

Aus der Chirurgischen Klinik
Campus Charité Mitte/ Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation von genderspezifischen Aspekten und Unterschieden
in Therapie und Outcome bei Patienten mit
kolorektalem Karzinom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Isabell Alexandra Krebs

aus Mosbach (Baden)

Datum der Promotion: 21.06.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Kurzzusammenfassung	7
Abstract	9
Einleitung	11
Epidemiologie des Kolorektalen Karzinoms.....	11
Pathogenese des kolorektalen Karzinoms.....	12
Screeningprogramme in Deutschland.....	13
Interdisziplinäre Therapie des kolorektalen Karzinoms.....	14
Stadiengerechte Therapie des Kolonkarzinoms im Union internationale contre le cancer (UICC)-Stadium I-III.....	15
Stadiengerechte Therapie des Rektumkarzinoms im UICC-Stadium I-III.....	17
Stadiengerechte Therapie des kolorektalen Karzinoms im UICC-Stadium IV.....	21
Genderaspekte in der zytostatischen Therapie.....	23
Genderaspekte der operativen Therapie.....	25
Fragestellung der Arbeit.....	27
Methoden	28
Patientenkollektiv.....	28
Basisvariablen.....	28
Alter.....	28
Tumorlokalisation.....	29
TNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung.....	29
ASA-Klassifikation der Komorbiditäten.....	30

BMI	31
Zielvariablen.....	32
Komplikationen	32
Operation.....	33
Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer.....	34
Gesamtüberleben, Rezidivfreies Überleben und Metastasenfreies Überleben	34
Statistische Methoden	34
Ergebnisse	36
Demographie	36
Neoadjuvante und adjuvante Therapie	40
Chirurgische Daten.....	42
Postoperative Komplikationen-kurative Gruppe mit Subgruppenanalyse	44
Gesamtgruppe und Patienten nach Altersgruppen	44
Rechtsseitige und linksseitige Karzinome.....	47
pUICC-Stadien	48
Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer.....	50
Verlaufsdaten-Beobachtungszeitraum	51
Komplikationen im Verlauf.....	51
Gesamtgruppe und Patienten nach Altersgruppen	51
Rechtsseitige und linksseitige Karzinome.....	52
pUICC-Stadien	54
Gesamtüberleben.....	56
Lokalrezidivrate und rezidivfreies Überleben.....	59
Metastasen im Verlauf und Metastasenfreies Überleben	62
Diskussion	66
Demographische Charakteristika des Kollektivs	66
Neoadjuvante und adjuvante Therapie	69

Chirurgische Daten.....	71
Komplikationen.....	75
Gesamtüberleben, rezidivfreies und metastasenfreies Überleben.....	81
Ausblick	83
Schlussfolgerung	84
Literaturverzeichnis.....	87
Eidesstattliche Versicherung	93
Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	94
Publikationsliste	95
Lebenslauf.....	96
Danksagung.....	98

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapie des Kolonkarzinoms im UICC-Stadium I-III (modifiziert nach AWMF-Leitlinie) (7).....	17
Abbildung 2: Therapie des Rektumkarzinoms im cUICC-Stadium I-II (modifiziert nach AWMF-Leitlinie) (7).....	20
Abbildung 3: Therapie des Rektumkarzinoms im cUICC-Stadium III (modifiziert nach AWMF-Leitlinie) (7).....	21
Abbildung 4: Therapie des kolorektalen Karzinoms im UICC-Stadium IV (modifiziert nach AWMF-Leitlinie) (7).....	23
Abbildung 5: Alter bei Diagnosestellung.....	38
Abbildung 6: Tumorlokalisation.....	38
Abbildung 7: pUICC-Stadien.....	39
Abbildung 8: BMI.....	39
Abbildung 9: ASA-Klassifikation.....	40
Abbildung 10: chirurgische Komplikationen- Gesamtgruppe.....	46
Abbildung 11: Clavien Dindo IIIb postoperativ- Gesamtgruppe.....	46
Abbildung 12: postoperative Anastomoseninsuffizienz- Patienten ≤ 55 y.....	47
Abbildung 13: postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer.....	51
Abbildung 14: Hernie im Verlauf- rechtsseitige Karzinome.....	54
Abbildung 15: Gesamtüberleben- Gesamtgruppe.....	58
Abbildung 16: Gesamtüberleben- Patienten ≤ 55 y.....	58
Abbildung 17: Gesamtüberleben- linksseitige Karzinome.....	59
Abbildung 18: Rezidivfreies Überleben- Gesamtgruppe.....	61
Abbildung 19: Rezidivfreies Überleben- Patienten ≤ 55 Jahre.....	61
Abbildung 20: Metastasen im Verlauf- Patienten ≤ 55 Jahre.....	64
Abbildung 21: Metastasenfreies Überleben- Gesamtgruppe.....	65
Abbildung 22: Metastasenfreies Überleben- Patienten ≤ 55 Jahre.....	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Rektums in Drittel (7)	29
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (modifiziert nach UICC) (47)	30
Tabelle 3: UICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (modifiziert nach UICC) (47)	30
Tabelle 4: Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (modifiziert nach der American Society of Anesthesiologists, 2014)(48)	31
Tabelle 5 : BMI-Werte nach WHO Klassifikation (49)	31
Tabelle 6: Clavien-Dindo-Klassifikation der Komplikationen (50)	32
Tabelle 7: Art der Komplikationen	33
Tabelle 8: Basischarakteristika	37
Tabelle 9: neoadjuvante Therapie	42
Tabelle 10: adjuvante Therapie	42
Tabelle 11: chirurgische Daten	44
Tabelle 12: postoperative Komplikationen	45
Tabelle 13: postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Tumorlokalisation	48
Tabelle 14: postoperative Komplikationen- pUICC-Stadien 0 und I	49
Tabelle 15: postoperative Komplikationen- pUICC-Stadien II und III	50
Tabelle 16: Komplikationen im Verlauf	52
Tabelle 17: Komplikationen im Verlauf in Abhängigkeit der Tumorlokalisation	53
Tabelle 18: Komplikationen im Verlauf- pUICC-Stadien 0 und I	55
Tabelle 19: Komplikationen im Verlauf- pUICC II und III	56
Tabelle 20: Gesamtüberleben	57
Tabelle 21: Lokalrezidivrate	60
Tabelle 22: Rezidivfreies Überleben	60
Tabelle 23: Metastasenrate	63
Tabelle 24: Lokalisation der Metastasen im Verlauf	64
Tabelle 25: Metastasenfreies Überleben	65

Abkürzungsverzeichnis

- **ACL- Anocutanlinie**
- **ASA- American Society of Anesthesiologists**
- **AWMF- Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften**
- **BMI- Body Mass Index**
- **BRAF- B-raf**
- **CCCC- Charité Comprehensive Cancer Center**
- **CT- Computertomographie**
- **DNS- Desoxyribonukleinsäure**
- **ECOG- Eastern Cooperative Oncology Group**
- **EGFR- epidermal growth factor- Rezeptor**
- **GTDS- Gießener Tumor Dokumentationssystem**
- **MRT- Magnetresonanztomographie**
- **MSI- Mikrosatelliteninstabilität**
- **MSI-H- hochgradige Mikrosatelliteninstabilität**
- **NNT- number needed to treat**
- **TME- totale mesorektale Exzision**
- **TNM- Tumorklassifikation**
- **UICC- Union internationale contre le cancer**
- **5-FU- 5-Fluoruracil**

Kurzzusammenfassung

Einleitung

Anatomische Unterschiede zwischen Männern und Frauen spielen in der chirurgischen Therapie des kolorektalen Karzinoms eine große Rolle. Aufgrund des engeren Beckens ist die Identifikation wichtiger anatomischer Strukturen und damit auch die Gewährleistung der onkologischen Radikalität bei Männern erschwert. Verschiedene Studien legen nahe, dass bei Männern signifikant häufiger eine Anastomoseninsuffizienz auftritt. Dies hat nicht nur Einfluss auf den direkten postoperativen Verlauf, sondern auch auf die Anschlusstherapie, da eine eventuell notwendige adjuvante Therapie durch nachfolgende Operationen verzögert werden kann.

Zum Thema Anastomoseninsuffizienz findet man viele wissenschaftliche Arbeiten. Jedoch mangelt es an Studien, welche einen Überblick über Genderaspekte in der Therapie des kolorektalen Karzinoms geben. In dieser Arbeit sollen genderspezifische Unterschiede in Therapie und Outcome bei Männern und Frauen mit einem kolorektalen Adenokarzinom der UICC-Stadien I-III untersucht werden. Der Fokus soll auf der chirurgischen Therapie und deren Komplikationen liegen.

Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem primären Adenokarzinom des Zökums, Kolons oder Rektums der UICC Stadien I-III, welche in den Jahren 2010-2014 an der Charité kurativ behandelt wurden. Neben dem Geschlecht wurden andere Variablen mit Einfluss auf das Therapieergebnis (Alter, ASA, BMI,...) erhoben. Komplikationen wurden in verschiedene Kategorien (Anastomoseninsuffizienz, infektiologisch, Wundheilungsstörungen...) eingeteilt. Dabei wurde zwischen postoperativen Komplikationen und Komplikationen im Verlauf differenziert. Anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation wurde der Schweregrad der Komplikationen bestimmt. Zur statistischen Auswertung wurden die Programme SPSS Version 22 und 23 verwendet. Die statistische Signifikanz wurde bei den kategorialen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Fisher Test ausgewertet. Hierbei war ein p-Wert $<0,05$ statistisch signifikant.

Ergebnisse

Das Kollektiv bestand aus 409 Männern und 278 Frauen. Männer waren präoperativ signifikant häufiger einer höheren ASA-Klassifikation zuzuordnen. Aufgrund von Komplikationen war bei Männern eine sekundäre Stomaanlage signifikant häufiger notwendig ($p=0,029$). Männer wiesen eine höhere Rate an chirurgischen Komplikationen (Blutungen, Nahtinsuffizienzen...) auf ($p=0,021$). Es bestand kein signifikanter Geschlechtsunterschied im Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz. Revisionseingriffe (Clavien-Dindo IIIb) waren bei Männern häufiger notwendig ($p=0,022$). Frauen wiesen ein signifikant längeres Gesamtüberleben auf ($p=0,011$).

Schlussfolgerung

Die höhere Rate an Reinterventionen mit Stomaanlage bei den Männern weist auf chirurgische Schwierigkeiten bei der Primäroperation hin. Diese sind vermutlich in der Anatomie des männlichen Beckens begründet. Frauen weisen einen prognostisch günstigeren Verlauf, welcher sich in einem längeren Gesamtüberleben widerspiegelt, auf. Dies kann unter anderem auf die höhere Komorbidität der Männer zurückgeführt werden.

Abstract

Introduction

Anatomic differences between men and women are important in colorectal cancer surgery. The identification of anatomic structures and the realization of adequate oncologic resection in men appears difficult due to the male narrow pelvis. Several studies consider male gender as a significant risk factor of anastomotic leakage. Surgical complications do not only influence postoperative course but also may delay adjuvant tumour therapy.

There are many studies analyzing the effect of gender on anastomotic leakage. Yet there is a lack of investigations giving an overview on gender differences in colorectal cancer therapy. Hence, primary endpoint of this study was to detect gender differences in therapy and outcome in patients with a colorectal adenocarcinoma in UICC-stages I-III. It was mainly focussed on surgical therapy and its complications.

Methods

Data collection was performed in a retrospective setting. In this study the data of patients with a colorectal adenocarcinoma of the caecum, colon or rectum in UICC stages I-III, treated with curative intention at the Charité between 2010-2014, were analyzed. Apart from gender other variables influencing therapeutic outcome (age, ASA, BMI...) were collected. Complications were grouped into several subcategories (anastomotic leakage, infection, wound healing disorder...). Postoperative complications were distinguished from complications appearing during course of time. In order to determine the grade of complications, Clavien-Dindo classification was used. For statistical analysis SPSS versions 22 and 23 were used. Chi-Square-test or Fisher's exact test were used to determine independence of the nominal variables. Statistical significance was defined by a p-value <0,05.

Results

The analyzed group consisted of 409 men and 278 women. Male sex was associated with a higher ASA degree. Postoperative complications required a stoma implantation in men more frequently (p=0,029). The rate of surgical complications (bleeding, suture insufficiency...) was higher in men than in women (p=0,025). There were no significant differences between men and women concerning anastomotic leakage. Reinterventions (Clavien-Dindo IIIb) were more frequent in men

($p=0,022$). Women lived significantly longer than men ($p=0,011$).

Conclusions

Men required more frequently reinterventions with secondary stoma implantation, which may be attributed to surgical difficulties during primary tumour resection. Women have a better prognosis, which is reflected in a longer overall survival. This can be led back to the higher comorbidity of the men.

Einleitung

Epidemiologie des Kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom gehört zu den drei häufigsten Malignomen weltweit (1). Im Jahr 2012 starben mehr als eine halbe Million Menschen an den Folgen dieser Erkrankung (1). Bei Frauen steht es an dritter Stelle, bei Männern an vierter Stelle der Tumore mit der höchsten Mortalität (1). Ähnlich ist die Situation in Deutschland. Laut Robert-Koch-Institut erkrankten 33120 Männer und 27890 Frauen im Jahr 2014 an Darmkrebs (2). Lediglich das Prostata- und Bronchialkarzinom bei Männern und das Mammakarzinom bei Frauen zeigten eine höhere Inzidenz (3). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen liegen die meisten Karzinome im Kolon (4). Das Rektum ist in nur einem Drittel aller Fälle bei Männern und bei einem Viertel der Frauen betroffen (4). Rektumkarzinome treten insgesamt häufiger bei Männern auf (4,5).

Frauen entwickeln eher proximale Karzinome im Zökum, Colon ascendens und Colon transversum, während Männer deutlich häufiger Karzinome im distalen Abschnitt im Colon descendens und Sigma aufweisen (6). Dies ist von Bedeutung, da Tumore im proximalen Kolon, aufgrund der späteren Symptomatik, zumeist erst in höheren Stadien diagnostiziert werden und der Differenzierungsgrad häufig geringer ist (6).

Doch nicht nur im Bereich der Lokalisation, sondern auch in Hinblick auf das Erkrankungsalter gibt es Geschlechtsunterschiede. Insgesamt gehört das kolorektale Karzinom zu den Erkrankungen des Alters. Die Inzidenz steigt jenseits der 70 deutlich an. Nur etwa ein Zehntel ist bei Diagnosestellung unter 55 (4). Bei Diagnosestellung sind Frauen grundsätzlich älter als Männer. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei Frauen 75 und bei Männern 72 Jahre (4).

Sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität sind in den letzten Jahren in Deutschland deutlich gesunken. Das Robert-Koch-Institut verzeichnete ab 2003 bis zu den Jahren 2013/2014 eine Reduktion der Sterberate von mehr als einem Fünftel. Im 5-Jahres-Überleben gab es im Jahr 2014 nur einen marginalen Unterschied zwischen Männern und Frauen (62% vs. 63%) (4).

Die Überlebensraten zeigen beispielsweise im Vergleich zum Bronchialkarzinom eine relativ gute Prognose. Diese ist vor allem vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und damit vom Stadium bei Diagnose abhängig. Bei 18-25% der Patienten sind bereits bei Diagnosestellung synchrone Fernmetastasen vorhanden (7).

Pathogenese des kolorektalen Karzinoms

Die molekulargenetische Struktur des Karzinoms hat ebenfalls einen Einfluss auf die Prognose. Auf molekularer Ebene fasst der Begriff „kolorektales Karzinom“ verschiedene Entitäten zusammen. Aufgrund unterschiedlicher Mutationsmuster wird eine adjuvante Therapie bei Malignomen im proximalen Kolon nicht zwangsläufig denselben Effekt erzielen wie bei Tumoren des distalen Kolons.

Die wohl bekannteste Theorie der Karzinomentwicklung ist die Adenom-Karzinom-Sequenz nach Vogelstein. Diese besagt, dass sich ein Karzinom auf dem Boden eines Adenoms entwickelt. Onkogene werden aktiviert und Tumorsuppressorgene inaktiviert, bis nach Erwerb mehrerer Mutationen schließlich ein invasives Karzinom entsteht. Hierbei ist weniger die zeitliche Reihenfolge, sondern vielmehr die Menge an erworbenen Mutationen von Bedeutung (8).

Seit der Publikation dieser Theorie ist nun mehr als ein Viertel Jahrhundert vergangen und das Wissen um die verschiedenen Pathomechanismen hat sich erweitert. Zum einen wurde die chromosomale Instabilität und zum anderen die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) beschrieben.

Die Mehrzahl der kolorektalen Karzinome zeigt eine chromosomale Instabilität. Demnach liegt eine numerische Aberration des diploiden Chromosomensatzes vor. Es existieren unzählige Mechanismen, die zu einer solchen Instabilität führen. Zum Großteil sind dabei Proteine, die eine Kontrollfunktion im Zellzyklus übernehmen, beteiligt (9).

Ähnlich wie bei der chromosomalen Instabilität kumulieren bei der MSI Mutationen aufgrund fehlender Regulationsmechanismen. Jedoch geschieht dies bei der MSI nicht auf chromosomaler Ebene, sondern auf Ebene der Desoxyribonukleinsäure (DNS). Bei der MSI liegt ein Defekt der Mismatch-Reparaturenzyme der DNS vor, die sich insbesondere beim hereditären-non-Polyposis-Colorectal-Cancer-Syndrom (HNPCC-Syndrom) findet. Jedoch tritt sie auch bei nicht hereditären Darmkrebsformen auf. Ein Mikrosatellit ist ein kurzer nicht kodierender Abschnitt auf der DNS, der sich mehrmals wiederholt. Aufgrund des Defektes der Mismatch-Reparaturenzyme kumulieren Mutationen in diesen Abschnitten und sie variieren in ihrer Länge. Die Unterscheidung zwischen Karzinomen mit chromosomaler Instabilität und MSI-Karzinomen ist relevant, da sie sich hinsichtlich klinischer Merkmale unterscheiden. Denn MSI-Karzinome sind präferentiell proximal im Kolon situiert (10). Trotz ihrer geringeren Differenzierung weisen sie eine bessere Prognose auf (11). Dies wird unter anderem auf eine hohe Dichte an zytotoxischen T-Lymphozyten (CD8-T-Zellen) als Zeichen einer intakten Immunantwort zurückgeführt. Denn eine hohe Dichte an CD8-T-Zellen ist bei kolorektalen Karzinomen mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert (12). Trotz der besseren Prognose weisen sie jedoch eine geringere Sensibilität gegenüber einer

adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluoruracil (5-FU) auf (11).

Es gibt Hinweise, dass Frauen häufiger als Männer von einem MSI-Karzinom betroffen sind. Allerdings weisen die Studien zu diesem Thema eine geringe Fallzahl auf. Beispielsweise waren in der retrospektiven Studie von Malkhosyan et al. nur 59 Patienten mit einem MSI-Tumor. Dabei hatten fast 14% der Frauen und 8% der Männer einen MSI-Tumor (13). Bei Young et al. wurden mehr als zwei Drittel der MSI-Karzinome (68%) bei Frauen beobachtet. 84% der MSI-Karzinome waren proximal lokalisiert. Jedoch beinhaltete das Kollektiv nur 57 Patienten mit einem sporadischen MSI-Karzinom (14). Es mangelt an Studien, die eine größere Anzahl an Patienten mit MSI-Tumoren analysiert, um eine Assoziation dieser Tumore mit dem weiblichen Geschlecht zu bestätigen.

Screeningprogramme in Deutschland

Früherkennungsuntersuchungen spielen eine wichtige Rolle, da dadurch Tumorerkrankungen in einem früheren und damit besser behandelbaren Stadium entdeckt werden (15). Sowohl der Hämocculttest als auch die Koloskopie gelten als zwei wesentliche Screeningverfahren. In Deutschland wird bei der Allgemeinbevölkerung ab 50 Jahren die jährliche Durchführung eines Hämocculttests empfohlen. Bei einem positiven Testergebnis sollte zur Bestätigung eine komplette Koloskopie durchgeführt werden. Diese gilt als „Goldstandard“ der Darmkrebsfrüherkennung, da sie die höchste Spezifität und Sensitivität aufweist. Sie wird in Deutschland ab einem Alter von 55 Jahren zur Vorsorge empfohlen und bei negativem Untersuchungsbefund nach zehn Jahren wiederholt. Bei Patienten mit Risikofaktoren, wie beispielsweise einer Colitis ulcerosa oder adenomatöser Polyposis, werden die Vorsorgekoloskopien früher und in individuell definierten Intervallen durchgeführt. Im Allgemeinen konnte mit Hilfe der invasiven Vorsorgeuntersuchungen und der hiermit verbundenen Abtragung der adenomatösen Vorstufen die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms um 60-70% reduziert werden (16).

Aufgrund der epidemiologischen Geschlechtsunterschiede bei der Prävalenz des kolorektalen Karzinoms stellt sich die Frage, ob es einer geschlechtsspezifischen Adaptation des Screenings bedarf. Eine aktuelle Studie von Regula et al. legt eine geschlechtsspezifische Differenzierung für den Zeitpunkt des Screenings nahe. In dieser Studie war bei allen Altersgruppen die für die Entdeckung einer Neoplasie mittels Koloskopie notwendige Zahl (number-needed-to treat=NNT) bei Frauen höher als bei Männern. In der Altersgruppe von 50-54 Jahren war die NNT der Frauen fast doppelt so hoch wie bei den Männern derselben Altersgruppe (32 vs. 18). Eine vergleichbare NNT erreichten die Frauen in der Altersgruppe zwischen 60-66 Jahren (NNT=19). Da eine

Koloskopie als invasiver Eingriff mit Risiken behaftet ist, sollte man angesichts dieser Daten einen geschlechtsspezifischen Beginn des Screeningprogramms in Erwägung ziehen und bei Frauen später mit dem Screening beginnen (17).

Es bestehen unterschiedliche Daten bezüglich des Screeningverhaltens von Männern und Frauen. Eine Studie in der schwedischen Bevölkerung konnte eine höhere Teilnehmerrate am Hämocculttest bei Frauen beobachten (18). Hingegen nehmen Männer häufiger an invasiven Vorsorgeuntersuchungen wie einer Koloskopie teil (19). Bei beiden Geschlechtern nimmt die Teilnehmerrate an Vorsorgeuntersuchungen mit steigendem Alter zu. Gegenüber der Altersgruppe von 50-65 Jahren kann man unter den über 65-Jährigen eine höhere Teilnehmerrate verzeichnen (19). Eine positive Familienanamnese bezüglich Darmkrebs und ein höherer sozioökonomischer Status sind weitere begünstigende Faktoren (20,21). Die Motive für eine Nichtteilnahme differenzieren zwischen den beiden Geschlechtern. Frauen werden mehr durch die Art der Probengewinnung bei Stuhltests oder durch negative Erfahrungen von Bekannten abgeschreckt (22). Hingegen fürchten Männer vor allem die Krebsdiagnose und die möglichen Folgen (22).

Interdisziplinäre Therapie des kolorektalen Karzinoms

Die Therapie des kolorektalen Karzinoms gestaltet sich interaktiv und wird in enger Zusammenarbeit der Chirurgen, Onkologen und Strahlentherapeuten durchgeführt.

Ziel der chirurgischen Therapie ist, neben einer R0-Resektion, die Entfernung von mindestens zwölf lokalen Lymphknoten. Mit steigender Anzahl an entfernten Lymphknoten erhöht sich die Verlässlichkeit der pathologischen Stadieneinteilung des Operationspräparats. Dies korreliert positiv mit der Prognose. Aus diesem Grund empfehlen die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die Entfernung einer Mindestanzahl von zwölf lokalen Lymphknoten (7). Zur Verfügung stehen sowohl die konventionelle chirurgische Technik wie auch die Laparoskopie.

Letztere tritt mit steigender Erfahrung aktuell immer mehr in den klinischen Vordergrund.

Hinsichtlich der onkologischen Radikalität ist die Laparoskopie der offenen Herangehensweise nicht mehr unterlegen (23, 24).

Durch das minimal invasive Vorgehen ist der Gewebeschaden geringer, was zum einen mit weniger stark ausgeprägten postoperativen Schmerzen und zum anderen durch Schonung des Nervenplexus zu einer geringeren Prävalenz an postoperativer Darmatonie führt (24, 25). Auch kardi-

ovaskuläre Komplikationen sowie Wundinfektionen sind im Vergleich zur konventionellen Technik signifikant geringer (23).

Jedoch ist ein laparoskopisches Vorgehen nicht für alle Patienten geeignet, insbesondere bei multiplen abdominalen Voroperationen und damit verbundenen Verwachsungen wird die konventionelle Technik bevorzugt. Auch bei schweren pulmonalen und kardialen Erkrankungen kann unter Umständen eine Laparoskopie aufgrund der notwendigen Anlage des Pneumoperitoneums und damit erhöhten Druckbelastungen kontraindiziert sein.

Die chirurgische Resektion bildet stets das Kernstück der kurativen Therapie. Je nach Lokalisation und Stadium des Tumors unterscheidet sich deren Kombination mit einer Chemo- oder Strahlentherapie.

Stadiengerechte Therapie des Kolonkarzinoms im Union internationale contre le cancer (UICC)-Stadium I-III

Einen Überblick über die aktuelle leitliniengerechte Therapie des Kolonkarzinoms ist in Abbildung 1 dargestellt. Im Allgemeinen wird das Kolonkarzinom im UICC-Stadium I-III ohne neoadjuvante Vorbehandlung primär operativ behandelt.

Das chirurgische Prozedere ist lokalisationsabhängig: Karzinome im Colon ascendens oder descendens werden mittels rechts- bzw. linksseitiger Hemikolektomie entfernt.

Beim Colon transversum hingegen existieren, aufgrund der anatomischen Begebenheiten, zwei hämatogene und lymphogene Wege der Metastasierung. Über die sogenannte Riolan-Anastomose kann sich der Tumor, bei Befall des distalen Colon transversum, zum einen über die Arteria colica media weiter zur Arteria mesenterica superior und zum anderen über die Arteria colica sinistra zur Arteria mesenterica inferior ausbreiten.

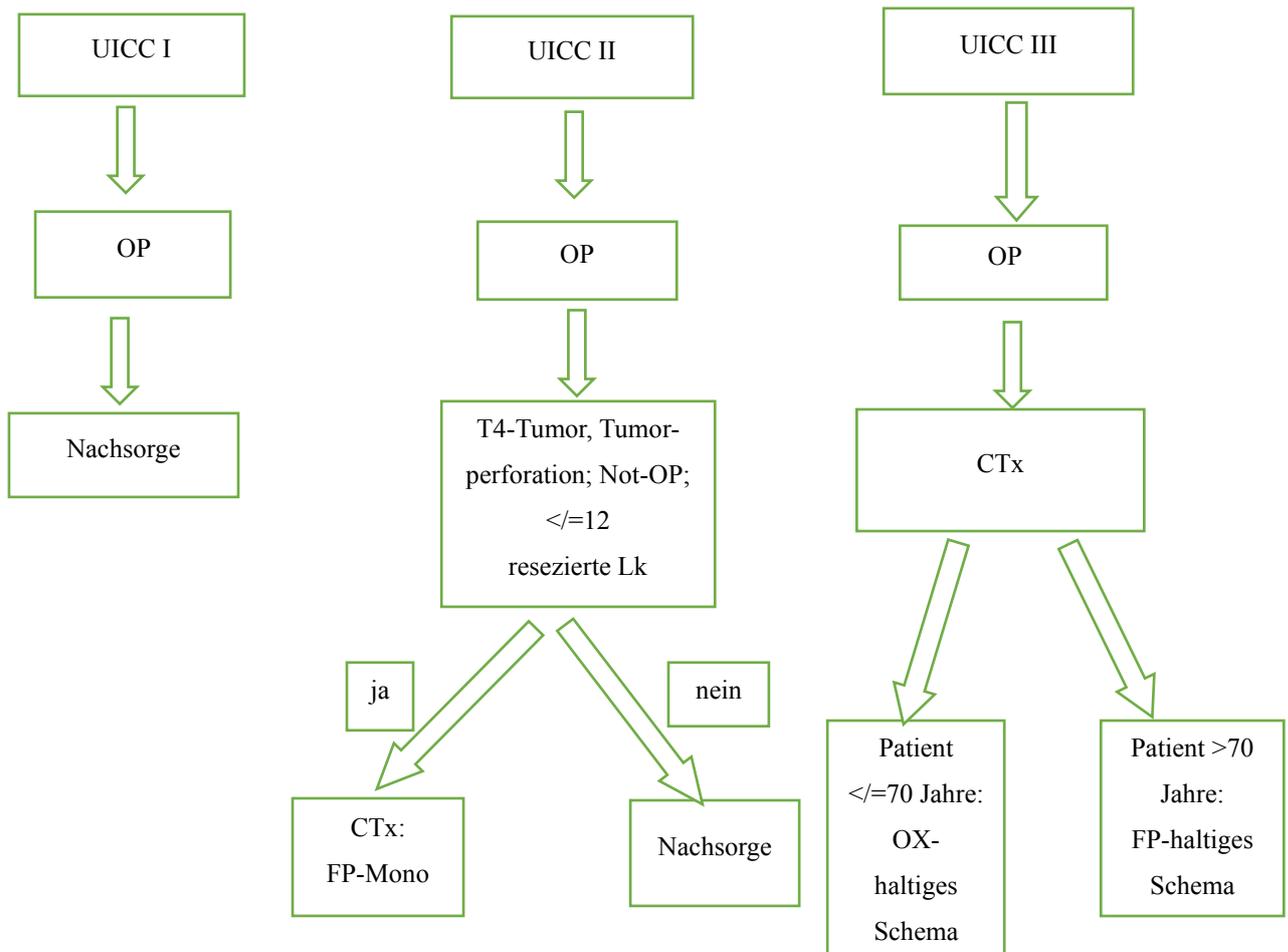
Des Weiteren kann ein Karzinom im Colon transversum, je nach Lokalisation, über das Omentum majus das Pankreas oder die große Kurvatur des Magens infiltrieren. Um dies zu vermeiden, wird eine erweiterte Hemikolektomie mit Entfernung der entsprechenden Teile des Omentum majus durchgeführt.

Im Falle einer Infiltration der Flexuren besteht ebenfalls die Indikation für eine erweiterte Hemikolektomie. Bei Befall des Sigmas wird eine Rectosigmoidresektion mit Entfernung des Sigmas und Teilen des oberen Rektumdrittels durchgeführt.

Die Indikation für eine adjuvante Therapie besteht bei Kolonkarzinomen ab einem UICC-Stadium III. Da für Kolonkarzinome im UICC-Stadium II kein gesicherter Vorteil im Gesamtüberleben besteht, empfehlen die AWMF-Leitlinien eine adjuvante Therapie nur bei Serosainfiltration, einer

zu geringen Anzahl resezierter Lymphknoten oder nach Tumorresektion im Rahmen einer Notfalloperation sowie einer Tumorperforation (7). Des Weiteren spielt der Mikrosatellitenstatus des Karzinoms eine Rolle. Bei Vorliegen einer hochgradigen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) sollte keine adjuvante Therapie im UICC-Stadium II erfolgen, da dies zu keiner Prognoseverbesserung führt (7). Wenn eine adjuvante Therapie im UICC-Stadium II indiziert ist, so besteht diese bevorzugt aus einer Monotherapie mit einem Fluorpyrimidin. Bei Karzinomen im UICC-Stadium III sollte die zytostatische Therapie Oxaliplatin beinhalten. Die Bestrahlung spielt bei der Therapie des Kolonkarzinoms keine Rolle.

Abbildung 1: Therapie des Kolonkarzinoms im UICC-Stadium I-III (modifiziert nach AWMF-Leitlinie) (7)



Legende: Not-OP= Notfalloperation; Lk= Lymphknoten; CTx= Chemotherapie; FP= Fluoropyrimidin (5-FU und FS; Capecitabin); OX= Oxaliplatin

Stadiengerechte Therapie des Rektumkarzinoms im UICC-Stadium I-III

Die Therapie des Rektumkarzinoms gestaltet sich komplexer. Die Abbildungen 2 und 3 sollen hier einen kurzen Überblick geben. Im Gegensatz zum Kolonkarzinom ist die neoadjuvante Therapie mit einer kombinierten Radiochemotherapie oder Kurzzeitbestrahlung bei Rektumkarzinomen der UICC-Stadien II und III ein wichtiger Therapiebestandteil. Bei einer Kurzzeitradiatio wird der

Tumor mit einer Gesamtdosis von 25 Gy fünf Tage lang bestrahlt (7). Aufgrund ihrer geringeren Toxizität wird sie vor allem bei Patienten mit multiplen Komorbiditäten gegenüber einer kombinierten Radiochemotherapie bevorzugt. Die Operation sollte dann innerhalb von zehn Tagen erfolgen (7). Eine kombinierte Radiochemotherapie sollte erfolgen, wenn durch die neoadjuvante Therapie ein Sphinktererhalt erreicht werden kann, wenn der Sicherheitsabstand des Tumors zur mesorektalen Faszie weniger als ein Millimeter beträgt oder wenn der Tumor bereits das viszerale Peritoneum durchbrochen hat. Im Gegensatz zur Kurzzeitradiatio wird bei einer kombinierten Radiochemotherapie eine höhere Strahlendosis (45-50,4Gy) mit 5-FU Dauerinfusion und Folinsäure verabreicht (7). Die Operation des Primärtumors sollte vier bis sechs Wochen nach Beendigung dieser neoadjuvanten Langzeittherapie erfolgen, da dies mit einer höheren histomorphologischen Remissionsrate verbunden ist (7).

Die chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms orientiert sich an der Einteilung des Rektums in Drittel. Als Ziel besteht beim Rektumkarzinom neben einer R0-Resektion ein Sphinktererhalt, um somit einer Einschränkung der Lebensqualität durch die Anlage eines endständigen Stomas vorzubeugen.

Ist das obere Drittel des Rektums betroffen, wird eine anteriore Rektumresektion mit einer partiellen Mesorektumexzision durchgeführt. Hierbei wird eine primäre Anastomose ohne Vorschalten eines protektiven Stomas angelegt. Dies bezeichnet man als einzeitiges Vorgehen.

Eine tiefe anteriore Resektion mit totaler Mesorektumexzision (TME) und Anlage eines protektiven Stomas wird in der Regel bei Karzinomen des mittleren Drittels durchgeführt. Bei der TME wird das Mesorektum inklusive der sich darin befindlichen Lymphknoten, unter Erhalt der Plexi hypogastrici superiores und inferiores und der Nervi hypogastrici, entfernt. Dies ist wegen des bestehenden Lokalrezidivrisiko sinnvoll, da die malignen Zellen bevorzugt entlang des Beckens ins Fettgewebe wandern. Dort sind sie aufgrund der anatomischen Enge des Beckens einer Operation schwer zugänglich. Kapiteijn et al. konnten zeigen, dass mit Hilfe einer TME die Überlebensraten in Bezug auf das Gesamtüberleben und die Lokalrezidivrate bei der operativen Therapie des Rektumkarzinoms verbessert werden. Im Vergleich zur konventionellen Technik ohne TME war bei Interventionen mit TME die Lokalrezidivrate nach zwei Jahren fast um die Hälfte geringer (9% vs. 16%) (26). Auch im Gesamtüberleben spiegelte sich nach zwei Jahren ein Vorteil beim Kollektiv mit TME wider (86% vs. 77%) (26).

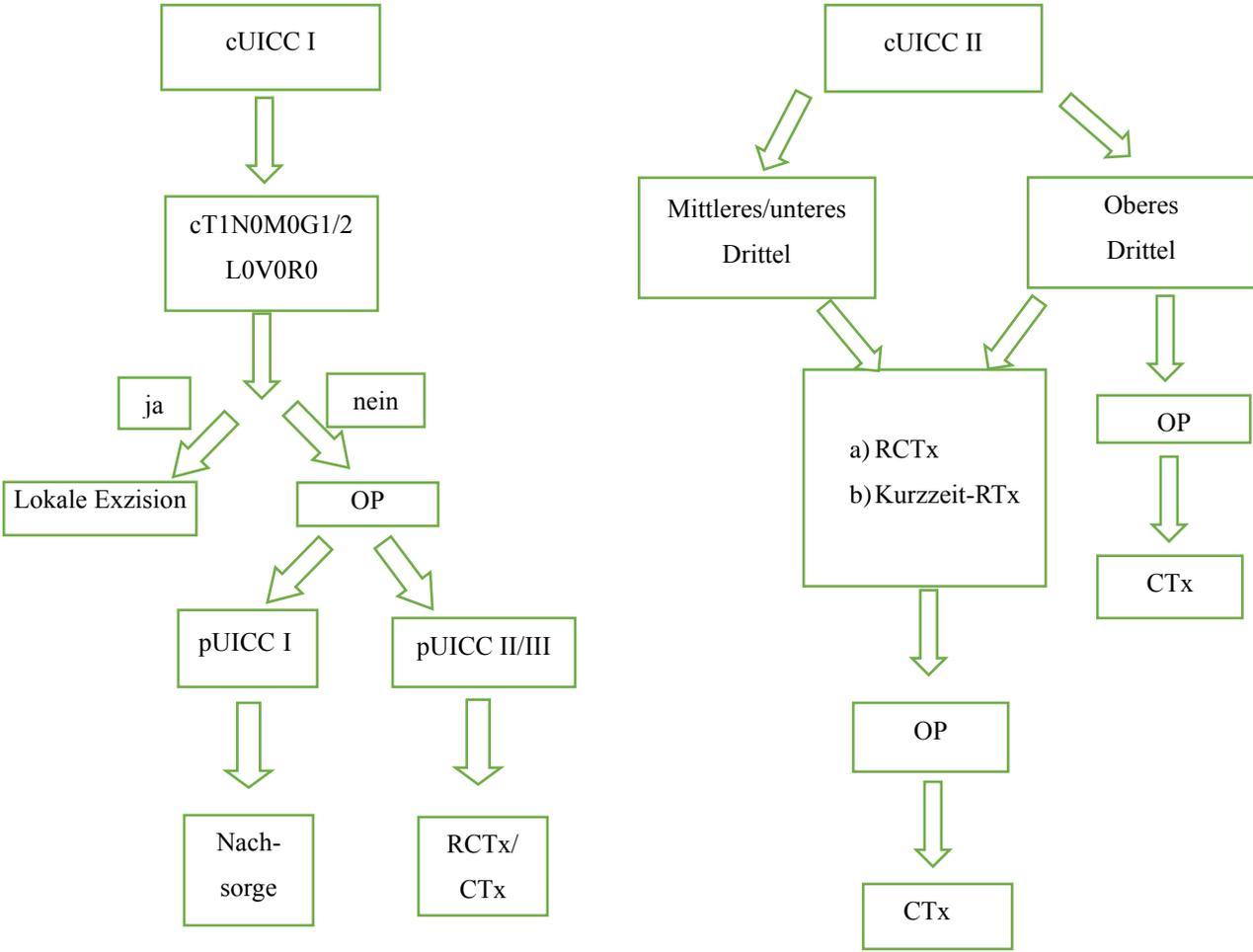
Eine Stomarückverlagerung kann in der Regel sechs bis zwölf Wochen nach der Operation oder nach Abschluss der adjuvanten Therapie erfolgen. Diese Vorgehensweise bezeichnet man als zwei-zeitig.

Bei Karzinomen im unteren Drittel ist das Prozedere abhängig vom Abstand des Tumors zum Sphinkter und von den anatomischen Gegebenheiten. Wenn eine Infiltration des Sphinkters besteht oder ein Sicherheitsabstand von mehr als zwei Zentimeter von der Linea dentata nicht gewährleistet werden kann, ist eine abdominoperineale Rektumexstirpation mit Anlage eines permanenten Stomas unumgänglich. In allen anderen Fällen kann eine tiefe anteriore Rektumresektion erfolgen. Neben der Tumorlokalisation spielen andere Faktoren bezüglich einer Stomaanlage eine Rolle. Allgemeine Indikationen für die Anlage eines protektiven Stomas sind eine kritische Durchblutung im Bereich der Anastomose, tiefliegende unter Spannung angelegte Anastomosen oder Interventionen im Rahmen von Notfällen z.B. aufgrund eines tumorbedingten mechanischen Ileus. Um eine ausreichende onkologische Radikalität zu erreichen, sollte der minimale Abstand des makroskopischen distalen Tumorrandes bei Karzinomen im oberen und mittleren Rektumdrittel mindestens fünf Zentimeter und bei Karzinomen im unteren Rektumdrittel mindestens zwei Zentimeter betragen (7).

Studien haben gezeigt, dass bei Frauen in Situationen, in denen sowohl der Sphinktererhalt als auch eine Durchtrennung bei Karzinomen im unteren Rektumdrittel zur Diskussion stehen, häufiger sphinktererhaltende Operationen durchgeführt werden. So untersuchten Paquette et al. in ihrer retrospektiven Studie 47713 Patienten mit Rektumkarzinomen, die eine tiefe anteriore Rektumresektion oder eine abdominoperineale Rektumexstirpation erhielten. Signifikant mehr Frauen als Männer (53,3% vs. 49,1%) erhielten einen sphinktererhaltenden Eingriff (27). Die Geschlechtsunterschiede bezüglich eines Sphinktererhalts können auf anatomische Gegebenheiten zurückgeführt werden. Da das Becken der Frau breiter ist als das des Mannes, ist eine tiefe anteriore Rektumresektion mit geringeren Schwierigkeiten und Risiken verbunden als bei Männern.

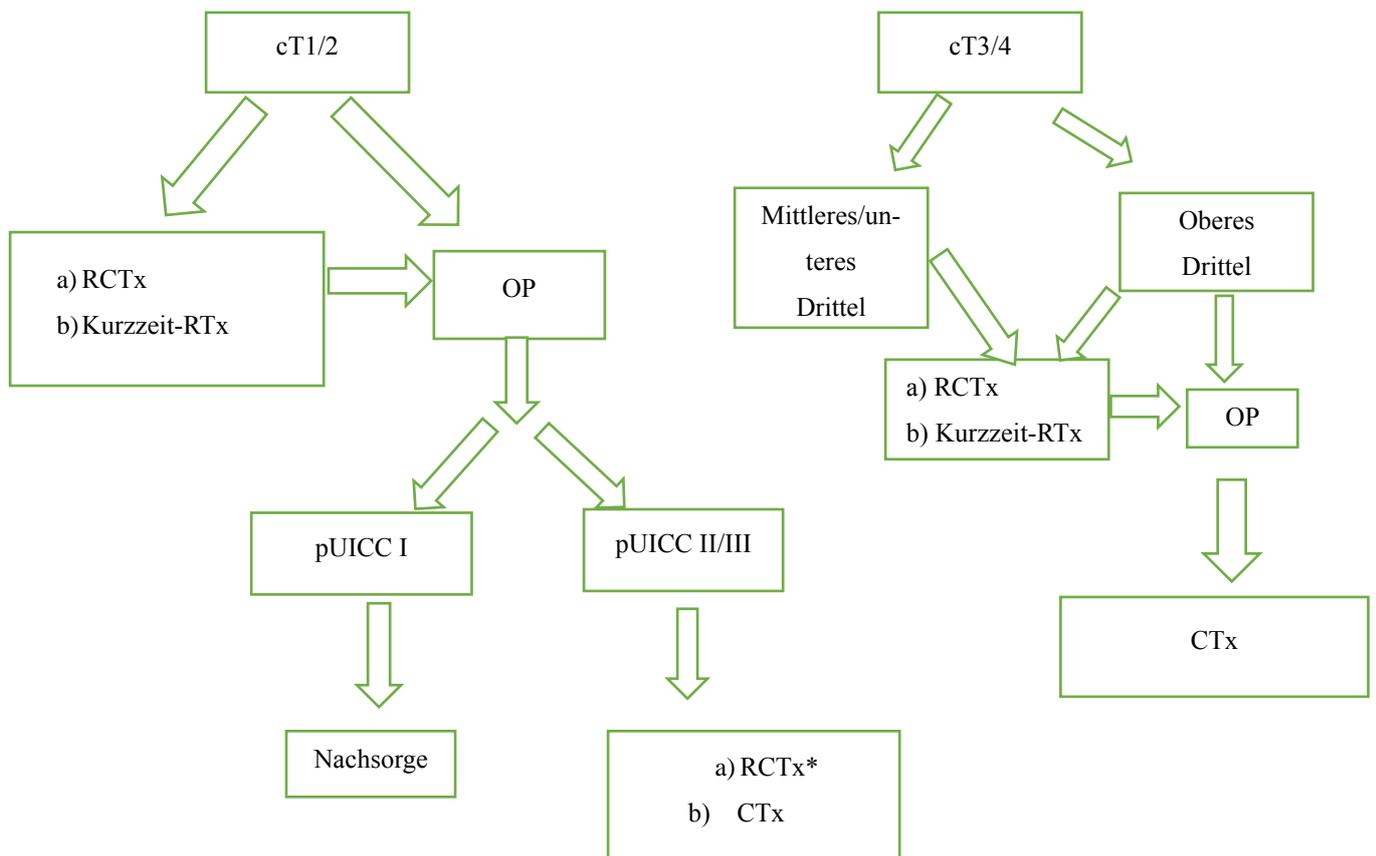
Postoperativ folgt bei Rektumkarzinomen der UICC-Stadien II und III eine kombinierte adjuvante Radiochemotherapie, wenn keine neoadjuvante Kombinationstherapie durchgeführt worden ist. Ansonsten ist eine adjuvante Chemotherapie ausreichend. Analog zur neoadjuvanten Therapie ist auch bei der adjuvanten Chemotherapie 5-FU in Kombination mit Folinsäure das Mittel der Wahl. Wie bei der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms kann bei jüngeren Patienten mit einem Karzinom im ypUICC-Stadium III Oxaliplatin hinzugefügt werden. Nach einer R1-Resektion oder einem intraoperativen Tumoreinriss sollte im Anschluss, unabhängig des postoperativen Tumorstadiums, eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.

Abbildung 2: Therapie des Rektumkarzinoms im cUICC-Stadium I-II (modifiziert nach AWMF-Leitlinie) (7)



Legende: RCTx= kombinierte Radiochemotherapie; Kurzzeit-RTx= Kurzzeitradiatio; CTx=Chemotherapie

Abbildung 3: Therapie des Rektumkarzinoms im cUICC-Stadium III (modifiziert nach AWMF-Leitlinie) (7)



Legende: RCTx= kombinierte Radiochemotherapie; Kurztzeit-RTx= Kurztzeitradiatio; CTx=Chemotherapie; RCTx*= nur wenn präoperativ keine Radiatio erfolgt ist

Stadiengerechte Therapie des kolorektalen Karzinoms im UICC-Stadium IV

Eine Sonderstellung nimmt das kolorektale Karzinom des UICC-Stadium IV ein. Denn in diesem Stadium geben die AWMF-Leitlinie keinen definitiven Behandlungsalgorithmus vor. Vielmehr erfolgt die Therapieplanung individuell. Eine Übersicht über die Therapiemöglichkeiten soll Abbildung 4 bieten.

Grundsätzlich kann man im UICC- Stadium IV zwei Therapiepfade unterscheiden. Zum einen ist dies eine intensive Therapie mit sekundär kurativer Intention. Zum anderen beinhaltet dies eine rein palliative Therapie. Die Entscheidung ist von verschiedenen Faktoren wie Allgemeinzustand,

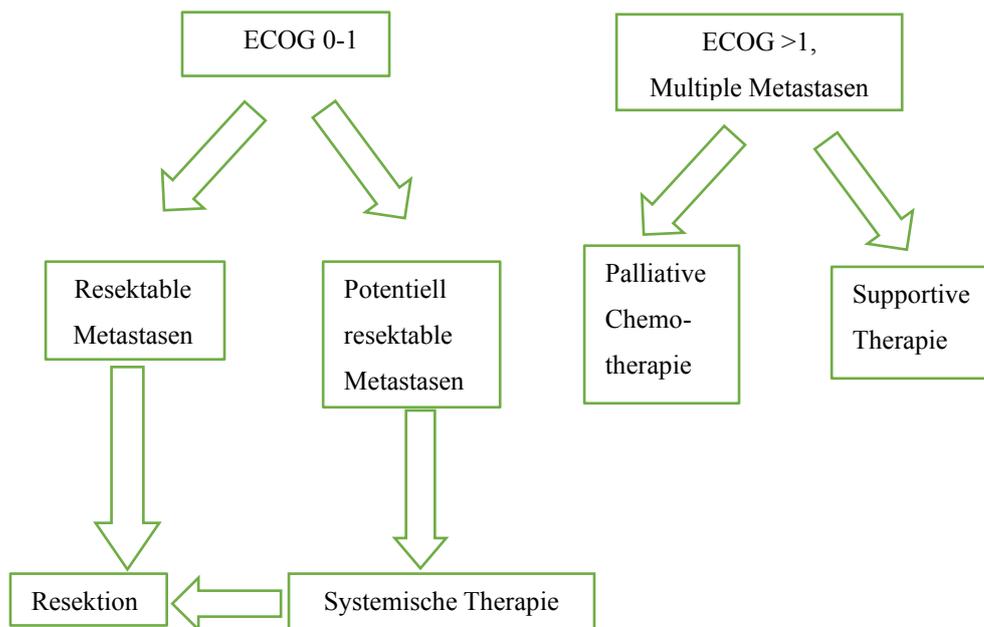
Komorbiditäten sowie der Resektabilität des Primärtumors und seiner Metastasen abhängig. Patienten in gutem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1) können prinzipiell einer intensiven systemischen Therapie zugeführt werden. Laut AWMF-Leitlinien soll jedoch bei Vorliegen von resektablen Metastasen eine primäre Resektion ohne eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgen (7). Hinsichtlich der Frage, ob initial der Primärtumor oder die Metastase oder eine simultane Resektion von beiden erfolgen soll, geben die Leitlinien keine Antwort. Im klinischen Alltag haben alle drei Herangehensweisen Einzug gefunden.

Sind die vorliegenden Metastasen nicht resektabel, bestehen zwei Möglichkeiten. Zunächst kann man mit einer intensivierten systemischen Therapie ggf. eine sekundäre Resektabilität erreichen. Besteht jedoch keine Aussicht auf Resektabilität oder verhindern schwere Komorbiditäten die Durchführung einer intensivierten Therapie, so besteht ein palliativer Therapieansatz. Ziel ist hierbei eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Erhalt einer guten Lebensqualität.

Zu den palliativen Therapieansätzen gehört unter anderem bei Tumorstenosen die Einlage eines Stents oder das Vorschalten eines Stomas zur Verhinderung eines mechanischen Ileus.

Bei der Auswahl der systemischen Therapie spielen zudem die Molekularbiologie und die Lokalisation des Tumors eine Rolle. Hierbei sind der RAS und BRAF Mutationsstatus von Interesse. Bei Karzinomen, welche an der linken Flexur und distal davon wachsen, kommen bei Vorliegen eines RAS-Wildtyp Antikörper gegen den EGFR (Epidermal Growth Factor- Rezeptor) wie beispielsweise Cetuximab in Kombination mit einer 5-FU basierten Chemotherapie zum Einsatz (7). In den anderen Fällen wird Bevacizumab, ein VEGF-Antikörper, in Kombination mit einem 5-FU-basierten Schema angewandt (7).

Abbildung 4 Therapie des kolorektalen Karzinoms im UICC-Stadium IV (modifiziert nach AWMF-Leitlinie) (7)



Genderaspekte in der zytostatischen Therapie

Insgesamt ist in diesem Bereich die Datenlage dürftig und widersprüchlich. Es scheinen sowohl in der Anwendung der neoadjuvanten als auch in der Anwendung der adjuvanten Therapie geschlechtsspezifische Unterschiede zu bestehen. Laut aktueller Studienlage erhalten Männer häufiger eine neoadjuvante Radiatio oder eine adjuvante Chemotherapie (28, 29). Ein Grund dafür könnte sein, dass bei Frauen hämatopoetische Nebenwirkungen während der Chemotherapie häufiger auftreten. Insbesondere bei 5-FU basierten Chemotherapieschemata sind toxische Effekte bei Frauen häufiger (30). Dies erklärt man sich durch den 5-FU Metabolismus. Im Tumorgewebe von Frauen findet sich eine geringere Konzentration der Dihydropyrimidindehydrogenase, welche für die Metabolisierung des Wirkstoffes zuständig ist (31). Dies führt zu einer geringeren Eliminationsrate, wodurch 5-FU im weiblichen Körper in größeren Mengen akkumuliert. Allerdings muss die erhöhte Toxizität einer Chemotherapie nicht unbedingt negativ mit der Prognose assoziiert sein.

Wolff et al. konnten beobachten, dass eine erhöhte Rate an Chemotherapie assoziierten Organschäden ein prognostisch günstiger Faktor im Bereich des Gesamtüberlebens sein kann. Dies beschränkte sich in dieser Studie jedoch nur auf das männliche Geschlecht. Bei Frauen bestand keine Korrelation zwischen dem Auftreten von toxischen Organschäden und dem Gesamtüberleben (30). Auch bei Patienten, die im Rahmen einer neoadjuvanten Radiotherapie eine schwere Diarrhoe entwickelten, konnte eine geringere Lokalrezidivrate festgestellt werden (32).

Obwohl Männer häufiger eine zytostatische Therapie erhalten, scheinen Frauen ebenfalls von einer solchen Therapie zu profitieren. In der Studie von Elsalem et al. wiesen Frauen mit einem kolorektalen Karzinom des UICC-Stadium III mit einer adjuvanten 5-FU Chemotherapie gegenüber Frauen ohne adjuvante Chemotherapie ein signifikant besseres Gesamtüberleben auf. So lebten nach 5 Jahren mehr als die Hälfte der Frauen mit und nur ein Drittel der Frauen ohne Chemotherapie. Hingegen hatten die Männer, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, gegenüber Männern, welche keine adjuvante Therapie erhielten, keinen signifikanten Überlebensvorteil (33). Im Gegensatz dazu profitierten bei Gill et al. sowohl Männer als auch Frauen mit einem Kolonkarzinom im UICC-Stadium II oder III von einer adjuvanten Therapie. Bei den Männern, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, war das 5-Jahres krankheitsspezifische Überleben um 12% besser als bei Männern ohne adjuvante Chemotherapie (66% vs. 54%). Bei den Frauen lag die Differenz bei 8% zugunsten der Frauen, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten (65% vs. 57%) (34).

Beim Rektumkarzinom profitieren sowohl Männer als auch Frauen von einer neoadjuvanten Radiotherapie. Bei Martling et al. zeigte die Radiotherapie bei beiden Geschlechtern einen protektiven Effekt bezüglich des Lokalrezidivrisikos (Männer: Hazard Ratio (HR): 0,40; 95%CI: 0,29-0,56; Frauen: HR:0,57 (95%CI:0,39-0,83)). Auf das krankheitsspezifische Überleben hatte sie jedoch keinen Einfluss (28).

Schließlich kann bei Männern die Tageszeit, zu welcher die Chemotherapie verabreicht wurde, Einfluss haben. Gemessen am Gesamtüberleben, profitieren Männer mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom von einer chronomodulierten Chemotherapie. Dies konnten Giachetti et al. in einer Metaanalyse zur chronomodulierten Chemotherapie nachweisen. Dabei wurden verschiedene Chemotherapieschemata zu bestimmten Uhrzeiten bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom appliziert. Als Beispiel wurden beim Schema ChronoFLO (5FU+Leucovorin+Oxaliplatin) 5FU und Leucovorin von 22:15 Uhr bis 09:45 Uhr mit einem Spitzenspiegel um 04:00Uhr und Oxaliplatin von 10:15 Uhr bis 21:45 Uhr mit einem Spitzenspiegel um 16:00 Uhr verabreicht. Die Prognose der Gruppe mit der chronomodulierten Therapie wurde mit der

Gruppe, die eine konventionelle Chemotherapie erhielt, verglichen. Hierbei zeigten Männer eine signifikant höhere Ansprechrate als bei einer konventionellen Chemotherapie. Im Gegensatz dazu wiesen Frauen bei einer chronomodulierten Chemotherapie ein geringeres Gesamtüberleben auf (35).

Letztendlich besteht bezüglich des geschlechtsspezifischen Ansprechens auf eine zytostatische Therapie noch Forschungsbedarf. Die meisten Studien verwenden das krankheitsfreie Überleben als Indikator für das Ansprechen auf eine Chemotherapie. Auf dieses haben jedoch auch andere Variablen, wie beispielsweise die Tumorfreiheit der Resektionsränder, Einfluss. Es fehlt ein Maß der Quantifizierung inwiefern Tumore von Frauen besser oder schlechter ansprechen, um damit die klinische Relevanz zu evaluieren. Ein Ansatz zur Quantifizierung könnte der Regressionsgrad nach Dworak sein (36).

Genderaspekte der operativen Therapie

Auch im Bereich der postoperativen Komplikationsrate scheint es geschlechtsspezifische Unterschiede zu geben. Martling et al. konnten bei Frauen eine signifikant geringere Komplikationsrate (30,1% vs. 38,1%) und eine geringere 60-Tages Mortalität (2,9% vs. 4,7%) feststellen (28).

Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen zählt eine Anastomoseninsuffizienz. Etwa jeder zehnte Patient entwickelt nach einer tiefen anterioren Rektumresektion mit TME eine Anastomoseninsuffizienz (37). Die Mortalität kann durch Folgekomplikationen wie Peritonitis und Sepsis auf das Achtfache steigen (38). Man unterscheidet zwischen einer frühen (innerhalb von zwei bis vier Tagen nach der Operation) und einer späten Anastomoseninsuffizienz (37). Die Ursache einer frühen Anastomoseninsuffizienz liegt meist in einer insuffizienten Nahttechnik. Im Gegensatz dazu ist eine späte Anastomoseninsuffizienz auf eine Inflammation oder Ischämie der Anastomose zurückzuführen. In einer prospektiven Studie von Law et al. entwickelten 13,4% der Männer mit Rektumkarzinom eine Anastomoseninsuffizienz, während nur 5,2% der Frauen diese Komplikation aufwiesen (39). Die erhöhte Anastomoseninsuffizienzrate bei Männern mit Rektumkarzinom der unteren zwei Drittel erklärt man sich wiederum durch das enge männliche Becken und den damit verbundenen Schwierigkeiten (39). Durch die Anlage eines protektiven Stomas kann vor allem bei tiefen Anastomosen die Rate von Anastomoseninsuffizienzen um ungefähr 10% reduziert werden (40). Tritt eine Anastomoseninsuffizienz bei einem protektiven Stoma auf, ist häufig eine konservative Therapie möglich. In der multizentrischen prospektiven Studie von Mrak et al. konnten zwei Drittel der Anastomoseninsuffizienzen bei protektivem Stoma konservativ behandelt

werden. In der Gruppe ohne Stoma war bei über 90% der Patienten mit einer Anastomoseninsuffizienz ein operativer Eingriff notwendig (40).

Betrachtet man jedoch Männer und Frauen getrennt, so scheint der positive Effekt einer Stomaanlage bei Männern stärker ausgeprägt zu sein (39). Bei Law et al. war die Rate an Anastomoseninsuffizienzen bei den Männern um mehr als das Fünffache höher, wenn kein Stoma angelegt wurde (5% vs. 27%). Bei Frauen konnte ein signifikanter Einfluss auf die Anastomoseninsuffizienzrate durch die Anlage eines protektiven Stomas nicht nachgewiesen werden (3% vs. 6%). Jedoch muss man ergänzen, dass lediglich vier von 77 Frauen eine Insuffizienz entwickelten. Davon stammte eine Frau aus der Gruppe mit protektivem Stoma (39).

Im Bereich des Kolons ist die Studienlage widersprüchlich. Krarup et al. konnten das männliche Geschlecht als einen hochsignifikanten Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz bei Patienten mit Kolonkarzinom identifizieren. In dieser Analyse waren 58,5% der Patienten, die eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten, Männer (41). Hingegen entwickelten bei Choi et al. 1,6% der Männer und 1,9% der Frauen eine Anastomoseninsuffizienz. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Vielmehr zeigten sich Komorbiditäten und eine Intervention im Rahmen eines Notfalleingriffes als signifikante prognostische Faktoren für eine Anastomoseninsuffizienz (38).

Das Geschlecht kann jedoch auch für weitere Komplikationen eine wichtige Variable darstellen. Van Leeuwen et al. konnten bei Patienten mit Kolonkarzinom eine höhere postoperative Komplikationsrate bei Männern nachweisen. Dieser Geschlechtsunterschied stieg mit höherem Alter der Patienten an. So bestand in der Altersgruppe bis 65 Jahren ein Unterschied von 3,1% und bei den über 80-Jährigen bei fast 10 %. Auch der Geschlechterunterschied im Bereich der kardiovaskulären Komplikationen war in der Altersgruppe über 80 Jahren am stärksten ausgeprägt. Hier war die Rate der Männer um ungefähr 8% höher als die der Frauen. Van Leeuwen et al. führten die erhöhte Komplikationsrate auf eine längere Operationszeit aufgrund von intraoperativen Schwierigkeiten bei Männern zurück. In dieser Studie war die Operationsdauer bei den Männern in Abhängigkeit der Altersgruppe zwischen 11 bis 19 Minuten länger als die der Frauen (42).

In diesem Zusammenhang konnte eine Studie von Kang et al. eine höhere Prävalenz an technischen Schwierigkeiten bei Operationen im Bereich des Kolorektums bei Männern feststellen (13,5% vs. 6,0%). Dies ist auch prognostisch von Bedeutung, da bei schwierigen Bedingungen im Operationsgebiet mit höherer Wahrscheinlichkeit Strukturen verletzt werden. Analog dazu steigt auch die Gefahr, dass Tumorresiduen zurückbleiben. Hierdurch steigt wiederum die Gefahr ein Lokalrezidiv zu entwickeln. Dies spiegelte sich in der oben genannten Studie insofern wider als bei

technischen Problemen die Lokalrezidivrate um 3,5% höher war (4,5% vs. 1,0%) (43).

Des Weiteren konnten mehrere Studien das männliche Geschlecht als einen Risikofaktor für einen postoperativen prolongierten paralytischen Ileus identifizieren (44, 45, 46). Dies ist insofern von Bedeutung als Patienten mit einem paralytischen Ileus häufiger weitere Komplikationen entwickeln. Bei Courtot et al. war die Anastomoseninsuffizienzrate in der Gruppe mit paralytischem Ileus um fast 11% höher (13,3% vs. 2,5%). Ebenso war die Zahl an kardialen Komplikationen (9,7% vs. 3,4%) und die Rate an pulmonalen Komplikationen (11,5% vs. 2,7%) bei Patienten mit postoperativem Ileus signifikant höher (45).

Es gibt insgesamt nur wenige Studien, die die Prävalenz von Geschlechtsunterschieden bei anderen Komplikationen als der Anastomoseninsuffizienz untersuchen. Angesichts der Datenlage ergibt sich die Frage, ob das männliche Geschlecht auch bei anderen Komplikationen als einer Anastomoseninsuffizienz ein Risikofaktor ist.

Fragestellung der Arbeit

Zusammengefasst haben, wissenschaftlichen Studien zufolge, Frauen weniger Komplikationen nach der Resektion des Karzinoms und sprechen möglicherweise besser auf eine Chemotherapie an. In dieser Arbeit soll der aktuelle Forschungsstand aufgegriffen und um einige Aspekte erweitert werden. Das Ziel der Arbeit ist die Evaluation von genderspezifischen Unterschieden in Therapie und Outcome bei Männern und Frauen mit einem kolorektalen Adenokarzinom der UICC-Stadien I-III. Der Fokus soll hierbei auf der chirurgischen Therapie liegen. Die Arbeitshypothese ist, dass Männer mit einem Adenokarzinom des Kolons oder Rektums in den UICC-Stadien I-III einen komplikationsreicheren Verlauf als Frauen aufweisen.

Dabei sollen folgende Variablen untersucht werden:

1. Konversionsrate bei laparoskopischen Interventionen
2. Rate an sphinktererhaltenden gegenüber nicht sphinktererhaltenden Eingriffen
3. Neuanlage eines Stomas bei primärer Anastomose aufgrund von Komplikationen
4. Schweregrad der postoperativen Komplikationen und der Komplikationen im Verlauf
5. Prävalenz von Anastomoseninsuffizienzen, Wundheilungsstörungen, chirurgischen und infektiologischen Komplikationen postoperativ und im Verlauf
6. Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer
7. Durchführung einer neoadjuvanten und adjuvanten Therapie bei Männern und Frauen

Wenn man davon ausgeht, dass Männer häufiger Komplikationen entwickeln, ist es durchaus von

Interesse, inwiefern sich dies auf deren Prognose auswirkt. Zu diesem Zweck sollen das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben und das metastasenfreie Überleben analysiert werden.

Methoden

Patientenkollektiv

Es wurden die Daten von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, welche im Zeitraum vom 01.01.2010-31.12.2014 an der Charité (Charité Campus Mitte, Charité Campus Virchow Klinikum und Charité Campus Benjamin Franklin) operiert wurden, für die Datenerhebung in Betracht gezogen. Die Stammdaten der Patienten wurden vom Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC) zur Verfügung gestellt. Die notwendigen Informationen der Patienten bezüglich des klinischen Verlaufs wurden aus dem klinikinternen Patientenverwaltungssystem SAP und dem Gießener Tumor Dokumentationssystem (GTDS) des CCCC entnommen.

Nach Erhalt der Genehmigung der Datenanalyse durch die Ethikkommission wurde die Datenextraktion initiiert. Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert.

In das Patientenkollektiv eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten, die ein primäres Adenokarzinom im Bereich des Kolons (Zökum, Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, Sigma) oder des Rektums im pUICC-Stadium I-III hatten. Patienten mit einem Karzinom der Appendix oder des Anus, neuroendokrinen Malignomen, Plattenepithelkarzinomen, Präkanzerosen oder einem Carcinoma in situ wurden nicht in den Datensatz aufgenommen.

Patienten, die bei Diagnosestellung mehrere synchrone Karzinome im kolorektalen Bereich oder einen Rezidivtumor aufwiesen, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Hinsichtlich der zytostatischen Behandlung kamen ausschließlich neoadjuvante und adjuvante Schemata in Betracht. Patienten, die als Primärbehandlung eine hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) erhielten, wurden bei der Datenerhebung ausgeschlossen.

Diejenigen Patienten, deren Datensatz keinen Hinweis über die Tumorlokalisierung, den histologischen Typ oder das UICC Stadium enthielten, wurden nicht in die Analyse einbezogen.

Basisvariablen

Alter

Es sollten ausschließlich Patienten, die bei Diagnosestellung älter als 18 Jahre waren, in die Datenerhebung eingeschlossen werden. Bei der Subgruppenanalyse wurde das Kollektiv in eine Gruppe, welche bei Diagnosestellung 55 Jahre oder jünger war, und eine Gruppe, die älter als 55

Jahre alt war, unterteilt. Die Grenze wurde bei 55 Jahren festgesetzt, da sich die meisten Frauen zu diesem Zeitpunkt in der Postmenopause befinden. Ziel war es hierbei einen möglichen protektiven Effekt der Östrogene zu finden.

Tumorlokalisation

In Bezug auf die Tumorlokalisation wurden acht Kategorien gebildet. Dies sind jeweils Karzinome im Zökum, Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, Colon sigmoideum, im oberen, mittleren und unteren Rektumdrittel.

Die Zuordnung zu den jeweiligen Rektumabschnitten erfolgte in Abhängigkeit der Entfernung des distalen Tumorabschnittes von der Anokutanlinie (ACL) (Tabelle 1) (7). Sofern die Angaben der starren Endoskopie im System hinterlegt waren, wurden diese zur Zuordnung verwendet. Ansonsten wurden jegliche Höhenangaben, welche mittels Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Endosonographie oder flexibler Rektoskopie ermittelt wurden, ausgewählt.

Malignome im rektosigmoidalen Übergang wurden dem oberen Rektumdrittel, Neoplasien des ileozökalen Übergangs dem Zökum und Karzinome der Flexura coli dextra beziehungsweise sinistra dem Colon ascendens beziehungsweise Colon descendens zugeteilt.

Zusätzlich wurden die Variablen „rechtsseitige Karzinome“ und „linksseitige Karzinome“ gebildet. Zu den „rechtsseitigen Karzinomen“ zählten alle Karzinome vom Zökum bis einschließlich des Colon transversum. Alle Karzinome distal des Colon transversum wurden der Variablen „linksseitige Karzinome“ zugeordnet.

Tabelle 1: Einteilung des Rektums in Drittel (7)

Rektumdrittel	Abstand von Anokutanlinie (ACL)
Unteres	0 -5,9cm
Mittleres	6 -11,9cm
Oberes	12 -16cm

TNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung

Bei der pathologischen und klinischen Charakterisierung der Karzinome wurde die TNM Klassifikation angewandt. Diese enthält die Komponenten Infiltrationstiefe (T), lokaler Lymphknotenbefall (N) und Fernmetastasen (M). Die TNM Klassifikation dient der Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms, welche nach den Vorgaben der Union internationale contre le cancer (UICC)

definiert ist. Die TNM Tumorklassifikation und die Stadieneinteilung nach UICC sind in Tabelle 2 bzw. Tabelle 3 dargestellt (47).

Zur Auswertung der Daten wurde ausschließlich die pathologische UICC Zuordnung (pUICC), welche anhand des Operationspräparates bestimmt wurde, im Datensatz aufgenommen.

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (modifiziert nach UICC) (47)

	T	N	M
1	Submukosa nicht überschritten	<ul style="list-style-type: none"> • 1a: ein lokaler Lk • 1b: 2-3 lokale Lk • 1c: Satelliten in der Subserosa 	<ul style="list-style-type: none"> • 1a: Metastasen in einem Organ • 1b: Peritonealkarzinose oder mehr als ein Organ betroffen
2	Infiltration der Muscularis propria	<ul style="list-style-type: none"> • 2a: 4-6 lokale Lk • 2b: 7 oder mehr lokale Lk 	
3	Infiltration der Subserosa		
4	Durchbruch durch viszerales Peritoneum und Infiltration von Nachbarorganen		

Legende: T= Infiltrationstiefe, N= Lokale Lymphknoten, M= Fernmetastasen, Lk= Lymphknoten

Tabelle 3: UICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (modifiziert nach UICC) (47)

UICC	TNM
I	T1N0M0; T2N0M0
II	T3N0M0; T4N0M0
III	TXN1-2M0
IV	TXNXM1a/b

Legende: TX=1-4; NX=1-2

ASA-Klassifikation der Komorbiditäten

Um der präoperativen Vorbelastung durch Komorbiditäten bei der Auswertung Rechnung zu tragen, wurde die Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) erhoben (48). Diese Klassifikation dient der Einschätzung der Komorbidität des jeweiligen Patienten. Sie ist in sechs verschiedene Kategorien unterteilt. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (modifiziert nach der American Society of Anesthesiologists, 2014) (48)

ASA-Wert	Komorbiditäten
ASA 1	Keine Komorbiditäten
ASA 2	Geringe, gut eingestellte Komorbiditäten (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Raucher, milde Erkrankung der Lunge...)
ASA 3	Eine bis mehrere moderate bis schwerwiegende Erkrankungen (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, schlecht eingestellter Diabetes mellitus/ arterieller Hypertonus, Dialysepatient...)
ASA 4	Lebensbedrohliche Komorbiditäten (ischämische Herzkrankheit, hochgradige Klappenfehler, hochgradige Einschränkung der Ejektionsfraktion, Sepsis)
ASA 5	Der Patient wird ohne Operation nicht überleben (Schädel-Hirn-Trauma mit erhöhtem intrakraniell Druck, rupturiertes Aortenaneurysma)
ASA 6	Hirntod

BMI

Da Übergewicht zu den Risikofaktoren eines kolorektalen Karzinom zählt, wurde auch der Body-Mass-Index (BMI) erhoben. Dieser setzt sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm (kg) dividiert durch die Körpergröße in m² zusammen. In Tabelle 5 sind die Werte nach der Klassifikation der World Health Organization (WHO) dargestellt (49).

Tabelle 5 : BMI-Werte nach WHO Klassifikation (49)

	BMI-Wert in kg/m²
schweres Untergewicht	<16 kg/m ²
mäßiges Untergewicht	16,0-16,99 kg/m ²
leichtes Untergewicht	17,0-18,49 kg/m ²
Normalgewicht	18,5-24,99 kg/m ²
Übergewicht	25,0-29,99 kg/m ²
Adipositas I°	30-34,99 kg/m ²
Adipositas II°	35-39,99 kg/m ²
Adipositas III°	ab 40 kg/m ²

Zielvariablen

Komplikationen

Schweregrad der Komplikationen

Die verschiedenen Komplikationen wurden zum einen in postoperative und zum anderen in Komplikationen im Verlauf unterteilt. Zu den postoperativen Komplikationen zählten all diejenigen Komplikationen, welche innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ auftraten. Komplikationen, die später im Verlauf aufgetreten sind, wurden den Komplikationen im Verlauf zugeordnet. Zur Beurteilung der Komplikationen im Verlauf wurden alle Patienten, bei denen keine Verlaufsdaten vorhanden waren, ausgeschlossen. In die Analyse der übrigen Variablen waren diese Patienten eingeschlossen.

Zur Klassifikation des Schweregrades wurde die Clavien-Dindo-Klassifikation angewandt. Diese ist in Tabelle 6 dargestellt. Hierbei ist noch hinzuzufügen, dass in Anlehnung an die Originalarbeit von Clavien und Dindo auch der Einsatz von Analgetika, Antipyretika, Antidiarrhoika, Antiemetika, Diuretika, Elektrolytlösungen und Physiotherapie im Rahmen von Komplikationen zum Grad I gezählt wurden. Ein akutes Nierenversagen wurde nur dem Grad IV zugeordnet, wenn eine Dialysepflicht bestand (50).

Tabelle 6: Clavien-Dindo-Klassifikation der Komplikationen (50)

Schweregrad	Beschreibung
Grad I	jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf
Grad II	Notwendigkeit pharmakologischer Therapie inklusive parenterale Ernährung sowie Bluttransfusionen
Grad III	Notwendigkeit endoskopischer, radiologischer oder chirurgischer Intervention
Grad IIIa	- ohne Vollnarkose
Grad IIIb	- mit Vollnarkose
Grad IV	lebensbedrohliche Komplikation (inklusive ZNS-Komplikationen wie Schlaganfall oder SAB)
Grad IVa	Versagen eines einzelnen Organs
Grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod

Legende: ZNS: zentrales Nervensystem; SAB: Subarachnoidalblutung

Art der Komplikationen

Bei der Analyse der Komplikationen wurden sowohl für die postoperativen Komplikationen als

auch für die Komplikationen im Verlauf verschiedene Arten von Komplikationen gesondert untersucht. Diese sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 7) dargestellt.

Es wurden zusätzlich noch einige Komplikationen separat untersucht. Zu diesen zählten das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz, einer Anastomosenstenose, einer Wundheilungsstörung, einer Stuhlinkontinenz und einer Hernie im Bereich des Stomas oder der Naht, wobei die letzten beiden Variablen ausschließlich im Verlauf beurteilt wurden. In Bezug auf die postoperative Anastomoseninsuffizienz wurde zwischen einer frühen und einer späten Anastomoseninsuffizienz unterschieden. Eine frühe Anastomoseninsuffizienz war durch das Auftreten innerhalb der ersten vier postoperativen Tage definiert. Alle Insuffizienzen, die danach aufgetreten sind, wurden als „spät“ klassifiziert. Zur Variablen „Stuhlinkontinenz“ zählte auch ein anteriores Resektionssyndrom.

Zusätzlich wurde bei den postoperativen Komplikationen die Kategorie „Tod postoperativ“ gesondert analysiert. Wenn die Patienten innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ verstarben, wurde dies in der Kategorie „Tod postoperativ“ vermerkt. Um später für die Analyse des Gesamtüberlebens eine Variable für das Ereignis zu haben, wurden die Patienten, welche bereits postoperativ verstorben sind, zusätzlich der Variablen „Tod im Verlauf“ zugeordnet.

Tabelle 7: Art der Komplikationen

Art der Komplikationen	Zugeordnete Symptomkomplexe
Chirurgisch	Platzbauch, Nahtdehiszenz, interventionsbedürftige Hämatome, Perforationen des Darmes, Stomaaustriss, transfusionspflichtige Blutungen, Fistelbildung, Syndrom der Arteria mesenterica superior, Verletzung von Nachbarorganen, Bridenileus, neurogene Blasenentleerungsstörung, erektile Dysfunktion, mechanischer Subileus, Rektumstumpfsuffizienz
Infektiologisch	Sepsis, SIRS, septischer Schock, schwere Sepsis, Abszesse, nosokomiale Pneumonien, Harnwegsinfekte, Peritonitiden
Anastomose	Anastomoseninsuffizienz, Anastomosenstenose

Operation

Im Bereich der Operation wurde zunächst zwischen einem laparoskopischem und einem offenen Eingriff unterschieden. Hierbei wurden zu den laparoskopischen Eingriffen laparoskopisch assistierte, Operationen mit dem Da Vinci Roboter und eine Kombination aus laparoskopischer und offener Operation bei Karzinomen im unteren Rektumdrittel gezählt. Da die laparoskopische Operationstechnik immer mehr an Bedeutung gewinnt, war von Interesse ob sich die anatomischen

Unterschiede zwischen Männern und Frauen im Bereich der Operationstechnik auswirken. Diesbezüglich wurde die Konversionsrate von einer laparoskopischen zu einer konventionellen Intervention zwischen Männern und Frauen verglichen. Konversionen im Rahmen von diagnostischen Laparoskopien wurden nicht dazu gezählt.

Außerdem wurde zwischen einzeitigen und mehrzeitigen Eingriffen unterschieden. Bei einem einzeitigen Eingriff werden die Darmenden ohne Stomaanlage primär anastomosiert oder im Falle einer Rektumexstirpation ein endständiges Stoma angelegt. Bei den mehrzeitigen Eingriffen wird primär ein protektives Stoma angelegt, um die Anastomose zu schützen und damit die Heilung derselben zu fördern. In einem zweiten Eingriff wird dann das protektive Stoma zurückverlagert.

Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer

Für die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer wurden ausschließlich Patienten, welche nicht postoperativ verstorben sind, analysiert. Sie wurde aus der Differenz zwischen Entlassungsdatum und Datum der Primäroperation in Tagen berechnet.

Gesamtüberleben, Rezidivfreies Überleben und Metastasenfreies Überleben

Um mögliche Auswirkungen von Geschlechtsunterschieden im Bereich der Komplikationen auf das Überleben zu detektieren, wurden die Variablen „Gesamtüberleben“, „rezidivfreies Überleben“ und „metastasenfreies Überleben“ eingeführt. Diese Variablen wurden alle vom Tag der Diagnosestellung bis zum Auftreten des jeweiligen Ereignisses in ganzen Monaten berechnet. Es wurden dabei nur die vollendeten Monate berücksichtigt. Wenn also ein Patient 17,5 Monate nach Diagnosestellung verstorben ist, so bestand ein Gesamtüberleben von 17 Monaten.

Für das Gesamtüberleben war das ausschlaggebende Ereignis der Tod des Patienten. Das rezidivfreie Überleben umfasste den Zeitraum in Monaten von der Diagnosestellung bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs (im Bereich des ehemaligen Tumors oder der tumornahen Lymphknoten). Im Gegensatz dazu repräsentiert das metastasenfreie Überleben das Intervall von der Diagnosestellung bis zum Auftreten von Fernmetastasen.

Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS Version 25 der Firma IBM (Firmensitz in Armonk, USA) für Studenten durchgeführt.

Allgemein wurde die statistische Signifikanzgrenze ab einem p-Wert unter 0,05 definiert. Alle Ergebnisse, die diesen Wert unterschritten, wurden als statistisch signifikant betrachtet. Zur Auswertung von nominalen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, wenn die erwarteten Zeilenwerte größer als fünf waren. War dies nicht der Fall, wurden die Variablen in größeren Gruppen zusammengefasst oder der exakte Fisher Test zur Auswertung herangezogen.

Zum Vergleich von Mittelwerten bei unabhängigen Stichproben wurde, bei Vorliegen einer Normalverteilung der Variablen, der t-Test und in allen anderen Fällen der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die Analyse auf das Vorliegen einer Normalverteilung erfolgte zum einen visuell mittels Histogrammen und zum anderen mit Hilfe des Shapiro Wilk Test. Bei diesem Test liegt eine Normalverteilung vor, wenn der p-Wert größer als 0,05 ist.

Für die Subgruppenanalyse folgte eine Anpassung des p-Wertes entsprechend der Bonferroni-Korrektur. Um den p-Wert anzupassen, wurde hierbei der Alphafehler mit einem Wert von 0,05 durch die Anzahl der Subgruppen geteilt. Für eine statistische Signifikanz musste der p-Wert diesen errechneten Wert unterschreiten. Das bedeutet, dass in der Subgruppe der Tumorlokalisation und den beiden Altersgruppen ein Signifikanzniveau von $p < 0,025$ gilt. Hingegen wurde das Signifikanzniveau in der Subgruppe der pUICC-Stadien für einen p-Wert $< 0,0125$ definiert.

Die Variablen Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und metastasenfreies Überleben wurden mit Kaplan Meier Kurven analysiert. Die Berechnung des p-Wertes erfolgte mit dem Logrank-Test. Zusätzlich wurde das 95% Konfidenzintervall berechnet.

Ergebnisse

Demographie

Initial standen die Daten von 906 Patienten zur Verfügung. Davon wurden 219 Patienten aufgrund der oben genannten Kriterien ausgeschlossen. Unter den ausgewählten Patienten waren 409 Männer und 278 Frauen. Es waren signifikant mehr Männer im untersuchten Kollektiv (Chi-Quadrat: $p < 0,001$). Tabelle 8 stellt die demographischen Daten des Kollektivs dar.

Das Alter bei Diagnosestellung war zwischen Männern und Frauen vergleichbar. Für beide Geschlechter lag der Median bei 69 Jahren (Range: Männer: 21-91 Jahre; Frauen: 23-96 Jahre) (Abbildung 5).

Karzinome waren bei den Frauen am häufigsten im mittleren Rektumdrittel, bei den Männern am häufigsten im Sigma lokalisiert (Abbildung 6). Insgesamt hatten signifikant mehr Männer als Frauen ein Sigmakarzinom (22,5% vs. 16,2%; $p = 0,042$). Fasst man die Karzinome, welche proximal des Colon descendens liegen, zusammen, haben Frauen häufiger rechtsseitige Karzinome (33,1% vs. 25,4%; $p = 0,029$).

In Bezug auf die Stadienverteilung war das pUICC-Stadium I bei den Männern und das pUICC-Stadium II bei den Frauen am häufigsten vertreten. Bei der Verteilung der pUICC-Stadien zwischen Männern und Frauen konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden (Abbildung 7).

Bei 420 Patienten (240 Männer; 180 Frauen) waren Informationen zum BMI vorhanden. Die Frauen des Kollektivs wiesen präoperativ einen signifikant geringeren BMI als die Männer auf (Abbildung 8). Während der Median der Männer ($25,95 \text{ kg/m}^2$; Range: $17,5-42,4 \text{ kg/m}^2$) schon im Bereich des Übergewichts lag, war dieser bei den Frauen noch im oberen Bereich des Normalgewichts ($24,80 \text{ kg/m}^2$; Range: $14,7-44,1 \text{ kg/m}^2$).

Bei 540 Patienten (316 Männer; 224 Frauen) waren Angaben zur präoperativen ASA-Klassifikation vorhanden. Männer stellten sich präoperativ mit einer höheren Komorbidität als Frauen vor. Mehr Männer als Frauen wiesen eine ASA-Kategorie 3 (42,1% vs. 30,4%) und 4 (3,8% vs. 0,9%) auf. Im Gegensatz dazu konnten signifikant mehr Frauen der ASA-Kategorie 2 (60,7% vs. 44,9%) zugeordnet werden (Abbildung 9).

Tabelle 8: Basischarakteristika

	Männer (n= 409)	Frauen (n=278)	p-Wert
Alter (Mittelwert in y)	66,93(95%CI:65,83-68,04)	66,61(95%CI:65,02-68,20)	0,975
Lokalisation			
Zökum	31(7,6%)	31(11,2%)	0,109
C. ascendens	58(14,2%)	48(17,3%)	0,272
C. transversum	15(3,7%)	13(4,7%)	0,512
C. descendens	30(7,3%)	21(7,6%)	0,914
C. sigmoideum	92(22,5%)	45(16,2%)	0,042
oberes Rektumdrittel	63(15,4%)	29(10,4%)	0,060
mittleres Rektumdrittel	62(15,2%)	50(18,0%)	0,325
unteres Rektumdrittel	58(14,2%)	41(14,7%)	0,835
pUICC			
0	15(3,7%)	17(6,1%)	0,135
I	143(35,0%)	81(29,1%)	0,110
II	120(29,3%)	94(33,8%)	0,214
III	131(32,0%)	86(30,9%)	0,762
BMI	Männer (n=240)	Frauen (n=180)	
BMI (Mittelwert)	26,52kg/m ² (95%CI:25,99-27,04kg/m ²)	25,31kg/m ² (95%CI:24,60-26,02kg/m ²)	0,003
ASA	Männer (n=316)	Frauen (n=224)	
1	27(8,5%)	18(8,0%)	0,833
2	142(44,9%)	136(60,7%)	<0,001
3	133 (42,1%)	68 (30,4%)	0,005
4	12(3,8%)	2(0,9%)	0,036
5	2(0,6%)	0(0%)	0,514

Legende: n: Anzahl an Patienten; y: Jahre; C.: Colon; 95%CI: 95% Konfidenzintervall

Abbildung 5: Alter bei Diagnosestellung

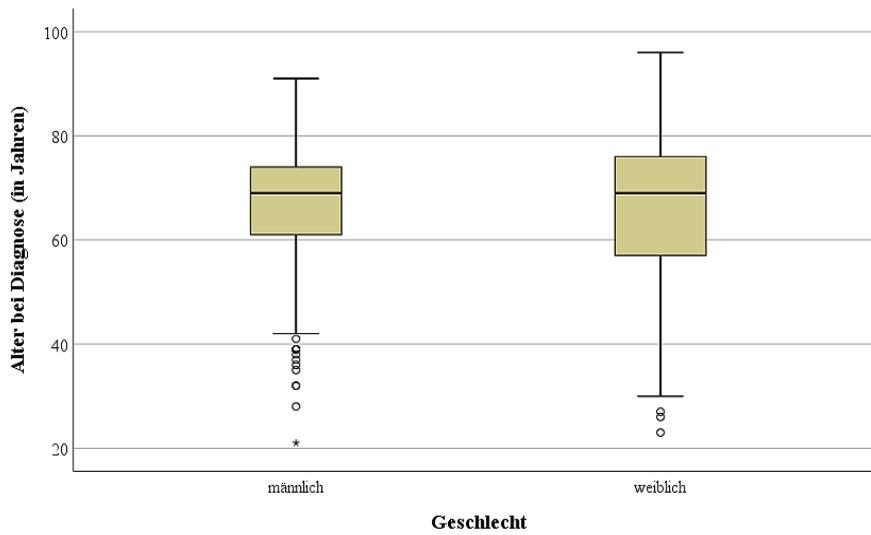


Abbildung 6: Tumorlokalisation

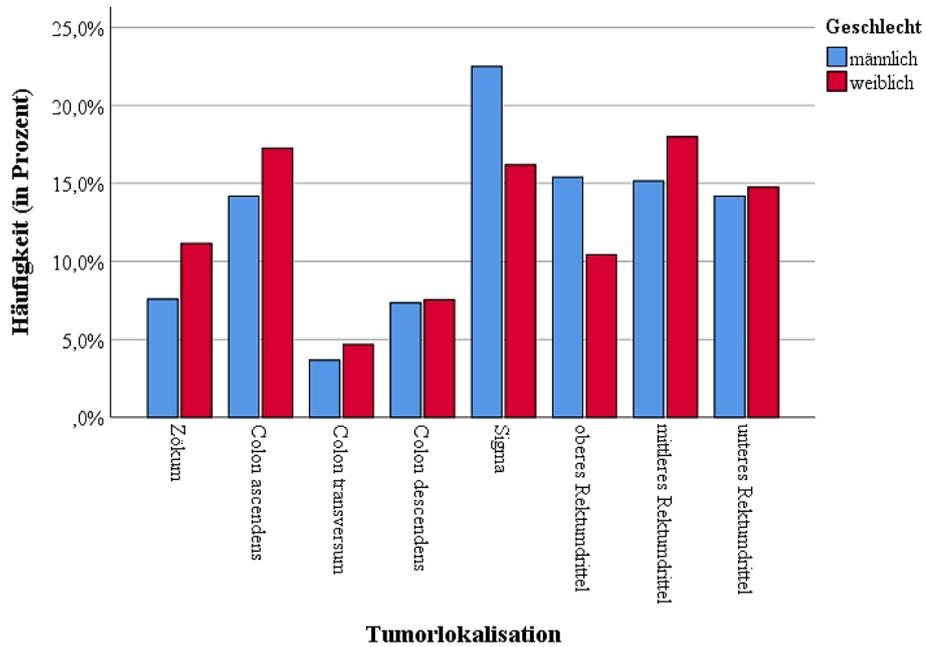


Abbildung 7: pUICC-Stadien

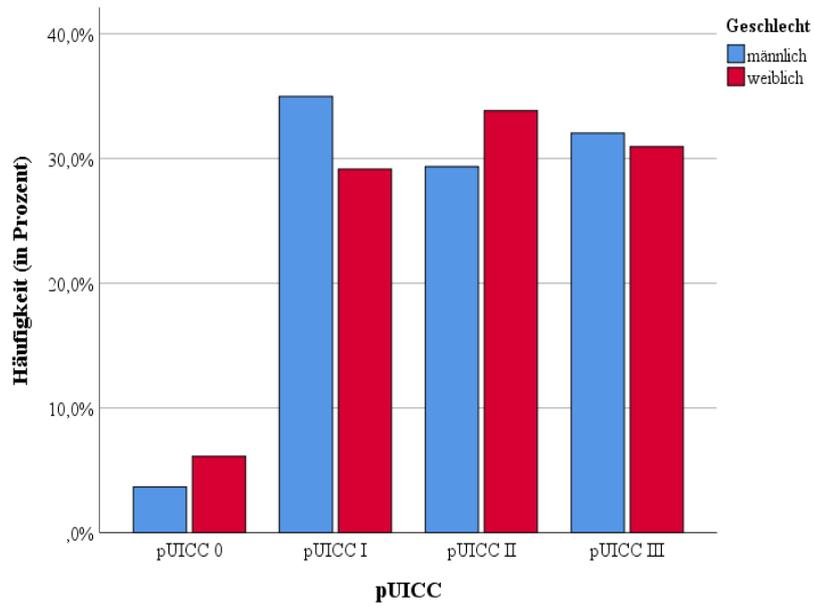


Abbildung 8: BMI

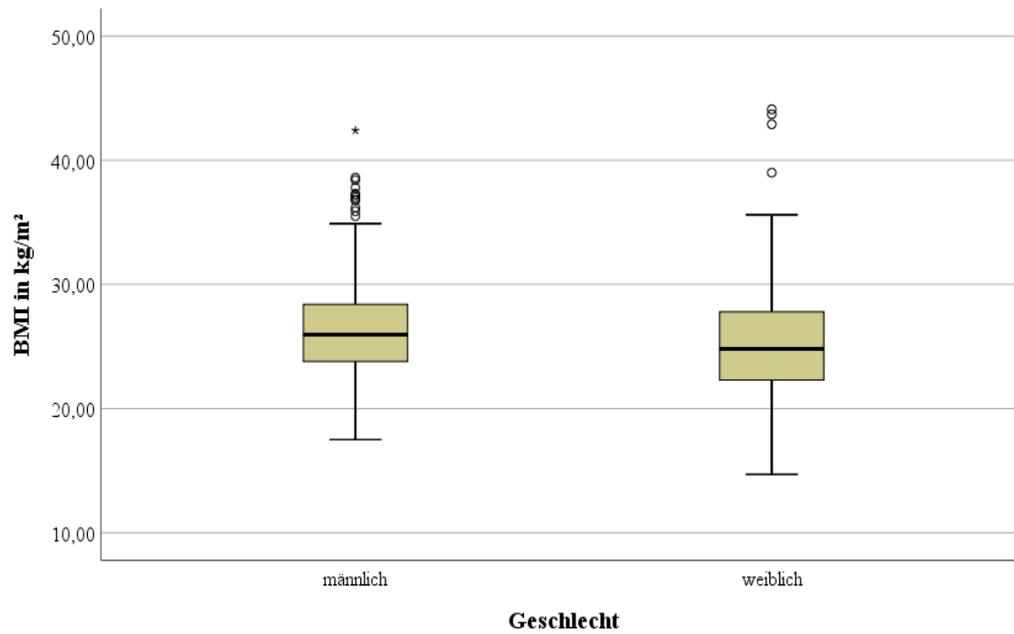
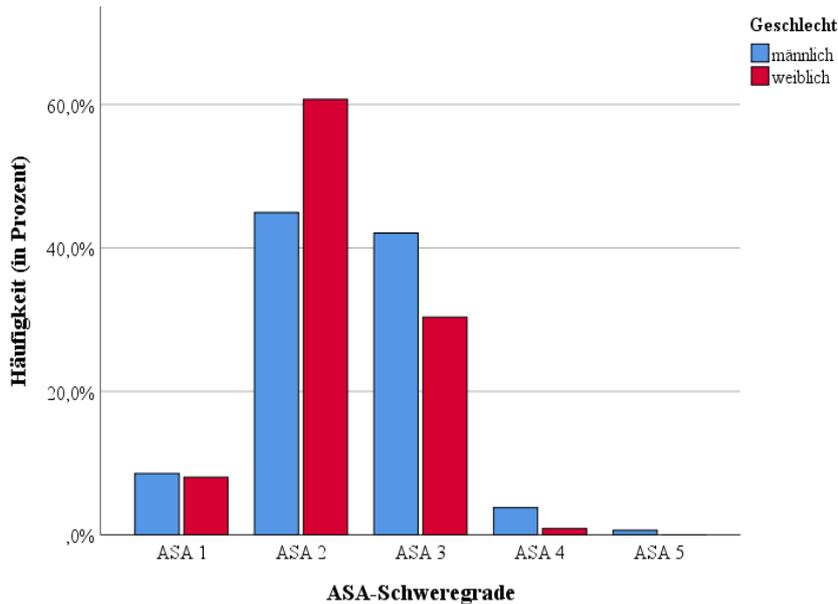


Abbildung 9: ASA-Klassifikation



Neoadjuvante und adjuvante Therapie

In Tabelle 9 und 10 sind die Daten des Kollektivs zur Durchführung einer neoadjuvanten und adjuvanten Therapie zusammengefasst. Zur Beurteilung der adjuvanten Therapie wurden ausschließlich Patienten mit Daten zum Verlauf einbezogen (n=645; 380 Männer; 265 Frauen). In der Anwendung der neoadjuvanten und adjuvanten Therapie konnten hier keine signifikanten Geschlechtsunterschiede beobachtet werden. Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen erhielt etwa ein Fünftel des Kollektivs eine neoadjuvante Therapie. Unter den Patienten mit Rektumkarzinom im pUICC-Stadium II-III erhielten 41 von 92 Männern (44,6%) und 27 von 66 Frauen (40,9%) eine neoadjuvante Therapie (p=0,647). Davon wurde bei 33 Männern (80,5%) und 22 Frauen (81,5%) eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt (p=0,919). Acht Männer (19,5%) und drei Frauen (11,1%) erhielten eine Kurzzeitradiatio (p=0,506). Zwei Frauen (7,4%) erhielten eine neoadjuvante Radiatio, wobei nicht deklariert war, ob es sich hierbei um eine Kurzzeitradiatio handelte. Fünf von den 90 Patienten (5,6%) mit einem Rektumkarzinom im pUICC-Stadium II-III, die keine neoadjuvante Therapie erhielten, wurden im Rahmen eines Notfalleingriffes behandelt. 32,9% der Patienten (26 von 79) mit Rektumkarzinom im pUICC-Stadium II-III ohne neoadjuvante Therapie und 37,9% der Patienten (22 von 58 Patienten) mit neoadjuvanter Therapie konnten einer ASA-Klasse >2 zugeordnet werden (p=0,543). In dieser Subgruppe waren Patienten, die eine neoadjuvante Therapie erhielten, tendenziell jünger als die

Patienten, die keine erhielten (Median: 65,5 Jahre vs. 68 Jahre; $p=0,414$).

Im Anschluss an die operative Therapie erhielten 41 von 81 Männern (50,6%) und 26 von 46 Frauen (56,5%) mit einem Kolonkarzinom im pUICC-Stadium III mit Verlaufsdaten eine adjuvante Therapie ($p=0,522$). Dabei erhielten 40 Männer (97,6%) und 26 Frauen (100%) eine Chemotherapie ($p=1,000$). Bei einem Mann mit Sigmakarzinom wurde eine adjuvante Radiochemotherapie (2,4%) durchgeführt. 66,7% der Patienten (30 von 45), die keine adjuvante Therapie erhielten, waren einer ASA-Kategorie >2 zuzuordnen. Die Patienten mit adjuvanter Therapie wiesen eine signifikant geringere Komorbidität auf ($p<0,001$). Hier waren lediglich 20,8% (11 von 53 Patienten) einer ASA-Kategorie >2 zuzuordnen. Die Patienten ohne adjuvante Therapie waren im Median bei Diagnosestellung älter (Median: 73,5 Jahre vs. 66 Jahre; $p<0,001$). Da tendenziell mehr Frauen eine adjuvante Therapie erhielten, wurde die geschlechtsspezifische Verteilung der verschiedenen ASA-Kategorien für Patienten mit Kolonkarzinom im pUICC-Stadium III analysiert. 64,9% der Frauen (24 von 37 Frauen) und 53,1% der Männer (34 von 64 Männern) waren einer ASA-Kategorie <3 zuzuordnen ($p=0,250$).

Bei den Patienten mit einem Rektumkarzinom im pUICC-Stadium II-III wurde bei 33 von 89 Männern (37,1%) und 27 von 66 Frauen (40,9%) mit Verlaufsdaten eine adjuvante Therapie durchgeführt ($p=0,628$). Davon erhielten 23 Männer (69,7%) und 21 Frauen (77,8%) eine adjuvante Chemotherapie ($p=0,481$). 6 Männer (18,2%) und 6 Frauen (22,2%) erhielten eine adjuvante Radiochemotherapie ($p=0,697$). Bei vier Männern (12,1%) wurde eine adjuvante Radiatio durchgeführt. Unter den Patienten, die keine adjuvante Therapie erhielten, waren 44,0% (37 von 84) einer ASA-Kategorie >2 zuzuordnen. In der Gruppe, die eine adjuvante Therapie erhielten, waren dies nur 21,6% (11 von 51). Somit wiesen die Patienten ohne adjuvante Therapie eine signifikant höhere Komorbidität auf ($p=0,008$). Die Patienten, die eine adjuvante Therapie erhielten, waren auch signifikant jünger (Median: 64 Jahre vs. 69 Jahre) ($p=0,003$).

72,6% der Frauen (45 von 62) und 58,7% der Männer (44 von 75) mit einem Rektumkarzinom im pUICC-Stadium II-III wiesen eine ASA-Kategorie <3 auf ($p=0,089$).

Tabelle 9: neoadjuvante Therapie

	Männer (n=409)	Frauen (n=278)	p-Wert
neoadjuvante Therapie	85(20,8%)	62 (22,3%)	0,634
kombinierte Radiochemotherapie	74/85 (87,1%)	53/62 (85,5%)	0,783
alleinige Chemotherapie	0/85 (0%)	1/62(1,6%)	0,422
Kurzzeitradiatio	11/85 (12,9%)	6/62 (9,7%)	0,541
Alleinige Radiatio*	0/85(0%)	2/62 (3,2%)	0,176

Legende: n: Anzahl an Patienten; * keine Angaben über Modalität der Radiatio

Tabelle 10: adjuvante Therapie

	Männer (n=380)	Frauen (n=265)	p-Wert
adjuvante Therapie	91 (23,9%)	66 (24,9%)	0,780
kombinierte Radiochemotherapie	7/91 (7,7%)	6/66(9,1%)	0,754
alleinige Chemotherapie	80/91(87,9%)	60/66 (90,9%)	0,551
alleinige Radiatio	4/91 (4,4%)	0(0%)	0,139

Legende: n: Anzahl an Patienten

Chirurgische Daten

Die Ergebnisse zu den gesammelten Daten der chirurgischen Tumorthherapie sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Bei jeweils 5% der Männer und Frauen wurde das Karzinom im Rahmen einer Notfalloperation reseziert. Ein minimalinvasiver Eingriff wurde etwas häufiger bei den Männern durchgeführt (35,5% vs. 34,2%; $p=0,730$). Zu den minimalinvasiven Eingriffen zählten sowohl laparoskopische als auch Roboter-assistierte Operationen. Bei zwei Männern (0,5%) und drei Frauen (1,1%) wurde das Karzinom mit Hilfe des Da Vinci Roboters entfernt.

Betrachtet man diejenigen Patienten, die eine minimalinvasive Intervention erhielten, so war bei mehr als doppelt so vielen Männern als Frauen eine Konversion aufgrund von intraoperativen Komplikationen notwendig (12,4% vs. 5,3%; $p=0,066$).

Bei der Mehrzahl der Männer (89,2%) und Frauen (90,0%) mit sphinktererhaltendem Eingriff wurde bereits beim Primäreingriff eine Anastomosierung der Darmenden durchgeführt ($p=0,726$).

Unterscheidet man zwischen Kolon- und Rektumkarzinom, so erhielten 204 von 226 Männern

(90,3%) und 143 von 158 Frauen (90,5%) mit Kolonkarzinom eine primäre Anastomose ($p=0,937$). Beim Rektumkarzinom wurde bei 125 von 143 Männern (87,4%) und bei 83 von 93 Frauen (89,2%) mit sphinktererhaltendem Eingriff eine primäre Anastomose angelegt ($p=0,670$).

Unter den Patienten, bei denen eine primäre Anastomosierung erfolgte, war bei mehr als doppelt so vielen Männern als Frauen eine sekundäre Stomaanlage aufgrund von Komplikationen notwendig (14,0% vs. 6,6%; $p=0,007$).

Ungefähr ein Drittel der Männer (30,1%) und Frauen (28,3%) mit sphinktererhaltendem Eingriff erhielten ein protektives Stoma ($p=0,630$). Bei 108 Männern und 68 Frauen mit protektivem Stoma bestanden Daten zum Verlauf. Davon hatten 36 Männer (33,3%) und 17 Frauen (25,0%) am Ende der Beobachtung immer noch ein Stoma ($p=0,241$). Von den 16 Männern und 10 Frauen mit einem Kolonkarzinom und protektivem Stoma, welche Daten zum Verlauf hatten, war bei 5 Männern (31,3%) und 2 Frauen (20,0%) das Stoma am Ende der Beobachtung vorhanden ($p=0,668$). Bei den Patienten mit Rektumkarzinom und protektivem Stoma hatten 31 von 92 Männern (33,7%) und 15 von 58 Frauen (25,9%) mit Verlaufsdaten das Stoma am Ende der Beobachtung ($p=0,311$). Unter den Patienten mit einem Karzinom im unteren Rektumdrittel war bei den Frauen häufiger als bei den Männern ein Sphinktererhalt möglich (41,5% vs. 37,9%; $p=0,723$).

Im Auftreten von intraoperativen Komplikationen wie bspw. Blutungen oder Verletzung von Nachbarorganen bestanden zwischen Männern und Frauen keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,776$). Die intraoperative Komplikationsrate lag bei beiden Geschlechtern bei ungefähr 4%.

Betrachtet man die onkologische Radikalität der Resektion, konnte bei der großen Mehrzahl der Männer (97,3%) und Frauen (96,8%) ein tumorfreier Resektionsrand (R0) erreicht werden ($p=0,675$). Im Median wurden sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen 16 Lymphknoten reseziert ($p=0,380$). Der Durchschnitt lag bei den Männern bei 17,93 (95%CI: 17,14-18,72) und bei den Frauen bei 18,23 (95%CI: 17,30-19,15) entfernten Lymphknoten. Die minimale Anzahl an exstirpierten Lymphknoten lag bei den Männern bei vier und bei den Frauen bei einem Lymphknoten. Die maximale Anzahl an entfernten Lymphknoten lag bei Männern bei 75 und bei Frauen bei 66 Lymphknoten.

Tabelle 11: chirurgische Daten

	Männer n= 409	Frauen n=278	p-Wert
Notfalloperation	20 (4,9%)	14 (5,0%)	0,931
minimalinvasiver Eingriff	145(35,5%)	95 (34,2%)	0,730
Konversion	18/145 (12,4%)	5/95 (5,3%)	0,066
Primäre Anastomose*	329/369 (89,2%)	226 /251(90,0%)	0,726
sekundäre Stomaanlage **	46/329 (14,0%)	15/226 (6,6%)	0,007
protektives Stoma*	111/369(30,1%)	71/251 (28,3%)	0,630
Sphinktererhalt***	22/58 (37,9%)	17/41 (41,5%)	0,723
R0-Resektion	398 (97,3%)	269 (96,8%)	0,675
Intraoperative Komplikationen	18 (4,4%)	11(4,0%)	0,776

Legende: n: Anzahl; *Patienten mit sphinktererhaltendem Eingriff; **Patienten mit primärer Anastomose; ***ausschließlich Patienten mit Karzinom im unteren Rektumdrittel

Postoperative Komplikationen-kurative Gruppe mit Subgruppenanalyse

Gesamtgruppe und Patienten nach Altersgruppen

In Tabelle 12 ist die Auswertung der Art und Anzahl der postoperativen Komplikationen für die Gesamtgruppe und die Subgruppe „Alter bei Diagnosestellung“ dargestellt.

Unter den 330 Männern und 226 Frauen, die eine primäre Anastomose erhielten, entwickelten 50 Männer (15,2%) und 22 Frauen (9,7%) postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz (p=0,062). Männer entwickelten signifikant häufiger chirurgische Komplikationen (27,9% vs. 20,1%; p=0,021) (Abbildung 10). Bei Männern waren häufiger Revisionseingriffe in Intubationsnarkose notwendig (16,6% vs. 10,4%; p=0,022) (Abbildung 11).

In der Subgruppenanalyse entwickelten mehr als dreimal so viele Männer wie Frauen, die bei Diagnosestellung maximal 55 Jahre alt waren, nach der Operation eine Anastomoseninsuffizienz (27,5% vs. 8,7%; p=0,018) (Abbildung 12). Um ein Confounding durch den Faktor Rektumkarzinom auszuschließen, wurde die Rate an Rektumkarzinomen bei Patienten, die eine primäre Anastomose erhielten und bei Diagnosestellung maximal 55 Jahre alt waren, analysiert. 24 Männer und 20 Frauen hatten ein Rektumkarzinom (47,1% vs. 43,5%; p=0,724). Da kein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Prävalenz an Rektumkarzinomen bestand, ist ein Confounding in Bezug auf die höhere Anastomoseninsuffizienzrate bei Männern ausgeschlossen.

In der Gruppe der Patienten, die bei Diagnosestellung über 55 Jahre alt waren, konnten keine signifikanten Unterschiede entdeckt werden. Es entwickelten etwas mehr Männer als Frauen postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz (12,9% vs. 10,0%; p=0,346).

Tabelle 12: postoperative Komplikationen

	Gesamtkollektiv n=687		Patienten \leq 55y *		Patienten > 55y *	
	m	w	m	w	m	w
Anzahl	409	278	66	55	343	223
Anastomoseninsuffizienz **	50/330(15,2%)	22/226(9,7%)	14/51(27,5%)	4/46(8,7%)	36/279(12,9%)	18/180(10,0%)
	p=0,062		p=0,018		p=0,346	
frühe Anastomoseninsuffizienz**	10/50(20,0%)	5/22(22,7%)	4/14(28,6%)	1/4(25,0%)	6/36(16,7%)	4/18(22,2%)
	p=0,764		p=1,000		p=0,715	
späte Anastomosen- insuffizienz**	40/50(80,0%)	17/22(77,3%)	10(71,4%)	3(75,0%)	30/36(83,3%)	14/18(77,8%)
	p=0,764		p=1,000		p=0,715	
Chirurgisch	114 (27,9%)	56 (20,1%)	15 (22,7%)	5(9,1%)	99(28,9%)	51(22,9%)
	p=0,021		p=0,044		p=0,114	
Wundheilungsstörung	88(21,5%)	57(20,5%)	13(19,7%)	5(9,1%)	75(21,9%)	52(23,3%)
	p=0,750		p=0,103		p=0,686	
infektiologisch	164 (40,1%)	110(39,6%)	25(37,9%)	18(32,7%)	139(40,5%)	92(41,3%)
	p= 0,889		p=0,556		p=0,863	
Clavien-Dindo-Klassifikation						
0	71(17,4%)	58(20,9%)	17 (25,8%)	15(27,3%)	54(15,7%)	43(19,3%)
	p=0,248		p=0,851		p=0,275	
I	133(32,5%)	98 (35,3%)	18(27,3%)	24(43,6%)	115(33,5%)	74(33,2%)
	p=0,457		p=0,060		p=0,932	
II	90 (22,0%)	68(24,5%)	11(16,7%)	11(20,0%)	79(23,0%)	57(25,6%)
	p=0,453		p=0,636		p=0,491	
IIIa	4(1,0%)	4(1,4%)	0(0%)	0(0%)	4(1,2%)	4(1,8%)
	p=0,721		-		p=0,718	
IIIb	68(16,6%)	29(10,4%)	14 (21,2%)	4(7,3%)	54(15,7%)	25(11,2%)
	p=0,022		p=0,032		p=0,128	
IVa	9(2,2%)	4(1,4%)	1 (1,5%)	0(0%)	8(2,3%)	4(1,8%)
	p=0,472		p=1,000		p=0,772	
IVb	27(6,6%)	13(4,7%)	4(6,1%)	1(1,8%)	23(6,7%)	12(5,4%)
	p=0,290		p=0,375		p=0,523	
V	7(1,7%)	4(1,4%)	1(1,5%)	0(0%)	6(1,7%)	4(1,8%)
	p=1,000		p=1,000		p=1,000	
geringgradige Komplikationen (Grad I- IIIa)	227(55,5%)	170(61,2%)	29(43,9%)	35(63,6%)	198(57,7%)	135(60,5%)
	p=0,141		p=0,031		p=0,507	

Legende: n: Anzahl an Patienten; m: männliche Patienten; w: weibliche Patienten; \leq 55y: Patienten, die bei Diagnosestellung 55 Jahre oder jünger waren; > 55 Jahre: Patienten, die bei Diagnosestellung älter als 55 Jahre waren; * Signifikanzniveau für die Subgruppen: p<0,025; **Patienten mit primärer Anastomose

Abbildung 10: chirurgische Komplikationen- Gesamtgruppe

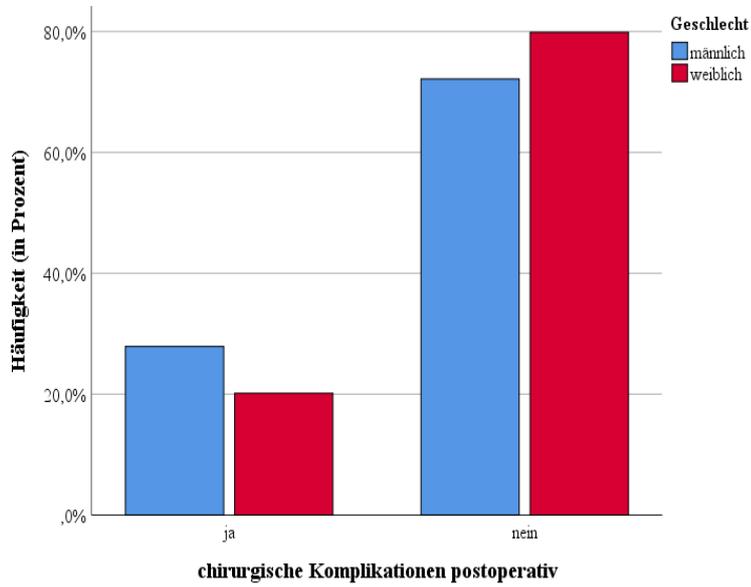


Abbildung 11: Clavien-Dindo IIIb postoperativ- Gesamtgruppe

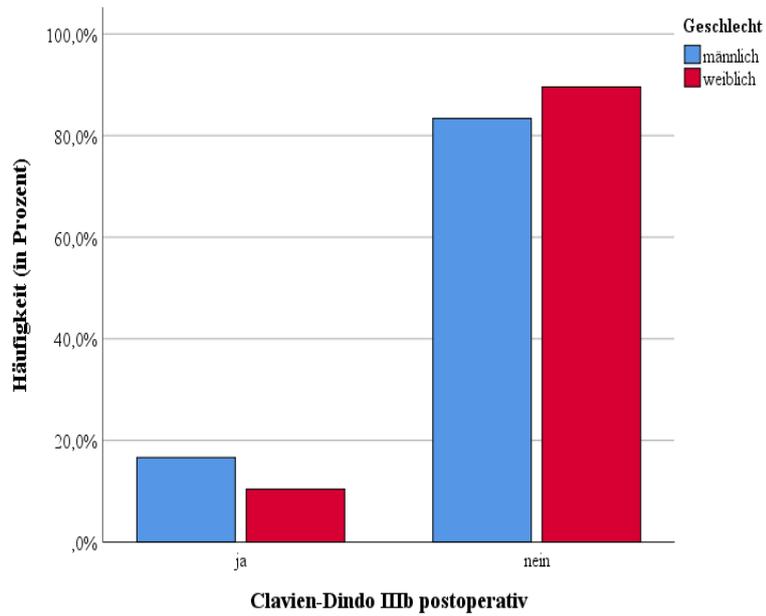
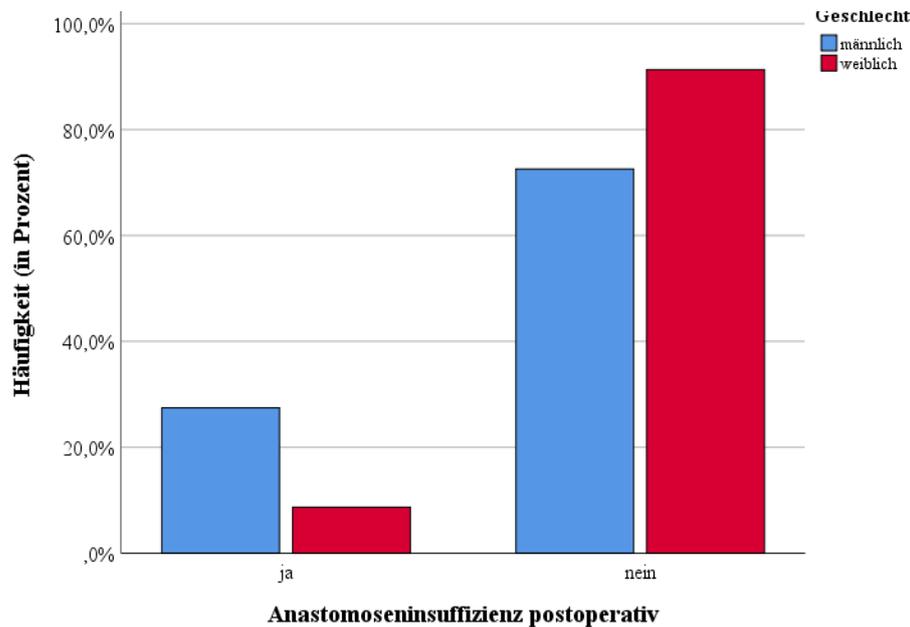


Abbildung 12: Postoperative Anastomoseninsuffizienz- Patienten ≤ 55 Jahre



Rechtsseitige und linksseitige Karzinome

In Tabelle 13 sind die postoperativen Komplikationen und die Anzahl der postoperativen Komplikationen für die Subgruppe der Patienten mit rechtsseitigen bzw. linksseitigen Karzinomen dargestellt. Bezüglich des Auftretens von postoperativen Komplikationen konnten in Abhängigkeit der Lokalisation keine signifikanten Geschlechtsunterschiede beobachtet werden.

10 Männer (9,9%) und 6 Frauen (6,9%) mit einem rechtsseitigen Karzinom hatten postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz ($p=0,462$). Über 10% mehr Männer wiesen postoperativ chirurgische Komplikationen auf (29,8% vs. 18,5%; $p=0,066$).

40 Männer (17,5%) und 16 Frauen (11,5%) mit einem linksseitigen Karzinom wiesen postoperativ eine Anastomoseninsuffizienz auf ($p=0,123$).

Tabelle 13: postoperative Komplikationen in Abhängigkeit der Tumorlokalisation

	Rechtsseitige Karzinome * n=196		Linksseitige Karzinome * n=491	
	m	w	m	w
Anzahl	104	92	305	186
Anastomoseninsuffizienz **	10/101 (9,9%)	6/87(6,9%)	40/229(17,5%)	16/139(11,5%)
	p=0,462		p=0,123	
frühe Anastomoseninsuffizienz**	1/10 (10,0%)	0(0,0%)	9/40(22,5%)	5/16(31,3%)
	p=1,000		p=0,511	
Späte Anastomoseninsuffizienz**	9/10(90,0%)	6/6(100,0%)	31/40(77,5%)	11/16(68,8%)
	p=1,000		p=0,511	
Chirurgisch	31(29,8%)	17(18,5%)	83(27,2%)	39(21,0%)
	p=0,066		p=0,120	
Wundheilungsstörung	18 (17,3%)	18(19,6%)	70(23,0%)	39(21,0%)
	p=0,684		p=0,608	
infektiologisch	36(34,6%)	33(35,9%)	128 (42,0%)	77(41,4%)
	p=0,854		p=0,901	
Clavien-Dindo-Klassifikation				
0	15(14,4%)	24 (26,1%)	56(18,4%)	34(18,3%)
	p=0,041		p=0,982	
I	39(37,5%)	32 (34,8%)	94(30,8%)	66(35,5%)
	p=0,693		p=0,285	
II	27(26,0%)	21(22,8%)	63(20,7%)	47(25,3%)
	p=0,610		p=0,234	
IIIa	0(0%)	0(0%)	4(1,3%)	4(2,2%)
	-		p=0,485	
IIIb	15(14,4%)	7(7,6%)	53(17,4%)	22(11,8%)
	p=0,131		p=0,097	
IVa	2(1,9%)	0(0%)	7(2,3%)	4(2,2%)
	p=0,499		p=1,000	
IVb	4(3,8%)	7(7,6%)	23 (7,5%)	6(3,2%)
	p=0,253		p=0,049	
V	2(1,9%)	1(1,1%)	5(1,6%)	3(1,6%)
	p=1,000		p=1,000	
geringgradige Komplikationen (Grad I-IIIa)	66(63,5%)	53(57,6%)	161 (52,8%)	117(62,9%)
	p=0,402		p=0,028	

Legende: n: Anzahl an Patienten; m: männliche Patienten; w: weibliche Patienten; *Signifikanzniveau: p<0,025; **Patienten mit primärer Anastomose

pUICC-Stadien

In Tabelle 14 bzw. 15 ist die geschlechtsspezifische Verteilung der postoperativen Komplikationen

in Abhängigkeit der pUICC-Stadien dargestellt. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Art und Schweregrad der postoperativen Komplikationen.

Tabelle 14: postoperative Komplikationen- pUICC-Stadien 0 und I

	pUICC 0 * n=32		pUICC I * n= 224	
	m	w	m	w
Anzahl	15	17	143	81
Anastomosen- insuffizienz **	3/13(23,1%)	1/12(8,3%)	19/123(15,4%)	9/67(13,4%)
	p=0,593		p=0,708	
frühe Anastomosen- insuffizienz**	1/3(33,3%)	0/1(0%)	4/19(21,1%)	3/9(33,3%)
	p=1,000		p=0,646	
späte Anastomosen- insuffizienz**	2/3(66,7%)	1/1(100,0%)	15/19(78,9%)	6/9(66,7%)
	p=1,000		p=0,646	
Chirurgisch	3(20,0%)	2(11,8%)	40(28,0%)	17(21,0%)
	p=0,645		p=0,249	
Wundheilungsstörung	1(6,7%)	1(5,9%)	29(20,3%)	18(22,2%)
	p=1,000		p=0,732	
infektiologisch	6(40,0%)	4(23,5%)	52(36,4%)	33(40,7%)
	p=0,450		p=0,517	
Clavien-Dindo-Klassifikation				
0	5(33,3%)	5(29,4%)	30(21,0%)	17(21,0%)
	p=1,000		p=0,999	
I	3(20,0%)	7(41,2%)	46(32,2%)	25(30,9%)
	p=0,265		p=0,840	
II	4(26,7%)	3(17,6%)	25(17,5%)	23 (28,4%)
	p=0,678		p=0,056	
IIIa	0(0%)	0(0%)	2(1,4%)	1(1,2%)
	-		p=1,000	
IIIb	1(6,7%)	2(11,8%)	24(16,8%)	9(11,1%)
	p=1,000		p=0,250	
IVa	1(6,7%)	0(0%)	6(4,2%)	0(0%)
	p=0,469		p=0,089	
IVb	1(6,7%)	0(0%)	7(4,9%)	5(6,2%)
	p=0,469		p=0,761	
V	0(0%)	0(0%)	3(2,1%)	1(1,2%)
	-		p=1,000	
geringgradige Komplika- tionen (Grad I-IIIa)	7(46,7%)	10(58,8%)	73(51,0%)	49(60,5%)
	p= 0,492		p=0,173	

Legende: n: Anzahl an Patienten; m: männliche Patienten; w: weibliche Patienten; * Signifikanzniveau: p<0,0125; **Patienten mit primärer Anastomose

Tabelle 15: postoperative Komplikationen- pUICC-Stadien II und III

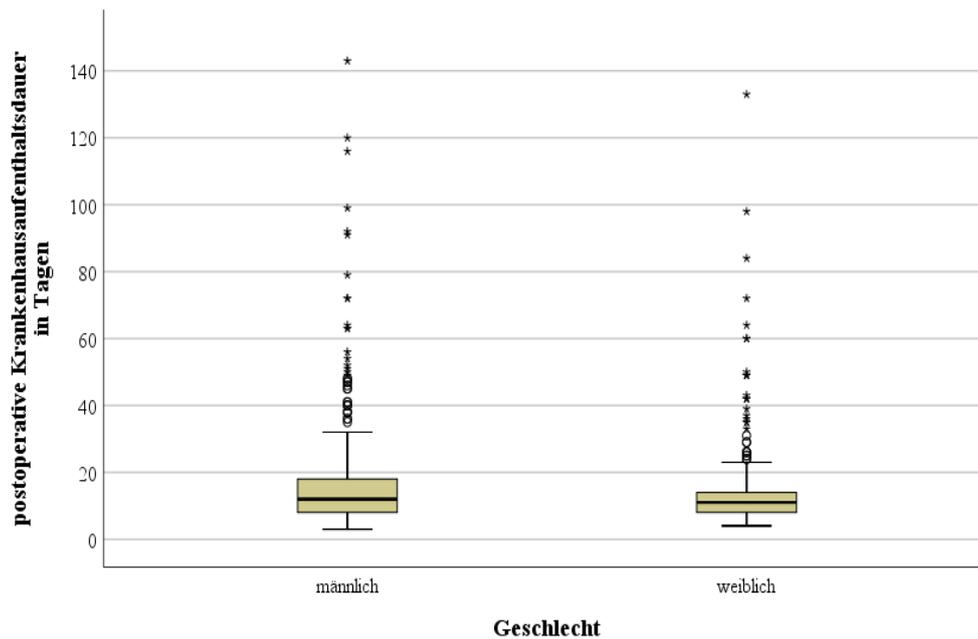
	pUICC II* n=214		pUICC III* n=217	
	m	w	m	w
Anzahl	120	94	131	86
Anastomosensuffizienz **	15/90(16,7%)	6/74(8,1%)	13/104(12,5%)	6/73(8,2%)
	p=0,103		p=0,365	
frühe Anastomosensuffizienz**	3/15(20,0%)	0/6(0%)	2/13(15,4%)	2/6(33,3%)
	p=0,526		p=0,557	
späte Anastomosensuffizienz**	12/15(80,0%)	6/6(100,0%)	11/13(84,6%)	4/6(66,7%)
	p=0,526		p=0,557	
Chirurgisch	39(32,5%)	23(24,5%)	32(24,4%)	14(16,3%)
	p=0,199		p=0,151	
Wundheilungsstörung	24(20,9%)	19(20,2%)	34(26,0%)	19(22,1%)
	p=0,969		p=0,517	
infektiologisch	53(44,2%)	39(41,5%)	53(40,5%)	34(39,5%)
	p=0,695		p=0,892	
Clavien-Dindo-Klassifikation				
0	17(14,2%)	19(20,2%)	19(14,5%)	17(19,8%)
	p=0,241		p=0,308	
I	34(28,3%)	35(37,2%)	50(38,2%)	31(36,0%)
	p=0,167		p=0,752	
II	30(25,0%)	20(21,3%)	31(23,7%)	22(25,6%)
	p=0,523		p=0,748	
IIIa	1(0,8%)	2(2,1%)	1(0,8%)	1(1,2%)
	p=0,583		p=1,000	
IIIb	26(21,7%)	12(12,8%)	17(13,0%)	6(7,0%)
	p=0,091		p=0,160	
IVa	0(0%)	2(2,1%)	2(1,5%)	2(2,3%)
	p=0,192		p=0,650	
IVb	9(7,5%)	3(3,2%)	10(7,6%)	5(5,8%)
	p=0,174		p=0,605	
V	3(2,5%)	1(1,1%)	1(0,8%)	2(2,3%)
	p=0,633		p=0,564	
geringgradige Komplikationen (Grad I-IIIa)	65(54,2%)	57(60,6%)	82 (62,6%)	54(62,8%)
	p=0,343		p=0,977	

Legende: n: Anzahl an Patienten; m: männliche Patienten; w: weibliche Patienten; *Signifikanzniveau: $p < 0,0125$; **Patienten mit primärer Anastomose

Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer

In Hinblick auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes nach der Primäroperation bestand zwischen Männern und Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,035$) (Abbildung 13). Im Median waren Männer 12 Tage (Range: 3-143 Tage) und Frauen bis zu 11 Tage (Range:4-133 Tage) nach der Operation im Krankenhaus. Der Mittelwert der Männer lag bei 16,68 Tagen (95% CI: 15,06-18,31 Tage). Bei den Frauen lag der Mittelwert bei 14,62 Tagen (95% CI:12,93-16,32 Tage).

Abbildung 13: Postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer



Verlaufsdaten-Beobachtungszeitraum

Unter den Patienten, die Daten zum Verlauf hatten, hatten die Frauen signifikant länger Kontakt zum Studienzentrum als die Männer ($p=0,041$). Im Schnitt konnten bei den Frauen die Verlaufsdaten bis zu 54,08 Monate (95%CI: 50,93-57,24 Monate) nach Diagnosestellung verfolgt werden (Median: 56,00 Monate; Range:1-97 Monate).

Die Daten der Männer konnten im Schnitt bis zu 49,98 Monate (95%CI: 47,48-52,49 Monate) nach Diagnosestellung nachverfolgt werden (Median: 51 Monate; Range:1-99 Monate).

Komplikationen im Verlauf

Gesamtgruppe und Patienten nach Altersgruppen

Tabelle 16 zeigt die Art und Anzahl der Komplikationen im Verlauf für die kurative Gesamtgruppe und die Subgruppenanalyse in Abhängigkeit des Alters. Die Patienten, bei denen keine Daten zum Verlauf vorhanden waren, wurden bei der Analyse ausgeschlossen.

Im Verlauf gab es weder in der Gesamtgruppe noch in den Altersgruppen einen signifikanten Unterschied in der Prävalenz oder im Schweregrad von Komplikationen.

Tabelle 16: Komplikationen im Verlauf

	Gesamtgruppe n=645		Patienten<=55y * n=111		Patienten>55y * n=534	
	m	w	m	w	m	w
Anzahl	380	265	59	52	321	213
Anastomosens- stenose **	20/306(6,5%)	11/215(5,1%)	5/44(11,4%)	5/43(11,6%)	15/262(5,7%)	6/172(3,5%)
	p=0,500		p=1,000		p=0,288	
Anastomosens- insuffizienz **	9/306(2,9%)	6/209(2,8%)	1/44(2,3%)	3/43(7,0%)	8/262(3,1%)	3/172(1,7%)
	p=0,919		p=0,360		p=0,538	
Hernie	62(16,3%)	38(14,3%)	10(16,9%)	4(7,7%)	52(16,2%)	34(16,0%)
	p=0,495		p=0,143		p=0,942	
Wundheilungsstö- rung	31(8,2%)	13(4,9%)	5(8,5%)	2(3,8%)	26(8,1%)	11(5,2%)
	p=0,107		p=0,445		p=0,191	
Stuhlinkontinenz	19(5,0%)	9(3,4%)	2(3,4%)	0(0%)	17(5,3%)	9(4,2%)
	p=0,319		p=0,497		p=0,563	
Clavien-Dindo-Klassifikation						
Grad 0	244(64,2%)	179(67,5%)	35(59,3%)	35(67,3%)	209(65,1%)	144(67,6%)
	p=0,380		p=0,384		p=0,551	
Grad I	57(15,0%)	33(12,5%)	9(15,3%)	5(9,6%)	48(15,0%)	28(13,1%)
	p=0,358		p=0,372		p=0,558	
Grad II	5(1,3%)	1(0,4%)	1(1,7%)	0(0%)	4(1,2%)	1(0,5%)
	p=0,409		p=1,000		p=0,653	
Grad IIIa	6(1,6%)	4(1,5%)	3(5,1%)	2(3,8%)	3(0,9%)	2(0,9%)
	p=1,000		p=1,000		p=1,000	
Grad IIIb	59(15,5%)	46(17,4%)	11(18,6%)	10(19,2%)	48(15,0%)	36(16,9%)
	p=0,535		p=0,937		p=0,545	
Grad IVa	4(1,1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	4(1,2%)	0(0%)
	p=0,148		-		p=0,154	
Grad IVb	2 (0,5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(0,6%)	0(0%)
	p=0,515		-		p=0,520	
Grad V	3(0,8%)	2(0,8%)	0(0%)	0(0%)	3(0,9%)	2(0,9%)
	p=0,647		-		p=1,000	
geringgradige Komplikationen (Grad I-IIIa)	68(17,9%)	38(14,3%)	13(22,0%)	7(13,5%)	55(17,1%)	31(14,6%)
	p=0,231		p=0,241		p=0,427	

Legende: n: Anzahl an Patienten; m: männliche Patienten; w: weibliche Patienten; <=55y: Patienten, die bei Diagnosestellung 55 Jahre oder jünger waren; >55y: Patienten, die bei Diagnosestellung älter als 55 Jahre waren; *Signifikanzniveau: p<0,025; **Patienten mit primärer Anastomose

Rechtsseitige und linksseitige Karzinome

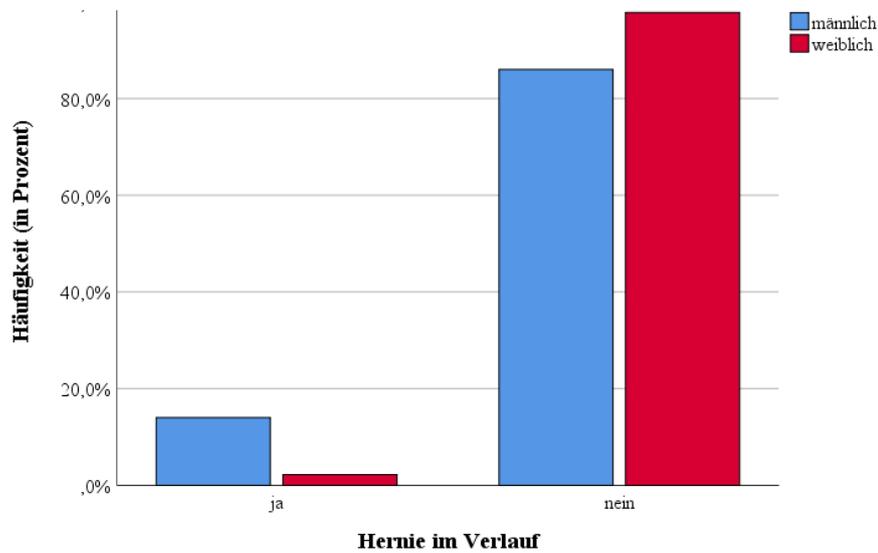
In Tabelle 17 sind die Ergebnisse für die verschiedenen Tumorlokalisationen dargestellt. Siebenmal mehr Männer als Frauen mit rechtsseitigem Karzinom entwickelten im Verlauf eine Hernie (14,0% vs. 2,2%). Dieser Unterschied war signifikant (p=0,004) (Abbildung 14). Ansonsten gab es keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Subgruppen.

Tabelle 17: Komplikationen im Verlauf in Abhängigkeit der Tumorlokalisation

	Rechtsseitige Karzinome* n=190		Linksseitige Karzinome * n=455	
	m	w	m	w
Anzahl	100	90	280	175
Anastomosens- stenose**	0/97(0%)	0/85(0%)	20/209(9,6%)	11/130(8,5%)
	-		p=0,731	
Anastomosens- insuffizienz **	1/97(1,0%)	1/85(1,2%)	8/209(3,8%)	5/130(3,8%)
	p=1,000		p=1,000	
Hernie	14 (14,0%)	2(2,2%)	48(17,1%)	36(20,6%)
	p=0,004		p=0,359	
Wundheilungsstörung	3(3,0%)	2(2,2%)	28(10,0%)	11(6,3%)
	p=1,000		p=0,169	
Stuhlinkontinenz	1(1,0%)	0(0%)	18(6,5%)	9(5,1%)
	p=1,000		p=0,566	
Clavien-Dindo-Klassifikation				
Grad 0	78(78,0%)	77(85,6%)	166 (59,3%)	102(58,3%)
	p=0,180		p=0,833	
Grad I	11 (11,0%)	6(6,7%)	46(16,4%)	27(15,4%)
	p=0,296		p=0,777	
Grad II	2(2,0%)	0(0%)	3(1,1%)	1(0,6%)
	p=0,499		p=1,000	
Grad IIIa	0(0%)	0(0%)	6(2,1%)	4(2,3%)
	-		p=1,000	
Grad IIIb	8(8,0%)	5(5,6%)	51(18,2%)	41(23,4%)
	p=0,505		p=0,178	
Grad IVa	0(0%)	0(0%)	4(1,4%)	0(0%)
	-		p=0,303	
Grad IVb	1(1,0%)	0(0%)	1(0,4%)	0(0%)
	p=1,000		p=1,000	
Grad V	0(0%)	2(2,2%)	3(1,1%)	0(0%)
	p=0,223		p=0,288	
geringgradige Komplika- tionen (Grad I-IIIa)	13(13,0%)	6(6,7%)	55(19,6%)	32(18,3%)
	p=0,146		p=0,720	

Legende: n: Anzahl an Patienten; m: männliche Patienten; w: weibliche Patienten; *Signifikanzniveau: p<0,025; **Patienten mit primärer Anastomose

Abbildung 14: Hernie im Verlauf-rechtsseitige Karzinome



pUICC-Stadien

In den Tabellen 18 und 19 sind die Art und Anzahl der Komplikationen im Verlauf für die pUICC-Stadien dargestellt. Es konnten in Abhängigkeit des pUICC-Stadiums keine signifikanten Geschlechtsunterschiede bezüglich Art und Schweregrad an Komplikationen im Verlauf festgestellt werden.

Tabelle 18: Komplikationen im Verlauf– pUICC-Stadien 0 und I

	pUICC 0* n=27		pUICC I* n=206	
	m	w	m	w
Anzahl	13	14	128	78
Anastomosensstenose **	0/11(0%)	0/9(0%)	11/109(10,1%)	5/64(7,8%)
	-		p=0,617	
Anastomosensinsuffizienz **	0/11(0%)	1/9(11,1%)	4/109(3,7%)	2/64(3,1%)
	p=0,450		p=1,000	
Hernie	3(23,1%)	4(28,6%)	20(15,6%)	6(7,7%)
	p=1,000		p=0,096	
Wundheilungsstörung	2(15,4%)	0(0%)	12(9,4%)	1(1,3%)
	p=0,222		p=0,020	
Stuhlinkontinenz	2(15,4%)	2(14,3%)	7(5,6%)	3(3,8%)
	p=1,000		p=0,744	
Clavien-Dindo-Klassifikation				
Grad 0	7(53,8%)	4(28,6%)	77(60,2%)	56(71,8%)
	p=0,182		p=0,090	
Grad I	2(15,4%)	5(35,7%)	15(11,7%)	5(6,4%)
	p=0,385		p=0,212	
Grad II	0(0%)	0(0%)	4(3,1%)	0(0%)
	-		p=0,300	
Grad IIIa	0(0%)	0(0%)	3(2,3%)	1(1,3%)
	-		p=1,000	
Grad IIIb	4(30,8%)	5(35,7%)	28(21,9%)	14(17,9%)
	p=1,000		p=0,497	
Grad IVa	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
	-		-	
Grad IVb	0(0%)	0(0%)	1(0,8%)	0(0%)
	-		p=1,000	
Grad V	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(2,6%)
	-		p=0,142	
geringgradige Komplikationen (Grad I-IIIa)	2(15,4%)	5(35,7%)	22(17,2%)	6(7,7%)
	p=0,385		p=0,054	

Legende: n: Anzahl an Patienten; m: männliche Patienten; w: weibliche Patienten; *Signifikanzniveau: p<0,0125; **Patienten mit primärer Anastomose

Tabelle 19: Komplikationen im Verlauf- pUICC-Stadien II und III

	pUICC II* n=200		pUICC III * n=212	
	m	w	m	w
Anzahl	110	90	129	83
Anastomosens- stenose **	5/84(6,0%)	4/71(5,6%)	4/102(3,9%)	2/71(2,8%)
	p=1,000		p=1,000	
Anastomosens- insuffizienz **	1/84(1,2%)	2/71(2,8%)	4/102(3,9%)	1/71(1,4%)
	p=0,593		p=0,650	
Hernie	18(16,4%)	12(13,3%)	21(16,3%)	16(19,3%)
	p=0,550		p=0,575	
Wundheilungsstörung	7(6,4%)	5(5,6%)	10(7,8%)	7(8,4%)
	p=0,811		p=0,858	
Stuhlinkontinenz	3(2,7%)	1(1,1%)	7(5,4%)	3(3,6%)
	p=0,629		p=0,743	
Clavien-Dindo-Klassifikation				
Grad 0	76(69,1%)	67(74,4%)	84(65,1%)	52(62,7%)
	p=0,404		p=0,715	
Grad I	15(13,6%)	8(8,9%)	25(19,4%)	15(18,1%)
	p=0,295		p=0,812	
Grad II	0(0%)	0(0%)	1(0,8%)	1(1,2%)
	-		p=1,000	
Grad IIIa	2(1,8%)	2(2,2%)	1(0,8%)	1(1,2%)
	p=1,000		p=1,000	
Grad IIIb	16(14,5%)	13(14,4%)	11(8,5%)	14(16,9%)
	p=0,984		p=0,066	
Grad IVa	0(0%)	0(0%)	4(3,1%)	0(0%)
	-		p=0,157	
Grad IVb	0(0%)	0(0%)	1(0,8%)	0(0%)
	-		p=1,000	
Grad V	1(0,9%)	0(0%)	2(1,6%)	0(0%)
	p=1,000		p=0,521	
	-		-	
geringgradige Komplika- tionen (Grad I-IIIa)	17(15,5%)	10(11,1%)	27(20,9%)	17(20,5%)
	p=0,371		p=0,937	

Legende: n: Anzahl an Patienten; m: männliche Patienten; w: weibliche Patienten; *Signifikanzniveau: $p < 0,0125$; **Patienten mit primärer Anastomose

Gesamtüberleben

In Tabelle 20 ist das Gesamtüberleben der Gesamtgruppe sowie der verschiedenen Subgruppen dargestellt. In allen Gruppen wiesen Frauen ein längeres Gesamtüberleben auf.

Frauen der Gesamtgruppe lebten im Schnitt fast 6 Monate länger als Männer (78,7 Monate vs. 72,9 Monate; $p=0,011$) (Abbildung 15). In der Subgruppenanalyse waren bei den Patienten, die bei Diagnosestellung nicht älter als 55 Jahre waren und bei den linksseitigen Karzinomen signifikante Unterschiede zu beobachten. Frauen, die bei Diagnosestellung nicht älter als 55 Jahre waren, lebten ein ganzes Jahr länger als Männer dieser Altersgruppe (86,6 Monate vs. 74,9 Monate;

p=0,024) (Abbildung 16).

Bei den linksseitigen Karzinomen lag die Differenz zwischen Männern und Frauen, zugunsten der Frauen, bei neun Monaten (82,3 Monate vs. 73,9 Monate; p=0,003) (Abbildung 17).

Tabelle 20: Gesamtüberleben

	Männer (n=409)		Frauen (n=278)		p-Wert
	n	mittleres OS (95%CI)	n	mittleres OS (95%CI)	
Gesamtgruppe	409	72,9(69,2-76,6)	278	78,7(74,8-82,6)	0,011
Alter in y*					
<=55	66	74,9(65,4-84,5)	55	86,6(80,6-92,7)	0,024
>55	343	71,0(67,1-74,8)	223	76,6(72,1-81,1)	0,075
Tumorlokalisation*					
rechtsseitig	104	67,4(60,6-74,3)	92	71,5(64,1-78,9)	0,619
linksseitig	305	73,9(69,7-78,2)	186	82,3(77,9-86,8)	0,003
pUICC-Stadien**					
0	15	85,2(74,2-96,1)	17	85,7(71,2-100,2)	0,609
I	143	79,6(74,2-85,1)	81	83,3(76,8-89,7)	0,290
II	120	66,9(60,5-73,3)	94	78,1(71,7-84,5)	0,021
III	131	66,9(60,2-73,6)	86	73,6(66,1-81,1)	0,137

Legende: n: Anzahl; OS: Gesamtüberleben in Monaten; 95%CI: 95% Konfidenzintervall; y: Jahre; <=55y: Alter bei Diagnosestellung maximal 55 Jahre; >55y: älter als 55 Jahre bei Diagnosestellung; *Signifikanzniveau: p<0,025; ** Signifikanzniveau: p<0,0125

Abbildung 15: Gesamtüberleben- Gesamtgruppe

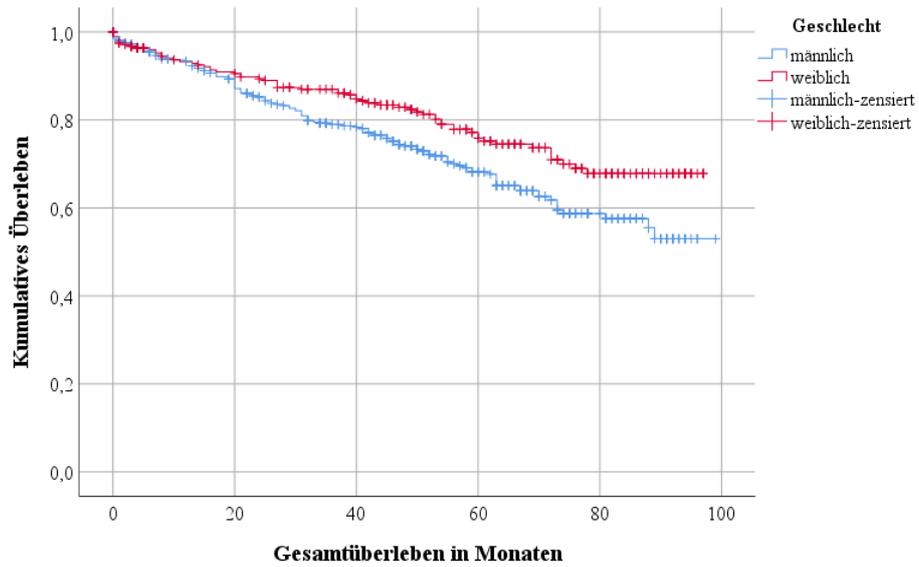


Abbildung 16: Gesamtüberleben- Patienten ≤ 55 Jahre

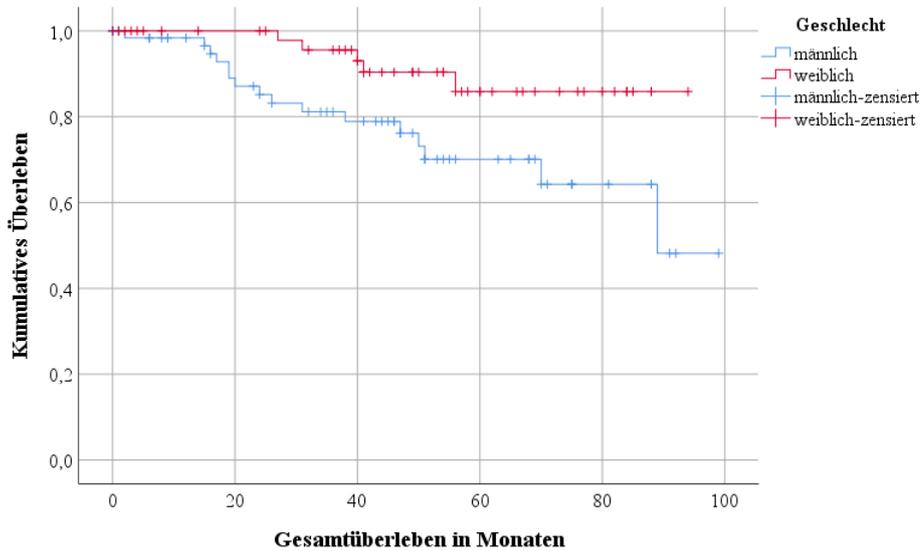
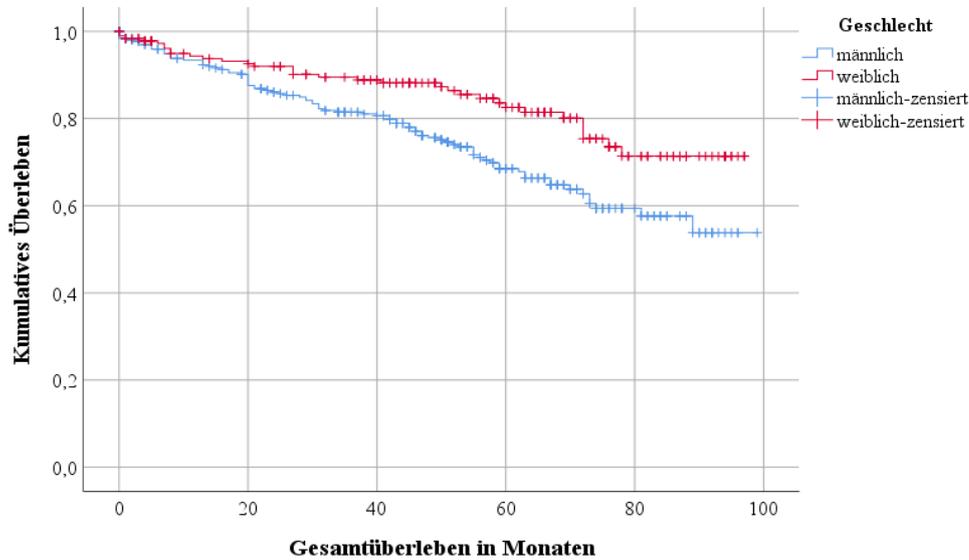


Abbildung 17: Gesamtüberleben- Linksseitige Karzinome



Lokalrezidivrate und rezidivfreies Überleben

In Tabelle 21 ist die Lokalrezidivrate in Abhängigkeit des Geschlechts sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Subgruppen dargestellt. Hier gab es weder in der Gesamtgruppe noch in der Subgruppenanalyse signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

Beim rezidivfreien Überleben bestand kein so eindeutiger Geschlechtsunterschied wie beim Gesamtüberleben (Tabelle 22; Abbildung 18). In der Subgruppenanalyse war ausschließlich bei Patienten, welche bei Diagnosestellung 55 Jahre oder jünger waren, ein signifikanter Geschlechtsunterschied zu beobachten. Das mittlere rezidivfreie Überleben der Frauen war in dieser Subgruppe um sieben Monate länger (92,5 Monate vs. 85,6 Monate; $p=0,018$) (Abbildung 19).

Tabelle 21: Lokalrezidivrate

	Männer		Frauen		p-Wert
	n*	Lokalre- zidiv	n*	Lokalre- zidiv	
Gesamtgruppe	369	23(6,2%)	257	12(4,7%)	0,402
Alter in y**					
<=55	56	8(14,3%)	50	1(2,0%)	0,034
>55	313	15(4,8%)	207	11(5,3%)	0,789
Tumorlokalisation**					
rechtsseitig	98	4(4,1%)	89	3(3,4%)	1,000
linksseitig	271	19(7,0%)	168	9(5,4%)	0,491
pUICC-Stadien***					
0	13	1(7,7%)	14	0(0%)	0,481
I	128	7(5,5%)	78	0(0%)	0,046
II	103	7(6,8%)	84	4(4,8%)	0,757
III	125	8(6,4%)	81	8(9,9%)	0,362

Legende: n: Anzahl; *Patienten mit R0-Resektion und Verlaufsdaten; **Signifikanzniveau: p<0,025; ***Signifikanzniveau: p<0,0125

Tabelle 22: Rezidivfreies Überleben

	Männer		Frauen		p-Wert
	n	mittleres RFS (95%CI)	n	mittleres RFS (95%CI)	
Gesamtgruppe	398	93,3(91,0-95,5)	269	93,0(90,8-95,2)	0,322
Alter in y*					
<=55	63	85,6(77,0-94,1)	53	92,5(89,5-95,4)	0,018
>55	335	91,8(89,8-93,9)	216	92,5(89,9-95,1)	0,919
Tumorlokalisation*					
rechtsseitig	102	90,5(87,1-93,9)	91	93,8(90,2-97,4)	0,811
linksseitig	296	92,6(89,9-95,4)	178	92,5(89,6-95,3)	0,381
pUICC-Stadien**					
0***	-	-	-	-	-
I***	-	-	-	-	-
II	113	90,1(85,9-94,3)	88	93,4(89,9-96,9)	0,406
III	127	92,7(88,5-96,9)	83	88,7(83,3-94,2)	0,473

Legende: n: Anzahl; m: männlich; w: weiblich; RFS: rezidivfreies Überleben in Monaten; 95%CI: 95% Konfidenzintervall; y: Jahre; <=55y: Alter bei Diagnosestellung maximal 55 Jahre; >55y: älter als 55 Jahre bei Diagnosestellung; *Signifikanzniveau: p<0,025; **Signifikanzniveau: p<0,0125; ***alle Patienten zensiert

Abbildung 18: Rezidivfreies Überleben- Gesamtgruppe

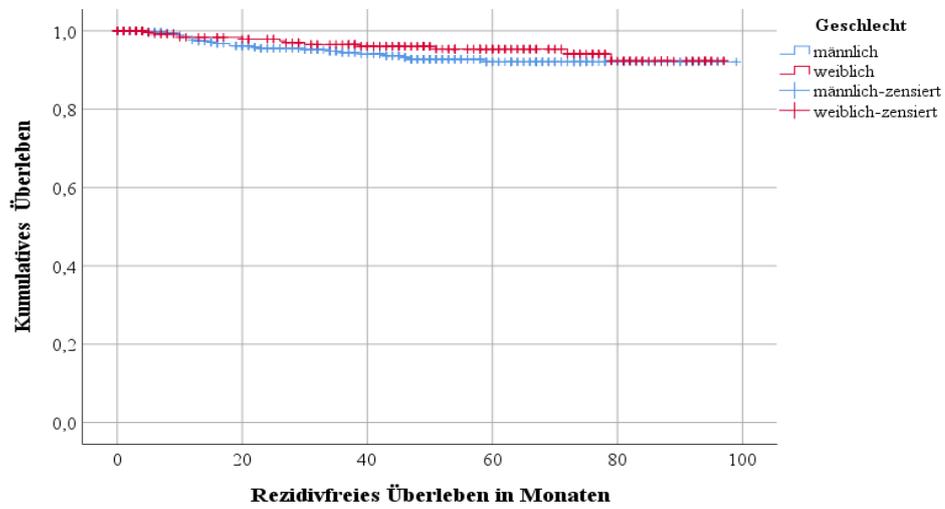
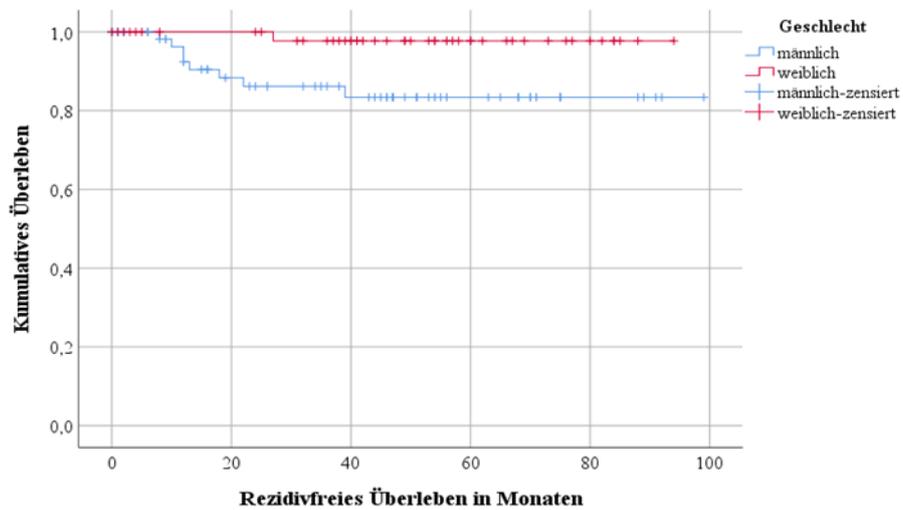


Abbildung 19: Rezidivfreies Überleben- Patienten ≤ 55 Jahre



Metastasen im Verlauf und Metastasenfreies Überleben

In Tabelle 23 ist die Häufigkeit von Fernmetastasen in Abhängigkeit des Geschlechts für das Gesamtkollektiv und für die Subgruppen dargestellt. In der Subgruppe der Patienten, die bei Diagnosestellung maximal 55 Jahre alt waren, wiesen Männer eine signifikant höhere Metastasenrate als Frauen auf (28,8% vs. 7,7%; $p=0,005$) (Abbildung 20). Um auszuschließen, dass die höhere Metastasenrate der Männer auf ein fortgeschrittenes pUICC-Stadium zurückzuführen ist, wurde für diese Gruppe die geschlechtsspezifische Verteilung der pUICC-Stadien analysiert. Hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen ($p=0,985$). Fasst man die pUICC-Stadien II-III zusammen, waren 62,1% der Männer und 61,8% der Frauen, die bei Diagnosestellung 55 Jahre oder jünger waren, diesen Stadien zuzuordnen.

In Tabelle 24 sind die verschiedenen Lokalisationen der Metastasen in Abhängigkeit des Geschlechts dargestellt. Wenn ein Patient Metastasen an verschiedenen Orten hatte, wurden seine Metastasen allen betroffenen Lokalisationen zugeordnet. Die häufigsten Metastasierungsorte waren Leber, Lunge und tumorferne Lymphknoten. Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Lokalisation der Metastasen zwischen Männern und Frauen.

Wie beim Gesamtüberleben hatten Frauen ein tendenziell längeres metastasenfreies Überleben (Tabelle 25). In der Gesamtgruppe lag die Differenz bei vier Monaten zugunsten der Frauen (87,6 Monate vs. 83,5 Monate). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,176$) (Abbildung 21). Der einzige statistisch signifikante Unterschied konnte, wie beim Gesamtüberleben und beim rezidivfreien Überleben, in der Gruppe der Patienten, die bei Diagnosestellung 55 Jahre oder jünger waren, beobachtet werden. In dieser Gruppe hatten die Frauen im Schnitt ein um 19 Monate längeres metastasenfreies Überleben ($p=0,006$) (Abbildung 22).

Tabelle 23: Metastasenrate

	Männer		Frauen		p-Wert
	n	Metastasen	n	Metastasen	
Gesamtgruppe	380	54(14,2%)	265	29(10,9%)	0,223
Alter in y*					
<=55	59	17(28,8%)	52	4(7,7%)	0,005
>55	321	37(11,5%)	213	25(11,7%)	0,941
Tumorlokalisation*					
rechtsseitig	100	12(12,0%)	90	10(11,1%)	0,848
linksseitig	280	42(15,0%)	175	19(10,9%)	0,207
pUICC-Stadien**					
0	13	0(0%)	14	0(0%)	-
I	128	9(7,0%)	78	2(2,6%)	0,213
II	110	11(10,0%)	90	8(8,9%)	0,790
III	129	34(26,4%)	83	19(22,9%)	0,570

Legende: n: Anzahl; <=55y: Alter bei Diagnosestellung maximal 55 Jahre; >55y: älter als 55 Jahre bei Diagnosestellung; *Signifikanzniveau: p<0,025; **Signifikanzniveau: p<0,0125

Abbildung 20: Metastasen im Verlauf- Patienten ≤ 55 Jahre

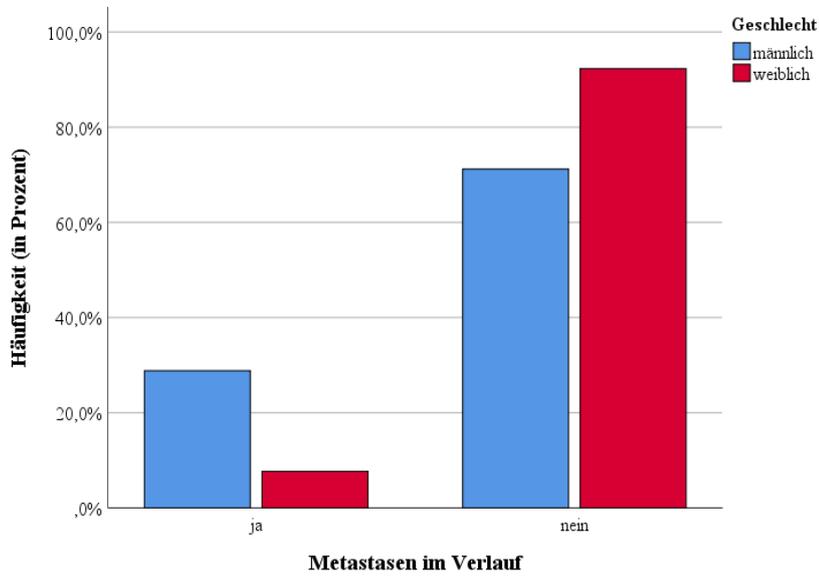


Tabelle 24: Lokalisation der Metastasen im Verlauf

Lokalisation*	Männer (n=380)	Frauen (n=265)	p-Wert
tumorferne Lk	18(4,7%)	12 (4,5%)	0,902
Leber	30(7,9%)	13(4,9%)	0,134
Lunge	29(7,6%)	18(6,8%)	0,687
Peritoneum	12(3,2%)	6(2,3%)	0,498
ossär	8(2,1%)	4(1,5%)	0,769
cerebral	4(1,1%)	1(0,4%)	0,653
andere	9(2,4%)	11(4,2%)	0,199

Legende: n: Anzahl an Patienten; Lk: Lymphknoten; *Mehrfachnennungen pro Patient möglich

Tabelle 25: Metastasenfreies Überleben

	Männer (n=409)		Frauen (n=278)		p-Wert
	n	mittleres MFS (95%CI)	n	mittleres MFS (95%CI)	
Gesamtgruppe	409	83,5(80,5-86,6)	278	87,6(84,4-90,8)	0,176
Alter in y*					
</=55	66	68,1(58,7-77,5)	55	87,5 (81,3-93,6)	0,006
>55	343	85,9(82,8-88,9)	223	87,1(83,4-90,7)	0,925
Tumorlokalisation*					
rechtsseitig	104	83,6(78,1-89,1)	92	86,9(81,0-92,8)	0,872
linksseitig	305	82,8(79,1-86,5)	186	88,0(84,2-91,8)	0,140
pUICC-Stadien**					
0***	15	-	17	-	-
I	143	90,1(86,5-93,8)	81	92,8(89,8-95,8)	0,202
II	120	87,3(82,5-92,1)	94	89,7(84,8-94,5)	0,668
III	131	70,7(64,0-77,3)	86	77,2(69,5-84,9)	0,388

Legende: n: Anzahl; MFS: metastasenfreies Überleben in Monaten; 95%CI: 95% Konfidenzintervall; y: Jahre; </=55y: Alter bei Diagnosestellung maximal 55 Jahre; >55y: älter als 55 Jahre bei Diagnosestellung;

* Signifikanzniveau: p<0,025; ** Signifikanzniveau: p<0,0125; ***alle Patienten zensiert

Abbildung 21: Metastasenfreies Überleben- Gesamtgruppe

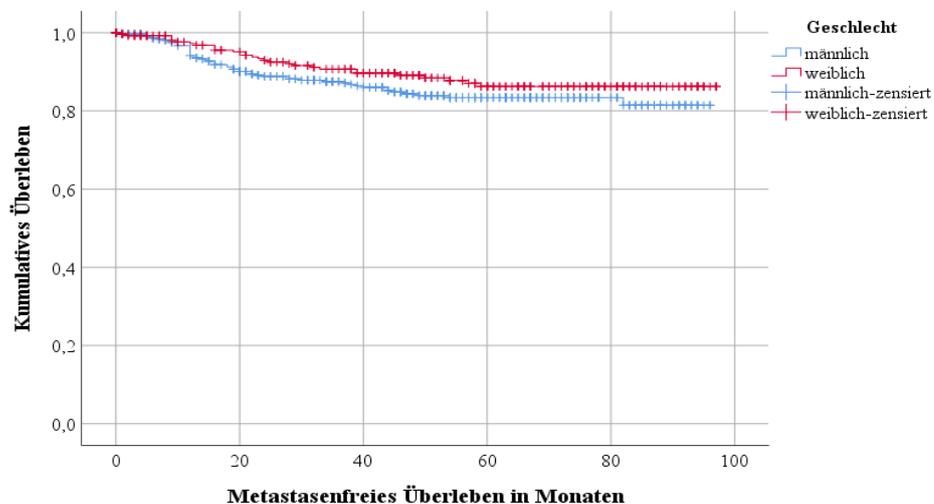
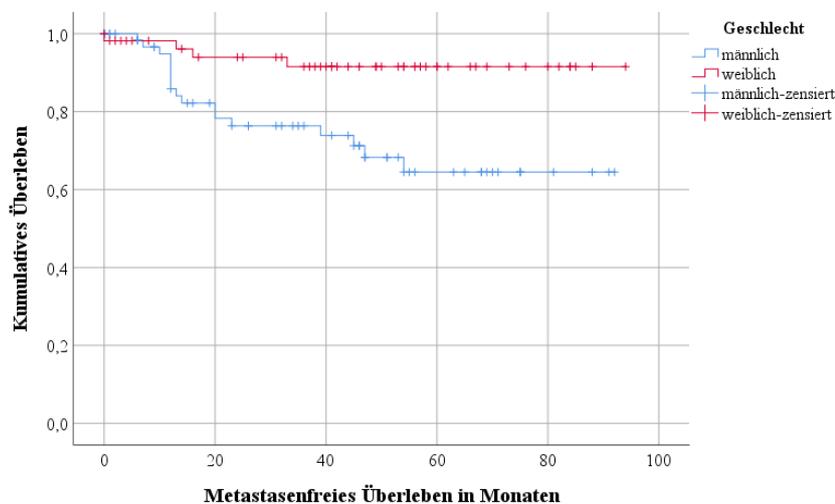


Abbildung 22: Metastasenfreies Überleben- Patienten \leq 55 Jahre



Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es Geschlechtsunterschiede in der chirurgischen Therapie des kolorektalen Karzinoms zu evaluieren.

Demographische Charakteristika des Kollektivs

In dieser retrospektiven Datenauswertung wurden 409 Männer und 278 Frauen, welche von 2010-2014 in der Charité aufgrund eines kolorektalen Karzinoms behandelt wurden, untersucht.

Zur Charakterisierung des Patientenkollektivs wurde die geschlechtsspezifische Verteilung der Variablen Alter, pUICC-Stadium, Gewicht und Komorbiditäten (ASA-Klassifikation) analysiert.

Sowohl Männer als auch Frauen waren bei Diagnosestellung im Median 69 Jahre alt. Dies steht in Diskrepanz zu den Daten des Robert-Koch-Instituts. Demnach erkrankten Frauen im Schnitt mit 75 Jahren und Männer im Alter von 72 Jahren (4). In den meisten Studien zu diesem Thema sind Frauen tendenziell älter als Männer. So waren in der retrospektiven Studie von Majek et al. Frauen mit kolorektalem Karzinom bei Diagnosestellung 5 Jahre älter als Männer (73 Jahre vs. 68 Jahre) (51). Das untersuchte Kollektiv war also tendenziell jünger als in anderen Studien. Ein noch jüngeres Kollektiv untersuchten Wichmann et al. in ihrer prospektiven Studie. Hier lag das Alter der Frauen im Durchschnitt bei 66 Jahren und das der Männer bei knapp 65 Jahren (52). Das junge Alter des vorliegenden Kollektivs mag zum einen an der vergleichsweise jungen Bevölkerung Berlins liegen. Der Anteil der über 60-Jährigen liegt in der Hauptstadt bei knapp 25% (53). Dies spiegelt sich auch in der vorliegenden Arbeit wider. Betrachtet man das Boxplot-Diagramm zur

Altersverteilung des analysierten Kollektivs, fällt eine starke Streuung zum jüngeren Alter auf. Etwa 25% der Männer und mehr als 25% der Frauen sind unter 60 Jahre alt. Im Gegensatz dazu werteten sowohl Majek et al. als auch das Robert-Koch-Institut Daten aus ganz Deutschland aus. Bei Majek et al. war der Anteil der unter 60-Jährigen deutlich geringer als in unserem Kollektiv (Frauen unter 60: 14,9%; Männer unter 60: 20%) (51). Jedoch muss man auch berücksichtigen, dass das Einzugsgebiet der Charité nicht nur auf Berlin beschränkt ist, sondern die Bevölkerung aus Brandenburg beinhaltet. Erfahrungsgemäß lebt der Großteil der älteren Bevölkerung auf dem Land. Eine Grundvoraussetzung bei weitem Anfahrtsweg ist eine gewisse Mobilität, die viele ältere Patienten nicht mehr haben. So werden vermutlich verhältnismäßig mobile Patienten, die tendenziell jünger sind, an der Charité behandelt.

In Übereinstimmung mit dem aktuellen Forschungsstand, hatten im analysierten Kollektiv Frauen signifikant häufiger rechtsseitige Karzinome (33,1% vs. 25,4%). Das Sigmakarzinom war signifikant häufiger bei Männern vertreten (22,5% vs. 16,2%). Auch bei Majek et al. war die Rate an rechtsseitigen Karzinomen bei Frauen höher (30,8% vs. 22,5%) (51). Das Rektumkarzinom war in deren Studie häufiger bei Männern vertreten (40,3% vs. 32,5%) (51). Im Gegensatz dazu, gab es in unserem Kollektiv keinen signifikanten Geschlechtsunterschied beim Rektumkarzinom. 44,8% der Männer und 43,1% der Frauen des untersuchten Kollektivs wiesen ein Rektumkarzinom auf. Es gibt nur wenige Studien, die als primäre Fragestellung die Tumorlokalisation in Abhängigkeit des Geschlechts analysierten. Eine dieser wenigen Studie wurde von Benedix et al. in einem prospektiven Design an 17641 Patienten durchgeführt. Zu den proximalen Karzinomen zählten bei ihnen alle Karzinome von Zökum bis inklusive Colon transversum. Distale Karzinome waren all diejenigen, welche im Bereich der Flexura lienalis bis einschließlich des Sigmoids lagen. Rektumkarzinome wurden in deren Analyse nicht einbezogen. In dieser Studie hatten ebenfalls signifikant mehr Frauen Karzinome im proximalen Bereich (55,3% vs. 44,7%) (6). Die höhere Prävalenz an proximalen Karzinomen bei Frauen erklärt man sich durch unterschiedliche Wege der Karzinogenese. MSI-Karzinome sind, wie bereits erwähnt, häufiger im proximalen Kolon lokalisiert (10). Aufgrund ihres geringeren Differenzierungsgrades sind sie mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Folglich müssten Frauen einen prognostisch ungünstigen Verlauf aufweisen. Dies lässt sich am vorliegenden Datensatz nicht nachweisen. Im Gegenteil, Frauen hatten sogar eine bessere Prognose. Im Folgenden wird dies noch detaillierter ausgeführt werden.

Bezüglich der Stadieneinteilung fand die Diagnosestellung in unserem Kollektiv meist in einem frühen Stadium statt. So hatten 68% der Männer und 69% der Frauen ein Karzinom ohne regionale Lymphknotenmetastasen. Bei den Männern des untersuchten Kollektivs war das pUICC-Stadium

I (35,0%) und bei den Frauen das pUICC-Stadium II (33,8%) am häufigsten vertreten. In Übereinstimmung mit anderen Studien bestand kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Tumorstadien zwischen Männern und Frauen (51,52). Am häufigsten vertreten war in den meisten Studien insgesamt das pUICC-Stadium II, dessen Anteil bei ungefähr einem Drittel lag (51,54). Abweichend von dieser Beobachtung konnten Paulson et al. einen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung der pUICC-Stadien detektieren. Dieser beschränkte sich auf Patienten mit einem Kolonkarzinom und war am deutlichsten im pUICC-Stadium II ausgeprägt (39,3% der Frauen vs. 36,5% der Männer). Fasst man in deren Studie die Patienten mit Kolonkarzinomen der pUICC-Stadien I-II zusammen, findet man keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen (60,0% der Frauen vs. 59,6% der Männer) (54). Folglich ist eine klinische Relevanz des Befundes anzuzweifeln.

Es stellt sich die Frage, ob es Unterschiede in der Exposition von Risikofaktoren im genannten Kollektiv gab. Dai et al. identifizierten in ihrer Metaanalyse sowohl Adipositas (RR:1,71) als auch Übergewicht (RR:1,26) als signifikanten Risikofaktor für ein Kolonkarzinom. Beim Rektumkarzinom war Adipositas bei Männern mit einem erhöhten Risiko (RR:1,75) korreliert. Bei Frauen hingegen war der BMI für keine Lokalisation ein signifikanter Risikofaktor (55).

Im untersuchten Kollektiv fiel ein statistisch signifikanter Geschlechtsunterschied beim BMI auf (Median: Männer: 25,95kg/m²; Frauen: 24,80kg/m²). Im Median lagen die Männer eher im Bereich des leichten Übergewichts und die Frauen noch im Normbereich. Obwohl der Unterschied in der durchgeführten Untersuchung statistisch signifikant war, ist die Differenz nur minimal. Infolgedessen sollte man eine klinische Relevanz anzweifeln. Außerdem hat bei der Erhebung des BMI keine Anpassung an das Alter der Patienten stattgefunden. Da das Kollektiv im Schnitt am Ende des siebten Lebensjahrzehnts stand, ist der Normbereich des BMI zu höheren Werten zu verschieben. Folglich wären Männer mit einem BMI um 25,95kg/m² im Normbereich. Die meisten Studien, die den BMI von Patienten mit kolorektalem Karzinom untersucht haben, konnten keine signifikanten Geschlechtsunterschiede detektieren. In der prospektiven Studie von Wang et al. an einem asiatischen Kollektiv waren mehr als die Hälfte der Frauen (52,9%) und Männer (57,8%) im Normbereich (18,5-<25kg/m²). Es bestand kein statistisch signifikanter Geschlechtsunterschied (56). Auch Gessler et al. konnten in ihrer Studie an 11565 Patienten mit Kolonkarzinom keine signifikanten Geschlechtsunterschiede beobachten (57). Bei der chirurgischen Therapie des kolorektalen Karzinoms spielt Fettleibigkeit insofern eine Rolle als ausgeprägtes viszerales Fettgewebe, insbesondere bei laparoskopischen Interventionen, den Überblick über den

Operationssitus erschweren kann. Dabei kann es leichter zur Verletzung von Gefäßen oder Nachbarstrukturen kommen.

Ein weiterer Faktor, der insbesondere für das Narkoserisiko aber auch den postoperativen Verlauf eine Rolle spielt, ist die Komorbidität eines Patienten. Im untersuchten Patientenkollektiv wiesen Männer, gemessen an der ASA-Klassifikation, eine signifikant höhere Komorbidität auf. Dies steht in Übereinstimmung mit einigen Studien (54,57). Gemessen am Charlson Score, konnten Paulson et al. bei Frauen eine geringere Komorbidität feststellen. 67% der Frauen und 64,5% der Männer hatten einen Charlson-Score von 0 entsprechend der ASA-Kategorie 1 (54). Somit scheinen Frauen eine geringere präoperative Komorbidität und damit ein geringeres Narkoserisiko zu haben. Da in die ASA-Klassifikation Erkrankungen wie ein Diabetes mellitus einfließen, ist zu erwarten, dass Männer postoperativ häufiger Wundheilungsstörungen oder infektiologische Komplikationen wie eine Sepsis entwickeln. Dies war jedoch im untersuchten Kollektiv nicht der Fall.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Frauen des Kollektivs bessere Grundvoraussetzungen hatten. Sie waren gesünder und wogen weniger. Vor allem der Faktor Komorbidität kann nicht nur eine Kontraindikation für eine neoadjuvante bzw. adjuvante Therapie sein, sondern beeinflusst auch das chirurgische Vorgehen. So scheidet beispielsweise eine laparoskopische Intervention bei schwerer kardialer oder pulmonaler Erkrankung als Therapieoption aus.

Neoadjuvante und adjuvante Therapie

Einige Studien legen nahe, dass Männer häufiger eine neoadjuvante Therapie erhalten als Frauen (28,29). Dies kann am vorliegenden Datensatz nicht bestätigt werden. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Anwendung einer neoadjuvanten Therapie bei Männern und Frauen. 20,8% der Männer und 22,3% der Frauen erhielten eine neoadjuvante Therapie. Passend zu der höheren Komorbidität der Männer des Kollektivs, war der relative Anteil der Männer mit einer Kurzzeitradiatio gegenüber den Frauen relativ höher (12,9% vs. 9,7%).

Überraschend ist, dass bei weniger als der Hälfte der Patienten mit einem Rektumkarzinom im pUICC-Stadium II-III eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde. In diesem Stadium wäre laut Leitlinien eine neoadjuvante Radiochemotherapie indiziert. Es stellt sich nun die Frage nach dem Grund für diesen geringen Anteil. Eine Erklärung könnte in der retrospektiven Natur der Studie liegen. Es ist durchaus möglich, dass bei einigen Patienten die Durchführung nicht dokumentiert wurde. Ein weiterer Grund mag eine hohe Komorbidität sein. 32,9% der Patienten, die trotz bestehender Indikation keine neoadjuvante Therapie erhielten, waren einer ASA-Kategorie >2 zu-

zuordnen. 5,6% der Patienten ohne neoadjuvante Therapie wurden im Rahmen eines Notfalleingriffes behandelt und erhielten aus diesem Grund keine neoadjuvante Therapie.

Ähnlich verhielt es sich bei der adjuvanten Therapie. Eine Indikation für eine adjuvante Therapie besteht bei Kolonkarzinomen im pUICC-Stadium III und bei Rektumkarzinomen der pUICC-Stadien II-III. Beim Kolonkarzinom haben mehr als die Hälfte der Patienten, bei denen eine solche Indikation bestand, eine adjuvante Therapie erhalten. Beim Rektumkarzinom im pUICC-Stadium II-III war die Zahl deutlich geringer (37,1% der Männer vs. 40,9% der Frauen). Auch hier lag der Grund für die niedrige Rate in der hohen Komorbidität. Betrachtet man die Subgruppe der Patienten mit Kolonkarzinom im pUICC-Stadium III, die trotz bestehender Indikation keine adjuvante Therapie erhielten, so waren 66,7% einer ASA-Kategorie >2 zuzuordnen. Analog dazu lag die Zahl bei den Patienten mit Rektumkarzinom im pUICC-Stadium II-III ohne adjuvante Therapie bei 44,0%. Außerdem waren die Patienten, die keine adjuvante Therapie erhielten, bei Diagnosestellung älter als diejenigen mit adjuvanter Therapie.

Upadhyay et al. analysierten zum Thema adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom die Krebsregisterdaten der USA und konnten Ähnliches beobachten. Von 196412 Patienten, bei denen eine Operation aufgrund eines Kolonkarzinom im UICC-Stadium III durchgeführt wurde, erhielten nur 38% eine adjuvante Chemotherapie (58).

Auch wenn keine statistische Signifikanz bestand, erhielten in unserem Kollektiv tendenziell mehr Frauen eine adjuvante Therapie. Am deutlichsten ist die Differenz bei der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms im pUICC-Stadium III (56,5% vs. 50,6%). Hier besteht eine Diskrepanz zu den Ergebnissen anderer Studien. Im Kollektiv von Upadhyay et al. wurde bei signifikant mehr Männern als Frauen mit einem Kolonkarzinom im UICC-Stadium III (65% vs. 60%) eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt (58). Auch bei Martling et al., deren Kollektiv aus Männern und Frauen mit einem Adenokarzinom des Rektums bestand, erhielten mehr Männer als Frauen eine adjuvante Radiatio (50,1% vs. 42,5%) (28). In diesem Zusammenhang ist jedoch zu betonen, dass die Frauen in unserem Kollektiv eine geringere Komorbidität als die Männer aufwiesen und damit für eine adjuvante Therapie eher infrage kamen. In Hinblick auf die Durchführung einer adjuvanten Therapie war bei Upadhyay et al. die Variable Komorbidität ein wichtiger Einflussfaktor. In deren Kollektiv erhielten zwei Drittel der Patienten ohne Komorbiditäten und nur die Hälfte der Patienten mit einer oder mehr Begleiterkrankungen eine adjuvante Chemotherapie (67% vs. 55%) (58). Weder Upadhyay et al. noch Martling et al. analysierten den Faktor Komorbidität in Abhängigkeit des Geschlechts. Bei Martling et al. kommt das Alter als weiterer Einflussfaktor dazu. Die Frauen im Kollektiv von Martling et al. waren signifikant älter als die Männer (Median: 73 Jahre

vs. 71 Jahre) und sie waren auch deutlich älter als in unserem Kollektiv (28). Da bei Martling et al. die Komorbidität nicht analysiert wurde, kann man nur vermuten, dass Frauen, verbunden mit dem höheren Alter, womöglich auch eine höhere Komorbidität als die Männer aufwiesen. Weiterhin hatten Frauen bei Martling et al. signifikant häufiger Karzinome im pUICC-Stadium I. In diesem Stadium ist eine adjuvante Therapie nicht notwendig (28).

Von klinischer Relevanz wären Studien, die das geschlechtsspezifische Ansprechen auf eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie quantifizieren. Es ist bekannt, dass Unterschiede in der Metabolisierung von Zytostatika zu unterschiedlichen Konzentrationen im Organismus von Männern und Frauen führen (31). Die Frage ist inwiefern das Geschlecht Einfluss auf das Ansprechen des Tumors hat. Diesem Thema widmeten sich Han et al. in ihrer retrospektiven Studie. Sie analysierten ein Kollektiv von 332 Patienten mit Rektumkarzinomen im mittleren und unteren Rektumdrittel der UICC-Stadien II und III und konnten keine Geschlechtsunterschiede im Ansprechen auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie beobachten. Vielmehr identifizierten sie den Spiegel des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) nach der neoadjuvanten Therapie und die Tumorlokalisation im mittleren Rektumdrittel als Prädiktoren für eine komplette Remission (59).

Han et al. verglichen jedoch ausschließlich das Auftreten einer kompletten Remission mit den Fällen, bei denen keine Komplettremission eingetreten ist. Ein partielles Tumoransprechen wurde somit nicht berücksichtigt (59).

Es gibt bis dato keine Studie, die das Ansprechen des Tumors mit einer passenden Variablen quantifiziert. Der Regressionsgrad nach Dworak wäre eine Möglichkeit der Quantifizierung für das Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie (36). Da dieser nur bei wenigen Patienten des Kollektivs angegeben war, wurde dieser nicht in die Datenanalyse einbezogen. Eine prospektive Studie zu diesem Thema würde wertvolle Erkenntnisse liefern.

Chirurgische Daten

Betrachtet man die Daten zur Operation des Primärtumors, wurde bei einem geringen Prozentsatz des Kollektivs die Intervention im Rahmen eines Notfalleingriffes (4,9% der Männer vs. 5,0% der Frauen) durchgeführt. In solchen Situationen ist eine onkologische Radikalität nicht immer gewährleistet. Bei diesen Patienten ist der Vorstellungsgrund meist ein mechanischer Ileus und das Karzinom ein intraoperativer Zufallsbefund. Häufig werden kolorektale Karzinome erst in einem fortgeschrittenen Stadium als mechanischer Ileus symptomatisch. Folglich gestaltet sich, bei größerer Tumorausdehnung, die komplette Tumoresektion, im Rahmen eines Notfalleingriffes, schwierig. Diese Patienten sind anders als bei einem elektiven Eingriff nicht optimal vorbereitet.

Es hat keine präoperative Darmreinigung durch Laxanzien stattgefunden und die Patienten sind ggf. bei einer Tumorperforation septisch und damit auch hämodynamisch instabil. Somit ist die postoperative Komplikationsrate von vorneherein höher als bei elektiven Eingriffen. Da im vorliegenden Kollektiv die Rate an Notfalleingriffen zwischen Männern und Frauen fast identisch ist, ist hier die Gefahr eines Confoundings durch den Faktor Notfalleingriff nicht gegeben. Im Vergleich zu anderen Studien war die Rate an Notfalleingriffen mit 5% gering. In der prospektiven Studie von van Leeuwen et al. an Patienten mit einem Kolonkarzinom war jede fünfte Operation ein Notfalleingriff. Kolonkarzinome werden meist erst in fortgeschrittenen Stadien symptomatisch und damit steigt das Risiko eines Notfalleingriffes. Bezüglich der Rate an Notfalleingriffen bestand bei van Leeuwen et al. ebenfalls nur ein geringer Unterschied von 2% zwischen Männern und Frauen (42). Bei Paulson et al. mussten bei 40% der Patienten mit Kolonkarzinom Notoperationen durchgeführt werden. Die Rate an Notfallinterventionen bei Frauen war signifikant höher. Sowohl beim Rektum- als auch beim Kolonkarzinom lag die Differenz zwischen Männern und Frauen bei ungefähr 4% (Kolon: 41,3% vs. 45,3%; Rektum: 26,9% vs. 31,1%) (54). Ein Hauptgrund für die Diskrepanz zu den Ergebnissen der beiden Studien mag daran liegen, dass Patienten mit einem UICC-IV Karzinom in der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen wurden. Bei einem Notfalleingriff sind die Karzinome meist schon tief infiltriert oder metastasiert. Da es sich in der Studie von Paulson et al. um Daten aus den USA handelt, sei erwähnt, dass die dortigen Patienten bei der Finanzierung von Diagnostik und Therapie auf sich allein gestellt sind. Folglich könnte eine mangelnde finanzielle Rücklage der Grund für eine verspätete Arztvorstellung sein. Des Weiteren wurden beide Studien in einem Zeitraum Ende der 90er Jahre durchgeführt. Die vorliegende Studie umfasst einen Zeitraum, der fast ein Jahrzehnt später ist. Inzwischen sind die Vorsorgeuntersuchungen in Deutschland etablierter als noch vor wenigen Jahren.

Minimalinvasive Verfahren gewinnen immer mehr an Bedeutung. Dennoch wurden im analysierten Kollektiv die meisten Tumorsektionen offen durchgeführt. Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen machten sie ungefähr zwei Drittel aus. Bei Männern wurde tendenziell häufiger ein minimalinvasives Verfahren angewandt (35,5% vs. 34,2%). Dies überrascht insofern als ein Chirurg bei minimalinvasiven Eingriffen in seiner Bewegungsfreiheit eingeschränkt ist und auch nur über ein 2D-Bild des Operationssitus verfügt. Da bei Männern das Becken enger ist, würde man nun erwarten, dass bei diesen bevorzugt offene Verfahren angewendet werden. Dazu kommt noch, dass die Männer im vorliegenden Kollektiv eine höhere Komorbidität aufwiesen. Das Kaponeritoneum bei laparoskopischen Eingriffen führt zum einen durch eine Verlagerung des Dia-

phragmas nach kranial zu einer Beeinträchtigung der Atemmechanik und zum anderen durch Erhöhung des intrathorakalen Druckes zu einer Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen. Dies ist vor allem für einen Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine starke Kreislaufbelastung, was wiederum gegen die Anwendung minimal invasiver Verfahren bei schwer vorerkrankten Patienten spricht. In der Summe lag die Konversionsrate bei den Männern mehr als doppelt so hoch wie bei den Frauen (12,4% vs. 5,3%; $p=0,066$). Weiss et al. konnten in ihrer prospektiven multizentrischen Studie an 1769 Patienten mit Raumforderungen im Kolon oder Rektum eine signifikant höhere Konversionsrate bei Männern feststellen. Die allgemeine Konversionsrate war bei Weiss et al. mit 4,2% (6,1% bei Männern vs. 2,5% bei Frauen) etwas niedriger als im analysierten Kollektiv. Insbesondere distale Karzinome konnten in deren Studie mit einer um 5% höheren Konversionsrate als Risikofaktor identifiziert werden (60). Die niedrigere Konversionsrate bei Weiss et al. mag daran liegen, dass die Operationen in vielen verschiedenen Zentren, die auf bestimmte Interventionen, wie beispielsweise eine abdominoperineale Rektumresektion, spezialisiert waren, stattfanden. In unserer Studie gab es eine solche Spezialisierung nicht, da alle Resektionsverfahren an den drei Campi der Charité durchgeführt werden. Außerdem wurden bei Weiss et al. auch Patienten, die eine Operation aufgrund einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten, in das Kollektiv eingeschlossen. Bei benigner Erkrankung ist die Radikalität des Eingriffs geringer als bei malignen Tumoren. Da man bei chronisch entzündlichen Erkrankungen darmsparend operiert und die Gefäße organnah absetzt, ist die Gefahr einer größeren Gewebeverletzung oder Blutung deutlich geringer. Damit ist die Konversionsrate auch deutlich geringer. Des Weiteren wurden Patienten mit einem tief infiltrierten Karzinom (cT4) in deren Studie nicht eingeschlossen und somit besteht auch hier eine gewisse Selektion, da auch hier eine minimalinvasive OP schlechter durchführbar ist (60). Auch bei Zhang et al. war das Geschlecht von signifikantem Einfluss auf die Konversionsrate. In deren Studie war bei 17% der Männer und 10% der Frauen eine Konversion notwendig. Das männliche Geschlecht war auch in der multivariablen Analyse ein signifikanter Einflussfaktor. Mit 14,95% war in deren Kollektiv die Konversionsrate höher als in unserem Kollektiv. Die höhere Konversionsrate ist vor allem darauf zurückzuführen, dass deren Kollektiv ausschließlich aus Patienten mit Rektumkarzinom bestand, während unser Kollektiv auch Patienten mit einem Kolonkarzinom beinhaltete. Je weiter distal ein Karzinom liegt, desto aufwendiger ist die Operation und daraus ergibt sich auch eine höhere Konversionsrate (61). Während in beiden genannten Studien das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Konversionsrate hatte, erreichte diese Beobachtung in der vorliegenden Studie keine Signifikanz. Dies mag an der geringen Anzahl an Patienten mit minimalinvasiven Eingriffen liegen (145 Männer und 95

Frauen). Im Vergleich dazu bestand das Kollektiv bei Weiss et al. aus 2032 Patienten, welche ausschließlich laparoskopisch operiert wurden (60). Auch bei Zhang et al. war das Kollektiv mit 602 Patienten, welche eine laparoskopische Intervention erhielten, deutlich größer (61).

Eine primäre Anastomosierung wurde in unserem Kollektiv bei 89,2% der Männer und 90,0% der Frauen mit sphinktererhaltendem Eingriff durchgeführt. In Hinblick auf eine primäre Anastomosierung konnten Paulson et al. beim Kolonkarzinom ebenfalls keine signifikanten Unterschiede beobachten (89,7% vs. 90%) (54). Jedoch wurde in deren Studie beim Rektumkarzinom im weiblichen Kollektiv signifikant häufiger eine primäre Anastomosierung durchgeführt (61,0% vs. 56,0%) (54).

Eine sekundäre Stomaanlage aufgrund von Komplikationen war bei den Männern mehr als doppelt so häufig (14,0% vs. 6,6%; $p=0,007$) notwendig. Hauptgrund für eine sekundäre Stomaanlage ist eine Anastomoseninsuffizienz. Folglich würde man erwarten, dass diese häufiger bei den Männern des Kollektivs aufgetreten ist. Tendenziell hatten Männer in unserem Kollektiv eine höhere Anastomoseninsuffizienzrate. Ein signifikanter Geschlechtsunterschied bestand jedoch nicht. Genauer wird darauf im Kapitel „postoperative Komplikationen“ eingegangen.

Bei etwa einem Drittel der Patienten (30,1% der Männer und 28,3% der Frauen) wurde ein protektives Stoma angelegt. Am Ende der Beobachtung bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl an Männern und Frauen, bei denen das protektive Stoma nicht zurückverlagert wurde. Da die Anzahl der Patienten mit protektivem Stoma und Verlaufsdaten (108 Männer und 68 Frauen) sehr gering war, ist hier keine verlässliche Aussage bezüglich eines Geschlechtsunterschieds zu machen. Es hatten tendenziell mehr Männer als Frauen ein permanentes protektives Stoma (33,3% vs. 25,0%). Paulson et al. konnten bei Männern mit einem Rektumkarzinom eine signifikant höhere permanente Stomarate beobachten (35,9% vs. 32,1%). Da deren Kollektiv aus 8350 Patienten mit Rektumkarzinom bestand, sind deren Daten zweifellos verlässlicher (54). Die höhere permanente Stomarate der Männer bei Paulson et al. überrascht nicht, da Männer eine höhere Komorbidität aufwiesen (Charlson Score 2+: 10,3% vs. 8,9%) (54).

Bei Karzinomen im unteren Rektumdrittel war in unserem Kollektiv bei Frauen tendenziell häufiger ein Sphinktererhalt möglich (41,5% vs. 37,9%; $p=0,723$). Auch dieses Ergebnis muss man kritisch betrachten, da lediglich 58 Männer und 41 Frauen ein Karzinom im unteren Rektumdrittel hatten. Eine zuverlässige Aussage kann man aus diesem Ergebnis nicht ableiten.

Über ein größeres Kollektiv, bestehend aus 47413 Patienten mit Rektumkarzinom, verfügten Paquette et al.. Sie sammelten Daten aus den gesamten USA über den Zeitraum von 1988-2006 und konnten beobachten, dass bei Frauen häufiger ein sphinktererhaltender Eingriff durchgeführt

wurde (53,3% vs. 46,7%). Hierbei blieb das Geschlecht auch in der multivariablen Analyse ein signifikanter Prädiktor für einen Sphinktererhalt. Paquette et al. konnten zum Tumorstadium und zum Abstand des Tumors vom Sphinkter allerdings keine Informationen geben, da diese in der Datenbank nicht vorhanden waren. Diese beiden Variablen sind wichtige Einflussfaktoren auf die Entscheidung für einen Sphinktererhalt. Somit ist nicht auszuschließen, dass die Karzinome der Männer tiefer infiltriert waren und der Abstand zum Sphinkter zu gering war und sie deshalb eine geringere Rate an sphinktererhaltenden Eingriffen aufwiesen (27).

Komplikationen

In Hinblick auf Art und Schweregrad der postoperativen Komplikationen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen. 17,4% der Männer und 20,9% der Frauen wiesen postoperativ keine Komplikationen auf ($p=0,248$). Sowohl in der Gesamtgruppe als auch in den Subgruppenanalysen bestand eine Tendenz zugunsten der Frauen. In fast allen Gruppen hatten Frauen häufiger keine oder nur geringgradige postoperative Komplikationen. Am deutlichsten war der Geschlechtsunterschied in der Gruppe, die bei Diagnosestellung 55 Jahre oder jünger war. Hier lag die Differenz zwischen Männern und Frauen mit geringgradigen postoperativen Komplikationen bei 20% zugunsten der Frauen. Bei den rechtsseitigen Karzinomen hatten deutlich mehr Frauen einen komplikationslosen postoperativen Verlauf. Mehr als ein Viertel der Frauen mit rechtsseitigem Karzinom hatten keine postoperativen Komplikationen (26,1% vs. 14,4%). Dass in keiner der Gruppen, nach Anpassung des Signifikanzniveaus mithilfe der Bonferroni-Korrektur, die beobachteten Unterschiede statistische Signifikanz erreicht haben, mag an der verhältnismäßig geringen Anzahl an Patienten, insbesondere in den Subgruppen, liegen. Die Beobachtung, dass Frauen tendenziell häufiger einen komplikationslosen postoperativen Verlauf aufweisen, wird durch die Ergebnisse der Studie von Weiss et al. gestützt. Deren Kollektiv war mit 1769 Patienten deutlich größer. Dort hatten Männer signifikant häufiger postoperative Komplikationen (15,5% vs. 10,0%) (60). Jedoch wurden bei Weiss et al. ausschließlich laparoskopische Eingriffe analysiert. Bei uns lag die Rate an minimalinvasiven Eingriffen bei einem Drittel. Da bei minimalinvasiven Eingriffen die Bewegungsfreiheit des Chirurgen deutlich eingeschränkt ist, ist die Gefahr der Verletzung von wichtigen Strukturen erhöht und auch das Anlegen von Nähten erschwert. Der Schwierigkeitsgrad wächst zusätzlich, wenn der Operationssitus die Bewegungsfreiheit aufgrund seiner Enge, wie es beim männlichen Becken der Fall ist, einschränkt. Somit potenziert sich das Risiko für postoperative Komplikationen bei Männern. Ein bestehender Geschlechtsunterschied wird durch die Art der Intervention dann deutlicher akzentuiert (60).

Betrachtet man die Rate an Revisionseingriffe in Vollnarkose (Clavien-Dindo IIIb), waren diese im vorliegenden Kollektiv signifikant häufiger bei Männern notwendig (16,6% vs. 10,4%; $p=0,022$). Dies steht in Übereinstimmung mit anderen Publikationen zu diesem Thema (28, 42, 61). Dent et al. konnten in ihrer prospektiven Studie an 3301 Patienten mit kolorektalem Karzinom in der Subgruppe der Karzinome im UICC-Stadium II eine höhere Revisionsrate bei Männern (7,0% vs. 3,4%) feststellen (62). Patienten mit Karzinomen in anderen Stadien wurden bei Dent et al. nicht in die Analyse der postoperativen Revisionsrate einbezogen. Bei Dent et al. ist zu beachten, dass in der analysierten Subgruppe signifikant mehr Männer als Frauen Karzinome im Rektum hatten (37,6% vs. 29,6%). Patienten mit Rektumkarzinom hatten signifikant häufiger postoperativ revisionsbedürftige Blutungen oder eine Anastomoseninsuffizienz. Insofern ist hier ein Confounding durch den Faktor Rektumkarzinom nicht ausgeschlossen (62). In unserem Kollektiv ist ein Confounding unwahrscheinlich, da es keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung des Rektumkarzinoms zwischen Männern und Frauen (44,8% vs. 43,1%) gab.

Dass die erhöhte Rate an Revisionseingriffen nicht nur Patienten mit Rektumkarzinom betrifft, konnten van Leeuwen et al. an ihrem Kollektiv, bestehend aus Patienten mit einem Kolonkarzinom, demonstrieren. Bei ihnen wiesen Männer ebenfalls signifikant häufiger Revisionseingriffe auf. Der Geschlechtsunterschied war in deren Kollektiv in der Subgruppe über 80 Jahren am stärksten ausgeprägt (6,8% vs. 2,9%) (42). Im Gegensatz dazu, war der Geschlechtsunterschied in unserer Subgruppenanalyse im jüngeren Kollektiv deutlicher ausgeprägt. Bei den Patienten, die bei Diagnosestellung 55 Jahre oder jünger waren, musste bei fast dreimal so viel Männern wie Frauen eine operative Revision erfolgen (21,2% vs. 7,3%).

Da zu den häufigsten Ursachen für eine Reintervention eine Anastomoseninsuffizienz zählt, wäre nun zu erwarten, dass die Männer unseres Kollektivs häufiger eine Anastomoseninsuffizienz entwickelten. Zwar hatten tendenziell mehr Männer eine postoperative Anastomoseninsuffizienz (15,2% vs. 9,7%). Eine statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. In der Subgruppenanalyse der Patienten, die bei Diagnosestellung maximal 55 Jahre alt waren, hatten signifikant mehr Männer als Frauen eine postoperative Anastomoseninsuffizienz (27,5% vs. 8,7%). Dadurch erklärt sich auch die höhere Rate an Revisionseingriffen bei den Männern dieser Subgruppe.

Um ein Confounding durch eine höhere Prävalenz an Rektumkarzinomen bei Männern auszuschließen, wurde die geschlechtsspezifische Verteilung der Rektumkarzinome in dieser Subgruppe analysiert. Hier war die Rate an Rektumkarzinomen bei Männern und Frauen vergleichbar. Mehrere Studien identifizierten das männliche Geschlecht als Risikofaktor für eine Anastomoseninsuffizienz (57, 63). Bei Parthasarathy et al., deren Kollektiv aus 17518 Patienten bestand, wiesen

Männer eine signifikant höhere Anastomoseninsuffizienzrate auf (4,7% der Männer vs. 3,2% der Frauen). Jedoch geben Parthasarathy et al. zur geschlechtsspezifischen Rate an Notfalleingriffen oder zur geschlechtsspezifischen Verteilung von Rektumkarzinomen keine Informationen. Diese Variablen sind in deren Studie ebenfalls signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz. In der multivariablen Analyse bleibt das Geschlecht als signifikanter Einflussfaktor bestehen, sodass ein Confounding durch diese beiden Faktoren jedoch unwahrscheinlich ist (63). Wie in unserer Subgruppenanalyse, war das Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz in den jüngeren Altersgruppen stärker ausgeprägt. Die postoperative Anastomoseninsuffizienzrate war in unserer Subgruppe der Patienten, die bei Diagnosestellung maximal 55 Jahre waren, höher als bei den Patienten, die älter als 55 Jahre alt waren (36,2 % vs. 22,9%). Parthasarathy et al. beobachteten die höchste Insuffizienzrate bei Patienten zwischen 30 und 39 Jahren. Hier lag sie bei 6,2%. Um ein Confounding durch chronisch entzündliche Darmerkrankungen auszuschließen, schlossen Parthasarathy et al. diejenigen Patienten mit einer solchen Erkrankung in der multivariablen Analyse aus. Das jüngere Alter persistierte als signifikanter Risikofaktor (63). Im vorliegenden Datensatz wurde die Variable chronisch entzündliche Darmerkrankung nicht aufgenommen, sodass ein Confounding nicht ausgeschlossen ist. Es ist durchaus möglich, dass signifikant mehr Männern in unserem Kollektiv an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erkrankt sind und dadurch der signifikante Geschlechtsunterschied in der jüngeren Altersgruppe zustande kam.

Auch bei Anastomosen im Bereich des Kolons scheint das männliche Geschlecht ein signifikanter Risikofaktor zu sein. Gessler et al. untersuchten 11565 Patienten mit einem Karzinom im Bereich des Kolons, Zökums oder der Appendix. 5,1% der Männer und 3,6% der Frauen entwickelten eine Anastomoseninsuffizienz. Das männliche Geschlecht persistierte in deren Studie in der multivariablen Analyse als signifikanter Risikofaktor (OR: 1,25; 95%CI: 1,01-1,55) (57). Von deutlich höherem Einfluss war bei Gessler et al. jedoch die Komorbidität (ASA III-IV: OR: 1,61; 95%CI: 1,30-1,99) (57). Die höhere Komorbidität der Männer im Kollektiv von Gessler et al. ist sicherlich ein Grund für die bestehenden Geschlechtsunterschiede in der Anastomoseninsuffizienzrate. Auch bei Parthasarathy et al. war die Komorbidität ein signifikanter Einflussfaktor auf das Entstehen einer Anastomoseninsuffizienz (ASA 3-5: OR: 1,449 (95%CI: 1,211-1,736) (63). Aus deren Studie kann man jedoch nicht entnehmen, ob Männer eine signifikant höhere Komorbidität aufwiesen als Frauen (63). In der vorliegenden Arbeit wiesen Männer ebenfalls eine höhere ASA-Klassifikation als Frauen auf (ASA 3-5: 46,5% vs. 31,3%). Da im vorliegenden Gesamtkollektiv kein signifikanter Geschlechtsunterschied in der Anastomoseninsuffizienzrate beobachtet wurde, stellt sich die

Frage ob der Faktor Komorbidität einen höheren Einfluss als das Geschlecht hat. Männer sind zumeist komorbider und weisen deshalb ein höheres Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz auf. Beim Rektumkarzinom wäre das männliche Geschlecht durch das engere Becken als Risikofaktor zu erklären. Beim Kolonkarzinom ist dieses Argument jedoch nicht anwendbar. Choi et al., die prospektiv Daten von 1417 Patienten mit kolorektalem Karzinom untersuchten, konnten keinen signifikanten Geschlechtsunterschied in der Prävalenz von Anastomoseninsuffizienzen beobachten. Wie erwartet, war hier die Komorbidität ein signifikanter Risikofaktor (ASA 3-5: OR: 5,6; 95%CI: 1,6-15,3). Da in der genannten Studie ausschließlich Patienten mit intraperitonealen Anastomosen untersucht wurden und solche mit einer Anastomose unterhalb des Umschlagspunktes des Peritoneums ausgeschlossen wurden, unterstreicht dies die Hypothese, dass das männliche Geschlecht bei tiefsitzenden Anastomosen eine Rolle spielt (38). Denn bei tiefsitzenden Anastomosen kann ein enges Becken die Anastomosierung erschweren. Folgt man dieser Theorie, müsste in unserem Kollektiv ein signifikanter Geschlechtsunterschied in der Prävalenz einer Anastomoseninsuffizienz, für die Subgruppe der linksseitigen Karzinome bestehen. Zwar war die Rate der Männer in dieser Subgruppe höher (17,5% vs. 11,5%; $p=0,123$), ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht. Ein Grund für die fehlende Signifikanz könnte darin bestehen, dass im analysierten Kollektiv bei den linksseitigen Karzinomen auch Karzinome im Colon descendens und Sigma beinhaltet waren. Folgt man der beschriebenen Theorie, sind dies Lokalisationen, wo das Geschlecht keine Rolle spielt. Ein weiterer Grund warum in unserem Kollektiv keine Signifikanz bezüglich der Anastomoseninsuffizienzrate erreicht wurde, ist die vergleichsweise geringe Anzahl an analysierten Patienten. Die oben genannten Studien hatten ein deutlich größeres Kollektiv mit mehreren Tausend Patienten.

Da im vorliegenden Kollektiv Männer signifikant häufiger revidiert werden mussten und es keinen signifikanten Geschlechtsunterschied in der Anastomoseninsuffizienzrate gab, stellt sich nun die Frage, warum Revisionseingriffe signifikant häufiger bei Männern durchgeführt wurden. Der Grund mag darin liegen, dass Männer signifikant häufiger postoperativ chirurgische Komplikationen entwickelten (27,9% vs. 20,1%). Zu den chirurgischen Komplikationen zählten bspw. Blutungen, ein Platzbauch oder Stomaausrisse. Dent et al. untersuchten chirurgische Komplikationen nicht als Komplex sondern einzelne Komplikationen, die in der vorliegenden Arbeit unter den Variablen „chirurgische Komplikationen“ subsummiert wurden. Sie konnten in ihrer Subgruppenanalyse an Männern und Frauen mit Karzinomen im pUICC-Stadium II eine signifikant höhere Rate an postoperativen Blutungen bei den Männern beobachten (2,2% vs. 0,5%; $p=0,026$) (62). Auch Wundkomplikationen waren in deren Kollektiv bei Männern signifikant häufiger (14,2% vs.

9,7%; $p=0,022$) (62). Im Gegensatz dazu gab es in unserem Kollektiv weder postoperativ (21,5% vs. 20,5%) noch im Verlauf (8,2% vs. 4,9%) einen signifikanten Unterschied in der Prävalenz von Wundheilungsstörungen zwischen Männern und Frauen. Wie bereits oben erwähnt, ist bei Dent et al. die höhere Rate an Rektumkarzinomen bei den Männern zu betonen. Hier ist ein Confounding durch die Variable Rektumkarzinom möglich. Denn Patienten mit Rektumkarzinom hatten im Kollektiv von Dent et al. signifikant häufiger postoperative Blutungen (2,7% vs. 1,0%; $p=0,030$) und auch signifikant häufiger Wundkomplikationen (16,4% vs. 10,7%; $p=0,003$) (62). Außerdem führten Dent et al. eine Subgruppenanalyse ohne Anpassung des Signifikanzniveaus durch. Wendet man jedoch die Bonferroni-Korrektur an, so bleiben die höhere Rate an Wundkomplikationen bei Patienten mit Rektumkarzinom und das männliche Geschlecht für Wundkomplikationen als signifikanter Risikofaktor (62). Hingegen hätte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf die Variable postoperative Blutungen (62).

Es mangelt an Studien, die den Einfluss des Geschlechts auf andere Arten von postoperativen Komplikationen als die Anastomoseninsuffizienz analysieren. Aus diesem Grund gestaltet sich ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit anderen Studien schwierig. Da die Männer im analysierten Kollektiv häufiger Reinterventionen benötigten, würde man nun auch eine höhere postoperative Mortalität bei den Männern erwarten. Die postoperative Mortalität zwischen Männern und Frauen war im vorliegenden Kollektiv vergleichbar (1,7% vs. 1,4%; $p=1,000$). Hier scheinen andere Variablen, wie beispielsweise Notfalleingriffe oder die Komorbidität, eine größere Rolle zu spielen. Dent et al. konnten in ihrer Subgruppenanalyse eine höhere postoperative Mortalität bei den Männern finden (4,7% vs. 2,0%; $p=0,019$) (62). Was im Vergleich zum vorliegenden Kollektiv auffällig ist, ist die höhere postoperative Mortalität bei Dent et al.. Dies mag zum einen an der Definition der Variable „Tod postoperativ“ liegen. In unserem Kollektiv wurden Patienten dieser Variable zugeordnet, wenn sie innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation verstarben. Bei Dent et al. wurden sowohl Patienten, welche innerhalb von 30 Tagen postoperativ verstarben, als auch Patienten, die vor Entlassung aus dem Krankenhaus verstorben sind, dazu gezählt. Außerdem wurden in deren Studie Patienten mit Fernmetastasen eingeschlossen. Informationen über die Rate an Notfalleingriffen kann man ihrer Studie nicht entnehmen. Dies sind alle Faktoren, die die postoperative Mortalität erhöhen. Hinzu kommt, dass Männer in deren Kollektiv signifikant häufiger respiratorische Komplikationen aufwiesen (21,4% vs. 11,1%), was unter anderem zu einer höheren postoperativen Mortalität führte (62).

Auch bei Martling et al. war die postoperative Mortalität bei Männern mit Rektumkarzinom gegenüber Frauen mit Rektumkarzinom signifikant höher. Bei ihnen war die Rate an Männern, die

in den ersten 30 Tagen postoperativ verstarben, fast doppelt so hoch (3,2% vs. 1,7%). Auch hier erhält man keine Information über die Rate an Notoperationen (28). Noch dazu kommt, dass beide Studien alt sind. Daten von Martling et al. stammen aus den Jahren 1995-2002 (28). Die Daten von Dent et al. umfassen den Zeitraum von 1971-2005. Dent et al. beschreiben selbst, dass es vor 1981 keinen definierten Operationsstandard in diesem Bereich gab. Insofern ist auch für diesen Zeitraum eine höhere postoperative Mortalität zu erwarten (62).

Im Verlauf gab es im vorliegenden Gesamtkollektiv keine Geschlechtsunterschiede im Auftreten von Komplikationen. Dies legt nahe, dass die ersten 30 Tage nach der Operation die entscheidenden sind.

Da der Beckenboden und das Bindegewebe im Abdominalbereich durch Schwangerschaften bei den Frauen vorgedehnt ist, könnte man erwarten, dass diese nach einer Operation häufiger Hernien entwickeln. Wider Erwarten entwickelten Männer tendenziell häufiger Hernien im Verlauf. Am deutlichsten war der Unterschied bei den rechtsseitigen Karzinomen. Hier lag der Faktor sogar bei sieben (14,0% vs. 2,2%; $p=0,004$). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die Männer des Kollektivs einen höheren BMI hatten. Übergewicht ist ein Risikofaktor für die Entstehung von Hernien. Jedoch ist dadurch nicht erklärt, warum der Unterschied bei den rechtsseitigen Karzinomen signifikant war.

Worin die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und die Ergebnisse der anderen Studien übereinstimmen ist, dass Männer eine signifikant höhere Komorbidität aufweisen. Dadurch kann man sich auch die Geschlechtsunterschiede im Auftreten von Komplikationen erklären. Neben der Komorbidität besteht eine weitere Hypothese für die bestehenden postoperativen Geschlechtsunterschiede. Sie postuliert, dass die postoperative Immunsuppression bei Männern länger anhält und stärker ausgeprägt ist. So konnten Wichmann et al. in einer prospektiven Studie an einem kleinen Kollektiv von 20 Männern und 20 Frauen, die einen Eingriff im kolorektalen Bereich erhielten, eine starke Abnahme der Immunzellen der adaptiven Abwehr bei Männern beobachten. Bei Frauen waren lediglich die T-Lymphozyten am ersten postoperativen Tag erniedrigt. Im Vergleich zu Männern war die Anzahl immer noch höher. Bei Männern hielt die Immundepression länger an als bei Frauen. Während die Immundepression bei Frauen nur einen Tag postoperativ anhielt, bestand diese bei den Männern bis zu 5 Tage postoperativ. Auch die Antwort des Immunsystems, das anhand des Interleukin-6 Spiegels gemessen wurde, setzte bei Frauen früher ein und war auch stärker ausgeprägt (64). Wenn man diesen Gedanken jedoch weiterentwickelt, müssten Männer auch eine höhere Rate an postoperativen Infektionen haben. Dies konnte am analysierten Kollektiv nicht nachgewiesen werden.

Gesamtüberleben, rezidivfreies und metastasenfreies Überleben

Im Allgemeinen ist die durchschnittliche Lebenserwartung der Frauen in Deutschland 5 Jahre länger als die der Männer (65). Auch mit einem kolorektalen Karzinom scheinen Frauen eine bessere Prognose zu haben. Im analysierten Kollektiv lebten sie im Schnitt ein halbes Jahr länger als die Männer (78,7 Monate vs. 72,9 Monate; $p=0,011$). Sicherlich spielt hierbei auch die höhere perioperative Komorbidität der Männer eine Rolle. Die bessere Prognose der Frauen ist nicht in einer geringeren Tumorprogressrate begründet. Denn weder im rezidivfreien noch im metastasenfreien Überleben bestanden signifikante Unterschiede. Im rezidivfreien Überleben war der Unterschied zwischen Männern und Frauen marginal (93,3 Monate vs. 93,0 Monate; $p=0,322$). Das metastasenfreie Überleben war bei den Frauen des Kollektivs tendenziell länger (87,6 Monate vs. 83,5 Monate; $p=0,176$).

Da die meisten Studien das krankheitsspezifische Überleben analysieren und nicht zwischen rezidivfreiem und metastasenfreiem Überleben unterscheiden, fällt ein Vergleich dieser Variablen schwer. Da das Gesamtüberleben jedoch auch von tumorunabhängigen Komorbiditäten bestimmt wird, soll trotzdem ein Vergleich zum krankheitsspezifischen Überleben gezogen werden. Ein Grund warum in der vorliegenden Arbeit zwischen rezidivfreiem und metastasenfreiem Überleben differenziert wurde, waren die verschiedenen Einflussfaktoren auf die Entwicklung eines Lokalrezidivs bzw. von Fernmetastasen. Da das Auftreten eines Lokalrezidivs insbesondere von lokalen Tumorresiduen abhängig ist, kann das rezidivfreie Überleben ein indirekter Hinweis auf technische Schwierigkeiten bei der Operation sein.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens stimmen die Ergebnisse anderer Studien mit unseren überein. Bei Wichmann et al. lebten Frauen fast ein halbes Jahr länger (57,8 Monate vs. 52,0 Monate). In deren Kollektiv zeigten sie auch ein längeres krankheitsspezifisches Überleben (51,6 Monate vs. 46,0 Monate) (52). Bei Mc Ardle et al. lebten nach 5 Jahren noch mehr als die Hälfte der Frauen (52,5%) und weniger als die Hälfte der Männer (43,2%) in der Altersgruppe unter 65 Jahren. Der Geschlechtsunterschied blieb in deren Analyse bis zu einem Alter unter 75 Jahren statistisch signifikant. Danach gab es keinen relevanten Unterschied im Gesamtüberleben. Betrachtet man das krankheitsspezifische Überleben bei Mc Ardle et al. so fällt auf, dass in der Gesamtgruppe Frauen einen Vorteil haben (53,2% vs. 48,4%; $p=0,008$). Jedoch wurden in deren Kollektiv signifikant mehr Männer palliativ behandelt (32,5% vs. 27,8%). Im kurativ behandelten Kollektiv bestand kein signifikanter Geschlechtsunterschied (64,4% vs. 67,3%; $p=0,114$) (66). Dies steht in Übereinstimmung zu unseren Beobachtungen. Ueberruck et al. konnten in ihrer prospektiven Studie an

589 Patienten mit kolorektalem Karzinom keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben nach 10 Jahren feststellen (67). In deren Studie waren unter anderem die Infiltrationstiefe (pT), das Alter bei Diagnosestellung (<70 Jahren) und die Komorbidität signifikante Einflussfaktoren (67). Man erhält bei Ueberrueck et al. keine Informationen zur geschlechtsabhängigen Verteilung der Komorbidität. Infolgedessen weiß man nicht ob Männer und Frauen einen ähnlichen Grad der Komorbidität aufwiesen und es deshalb keine signifikanten Unterschiede im Überleben gab (67). In unserem Kollektiv wiesen Männer eine höhere Komorbidität auf. Infolgedessen überrascht das längere Gesamtüberleben der Frauen unseres Kollektivs nicht. Die Frauen lebten nicht länger, weil sie Frauen waren, sondern weil sie gesünder waren. Mc Ardle et al. und Wichmann et al. geben keine Informationen über die Komorbidität ihres Kollektivs (52,66). Da in den meisten Studien zu diesem Thema die Männer eine höhere Komorbidität aufweisen, ist das bessere Überleben der Frauen wahrscheinlich dieser Tatsache geschuldet. Beim krankheitsspezifischen Überleben tritt der Faktor Komorbidität in den Hintergrund. Bei Ueberrueck et al. war die Komorbidität in der multivariablen Analyse kein signifikanter Risikofaktor für das krankheitsspezifische Überleben (67). Dadurch lässt sich der fehlende Geschlechtsunterschied bei McArdle et al. im krankheitsspezifischen Überleben erklären (66). Auch in unserem Kollektiv gab es in der Gesamtgruppe keinen signifikanten Unterschied im metastasenfrem oder rezidivfreien Überleben. Im analysierten Kollektiv fiel jedoch ein signifikant längeres metastasenfrees Überleben der Frauen, die nicht älter als 55 Jahre bei Diagnosestellung waren, im Vergleich zu Männern derselben Altersgruppe (87,5 Monate vs. 68,1 Monate; $p=0,006$) auf. In dieser Subgruppe war die Metastasenrate der Männer fast viermal so hoch wie bei den Frauen derselben Altersgruppe (28,8% vs. 7,7%). Auch das rezidivfreie Überleben war in dieser Gruppe bei den Frauen signifikant länger (92,5 Monate vs. 85,6 Monate; $p=0,018$) und die Lokalrezidivrate der Männer fast siebenmal höher (28,8% vs. 7,7%; $p=0,034$). Die Stadienverteilung bei Diagnosestellung war in dieser Subgruppe zwischen den beiden Geschlechtern vergleichbar, sodass hier ein Confounding durch die Stadienverteilung ausgeschlossen werden kann. McArdle et al. konnten ebenfalls in der jüngeren Altersgruppe (<65 Jahre) einen signifikanten Überlebensvorteil im krankheitsspezifischen Überleben bei Frauen beobachten (47,0% vs. 57,6%) (66).

Da der Differenzierungsgrad des Primärtumors ein wichtiger Einflussfaktor auf die Bildung von Fernmetastasen ist, kann man vermuten, dass die Männer der jüngeren Subgruppe schlechter differenzierte Karzinome aufwiesen. Da wir keine Daten zum Differenzierungsgrad des Primärtumors gesammelt haben, lässt sich dies an unserem Datensatz nicht prüfen. Die Beschränkung des Geschlechtsunterschieds auf die jüngere Subgruppe legt einen protektiven Effekt der Östrogene

nahe. Denn diese Subgruppe enthielt Frauen prämenopausalen Alters. In Hinblick auf die Rolle der Östrogene untersuchten Morch et al. den Einfluss einer Hormonersatztherapie mit Östrogenen oder Progestinen auf das Risiko eines kolorektalen Karzinoms. In deren Studie zeigte sich, dass eine Hormonersatztherapie mit Östrogenen oder eine kombinierte Hormonersatztherapie mit Östrogenen und Progestinen sowohl das Risiko eines Kolon- als auch eines Rektumkarzinoms senkt. Weiterhin wiesen Frauen, welche eine Ersatztherapie erhielten und ein kolorektales Karzinom entwickelten, ein niedrigeres Stadium auf (68). Eine Mortalitätssenkung durch eine Hormonersatztherapie konnte in der Studie von Arem H et al. für das Rektumkarzinom nachgewiesen werden. Frauen, die in dieser Studie aktuell eine Hormontherapie aufwiesen, hatten gegenüber den Frauen, die keine Hormontherapie erhielten, eine geringere Mortalität. Dies war vor allem bei einer alleinigen Supplementation von Östrogenen der Fall (69). Der vermutete Mechanismus besteht hierbei in einer Wachstumshemmung von Zellen der Mukosa durch Östrogene. Castiglione et al. konnten bei Tumorzellen eine verminderte Expression des Östrogenrezeptors (ER-beta) des Kolons und Rektums feststellen. Dies war auch negativ mit dem vorliegenden Tumorstadium korreliert (70). Hierbei hat der ER-beta eine wachstumshemmende Funktion unter anderem durch die Hemmung der Transkription des Protoonkogens cMyc und die Induktion von Tumorsuppressorgenen, was zur Apoptoseinduktion führt (71).

Ein zweiter Erklärungsansatz für den Geschlechtsunterschied im Überleben zieht das C-reaktive Protein (CrP) zu Rate. Männer weisen im Krankheitsverlauf einen höheren CrP-Wert auf. Dieser ist zum einen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert (72). Zum anderen ist ein präoperativ erhöhter CrP-Wert bei Patienten mit kolorektalem Karzinom mit einer negativen Prognose bezüglich Veneninvasion, Anzahl der befallenen Lymphknoten und Tumorgröße verbunden (73). Außerdem besteht eine Assoziation zwischen dem Neuauftreten von Lebermetastasen und erhöhten präoperativen CrP-Werten (73). Diese Hypothese lässt sich jedoch am vorliegenden Datensatz nicht verifizieren, da eine statistische Auswertung der präoperativen Laborwerte aufgrund mangelnder Daten nicht möglich war.

Ausblick

Vor allem bei Komplikationen, die im Zusammenhang mit der chirurgischen Intervention stehen, sind Differenzen zwischen den beiden Geschlechtern deutlich geworden. Insbesondere die erhöhte Konversionsrate und die sekundäre Anlage von Stomata bei Männern gibt Anlass, Lösungen zu suchen, um diese Probleme zu beseitigen.

Um die chirurgische Komplikationsrate zu minimieren, entstehen immer wieder neue Entwicklungen. Die laparoskopische Technik hat aufgrund des geringeren Gewebetraumas gegenüber der konventionellen Technik einige Vorteile. Jedoch sind Chirurgen, vor allem im Bereich des Rektums, durch das enge Becken bei der laparoskopischen Technik mit einem höheren Schweregrad konfrontiert. Neuere Entwicklungen stützen sich auf die Robotik. Der Vorteil besteht in einer größeren Anzahl an Freiheitsgraden gegenüber der laparoskopischen Technik, was eine Präparation in anatomisch engen Räumen wie dem Becken erleichtert (74). Eine aktuelle Studie von Feinberg et al. konnte eine signifikante Minimierung der Konversionsrate (um 4,2%) bei kolorektalen Eingriffen mittels Robotik gegenüber der laparoskopischen Vorgehensweise demonstrieren (75). Die Robotik-gestützte Chirurgie war in dieser Studie hinsichtlich Operationsdauer, Komplikationsrate und Blutverlust der laparoskopischen Technik ebenbürtig (75). Somit könnten vor allem Risikogruppen, wie beispielsweise Männer, von der Robotik profitieren.

Eine weitere neue Entwicklung im Bereich der rektalen Chirurgie ist die transanale minimal invasive Chirurgie (TAMIS). Dieses Verfahren wurde unter anderem von Atallah et al. im Jahr 2010 beschrieben. Sie vereint die Vorteile der transanalendenoskopischen Mikrochirurgie und Laparoskopie über einen einzelnen Zugang (76). Diese Technik kommt vor allem bei Karzinomen des mittleren und oberen Rektums, welche eine geringe Infiltrationstiefe (T1) aufweisen, zur Anwendung. Sie gewinnt aber auch immer mehr an Bedeutung bei Resektionen im tiefen Rektum. Der Vorteil einer TAMIS gegenüber der transanalendenoskopischen Mikrochirurgie (TEM) ist, dass eine zirkumferentielle Exzision ohne Patientenumlagerung möglich ist (77). Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit einer en bloc Resektion. In der Studie von Quaresima et al. lag die Komplikationsrate bei 9,6%. Zu diesen Komplikationen gehörten Harnwegsinfekte, Perforation des Peritoneums und Thrombosen. Eine Konversion war jedoch in keinem Fall nötig. Die R0-Resektionsrate lag bei 96,8% (77). Es bedarf noch einiger Studien und Erfahrung. Aktuell gewinnt sie in der Klinik immer mehr an Bedeutung. Vor allem übergewichtige Männer, welche ein Karzinom im distalen Rektum aufweisen, profitieren von dieser Technik (78).

Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten von Patienten mit einem kolorektalen Adenokarzinom analysiert. Diese Daten sollten in Bezug auf Geschlechtsunterschiede im Therapieergebnis evaluiert werden. Der Schwerpunkt lag auf der chirurgischen Therapie und ihrer Komplikationen. Die initial formulierte Arbeitshypothese konnte nur teilweise verifiziert werden.

Männer hatten zwar signifikant häufiger chirurgische Komplikationen und mussten häufiger operativ revidiert werden. Betrachtet man jedoch andere Komplikationen, insbesondere die Anastomoseninsuffizienz, bestanden im analysierten Kollektiv keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Der Schweregrad der Komplikationen, gemessen an der Clavien-Dindo-Klassifikation, war bei den Männern ebenfalls nicht signifikant höher als bei den Frauen. Jedoch konnte sowohl bei der Anastomoseninsuffizienz als auch dem Schweregrad der postoperativen Komplikationen eine Tendenz zugunsten der Frauen beobachtet werden. Dass diese Unterschiede keine statistische Signifikanz erreicht haben, mag an der Größe des Kollektivs liegen. Es bedarf einer größeren Anzahl an Patienten, um diesbezüglich eine verlässliche Aussage zu treffen. Es ergaben sich Hinweise auf chirurgische Schwierigkeiten, welche womöglich in der Anatomie des männlichen Beckens begründet sind. So hatten Männer eine tendenziell höhere Konversionsrate bei laparoskopisch begonnenen Eingriffen. Des Weiteren war bei ihnen signifikant häufiger eine sekundäre Stomaanlage aufgrund von Komplikationen notwendig. Ebenfalls mussten Revisionseingriffe signifikant häufiger bei Männern durchgeführt werden.

In der Durchführung von minimalinvasiven oder sphinktererhaltenden Interventionen bestanden keine signifikanten Geschlechtsunterschiede. Auch in der Anwendung einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie gab es keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

Im Verlauf gab es in der Gesamtgruppe weder im Schweregrad noch bei der Art der Komplikationen signifikante Unterschiede. Auffällig war, dass Männer der jüngeren Altersgruppe eine signifikant höhere Metastasenrate und damit auch ein kürzeres metastasenfreies Überleben hatten. Hier könnte der protektive Effekt der Östrogene auf den Differenzierungsgrad des Tumors bei prämenopausalen Frauen eine Rolle spielen. Das signifikant längere Gesamtüberleben der Frauen des Gesamtkollektivs ist wahrscheinlich auf eine höhere Komorbidität der Männer zurückzuführen.

Da die Daten retrospektiv gesammelt wurden, waren nicht bei jedem Patienten Informationen zu allen Variablen vorhanden. Dadurch lässt sich ein Selektionsbias vor allem bei den Variablen ASA und BMI nicht ausschließen. Es kann durchaus sein, dass diese Parameter eher bei Patienten mit einer hohen Komorbidität dokumentiert wurden.

Eine weitere Schwäche dieser Studie waren die Subgruppenanalysen. Die Subgruppen waren teilweise so klein, dass die Reliabilität mancher Ergebnisse anzuzweifeln ist. Um die Zuverlässigkeit der Ergebnisse in den Subgruppenanalysen zu steigern, wurde das Signifikanzniveau mittels Bonferroni-Korrektur angepasst.

Eine Stärke dieser Studie war das relativ große Patientenkollektiv mit 687 Patienten, welches den-

noch zu klein war, um bei Variablen wie der Anastomoseninsuffizienz signifikante Geschlechtsunterschiede nachzuweisen.

Eine weitere Stärke war die Homogenität des Kollektivs bezüglich der Tumorstadien und der chirurgischen Therapie. Dies wurde unter anderem durch den Ausschluss von Patienten mit Fernmetastasen gewährleistet. Der Gedanke hierbei war, dass bei diesen Patienten verschiedene individuell angepasste Therapiekonzepte existieren. Teilweise sind mehrere Operationen notwendig, um den Primärtumor und die Metastasen zu entfernen. Dadurch gestaltet es sich schwierig, im Verlauf auftretende Komplikationen auf eine bestimmte Operation zurückzuführen. Eine Vergleichbarkeit mit dem übrigen Kollektiv wäre nicht gegeben.

Diese Studie wirft weitere Fragen auf. Die geschlechtsspezifische Verteilung bei der Lokalisation der kolorektalen Karzinome ist unumstritten. Es bleibt jedoch weiterhin unklar, inwiefern das männliche Geschlecht Einfluss auf die Prävalenz von postoperativen Komplikationen hat. Das enge Becken des Mannes mag eine Rolle bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen spielen. Aber spielt bei Karzinomen anderer Lokalisation der Faktor Komorbidität eine größere Rolle als das Geschlecht? Warum weisen Männer in den meisten Studie eine höhere Komorbidität als Frauen auf? Warum haben Frauen im prämenopausalen Alter eine geringere Metastasenrate als Männer derselben Altersgruppe? Ist dies dem protektiven Effekt der Östrogene geschuldet? Zukünftige Studien sollten sich den Geschlechtsunterschieden bei jungen Patienten mit kolorektalem Karzinom widmen, um die Rolle der Östrogene genauer zu untersuchen. Des Weiteren sollte der Einfluss der Komorbidität auf die postoperative Komplikationsrate analysiert werden.

Literaturverzeichnis

- 1) Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay, J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
- 2) Krebsdaten 2014: Darmkrebs ICD-10 C18-21. Berlin: Robert Koch Institut, 2017. (Accessed June 9, 2018 at https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html;jsessionid=9C17C10081FA8850DAE3A4A015A26646.2_cid363).
- 3) Krebsdaten 2014: Krebsarten. Berlin: Robert Koch Institut, 2017. (Accessed June 9, 2018 at https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html).
- 4) Krebsdaten 2014. Krebs in Deutschland. Berlin: Robert Koch Institut, 2017. (Accessed June 9, 2018 at https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publicationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c18_c21_darm.pdf?__blob=publicationFile).
- 5) Gao RN, Neutel CI, Wai E Gender differences in colorectal cancer incidence, mortality, hospitalizations and surgical procedures in Canada. *J Public Health (Oxf).* 2008;30(2):194-201.
- 6) Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(1):57-64.
- 7) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.0, 2017, AWMF Registrier-nummer: 021-007OL. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie, 2017. (Accessed January 21, 2018 at: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom>) (pages: 37ff, 54ff, 106, 113, 117, 122ff, 125ff, 142ff, 149ff, 165ff, 181ff).
- 8) Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma--carcinoma sequence. *Cancer.* 1992;70(6):1727-31.
- 9) Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci.* 2015;60(3):762-72.
- 10) Young J, Simms LA, Biden KG, Wynter C, Whitehall V, Karamatic R, George J, Goldblatt J, Walpole I, Robin SA, Borten MM, Stitz R, Searle J, McKeone D, Fraser L, Purdie DR, Podger K, Price R, Buttenshaw R, Walsh MD, Barker M, Leggett BA, Jass JR. Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis. *Am J Pathol.* 2001;159(6):2107-16.
- 11) Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):609-18.
- 12) Prall F, Dührkop T, Weirich V, Ostwald C, Lenz P, Nizze H, Barten M. Prognostic role of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in stage III colorectal cancer with and without microsatellite instability. *Hum Pathol.* 2004;35(7):808-16.
- 13) Malkhosyan SR, Yamamoto H, Piao Z, Perucho M. Late onset and high incidence of colon cancer of the mutator phenotype with hypermethylated hMLH1 gene in women. *Gastroenterology.* 2000;119(2):598.
- 14) Young J, Simms LA, Biden KG, Wynter C, Whitehall V, Karamatic R, George J, Goldblatt J, Walpole I, Robin SA, Borten MM, Stitz R, Searle J, McKeone D, Fraser L, Purdie DR, Podger K, Price R, Buttenshaw R, Walsh MD, Barker M, Leggett BA, Jass JR.

Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis. *Am J Pathol.* 2001;159(6):2107-16.

15) Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2008;95(8):1029-36.

16) Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ.* 2014;348:g2467.

17) Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J, Nowacki MP, Butruk E. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med.* 2006;355(18):1863-72.

18) Blom J, Kilpeläinen S, Hultcrantz R, Törnberg S. Five-year experience of organized colorectal cancer screening in a Swedish population-increased compliance with age, female gender, and subsequent screening round. *J Med Screen.* 2014;21(3):144-50.

19) Meissner H, Breen N, Klabunde CN, Vernon SW. Patterns of colorectal cancer screening uptake among men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):389-94.

20) Slattery ML, Kinney AY, Levin TR. Factors associated with colorectal cancer screening in a population-based study: the impact of gender, health care source, and time. *Prev Med.* 2004;38(3):276-83.

21) Clarke N, McNamara D, Kearney PM, O'Morain CA, Shearer N, Sharp L. The role of area-level deprivation and gender in participation in population-based faecal immunochemical test (FIT) colorectal cancer screening. *Prev Med.* 2016; 93:198-203.

22) Clarke N, Gallagher P, Kearney PM, McNamara D, Sharp L. Impact of gender on decisions to participate in faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: a qualitative study. *Psychooncology.* 2016:1099-1611.

23) Fuji S, Tsukamoto M, Fukushima Y, Shimada R, Okamoto K, Tsuchiya T, Nozawa K, Matsuda K, Hashiguchi Y. Systematic review of laparoscopic vs open surgery for colorectal cancer in elderly patients. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8(7):573-82.

24) Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, Athanasiou T, Purkayastha S, Paraskeva P, Darzi AW, Heriot AG. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(3):413-24.

25) Nakajima J, Sasaki A, Otsuka K, Obuchi T, Nishizuka S, Wakabayashi G. Risk factors for early postoperative small bowel obstruction after colectomy for colorectal cancer. *World J Surg.* 2010;34(5):1086-90.

26) Kapiteijn E, Putter H, van de Velde C, Cooperative investigators of the Dutch ColoRectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg.* 2002;89(9):1142-9.

27) Paquette IM, Kemp JA, Finlayson SR. Patient and hospital factors associated with sphincter-sparing surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2010; 53(2):115-20.

28) Martling A, Granath F, Cedermark B, Johansson R, Holm T. Gender differences in the treatment of rectal cancer: a population based study. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(4):427-33.

29) Upadhyay S, Dahal S, Bhatt VR, Khanal N, Silberstein PT. Chemotherapy use in stage III colon cancer: a National Cancer Database analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(5):244-51.

30) Wolff HA, Conradi LC, Beissbarth T, Leha A, Hohenberger W, Merkel S, Fietkau R, Raab HR, Tschmelitsch J, Hess CF, Becker H, Wittekind C, Sauer R, Rödel C, Liersch

- T, German Rectal Cancer Study Group. Gender affects acute organ toxicity during radiochemotherapy for rectal cancer: long-term results of the German CAO/ARO/AIO-94 phase III trial. *Radiother Oncol.* 2013;108(1):48-54.
- 31) Yamashita K, Mikami Y, Ikeda M, Yamamura M, Kubozoe T, Urakami A, Yoshida K, Kimoto M, Tsunoda T. Gender differences in the dihydropyrimidine dehydrogenase expression of colorectal cancers. *Cancer Letters.* 2002;188(1-2):231-236.
- 32) Dahl O, Horn A, Mella O. Do acute side-effects during radiotherapy predict tumour response in rectal carcinoma? *Acta Oncol.* 1994;33(4):409-13.
- 33) Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumor site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet.* 2000;355(9217):1745-50.
- 34) Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, Benedetti J, Francini G, Shepherd LE, Francois Seitz J, Labianca R, Chen W, Cha SS, Heldebrant MP, Goldberg RM. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1797-806.
- 35) Giacchetti S, Dugué PA, Innominato PF, Bjarnason GA, Focan C, Garufi C, Tumolo S, Coudert B, Iacobelli S, Smaaland R, Tampellini M, Adam R, Moreau T, Lévi F, ARTBC International Chronotherapy Group. Sex moderates circadian chemotherapy effects on survival of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3110-6.
- 36) Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997;1(12):19-23.
- 37) Weidenhagen R, Spelsberg F, Strauss T, Jauch KW, Kreis ME. Anastomotic Dehiscence in Colorectal Surgery. *Viszeralchirurgie.* 2007;42(3):165-172.
- 38) Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(11):1719-25.
- 39) Law WI, Chu KW, Ho JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg.* 2000;179(2):92-6.
- 40) Mrak K, Uranitsch S, Pedross F, Heuberger A, Klingler A, Jagoditsch M, Weihs D, Eberl T, Tschmelitsch J. Diverting ileostomy versus no diversion after low anterior resection for rectal cancer: A prospective, randomized, multicenter trial. *Surgery.* 2016;159(4):1129-39.
- 41) Krarup PM, Jorgensen LN, Andreasen AH, Harling H, Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis.* 2012; 14(10):e661-7.
- 42) van Leeuwen BL, Pählman L, Gunnarsson U, Sjövall A, Martling A, Wachter RM. The effect of age and gender on outcome after treatment for colon carcinoma. A population-based study in the Uppsala and Stockholm region. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;67(3):229-36.
- 43) Kang SB, Park JS, Kim DW, Lee TG. Intraoperative technical difficulty during laparoscopy-assisted surgery as a prognostic factor for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(10):1400-08.
- 44) Chapuis PH, Bokey L, Keshava A, Rickard MJ, Stewart P, Young CJ, Dent OF. Risk factors for prolonged ileus after resection of colorectal cancer: an observational study of 2400 consecutive patients. *Ann Surg.* 2013;257(5):909-15.
- 45) Courtot L, Le Roy B, Memeo R, Voron T, de Angelis N, Tabchouri N, Brunetti F, Berger A, Mutter D, Gagniere J, Salamé E, Pezet D, Ouaïssi M. Risk factors for postoperative ileus following elective laparoscopic right colectomy: a retrospective multicentric study. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(10):1373-1382.

- 46) Vather R, Josephson R, Jaung R, Robertson J, Bissett I. Development of a risk stratification system for the occurrence of prolonged postoperative ileus after colorectal surgery: a prospective risk factor analysis. *Surgery*. 2015;157(4):764-73.
- 47) International Union against Cancer: Outline of changes between 6th and 7th editions. *TNM Classification of Malignant Tumors-7th Edition*. Geneva: Union for International Cancer Control (UICC), 2009. (Accessed November 10,2016 at http://forms.uicc.org/templates/uicc/pdf/tnm/091209_tnm_7th_edition_summary.pdf).
- 48) ASA Physical Status Classification System. Last approved by the House of Delegates on October 15,2014. Schaumburg, Illinois: American Society of Anesthesiologists, 2015. (Accessed October 12, 2016 at <http://asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>).
- 49) WHO-Global Database on Body Mass Index: BMI Classification. Geneva: World Health Organization (WHO), 2004. (Accessed November 20, 2016 at http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).
- 50) Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*. 2004;240(2):205-213.
- 51) Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Nennecke A, Eberle A, Brenner H, GEKID Cancer Survival Working Group. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. *PLoS One*. 2013;8(7): e68077.
- 52) Wichmann MW, Müller C, Hornung HM, Lau-Werner U, Schildberg FW, Colorectal Cancer Study Group. Gender differences in long-term survival of patients with colorectal cancer. *Br J Surg*. 2001;88(8):1092-8.
- 53) Statistik Berlin Brandenburg: Einwohnerinnen und Einwohner im Land Berlin am 30.06.2018. Berlin, 2018. (Accessed February 5, 2019 at https://www.statistik-berlin-brandenburg.de/publikationen/stat_berichte/2018/SB_A01-05-00_2018h01_BE.pdf).
- 54) Paulson EC, Wirtalla C, Armstrong K, Mahmoud NN. Gender influences treatment and survival in colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(12):1982-91.
- 55) Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol*. 2007;13(31):4199-206.
- 56) Wang N, Khankari NK, Cai H, Li HL, Yang G, Gao YT, Xiang YB, Shu XO, Zheng W. Prediagnosis body mass index and waist-hip circumference ratio in association with colorectal cancer survival. *Int J Cancer*. 2017;140(2):292-301.
- 57) Gessler B, Bock D, Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J, Angenete E. Risk factors for anastomotic dehiscence in colon cancer surgery--a population-based registry study. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(4):895-902.
- 58) Upadhyay S, Dahal S, Bhatt VR, Khanal N, Silberstein PT. Chemotherapy use in stage III colon cancer: a National Cancer Database analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(5):244-51.
- 59) Han YD, Kim WR, Park SW, Cho MS, Hur H, Min, BS, Baik SH, Lee KY, Kim NK. Predictors of Pathologic Complete Response in Rectal Cancer Patients Undergoing Total Mesorectal Excision After Preoperative Chemoradiation. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45): e1971.
- 60) Weiss H, Zorron R, Vestweber KH, Vestweber B, Boni L, Brunner W, Sietses C, Morales Conde S, Bulut O, Gash K, Dixon AR, Mittermair C, Klaus A, Stanger O, Weiss M, Muratore A, Hell T, ECSPECT Study Group. ECSPECT prospective multicentre registry for single-port laparoscopic colorectal. *Br J Surg*. 2016;doi:10.1002/bjs.10315.
- 61) Zhang GD, Zhi XT, Zhang JL, Bu GB, Ma G, Wang KL. Preoperative prediction

of conversion from laparoscopic rectal resection to open surgery: a clinical study of conversion scoring of laparoscopic rectal resection to open surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(9):1209-16.

62) Dent OF, Chapuis PH, Renwick AA, Bokey EL. The importance of tumor stage and relative survival analysis for the association between sex and survival after resection of colorectal cancer. *Ann Surg.* 2009;249(3):402-8.

63) Parthasarathy M, Greensmith M, Bowers D, Groot-Wassink T. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection: a retrospective analysis of 17518 patients. *Colorectal Dis.* 2016. Accepted Author Manuscript. doi.10.1111/codi.13476.

64) Wichmann MW, Müller C, Meyer G, Adam M, Angele MK, Eisenmenger SJ, Schildberg FW. Different immune responses to abdominal surgery in men and women. *Langenbecks Arch Surg.* 2003; 387(11-12):397-401.

65) Robert Koch Institut: Sterblichkeit und Todesursachen. (Accessed December 11, 2016 at http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Demografischer_Wandel/Sterblichkeit/Sterblichkeit_node.html).

66) McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Male gender adversely affects survival following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2003;90(6):711-5.

67) Ueberrueck T, Wurst C, Rauchfuß F, Knösel T, Settmacher U, Altendorf-Hofmann A. What factors influence 10-year survival after curative resection of a colorectal carcinoma? *World J Surg.* 2013;37(10):2476-82.

68) Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, Løkkegaard E, Kjær SK. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(5): 481-9.

69) Arem H, Park Y, Felix AS, Zervoudakis A, Brinton, LA, Matthews CE, Gunter MJ. Reproductive and hormonal factors and mortality among women with colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer.* 2015;113(3):562-8.

70) Castiglione F, Taddei A, Rossi Degl'Innocenti D, Buccoliero AM, Bechi P, Garbini F, Chiara FG, Moncini D, Cavallina G, Marascio L, Freschi G, Gian LT. Expression of estrogen receptor beta in colon cancer progression. *Diagn Mol Pathol.* 2008;17(4):231-6.

71) Hartman J, Edvardsson K, Lindberg K, Zhao C, Williams C, Ström A, Gustafsson JA. Tumor repressive functions of estrogen receptor beta in SW480 colon cancer cells. *Cancer Res.* 2009; 69(15):6100-6.

72) Wong ND, Pio J, Valencia R, Thakal G. Distribution of C-reactive protein and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Prev Cardiol.* 2001;4(3):109-114.

73) Nozoe T, Matsumata T, Sugimachi K. Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to impaired immunity in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2000;23(3): 263-6.

74) Wexner SD, Bergamaschi R, Lacy A, Udo J, Brölmann H, Kennedy RH, John H. The current status of robotic pelvic surgery: results of a multinational interdisciplinary consensus conference. *Surg Endosc.* 2009;23(8):438-43.

75) Feinberg AE, Elnahas A, Bashir S, Cleghorn MC, Queresby FA. Comparison of robotic and laparoscopic colorectal resections with respect to 30-day perioperative morbidity. *Can J Surg.* 2016; 59(4):262-7.

76) Attallah S, Albert M, Larach S. Transanal minimally invasive surgery: a giant leap forward. *Surg Endosc.* 2010;24(9):2200-5.

77) Quaresima S, Balla A, Franceschilli L, La Torre M, Iafrate C, Shalaby M, Di Lorenzo N, Sileri P. Transanal Minimally Invasive Surgery for Rectal Lesions. *JLS.* 2016;20(3).

78) Martin-Perez B, Andrade-Ribeiro GD, Hunter L, Atallah S. A systematic review of transanal minimally invasive surgery (TAMIS) from 2010 to 2013. *Tech Coloproctol.* 2014;

18(9):775-88.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Isabell Alexandra Krebs, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Evaluation von genderspezifischen Aspekten und Unterschieden in Therapie und Outcome bei Patienten mit kolorektalem Karzinom selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Zu dieser Dissertation sind keine Publikationen erfolgt.

Publikationsliste

- Eva Maria Teegen, Isabell Krebs, Corinna Langelotz, Johann Pratschke, Beate Rau. Gender mainstreaming and transplant surgery. *Visc Med.* 2016;32(4):286-289.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Frau Dr. med. Eva Maria Teegen für die gute Betreuung und die hilfreichen Anregungen bei der Anfertigung meiner Dissertation bedanken. Frau Dr. med. Susen Burock danke ich für die konstruktive Kritik, welche insbesondere meinen Ergebnissen galt. Dadurch hat meine Arbeit an Wert gewonnen.

Frau Prof. Dr. med. Beate Rau danke ich für die Auswahl dieses spannenden Themas.

Dem Charité Comprehensive Cancer Center, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Keilholz, möchte ich für die Bereitstellung der Daten danken.

Für die statistische Beratung möchte ich mich bei Frau Olga Jakob bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Claudia Schmidt für die kritische Beurteilung meiner Arbeit bezüglich der sprachlichen Qualität.

Zuletzt gilt ein besonderer Dank meiner Familie, insbesondere meiner Mutter (Monika Joos), die mich immer unterstützt und ermutigt hat.