6	21,5	13,7	5,4	3,8	7,9	16,7

<sup>a</sup> Anteil in Bezug auf alle Patienten (n+Nx), deshalb ergibt die Verteilung der Prozente 100. <sup>b</sup> Anteil in Bezug auf alle Patienten, insgesamt sind 20,5% primäre M1-Befunde.

**Tab. 3** Cox-Modell zum Überleben ab Metastasierung

Cox-Modell	Referenz	Hazard-Ratio		95% Hazard-Ratio-Confidence	
		Univariat	Multivariat	Limits	
Alter 50–59 Jahre	Alter <50 Jahre	1,04	1,13	1,03	1,25
Alter 60–69 Jahre		1,13	1,24	1,12	1,35
Alter 70–79 Jahre		1,57	1,72	1,50	1,82
Alter ≥80 Jahre		2,49	2,90	2,35	2,94
Jahr 1985–89	Jahr 1980–84	0,78	0,77	0,67	0,91
Jahr 1990–94		0,76	0,71	0,63	0,85
Jahr 1995–99		0,74	0,66	0,62	0,83
Jahr 2000–03		0,67	0,56	0,54	0,72
Jahr ab 2004		0,61	0,48	0,45	0,62
Zeit bis Metastasierung: <12 Monate	Primär M1	0,89	1,01	0,93	1,10
Zeit bis Metastasierung: <24 Monate		0,72	0,90	0,83	0,98
Zeit bis Metastasierung: ≥24 Monate		0,75	1,11	1,00	1,18
Lymphknotenbefall 1–3	Lymphknotenbefall 0	1,24	1,25	1,21	1,43
Lymphknotenbefall 4–10		1,74	1,73	1,67	1,97
Lymphknotenbefall >10		2,38	2,35	2,18	2,72
pN+ (k.A. zum Lymphknotenbefall)		1,71	1,52	1,48	1,71
Grading 3–4	Grading 1 o 2	1,44	1,27	1,22	1,36
pT2	pT1	0,89	0,77	0,62	1,01
pT3		1,11	0,88	0,72	1,15
pT4		1,66	1,20	0,98	1,58

schen pT, pN und M-Kategorien wird mit allen verfügbaren bevölkerungsbezogenen Daten ab 1998 aufgezeigt. Deshalb sind neoadjuvant behandelte oder inoperable Patienten ausgeschlossen, ebenso Lymphome und Sarkome. Für stadienspezifische Überlebenskurven werden alle Patienten seit 1988 genutzt, um Langzeitergebnisse über 15 Jahre aufzubereiten. Adjuvante und palliative Therapien sind kein Ein- oder Ausschlusskriterien, auch wenn der große Nutzen ersterer seit 1988 nachweisbar ist. Auf Abhängigkeiten von der Tumorlokalisation wird nur in Tabellen zur Befundbeschreibung hingewie-

sen. Dies gilt auch für die Prognose in Abhängigkeit von der Anzahl der positiven Lymphknoten. Aufbereitet wird das relative Überleben ab Diagnose, das nach Herausrechnen der „Normalsterblichkeit“ eine Schätzung für das tumorspezifische Überleben ist. Für das Überleben ab MET wird das Gesamtüberleben präsentiert, da wegen der ungünstigen Prognose der Einfluss der tumorunabhängigen Sterblichkeit gering ist.

Aus den Überlebenskurven und den dokumentierten Progressionsereignissen folgt, dass das TRM ca. 90% aller MET bereits erfasst hat. Die damit verbundene

Selektion könnte durch Fehlen ungünstiger Progressionsverläufe die Überlebenszeit ab MET überschätzen. Untergruppenvergleiche ab MET dürften dadurch aber kaum verzerrt werden, weil differenzielle Selektionseffekte nicht plausibel sind.

## Ergebnisse

Alters- und Geschlechtsverteilungen der 16.129 Patienten mit kolorektalem Karzinom sind in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation in **Tab. 1** zusammengestellt. **Tab. 2** zeigt den Zusammenhang zwischen pT-Kategorie und dem

pN-Status sowie der primären MET. Der Anteil der Nx-Befunde bei bekanntem pT ist extra ausgewiesen, er ist in Relation zum wahren pN-Status bei pT1 anders als bei pT4 zu interpretieren.

In **Abb. 1** sind für Kombinationen der TNM (Tumor-Nodes-Metastasen)-Kategorien die Überlebenskurven gezeigt. Die Stärke des Prognosefaktors pN+ wird deutlich. **Abb. 2** präsentiert dazu die Abhängigkeit des Überlebens von der Anzahl der positiven Lymphknoten. In der prognostisch ungünstigsten Gruppe sind alle Befunde mit mehr als 10 positiven LK (Lymphknoten) zusammengefasst. Die beiden bis 15 Jahre gestrichelten Überlebenskurven beschreiben das Überleben bei Nx (violett) bzw. pN+ Befunden (braun). Sie liegen notwendigerweise im Mittelfeld. Das relative Überleben bei pNo, pN+ und Nx ist in **Abb. 3** zusammengefasst, die Lage der Nx-Kurve ist durch eine Gerade hervorgehoben. Diese Nx-Überlebenskurve zeigt einen zu den anderen konformen Kurvenverlauf und keine Abweichung wie die beiden fiktiven Kurven, die in der Diskussion thematisiert werden.

Mit **Abb. 4, 5, 6 und 7** werden Zusammenhänge zwischen dem Überleben ab MET und den Prognosefaktoren des Primärtumors Alter und pT, MET-freie Zeit (0 für primäre M1-Befunde) sowie 6 Zeitperioden beschrieben. Bei der Vielzahl der potenziellen Abhängigkeiten lassen sich Zusammenhänge nur multivariat beurteilen. Deshalb sind in **Tab. 3** die im Cox-Modell signifikanten Faktoren mit ihrer univariaten und multivariaten Gewichtung zusammengestellt. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Klassen der **Abb. 4, 5, 6 und 7** spiegeln sich univariat in den Hazard-Ratios (HR) wider.

Auf die uni- und multivariaten HR für die Zeit bis zur MET und für die Zeitperioden ist besonders hinzuweisen. Das TRM erfasst bisher keine systemischen Therapien im Detail. Wenn es im Verlauf der Zeit effiziente Innovationen mit Verlängerungen der Überlebenszeiten gibt, ist dies mit einer Senkung der HR verbunden. Das Cox-Modell in **Tab. 3** beschreibt also einen Trend, eine zunehmende Verbesserung im Überleben ab MET über die Zeit. Die Differenz der HR von 0,5 zwi-

Chirurg 2008 DOI 10.1007/s00104-008-1603-x  
© Springer Medizin Verlag 2008

D. Hölzel · R. Eckel · J. Engel

### Metastasierung beim kolorektalen Karzinom. Häufigkeiten, Prognose und Folgerungen

#### Zusammenfassung

**Fragestellung.** Die Metastasierung (MET) bestimmt beim kolorektalen Karzinom in etwa 50% einen schicksalhaften Krankheitsverlauf. Was beeinflusst die Überlebenszeit ab MET und was folgt aus dem Zeitablauf der MET?

**Methoden.** Empirische Grundlage ist die Datenbasis des Tumorregisters München. Der Bevölkerungsbezug, ein gutes Follow-up, eine hohe Qualität der klinischen Daten und Vergleiche zu anderen Krebsregistern belegen die Aussagekraft der Daten.

**Ergebnisse.** Die Anzahl positiver Lymphknoten (LK) ist der beste Prognosefaktor. Eine in der Regel vor Diagnose des Primärtumors gestartete MET ist aber ein autonomer Prozess. Die Prognosefaktoren des Primärtumors haben auf das Überleben ab MET fast keinen Einfluss mehr. Deshalb sind Krankheitsverläufe ab MET weitgehend vergleichbar mit einer medianen Überlebenszeit von 17 Monaten. Aus der Verteilung der Überlebenszeit ab

Diagnose des Primärtumors lässt sich für den MET-Prozess ab Start der MET bis zum Nachweis einer Dauer von 6 Jahren schätzen. Das bedeutet, dass die MET für die bei Diagnose primären M1-Befunde etwa 6 Jahre früher initiiert wurde. Auch bei einem M0-Befund mit MET im Verlauf ist die MET vor der Behandlung des Primärtumors gestartet worden. Daraus folgt, dass positive LK nur ein Indikator, aber keine Ursache für die MET sind. **Schlussfolgerung.** Die zeitlichen Zusammenhänge zur MET legen die Hypothese nahe, dass alle MET vor Diagnose des Primärtumors gestartet wurden. Diese Hypothese hat ein hohes Erklärungspotenzial, auch für den nicht nachgewiesenen Nutzen der radikalen LK-Dissektion für das Überleben.

#### Schlüsselwörter

Kolorektales Karzinom · Metastasierung · Lymphknotenstatus · Prognose · Überlebenszeit

### Colorectal cancer metastasis. Frequency, prognosis, and consequences

#### Abstract

**Background.** In about 50% of colorectal cancer cases, metastases are responsible for tumour-specific death. This study examines influences on survival after diagnosis of metastases and conclusions that can be drawn from the time pattern of a progressive disease course.

**Methods.** The background was provided by Munich Cancer Registry database (Germany). Population-based, good follow-up, high quality of clinical data, and results comparable to those of other cancer registries stand for validity of these data.

**Results.** Number of positive lymph nodes is the best prognostic factor. However, since metastasis may be initiated before diagnosis of the primary tumour, growth of the primary tumour and the metastases may be two autonomous processes. Thus survival following metastasis is almost unrelated to prognostic factors from the primary tumour, and median survival time after diagnosis of metastases is therefore almost comparable with

17 months. From the distribution of survival time after diagnosis of the primary tumour, the time from initiation of metastases to their diagnosis can be estimated at about 6 years. This means that metastases diagnosed synchronously with the primary tumour (M1) were initiated 6 years before detection of the primary tumour and also that metastases diagnosed during follow-up had already started before therapy of the primary tumour. In consequence, positive lymph nodes are an indicator but not a cause of metastases. **Conclusions.** Specific time relations support the hypothesis that all metastases were initiated before diagnosis of the primary tumour. This hypothetical model has a high explanatory potential, also for evidence of the missing survival benefit from radical lymph node dissection.

#### Keywords

Colorectal cancer · Metastasis · Lymph node status · Prognosis · Survival time

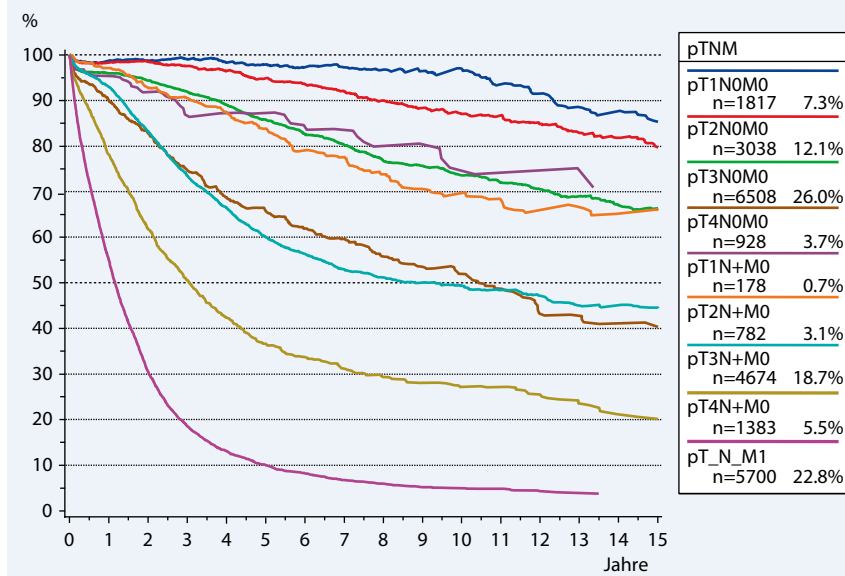


Abb. 1 ▲ Relatives Überleben in Abhängigkeit von Kombinationen der pTNM-Kategorien (n=25.008)

schen der Referenzgruppe und der jüngsten Kohorte entspricht einer medianen Lebensverlängerung von ca. 55 Wochen. Der Vergleich der multivariaten HR zur Abb. 7 zeigt, wie Strukturunterschiede der Jahrgangskohorten Effekte in der univariaten Sicht verbergen und gegebenenfalls auch vortäuschen können. Dieser positive Trend ist beim Rektumkarzinom besonders ausgeprägt [22].

In den Abb. 8 werden die Verteilungen für das Überleben ab Diagnose zu metastasierten und verstorbenen Patienten in Abhängigkeit von der pT-Kategorie dargestellt, mit und ohne primäre M<sub>1</sub>-Befunde. In Abb. 9 sind die MET-freien Zeiten für alle MET-Verläufe dargestellt und zeigen, dass z. B. bei pT<sub>2</sub>-Befunden bisher etwa 30% aller Krankheitsverläufe mit MET mit primären M<sub>1</sub>-Befunden begannen.

Relevante Fakten dieser Ergebnisse sind in Abb. 10 schematisch für Krankheitsverläufe mit primärem Mo-Befund zusammengefasst. Die MET ist ab Initiierung ein weitgehend autonomer Prozess und im Vergleich zur Prognose ab Diagnose nur wenig abhängig von den klassischen Prognosefaktoren wie pT oder pN. Nach Abb. 7 beträgt das mediane Überleben ab MET ca. 17 Monate. Aus dem für alle pT vergleichbaren Überleben ab MET folgt, dass auch die Zeit vorher, von der Initiierung (MET-Start in Abb. 10) bis zum Nachweis der MET, nicht stark variieren kann. Das scheint im Widerspruch

zu Abb. 8 und 9 zu stehen, die eine pT-Abhängigkeit der MET-freien Zeit zeigen. Der Bezugszeitpunkt in Abb. 8, 9 ist aber der Diagnosezeitpunkt des Primärtumors. Dieser Zeitpunkt variiert in Bezug auf den unbekannteten MET-Start oder den Tod durch MET, weil das Wachstum eines Tumors von pT<sub>1</sub> über pT<sub>2</sub> bis pT<sub>4</sub> Zeit braucht. Dies ist in Abb. 10 skizziert. Auch wenn die MET-Prozesse über alle pT-Kategorien gleich lang dauern, so unterscheiden sie sich in Bezug auf die Häufigkeit, was aus den z. B. 10-Jahres-Überlebensraten der Abb. 1 abzulesen und in Abb. 10 eingetragen ist. In Abb. 11 sind die Verläufe auf den Diagnosezeitpunkt des Primärtumors synchronisiert und skizzieren damit besser die klinische Erfahrung.

## Diskussion

Die für diese Auswertungen genutzten Daten sind bevölkerungsbezogen, das relative 5-Jahres-Überleben ist mit den Daten der USA [19] und Krebsregistern in Deutschland vergleichbar [20, 23, 24]. Dies gilt auch für das Überleben ab MET, das mit dem UICC-Stadium IV aus diesen Registern und auch mit Studien verglichen werden kann [1, 7, 8]. Für Studienvergleiche sind Kohorten nach den jeweiligen Einschlusskriterien wie Alter und MET-freie Zeit mit Registerdaten nachzubilden, weil unter anderen das Alter ein bisher nicht ausreichend erklärter gewich-

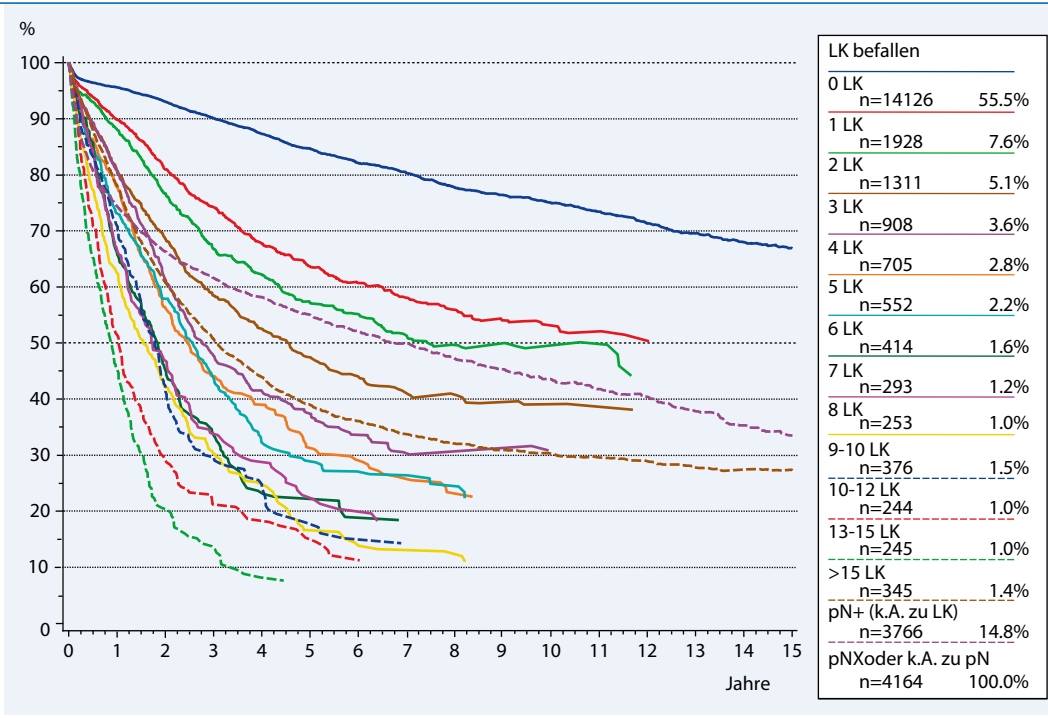
tiger Risikofaktor ist. Die Überlebenskurven nach den TNM-Kategorien und der Anzahl positiver LK sind aufgrund des zuverlässigen Follow-ups belastbar und damit auch eine geeignete Basis für multivariate Analysen.

## Metastasierung als autonomer Prozess

Das mediane Überleben ab MET liegt heute bei etwa 17 Monate und ist weitgehend unabhängig von den Eigenschaften des Primärtumors (Abb. 5, 6). Zwei Erfahrungen scheinen diesen Ergebnissen zu widersprechen. Erstens ist es der Versorgungsalltag wie ihn Abb. 11 beschreibt. Primäre M<sub>1</sub>-Befunde und kurze MET-freie Zeiten sind mit ungünstigen Prognosefaktoren korreliert und werden auf einen aggressiveren Tumor zurückgeführt. Das ist aufgrund der Daten nicht zu belegen. Mit pT steigt zwar die MET-Wahrscheinlichkeit und damit der M<sub>1</sub>-Anteil und bei primär Mo wird mit pT die MET-freie Zeit kürzer. Aber ab MET ist der Prozess weitgehend autonom. Zweitens ist es u. a. die wissenschaftliche Literatur, die einen enormen Fortschritt bei der medianen Lebensverlängerung von fast 400% z. B. in der Übersichtsarbeit von Meyerhardt und Mayer sieht [11]. In dieser Arbeit ist aber auf die Zeitangaben für die Innovationen verzichtet worden. Das TRM überblickt seit der Gründung fast 30 Jahre und belegt für Abb. 7 multivariat eine erfreuliche Entwicklung (Tab. 3), aber für die letzten 4–6 Jahre nicht einmal eine 40% Verbesserung [22].

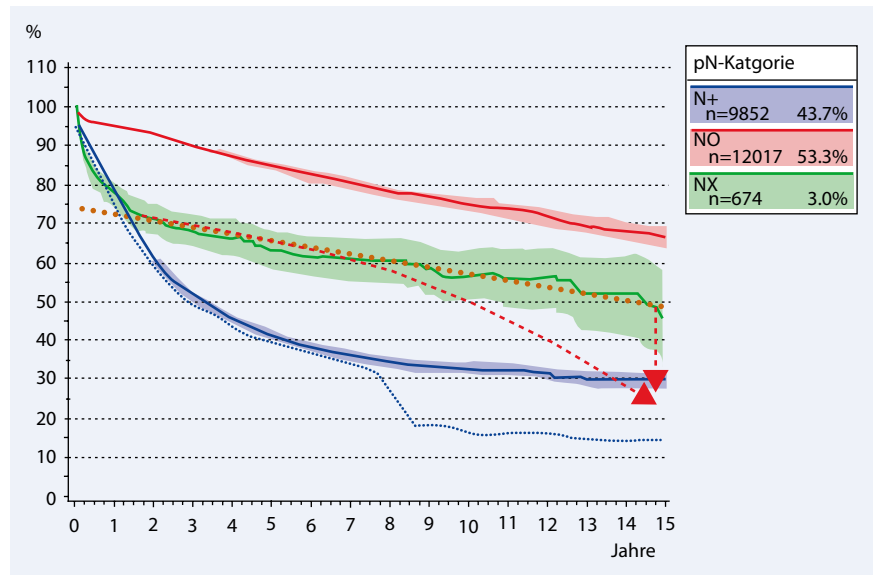
Die multivariate Analyse belegt also, dass die Metastasierung ein weitgehend autonomer oder vorsichtiger separater Prozess ist, der im Unterschied zur Primärdiagnose (Abb. 1) nicht mehr stark von den bekannten Prognosefaktoren des Primärtumors abhängt. Die Abb. 2 zeigt, dass z. B. die Hazard-Ratio der Gruppen mit 7–10 positiven LK zu pNo als Referenz bei etwa 10 liegt. Aus der Unabhängigkeit folgt, dass die medianen Überlebenszeiten ab dem Zeitpunkt der MET weitgehend vergleichbar sein müssen, wie in Abb. 10 skizziert. Wenn das Wachstum ab dem Nachweis der MET gleich ist, gibt es keinen Grund, dass das Wachstum der MET bis zum diagnosti-

**Abb. 2** ▶ Relatives Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl positiver Lymphknoten und bei fehlender Anzahl für pN+ (braun gestrichelte Kurve) und Nx-Befunde (violett gestrichelte Kurve); n=29.630



schen Nachweis der MET stark variiert und von Prognosefaktoren des Primärtumors abhängt. Ab Initiierung der MET laufen zwei Wachstumsprozesse parallel, der des Primärtumors und der der MET. Wenn der Primärtumor früh entdeckt wird, befinden sich die bei einem pT<sub>1</sub>-Befund wenigen bereits initiierten MET noch unter der Nachweisgrenze. Einige können auch erst Tage vor der Diagnose des Primärtumors initiiert worden sein. Entsprechend spät nach der Diagnose treten dann die MET auf. Bei später Entdeckung können bereits MET als primäre M<sub>1</sub>-Befunde nachgewiesen werden, deren Initiierung Jahre vorher erfolgte. MET-fähige Primärherde verhalten sich vergleichbar. Bei einem pT<sub>1</sub>-Befund sind 20% der Patienten bereits metastasiert. Wächst der Primärherd weiter, werden bis pT<sub>2</sub> zusätzlich 32% metastasieren und bis pT<sub>4</sub> weitere 31%, zusammen 83% (■ **Abb. 10**). Die meisten der bis pT<sub>2</sub> initiierten MET treten bei pT<sub>4</sub> bereits als primärer M<sub>1</sub>-Befund auf. Diese Zusammenhänge skizzieren ■ **Abb. 10 und 11**.

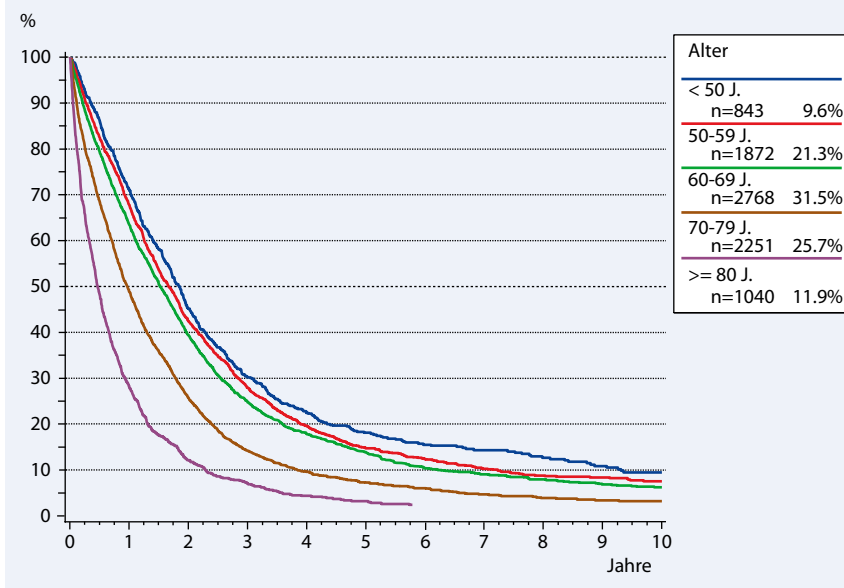
Die Überlebensdaten ermöglichen auch eine Abschätzung der Wachstumszeit der MET. Aus der Verteilungsfunktion für die Überlebenszeiten in der Gruppe pT<sub>1/2</sub> in ■ **Abb. 8a** ist abzulesen, dass etwa 10% der Patienten mit MET 10 Monate nach der Diagnose der Primärtumors ver-



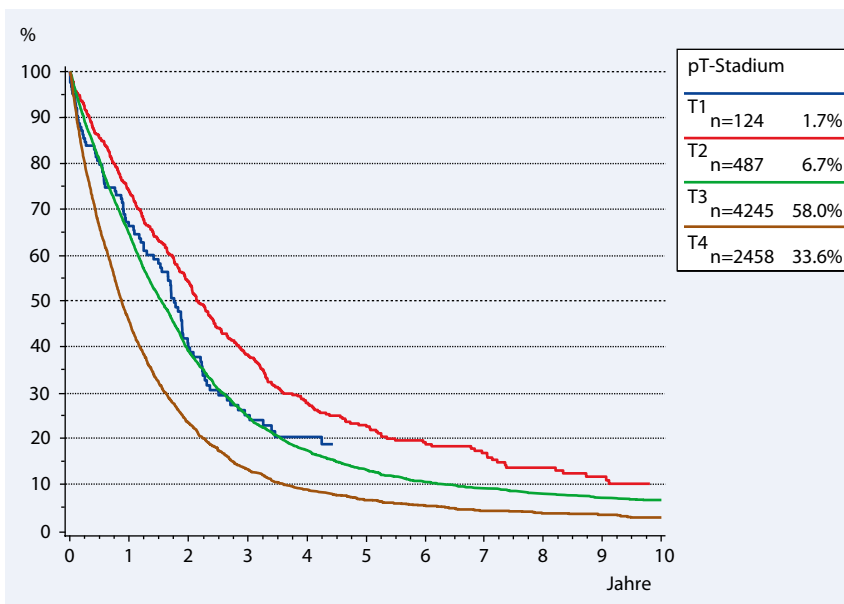
**Abb. 3** ▲ Relatives Überleben für die Untergruppen pN0, pN+ und Nx. Die braun punktierte Linie soll das konforme Überleben der Nx-Gruppe hervorheben (n=22.543). (Erläuterungen zu den skizzierten punktierten fiktiven Kurven in der Diskussion)

storben sind, 50% nach 42 Monaten und 90% nach 90 Monaten oder knapp 8 Jahren. Dieser letzte Wert ist etwa das 2fache des Medians. Wenn die Zeitdauer vom Start der MET bis zum Nachweis nahezu konstant ist und das MET-Risiko des Primärtumors kontinuierlich zunimmt, folgt daraus, das späte MET ab dem 90er Perzentil kurz vor dem Nachweis des Primärtumors initiiert worden sind. Diese Schät-

zung der subklinischen Wachstumsdauer über die maximale Rezidivdauer wurde insbesondere bei hämatologischen Erkrankungen genutzt [14]. Subtrahiert man von den 90 Monaten die mittlere Zeitdauer des Überlebens ab MET von 17 Monaten (■ **Abb. 7**), so erhält man für die subklinische Wachstumszeit, also die Zeit vom Start bis zum Nachweis der MET etwa 6 Jahre. Das heißt, die MET primärer



**Abb. 4** ▲ Gesamtüberleben ab Metastasierung in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung des Primärtumors (n=8774)



**Abb. 5** ▲ Gesamtüberleben ab Metastasierung in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (n=7314)

M<sub>1</sub>-Befunde dürften ca. 6 Jahre früher initiiert worden sein. Diese Zeitdauer von ca. 8 Jahren vom Start der MET bis zum Tod des Patienten ist aus jeder Überlebenskurve für alle Patienten mit kolorektalen Karzinom abzulesen [21]. Die Überlebenszeit ab Diagnose für die ersten 8 Jahre liegt bei ca. 55%, für die zweiten 8 Jahre bereits bei ca. 84%. Die Frage der individuellen Variabilität wird mit der Parallelität der Verteilungsfunktionen (Abb. 8a, b) beantwortet. Der geringe Unterschied erklärt sich damit, dass wegen der fehlen-

den Frühsymptomatik primäre M<sub>1</sub>-Befunde eine große Spannweite der bereits abgelaufenen Entwicklungszeit bis hin zu 10<sup>11</sup> bis 10<sup>12</sup> MET-Zellen und damit bis zur präfinalen Phase abdecken.

Zur Schätzung dieser 6 Jahre ist anzumerken, dass von einem vergleichbaren Wachstum der MET auszugehen ist, aber damit nichts über den Wachstumsprozess ausgesagt wird. Ein exponentielles Wachstum vom Start an – ob von einer Zelle oder einem Zellverband aus – ist unwahrscheinlich. Bei ei-

ner MET von 4,2 Mrd. Zellen (ca. 4 g) wären das 32 Tumervolumenverdoppelungen mit einer Verdoppelungszeit von 68 Tagen bei 6 Jahren. Von Finlay et al. wurde zu 10 Patienten mit im CT nachgewiesenen und kontrollierten 18 MET-Herden in der Leber eine mittlere Verdoppelungszeit von 86 Tagen geschätzt [5]. Beobachtet wurde, dass sich das Wachstum mit der Größe der MET verlangsamt, was in Abb. 8 mit der Abflachung der Verteilungen für die letzten 10% zu erkennen ist. Dieses MET-Wachstum ist von dem des Primärherdes und der LK zu unterscheiden. Die Zeitspanne von 6 Jahren ist für den Primärherd nur eine theoretische untere Grenze. Denn der Primärherd braucht eine wesentlich längere Entwicklungszeit, es sei denn, er wird schon bei 10 oder 100 Zellen MET-fähig. Die Lebensfähigkeit und die Schlafdauer („dormancy“) von gestreuten Tumorzellen sind im Lichte dieser Zeitdauern und dem Wachstum des Primärherdes zu überdenken.

### Keine Hinweise auf MET-Risiko durch positive Lymphknoten

Die implizite Annahme in Abb. 9 war, dass die meisten MET vor Diagnose des Primärtumors durch migrierte Tumorzellen initiiert werden. Der hohe Anteil der M<sub>1</sub>-Befunde und der positiven Lymphknoten beim Primärbefund stehen dafür, dass die Tumorzellmigration meistens vor Diagnosestellung erfolgt. Deshalb ist zu fragen, ob es überhaupt Hinweise für eine zur Diagnose synchrone oder spätere Tumorzell dissemination gibt? Die synchrone Ursache wäre die Aussaat von Tumorzellen bei der Operation, ein auf einen Zeitpunkt bezogenes MET-Risiko. Eine noch spätere MET-Initiierung könnte nach einer Ro-Resektion des Primärtumors nur durch belassene positive LK erfolgen. Eine solche Risikoerhöhung müsste eigentlich zeitlich unbegrenzt bestehen, wenn der Tumor in einem LK nach dem anderen wächst, entweder von einer bereits vorhandenen Mikrometastase oder durch neue Tumorzellmigration von bereits befallenen LK.

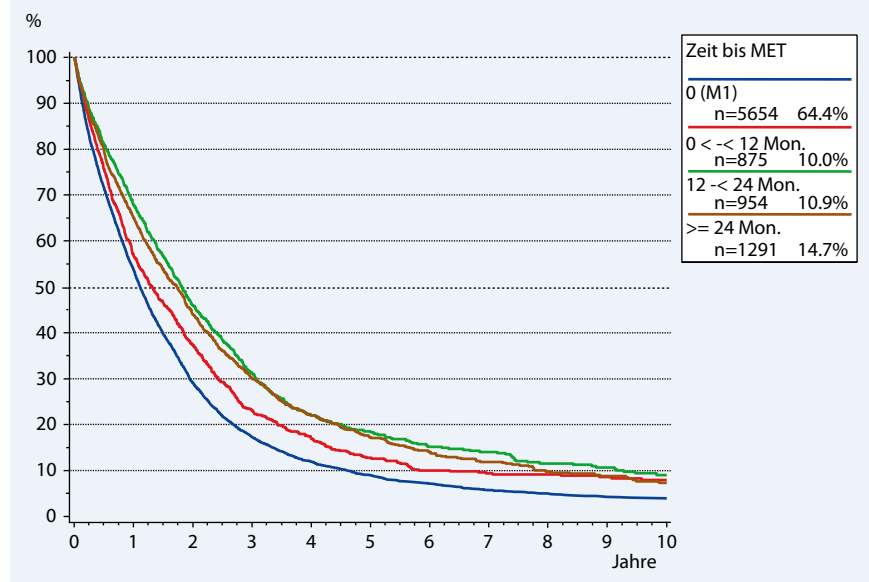
Wenn es diese beiden Ursachen gäbe, so stellt sich die Frage, wie bei einer weitgehend konstanten Zeitdauer des MET-Prozesses dann die Überlebenskur-

ven aussehen müssten. Die Überlebenskurven der **Abb. 1** müssten aufgrund obiger Schätzungen bei einem zeitpunktbezogenen Risiko etwa bei 8 Jahren eine durch die Operation bedingte Exzessmortalität erkennen lassen, wie es die fiktive punktierte blaue Kurve in **Abb. 3** zeigt. Bisher konnte keine Studie die Operation als MET-Ursache nachweisen.

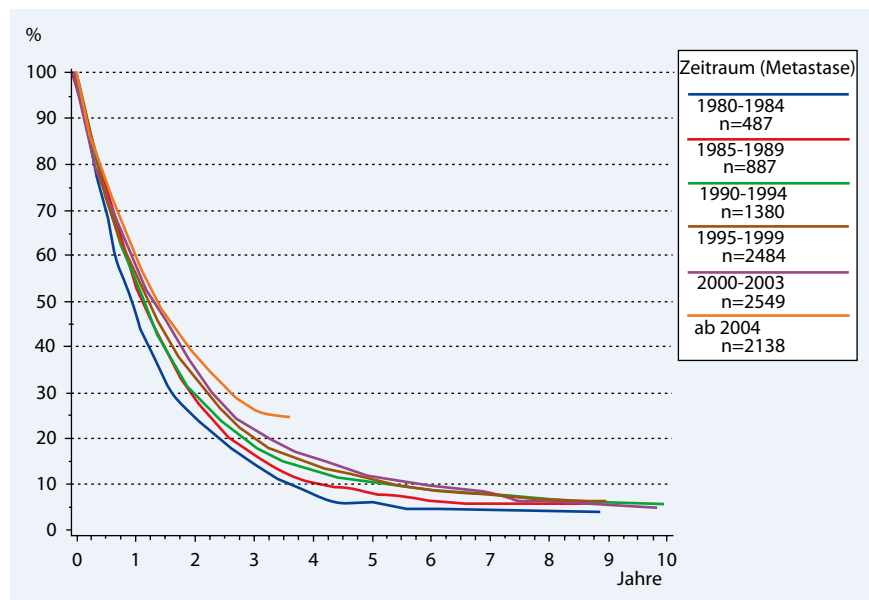
Wenn belassene positive LK weiter wachsen und irgendwann nach der Primärbehandlung weiter streuen würden, müsste das MET-Risiko dieser Patienten im Vergleich zu LK-behandelten erhöht sein. Dann dürfte es nicht für Nx-Befunde die zu pNo und pN+ konforme Überlebenskurven der **Abb. 2 und 3** geben. Denn die beobachtete Überlebenskurve zu Nx-Befunden entsteht aus den gewichteten pNo- und pN+-Kurven. Wenn belassene positive LK in der Nx-Gruppe weiter streuen würden, müsste die Nx-Kurve die darunter liegenden schneiden, wie in **Abb. 3** mit der fiktiven punktierten roten Kurve skizziert. Auch das ist nicht der Fall. Allein die Konformität der Überlebenskurven der **Abb. 2, 3** besagt, dass MET durch positive LK sehr unwahrscheinlich sind. Der LK-Befall ist bisher zwar der beste Prognosefaktor. Aber der LK-Befall ist nur ein Epiphänomen, ein frappierend guter „Pegelstandsmesser“, der aber nicht die Ursache für das „Hochwasser“ ist. Ein MET-Risiko durch positive LK existiert nicht, was durch immer mehr Studien und durch viele molekularbiologische Experimente abgesichert wird [2].

Zudem ist bekannt, dass die Häufigkeit lokoregionärer Rezidive zwar von der Qualität der operativen und der systemischen Therapie abhängt, aber trotz variierender Rezidivhäufigkeit kein Effekt auf das Überleben nachweisbar ist [12]. Das heißt, beim Darmkrebs dürften alle MET vor der Primärbehandlung initiiert worden sein. Vorher heißt dabei Tage oder auch Jahre vorher.

Implizit bedeutet dies, dass jeder positive LK von einer anderen migrierten Tumorzelle oder einem Zellverband initiiert wurde. Viele Studien legen dies auch für multifokale Herde in einem MET-Organ nahe. Das unterschiedliche Wachstum, heute das unterschiedliche Ansprechen auf eine Therapie und die lange Wach-



**Abb. 6 ▲** Gesamtüberleben ab Metastasierung in Abhängigkeit vom metastasenfrem Intervall (n=8774)



**Abb. 7 ▲** Gesamtüberleben ab Metastasierung in Abhängigkeit von 6 Zeitperioden seit 1980 (n=9905). Die Zuordnung zum Zeitintervall erfolgt nach dem Zeitpunkt der Diagnose der Metastase. Multivariat ergibt sich eine univariat nicht erkennbare weitere Verbesserung für die Kurve ab 2004 im Vergleich zu 2000–2003 (**Tab. 3**)

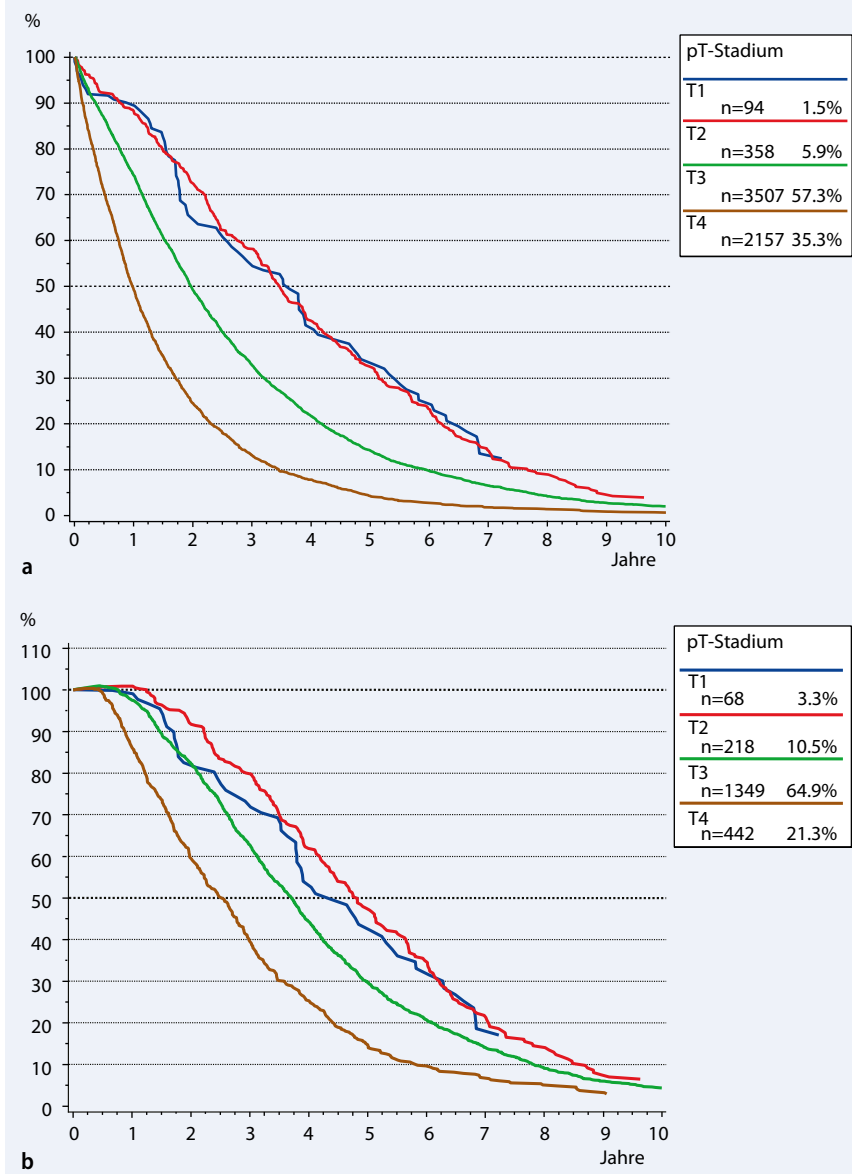
tumsdauer von 6 Jahren sprechen gegen die MET durch MET in einem Organ. Griffig bedeutet dies für MET in LK und Organen: Metastasen metastasieren nicht.

### Erklärungspotenzial der MET-Initiierung vor der Primärdiagnose

Drei Charakteristika der Krebserkrankung wurden aus Daten abgeleitet: Metas-

tasen wachsen etwa 6 Jahre bis sie nachweisbar werden. Der Start beginnt vor der Diagnose des Primärherdes und jeder positive LK und jeder Herd in einem MET-Organ dürfte aus einer anderen Tumorzelle entstanden sein. Diese MET metastasieren nicht mehr. Diese Fakten erklären viele bekannte und viele bisher fehlende Beobachtungen.

Bis heute gibt es keine Kuration nach MET durch systemische Therapien. Folg-



**Abb. 8** ▲ Verteilung der Überlebenszeiten ab Diagnose des Primärtumors für alle metastasierten und verstorbenen Patienten **a** mit und **b** ohne primäre M1-Befunde in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (n=6116 bzw. n=2077)

lich ist auch mit der adjuvanten Therapie nur ein Teil der Patienten mit bereits initiiertem MET zu heilen. Das Therapiefenster reicht nur wenige Monate zurück, während dessen die MET gerade initiiert wurde und vielleicht als „angreifbare Mikro-MET“ existiert, die eine Heilung noch möglich macht. Früher, vor diesem Fenster initiierte MET sind nicht mehr reversibel, die ersten haben bereits die Nachweisgrenze von MET überschritten oder stehen kurz davor (■ **Abb. 9**). Wegen dieses Zeitfensters öffnen sich die Überlebenskurven in Studien zur adjuvanten Therapie scherenförmig erst 2–3 Jahre bei der progressionsfreien Zeit und 3 und mehr

Jahre bei der Überlebenszeit. Denn die kurz vor der Diagnose des Primärtumors initiierten MET werden im adjuvanten Therapiearm gestoppt, im Kontrollarm ohne adjuvante Therapie treten die nicht gestoppten MET wegen der späten Initiierung eben erst Jahre später auf (■ **Abb. 8**, **11**: pT<sub>1</sub>).

Wenn MET bisher nicht kurativ zu behandeln sind, dann hat eine laborchemisch und bildgebend intensive Nachsorge keinen Effekt aufs Überleben. Lediglich eine Vorverlegung der Progression, d. h. eine Verkürzung des progressionsfreien Intervalls und eine entsprechende Verlängerung des Überlebens unter Progression

kann durch eine intensive Nachsorge erreicht werden. Zwar gibt es beim kolorektalen Karzinom Effekte in der Nachsorge, aber keine Aussage zur Ursache, welche Nachsorgestrategie effizient ist und wie sie wirkt [9]. Auch klinische Fragestellungen wie die prognostische Relevanz der durch die Operation des Primärtumors oder von Leber-MET verstärkte Tumorzell dissemination können wie dargelegt aufgrund der Wachstumsdauer oder der fehlenden Hinweise in Survival-Kurven a priori beantwortet werden [13, 16]

Wenn von positiven Lymphknoten kein MET-Risiko ausgeht, dann ist mit einer radikalen Lymphknotendisektion auch keine Verbesserung des Überlebens zu erreichen. Nicht die Anzahl der positiven LK, sondern nur der N-Status – positiv oder negativ – ist als Indikation für die adjuvante Therapie zuverlässig zu ermitteln. Belassene Lymphknoten verursachen aber keine MET. Eine aktuelle Arbeit zur Anzahl entfernter LK in 900 Krankenhäusern der USA kann keinen Unterschied nachweisen, wenn im Median 6 anstelle 13 LK untersucht wurden [15]. Die fehlende MET-Fähigkeit positiver LK erklärt auch, weshalb bisher eine plausible Begründung für die Anzahl der zu untersuchenden LK fehlt. ■ **Abb. 2** zeigt, dass mit jedem positiven LK die Prognose schlechter wird und eine Grenze von 12 zu untersuchenden nicht logisch ist. Beim Mammakarzinom liegen bereits mehrere randomisierte Studien zum fehlenden Einfluss der Axilladisektion aufs Überleben vor [3, 4].

Letztlich ist zu erwarten, dass aufgrund des dargelegten Krankheitsverlaufs mit der frühen Initiierung der MET die eifrig betriebene Zentrumsbildung keinen großen Effekt auf das Überleben haben wird. Mit einer leitliniengerechten, pathologisch abgesicherten radikalen Resektion des Primärtumors – insbesondere beim Rektumkarzinom –, einer sicheren Ermittlung des N-Status und mit der Nutzung der Chancen der adjuvanten Therapien werden von den Kliniken auch vergleichbare Überlebenszeiten erreicht werden.

Diese Aussagen werden zusätzlich dadurch untermauert, dass vergleichbare Aussagen für viele andere Karzinome bereits vorliegen [6]. Der komplexe MET-

Prozess ist genetisch gesteuert und läuft deshalb für alle Karzinome vergleichbar ab. Das erklärt, dass eine LK-Dissektion nicht bei einem Tumor oder nur einer Untergruppe etwas bringt und bei einem anderen erfolglos ist, weil positive LK nicht streuen. Die MET ist einheitlich und hängt nicht mit unserer pragmatisch begründeten Klassifikation der Tumorformen zusammen.

Wenn die hier logisch und empirisch begründete Hypothese zutrifft, werden bekannte Forderungen verständlicher, aber auch neue Fragen aufgeworfen. Die lokale Operation und die adjuvanten Therapien sind optimal umzusetzen, diese Chancen sind zu nutzen. Was ist die Ursache für die starke Abhängigkeit des Überlebens vom Alter? Welche Patienten sind trotz positiver LK geheilt? Lässt sich auch entsprechend der „Seed-and-soil-Hypothese“ die MET-Lokalisation vorhersagen? Sind die Behandlungsstrategien bei MET zu überdenken? Vielleicht können neue Gen- und Proteinexpressionsprofile bald sichere Prognosen und weiterführende Antworten geben [10].

### Fazit

Was folgt aus der Analyse der Daten und den vielfach empirisch belegten Aussagen. Erstens wird erkenntnistheoretischer Purismus kontrollierte Studien fordern. Akribisch beobachtete Krebsregisterkohorten lehnt der Zeitgeist trotz der überwältigenden Sachlage ab. Allerdings sollten die Argumente zumindest die ethischen Voraussetzungen verändern, die noch im LK-Paradigma des 19. Jh. verankert sind, und damit randomisierte Studien durchführbar machen. Zweitens ist die Forschung der pathogenetischen Prozesse der MET zu fördern. Diese Forschung würde Grundlagen sowohl für die Entwicklung neuer Therapiestrategien als auch für die effiziente Nutzung heutiger Therapien liefern. Für kurzfristig denkendes Risikokapital ist das allerdings uninteressant und problematisiert die Forschungsförderung. Drittens ist festzustellen: Das deutsche Gesundheitssystem gehört zu den besten (und teuersten) der Welt, die Ausbildung ist gut, fast alle Bürger sind krankenversichert, Rationierungen gibt es

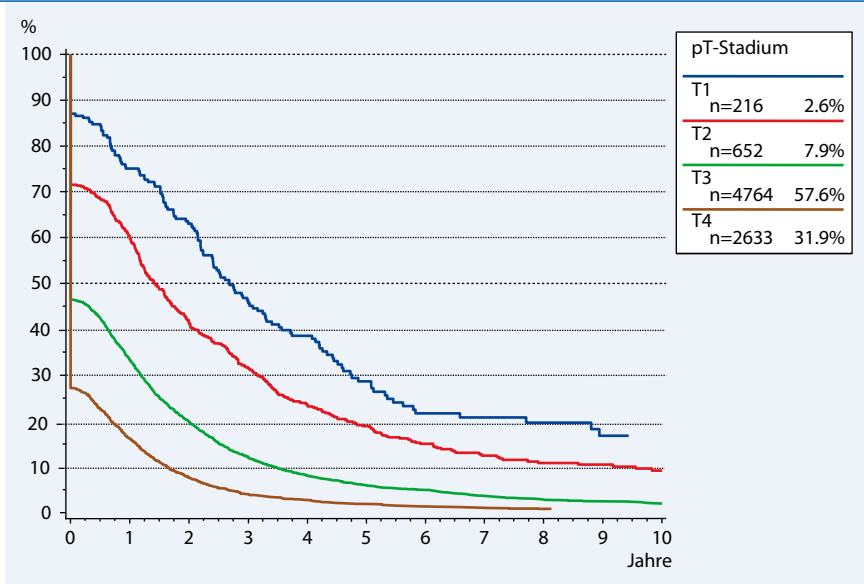


Abb. 9 ▲ Verteilung der MET-freien Zeiten für Patienten mit Metastasierungen primär oder im Krankheitsverlauf in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (n=8265)

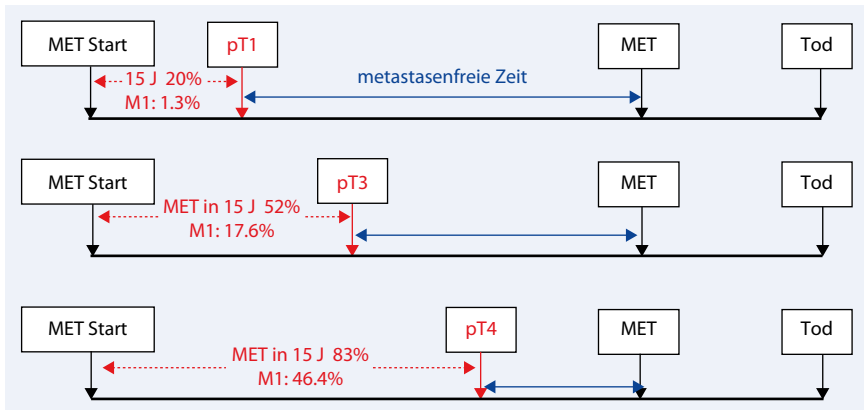


Abb. 10 ▲ Skizze zur Relation von den Zeitdauern Initiierung der MET bis zur Diagnose des Primärtumors, metastasenfreie Zeit und Überleben ab Metastasierung bei unterschiedlichen pTN-M0-Kategorien. Zu jeder pT-Kategorie ist die Mortalität (100 minus relative 15-Jahres-Überlebensrate, einschließlich primärer M1) als Hinweis auf die Metastasierungshäufigkeit angegeben. Die Zeitdauern sind auf den Todeszeitpunkt synchronisiert. (Erläuterung s. Text)

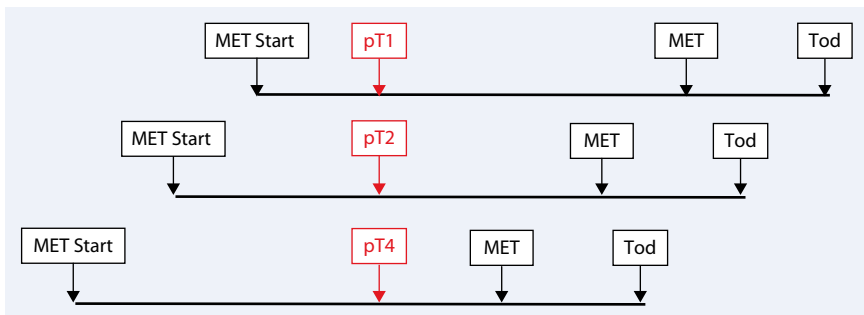


Abb. 11 ▲ Skizze zur Relation der Zeitdauern wie Abb. 10, aber entsprechend der klinischen Sichtweise synchronisiert auf den Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors

noch nicht. Folglich müssen nahezu logisch die Überlebensraten aus Deutschland jedem Vergleich standhalten, erst recht aufgrund der vorgelegten Interpretationen. Und das zeigen Krebsregister auch. Es gibt eine flächendeckend hohe Versorgungsqualität, die Krebsregister belegen.

Viertens ist dieses Wissen besser zu propagieren. Es kommt bisher nicht an. Es dominiert das Schlechtreden und Angstmachen über den Onkologiestandort Deutschland, weil damit Neues begründet werden soll. Vorschläge für neue Strukturen sind nicht von Daten zu Versorgungsdefiziten, sondern von Behauptungen und von positiv besetzten und deshalb zum Teil autosuggestiven Zielen getragen. Die politisch aktuelle Denkfikur der Überwachung führt in der Medizin zur ausufernden Qualitätssicherung: Je mehr ärztliche Handlungen dokumentiert und überwacht werden, koste es was es wolle, desto besser wird die Medizin. Auch wenn neue Erkenntnisse und Logik in der Regel politische Entscheidungen nicht beeinflussen können, sollte festgestellt werden: Große Versorgungsdefizite gibt es nicht, die einen akuten Handlungsbedarf für neue Strukturen oder Disease-Management-Programme nahelegen. Gefordert ist eine akribische Auseinandersetzung mit den heutigen Versorgungsergebnissen im Sinne der Versorgungsforschung. Dabei ist experimentell zu erproben, welche Infrastruktur am besten geeignet ist, die Versorgung transparent zu machen, aus der Versorgung zu lernen, die Versorgung zu unterstützen und für die klinische Forschung anregende Hypothesen zu formulieren.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. D. Hölzel

Institut für Med. Informationsverarbeitung,  
Biometrie und Epidemiologie (IBE),  
Ludwig-Maximilians-Universität,  
Klinikum Großhadern,  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
hoe@ibe.med.uni-muenchen.de

**Danksagung.** Wir danken den vielen Ärzten aus dem ambulanten und stationären Sektor aus Oberbayern und der Region Landshut, die mit ihren hochwertigen und bevölkerungsbezogenen Daten eine beispielhafte Kooperation vorweisen. Das TRM nimmt die Herausforderung der komplexen Daten an und erarbeitet plau-

sible Hypothesen dazu, was die Daten belegen und was sie nicht belegen.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. (2004) Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350: 2343–2351
2. Cady B (2007) Regional lymph node metastases; a singular manifestation of the process of clinical metastases in cancer: contemporary animal research and clinical reports suggest unifying concepts. *Ann Surg Oncol* 14: 1790–1800
3. Engel J, Hölzel D (2001) Signal für einen Paradigmenwechsel. (Leserbrief zum „Konzept des Wächterlymphknotens“) *Dtsch Arztebl* 98: A2365
4. Engel J, Lebeau A, Sauer H, Hölzel D (2006) Are we wasting our time with the sentinel technique? Fifteen reasons to stop axilla dissection. *Breast* 15: 452
5. Finlay IG, Meek D, Brunton F, McArdle CS (1988) Growth rate of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 75: 641–644
6. Gervasoni JE, Sbaji S, Cady B (2007) Role of lymphadenectomy in surgical treatment of solid tumors: an update on the clinical data. *Ann Surg Oncol* 14: 2443–2462
7. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al. (2004) A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22: 23–30
8. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny L et al. (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350: 2335–2342
9. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P (2002) Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 1
10. Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P et al. (2007) The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med* 356: 217–226
11. Meyerhardt JA, Mayer RJ (2005) Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 352: 476–487
12. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351: 1731
13. Schoppmeyer K, Frühauf N, Oldhafer K et al. (2006) Tumor cell dissemination in colon cancer does not predict extrahepatic recurrence in patients undergoing surgery for hepatic metastases. *Oncol Rep* 15: 449–454
14. Shackney SE, McCormack GM, Cuchural GJ (1978) Growth rate patterns of solid tumors and their relation to responsiveness to therapy. *Ann Intern Med* 89: 107–121
15. Wong SL, Hong JM, Hollenbeck BK et al. (2007) Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* 298: 2149–2154
16. Weitz J, Kienle P, Lacroix J et al. (1998) Dissemination of tumor cells in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 4: 343–348
17. Cancer Incidence in Five Continents Volume IX: <http://www-dep.iarc.fr/ci5ix.htm>
18. Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2003–2004: Häufigkeiten und Trends. 6. Aufl. Berlin 2008: [http://www.rki.de/clin\\_011/nn\\_227180/DE/Content/](http://www.rki.de/clin_011/nn_227180/DE/Content/)
19. SEER: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/sections.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/sections.html)
20. Tumorregister Bremen: <http://www.krebsregister.bremen.de/berichte.php>
21. Tumorregister München: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific\\_analysis.php](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php)
22. TRM: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/C1820\\_Literatur\\_N\\_Engl\\_J\\_Med.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/C1820_Literatur_N_Engl_J_Med.pdf)
23. Tumorzentrum Dresden: <http://www.krebsregister-dresden.de:8080/work>
24. Tumorzentrum Brandenburg: <http://www.tumorzentrum-brandenburg.de/>