

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie  
Campus Benjamin Franklin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

**Eine Analyse von Prädiktoren auf das Outcome von  
Patienten nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms  
unter besonderer Berücksichtigung der Tumorlokalisierung**

**An outcome-oriented predictor analysis  
of patients undergoing surgery for colorectal cancer  
with special regards to tumor location**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Richard Strozynski  
aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021

Aus Gründen der Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll zur sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

# Inhaltsverzeichnis

<b>I</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>II</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>III</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>IV</b>	<b>Abstrakt</b>	<b>7</b>
<b>V</b>	<b>Abstract</b>	<b>8</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>9</b>
1.1	Epidemiologie	9
1.2	Definition und Ätiologie	11
1.3	Ätiopathogenese	13
1.4	Symptomatik	15
1.5	Prävention und Diagnostik	16
1.5.1	Prävention	16
1.5.2	Diagnostik	17
1.6	Klassifikation	18
1.7	Therapie	19
1.7.1	Kurative chirurgische Therapie	19
1.7.2	Komplette mesokolische Exzision (CME)	20
1.7.3	Adjuvante Therapie	21
1.8	Prognose	22
1.9	Lateralität	23
1.10	Zielsetzung	26
<b>2</b>	<b>Methodik</b>	<b>27</b>
2.1	Ethikvotum	27
2.2	Studiendesign und Patientenkollektiv	27
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	28
2.2.2	Datenerfassung	28
2.2.3	Gruppierung von Parametern	32
2.3	Statistische Auswertung	35
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>36</b>
3.1	Gesamtkohorte	36
3.1.1	Univariate Überlebensanalyse der Gesamtkohorte	38
3.1.2	Multivariate Überlebensanalyse der Gesamtkohorte	43
3.2	AMS- und AMI-Kohorte	45
3.2.1	Univariate Überlebensanalysen der AMS- und AMI-Kohorte	49
3.2.2	Multivariate Überlebensanalyse der AMS-Kohorte	53

3.2.3	Multivariate Überlebensanalyse der AMI-Kohorte .....	54
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>56</b>
4.1	Kohortenvergleich .....	56
4.1.1	Lateralität und Demographie .....	56
4.1.2	Klinische und pathologische Charakteristika .....	59
4.2	Überlebensanalyse der Gesamtkohorte .....	62
4.2.1	Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben .....	62
4.3	Überlebensanalyse der AMS- und AMI-Kohorte .....	67
4.3.1	Unterschiede bei den Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben .....	68
4.4	Limitationen .....	72
4.5	Zusammenfassung und Ausblick .....	73
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>85</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>87</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>88</b>
	<b>Bescheinigung über die statistische Beratung .....</b>	<b>89</b>

## I Abkürzungsverzeichnis

CRC	Kolorektales Karzinom
WHO	World Health Organisation
KHK	Koronare Herzerkrankung
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CIN	Chromosomale Instabilität
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog
MSS	Mikrosatellitenstabilität
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MMR	DNA Mismatch Repair
CIMP	CpG-Island-Methylator-Phänotyp
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homologue B
BMI	Body Mass Index
FOBT	Fecal Occult Blood Test
AMS	Arteria mesenterica superior
CEA	Carcinoembryonales Antigen
UICC	„Union Internationale Contre le Cancer“
CME	Komplette mesokolische Exzision
AMI	Arteria mesenterica inferior
OS	Gesamtüberleben
EGFR	Epithelial Growth Factor Receptor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ASA	American Society of Anesthesiologists
CCCC	Charité Comprehensive Cancer Center
NST	Adenokarzinom vom nicht-speziellen Typ
NET	Neuroendokrines Karzinom
DALM	Dysplasia Associated Lesion or Mass
MANEC	Gastrointestinales gemischt adenoneuroendokrines Karzinom
2-JÜR	2-Jahres-Überlebensrate
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate

SEER	„Surveillance, Epidemiology and End Results Program“
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AI	Anastomoseninsuffizienz

## II Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Altersstandardisierte und absolute Neuerkrankungs- und Sterberaten kolorektaler Karzinome im zeitlichen Verlauf von 1999 – 2015.....	<b>10</b>
<b>Abbildung 2:</b> Geschlechterspezifische Inzidenz kolorektaler Karzinome im zeitlichen Verlauf von 2003 – 2014.....	<b>12</b>
<b>Abbildung 3:</b> UICC-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms.....	<b>19</b>
<b>Abbildung 4:</b> Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien und Dindo.....	<b>31</b>
<b>Abbildung 5:</b> Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation..	<b>38</b>

### III Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Numerische demographische Stamm- und logistische Daten der Gesamtkohorte.....	<b>37</b>
<b>Tabelle 2:</b> Kategorielle demographische Stamm- und OP-spezifische Daten der Gesamtkohorte.....	<b>39</b>
<b>Tabelle 3:</b> Kategorielle tumorbezogene Daten der Gesamtkohorte I.....	<b>40</b>
<b>Tabelle 4:</b> Kategorielle tumorbezogene Daten der Gesamtkohorte II.....	<b>41</b>
<b>Tabelle 5:</b> Kategorielle operationsbezogene Daten der Gesamtkohorte.....	<b>42</b>
<b>Tabelle 6:</b> Kategorielle outcomebezogene Daten der Gesamtkohorte.....	<b>43</b>
<b>Tabelle 7:</b> Multivariate Überlebenszeitanalyse der in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren der Gesamtkohorte.....	<b>44</b>
<b>Tabelle 8:</b> Numerische demographische Stamm- und logistische Daten der AMS-Kohorte.....	<b>45</b>
<b>Tabelle 9:</b> Numerische demographische Stamm- und logistische Daten der AMI-Kohorte.....	<b>46</b>
<b>Tabelle 10:</b> Statistischer Kohortenvergleich.....	<b>47-48</b>
<b>Tabelle 11:</b> Vergleich der kategoriellen demographischen Stamm- und logistischen Daten der Patienten aus den Kohorten von Tumoren des AMS- und AMI-Stromgebietes.....	<b>49-50</b>
<b>Tabelle 12:</b> Vergleich der kategoriellen tumorbezogenen Daten I der Patienten aus den Kohorten von Tumoren des AMS- und AMI-Stromgebietes.....	<b>50-51</b>
<b>Tabelle 13:</b> Vergleich der kategoriellen tumorbezogenen Daten II der Patienten aus den Kohorten von Tumoren des AMS- und AMI-Stromgebietes.....	<b>51-52</b>
<b>Tabelle 14:</b> Vergleich der kategoriellen operationsbezogenen Daten der Patienten aus den Kohorten von Tumoren des AMS- und AMI-Stromgebietes.....	<b>52</b>
<b>Tabelle 15:</b> Vergleich der kategoriellen outcomebezogenen Daten der Patienten aus den Kohorten von Tumoren des AMS- und AMI-Stromgebietes.....	<b>53</b>
<b>Tabelle 16:</b> Multivariate Überlebenszeitanalyse der in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren der AMS-Kohorte.....	<b>54</b>
<b>Tabelle 17:</b> Multivariate Überlebenszeitanalyse der in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren der AMI-Kohorte.....	<b>55</b>

## IV Abstrakt

**Einleitung:** Weltweit ist das kolorektale Karzinome das dritthäufigste Krebsleiden und hat die zweitmeisten tumorbedingten Todesfälle zu verbuchen. Trotz seines Auftretens in einem Organ zeigen sich je nach Tumorlokalisierung Unterschiede in den Tumoreigenschaften. Auch für die Prognose spielt die Lokalisation offenbar eine entscheidende Rolle.

**Methodik:** Es wurden Daten von 424 Patienten ausgewertet, die in einem Zeitraum von Februar 2009 bis Mai 2019 am Campus Benjamin Franklin der Charité kurativ operiert wurden. Die Kohorten wurden dann entsprechend des arteriellen Versorgungsgebietes in rechtsseitige und linksseitige Karzinome aufgeteilt und miteinander verglichen. Es wurden univariate und multivariate Überlebensanalysen der Gesamtkohorte und der nach Lokalisation aufgeteilten Kohorten durchgeführt, um relevante Unterschiede der untersuchten Faktoren auf das Gesamtüberleben zu ermitteln.

**Ergebnisse:** 232 (54,7%) Patienten hatten rechtsseitige Karzinome, 192 (45,3%) linksseitige Karzinome. Es fanden sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Verteilung von Geschlecht ( $p < 0,001$ ), Tumorentität ( $p = 0,025$ ), N-Stadium ( $p = 0,013$ ), Grading ( $p = 0,033$ ) und Mikrosatelliteninstabilität ( $p < 0,001$ ). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant voneinander (rechtsseitige Karzinome 58% versus linksseitige Karzinome 65% [ $p = 0,385$ ]), jedoch zeigten sich Unterschiede bei den für das Gesamtüberleben relevanten Faktoren. So verblieben in der multivariaten Analyse für rechtsseitige Karzinome der präoperative CEA-Werte ( $p = 0,021$ ) und das Grading ( $p = 0,005$ ), für linksseitige Karzinome ebenfalls der präoperative CEA-Wert ( $p < 0,001$ ), das Auftreten postoperativer Komplikationen ( $p = 0,019$ ) und das Alter bei Diagnosestellung ( $p = 0,042$ ) als eigenständige Faktoren. Der Effekt relevanter Nebenerkrankungen war für beide Entitäten signifikant.

**Fazit:** Insgesamt konnte in unserer Studie kein signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen rechtsseitigen und linksseitigen Kolonkarzinomen belegt werden. Es zeigten sich jedoch für beide Lokalisationen unterschiedliche prädiktive Faktoren, was die Vermutung unterstützt, dass Karzinome beider Lokalisationen als unabhängige Tumorerkrankungen betrachtet werden sollten. Weitere Studien sind notwendig, um Diagnostik und Therapie präziser an die demographischen und prognostischen Besonderheiten von Betroffenen der jeweiligen Tumorlokalisierung anzupassen.

## V Abstract

**Introduction:** Colon cancer is the third most diagnosed cancer worldwide and is responsible for the second most cancer-related deaths. Despite its presentation in one single organ, tumor location has been shown to be responsible for numerous differences regarding the tumor's properties and seems to have a direct effect on life expectancy.

**Methods:** Clinical data of 424 patients who were being operated on their colon cancer in curative intent between February 2009 and May 2019 at the Campus Benjamin Franklin of the Charité has been accumulated and analyzed. Patients were then stratified into right-sided and left-sided cohorts according to the arterial supply of the corresponding location. Univariate and multivariate regressions were performed on all tumors and the respective location-dependent factors in order to quantify their effect on overall survival.

**Results:** 232 (54.7%) patients were diagnosed with right-sided tumors, 192 (45.3%) patients had left-sided tumors. We identified significant differences in the distribution of patient characteristics for gender ( $p < 0.001$ ), tumor entity ( $p = 0.025$ ), tumor grading ( $p = 0.033$ ) and microsatellite instability ( $p < 0.001$ ). However, tumor location did not have a significant impact on 5-year survival rate (58% for right-sided versus 65% for left-sided tumors [ $p = 0.385$ ]), but we saw differences in the effect of several tumor characteristics regarding survival rates. Multivariate regression identified CEA-value ( $p = 0.021$ ) and tumor grading ( $p = 0.005$ ) for right-sided carcinoma in contrast to CEA-value ( $p < 0.001$ ), the incidence of postoperative complications ( $p = 0.019$ ) and age at time of diagnosis ( $p = 0.042$ ) for left-sided carcinoma as independent prognostic markers for overall survival. The effect of relevant secondary conditions on survival could be demonstrated for both tumor locations.

**Conclusion:** We were not able to show significant differences in the effect of tumor location on overall survival rate. We were, however, able to demonstrate a significant difference in the effect of certain predictive tumor characteristics on prognosis with regards to their respective location, which supports the notion that tumors should be treated as uniquely different entities according to their origin. Additional studies are necessary to further improve diagnostic and therapeutic modalities for the specific demographical and prognostic implications of each tumor entity.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Die World Health Organisation (WHO) deklarierte in ihrem 2011 veröffentlichten "Global health observatory data repository", dass Krebserkrankungen erstmals Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie der Koronaren Herzerkrankung (KHK) und dem Schlaganfall in ihrer Mortalitätsrate übertroffen haben.

Insgesamt wurden im Jahre 2018 weltweit 18,1 Millionen Krebserkrankungen neu diagnostiziert – im selben Jahr erlagen 9,55 Millionen Menschen einem Krebsleiden. Die Krebsdiagnosen mit der höchsten Inzidenz sind dabei Tumore der Lunge (2,09 Millionen Erkrankungen) und Tumore der Brustdrüse (2,08 Millionen Erkrankungen). Die aggressivsten Tumorerkrankungen mit den meisten Todesfällen belegten an erster Stelle ebenfalls Tumore der Lunge (1,76 Millionen Todesfälle), gefolgt von Tumoren der Kolons (880 792 Todesfälle) und Tumoren des Magens (782 685 Todesfälle) (1).

An einem kolorektalen Karzinom (CRC) erkrankten 2018 weltweit ca. 1,84 Millionen Menschen, davon 1,03 Millionen Männer und 823 303 Frauen. Damit belegt das CRC den dritten Platz der häufigsten Krebsleiden. Das Gros dieser neu-diagnostizierten CRCs trat dabei in den besser entwickelten Industrienationen Europas und Amerikas auf; die höchste Mortalität erreichten CRCs in Zentral- und Osteuropa mit 35 Todesfällen auf 100 000 Männer und 30 Todesfällen auf 100 000 Frauen (1).

Speziell für Deutschland liegen Daten der Inzidenz und Mortalität für das CRC von 2013 und 2014 vor, welche im Jahre 2017 vom Robert-Koch-Institut veröffentlicht wurden. Das CRC ist darin mit insgesamt 61 010 neuen Diagnosen für deutsche Männer prozentual die dritthäufigste Krebserkrankung (13,3% aller Krebsneuerkrankungen) und für deutsche Frauen die zweithäufigste Krebserkrankung (12,3% aller Krebsneuerkrankungen).

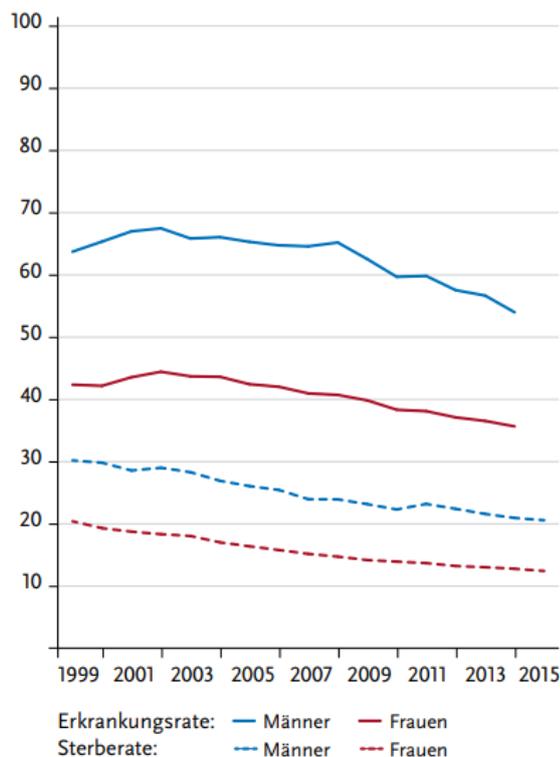
Hinsichtlich der krebsassoziierten Todesfälle nimmt das CRC bei den deutschen Männern mit 13 580 Todesfällen den zweiten Platz hinter Lungenkarzinomen ein, bei deutschen Frauen mit 11 932 Todesfällen den dritten Platz nach Tumoren der Mamma und der Lunge ein.

Das Risiko, an einem CRC zu erkranken, steigt bis ins hohe Lebensalter an. So liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen bei 75 Lebensjahren, bei Männern liegt es mit 72 Jahren etwas niedriger. Mehr als die Hälfte der Patienten, bei denen ein CRC diagnostiziert wird, erkranken während oder nach der siebten Lebensdekade; nur etwa

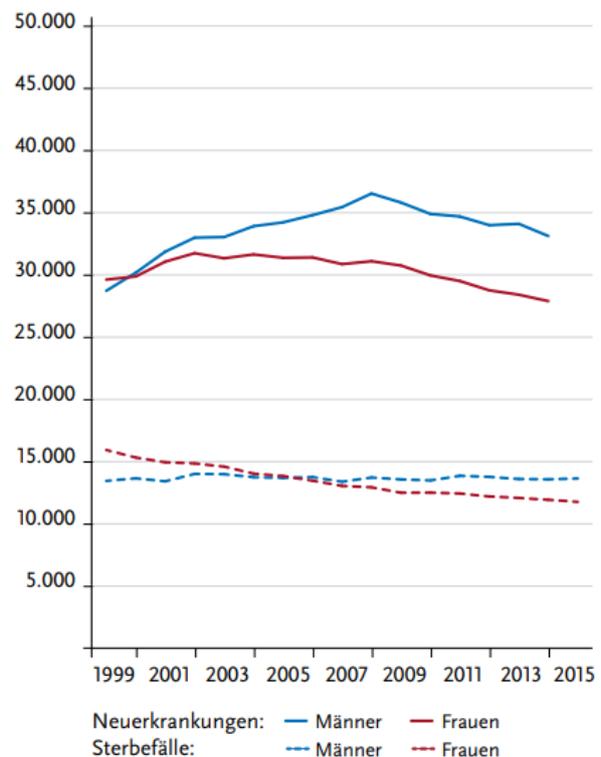
10% der Patienten erkranken vor dem 50. Lebensjahr (2). Gleichwohl weist die derzeitige Studienlage darauf hin, dass das Auftreten von CRC vor dem 50. Lebensjahr in den nächsten Jahren und Jahrzehnten wahrscheinlicher werden könnte (3).

Nationale und internationale Daten über die Inzidenzraten des CRC lassen einen leichten Rückgang des Krankheitsauftretens in Nordamerika und West-, bzw. Zentraleuropa verzeichnen (3). Ebenso haben sich die Überlebensraten der Erkrankten in den letzten Jahren und Jahrzehnten durch die Verbesserung bei Diagnostik und Therapien und die Neuentwicklungen gerade im Bereich der Chemotherapie sowie Anwendung von modernen Therapieverfahren, wie der Immuntherapie, positiv entwickelt (4).

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C18–C21, Deutschland 1999–2014/2015 je 100.000 (Europastandard)



Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C18–C21, Deutschland 1999–2014/2015



**Abbildung 1** Aus der Publikation des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. "Krebs in Deutschland" aus dem Jahre 2017 (2)

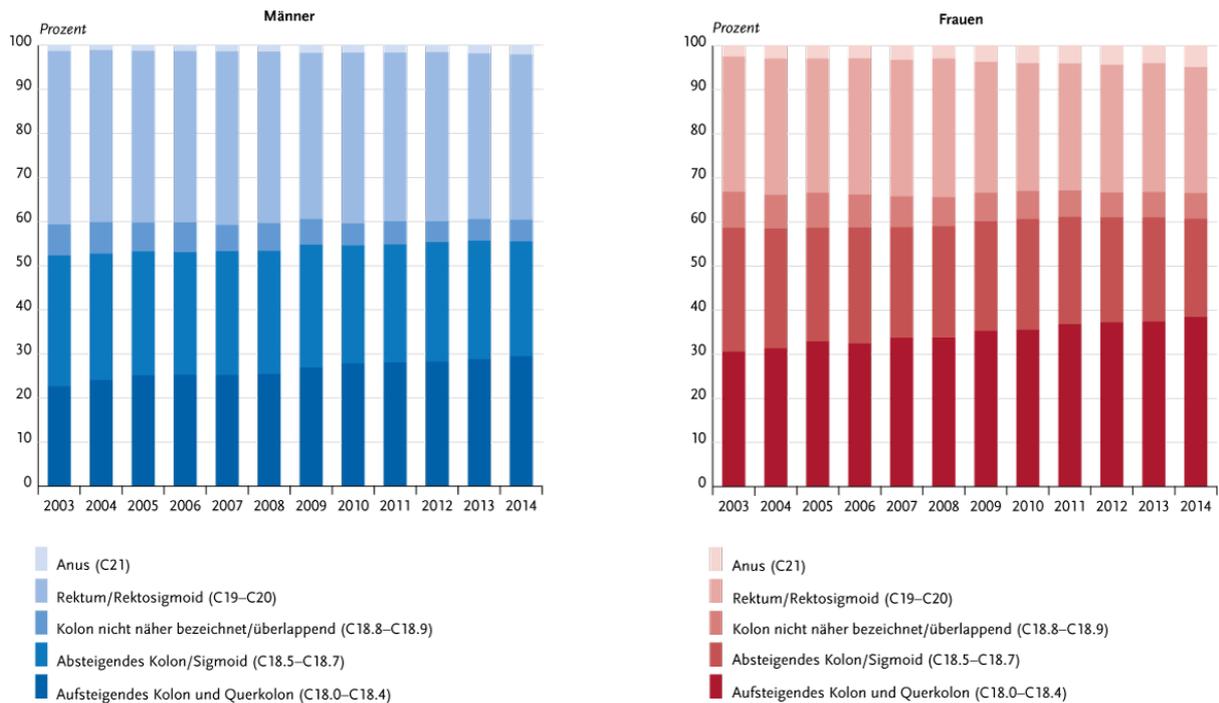
Daten aus strukturschwächeren Ländern in Osteuropa und dem östlichen asiatischen Raum weisen jedoch auf eine gegenteilige Entwicklung hin, wo die Veränderung der bisherigen Art zu leben hinsichtlich Ernährung, körperlicher Aktivität, BMI und weiterer Faktoren hin zu einem westlich-geprägten Lebensstil die Inzidenz von Karzinomen generell und denen des Verdauungstraktes im Speziellen ansteigen lässt (5, 6).

## 1.2 Definition und Ätiologie

Das menschliche Kolon besteht aus sieben Abschnitten, die sich auf ca. 150 cm Länge zwischen dem aboralen Teil der Ileozökalklappe und dem Anus erstrecken. Die Unterteilung der Darmabschnitte wird sowohl anatomisch, als auch hinsichtlich ihres embryologischen Ursprungs vorgenommen und beginnt von oral mit dem Caecum, dem Colon ascendens, dem Colon transversum mit den Flexurae coli dextra und sinister, dem Colon descendens, dem Colon sigmoideum, dem Rectum und nach aboral abschließend dem Analkanal (7).

Das CRC ist definiert als bösartige epitheliale Entartung, welche die Gewebsschichten der Tela submucosa infiltriert. Betroffen von der malignen Transformation sind die luminalen Schichten des Kolons und des Rektums. Die Unterscheidung zwischen Kolonkarzinomen und Rektumkarzinomen erfolgt je nach Systematik auf unterschiedliche Art und Weise. Hält man sich klinisch an das internationale Dokumentationssystem, so zählen als Kolonkarzinome diejenigen Tumore, deren aborale Randbegrenzung bei der rektoskopischen Messung mit einem starren Rektoskop mehr als 16cm von der Anokutanlinie entfernt liegt. Wird die Tumorlokalisierung intraoperativ determiniert, so ist der entscheidende Faktor die anatomische Lage des Tumors in Relation zum Beginn der Taenia coli bzw. der peritonealen Umschlagfalte in Zusammenschau mit weiteren Determinanten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und anderen konstitutionellen Faktoren (8). Da sich rechtsseitige und linksseitige Darmabschnitte nicht nur in ihrer anatomischen Lage und folglich ihrer Versorgung sowohl untereinander, aber auch in Abgrenzung zum Colon transversum und dem Rectum unterscheiden, werden diese in der Literatur mittlerweile als gesonderte Entitäten mit Implikationen für Tumorentstehung, Diagnostik, Therapie und Prognose gehandelt (9, 10). Oftmals wird das Colon transversum als Zwischenzone zwischen rechts- und linksseitigen Versorgungsgebieten jedoch aus den Analysen ausgespart, was potenziell zu Verzerrungen von Studienergebnissen führen kann.

Laut dem Jahresbericht von 2014 des Zentrums für Krebsregisterdaten wurden ca. zwei Drittel der CRC im Kolon diagnostiziert, die restlichen Karzinomfälle verteilen sich bei weiblichen Patienten zu 25% und bei männlichen Patienten zu 33% auf den rektosigmoidalen Übergang und das Rektum.



**Abbildung 2** Aus der Publikation des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. "Krebs in Deutschland" aus dem Jahre 2017 (2)

Die Inzidenz von Karzinomen des Analkanals macht mit ca. 1-2% der Gesamtinzidenz von CRC den geringsten Anteil der Krebsleiden des Kolons, Rektums und Anus aus, zeigt jedoch über den Betrachtungszeitraum der vergangenen Jahre eine steigende Tendenz. Hier lassen sich im Gegensatz zum überwiegenden Anteil an Adenokarzinomen des restlichen Kolons und Rektums vor allem Plattenepithelkarzinome auffinden, welche eine andere Ätiopathogenese als Adenokarzinome aufweisen (2, 11).

Da die Ätiologie des CRC nicht abschließend geklärt ist, wird als Erklärungsansatz für die Tumorentstehung von einer multifaktoriellen Genese aus endogenen und exogenen Faktoren ausgegangen. Endogene Faktoren wie Lebensalter und Adipositas sowie exogene Faktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum, sportliche Inaktivität, Verzehr von roten und mit Nitraten kurierten Fleischwaren und eine ballaststoffarme Diät stehen dabei als prädisponierende Risikofaktoren im Fokus der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Entstehung von Darmkrebs (11-13).

Wie bei anderen Tumorentitäten spielt auch die familiäre Belastung mit Krebserkrankungen des Intestinaltraktes eine entscheidende Rolle für die Entstehung von

kolorektalen Karzinomen. Verwandte ersten Grades von Patienten mit einer Historie von CRC und Adenomen des Kolons sind überdurchschnittlich häufig betroffen (11). Je nach Datensatz sind ca. 60-85% der neu-diagnostizierten Karzinome sporadischen Ursprungs, 20-40% beruhen auf familiärer Vorbelastung und ca. 0,5-2% sind durch hereditären Ursprung wie zum Beispiel die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) oder das hereditäre nicht-polypöse colorectale Carcinom (HNPCC) determiniert (14, 15). Bei ca. 1% sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa für die maligne Transformation ursächlich (16, 17).

### **1.3 Ätiopathogenese**

Die Ätiopathogenese der verschiedenen Entitäten des CRC ist nicht einheitlich; je nachdem, ob sporadische, familiäre oder hereditäre Karzinome betrachtet werden, gibt es bezüglich der Erklärungsmodelle für die Tumorentstehung - trotz einiger Überschneidungen - eine gewisse Heterogenität.

Grundsätzlich folgt die Karzinogenese dem Modell der Adenom-Karzinom-Sequenz, laut welchem Tumore als das Produkt multipler genetischer und epigenetischer Faktoren über einen Zeitraum von Jahren bis Jahrzehnte beschrieben werden. Die initiale Läsion ist in den meisten Fällen das Adenom der Kolon-Mukosa, welches entweder als Polyp tubulärer oder villöser Entität, oder seltener als flach-sessiler Prozess in das Dickdarmlumen wächst und sich histopathologisch durch einen Verlust der differenzierten Zell- und Drüsenkörperstruktur identifizieren lässt (18).

Die Zeit von der Entstehung des Adenoms bis hin zum Karzinom und folglich die über die Jahre akkumulierten molekularen Veränderungen sorgen für eine nicht-lineare Steigerung des Transformationsrisikos. Liegt das Risiko der Entartung eines Polypen mit einem Durchmesser von mehr als einem Zentimeter innerhalb der ersten fünf Jahre bei nur ca. 4%, steigt es nach zehn Jahren bereits auf 14% und nach 20 Jahren gar auf 35% an (18).

Bei der häufigsten Form des CRC, dem sporadisch entstandenen Karzinom, konnte eine Vielzahl von genetischen Mutationen identifiziert werden. Die chromosomale Instabilität (CIN), die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und der CpG-Insel-Methylator-Phänotyp (CIMP) sind hierbei die bedeutsamsten Vertreter der genetischen Alterationen (19, 20).

Der molekulare Pathomechanismus der CIN mit Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen lässt sich bei zwei Drittel aller kolorektaler Karzinome nachweisen. Die Karzinome, die auf diesem Wege entstehen, sind fast ausschließlich mikrosatellitenstabil (MSS), weisen also in so gut wie keinen Fällen eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) auf (18, 21, 22).

Die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) beschreibt einen Zustand der Defizienz von sogenannten DNA Mismatch Repair (MMR) - Systemen in Zellen des Darmepithels, welche bei ca. 15% aller sporadischer Tumoren und bei über 95% von Tumoren, welche auf der Basis eines HNPCC/Lynch-Syndroms entstanden sind, nachgewiesen werden können (23). Das HNPCC ist ein autosomal-dominant vererbtes Syndrom, welches neben der FAP für den Großteil der hereditären CRC als ursächlich zu betrachten ist. Die klinischen Auswirkungen dieses Syndroms sind vielfältiger Natur; je nach betroffener Zelllinienmutation kommt es im Mittel um das 45. Lebensjahr bei erkrankten Patienten und Patientinnen zu Tumoren des Colon und Rektum und zusätzlich auch zu Karzinomen extrakolischer Organe, wie dem Magen und spezifisch bei Frauen zum Endometrium- und Ovarialkarzinom (24, 25).

Der dritte Entstehungsweg im Rahmen der Tumorprogression des CRC ist der CpG-Island-Methylator-Phenotype Pathway (CIMP), welcher bei circa einem Viertel der sporadischen Karzinome ursächlich ist. Ihm liegt eine Hypermethylierung von Promotor-Regionen derer Gene zugrunde, die für Zellteilung, Angiogenese, Apoptose, DNA-Reparatur, Invasion und Zelladhäsion in den Zellen der Mukosa zuständig sind. Eine Hypermethylierung sorgt auf genomischer Ebene für eine verminderte Expression dieser Gene und folglich für ein schwächer reguliertes Zellwachstum (20, 26). Klinische Relevanz hat die CIMP bei der Unterscheidung von sporadischen Karzinomen und hereditären Karzinomen auf der Grundlage beispielsweise eines HNPCC-Syndroms, da Vorläufer-Läsionen mit vielen methylierten Regionen (CIMP-high) häufig eine Mutation im v-Raf murine sarcoma viral oncogene homologue B (BRAF) - Gen aufweisen. In der Zusammenschau von MSI-Status und BRAF-Mutation kann somit eine genauere Aussage über Herkunft und Prognose des diagnostizierten CRC gegeben werden, da die BRAF-Mutation mit einem schlechteren Outcome und einer höheren Mortalität verbunden ist (27).

## 1.4 Symptomatik

Das CRC präsentiert sich in vielen Fällen mit einer klinischen Symptomatik, die als Kombination aus unspezifischen und spezifischen Symptomen über einen Zeitraum von Monaten bis Jahren imponieren kann.

Spezifisch-lokale Symptome, wie rektaler Blutabgang, abdominelle Schmerzen und Veränderungen des Stuhlverhaltens, paaren sich singulär oder synchron mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie einem Leistungsknick und Abgeschlagenheit, einem ungewollten Gewichtsverlust über einen kurzen Zeitraum oder Anämie.

Bei fortgeschrittenen Befunden können Patienten erstmalig mit Sub-Ileus und Ileus-Symptomatik klinisch auffällig werden.

Liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Metastasen vor, sind diese oftmals wegweisend; bei Metastasierung in die Leber kann es zu einem Ikterus oder Zeichen der Leberinsuffizienz kommen. Gibt es Filiae im Bereich der Lunge, können Dyspnoe oder ein unproduktiver Husten zur Diagnose führen. Rücken- bzw. Knochenschmerzen weisen auf eine ossäre Metastasierung hin, während neurologisch-psychiatrische Ausfälle oder Wesensveränderungen Zeichen einer zerebralen Absiedelung sein können (8).

Bei einem Viertel der Patienten mit einem CRC können zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Rahmen des Tumor-Stagings bereits Fernmetastasen nachgewiesen werden: In 13% aller Fälle sind es Fernmetastasen eines Organes, bei 12% gar Metastasen in mehr als einem Organ. In 19% aller Fälle liegt eine Lebermetastasierung vor, Peritonealmetastasen finden sich in 9% und Lungenmetastasen in 3%. In seltenen Fällen metastasiert das CRC primär in nichtregionäre Lymphknoten (2%), die Haut (2%), Ovar oder Knochen (1%) und vielfältige weitere Lokalisationen (2, 8).

## 1.5 Prävention und Diagnostik

### 1.5.1 Prävention

Goldstandard in der Primärprävention des CRC ist ein gesunder Lebensstil in Bereichen wie Ernährung, körperlicher Aktivität und dem Verzicht auf den Konsum potenziell schädlicher Substanzen. Analog zu den Risikofaktoren der Tumorentstehung können die Ausschaltung von Noxen wie Tabakrauchen oder Alkohol und der verminderte Verzehr von rotem oder gepökeltem Fleisch sowie eine hohe Ballaststoff-Aufnahme einen protektiven Individualeffekt besitzen (8, 28).

In der Sekundärprävention, also der Prävention einer Karzinomentstehung bei Menschen mit Risikofaktoren wie genetischer Prädisposition oder dem klinisch-anamnestischen Vorhandensein von Adenomen, empfiehlt die S3 Leitlinie zum kolorektalen Karzinom eine erstmalige Vorsorgeuntersuchung ab dem 50. Lebensjahr. Es stehen dazu eine Vielzahl von Screening-Untersuchungen zur Verfügung, wie zum Beispiel die fecal occult blood test (FOBT)-Stuhluntersuchung, die Sigmoidoskopie, die Koloskopie und verschiedene radiologische Untersuchungen.

Der Vorteil der endoskopischen Verfahren liegt in der besseren Detektion auch von nicht-blutenden Adenomen und Karzinomen sowie der direkten Möglichkeit einer histologischen Diagnostik und der effektiven Ausschaltung eines Tumorprogresses im Sinne der Unterbrechung der Adenom-Karzinom-Sequenz (29). Die regelmäßige Koloskopie kann somit als ein geeignetes Werkzeug zu Senkung der Mortalität des CRC dienen (30).

Zudem kann die Koloskopie im Vergleich zur lokal begrenzten Sigmoidoskopie auch Adenome und Karzinome des durch die Arteria mesenterica superior (AMS) versorgten rechten Hemikolons detektieren, welche mit circa 33% einen erheblichen Anteil der diagnostizierten Karzinome ausmachen (31). Sie hat sich folglich als Goldstandard in der endoskopischen Sekundärprophylaxe manifestiert und sollte bei primär gesunden Patienten ohne familiäre Vorbelastung und initial nicht-pathologischen Befund im Abstand von 10 Jahren wiederholt werden. Bei Patienten mit auffälligen Vorbefunden verringert sich das empfohlene Vorsorge-Intervall je nach individuellem Risikoprofil (31, 32).

Patienten mit einer positiven Familienanamnese für CRC gelten auch in Abwesenheit von anderen Risikofaktoren als Risikogruppe für die Entstehung eines CRC. Dies gilt insbesondere dann, sofern das Karzinom bei einem Verwandten ersten Grades vor dem 60. Lebensjahr aufgetreten ist oder mehr als zwei Verwandte ersten Grades - unabhängig vom Alter bei Diagnosestellung - erkrankt sind. Das relative Risiko ist bei diesen Menschen um das 3 bis 4-fache erhöht (33). Die Empfehlung für diesen Personenkreis ist, angelehnt an die amerikanischen Guidelines, eine vollständige Koloskopie um das 40. Lebensjahr. Bei sehr frühem Auftreten des Karzinoms beim Indexpatienten sollte die Koloskopie des Verwandten zum Zeitpunkt einer Dekade vor dem Alter des Indexpatienten bei Diagnosestellung durchgeführt werden (34).

Bei Hochrisikogruppen für hereditäre Karzinome auf der Basis eines HNPCC oder einer FAP sollten ab der zweiten Lebensdekade jährlich Koloskopien durchgeführt werden, da es bei HNPCC-Trägern und 2 bis 3-jährlichen Koloskopie-Intervallen bereits bei 4% zu Intervalltumoren kommt und die in einem ein-jährlichen Intervall detektierten CRC ein besseres Tumorstaging aufweisen (34-36).

### **1.5.2 Diagnostik**

Die Säulen der wegweisenden Diagnostik bei einer neu aufgetretenen Symptomatik sind die digital-rektale Untersuchung und eine komplette Koloskopie mit Biopsie, eine radiologische Ausbreitungsdiagnostik und Therapieplanung mittels Computertomographie und Magnetresonanztomographie des Abdomens und des Thorax sowie die labormedizinische Bestimmung des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) (8).

## 1.6 Klassifikation

Die Einteilung der diagnostizierten CRC erfolgt nach dem TNM-System auf der Basis von klinischen, histologischen und radiologischen Gesichtspunkten. Die Zusammenschau dieser Determinanten ermöglicht die Stadieneinteilung nach der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) - Klassifikation und folglich die Grundlage für Prognose und Therapieplanung.

**T** steht für die Tumorausbreitung im Gewebe

Tis – carcinoma in situ

T1 – der Tumor hat die Submukosa invadiert

T2 – der Tumor hat die Muskularis propria invadiert

T3 – der Tumor hat die Subserosa oder das perikolische Gewebe invadiert

T4a/b – benachbarte Organe oder das Peritoneum wurden invadiert

**N** steht für die Beteiligung von Lymphknoten

N0 – keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1a – 1 befallener Lymphknoten

N1b – 2-3 befallene Lymphknoten

N1c – Tumornachweis im perikolischem Fettgewebe

N2a – 4-6 Lymphknoten befallen

N2b – 7 oder mehr Lymphknoten befallen

**M** steht für Organmetastasen

M0 – keine Fernmetastasen

M1a – Fernmetastasen in einem Organ

M1b – Fernmetastasen in zwei oder mehr Organen

M1c – Peritonealkarzinose

UICC 2010	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1/ T2	N0	M0
Stadium II	T3/ T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1/ N2	M0
IIIA	T1/ T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3/ T4	N1	M0
	T2/ T3	N2a	M0
	T1/ T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/ T4a	N2b	M0
	T4b	N1/ N2	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1
IVA	jedes T	jedes N	M1a
IVB	jedes T	jedes N	M1b

**Abbildung 3** UICC Klassifikation kolorektaler Karzinome aus der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019 (8)

## 1.7 Therapie

### 1.7.1 Kurative chirurgische Therapie

Die Indikation für eine kurative chirurgische Therapie ist bei Karzinomen indiziert, die entweder keine oder operable Leber- bzw. Lungenmetastasen aufweisen, sofern es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt. Die chirurgische Resektion bleibt trotz Fortschritten bei der Entwicklung neuer Therapieoptionen weiterhin die einzige Option für die kurativen Behandlung eines kolorektalen Karzinoms (8).

Tumore des AMS-Versorgungsgebietes im Bereich des Colon ascendens und dem rechten Colon transversum werden nach zentralem Absetzen der A. ileocolica und der A. colica dextra als rechte Hemikolektomie mit Resektion des Colon ascendens, rechter Colonflexur, der Bauhin'schen Klappe und einem Teil des Ileums operiert. Die Kontinuitätswiederherstellung erfolgt als Seit-zu-Seit bzw. Seit-zu-End Ileotransversostomie. Karzinome im mittleren Bereich des Colon transversum werden entweder als reine Transversumresektion oder unter Mitnahme beider Colonflexuren mit zentralem Absetzen der A. colica media und Entfernung des Omentum majus und dessen

Gefäßanschluss operiert. Je nach Lage des Tumors wird allerdings mittlerweile auch häufig eine erweiterte Hemikolektomie empfohlen. Karzinome des Arteria mesenterica inferior (AMI)-Versorgungsgebietes im Bereich des distalen Colon transversum, der linken Colonflexur und dem Colon descendens können nach Absetzen der AMI als linke Hemikolektomie exzidiert werden. Die Kontinuitätsherstellung erfolgt als Transverso-Sigmoidostomie. Häufig kommt es zu einer lokalen Metastasierung in Anteile des linksseitigen Omentum majus, welches daher aus onkologischen Gründen mit entfernt wird. Tumore im Bereich des AMI-Versorgungsgebietes im Bereich des Colon descendens und des Colon sigmoideum werden als linke Hemikolektomie mit zentraler Absetzung der AMI zwischen linker Colonflexur und oberem Rektumdrittel exzidiert (8). Alle Operationen können in Abwesenheit von Ausschlusskriterien, wie z.B. einem in diesem Bereich voroperierten Patienten, auch als laparoskopischer Eingriff durchgeführt werden. Solange die Chirurgen genügend Expertise aufweisen, haben laparoskopische Eingriffe im Vergleich zu konventionell-chirurgischen Eingriffen eine niedrigere Komplikationsrate bei vergleichbaren Outcome-Parametern (37).

### **1.7.2 Komplette mesokolische Exzision (CME)**

Die chirurgische Tumorexzision stellt derzeit die einzige kurative Behandlungsoption des CRC dar. Als Pendant zur seit vielen Jahren etablierten totalen mesorektalen Exzision des Rektumkarzinoms hat sich in jüngeren Jahren bei der Therapie des CRC die CME als Operationsverfahren bewährt, welche eine hohe lokale Radikalität der Tumorexzision mit guter Lymphknotenausbeute erreichen kann. Sie erfolgt als exakte Präparation unter Wahrung der mesokolischen Faszien mit zentralem Absetzen der entsprechenden Mesenterialgefäße am Stammgefäß. Korrekt durchgeführt kann sie so eine Verbesserung der Überlebensrate und des Metastasierungsverhaltens bei vergleichbaren Komplikationsraten ermöglichen (38, 39). Hintergrund dieser Verbesserung scheint in besonderem Maße die Entfernung von mehr Lymphknoten als bei konventionellen Verfahren zu sein – die Empfehlung an die behandelnden Chirurgen lautet, mehr als 12 Lymphknoten zu entfernen, da in UICC Stadien II und III die steigende Anzahl exstirpierter Lymphknoten zu einer besseren Prognose führe (40, 41).

### 1.7.3 Adjuvante Therapie

Patienten, bei denen ein Karzinom im UICC-Stadium II-III im Sinne einer R0-Resektion komplett chirurgisch entfernt werden konnte, und die das 75. Lebensjahr noch nicht überschritten hatten, sollte laut Expertenmeinung eine baldmögliche, postoperative Chemotherapie empfohlen werden.

Kontraindikationen sind schwerwiegende Allgemeinerkrankungen wie eine dekompensierte KHK (NYHA III oder IV), terminale Niereninsuffizienz, Leberzirrhose (Child B oder C) oder generell ein Allgemeinzustand, der den Benefit der Adjuvanz im Kontext der zu erwartenden Nebenwirkungen nicht rechtfertigen würde (8).

Im UICC-Stadium II ohne Risikofaktoren *kann* eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden, bei Patienten mit Risikofaktoren (T4-Tumorausbreitung, weniger als 12 Lymphknoten entfernt, schlechte Tumordifferenzierung, Perforation des Tumors, etc.) *sollte* eine Chemotherapie empfohlen werden. Mittel der Wahl sind Fluoropyrimidine, z.B. das 5-Fluoruracil als intravenöse Therapie oder Capecitabin als orales Zytostatikum (42).

Im UICC-Stadium III hat sich die Wirksamkeit der beiden Chemotherapie-Protokolle FOLFOX/CAPOX und XELOX bestätigt. Beide nutzen wiederum 5-Fluoruracil bzw. Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin und im Falle von FOLFOX zusätzlich Folinsäure. Bei Kontraindikationen gegen Oxaliplatin kann eine Dosisreduktion oder eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen erwogen werden (43). Beide Varianten konnten sowohl das tumorfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben (OS) signifikant verbessern (44). Bei Patienten mit primär metastasierten Karzinomen in gutem Allgemeinzustand, also einem ECOG-Performance Status von 0-1 laut Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), kann das FOLFOX-Protokoll oder die Monotherapie mit 5-FU um den Topoisomerase-Inhibitor Irinotecan zu den Protokollen FOLFOXIRI und FOLFIRI erweitert werden. Die aggressive Therapie kann im Falle der Toleranz der Nebenwirkungen einen deutlichen Benefit für tumorfreies Überleben, Gesamtüberleben und im Fall von resektablen Metastasen die sicherere Entfernung dieser bedeuten (45).

Die Therapie mit Antikörpern gegen Zellen mit epithelial growth factor receptor (EGFR)-Antigen (Cetuximab/Panitumumab) und Zellen mit vascular endothelial growth factor (VEGF)-Antigen (Bevacicumab) können zusätzlich das Outcome primär metastasierter Tumoren mit RAS-Wildtyp positiv beeinflussen, zeigen jedoch große Unterschiede in ihrer Effektivität hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors (46).

## 1.8 Prognose

Die Prognose des CRC ist proportional an das Stadium der Erkrankung bei Diagnose gebunden. Haben Patienten mit einem lokalisierten Tumorbefall (TIS, T1, T2), also eine Tumorausbreitung, welche die Muscularis propria nicht überschreitet, eine 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von 90%, sinkt die 5-JÜR bei Patienten mit einem intermediären Befund (T3) mit einer Tumorausbreitung über die Muscularis propria in die Subserosa bzw. das perikolische/perirektale Gewebe bereits auf nur noch 70%. Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung (T4 und höher), also der Überschreitung der viszeralen Peritonealschicht und/oder der Infiltration benachbarter Organe und Strukturen und Metastasierung in Lymphknoten oder andere Organe, haben nur noch eine 5-JÜR von 10% (47, 48).

## 1.9 Lateraliät

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln angedeutet, scheint es nicht nur eine singuläre Entität kolorektaler Karzinome zu geben. Es hat sich über die Jahre in verschiedenen Studien die Vermutung erhärtet, dass CRC in Domänen wie der Symptomatik, der Inzidenz, Ätiologie und Ätiopathogenese, der Geschlechter- und Altershäufigkeit und den prognostischen Variablen wie Metastasierungsrate, Rezidivwahrscheinlichkeit, tumorfreies Überleben und Gesamtüberleben eine signifikante Heterogenität aufweisen.

Erklärungsansätze für diese Unterscheidung gibt es viele; in den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde erstmals postuliert, dass sich CRC des proximalen Dickdarmes hinsichtlich ihrer Eigenschaften von den Karzinomen des distalen Dickdarmes unterscheiden. Ein systematisches Review ergab Hinweise darauf, dass sowohl die embryonale Entstehung des jeweiligen Darmabschnittes als auch Unterschiede im Mikrobiom ursächlich sein könnten (9).

Die Darmanteile des Versorgungsgebietes der AMS, also der rechtsseitige Dickdarm mit seinen Anteilen des Caecums, dem Colon ascendens sowie ca. zwei Drittel des Colon transversum entstammen embryologisch dem Mitteldarm, wohingegen die distalen Abschnitte des Dickdarmes im AMI-Versorgungsgebiet mit den Teilen des aboralen Drittel vom Colon transversum, der linken Colonflexur, dem Colon descendens, dem Colon sigmoideum und dem Rektum vom Hinterdarm abstammen. Die embryologische Herkunft scheint direkte Implikationen für die klinischen und molekularen Charakteristika der Karzinome zu haben (49).

Das kapilläre Netzwerk, welches den Darm versorgt und für die Resorption von Wasser maßgeblich zuständig ist, ist im AMS-Stromgebiet mehrschichtig angelegt, während es im AMI-Stromgebiet als einzelne Schicht vorliegt. Diese Konfiguration sorgt für eine bessere Kapazität hinsichtlich Wasser- und Elektrolyttransport im proximalen Colon, welche im Falle eines Ausfalls dieser Kapazität bei Auftreten eines fortgeschrittenen Karzinoms in einer fulminanteren klinischen Symptomatik mündet und somit die häufigere Präsentation von de-novo-Karzinomen mit Sub-Ileussyndromatik und abdominalen Schmerzen von Tumoren des AMS-Stromgebietes erklären würde (50, 51).

In niedrigeren Stadien bleiben Karzinome des AMS-Versorgungsgebietes jedoch häufig lange unerkannt und präsentieren sich in Vorsorgekoloskopien als Zufallsbefund oder labormedizinisch mit Anämie, wohingegen CRC des AMI-Stromgebietes häufig schneller

durch Veränderungen des Stuhlverhaltens und sichtbare Blutauflagerungen bei der Defäkation auffällig werden (52). Tumore im proximalen Colon sind in frühen Stadien makroskopisch betrachtet häufig von flach-sessiler Konfiguration. Später erreichen sie schnell große Tumordurchmesser, wachsen jedoch insgesamt seltener obstruierend und invadierend als vergleichbare Karzinome des distalen Colons (53). Patienten mit distalen Karzinomen müssen sich folglich häufiger Operationen mit dringlicher oder Notfallindikation unterziehen (50, 51, 54).

In Kombination mit der anatomischen Besonderheit, dass das Darmlumen im Bereich des Colon ascendens generell breiter ist als in distalen Abschnitten, führt dies häufig zu einem über längere Zeit unbemerkten Karzinomprogress (51). Die Unterschiede in der diskreteren Symptomatik rechtsseitiger Karzinome könnte eine Facette des Erklärungsansatzes sein, weshalb diese generell später detektiert werden.

Epidemiologisch betrachtet scheinen vor allem Frauen und generell ältere Menschen an einem CRC im AMS-Stromgebiet zu erkranken, wohingegen Patienten mit CRC des AMI-Stromgebietes mit größerer Wahrscheinlichkeit männlichen Geschlechts und bei Diagnosestellung jünger sind (55, 56).

Mehrere Studien belegen eine progressive Abnahme des Alters bei Diagnosestellung von proximal nach distal – eine repräsentative Studie aus den USA mit über 10.000 Patienten belegt einen signifikanten Unterschied des medianen Erkrankungsalters von Patienten bei proximalen Tumoren mit 73,3 Jahren versus dem medianen Erkrankungsalter von Patienten bei distalen Karzinomen mit 69,4 Jahren. Des Weiteren sinkt der Anteil weiblicher Patienten von 55% bei proximalen Karzinomen auf 44% bei distalen Karzinomen (57).

Auch hinsichtlich morphologischer und molekularer Unterschiede gibt es einen erwähnenswerten Gradienten. Während im proximalen Colon 2,5-mal häufiger Karzinome mit muzinöser Konfiguration und schlechterem Differenzierungsgrad vorliegen, nimmt die Häufigkeit gen aboral zunehmend ab und es werden eher Karzinome tubulärer und nicht-spezifischer Dignität diagnostiziert (58). Hinsichtlich molekularer Veränderungen zeigen sich im AMS-Gebiet häufiger Tumore mit MSI und CIMP, während bei Karzinomen des AMI-Gebietes überwiegend die CIN als ursächliche Veränderung vorliegt (59, 60).

Beleuchtet man das Vorhandensein von Komorbiditäten zum Zeitpunkt der chirurgischen Intervention, zeigen sich in der Literatur ebenfalls Unterschiede für beide Tumorentitäten. Ermessen werden diese mithilfe eines anästhesiologischen Surrogatparameters, der international anerkannten „American Society of Anesthesiologists“ (ASA) -Klassifikation. Mithilfe dieses präoperativ erhobenen Wertes können die physische Tauglichkeit und die Wahrscheinlichkeit von postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit von Vorerkrankungen quantifiziert werden (61).

Patienten mit Tumoren des AMS-Stromgebietes leiden häufiger unter relevanten systemischen Vorerkrankungen kardialen, pulmonalen oder renalen Ursprungs, welche folglich in einer Diskrepanz der ASA-Scores von proximalen und distalen Tumoren resultieren (62). Die tumorspezifische Altersstruktur scheint einen signifikanten Unterschied, sowohl für die perioperativen Morbidität als auch in der allgemeinen Krankenhausletalität, darzustellen (50).

Therapeutische Implikationen zeigen sich in divergierenden Effektivitätsniveaus hinsichtlich 5-Fluoruracil-basierter Chemotherapie in Hinblick auf die Tumorlokalisation: in einer retrospektiven Analyse der Überlebensraten von Männern mit CRC des proximalen Colon und Patienten beider Geschlechter mit MSI-positiven Tumoren, welche sich vermehrt im Bereich des AMS-Stromgebietes finden lassen, konnte nachgewiesen werden, dass diese Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben in einem signifikant höheren Maße von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren konnten (63, 64).

Wie schon eingangs beschrieben, scheint die Inzidenz von CRC im AMI-Stromgebiet in strukturstarken westlichen Gesellschaften rückläufig zu sein, während die Inzidenz von Karzinomen des AMS-Versorgungsgebietes ansteigt. Die Gesamtanzahl der diagnostizierten CRC ist ebenfalls auf dem Rückgang (3, 65-67).

Betrachtet man die verschiedenen Entitäten des CRC hinsichtlich ihrer Prognose, ergibt sich jedoch ein kontroverses Bild. Während einige Studien ein schlechteres Outcome proximaler Karzinome konstatieren (68-71), konnten andere wissenschaftliche Arbeiten nur eine geringe Effektstärke oder sogar keinen Unterschied der Tumorlokalisation für die 5-JÜR darlegen (72-74).

## 1.10 Zielsetzung

Das kolorektale Karzinom ist global und auch in Deutschland weiterhin eine hochrelevante Erkrankung. Dies gilt sowohl für Betroffene als Individuum als auch auf die Gesamtheit der Erkrankten bezogen.

Bisherige Studien beschreiben oftmals Ergebnisse selektierter Patientenkollektive und hinterlassen daher Zweifel an der Verallgemeinbarkeit und der Anwendbarkeit auf die Versorgung einer realitätsnahen Patientenkohorte.

Mit der vorliegenden Arbeit soll eine retrospektive Datenanalyse von Patientendaten der Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Campus Benjamin Franklin an der Charité der letzten zehn Jahre durchgeführt werden. Ziel dieser Analyse ist die Beantwortung der Frage, ob es signifikante Unterschiede bezüglich epidemiologischer und klinischer Daten der verschiedenen Kohorten unseres Zentrums gibt und ob sich diese auf den Endpunkt Gesamtüberleben und weiteren Kriterien auswirken.

## **2 Methodik**

### **2.1 Ethikvotum**

Gegen die Durchführung des von uns erstellten Studienprotokolls zum Thema „Eine Analyse von Prädiktoren auf das Outcome von Patienten nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms unter besonderer Berücksichtigung der Tumorlokalisierung“ mit der Antragsnummer: **EA2/208/19** hat die Ethikkommission der Charité am 21.11.2019 keine Bedenken erhoben und folglich ihre Zustimmung erteilt.

### **2.2 Studiendesign und Patientenkollektiv**

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Erstellung und Analyse einer retrospektiven, monozentrischen Kohortenstudie, welche in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin des Campus Benjamin Franklin von Februar 2009 bis Mai 2019 einen Zeitraum von zehn Jahren betrachtet. Als Stichtag der retrograden Patientenakquise wurde der 15.05.2019 deklariert.

Die Selektion der Patienten erfolgte händisch mithilfe von digitalen Patientenakten der klinikinternen Software SAP (SAP Deutschland SE & Co. KG).

Über das integrierte Modul für die Planung von chirurgischen Eingriffen wurden nun arbeitstäglich rückwirkend sämtliche Patienten identifiziert, welche anhand ihres Eingriffs oder ihrer vermerkten Diagnose als an einem kolorektalen Karzinom Erkrankte galten.

Der ursprünglich geplante 10-Jahres-Überblick konnte jedoch nicht gänzlich verwirklicht werden, da die Dokumentation der chirurgischen Abteilungen vor dem Jahre 2012 mit einer anderen Kliniksoftware erstellt wurde. Dies sorgte für einen erschwerten Prozess der Datensammlung, da insbesondere die chirurgischen Arztbriefe und weitere Dokumente nur mithilfe der nun überholten Software eingesehen werden konnten. Auf OP-Berichte, Anästhesie-Protokolle, histologische Begutachtungen, radiologische Befunde und Laborparameter konnte jedoch auch über einen länger zurückliegenden Zeitraum zugegriffen werden, was letztendlich dennoch eine Auswertung von Patientendaten vor diesem Zeitpunkt ermöglichte. Der letzte eingeschlossene Patient wurde am 17.02.2009 operiert; es ergibt sich somit bis zum Stichtag am 15.05.2019 ein Beobachtungszeitraum von circa zehn Jahren und drei Monaten.

### **2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie waren folgende Kriterien:

- Histologisch gesichertes Karzinom des Kolons
- Chirurgische Resektion des Tumors in kurativer Intention

Als Ausschlusskriterien galten folgende Gründe:

- Isoliertes Karzinom des Rektums
- Vorliegen eines Zweitkarzinomes (intra- bzw. extrakolisch)
- Palliative Therapie-Indikation
- CRC auf der Basis von vormalig diagnostizierten CED

Rektumkarzinome werden hinsichtlich Neoadjuvanz mit präoperativer Radiochemotherapie, Operationstechnik und Adjuvanz signifikant anders behandelt als Karzinome des restlichen Kolons – ein direkter Vergleich dieser Entitäten wäre daher nicht sinnvoll gewesen. Patienten mit kolorektalen Karzinomen auf der Basis von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie der Colitis Ulcerosa oder dem Morbus Crohn unterscheiden sich ebenfalls deutlich von Patienten mit sporadischen Karzinomen hinsichtlich ihrer demographischen Daten und der Ätiopathogenese. Daher fand auch bei diesen Patienten kein Einschluss in unsere Studie statt. Nach sorgfältiger Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 424 Patienten identifiziert und anhand der vaskulären Versorgung des vom Tumor befallenen Darmabschnittes in die Kohorten rechts- und linksseitiger CRC stratifiziert.

### **2.2.2 Datenerfassung**

Sämtliche für unsere Studie relevanten Parameter wurden vorab festgelegt und in einer Tabelle des Software-Programms Excel 2019 (Microsoft, Redmond WA, USA) für Windows hinterlegt. Die aus den digital-archivierten Patientenakten extrahierten Informationen wurden unter Wahrung der Anonymität für den jeweilige Parameter notiert.

Follow-Up-Daten wurden in Abstimmung mit dem Charité-internen Tumorzentrum, dem Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC), auch bei Weiterbehandlung in anderen ambulanten oder stationären Gesundheitseinrichtungen außerhalb der Charité komplettiert.

Folgende Daten wurden erhoben:

### **Patientenbezogene Stammdaten und präoperative Kenngrößen**

1. Geburtsdatum
2. Alter
3. Geschlecht
4. ASA-Score
5. BMI
6. Datum der Diagnosestellung
7. Synchrone Fernmetastasierung
8. CEA-Wert

### **Tumorbezogene Daten**

1. Tumorlokalisierung
2. Histologische Entität
3. T-Stadium
4. N-Stadium
5. M-Stadium
6. Anzahl der entfernten Lymphknoten
7. Anzahl Lymphknoten mit metastatischem Befall
8. Lymphknotenindex ( $\sum$  entfernte Lymphknoten /  $\sum$  Lymphknotenmetastasen)
9. Histologisches Grading
10. Lymphangioinvasion
11. Venöse Invasion
12. Perineurale Invasion
13. R-Stadium
14. RAS-Status
15. KRAS-Status
16. BRAF-Status
17. Mikrosatelliteninstabilität
18. Spezielle immunhistochemisch determinierte Mutationseigenschaften

## **Therapiebezogene Daten**

1. Datum der Operation
2. OP-Typ (laparoskopisch, offen, Konversion, DaVinci)
3. OP-Verfahren (Hemikolektomie links, Hemikolektomie rechts etc.)
4. CME
5. Stomaanlage
6. Postoperative Komplikationen (Clavien und Dindo)
7. Art der Komplikation
8. Adjuvante Chemotherapie
9. Dauer des Klinikaufenthaltes

## **Rezidiv und Überleben**

1. Gab es ein Rezidiv?
2. Datum des Rezidivs
3. Tage bis zum Rezidiv (Tag der Operation → Tag der Diagnose des Rezidivs)
4. Lokalisation des Rezidivs
5. Behandlung des Rezidivs
6. Datum des letzten Follow Up (z.B. letzte Informationseinholung durch das CCCC / Sterbedatum)
7. Derzeitiger Status
8. Gesamtüberleben ( $\Sigma$  der Tage von OP-Datum bis zum Sterbedatum)

Das Ausmaß der postoperativen Komplikationen wurde nach der Skala von Clavien und Dindo erhoben (75). Die jeweilige Komplikation wird nach den folgenden Schweregraden eingeteilt:

Grad	Definition
I	jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung, chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention; erlaubte Therapieformen: Antiemetika, Analgetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte sowie Physiotherapie
II	Komplikationen, die eine pharmakologische Behandlung über jene der bei Grad I erlaubten, Bluttransfusion oder eine parenterale Ernährung benötigen
IIIa	Komplikationen, die eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention erforderlich machen - <i>in Lokalanästhesie</i>
IIIb	Komplikationen, die eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention erforderlich machen - <i>in Allgemeinanästhesie</i>
IVa	lebensbedrohliche Komplikation <i>eines Organsystems</i> , welche eine intensivmedizinische Behandlung erfordert
IVb	lebensbedrohliche Komplikation <i>multipler Organsysteme</i> , welche eine intensivmedizinische Behandlung erfordert
V	Tod des Patienten

**Abbildung 4** Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien und Dindo (75)

### 2.2.3 Gruppierung von Parametern

Folgende Parameter wurden zur besseren Vergleichbarkeit in Subgruppen eingeteilt:

**Alter:** Erfassung des Alters in Lebensjahren

Gruppierung: 1 = <65 Lebensjahre  
2 = ≥65 Lebensjahre

**BMI:** Erfassung des BMI in [kg/m<sup>2</sup>]

Gruppierung: 1 = ≤18,4 (Untergewicht)  
2 = 18,5 – 24,9 (Normalgewicht)  
3 = 25,0 – 29,9 (Übergewicht)  
4 = ≥30 (Adipositas)

**CEA:** präoperative Messung in [µg/l]

Gruppierung: 1 = ≤5,0 (normwertig)  
2 = 5,1 – 19,9 (geringfügig erhöht)  
3 = 20,0 – 99,9 (erheblich erhöht)  
4 = ≥100 (massiv erhöht)

**Verweildauer:** Summe der Tage des initialen Krankenhausaufenthaltes

Gruppierung: 1 = <12 Tage  
2 = ≥12 Tage

**Tumorentität:** Ermittlung durch pathologische Aufbereitung

Gruppierung: 0 = Adenokarzinom vom nicht-speziellen Typ (NST)  
1 = Tubuläres Adenokarzinom  
2 = Muzinöses Adenokarzinom  
3 = Andere, seltene Entitäten (Neuroendokrines Karzinom,  
Gastrointestinaler Stromatumor, Medulläres Karzinom etc.)

**Anzahl entnommener Lymphknoten:** Summe der operativ entfernten Lymphknoten

Gruppierung: 1 = 0-12 Lymphknoten

2 = 13-29 Lymphknoten

3 =  $\geq 30$  Lymphknoten

**Lymphknotenindizes:** Summe entnommener Lymphknoten / Summe Metastasen-positiver Lymphknoten

Gruppierung: 0 = 0,0

1 = 0,01 – 0,29

2 = 0,30 – 0,59

3 = 0,60 – 1,0

**Lokalisation des Rezidivs:** klinisch/radiologisch/chirurgisch determinierter Ort des Tumorrezidivs

Gruppierung: 0 = kein Rezidiv

1 = Lokal

2 = Leber

3 = Peritonealkarzinose

4 = Andere (Lunge, Ovar, Rektum, Knochen, Gehirn etc.)

Mithilfe der Klinik-Software der Charité wurden patientenbezogene Stammdaten und logistische Daten extrahiert und dokumentiert. ASA-Scores und BMI-Werte wurden den anästhesiologischen Protokollen entnommen. Informationen zur synchronen Metastasierung wurden aus radiologischen Befunden sowie perioperativen Vorbefunden (z.B. Koloskopiebefunden) hergeleitet. Tumorlokalisierung und Resektionsgrenzen sowie Anzahl entfernter Lymphknoten, OP-Typ und -Verfahren, Aussagen über stattgehabte CME und Stomaanlagen wurden aus den OP-Berichten abgeleitet.

Die Tumorentität, das TNM-Stadien und die weiteren histopathologischen Parameter wurden den Befundberichten der Pathologie entnommen. Informationen über spezielle molekularbiologische Alterationen wurden aus erweiterten immunhistochemischen Befundungen extrahiert. Aussagen über Vorhandensein und Art postoperativer Komplikationen sowie Beschlüsse über adjuvante Therapieoptionen wurden aus

Arztbriefen und Protokollen der Tumorkonferenzen hergeleitet. Generelle und spezifische Informationen zur adjuvanten Therapie konnten post hoc aus Arztbriefen oder Konsilen der hauseigenen onkologischen Kliniken abgeleitet werden. Daten über Rezidive und Überleben konnten bei erneuter Behandlung in chirurgischen oder onkologischen Kliniken in domo oder der anderen Campi den entsprechenden Arztbriefen entnommen werden. Sogar im Falle einer externen Diagnostik und Therapie konnten diese Daten so in vielen Fällen über das Archiv des CCCC komplettiert werden.

Der Zeitpunkt des letzten Follow-Ups wurde als Datum der letzten Nachuntersuchung festgelegt; im Falle des Todes eines Patienten wurde hier das Todesdatum notiert. Aus der Zeit zwischen Operationsdatum und dem Datum des letzten Follow-Ups/Todesdatum wurde das Gesamtüberleben ermittelt. Patienten, die zum Zeitpunkt des letzten Kontakts am Leben waren, gehen als zensiertes Ereignis in die Überlebensanalyse ein.

## 2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der vorliegenden Daten wurde das Programm „SPSS Statistics“ von IBM in der Version 26.0 für Windows benutzt.

Zunächst wurden die Daten des gesamten Kollektivs mithilfe deskriptiver Statistik für absolute Zahlen und relative Häufigkeiten, prozentuale Verteilung, Mediane sowie Spannweite mit Minima und Maxima ausgewertet. Im Anschluss erfolgte eine Aufteilung der Gesamtkohorte in die beiden Untergruppen der jeweiligen Tumorlokalisation.

Unterschiede in den Subgruppen wurden bei kontinuierlichen Parametern unter Zuhilfenahme des t-Tests für unabhängige Stichproben untersucht. Unterschiede bei Skalen mit kategorialen Variablen wurden mithilfe des Chi<sup>2</sup>-Tests überprüft.

Durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode konnten im ersten Schritt univariate Überlebenswahrscheinlichkeiten analysiert und graphisch dargestellt werden. Hazard-Ratios mit 95% Konfidenzintervallen wurden mithilfe einer univariaten Cox-Regression ermittelt. Die 2-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten (2-JÜR/5-JÜR) wurden als prozentualer Wert mit Standardfehler angegeben und mithilfe des Log-Rank-Tests verglichen. Im Anschluss wurden relevante Parameter identifiziert und mithilfe einer multivariaten Cox-Regression mit Rückwärtselimination auf eigenständige Signifikanz überprüft. Erneut wurde eine Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall für die entsprechenden Faktoren angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf 5% festgelegt; somit galt ein mit dem Log-Rank-Test ermittelter p-Wert <0,05 als statistisch signifikant.

Eine Korrektur für multiples Testen wurde nicht durchgeführt; die Interpretation der Berechnungen und Ergebnisse sollte somit im Sinne einer explorativen Datenanalyse geschehen. Die statistische Auswertung geschah in Abstimmung mit dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Gesamtkohorte

Im Zeitraum vom 17.02.2009 bis zum 15.05.2019 wurden am Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin insgesamt 424 Patienten mit einem CRC in kurativer Absicht operiert. 232 (54,7%) dieser Patienten litten an einem Karzinom des AMS-Versorgungsgebietes, bei 192 (45,3%) wurde das CRC im Stromgebiet der AML diagnostiziert. Das mediane Alter bei Erstdiagnose belief sich auf 70 (17-98) Jahre. 252 (59,4%) Patienten waren männlichen, 172 (40,6%) weiblichen Geschlechts. Die Patienten verweilten im Median für 12 (4-106) Tage im Krankenhaus. Diese und weitere demographische und OP-spezifische Daten können Tabelle 2 entnommen werden.

Zum Zeitpunkt der Diagnose wiesen 332 (78,3%) Patienten keine Fernmetastasierung auf, bei 92 (21,7%) konnte im Rahmen der Umfelddiagnostik eine synchrone Fernmetastasierung festgestellt werden. Bei 124 (29,2%) Patienten zeigte sich ein lokal begrenztes Tumorwachstum der Stadien T1 und T2, bei 300 (70,8%) war der initiale Befund im Sinne eines T3 oder T4 Stadiums bereits lokal fortgeschritten. Bei 240 (56,6%) der Patienten konnte eine Metastasierung in Lymphknoten ausgeschlossen werden (N0), 119 (28,7%) hatten 1-3 Lymphknotenmetastasen (N1) und bei 64 (15,1%) Patienten wurden vier oder mehr Lymphknotenmetastasen pathologisch aufbereitet (N2).

Im Median wurden 18 (4-146) Lymphknoten operativ entfernt.

Bei 188 (44,3%) Patienten wurden pathologisch Karzinome nicht-spezifischen Typs (NST) nachgewiesen, 153 (36,1%) hatten einen Tumor tubulärer Differenzierung, 68 (16,0%) Patienten wiesen muzinöse Karzinome auf und 15 (3,6%) hatten Karzinome anderer Art. Diese und weitere den Tumor beschreibende Faktoren können den Tabellen 3 und 4 entnommen werden.

Der mediane BMI wurde mit 25 (14,5-77) kg/m<sup>2</sup> ermittelt. Der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ermittelte CEA-Wert betrug im Median 3,2 (0,2-6489) µg/l. Primär gesund (ASA I) waren zum Zeitpunkt der Diagnose 37 (8,7%) der Patienten, 231 (54,5%) hatten leichte gesundheitliche Einschränkungen (ASA II), bei 151 (35,6%) konnte eine erhebliche systemische Grunderkrankung (ASA III) festgestellt werden und bei 5 (1,2%) gab es Erkrankungen, die eine ständige Bedrohung für das Überleben darstellten (ASA IV).

156 (36,8%) der Eingriffe wurden laparoskopisch durchgeführt und 233 (55,0%) wurden konventionell offen operiert. Eine Konversion von einem laparoskopisch geplanten Eingriff zu einer konventionellen Laparotomie war bei 35 (8,2%) Patienten notwendig. Eine CME wurde bei 116 (27,4%) durchgeführt, 283 (66,7%) erhielten keine CME und bei 25 (5,9%) war das Verfahren nicht dokumentiert. In 289 (68,1%) der Fälle kam es postoperativ zu keinen oder nur geringen Komplikationen (Grad 0-II), bei 125 (29,5%) der Patienten kam es zu Komplikationen der Schweregrade III oder IV. Zehn Patienten (2,4%) verstarben während des initialen Aufenthaltes im Sinne einer Komplikation des Grades V. Diese und weitere operationsbezogene Daten können Tabelle 5 entnommen werden.

Zur Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie kam es bei 144 (34,0%) Patienten, 280 (66,0%) Patienten wurde keine Chemotherapie empfohlen oder sie lehnten diese ab. Rezidivfrei verblieben 347 (81,8%) der Patienten, bei 76 (17,9%) der Patienten kam es jedoch im Verlauf zum Wiederauftreten des Karzinoms. Die Aufteilung der Lokalisation kann Tabelle 6 entnommen werden.

<b>CRC gesamt (n=424)</b>	<b>Medianer Wert</b>	<b>Spannweite</b>
<b>Alter bei Erstdiagnose [y]</b>	70	(17-98)
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	25	(14,5-77)
<b>CEA* [µg/l]</b>	3,2	(0,2-6489)
<b>Krankenhausverweildauer*<sup>2</sup> [d]</b>	12	(4-106)
<b>Entfernte Lymphknoten*<sup>3</sup></b>	18	(4-146)

**Tabelle 1** Numerische demographische Stamm- und logistische Daten der Gesamtkohorte; fehlende Werte: \* n=7, \*<sup>2</sup> n=1, \*<sup>3</sup> n=3

### 3.1.1 Univariate Überlebensanalyse der Gesamtkohorte

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups waren 129 (30,4%) Patienten verstorben, 295 (69,6%) Patienten waren am Leben.

Die Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens aller Patienten (n=424) ergab ein 2-Jahres-OS von 75% und ein 5-Jahres-OS von 61%.

Für Karzinome des AMS-Stromgebietes betragen die 2-JÜR und 5-JÜR 74% respektive 58%. Bei den Tumoren des AMI-Versorgungsgebietes zeigte sich eine diskret, aber nicht signifikant bessere Überlebensrate von 76% nach zwei Jahren und 65% nach fünf Jahren ([p=0,385]; HR 0,85, 95% KI 0,60-1,22).

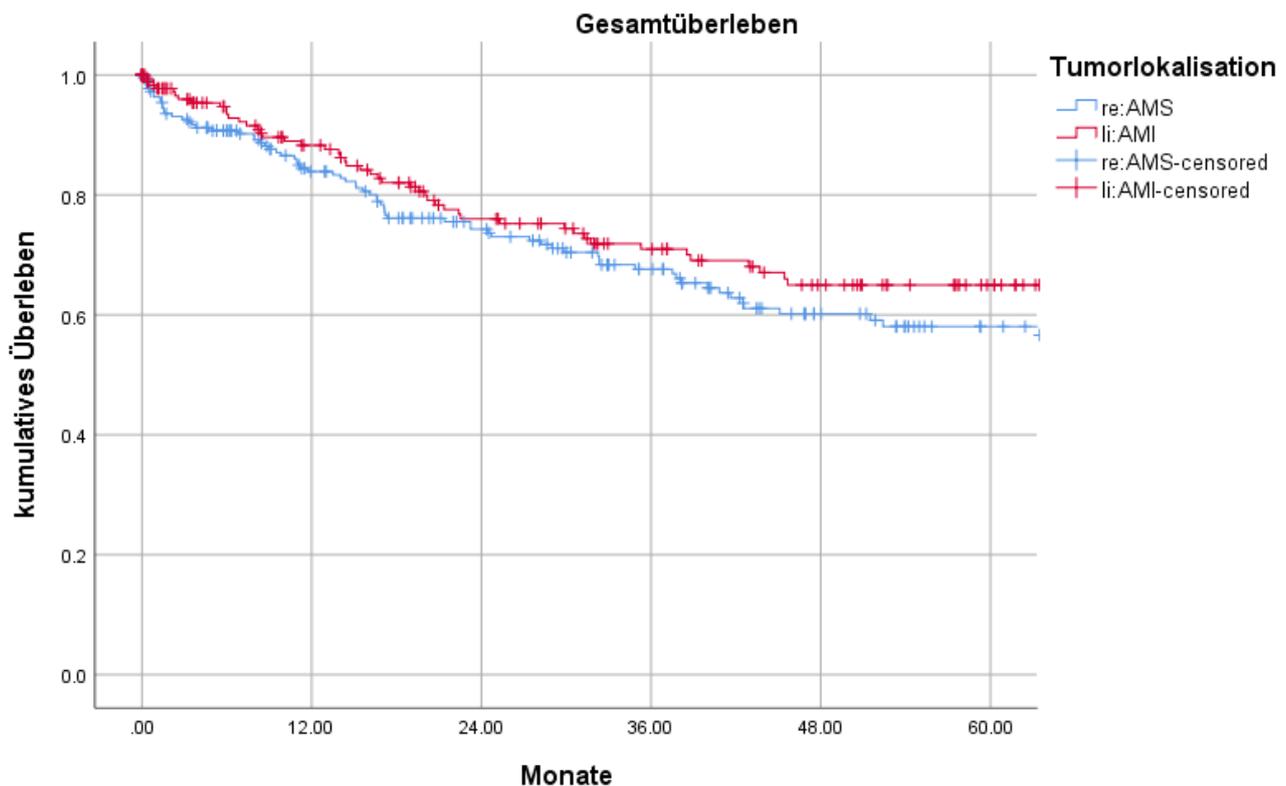


Abbildung 5 Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Männliche Patienten hatten im Vergleich zu weiblichen Patienten ein schlechteres 5-Jahres Survival von 59% versus 64%, welches sich jedoch ebenfalls nicht signifikant voneinander unterschied ([p=0,434]; HR 0,93, 95% KI 0,78-1,12).

Das 2- und 5-Jahres-OS für Patienten unter dem 65. Lebensjahr lag bei 81% und 72% und für Patienten über dem 65. LJ 71% und 55% und zeigten somit ein signifikant schlechteres Outcome für ältere Patienten ([p=0,001]; HR 2,01, 95% KI 1,33-3,04).

Weitere signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der Parameter aus der

Kategorie „Stamm- und OP-spezifische Daten“ waren sowohl die ASA-Klassifikation (ASA III versus ASA I [ $p < 0,001$ ]; HR 5,93, 95% KI 2,16-16,28), Gruppierung nach CEA-Werten (CEA  $\geq 100,1 \mu\text{g/l}$  versus  $\leq 0,5 \mu\text{g/l}$  [ $p < 0,001$ ]; HR 5,20, 95% KI 2,71-9,98) und Gruppierung der Krankenhausverweildauer ( $\geq 12$  Tage versus  $< 12$  Tage [ $p < 0,001$ ]; HR 2,22, 95% KI 1,55-3,17).

CRC gesamt (n=424)	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR(SF)	P-Wert [log-Rank Test]
<b>Gruppierung Alter [y]</b>				<b>0,001</b>
<65	160 (37,7)	81% (4%)	72% (5%)	
$\geq 65$	264 (62,3)	71% (3%)	55% (4%)	
<b>Geschlecht</b>				0,434
Männlich	252 (59,4)	76% (3%)	59% (4%)	
Weiblich	172 (40,6)	74% (4%)	64% (4%)	
<b>ASA-Klassifikation</b>				<b>&lt;0,001</b>
I	37 (8,7)	90% (5%)	85% (7%)	
II	231 (54,5)	83% (3%)	71% (4%)	
III	151 (35,6)	59% (5%)	40% (5%)	
IV	5 (1,2)	60% (22%)	40% (22%)	
<b>Gruppierung BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>				0,690
$\leq 18,4$	14 (3,3)	70% (13%)	48% (16%)	
18,5 – 24,9	193 (45,5)	74% (4%)	63% (4%)	
25,0 – 29,9	141 (33,3)	77% (4%)	60% (5%)	
$\geq 30$	76 (17,9)	76% (6%)	59% (7%)	
<b>Gruppierung CEA* [<math>\mu\text{g/l}</math>]</b>				<b>&lt;0,001</b>
$< 5,0$	276 (65,0)	86% (2%)	74% (3%)	
5,1 – 20,0	83 (19,6)	62% (6%)	48% (7%)	
20,1 – 100,0	41 (9,7)	46% (8%)	19% (8%)	
$> 100,1$	17 (4,0)	16% (10%)	16% (10%)	
<b>Gruppierung Verweildauer*<sup>2</sup> [d]</b>				<b>&lt;0,001</b>
$< 12$	227 (53,6)	82% (3%)	74% (4%)	
$\geq 12$	196 (46,2)	67% (4%)	47% (5%)	

**Tabelle 2** Kategorielle demographische Stamm- und OP-spezifische Daten der Gesamtkohorte, Univariate Analyse der Parameter auf das Gesamtüberleben in Monaten; fehlende Werte (Prozent): \* n=7(1,7), \*<sup>2</sup> n=1 (0,2)

Nennenswerten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte auf Seiten der tumorbezogenen Parameter das T-Stadium (T4 gegen T1 [ $p < 0,001$ ]; HR 6,24, 95% KI 2,46-15,80), N-Stadium (N2b versus N0 [ $p < 0,001$ ]; HR 3,06, 95% KI 1,82-5,14) und die Gruppierung der Lymphknotenindizes (0,60-1,0 und 0,0 [ $p < 0,001$ ]; HR 4,27, 95% KI 2,24-8,15).

CRC gesamt (n=424)	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR(SF)	P-Wert [log-Rank Test]
<b>Tumorlokalisation</b>				0,385
rCRC (AMS)	232 (54,7)	74% (3%)	58% (4%)	
ICRC (AMI)	192 (45,3)	76% (4%)	65% (4%)	
<b>Gruppierung Tumorentität</b>				0,564
NST	188 (44,3)	76% (3%)	62% (4%)	
Tubulär	153 (36,1)	74% (4%)	65% (5%)	
Muzinös	68 (16,0)	72% (6%)	50% (8%)	
Andere*	15 (3,6)	78% (10%)	55% (16%)	
<b>T-Stadium</b>				<0,001
T1	48 (11,3)	95% (4%)	84% (7%)	
T2	76 (17,9)	84% (5%)	70% (7%)	
T3	219 (51,7)	76% (3%)	63% (4%)	
T4	81 (19,1)	54% (6%)	37% (7%)	
<b>N-Stadium*<sup>2</sup></b>				<0,001
N0	240 (56,6)	85% (3%)	68% (4%)	
N1a	38 (9,6)	78% (8%)	69% (9%)	
N1b	55 (13,0)	69% (6%)	54% (8%)	
N1c	26 (6,1)	71% (10%)	63% (12%)	
N2a	27 (6,4)	49% (11%)	33% (11%)	
N2b	37 (8,7)	39% (9%)	33% (9%)	
<b>Gruppierung Lymphknotenindizes*<sup>3</sup></b>				<0,001
0,0	260 (61,4)	84% (3%)	69% (4%)	
0,01 – 0,29	109 (25,7)	69% (5%)	55% (6%)	
0,291 – 0,59	34 (8,0)	46% (10%)	32% (10%)	
0,60 – 1,0	18 (4,2)	31% (11%)	31% (11%)	

**Tabelle 3** *Kategorielle tumorbezogene Daten der Gesamtkohorte I, Univariate Analyse der Parameter auf das Gesamtüberleben in Monaten; \* hierunter fallen: Siegelring-Karzinom n=6, Neuroendokrines Karzinom (NET) n=2, Dysplasia Associated Lesion or Mass (DALM) n=1, medulläres Karzinom n=2, Klarzell-Karzinom n=1, Gastrointestinales gemischt adenoneuroendokrines Karzinom (MANEC) n=1, Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) n=1, fehlende Bestimmung n=1; \*<sup>2</sup> fehlende Werte (Prozent) n=1 (0,2), \*<sup>3</sup> n=3 (0,7)*

Weiterhin stellten sich das Stadium der Fernmetastasierung (M1c im Vergleich mit M0 [p<0,001]; HR 3,79, 95% KI 1,52-9,45), das Grading (G3 versus G1 [p<0,001]; HR 3,84, 95% KI 0,93-15,83), der Resektionsstatus (R1 und R0 [p=0,005; HR 2,97, 95% KI 1,45-6,11]), die Lymphangioinvasion (L1 gegen L0 [p=0,010]; HR 1,61, 95% KI 1,12-2,32) und die venöse Invasion (V1 in Relation zu V0 [p<0,001]; HR 2,43, 95% KI 1,64-3,61) als relevante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben dar.

CRC gesamt (n=424)	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR(SF)	P-Wert [log-Rank Test]
<b>M-Stadium</b>				<b>&lt;0,001</b>
M0	332 (78,3)	81% (2%)	68% (3%)	
M1a	69 (16,3)	64% (7%)	42% (8%)	
M1b	13 (3,1)	14% (12%)	0%	
M1c	10 (2,4)	40% (17%)	40% (0%)	
<b>Grading*</b>				<b>&lt;0,001</b>
G1	20 (4,7)	89% (11%)	71% (18%)	
G2	295 (69,6)	77% (3%)	67% (3%)	
G3	106 (25,0)	67% (5%)	44% (6%)	
G4	1 (0,2)	0%	0%	
<b>R-Stadium</b>				<b>0,005</b>
R0	404 (95,3)	77% (2%)	63% (3%)	
R1	14 (3,3)	38% (15%)	19% (15%)	
R2	6 (1,4)	67% (19%)	0%	
<b>Lymphangioinvasion</b>				<b>0,010</b>
L0	318 (75,0)	79% (2%)	64% (3%)	
L1	106 (25,0)	63% (5%)	50% (6%)	
<b>Venöse Invasion</b>				<b>&lt;0,001</b>
V0	367 (86,6)	79% (2%)	66% (3%)	
V1	57 (13,4)	51% (7%)	36% (7%)	
<b>Perineurale Invasion</b>				0,078
Pn0	414 (97,6)	75% (2%)	62% (3%)	
Pn1	10 (2,4)	63% (18%)	0%	
<b>Mikrosatelliten- instabilität</b>				0,359
MSS	235 (55,4)	75% (3%)	63% (5%)	
MSI	43 (10,1)	78% (7%)	51% (10%)	
Keine Bestimmung	146 (34,5)			

**Tabelle 4** Kategoriale tumorbezogene Daten der Gesamtkohorte II, Univariate Analyse der Parameter auf das Gesamtüberleben in Monaten; \* fehlende Werte (Prozent): n=2 (0,5)

Auf das Operationsverfahren bezogen konnten sowohl die Art des Eingriffs (konventionell versus laparoskopisch [ $p < 0,001$ ]; HR 2,20, 95% KI 1,41-3,43) und das Auftreten postoperativer Komplikationen (Grad III-Grad IV im Vergleich mit Grad 0-Grad II [ $p = 0,001$ ]; HR 1,89 95% KI 1,31-2,73) als Risikofaktoren für das Überleben identifiziert werden.

CRC gesamt (n=424)	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR(SF)	P-Wert [log-Rank Test]
<b>Art des Eingriffs</b>				<b>&lt;0,001</b>
Laparoskopisch*	156 (36,8)	86% (3%)	76% (5%)	
Konventionell	233 (55,0)	71% (3%)	55% (4%)	
Konversion	35 (8,2)	54% (10%)	49% (11%)	
<b>CME</b>				0,425
Durchgeführt	116 (27,4)	81% (4%)	60% (6%)	
Nicht durchgeführt	283 (66,7)	72% (3%)	60% (4%)	
Nicht determiniert	25 (5,9)			
<b>Intestinale Stomaanlage</b>				<b>&lt;0,001</b>
Nicht angelegt	308 (72,6)	80% (3%)	68% (3%)	
Protektives Stoma	62 (14,6)	80% (6%)	60% (9%)	
Definitives Stoma	54 (12,7)	44% (8%)	23% (8%)	
<b>Postoperative Komplikationen <sup>*3</sup></b>				<b>0,001</b>
Grad 0-Grad II	289 (68,1)	80% (3%)	68% (3%)	
Grad III-Grad IV	125 (29,5)	70% (5%)	48% (6%)	

**Tabelle 5** *Kategorielle operationsbezogene Daten der Gesamtkohorte, Univariate Analyse der Parameter auf das Gesamtüberleben in Monaten; \* diese beinhalten: laparoskopisch-assistiert n=88, Da-Vinci n=8, <sup>\*2</sup> hierunter fallen: Anteriore Rektumresektion n=39, Sigmaresektion n=20, Segmentale Resektion des Colon descendens n=1, <sup>\*3</sup> Grad V: N=9 (2,4)*

Für die Outcome-assoziierten Parameter waren das Auftreten eines Rezidivs (Rezidiv gegen kein Rezidiv [ $p = 0,001$ ]; HR 1,88, 95% KI 1,29-2,73) und die Lokalisation des Rezidivs (z.B. peritonealer Rezidivierung versus kein Rezidiv [ $p = 0,001$ ]; HR 2,49, 95% KI 1,45-4,73) univariate Einflussfaktoren auf das Overall Survival.

CRC gesamt (n=424)	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR(SF)	P-Wert [log-Rank Test]
<b>Adjuvante Chemotherapie</b>				0,611
Durchgeführt	144 (34,0)	72% (4%)	56% (5%)	
Nicht durchgeführt	280 (66,0)	77% (3%)	63% (4%)	
<b>Rezidiv*</b>				<b>0,001</b>
Kein Rezidiv	347 (81,8)	77% (3%)	69% (3%)	
Rezidiv	76 (17,9)	70% (6%)	35% (7%)	
<b>Lokalisation des Rezidivs</b>				<b>0,002</b>
Kein Rezidiv	347 (81,8)	76% (3%)	68% (3%)	
Lokal	12 (2,8)	73% (13%)	31% (15%)	
Leber	34 (8,0)	81% (7%)	57% (10%)	
Peritoneal	14 (3,3)	70% (15%)	0%	
Andere* <sup>2</sup>	17 (4,0)	53% (12%)	28% (11%)	

**Tabelle 6** *Kategorielle outcomebezogene Daten der Gesamtkohorte, Univariate Analyse der Parameter auf das Gesamtüberleben in Monaten; \* fehlende Werte (Prozent): n=1 (0,2), \*<sup>2</sup> diese beinhalten Lungenbefall n=11, renale Filiae n=2, ovarielle Metastasen n=1, rektales Rezidiv n=1, Knochenbefall n=1 und gleichzeitige Metastasierung in Lunge und Leber n=1*

### 3.1.2 Multivariate Überlebensanalyse der Gesamtkohorte

In die multivariate Überlebensanalyse wurden insgesamt elf der in der univariaten Analyse als relevant charakterisierten Faktoren für das Gesamtüberleben der Gesamtkohorte eingeschlossen. Somit konnten die ASA-Klassifikation (ASA III versus Referenz ASA I [p<0,001]; HR 4,73, 95% KI 1,44-15,81), die Gruppierung der CEA-Werte (≥100,1 gegen Referenz ≤5,0 [p<0,001]; HR 3,90, 95% KI 1,88-8,11), das Grading (G2 und Referenz G1 [p=0,001]; HR 2,55, 95% KI 0,59-11,03), das M-Stadium (M1c im Vergleich zu M0 als referenten Wert [p=0,013]; HR 2,67, 95% KI 0,95-7,50) und das Auftreten von postoperativen Komplikationen (Grad III-Grad IV in Relation zu Grad 0-Grad II [p=0,015]; HR 1,65, 95% KI 1,01-2,38) als eigenständige Faktoren für das Overall Survival identifiziert werden.

Weitere Hazard Ratios für die Subkategorien der signifikanten Items und die p-Werte der in der multivariaten Analyse nicht-signifikanten Faktoren können der Tabelle 7 entnommen werden.

CRC gesamt (n=424)	Hazard Ratio	95% KI	p-Wert
<b>ASA-Klassifikation</b>			<b>&lt;0,001</b>
I	<i>Referenz</i>		
II	1,76	0,54-5,76	
III	4,73	1,44-15,81	
IV	10,04	2,92-43,95	
<b>Gruppierung CEA [µg/l]</b>			<b>&lt;0,001</b>
≤5,0	<i>Referenz</i>		
5,1 – 20,0	2,20	1,35-3,59	
20,1 – 100,0	4,09	2,33-7,18	
≥100,1	3,90	1,88-8,11	
<b>Grading</b>			<b>&lt;0,001</b>
G1	<i>Referenz</i>		
G2	1,57	0,37-6,65	
G3	2,55	0,59-11,03	
G4	127,47	10,10-1609,41	
<b>M-Stadium</b>			<b>0,013</b>
M0	<i>Referenz</i>		
M1a	1,45	0,87-2,41	
M1b	2,99	1,47-6,11	
M1c	2,67	0,95-7,50	
<b>Postoperative Komplikationen</b>			<b>0,015</b>
Grad 0-Grad II	<i>Referenz</i>		
Grad III-Grad IV	1,62	1,01-2,38	
<u>Nicht signifikant:</u>			
<b>Gruppierung Alter</b>			0,072
<b>Gruppierung Lymphknotenindizes</b>			0,110
<b>R-Stadium</b>			0,407
<b>T-Stadium</b>			0,597
<b>Venöse Invasion</b>			0,650
<b>N-Stadium</b>			0,676

**Tabelle 7** Multivariate Überlebenszeitanalyse der relevanten, in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren der Gesamtkohorte

### 3.2 AMS- und AMI-Kohorte

Nun wurde die Gesamtkohorte je nach Tumorlokalisierung der diagnostizierten CRC in die beiden Kohorten der AMS-Versorgung und der AMI-Versorgung aufgeteilt. Zuerst wurden die Patienten beider Kohorten anhand der erhobenen Daten verglichen und im Anschluss ein Vergleich der univariaten und multivariaten Faktoren für das Gesamtüberleben durchgeführt.

Das mediane Alter der Patienten mit Tumoren des AMS-Stromgebietes lag mit 70,5 (37-98) Jahren etwas höher als das mediane Alter von 69 (17-91) Jahren der Patienten aus der AMI-Kohorte.

Die weiteren Stamm- und logistischen Parameter lagen vergleichbar nah beieinander und können den Tabellen 7 und 8 entnommen werden.

<b>CRC AMS (n=232)</b>	<b>Medianer Wert</b>	<b>Spannweite</b>
<b>Alter bei Erstdiagnose [y]</b>	70,5	(37-98)
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	25,0	(14,5-77,0)
<b>CEA* [µg/l]</b>	3,1	(0,2-4353)
<b>Krankenhausverweildauer [d]</b>	12	(4-75)
<b>Entfernte Lymphknoten*<sup>2</sup></b>	19	(7-146)

**Tabelle 8** Numerische demographische Stamm- und logistische Daten der AMS-Kohorte; fehlende Werte: \* n=3, \*<sup>2</sup> n=2

CRC AMI (n=192)	Medianer Wert	Spannweite
<b>Alter bei Erstdiagnose [y]</b>	69	(17-91)
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	25,1	(18,3-42,4)
<b>CEA* [µg/l]</b>	3,6	(0,2-6489)
<b>Krankenhausverweildauer [d]<sup>*2</sup></b>	12	(4-106)
<b>Entfernte Lymphknoten<sup>*3</sup></b>	17	(4-57)

**Tabelle 9** Numerische demographische Stamm- und logistische Daten der AMI-Kohorte; fehlende Werte: \* n=4, <sup>\*2</sup> n=1, <sup>\*3</sup> n=1

Beide Kohorten wurden mithilfe des  $\chi^2$ -Tests für kategorielle und mithilfe des unabhängigen t-Tests für kontinuierliche Variablen auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft. In der AMS-Kohorte war das Verhältnis zwischen Männern und Frauen deutlich ausgeglichener als in der AMI-Kohorte (51,3% Männer und 48,7% Frauen versus 69,3% Männer und nur 30,7% Frauen [ $p < 0,001$ ]). Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose war höher für Patienten mit Tumoren des AMS-Versorgungsgebietes, zeigte jedoch knapp keine statistische Signifikanz ( $67,9 \pm 12,4$  gegen  $65,6 \pm 4,5$  [ $p = 0,069$ ]). Statistisch relevante Unterschiede ergaben sich bei der Gruppierung der Tumorentitäten, wo der Anteil muzinöser Tumorentitäten auf Kosten tubulärer Karzinome und Tumoren nicht-speziellen Typs des AMS-Stromgebietes signifikant höher war [ $p = 0,025$ ]. Signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten konnte ebenfalls für das N-Stadium ermittelt werden. Bei rechtsseitigen Karzinomen konnten N1a und N2b Befunde häufiger als bei linksseitigen Karzinomen festgestellt werden (11,7% versus 5,7% und 10,3% versus 6,6%), dafür kamen N1c Befunde proximal seltener als distal (3,0% versus 9,8%) ( $p = 0,013$ ). Eine Mikrosatelliteninstabilität wurde deutlich häufiger bei rechtsseitigen CRC nachgewiesen als bei linksseitigen (16,3% versus 4,2% [ $p < 0,001$ ]). Für die übrigen Variablen konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Diese und weitere Unterschiede in den beiden Kohorten können der Tabelle 10 entnommen werden.

	CRC AMS (n=232)	CRC AMI (n=192)	p-Wert
<b>Geschlecht (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Männlich	119 (51,3)	133 (69,3)	
Weiblich	113 (48,7)	59 (30,7)	
<b>Alter, MW ± SD [y]</b>	67,9 ± 12,4	65,6 ± 14,2	0,069*
<b>BMI, MW ± SD [kg/m<sup>2</sup>]</b>	26,1 ± 6,3	26,1 ± 4,5	0,984*
<b>CEA MW ± SD [µg/l]</b>	56,4 ± 397,6	68,6 ± 497,1	0,782*
<b>Krankenhausverweildauer MW ± SD [d]</b>	15,8 ± 11,5	15,5 ± 12,6	0,864*
<b>ASA-Klassifik. (%)</b>			0,156
I	14 (6,0)	23 (12,0)	
II	130 (56,0)	101 (52,6)	
III	86 (37,1)	65 (33,9)	
IV	2 (0,9)	3 (1,5)	
<b>Gruppierung Tumorentität</b>			<b>0,025</b>
NST	99 (42,6)	89 (46,4)	
Tubulär	76 (32,8)	77 (40,1)	
Muzinös	45 (19,4)	23 (12,0)	
Andere	12 (5,2)	3 (1,5)	
<b>T-Stadium</b>			0,099
T1	25 (10,8)	23 (12,0)	
T2	46 (19,8)	30 (15,6)	
T3	109 (47,0)	110 (57,3)	
T4	52 (22,4)	29 (15,1)	
<b>N-Stadium</b>	<b>*2</b>		<b>0,013</b>
N0	132 (56,9)	108 (56,3)	
N1a	27 (11,7)	11 (5,7)	
N1b	27 (11,7)	28 (14,6)	
N1c	7 (3,0)	19 (9,8)	
N2a	14 (6,0)	13 (6,8)	
N2b	24 (10,3)	13 (6,8)	
<b>M-Stadium</b>			0,805
M0	181 (78,0)	151 (78,6)	
M1a	37 (16,0)	32 (16,7)	
M1b	7 (3,0)	6 (3,1)	
M1c	7 (3,0)	3 (1,6)	

**Tabelle 10** Vergleich der Kohorten von Tumoren des AMS- und AMI-Stromgebietes auf statistisch signifikante Unterschiede in der Verteilung ihrer Eigenschaften, Ermittlung des p-Wertes mithilfe des  $\chi^2$ -Tests bei kategorialen Parametern und mithilfe des \* t-Tests für unverbundene Stichproben bei kontinuierlichen Parametern, , \*2 fehlende Werte (Prozent) n=1 (0,4)

	CRC AMS (n=232)	CRC AMI (n=192)	p-Wert
<b>Grading</b>	<b>*2</b>	<b>*3</b>	<b>0,033</b>
G1	13 (5,6)	7 (3,6)	
G2	148 (63,9)	147 (76,6)	
G3	69 (29,7)	37 (19,3)	
G4	1 (0,4)	0 (0,0)	
<b>R-Stadium</b>			0,133
R0	222 (95,7)	182 (94,8)	
R1	9 (3,9)	5 (2,6)	
R2	1 (0,4)	5 (2,6)	
<b>Lymphangioinvasion</b>			0,822
L0	173 (74,6)	145 (75,5)	
L1	59 (25,4)	47 (24,5)	
<b>Venöse Invasion</b>			0,138
V0	206 (88,8)	161 (83,9)	
V1	26 (11,2)	31 (16,1)	
<b>Mikrosatelliten- instabilität</b>	<b>**00</b>	<b>*000</b>	<b>&lt;0,001</b>
MSS	119 (51,3)	116 (60,4)	
MSI	37 (15,9)	6 (3,1)	
<b>Art des Eingriffs</b>			0,150
laparoskopisch	79 (34,1)	77 (40,1)	
konventionell	129 (55,6)	104 (54,2)	
Konversion	24 (10,3)	11 (5,7)	
<b>CME</b>			0,607
durchgeführt	68 (29,3)	48 (25,0)	
nicht durchgeführt	151 (65,1)	132 (68,7)	
nicht determiniert	13 (5,6)	12 (6,3)	
<b>Postop. Komplikationen</b>	<b>*^</b>	<b>**^^</b>	0,705
Grad 0-Grad II	156 (67,2)	133 (69,3)	
Grad III-Grad IV	70 (30,2)	55 (28,6)	
<b>Adjuv. Chemotherapie</b>			0,649
durchgeführt	81 (34,9)	63 (32,8)	
nicht durchgeführt	151 (65,1)	129 (67,2)	
<b>Rezidiv</b>		<b>*0</b>	0,176
Kein Rezidiv	187 (81,7)	160 (84,4)	
Rezidiv	47 (18,3)	29 (15,1)	
<b>Lokal. des Rezidivs</b>		<b>*0</b>	0,095
Kein Rezidiv	187 (80,6)	160 (83,3)	
Lokal	3 (1,3)	9 (4,7)	
Leber	20 (8,6)	14 (6,9)	
Peritoneal	10 (4,3)	4 (2,1)	
Andere	12 (5,2)	5 (2,5)	

Fortsetzung von Tabelle 10 Vergleich der Kohorten von Tumoren des AMS- und AMI-Stromgebietes auf statistisch signifikante Unterschiede in der Verteilung ihrer Eigenschaften, Ermittlung des p-Wertes mithilfe des  $\chi^2$ -Tests bei kategorialen Parametern und mithilfe des \* t-Tests für unverbundene Stichproben bei kontinuierlichen Parametern, \*2 fehlende Werte (Prozent): n=1 (0,4), \*3 n=1 (0,5), \*0 n=1 (0,5), \*00 n=76 (32,8), \*000 n=70 (36,4), \*^ Grad V: n=6 (2,6), \*\*^^ Grad V: n=4 (2,1)

### 3.2.1 Univariate Überlebensanalysen der AMS- und AMI-Kohorte

In der univariaten Kaplan-Meier-Analyse der jeweiligen Kohorte konnten diejenigen Faktoren ermittelt werden, welche keine Relevanz, Relevanz für beide Kohorten, oder für nur jeweils eine der Kohorten hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten.

Während Alter und Geschlecht keinen signifikanten Faktor für das OS der AMS-Kohorte darstellten, waren höheres Alter ( $\geq 65$  gegen  $< 65$  [ $p < 0,001$ ]; HR 3,89, 95% KI 1,84-8,26) und männliches Geschlecht (männlich versus weiblich [ $p = 0,010$ ]; HR 2,28, 95% KI 1,20-4,36) mit einem schlechteren Gesamtüberleben auf Seiten der Patienten mit Tumoren des AMI-Versorgungsgebietes assoziiert. Zudem war bei den AMS-Tumoren das Gesamtüberleben der Frauen deutlich schlechter als das der Frauen in der AMI-Kohorte (70% 2-JÜR und 55% 5-JÜR für die AMS-Kohorte und 82% 2-JÜR und 5-JÜR für AMI-CRC). Die verbliebenen Faktoren demographischer Stamm- und Logistikdaten waren hinsichtlich des Gesamtüberlebens entweder für beide Kohorten signifikant - oder boten für beide Entitäten keine signifikanten Unterschiede.

	CRC AMS (n=232)				CRC AMI (n=192)			
	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]
<b>Grupp. Alter [y]</b>				0,235				<b>&lt;0,001</b>
<65	82 (35,3)	75% (5%)	63% (7%)		78 (40,6)	89% (4%)	83% (6%)	
$\geq 65$	150 (64,7)	73% (4%)	55% (5%)		114 (59,4)	68% (4%)	55% (5%)	
<b>Geschlecht</b>				0,300				<b>0,006</b>
Männlich	119 (51,3)	79% (4%)	61% (6%)		133 (69,3)	73% (5%)	57% (6%)	
Weiblich	113 (48,7)	70% (5%)	55% (6%)		59 (30,7)	82% (6%)	82% (6%)	
<b>ASA-Klassifik.</b>				<b>&lt;0,001</b>				<b>0,001</b>
I	14 (6,0)	92% (8%)	79% (14%)		23 (12,0)	94% (5%)	89% (8%)	
II	130 (56,0)	84% (4%)	70% (5%)		101 (52,6)	83% (4%)	75% (5%)	
III	86 (37,1)	56% (6%)	37% (7%)		65 (33,9)	62% (6%)	43% (8%)	
IV	2 (0,9)	50% (35%)	0%		3 (1,5)	67% (27%)	67% (27%)	
<b>Grupp. BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>				0,316				0,663
$\leq 18,4$	11 (4,7)	64% (15%)	38% (16%)		3 (1,6)	-	-	
18,5-24,9	101 (43,5)	75% (5%)	63% (6%)		92 (47,9)	72% (5%)	64% (6%)	
25,0-29,9	79 (34,1)	77% (5%)	57% (7%)		62 (32,3)	76% (6%)	64% (7%)	
$\geq 30,0$	41 (17,7)	69% (8%)	51% (10%)		35 (18,2)	84% (7%)	68% (10%)	

	CRC AMS (n=232)				CRC AMI (n=192)			
	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]
<b>Grupp. CEA* [µg/l]</b>				<b>&lt;0,001</b>	<b>*2</b>			<b>&lt;0,001</b>
≤5,0	153 (65,9)	85% (3%)	69% (5%)		123 (64,1)	87% (4%)	80% (4%)	
5,1-20,0	45 (19,4)	60% (8%)	45% (9%)		38 (19,8)	70% (9%)	51% (11%)	
20,1-99,9	22 (9,5)	42% (12%)	21% (12%)		19 (9,8)	50% (13%)	15% (13%)	
≥100,0	9 (3,9)	17% (16%)	17% (16%)		8 (4,2)	14% (13%)	14% (13%)	
<b>Grupp. Verweildauer [d]</b>				<b>0,026</b>	<b>*3</b>			<b>&lt;0,001</b>
<12	122 (52,6)	79% (4%)	69% (5%)		105 (54,7)	86% (4%)	80% (5%)	
≥12	110 (47,4)	69% (5%)	47% (6%)		86 (44,8)	65% (6%)	47% (7%)	

**Tabelle 11** Vergleich der kategoriellen demographischen Stamm- und logistischen Daten der Patienten aus den Kohorten von Tumoren des AMS- und AMI-Stromgebietes, Univariate Analyse der Parameter auf das Gesamtüberleben in Monaten; fehlende Werte (Prozent): \* n=3 (1,3), \*2 n=4 (2,1), \*3 n=1 (0,5)

Während das T-Stadium für beide Subkohorten erwartungsgemäß einen relevanten univariaten Faktor für das OS darstellte, war der N-Status ausschließlich für Tumore der AMS-Kohorte ein signifikanter Marker; eine ähnliche Diskrepanz des Einflusses der Lymphknotenindizes der jeweiligen Kohorte konnte ebenfalls detektiert werden.

	CRC AMS (n=232)				CRC AMI (n=192)			
	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]
<b>Grupp. Tumorentität</b>				0,997				0,094
NST	99 (42,6)	74% (5%)	59% (6%)		89 (46,4)	79% (5%)	66% (6%)	
Tubulär	76 (32,8)	71% (6%)	58% (9%)		77 (40,1)	78% (6%)	71% (7%)	
Muzinös	45 (19,4)	77% (7%)	56% (10%)		23 (12,0)	62% (13%)	37% (16%)	
Andere	12* (5,2)	82% (12%)	53% (18%)		3*2 (1,5)	67% (27%)	-	
<b>T-Stadium</b>				<b>&lt;0,001</b>				<b>0,018</b>
T1	25 (10,8)	90% (6%)	79% (10%)		23 (12,0)	90% (10%)	90% (10%)	
T2	46 (19,8)	90% (5%)	68% (10%)		30 (15,6)	76% (9%)	71% (9%)	
T3	109 (47,0)	73% (5%)	61% (6%)		110 (57,3)	80% (5%)	65% (6%)	
T4	52 (22,4)	55% (8%)	28% (10%)		29 (15,1)	52% (10%)	47% (10%)	
<b>N-Stadium*3</b>				<b>&lt;0,001</b>				0,258
N0	132 (56,9)	88% (3%)	70% (5%)		108 (56,3)	81% (4%)	68% (6%)	
N1a	27 (11,7)	68% (10%)	57% (11%)		11 (5,7)	-	-	
N1b	27 (11,7)	63% (11%)	48% (13%)		28 (14,6)	74% (9%)	58% (11%)	
N1c	7 (3,0)	50% (25%)	50% (25%)		19 (9,9)	75% (11%)	64% (14%)	
N2a	14 (6,0)	46% (14%)	28% (13%)		13 (6,8)	52% (16%)	42% (16%)	
N2b	24 (10,3)	35% (11%)	22% (10%)		13 (6,8)	55% (15%)	55% (15%)	

Grupp.	CRC AMS (n=232)				CRC AMI (n=192)			
	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]
<b>Lymphknoten- indizes*<sup>o</sup></b>				<b>&lt;0,001</b>	<b>**<sup>o</sup></b>			0,135
0,0	139 (59,8)	87% (3%)	70% (5%)		121 (63,1)	80% (4%)	68% (5%)	
0,01 – 0,29	61 (26,3)	61% (7%)	45% (8%)		48 (25,0)	75% (7%)	69% (8%)	
0,291 – 0,59	19 (8,2)	40% (14%)	20% (12%)		15 (7,8)	53% (14%)	44% (14%)	
0,60 – 1,0	11 (4,7)	24% (15%)	24% (15%)		7 (3,6)	38% (20%)	38% (20%)	

**Tabelle 12** Vergleich der kategoriellen tumorbezogenen Daten I der Patienten aus den Kohorten von Tumoren des AMS- und AMI-Stromgebietes, Univariate Analyse der Parameter auf das Gesamtüberleben in Monaten, \* hierunter fallen: Siegelring-Karzinom n=6, Neuroendokrines Karzinom (NET) n=1, medulläres Karzinom n=2, Klarzell-Karzinom n=1, Gemischt Adenoneuroendokrines Karzinom (MANEC) n=1, Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) n=1, <sup>2</sup> Neuroendokrines Karzinom (NET) n=1, Dysplasia Associated Lesion or Mass (DALM) n=1, fehlende Bestimmung n=1, <sup>3</sup> fehlende Werte (Prozent) n=1 (0,4), <sup>o</sup> n=2 (0,9), <sup>oo</sup> n=1 (0,5)

Weitere Unterschiede in der Bedeutung tumorbezogener Faktoren konnten bei der Lymphangiainvasion (L1 und L0 [p=0,006]; HR 1,94, 95% KI 1,19-3,05) gefunden werden, welche nur für AMS-Karzinome signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigte. Umgekehrt war dies der Fall für den R-Status, welcher nur für Tumore des AMI-Versorgungsgebietes relevant war (R1 gegen R0 [p=0,019]; HR 4,55, 95% KI 1,38-14,95).

	CRC AMS (n=232)				CRC AMI (n=192)			
	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]
<b>M-Stadium</b>				<b>&lt;0,001</b>				<b>&lt;0,001</b>
M0	181 (78,0)	81% (3%)	65% (4%)		151 (78,6)	80% (4%)	71% (4%)	
M1a	37 (16,0)	56% (9%)	39% (11%)		32 (16,7)	72% (10%)	43% (13%)	
M1b	7 (3,0)	14% (13%)	0%		6 (3,1)	25% (20%)	-	
M1c	7 (3,0)	44% (22%)	44% (22%)		3 (1,6)	33% (27%)	33% (27%)	
<b>Grading*</b>				<b>0,001</b>	<b>*2</b>			<b>0,033</b>
G1	13 (5,6)	83% (15%)	-		7 (3,6)	-	-	
G2	148 (63,9)	77% (4%)	63% (5%)		147 (76,6)	77% (4%)	67% (5%)	
G3	69 (29,7)	67% (6%)	46% (7%)		37 (19,3)	63% (9%)	35% (10%)	
G4	1 (0,4)	0%	0%		0 (0,0)	-	-	
<b>R-Stadium</b>				0,133				<b>0,019</b>
R0	222 (95,7)	75% (3%)	60% (4%)		182 (94,8)	78% (4%)	67% (4%)	
R1	9 (3,9)	51%(18%)	25% (20%)		5 (2,6)	0%	0%	
R2	1 (0,4)	0%	0%		5 (2,6)	60% (22%)	-	
<b>Lymphangio- invasion</b>				<b>0,006</b>				0,396
L0	173 (74,6)	80% (3%)	64% (5%)		145 (75,5)	79% (4%)	66% (5%)	
L1	59 (25,4)	58% (7%)	42% (7%)		47 (24,5)	68% (8%)	61% (8%)	
<b>Venöse Invasion</b>				<b>0,001</b>				<b>0,001</b>
V0	206 (88,8)	78% (3%)	62% (4%)		161 (83,9)	81% (4%)	70% (5%)	
V1	26 (11,2)	46%(10%)	30%(10%)		31 (16,1)	54% (10%)	40% (10%)	

	CRC AMS (n=232)			CRC AMI (n=192)				
	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]
<b>Perineurale Invasion</b>				0,084				0,564
Pn0	227 (97,8)	75% (3%)	59% (4%)		187 (97,4)	76% (4%)	65% (4%)	
Pn1	5 (2,2)	60% (22%)	0%		5 (2,6)	50% (35%)	-	
<b>Mikrosatelliteninstabilität</b>				0,408				0,749
MSS	119 (51,3)	74% (5%)	60% (7%)		116 (60,5)	76% (5%)	67% (6%)	
MSI	37 (15,9)	74% (8%)	50% (11%)		6 (3,1)	100%	50% (35%)	
Keine Best.	76 (32,8)				70 (36,4)			

**Tabelle 13** Vergleich der kategoriellen tumorbezogenen Daten II der Patienten aus den Kohorten von Tumoren des AMS- und AMI-Stromgebietes, Univariate Analyse der Parameter auf das Gesamtüberleben in Monaten, \* fehlende Werte (Prozent): n=1 (0,4), \*\* n=1 (0,5)

Für die operationsbezogenen Daten fanden sich unimodale Unterschiede der Faktoren für die Art des Eingriffs, welche nur auf Seiten der AMI-Tumore Relevanz zeigten (Konversion im Vergleich zu Laparoskopie [p<0,001]; HR 13,66, 95% KI 4,74-39,38) und für das Auftreten schwerer postoperativer Komplikationen nach Eingriffen am linken Hemikolon (Schwere Komplikationen versus keine oder leichte Komplikationen [p<0,001]; HR 2,44, 95% KI 1,40-2,26).

	CRC AMS (n=232)			CRC AMI (n=192)				
	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]
<b>Art des Eingriffs</b>				0,091				<0,001
Laparoskopisch*	79 (34,1)	86% (5%)	70% (7%)		77 (40,1) <sup>*2</sup>	87% (5%)	82% (6%)	
Konventionell	129 (55,6)	69% (4%)	52% (5%)		104 (54,2)	73% (5%)	59% (6%)	
Konversion	24 (10,3)	65% (11%)	65% (11%)		11 (5,7)	19% (17%)	0%	
<b>CME<sup>*3</sup></b>				0,188				0,971
Durchgeführt	68 (29,3)	82% (6%)	58% (9%)		48 (25,0)	81% (7%)	62% (9%)	
Nicht durchgef.	151 (65,1)	69% (4%)	53% (5%)		132 (68,8)	74% (4%)	66% (5%)	
<b>Postop. Komplikationen</b>		**		0,088		**		0,001
Grad 0-Grad II	156 (67,2)	79% (4%)	63% (5%)		133 (69,3)	81% (4%)	74% (5%)	
Grad III-Grad IV	70 (30,2)	71% (6%)	52% (7%)		55 (28,6)	69% (7%)	43% (9%)	

**Tabelle 14** Vergleich der kategoriellen operationsbezogenen Daten der Patienten aus den Kohorten von Tumoren des AMS- und AMI-Stromgebietes, Univariate Analyse der Parameter auf das Gesamtüberleben in Monaten, \* diese beinhalten: laparoskopisch-assistiert n=39, <sup>\*2</sup> laparoskopisch-assistiert n=27, Da-Vinci n=8, <sup>\*3</sup> fehlende Werte n=11 (5,6), \*\* Grad V: n=6 (2,6), <sup>\*\*</sup> Grad V: n=4 (2,1)

Abschließend waren einerseits das Auftreten eines Rezidivs (Rezidiv versus kein Rezidiv [p<0,001]; HR 2,58, 95% KI 1,46-4,55) sowie die Lokalisation des selbigen signifikant für das Gesamtüberleben von Patienten mit Karzinomen im AMI-Gebiet.

	CRC AMS (n=232)				CRC AMI (n=192)			
	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]	Anzahl (Prozent)	2-JÜR (SF)	5-JÜR (SF)	P-Wert [log-Rank]
<b>Adjuv. Chemoth.</b>				0,388				0,812
Durchgeführt	81 (34,9)	69% (6%)	50% (7%)		63 (32,8)	78% (6%)	61% (8%)	
Nicht durchgef.	151 (65,1)	78% (4%)	63% (5%)		129 (67,2)	75% (4%)	67% (5%)	
<b>Rezidiv</b>				0,131	*3			<b>0,001</b>
Kein Rezidiv	185 (81,7)	76% (4%)	65% (4%)		160 (84,5)	78% (4%)	74% (4%)	
Rezidiv	47 (18,3)	70% (7%)	33% (10%)		29 (15,1)	68% (9%)	35% (9%)	
<b>Lokal. d. Rezidivs</b>				0,407	*3			<b>0,001</b>
Kein Rezidiv	185 (81,7)	75% (4%)	64% (4%)		160 (83,2)	79% (4%)	74% (4%)	
Lokal	3 (2,6)	50% (35%)	0%		9 (4,7)	64% (17%)	38% (17%)	
Leber	20 (7,7)	82% (10%)	53% (16%)		14 (7,3)	79% (11%)	61% (14%)	
Peritoneal	12 (4,0)	67% (19%)	0%		4 (2,1)	75% (22%)	0%	
Andere*	12 (4,0)	58% (14%)	40% (15%)		5 (2,6) <sup>*2</sup>	40% (22%)	0%	

**Tabelle 15** Vergleich der kategoriellen outcomebezogenen Daten der Patienten aus den Kohorten von Tumoren des AMS- und AMI-Stromgebietes, Univariate Analyse der Parameter auf das Gesamtüberleben in Monaten, \* diese beinhalten Lungenbefall n=7, renale Filiae n=2, ovarielle Metastasen n=1, rektales Rezidiv n=1, gleichzeitige Metastasierung in Lunge und Leber n=1, <sup>\*2</sup> diese beinhalten: Lunge n=4, Knochen n=1, <sup>\*3</sup> fehlende Werte n=1 (0,4)

### 3.2.2 Multivariate Überlebensanalyse der AMS-Kohorte

In die multivariate Cox-Regression der AMS-Kohorte wurden sieben der in der univariaten Überlebensanalyse identifizierten signifikanten Parameter überprüft.

So verblieben die ASA-Klassifikation (ASA III gegen ASA I als Referenz [p<0,001]; HR 6,09, 95% KI 1,44-25,83), die Gruppierung der CEA-Werte ( $\geq 100,1$  im Vergleich zu  $\leq 5$  [p=0,021]; HR 3,34, 95% KI 1,10-10,09) und das histologische Grading (G3 im Vergleich mit G1 [p=0,005]; HR 4,65, 95% KI 0,58-37,25) als eigenständige Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens. Die übrigen getesteten Faktoren stellten sich nicht als signifikant dar.

CRC AMS (n=232)	Hazard Ratio	95% KI	p-Wert
<b>ASA-Klassifikation</b>			<b>&lt;0,001</b>
I	<i>Referenz</i>		
II	1,57	0,37-6,68	
III	6,09	1,44-25,83	
IV	13,26	1,75-100,50	
<b>Gruppierung CEA [<math>\mu\text{g/l}</math>]</b>			<b>0,021</b>
$\leq 5,0$	<i>Referenz</i>		
5,1 – 20,0	1,78	0,94-3,36	
20,1 – 100,0	2,76	1,30-5,82	
$\geq 100,1$	3,34	1,10-10,09	
<b>Grading</b>			<b>0,005</b>
G1	<i>Referenz</i>		
G2	3,86	0,52-28,74	
G3	4,65	0,58-37,25	
G4	164,22	8,35-3230,28	
<u>Nicht signifikant:</u>			
<b>N-Stadium</b>			0,058
<b>Venöse Invasion</b>			0,550
<b>M-Stadium</b>			0,647
<b>T-Stadium</b>			0,893
<b>Lymphangiainvasion</b>			0,990

**Tabelle 16** Multivariate Überlebenszeitanalyse der relevanten, in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren der AMS-Kohorte

### 3.2.3 Multivariate Überlebensanalyse der AMI-Kohorte

Für die multivariate Analyse der AMI-Kohorte wurden insgesamt neun der in der univariaten Kaplan-Meier-Methode relevanten Faktoren einbezogen. Hier zeigten sich ebenfalls die ASA-Klassifikation (ASA III versus ASA I [p=0,011]; HR 6,14, 95% KI 0,81-46,78), die Gruppierung der CEA-Werte ( $\geq 100,1$  im Vergleich zu  $\leq 5,0$  [p<0,001]; HR 7,44, 95% KI 2,84-19,46], das Auftreten schwerwiegender postoperativer Komplikationen (Grad III-Grad V zu Grad 0-Grad II [p=0,019]; HR 2,09, 95% KI 1,13-3,84) und die

Gruppierung des Alters ( $\geq 65$  Jahre versus  $< 65$  Jahre [ $p=0,042$ ]; HR 2,44, 95% KI 1,04-5,76) als unabhängige Einflussgrößen auf das OS. Die übrigen untersuchten Aspekte waren ausschließlich in der univariaten Analyse relevant.

CRC AMI (n=192)	Hazard Ratio	95% KI	p-Wert
<b>ASA-Klassifikation</b>			<b>0,011</b>
I	<i>Referenz</i>		
II	2,77	0,36-21,11	
III	6,14	0,81-46,78	
IV	14,12	1,39-143,72	
<b>Gruppierung CEA [<math>\mu\text{g/l}</math>]</b>			<b>&lt;0,001</b>
$\leq 5,0$	<i>Referenz</i>		
5,1 – 20,0	2,64	1,24-5,65	
20,1 – 100,0	4,65	2,12-10,17	
$\geq 100,1$	7,44	2,84-19,46	
<b>Postoperative Komplikationen</b>			<b>0,019</b>
Grad 0-Grad II	<i>Referenz</i>		
Grad III-Grad IV	2,09	1,13-3,84	
<b>Gruppierung Alter [y]</b>			<b>0,042</b>
$< 65$	<i>Referenz</i>		
$\geq 65$	2,44	1,04-5,76	
<u>Nicht signifikant:</u>			
<b>Geschlecht</b>			0,145
<b>M-Stadium</b>			0,263
<b>T-Stadium</b>			0,288
<b>R-Stadium</b>			0,648
<b>Venöse Invasion</b>			0,743

**Tabelle 17** Multivariate Überlebenszeitanalyse der relevanten, in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren der AMI-Kohorte

## **4 Diskussion**

Das kolorektale Karzinom ist trotz der Entwicklung moderner diagnostischer und therapeutischer Ansätze eine hochrelevante Erkrankung, da sowohl in Deutschland als auch weltweit weiterhin eine Vielzahl von Menschen an CRC erkranken und versterben. Die Frage, ob sich rechtsseitige und linksseitige CRC anhand ihrer demographischen, klinischen und tumorspezifischen Eigenschaften und deren Auswirkungen auf die Prognose unterscheiden, ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten mit durchaus widersprüchlichen Ergebnissen. Die Resultate aus mitunter selektierten Patientenkollektiven lassen überdies Zweifel an der Generalisierbarkeit und Anwendbarkeit der diagnostischen, therapeutischen und prognostischen Konsequenzen dieser Arbeiten. Mit der vorliegenden Studie sollen sowohl Unterschiede in den Tumoreigenschaften als auch Auswirkungen der Tumorlateralität auf das Gesamtüberleben durch das realitätsnahe Abbild einer unselektierten Patientenkohorte bewertet werden.

Das Hauptergebnis dieser Studie ist, dass für die beiden Kohorten zwar kein signifikant unterschiedliches Gesamtüberleben demonstriert werden konnte, jedoch sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Überlebensanalyse jeweils verschiedene Faktoren einen relevanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatten. Im Folgenden sollen die Resultate unserer Studie mit den Resultaten anderer Studien verglichen und auf mögliche Erklärungsmodelle eingegangen werden. Nicht immer war der direkte Vergleich sämtlicher erhobener Faktoren sinnvoll oder gar möglich. Somit fokussiert sich die Diskussion auf die relevantesten und am besten vergleichbaren Ergebnisse.

### **4.1 Kohortenvergleich**

#### **4.1.1 Lateralität und Demographie**

Von den 424 Patienten mit Diagnose eines CRC verteilten sich 192 (45,3%) der Karzinome in distalen Darmabschnitten auf Seiten des AMI-Versorgungsgebietes und mit 232 (54,7%) deutlich mehr auf proximale Kolonabschnitte des AMS-Stromgebietes. Die Gründe für eine Lateralität der Darmkrebsentitäten und deren klinische Implikationen stehen seit langem im Fokus zahlreicher wissenschaftlicher Studien. Gerade angloamerikanische retrospektive Analysen bedienen häufig sich der „Surveillance, Epidemiology and End Results Program“ (SEER) Datenbank, welche seit 1975 Daten von

Patienten mit Tumorleiden archiviert. Wissenschaftler können so auf Daten hunderttausender Patienten zurückgreifen, was umfassende Übersichtsarbeiten ermöglicht. Eine Studie von Warschkow et al. untersuchte 91 416 Patienten dieses Kollektivs und gab eine Verteilung von 56,8% rechtsseitiger und 43,2% linksseitiger CRC an (76). Weitere Analysen auch anderer Patientenkollektive und eigenständige Studien geben eine vergleichbare prozentuale Aufteilung an (74, 77). Dieses Verteilungsmuster deckt sich mit demographischen Daten, die in jüngerer Vergangenheit ebenfalls eine Umverteilung hin zu mehr rechtsseitigen CRC berichten (65-67). Erklärungsansätze gibt es zahlreiche: von der verringerten Dickdarm-Motilität immer älter werdender Patienten und der damit längeren Passagezeit karzinogener Substanzen, über bessere Diagnostik und Therapie anderer Erkrankungen und der damit verbundenen generell gestiegenen Lebenserwartung bis hin zu den besseren Behandlungsmethoden chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, welche häufig bei jungen Patienten linksseitige Tumore im Bereich der AMI-Versorgung auslösen, scheint das Alter eine entscheidende Rolle bei der Tumorverteilung zu spielen.

Dies konnten wir auch in unserer Arbeit demonstrieren: Das in unserer Gesamtkohorte ermittelte mediane Erkrankungsalter von 70 Jahren liegt in anderen Arbeiten häufig ebenfalls in diesen Bereich. Meguid et al. deklarierten in ihrer Vergleichsstudie links- und rechtsseitiger Kolonkarzinome von über 82 750 Patienten mit Daten aus diesem Kollektiv ein medianes Erkrankungsalter von 71 Jahren (78). Weitere retrospektive Studien der gleichen Datenbank geben mit 70-72 Jahren erwartungsgemäß vergleichbare mediane Erkrankungsalter an, je nach spezifischer Selektion der Patientenkohorten (69, 76, 79). Eine Studie von Wang et al. über 26 908 Patienten mit CRC aus der Mayo Clinic in den USA ermittelte ein niedrigeres medianes Erkrankungsalter von nur 67 Jahren (80). Hier wurden jedoch Patienten mit CRC auf der Basis chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eingeschlossen, welche üblicherweise früher ein Karzinom entwickeln als Patienten mit sporadischer Ätiologie (16, 17).

Werden Gesamtkohorten in AMS- und AMI-Tumoren aufgeteilt, zeigt sich ein kontroverseres Bild: das in unserer Studie angegebene mittlere Erkrankungsalter zeigte für AMS-Karzinome mit 2,3 Jahren zwar knapp keine statistische Signifikanz [ $p=0,069$ ], reiht sich jedoch mit dieser Tendenz in die Ergebnisse anderer wissenschaftlicher Arbeiten ein. Weiss et al. und andere Autoren belegen eine disproportionale Verteilung links- und rechtsseitiger CRC für das Alter bei Erstdiagnose und in der Arbeit von Jess et al. zeigt sich eine nahezu lineare Beziehung von proximaler Tumorlokalisation und steigendem Patientenalter (74, 76, 79, 81).

Die Geschlechterverteilung für Kolonkarzinome jeglicher Lokalisation in der Literatur zeigt sich uneinheitlich: Während es Veröffentlichungen gibt, die wie bei uns eine Überrepräsentation männlicher Patienten von ca. 56% im Vergleich zu den 59,4% in dieser Arbeit zeigen (54, 80, 82), zeigen andere Studien hingegen ein Überwiegen Patienten weiblichen Geschlechts von 51,9%-59,0% (74, 76, 79).

Bei der Betrachtung der jeweiligen Tumorlokalisierung zeigen sich sowohl in unseren Daten als auch nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Stand nennenswerte Unterschiede. Während Patienten mit Diagnose eines AMI-seitigen Karzinoms in unserer Studie zu zwei Dritteln männlichen und nur zu einem Drittel weiblichen Geschlechts waren, verschiebt sich dieses Verhältnis bei proximalen Karzinomen im AMS-Gebiet zu einer beinahe ausgeglichenen Verteilung mit jeweils der Hälfte weiblicher und männlicher Erkrankter. Weltweit belegen Studien eine ähnlich heterogene Verteilung der Geschlechter; meist in der bereits dargelegten Kombination junger, männlicher Patienten für AMI-Karzinome und älterer, weiblicher Patienten für Karzinome der AMS-Region (51, 64, 77). In neueren Studien konnten Östrogen-Ersatztherapien sowie Östrogen-Progesteron-Ersatztherapien mit einer Verringerung der Auftretenswahrscheinlichkeit von kolorektalen Karzinomen in Zusammenhang gebracht werden. Eine Metaanalyse über 20 Studien von Lin et al. konnte für beide Hormonersatztherapien einen relevanten protektiven Effekt demonstrieren (83). Der Zusammenhang eines natürlichen Schutzes von Östrogen und dessen Derivaten ist auch für andere Krebs- und kardiovaskuläre Erkrankungen bereits gezeigt worden (84, 85). Die verringerte Serumkonzentration weiblicher Geschlechtshormone bei postmenopausalen Frauen könnte also eine Facette für die Erklärung der Überrepräsentation von älteren, weiblichen Patienten seitens der AMS-Karzinome sein. Hierfür scheint unter anderem besonders das Verteilungsmuster von  $\beta$ -Östrogenrezeptoren ursächlich zu sein, welches in proximalen Kolonabschnitten im Vergleich zu distalen Kolonteilen mit steigendem Alter stärker abnimmt (86). Als spezifische Risikofaktoren für linksseitige CRC wurden in der Vergangenheit bereits Alkoholkonsum (87), Verzehr roten Fleisches (88) und Adipositas (28) identifiziert, deren Konsum eher männlichen Probanden mittleren Lebensalters zugesprochen wird und somit als Erklärungsansatz dieser Tendenz dienen könnte. Im Kontrast hierzu konnte zwischen dem Vorhandensein rechtsseitiger CRC und dem Nachweis einer MSI ein Zusammenhang festgestellt werden. Die ebenfalls durch hormonelle Regulation von Östrogen kontrollierte Expression von Reparaturproteinen des menschlichen Darmepithels konnte bei älteren Patienten weiblichen Geschlechts mit AMS-Karzinomen deutlich überrepräsentiert

nachgewiesen werden (89-91) und ist auch in unserer Arbeit signifikant häufiger molekulargenetisch bei proximalen CRC aufgetreten (15,9% versus 3,1% MSI-Positivrate [ $p < 0,001$ ]).

#### **4.1.2 Klinische und pathologische Charakteristika**

Das Ausmaß relevanter Vorerkrankungen auf das kurz- und langfristige perioperative Outcome kann mithilfe der ASA-Klassifikation abgeschätzt werden. Benedix et al. konnten in einer multizentrischen Beobachtungsstudie mit 17,641 Patienten einen höheren Anteil multimorbiderer Patienten seitens der AMS-Karzinome feststellen (50). Weitere Arbeiten können ebenfalls eine Überrepräsentation schwerer vorerkrankter Patienten und folglich einen höheren Anteil von ASA-Scores  $> III$  feststellen (92, 93). In unserer Studie war die Verteilung der ASA-Scores auf die beiden Kohorten jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Dies könnte in dem bei uns im Vergleich zu anderen Arbeiten höheren Erkrankungsalter von Patienten mit AMI-seitigen Karzinomen und damit einem entsprechend erhöhten Risiko für das Vorhandensein OP-relevanter Nebendiagnosen begründet liegen.

Die relativ homogene und daher nicht signifikant unterschiedliche Verteilung der T-Stadien [ $p = 0,099$ ] findet sich so auch in der Literatur beim Vergleich proximaler und distaler CRC (54, 76). Erstaunlich ist jedoch die in unserer Kohorte gefundene Unterrepräsentation von T3-Tumoren von nur 47,0% bei AMS-Tumoren im Vergleich zu 57,3% bei AMI-Karzinomen. Ergebnisse anderer Studien (76, 94) beschreiben eher eine Tendenz zu lokal weiter fortgeschrittenen Tumoren des Stadium T3 auf Seiten der AMS-Karzinome in Folge der längeren Zeit zwischen Tumorentstehung und Diagnose wegen der üblicherweise später einsetzenden Symptome (52). Gleichzeitig konnte in unserer Arbeit ein relativer Überschuss von T4 (+7,3%) Karzinomen im Vergleich mit der AMI-Kohorte gesehen werden. Es ist denkbar, dass eine Zahl fortgeschrittener proximaler Karzinome im T3-Stadium aufgrund der fehlenden, typischen Symptomatik distaler CRC, wie Veränderungen des Stuhlverhaltens, Zeit hatten, unerkannt weiter zu wachsen und das Peritoneum und/oder benachbarte Organe zu invadieren. Die überproportionale Zuweisung einer Patientenklientel mit besonders fortgeschrittenen Befunden an universitätsmedizinische Zentren mit einem hohen Volumen tumorchirurgischer Eingriffe könnte die Überrepräsentation in unserer Kohorte erklären.

Während das Verhältnis von Karzinomen ohne lokale Lymphknoteninvasion im Sinne eines N0-Status in beiden Kohorten vergleichbar war (56,9% für die AMS-Kohorte und

56,3% für die AMI-Kohorte, zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede bei der perikolischen Tumorinvasion und der Anzahl tumorpositiver Lymphknoten: Ein Befall der Subserosa (N1c) trat bei AMI-seitigen Tumoren 6,8% häufiger auf als bei AMS-seitigen Karzinomen, wohingegen es eine 3,5%ige Überrepräsentation von N2b-Tumoren mit sieben oder mehr positiven Lymphknoten bei proximalen CRC im Vergleich zu distalen CRC gab [p=0,013]. Warschkow et al. konnten ebenfalls eine signifikant höhere Anzahl von Patienten mit N2b-Status bei proximalen Karzinomen demonstrieren, während alle anderen N+-Status so wie auch in unseren Ergebnissen im Seitenvergleich seltener auftraten (76). Allein die Anzahl N1a-klassifizierter Lymphknotenmetastasen fand sich in unserer Studie bei rechtsseitigen Tumoren circa doppelt so häufig im Vergleich mit linksseitigen Tumoren. In der Literatur wird leider zumeist keine Subkategorisierung des N-Status vorgenommen - eine generell häufigere Lymphknotenmetastasierung der Tumore des AMS-Versorgungsgebietes ließ sich allerdings vielfach nachweisen (51, 54, 78). Eine Fernmetastasierung bei Diagnosestellung war erfreulicherweise in beiden Kohorten in fast 80% der Fälle nicht nachweisbar und sofern sie auftrat, war sie fast ausschließlich auf ein Organ begrenzt. Mik et al. kommen in ihrer Studie mit 477 Teilnehmern ebenfalls auf circa 80%, unterscheiden jedoch nicht, ob die hämatogene Metastasierung auf ein Organ begrenzt blieb oder mehrere Organe betraf (54). Viele andere Studien kategorisieren Fernmetastasierung jedoch nicht als alleinstehenden Faktor, sondern fassen diese zum Beispiel nach den Vorgaben der UICC oder der American Joint Committee on Cancer (AJCC) - Klassifikation zusammen, weswegen ein direkter Vergleich mit diesen ausblieb.

Interessante Unterschiede fanden sich in der Verteilung der histopathologisch determinierten Tumorentität mit signifikant mehr Karzinomen muzinöser Konfiguration bei rechtsseitigen im Vergleich zu linksseitigen Tumoren. Während bei AMI-Tumoren in 12,0% muzinöse Karzinome vorlagen, war dies bei AMS-Tumoren in 19,4% der Fall [p=0,025]. Nawa, Consorti und Wright et al. kommen in ihren Studien auf vergleichbare Ergebnisse und legen als Erklärungsansätze sowohl die bereits erwähnten hereditären und embryologischen Unterschiede der beiden Entitäten sowie eine stärkere Korrelation muzinöser Karzinome mit lokal fortgeschrittenen Tumoren dar, was sich auch durch Tendenzen in unseren Ergebnissen als nachvollziehbarer Schluss unterschreiben ließe (51, 95, 96). Eine beschriebene Assoziation muzinöser Tumore mit dem männlichen Geschlecht konnte bei uns jedoch nicht gezeigt werden.

Bei der Anzahl der im Median entfernten Lymphknoten konnte mit 19 bei AMS- und 17 bei AMI-Karzinomen lediglich eine Tendenz und keine statistisch signifikante Differenz

festgestellt werden. Sowohl große Übersichtsarbeiten (74, 76, 78) als auch Studien mit vergleichbar kleineren Patientenkollektiven (54) fanden Diskrepanzen bei der Lymphknotenausbeute. Es konnte demonstriert werden, dass sich mehr Lymphknoten im Bereich der Ileo-Zökalregion finden lassen und dass das Resektat proximaler Tumore üblicherweise länger ist als bei distalen Karzinomen (97). Eine dadurch höhere Zahl lymphknotenpositiver Befunde mit entsprechend höheren Lymphknotenindizes konnten wir indes nicht nachweisen. Erstaunlich ist dennoch die absolute Zahl entfernter Lymphknoten; sie sollte nach den gängigen deutschen und internationalen Empfehlungen  $\geq 12$  Lymphknoten betragen (8), welche in zwei der obig genannten Studien mit jeweils circa 11 Lymphknoten für rechtsseitige CRC und circa 8 Lymphknoten für linksseitige CRC nicht erreicht wurde (54, 78). Eine Korrelation zwischen inadäquater Lymphknotenresektion und einer höheren Rezidivrate sowie einem schlechteren OS konnte hergestellt werden und unterstreicht die Notwendigkeit präziser Tumoroperationen (41, 98). Qualitativ-hochwertige radikale Resektionsergebnisse durch die immer breitere Anwendung der CME und sorgfältige histopathologische Aufarbeitung der Resektate sind das Ergebnis der Expertise von Chirurgen und Pathologen großer kolorektaler Zentren und könnte die überdurchschnittlich hohe Anzahl resezierter Lymphknoten in unseren Ergebnissen erklären (99).

Karzinome des AMS-Stromgebietes zeigten in dieser Arbeit mit circa 10% mehr G3-Tumoren im Vergleich zu Karzinomen des AMI-Versorgungsgebietes signifikante Unterschiede beim Grading. Zum Resultat eines solchen Verteilungsmusters mit circa 10% mehr schlecht differenzierten Karzinomen kommen sowohl Studien vergleichbarer Patientenzahlen (54, 94, 100) als auch Übersichtsarbeiten mit 53 801 und 77 978 Patienten (74, 78). Die naheliegende Begründung ist erneut der spätere Diagnosezeitpunkt und ein somit längeres Tumorwachstum mit dem Potenzial einer weiter fortgeschrittenen Entdifferenzierung.

## 4.2 Überlebensanalyse der Gesamtkohorte

Von den 424 in unsere Studie eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups 30,4% verstorben und 69,6% am Leben.

Die ermittelte 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 61%; damit liegen unsere Ergebnisse im Bereich der zu erwartenden Überlebensraten in der Literatur.

Für Deutschland gibt das RKI eine 5-JÜR von 63% für Frauen und 62% für Männer an (2). Das SEER-Archiv stellt die größte amerikanische Referenzdatenbank für Patienten mit Tumorerkrankungen dar und deklariert für die Gesamtheit aller Patienten mit der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms eine 5-JÜR von 64,6% (101). Auch in anderen Ländern Europas, Kanada und Australien lassen sich ähnliche Überlebensraten um 60% nach fünf Jahren finden (102, 103). Für Entwicklungsländer in Afrika, Asien und Zentralamerika ist das Gesamtüberleben durch zum Teil prekäre sozio-ökonomische Gegebenheiten mit konsekutiv niedrigerer Verfügbarkeit von und längeren Wartezeiten auf diagnostische und therapeutische Interventionen in Übersichtsarbeiten mit circa 50% nach fünf Jahren deutlich niedriger angegeben (104).

### 4.2.1 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben

Wir konnten in unserer Arbeit mithilfe der Kaplan-Meier-Methode Faktoren identifizieren, die signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten.

Lag das Alter bei Diagnosestellung  $\geq 65$ , so hatten die Betroffenen im Vergleich mit der Kohorte  $< 65$  ein relevant erhöhtes Risiko früher zu versterben ( $[p=0,001]$ ; HR 2,01, 95% KI 1,33-3,04). Prandi et al. gruppierten genau wie wir und kamen in ihrer Arbeit auf vergleichbare Tendenzen für Patienten über dem 65. Lebensjahr ( $[p=0,008]$ ; HR 1,30, 95% KI 1,12-1,52) in der univariaten Analyse (41). Das Lebensalter als alleinstehenden Risikofaktor für das Gesamtüberleben konnten wir lediglich für AMI-Karzinome demonstrieren, wohingegen andere Arbeiten dies sowohl für rechts- und linksseitige Karzinome belegen konnten (74, 76, 78, 105). Die erhöhte Prävalenz von Begleiterkrankungen und fortgeschrittenen Tumorstadien im höheren Alter und deren Implikationen für das Überleben wurden bereits diskutiert. Diese Annahme mündet in der sowohl univariat als auch multivariat nachgewiesenen Relevanz der ASA-Klassifikation bei Patienten unserer Studie, welche ebenfalls in weiteren Arbeiten als signifikant demonstriert werden konnte (50, 92, 93).

Die laborchemisch ermittelte CEA-Konzentration konnte in der Vergangenheit bereits in Zusammenhang mit der Tumorprogredienz gebracht werden und stellt in unserer sowie anderen Arbeiten einen relevanten Faktor für das Gesamtüberleben dar (106). Tabuchi et al. teilten im Gegensatz zu uns in  $<5\text{ng/ml}$  und  $\geq 5\text{ng/ml}$  auf und konnten so eine um 36,1% drastisch verringerte 5-Jahres-Überlebensrate (71,5% versus 35,4%) für Patienten mit abnormalen CEA-Werten belegen, welche auch wir mit 74% 5-JÜR für Patienten mit CEA  $<5\mu\text{g/l}$  und eine um 30%-50% niedrigere 5-JÜR für Patienten  $\geq 5,0\mu\text{g/l}$  [ $p<0,001$ ] darlegen konnten (107).

Der Einfluss des TNM-Stadiums wurde in zahlreichen Studien analysiert und es herrscht Konsens, dass es einen der wichtigsten Faktoren für das Gesamtüberleben darstellt (8, 50, 101). Von diesen drei Parametern hatte in unseren Resultaten das T-Stadium den größten univariaten Einfluss auf das Gesamtüberleben (T4 gegen T1 [ $p=<0,001$ ]; HR 6,24, 95% KI 2,46-15,80). Ghazi et al. schreiben dem T-Stadium in ihren Ergebnissen eine vergleichbare Wichtigkeit zu und beschreiben die mit einem fortgeschrittenen T-Status assoziierten Veränderungen, wie die erfolgte Lymphknotenmetastasierung, den schlechten Differenzierungsgrad und die häufiger muzinösen Konfiguration als besonders nachteilig. Sie beschreiben zudem eine häufige histopathologisch nachgewiesene Entzündungsreaktion im Sinne chronisch entzündlicher Erkrankungen, Nekrosen, vaskulärer Invasion und der Infiltration benachbarter Strukturen (94). Diese zusätzlich vergesellschafteten Faktoren erklären intuitiv eine komplexere chirurgische Intervention mit radikaleren Operationsverfahren, häufigeren Komplikationen und verlängerter Rekonvaleszenz bei üblicherweise kränkeren Patienten und ein somit folglich schlechteres Gesamtüberleben. Außerdem konnte in der multivariaten Analyse das M-Stadium als individueller Faktor für das OS identifiziert werden (M1c im Vergleich zu M0 als referenten Status [ $p=0,013$ ]; HR 2,67, 95% KI 0,95-7,50). Die besonders nachteilige Auswirkung einer Fernmetastasierung ist intuitiv nachvollziehbar und in zahlreichen Studien belegt (50, 105, 108).

Während Patienten mit Lebermetastasen eine 5-JÜR von 57% erreichten und somit im Vergleich zu Patienten ohne rezidierte Erkrankung mit einer 5-JÜR von 68% erfreulicherweise vergleichbar lang lebten, verstarben sämtliche Patienten mit einer peritonealen Rezidivierung innerhalb von fünf Jahren.

Die chirurgische Resektion vor allem synchroner, aber auch metachroner Metastasen stellt den Goldstandard in der Behandlung hepatischer Filiae dar. Mit einer niedrigen Mortalität von  $<5\%$  auch im hohen Alter und der möglichen Anwendung alternativer lokalablativer Verfahren sowie adjuvanter Chemotherapie, stehen beim Auftreten von Rezidiven in der

Leber mehrere potente Therapieoptionen zur Verfügung (109). Die Fernmetastasierung stellt dennoch weiterhin eine große Herausforderung für Behandler und Patienten dar. Der Faktor der Lymphknotenindizes, also das Verhältnis von positiven zu entfernten Lymphknoten, konnte in unseren Ergebnissen zumindest univariat als relevanter Faktor für das Gesamtüberleben erkannt werden. In der Literatur zeigen sich sowohl eindeutige Hinweise für den negativen Einfluss der Lymphknoteninvasion per se, als auch für den proportional besseren Einfluss einer Resektion von mehr Lymphknoten (41, 76, 78, 98). In neueren Arbeiten konnte explizit eine proportionale Zunahme des Gesamtüberlebens mit der Anzahl negativer Lymphknoten in Relation zur Gesamtzahl entnommener Lymphknoten sowohl bei niedrigeren als auch bei höheren Tumorstadien demonstriert werden (108, 110).

Die Assoziation der höheren Lymphknotenindizes mit einem fortgeschritteneren Erkrankungsstadium stellt sicherlich einen Aspekt des Erklärungsmodells für die Unterschiede im Gesamtüberleben dar; die Möglichkeit einer dadurch spezifischeren adjuvanten Therapieempfehlung und Nachsorge könnte zukünftig weiteres Potenzial für die Verbesserung des Outcomes dieser Patienten bedeuten.

Der Einfluss des Tumorgradings auf die Prognose konnte in Studien sowohl univariat als auch multivariat belegt werden (111-113). Auch in unseren Resultaten konnte das Grading in der multivariaten Analyse als alleinstehender Faktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden. Allerdings scheint sich hier der Einfluss eines Tumors mit entdifferenziertem G4-Karzinom mit einer Hazard Ratio von 127,47 (95% KI 10,10-1609,41) besonders nachteilig ausgewirkt zu haben. Ein Empfehlungsschreiben der AJCC von Compton et al. empfiehlt wegen der subjektiven Einschätzung der Präparate mit starker interindividueller Variabilität der Untersucher und der relativen Seltenheit vollständig entdifferenzierter Karzinome anstatt des gängigen Systems mit vier Subkategorien eine Zweiteilung in niedriggradig-veränderte Tumore guter und moderater Differenzierung und hochgradig-veränderte Tumore schlechter Differenzierung beziehungsweise Entdifferenzierung (114). Nichtsdestotrotz finden sich relevante Unterschiede beim 5-Jahres-Überleben auch im Vergleich moderat differenzierter (G2) und schlecht differenzierter (G3) Tumore von 67% versus 44%. Lin et al. konnten in einer Übersichtsarbeit mit 585 670 Patienten das Grading ebenfalls in der uni- und multivariaten Regression als individuellen Faktor bestätigen und gaben mit 65,8% für G2 und 48,1% für G3 Überlebensraten vergleichbarer Größenordnung an (69).

Sowohl die venöse Invasion als auch die Lymphangiainvasion konnten in der Literatur als alleinstehende Einflussfaktoren durch multivariate Faktoranalysen bestätigt werden (111, 112, 115). In unseren Ergebnissen waren beide jedoch nur in der univariaten Analyse statistisch signifikant für das Gesamtüberleben. Eine Präsentation als univariaten, aber nicht multivariaten Faktor belegen auch weitere Arbeiten (116, 117). Die Identifikation venöser und lymphatischer Gefäße wird in späteren Tumorstadien maßgeblich durch die peritumoröse Entzündungsreaktion und die Invasion des Tumors an sich beeinflusst und benötigt spezielle histologische Schnitt- und immunhistochemische Anfärbemethoden zur sicheren Detektion (114, 118). Für Behandler aus dem angloamerikanischen Raum gibt es daher die Empfehlung, venöse Invasion und Lymphangiainvasion nicht regelhaft als Routinediagnostik, sondern nur beim sicheren Nachweis einer fehlenden Metastasierung in Lymphknoten und ferne Organe durchzuführen, da eine herabgesetzte Validität und fragliche Vergleichbarkeit histopathologischer Ergebnisse dieser mitunter sehr aufwändigen Verfahren dargelegt werden konnte (114). Eine höhere Inzidenz falsch-negativer Gefäßinvasionen könnte somit eine Diskrepanz zwischen überrepräsentierter V0 und L0 und tatsächlicher V1 und L1 verschmälern und sowohl die 5-JÜR als auch die statistische Signifikanz beeinflussen. Dies könnte als Erklärung sowohl für die fehlende multivariate Signifikanz, als auch die auffallend niedrige Inzidenz einer venösen Invasion von nur 13,4% dienen – Arbeiten vergleichbarer Kollektivgrößen gaben 22,4% und 29% bei ähnlich-verteilten histopathologischen Determinanten an (111, 112).

Die Resultate unserer Arbeit implizieren zumindest univariat einen Einfluss der Wahl des Operationsverfahrens auf das Gesamtüberleben – so war die Durchführung einer konventionellen Laparotomie mit einem niedrigeren 5-Jahres Überleben vergesellschaftet. Im Literaturvergleich konnten sowohl die offen-chirurgische als auch die laparoskopische Resektion vergleichbare Langzeitergebnisse erzielen; es zeigen sich jedoch seitens der laparoskopischen Eingriffe eine Verringerung in der Häufigkeit von transfusionspflichtigen Blutungen und eine verkürzte Rekonvaleszenz bei verlängerter Operationszeit und höheren Kosten dieses Verfahrens (119, 120). Das niedrigere Gesamtüberleben konventionell resezierter Patienten stellt sich in unseren Ergebnissen allerdings nicht als eigenständiger Risikofaktor dar und ist somit vermutlich eher Nebeneffekt einer Kumulation von fortgeschritteneren Befunden mit einer schlechterer Prognose mit der Entscheidung zur primären Laparotomie, welche bei einem komplexeren Befund üblicherweise eine einfachere Präparation und Resektion ermöglicht.

Unterstützt wird diese Interpretation auch von der Häufigkeit interventionsbedürftiger intra- und postoperativer Komplikationen nach Clavien und Dindo: Im Gegensatz zu unseren

Ergebnissen wären diese erwartungsgemäß bei einem größeren Anteil konventioneller Eingriffe überproportional häufig aufgetreten. Mit einer Gesamtinzidenz von 29,5% und nicht signifikant unterschiedlicher Verteilung für die beiden Tumorentitäten liegen unsere Resultate jedoch im Bereich der Resultate anderer Studien. Benedix et al. zeigten zum Beispiel in ihrer Übersichtsarbeit mit 12 719 Patienten ebenfalls eine Inzidenz perioperativer Komplikationen von circa 31% bei einem größeren Anteil laparoskopischer Eingriffe. Die von ihnen angegebene Frühsterblichkeit von circa 2% (2,4% für rechtsseitige und 1,4% für linksseitige CRC, [p<0,001]) konnte auch in unseren Ergebnissen mit 2,4% für alle Entitäten und 2,6% bei rechtsseitigen versus 2,1% bei linksseitigen Karzinomen gezeigt werden (50). Es überrascht nicht, dass das Auftreten von Komplikationen dort, so wie bei unserer Studie, mit einer signifikanten Verringerung des Gesamtüberlebens korrelierte.

Abschließend stellten sich sowohl das Auftreten eines Rezidivs als auch dessen Lokalisation als univariate Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben heraus. Immer mehr Studien beschäftigen sich mit bekannten sowie bisher noch nicht identifizierten Einflüssen auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Rezidivs.

In älteren Arbeiten konnte eine univariat signifikante Assoziation mit klassischen Determinanten wie Tumorgröße und -stadium sowie der Tumorlokalisierung und dem Grading hergestellt werden (121). Weiterhin konnten der Nachweis von Lymphknotenmetastasierung und peritumorös-vaskulärer Invasion als sichere Ursachen benannt werden; ein Tumorrezidiv tritt allerdings auch in 10-30% aller Patienten mit nodal-negativen Befunden auf. Als Gründe hierfür werden das Vorhandensein von Mikrometastasen und Veränderungen der Gefäßarchitektur diskutiert. Frank et al. konnten einen klaren Zusammenhang zwischen der Rezidivhäufigkeit und dem Ausmaß der Mikrovaskularisation des Tumorsektats herstellen (122). In jüngeren Jahren konnten weitere Faktoren wie das Auftreten der KRAS- und RAS-Mutationen, die Überexpression von p53 und eine DNA-Ploidie als zuträgliche Faktoren für ein erneutes Tumorwachstum benannt werden (123-125).

Die histopathologische Aufarbeitung der Präparate hinsichtlich dieser neueren Veränderungen ist jedoch aufwändig und teuer und daher zurzeit in Deutschland nur für primär metastasierte CRC und nicht für sämtliche Patienten standardisiert empfohlen (8).

### 4.3 Überlebensanalyse der AMS- und AMI-Kohorte

Lag die ermittelte 2-JÜR der beiden Kohorten mit 74% für die AMS- und 76% für die AMI-Kohorte noch sehr nah beieinander, zeigte sich für das 5-Jahres-Überleben eine zwar eine deutliche, aber statistisch nicht-signifikante Diskrepanz von 7% mit 58% auf Seiten der AMS- und 65% seitens der AMI-Kohorte ( $p=0,385$ ).

Eine Meta-Analyse von Petrelli et al. aus dem Jahre 2016 verglich 66 Studien mit insgesamt 1 437 846 Patienten hinsichtlich des Einflusses der Tumorlokalisation auf das Gesamtüberleben. Sie konnten eine signifikante Verringerung des Sterberisikos distaler Karzinome im Vergleich mit proximalen Tumoren demonstrieren (HR 0,82, 95% KI 0,79-0,84 [ $p<0,001$ ]) (126). Trotz der heterogenen Studienpopulationen der verglichenen Arbeiten konnte diese Meta-Analyse als erste die Tumoralateralität als eigenständigen prognostischen Faktor, unabhängig von anderen klinikopathologischen Determinanten, etablieren. Weitere Studien fanden vergleichbare Ergebnisse (68, 70, 71).

Eine große Übersichtsstudie von Májek et al. verglich die Daten von 164 996 Patienten aus elf deutschen Krebsregistern im Zeitraum von 1997-2006 und konnte als Ergebnis nur eine diskret bessere 5-JÜR für distale Karzinome belegen (65,2% für linksseitige CRC versus 63,8% für rechtsseitige), fand jedoch überraschende Unterschiede bei der genaueren Aufschlüsselung nach anatomischer Lokalisation. So hatten distale Karzinome des Colon descendens mit 67,7% 5-JÜR und proximale Karzinome des Colon ascendens mit 66,5% 5-JÜR die besten Überlebensraten im Vergleich zu Karzinomen des Zäkum (61,7%), der hepatischen (61,2%) oder der splenischen (60,2%) Flexur (73). Zusätzlich zu den hereditären Ursachen wurden auch Auswirkungen klinischer und pathologischer Unterschiede auf Diagnostik, Therapie und Prognose diskutiert.

Im Kontrast dazu gibt es Studien, die mit ihren Ergebnissen das derzeitige Verständnis der Lateralität und dessen Auswirkungen in Frage stellen. So konnten Reifferscheid et al. in einer Studie mit 752 Patienten keine Unterschiede im 5-Jahres-Gesamtüberleben feststellen und postulierten, dass Karzinome der AMS-Region für sich genommen sogar eine bessere Prognose hätten, da sie trotz gemeinhin größerer Tumordurchmesser, doppelt so häufig schlecht differenzierter Tumorgade und einer um Monate verzögerte Diagnose, eine vergleichbare Prognose hätten. Sie postulierten ebenso, dass durch die spezifische Entzündungsreaktion der zökalen Darmschleimhaut als Reaktion auf den Tumor eine Metastasierung länger lokal begrenzt gehalten oder gar verhindert werden könne (127). Weiss et al. konnten in ihrer Übersichtsarbeit mit 53 801 Patienten für jegliche Tumorstadien keinen signifikanten Unterschied im Vergleich rechtsseitiger und

linksseitiger Karzinome feststellen (HR, 1.01; 95% KI, 0,98-1,04; [p=0,598]) - fanden jedoch im AJCC-Stadium II sogar einen Überlebensvorteil für rechtsseitige und nur im Stadium III einen deutlichen Überlebensnachteil im Vergleich zu linksseitigen Karzinomen (74). Die präzisen Auswirkungen der Tumorlokalisierung sind nicht abschließend geklärt, aber sowohl in unserer Arbeit als auch in der Literatur konnten für die jeweiligen Entitäten unterschiedliche relevante Faktoren für das OS identifiziert werden. Im Folgenden sollen die bei uns als relevant erkannten Faktoren genannt und verglichen werden.

#### **4.3.1 Unterschiede bei den Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben**

Für linksseitige Karzinome konnte das Alter bei Diagnosestellung sowohl in der univariaten als auch multivariaten Regression als Einflussfaktor für das Gesamtüberleben identifiziert werden. Besonders eindrücklich zeigte sich diese Diskrepanz im Vergleich der 2- und 5-JÜR in beiden Kohorten mit einer Differenz von circa 20% zwischen AMS und AMI Tumoren. Während sich die 5-JÜR der Patienten  $\geq 65$  Jahren mit 55% für AMS-Karzinome und 55% für AMI-Tumore identisch darstellte, gab es bei Patienten  $< 65$  Jahren eine entschieden schlechtere 5-JÜR von nur 63% seitens der AMS-Kohorte im Gegensatz zu den 83% der AMI-Kohorte. Die Unterschiede in der Symptomatik mit oftmals spät einsetzenden, unspezifischen Symptomen proximaler und der häufiger klassischen Symptomatik mit Veränderungen des Stuhlverhaltens und rektalen Blutungen distaler Karzinome wurden bereits im Kapitel der Lateralität diskutiert (52, 53). Zudem können viele Tumore des AMI-Versorgungsgebietes bereits durch die Sigmoidoskopie und im Gegensatz zu proximalen Tumoren nicht erst durch eine komplette Koloskopie nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, dass die flexible Sigmoidoskopie, insbesondere bei Frauen über dem 50. Lebensjahr, in 44-56% der Fälle eine Diagnose selbst fortgeschrittener Tumore in proximalen Darmabschnitten nicht stellen konnte (112, 128). Unterschiede in der makroskopischen Konfiguration der beiden Entitäten mit häufigeren flach-sessilen Vorläuferläsionen proximaler Karzinome und dem erschwerten Erkennen dieser wurden ebenfalls bereits genannt (51). Kolonkarzinome bei jungen Menschen sind abseits von genetischen Syndromen und CED glücklicherweise eine Rarität und können bei Erkrankten im Rahmen von regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen in vielen Fällen rechtzeitig diagnostiziert werden (129). Es ist denkbar, dass das Auftreten eines CRC im AMS-Stromgebiet erst später detektiert

wird, da spezifische Symptome länger ausbleiben können und wegweisende Symptome für Arzt und Patient erst dann auftreten, sobald es nach Monaten oder gar Jahren des unbemerkten Wachstums zur Entwicklung foudroyanter Symptome kommt. Karzinome jüngerer Patienten haben oft deutlich schlechtere TNM-Stadien und einen höheren Anteil schlecht-differenzierter Tumoren mit muzinöser Konfiguration (130). Interessante Ergebnisse zum geschlechterspezifischen Umgang mit Screening-Untersuchen wurden von Koo et al. berichtet: Sie konnten zeigen, dass Frauen aus Gründen der Scham seltener an Vorsorge-Koloskopien teilnehmen, bereit sind, länger auf Koloskopien zu warten, wenn diese von weiblichen Untersuchern durchgeführt werden und ihnen seltener Darmspiegelungen empfohlen werden, weil für viele Ärzte das kolorektale Karzinom immer noch eine Erkrankung des Mannes sei (131). Da bei uns und auch in vielen anderen Studien eher Frauen an proximalen Karzinomen erkranken, könnte dies ebenfalls Teilaspekt der Erklärung sein, warum die Prognose sowohl jüngerer Menschen und vor allem die von Frauen so viel schlechter bei AMS-Karzinomen ist.

Die ASA-Klassifikation, welche bereits für die Gesamtkohorte in der multivariaten Überlebensanalyse als eigenständiger Faktor für das Gesamtüberleben genannt werden konnte, kristallisierte sich ebenfalls sowohl für die AMS- als auch die AMI-Kohorte als individueller prognostischer Faktor heraus. Der Einfluss relevanter Vorerkrankungen auf die Prognose unserer Patienten und der Patienten anderer Studien ist gut nachvollziehbar und wurde bereits im Kapitel der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der Gesamtkohorte diskutiert.

Der labormedizinisch ermittelte präoperative CEA-Wert war sowohl in der univariaten als auch der multivariaten Faktoranalyse für beide Kohorten signifikant ( $[p=0,021]$  für rechtsseitige,  $[p<0,001]$  für linksseitige Karzinome). Arnaud et al. konnten bereits 1980 in ihrer Arbeit eine Gleichverteilung der CEA-Werte für links- und rechtsseitige CRC feststellen und begründeten dies mit der vergleichbaren Verteilung der TNM-Stadien beiderseits untersuchter Tumorpräparate (132). Auch bei uns waren die TNM-Stadien der einzelnen Kohorten mit Ausnahme des N-Stadiums ( $p=0,013$ ) nicht signifikant unterschiedlich verteilt. Unsere Ergebnisse unterstreichen so die Wichtigkeit dieses Surrogatparameters für das Staging, die Verlaufskontrolle und das generelle perioperative Management beider Entitäten. Sowohl das Vorhandensein einer Lymphknotenmetastasierung als auch das Verhältnis der absoluten Zahl metastasenpositiver Lymphknoten zur Anzahl resezierter Lymphknoten hatte für distale Karzinome der AMI-Region weder univariat noch multivariat signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Im Gegensatz dazu verfehlte die Lymphknotenmetastasierung für

Karzinome der AMS-Region in der multivariaten Cox-Regression nur knapp die statistische Signifikanz ( $p=0,058$ ), gibt mit dieser Tendenz jedoch Hinweise auf mögliche Implikationen. In unseren Ergebnissen konnte ein signifikanter Unterschied bei der Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung in Lymphknoten zwischen den beiden Entitäten nachgewiesen werden. Im Falle einer stattgehabten Metastasierung gab es eine Tendenz zu einem Befall von sieben und mehr Lymphknoten in einer diskreten Überrepräsentation von N2b-Befunden und einer häufigeren Detektion von N1a Befunden. Bei linksseitigen Karzinomen überwogen N1b und N1c-positive Tumore ( $p=0,013$ ). Meguid et al. und weitere Autoren konnten einen häufigeren Lymphknotenbefall proximaler Karzinome und deren Signifikanz für die Prognose belegen (51, 54, 78). Dass sich eine häufigere Lymphknotenmetastasierung insbesondere bei multiplen Metastasen nachteilig auf die Prognose auswirkt, ist selbsterklärend und spiegelt sich auch in den Ergebnissen unserer Arbeit in einer entschieden schlechteren 2- und 5-JÜR im Vergleich zu N0-deklarierten Patienten wider. Die lymphogene Metastasierung resultierte hier vor allem in einer drastisch verringerten 2- und 5-JÜR im Vergleich mit der AMI-Kohorte von circa 10-30% in allen N-Stadien. Bereits in einer frühen Arbeit aus dem Jahre 1967 von Hendrick et al. konnte eine bessere lymphangiogevaskuläre Versorgung des rechten Hemikolons mit einer höheren Zahl perikolischer Lymphknoten demonstriert werden (133). Da die tatsächliche Anzahl aller Lymphknoten im Abflussgebietes des Tumors jedoch interindividuell unterschiedlich und perioperativ nicht quantifizierbar ist, hat diese Erkenntnis für den einzelnen Patienten ungewisse Relevanz. Das Ausmaß der Tumorresektion hängt von zahlreichen patientenbezogenen und nicht-patientenbezogenen Faktoren ab und kann hinsichtlich ihrer Radikalität nicht allein aufgrund der Tumorlokalisierung modifiziert werden. Es ist jedoch denkbar, dass bei einer vergleichbaren Anzahl median entfernter Lymphknoten (19 bei AMS- und 17 bei AMI-Tumoren) der prozentuale Anteil der resezierten Lymphknoten bei AMI-Karzinomen höher war als bei AMS-Karzinomen und folglich sowohl ein größerer Anteil Lymphknoten für die histopathologische Untersuchung entfernt werden konnte als auch nicht-erkannte Mikrometastasen in lymphatischen Gefäßen und Lymphknoten akzidentell mitentfernt werden konnten. Die prognostischen Vorteile einer somit radikaleren Operation korrelieren wie bereits dargelegt direkt mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten (41, 76, 78, 98). Während sich das Tumorgrading in der AMI-Kohorte weder in der univariaten noch in der multivariaten Regression als entscheidender Faktor für das Survival zeigte, konnte für Patienten in der AMS-Kohorte multivariat eine Signifikanz belegt werden. Entscheidender Unterschied zwischen beiden Kohorten ist eine mit 10% höhere

Repräsentation von schlecht differenzierten Karzinomen im Sinne eines G3-Tumors und die zusätzliche Determinierung eines undifferenzierten G4-Tumors. Die Relevanz als eigenständigen Faktor für das Gesamtüberleben beider Tumorlokalisationen konnten jedoch mehrere andere Studien ebenfalls etablieren (74, 111-113).

Abschließend zeigte das Auftreten schwerer perioperativer Komplikationen für beide Entitäten univariaten Einfluss auf das Gesamtüberleben – erreichte jedoch auch für Tumore des AMI-Stromgebiets in der multivariaten Regression eigenständige Signifikanz. Wie bereits beschrieben war sowohl die absolute Morbidität postoperativer Komplikationen, als auch die relative Verteilung dieser auf die beiden Lokalisationen, mit den Angaben in der Literatur vergleichbar (50). Um eventuelle Unterschiede in der Verteilung der schweren Komplikationen festzustellen, wurde eine genaue Aufschlüsselung dieser vollzogen. Das Augenmerk wurde hierbei auf die in der Literatur als besonders nachteilig genannten Komplikationen gelegt. Das Auftreten postoperativer Blutungen, septischer Peritonitiden und auch internistischer Komplikationen wie Herzinfarkten, akutem Nierenversagen und Pneumonien war selten und über beide Kohorten nahezu gleich verteilt. Die Anastomoseninsuffizienz (AI) gehört zu den gefürchtetsten Komplikationen onkologisch-kolorektaler Chirurgie. Inzidenzraten zeigen eine große Varianz mit Angaben von 0,6%-17% (134). Insgesamt wurde diese bei uns in 41 Fällen und somit 9,6% aller Patienten festgestellt; 20 (10,4%) davon bei Karzinomen der AMI-Region und 21 (9,1%) bei Karzinomen der AMS-Region. Erfahrungsgemäß treten diese Insuffizienzen häufiger bei linksseitigen Resektionen auf. Benedix et al. gaben in ihrer Arbeit zwar eine niedrigere Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz von nur 2,0% für AMI-Karzinome und 1,5% für AMS-Karzinome an, zeigten damit jedoch ebenfalls eine Tendenz der Mehrverteilung seitens distaler Tumore (50). Die demonstrierte Überrepräsentation von AI in unserer Studie liegt vermutlich in Unterschieden bei der Definition der Insuffizienz begründet: so zählten neben klassischen AI mit Notwendigkeit zu erneuten Eingriffen auch marginale Dehiszenzen, welche in der endoskopischen Nachsorge zum Beispiel mittels EndoVAC-Therapie behandelt werden konnten, ebenfalls als Anastomoseninsuffizienz.

Lipska et al. konnten außerdem spezifisch das männliche Geschlecht und ebenso eine distalere Tumorsektion als eigenständige Risikofaktoren für die AI identifizieren (128). Das in unserer AMI-Kohorte mit fast 70% männlichen Patienten sehr ungleich verteilte Geschlechterverhältnis und der erhebliche Anteil von 20,3% anteriorer Rektumresektionen untermauern diese Ergebnisse der Verteilungstendenz. Erfreulicherweise führten diese Anastomoseninsuffizienzen bei uns nur in drei Fällen (7,3%) zum Tod während des

initialen Krankenhausaufenthaltes – zwei davon auf Seiten der AMI-Kohorte und einer seitens der AMS-Kohorte. Mc Ardle et al. ermittelten in ihrer Studie mit 2 235 Patienten eine entschieden höhere Frühsterblichkeitsrate von 16% bei Auftreten einer AI (135). Nichtsdestotrotz konnte selbst nach Ausschluss der Frühsterblichkeit sowohl hier als auch in anderen Arbeiten das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz als eigenständiger Faktor für CRC mit einer signifikant verringerten 5-JÜR gezeigt werden (134-136).

#### **4.4 Limitationen**

Erwartungsgemäß ergeben sich vor allem durch die retrospektive Natur der von uns angelegten Studie gewisse Einschränkungen. Trotz der sorgfältig durchgeführten Recherche konnte eine qualitative Heterogenität bei der Dokumentation der Primärdaten nicht immer ausgeschlossen werden. Häufig mangelte es an reliablen Daten zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie. Es konnte daher nicht immer nachvollzogen werden, ob eine empfohlene Therapie auch tatsächlich wahrgenommen wurde. Ebenso konnte ein etwaiger Therapieabbruch nicht zweifelsfrei nachempfunden werden, was in der Summe in einer im Literaturvergleich sehr niedrigen bestätigten Chemotherapie-Rate von nur circa 35% und fehlender statistischer Signifikanz und Aussagekraft resultierte. Trotz der engen Zusammenarbeit mit dem CCCC kam es unausweichlich zum Auftreten von Datenlücken, welche sowohl bei unwissentlichem Versterben als auch einer Zensur des Falles trotz guter Gesundheit bei fehlendem Follow-Up unsere Ergebnisse durch Verzerrungseffekte beeinflussten. Der große Einzugsbereich der Charité auch über die Landesgrenzen Berlins hinaus führte sicherlich zu einer Verschärfung dieses Effektes – eine regelmäßige Vorstellung von zum Teil mobilitätseingeschränkten Personen aus dem Umland stellt eine denkbare Hürde für eine lückenlose Nachsorge an unserer Klinik dar. Die Rücklaufrate molekulargenetischer Untersuchungen wie RAS und BRAF war niedrig, da eine regelhafte Testung dieser im Gegensatz zu den Leitlinien beispielsweise der USA nur bei primär metastasierten kolorektalen Karzinomen durchgeführt wird. Eine initial geplante genauere Analyse dieser Pathologien war somit nicht umsetzbar. Die Durchführung der Operation im Sinne einer CME als Standardverfahren wurde erst in jüngeren Jahren etabliert – somit kam es bei dem relativ langen Betrachtungszeitraum von zehn Jahren im Vergleich zu Studien, welche einen kürzeren Zeitraum abdecken, zu einer relativen Unterrepräsentation in unserer Studie und somit erschwerten Vergleichbarkeit.

## 4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Da das kolorektale Karzinom sowohl in Deutschland als auch weltweit weiterhin eine hochrelevante Erkrankung darstellt, wurde in den vergangenen Jahrzehnten eine Vielzahl an wissenschaftlichen Arbeiten mit interessanten, jedoch oft selektiven und durchaus uneinheitlichen Ergebnissen zum Thema der Lateralität der Erkrankung publiziert. Das Ziel dieser retrospektiven, monozentrischen Kohortenstudie war die Beantwortung der Frage, inwieweit die Tumorlokalisierung kolorektaler Karzinome Einfluss auf das Gesamtüberleben hat und ob signifikante Unterschiede hinsichtlich der Tumoreigenschaften dieser Patienten demonstriert werden können. Die vorliegende Arbeit soll ein realitätsnahes Abbild einer heterogen gemischten, über zehn Jahre zusammengestellten Kohorte eines universitätsmedizinischen kolorektalen Zentrums wiedergeben.

Es konnte zwar kein signifikanter Überlebensvorteil für eine der Tumorlokalisationen belegt, dafür aber unterschiedliche Faktoren und deren Implikationen für das Gesamtüberleben identifiziert werden. Es ist daher anzunehmen, dass es relevante Unterschiede zwischen rechtsseitigen und linksseitigen Kolonkarzinomen gibt, sich die Lateralität aber zumindest in unserer Kohorte nicht als alleinstehender Faktor deletär auswirkte.

Hinweise dafür, dass das kolorektale Karzinom nicht als einheitliche Entität zu betrachten ist, sind bereits in vielen Studien hinterlegt. Die Frage, ob diese Lateralität allein für die Unterschiede im Outcome ursächlich ist und welche anderen Faktoren maßgeblichen Einfluss haben, ist jedoch nicht abschließend beantwortet und bedarf weiterer Forschungsbemühungen.

Sicher ist jedoch, dass eine für Betroffene verbesserte Primär- und Sekundärprävention zusammen mit Fortschritten bei Diagnostik und Therapie im Angesicht der steigenden Inzidenz insbesondere rechtsseitiger CRC Hoffnung für die Zukunft geben könnte.

## Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
2. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. . Krebs in Deutschland für die Jahre 2013/2014. 2017;11. Ausgabe.
3. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22(4):191-7.
4. Boyle P, Ferlay J. Mortality and survival in breast and colorectal cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;2(9):424-5.
5. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ*. 2000;321(7264):805-8.
6. Janout V, Kollarova H. Epidemiology of colorectal cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2001;145(1):5-10.
7. Gervaz P, Bucher P, Morel P. Two colons-two cancers: paradigm shift and clinical implications. *J Surg Oncol*. 2004;88(4):261-6.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019 AWMF-Registernummer: 021/007OL. 2019.
9. Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med*. 1990;113(10):779-88.
10. Pocard M, Salmon RJ, Muleris M, Remvikos Y, Bara J, Dutrillaux B, Poupon MF. [Two colons--two cancers? Proximal or distal adenocarcinoma: arguments for a different carcinogenesis]. *Bull Cancer*. 1995;82(1):10-21.
11. Robert Koch-Institut (Hrsg). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
12. Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Lifestyle as risk factor for cancer: Evidence from human studies. *Cancer Lett*. 2010;293(2):133-43.
13. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(1):e53916.
14. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:22.
15. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2044-58.

16. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut*. 1994;35(7):950-4.
17. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35.
18. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
19. Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer: implications for molecular diagnosis. *Cancer*. 2005;104(10):2035-47.
20. Colussi D, Brandi G, Bazzoli F, Ricciardiello L. Molecular pathways involved in colorectal cancer: implications for disease behavior and prevention. *Int J Mol Sci*. 2013;14(8):16365-85.
21. Walther A, Johnstone E, Swanton C, Midgley R, Tomlinson I, Kerr D. Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(7):489-99.
22. Aust DE, Baretton GB. Sporadische Tumoren des Kolorektums. In: Stolte M, Rüschoff J, Klöppel G, editors. *Pathologie: Verdauungstrakt und Peritoneum*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 611-61.
23. Thomas DC, Umar A, Kunkel TA. Microsatellite instability and mismatch repair defects in cancer. *Mutat Res*. 1996;350(1):201-5.
24. Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin JP, Jarvinen H, Jass JR, Green JS, Lynch HT, Watson P, Tallqvist G, Juhola M, et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res*. 1994;54(7):1645-8.
25. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, Kane M, Kolodner R. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*. 1993;75(5):1027-38.
26. Ogino S, Odze RD, Kawasaki T, Brahmandam M, Kirkner GJ, Laird PW, Loda M, Fuchs CS. Correlation of pathologic features with CpG island methylator phenotype (CIMP) by quantitative DNA methylation analysis in colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(9):1175-83.
27. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Kawasaki T, Meyerhardt JA, Loda M, Giovannucci EL, Fuchs CS. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut*. 2009;58(1):90-6.
28. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*. 2010;11(1):19-30.
29. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1977-81.

30. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(8):687-96.
31. Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, Theilmeyer A, Von Stillfried D, Schmiegel W. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1460-7.e2.
32. Huppe D, Hartmann H, Felten G, Kemen M, Tannapfel A, Gillessen A, Katalinic A. [Effectiveness of screening colonoscopy in a community-based study]. *Z Gastroenterol*. 2008;46(2):193-200.
33. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2992-3003.
34. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Levin TR, Pickhardt P, Rex DK, Thorson A, Winawer SJ. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(3):130-60.
35. Engel C, Rahner N, Schulmann K, Holinski-Feder E, Goecke TO, Schackert HK, Kloor M, Steinke V, Vogelsang H, Moslein G, Gorgens H, Dechant S, von Knebel Doeberitz M, Ruschoff J, Friedrichs N, Buttner R, Loeffler M, Propping P, Schmiegel W. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(2):174-82.
36. Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, Hyland LM, Romans K, Griffin CA, Cruz-Correa M, Giardiello FM. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(4):340-3.
37. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Muller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):Cd003145.
38. Bertelsen CA, Bols B, Ingeholm P, Jansen JE, Neuenschwander AU, Vilandt J. Can the quality of colonic surgery be improved by standardization of surgical technique with complete mesocolic excision? *Colorectal Dis*. 2011;13(10):1123-9.
39. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis*. 2009;11(4):354-64; discussion 64-5.
40. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2912-9.

41. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, Ballario E, Becchi G, Bonilauri S, Carobbi A, Cavaliere P, Garcea D, Giuliani L, Morziani E, Mosca F, Mussa A, Pasqualini M, Poddie D, Tonetti F, Zardo L, Rosso R. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg.* 2002;235(4):458-63.
42. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):246-50.
43. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E, Saif M, Lee S, Yothers G, Haller D. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1481-92.
44. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, Scrima A, Hickish T, Taberero J, Van Laethem JL, Banzi M, Maartense E, Shmueli E, Carlsson GU, Scheithauer W, Papamichael D, Moehler M, Landolfi S, Demetter P, Colote S, Tournigand C, Louvet C, Duval A, Flejou JF, de Gramont A. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4176-87.
45. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crino L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1670-6.
46. von Einem JC, Heinemann V, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Decker T, Klein S, Held S, Jung A, Kirchner T, Haas M, Holch J, Michl M, Aubele P, Boeck S, Schulz C, Giessen C, Stintzing S, Modest DP. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(9):1607-14.
47. Lieberman DA. Screening for colorectal cancer. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(12):1179-87.
48. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet.* 2014;383(9927):1490-502.
49. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz HJ. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer.* 2017;84:69-80.
50. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. 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.

51. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, Endo H, Shiratori Y. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(3):418-23.
52. Alexiusdottir KK, Moller PH, Snaebjornsson P, Jonasson L, Olafsdottir EJ, Bjornsson ES, Tryggvadottir L, Jonasson JG. Association of symptoms of colon cancer patients with tumor location and TNM tumor stage. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(7):795-801.
53. Papagiorgis P, Oikonomakis I, Karapanagiotou I, Wexner SD, Nikiteas N. The impact of tumor location on the histopathologic expression of colorectal cancer. *J buon.* 2006;11(3):317-21.
54. Mik M, Berut M, Dziki L, Trzcinski R, Dziki A. Right- and left-sided colon cancer - clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. *Arch Med Sci.* 2017;13(1):157-62.
55. Slattery ML, Friedman GD, Potter JD, Edwards S, Caan BJ, Samowitz W. A description of age, sex, and site distributions of colon carcinoma in three geographic areas. *Cancer.* 1996;78(8):1666-70.
56. de Jong UW, Day NE, Muir CS, Barclay TH, Bras G, Foster FH, Jussawalla DJ, Ringertz N, Shanmugaratnam T. The distribution of cancer within the large bowel. *Int J Cancer.* 1972;10(3):463-77.
57. Gonzalez EC, Roetzheim RG, Ferrante JM, Campbell R. Predictors of proximal vs. distal colorectal cancers. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(2):251-8.
58. Launoy G, Pottier D, Gignoux M. [Proximal and distal cancers of the colon: 2 epidemiologically different cancers]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1989;13(3):255-9.
59. Lindblom A. Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers. *Curr Opin Oncol.* 2001;13(1):63-9.
60. Olschwang S, Hamelin R, Laurent-Puig P, Thuille B, De Rycke Y, Li YJ, Muzeau F, Girodet J, Salmon RJ, Thomas G. Alternative genetic pathways in colorectal carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(22):12122-7.
61. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists.* 1941;2(3):281-4.
62. Benedix F, Meyer F, Kube R, Gastinger I, Lippert H. [Right- and left-sided colonic cancer - different tumour entities]. *Zentralbl Chir.* 2010;135(4):312-7.
63. Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet.* 2000;355(9217):1745-50.
64. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer.* 2002;101(5):403-8.

65. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C. Trends in subsite distribution of colorectal cancers and polyps from the Vaud Cancer Registry. *Cancer*. 1993;72(1):46-50.
66. Miller A, Gorska M, Bassett M. Proximal shift of colorectal cancer in the Australian Capital Territory over 20 years. *Aust N Z J Med*. 2000;30(2):221-5.
67. Rhodes JB, Holmes FF, Clark GM. Changing distribution of primary cancers in the large bowel. *Jama*. 1977;238(15):1641-3.
68. Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer - a systematic review. *Dan Med J*. 2012;59(6):A4444.
69. Lin J, Qiu M, Xu R, Dobs AS. Comparison of survival and clinicopathologic features in colorectal cancer among African American, Caucasian, and Chinese patients treated in the United States: Results from the surveillance epidemiology and end results (SEER) database. *Oncotarget*. 2015;6(32):33935-43.
70. Park JH, Kim MJ, Park SC, Kim MJ, Hong CW, Sohn DK, Han KS, Oh JH. Difference in Time to Locoregional Recurrence Between Patients With Right-Sided and Left-Sided Colon Cancers. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(9):831-7.
71. Yahagi M, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Kitagawa Y. The Worse Prognosis of Right-Sided Compared with Left-Sided Colon Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(3):648-55.
72. Lanza G, Gafa R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2359-67.
73. Májek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Nennecke A, Eberle A, Brenner H. Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *Br J Cancer*. 2012;106:1875-80.
74. Weiss J, Pfau P, O'Connor E, King J, Loconte N, Kennedy G, Smith M. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, Smith MAMortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results-Medicare Data. *J Clin Oncol* 29(33): 4401-4409. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29:4401-9.
75. 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. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
76. Warschkow R, Sulz MC, Marti L, Tarantino I, Schmied BM, Cerny T, Güller U. Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients. *BMC Cancer*. 2016;16:554.
77. Saltzstein SL, Behling CA. Age and time as factors in the left-to-right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: a study of 213,383 cases from the California Cancer Registry. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(2):173-7.

78. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2388-94.
79. Yang J, Du XL, Li ST, Wang BY, Wu YY, Chen ZL, Lv M, Shen YW, Wang X, Dong DF, Li D, Wang F, Li EX, Yi M, Yang J. Characteristics of Differently Located Colorectal Cancers Support Proximal and Distal Classification: A Population-Based Study of 57,847 Patients. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167540.
80. Wang CB, Shahjehan F, Merchea A, Li Z, Bekaii-Saab TS, Grothey A, Colibaseanu DT, Kasi PM. Impact of Tumor Location and Variables Associated With Overall Survival in Patients With Colorectal Cancer: A Mayo Clinic Colon and Rectal Cancer Registry Study. *Front Oncol*. 2019;9:76.
81. Jess P, Hansen IO, Gamborg M, Jess T. A nationwide Danish cohort study challenging the categorisation into right-sided and left-sided colon cancer. *BMJ Open*. 2013;3(5):e002608.
82. Mejri N, Manel D, Benna H, Labidi S, Daoud N, Boussen H. Tumor location impact in stage II and III colon cancer: Epidemiological and outcome evaluation. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2018;9:263-8.
83. Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, Giovannucci EL. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2012;130(2):419-30.
84. Burns KA, Korach KS. Estrogen receptors and human disease: an update. *Arch Toxicol*. 2012;86(10):1491-504.
85. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017;8(1):33.
86. Jassam N, Bell SM, Speirs V, Quirke P. Loss of expression of oestrogen receptor beta in colon cancer and its association with Dukes' staging. *Oncol Rep*. 2005;14(1):17-21.
87. Sharpe CR, Siemiatycki J, Rachet B. Effects of alcohol consumption on the risk of colorectal cancer among men by anatomical subsite (Canada). *Cancer Causes & Control*. 2002;13(5):483-91.
88. Larsson SC, Rafter J, Holmberg L, Bergkvist L, Wolk A. Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: the Swedish Mammography Cohort. *Int J Cancer*. 2005;113(5):829-34.
89. Hawkins N, Norrie M, Cheong K, Mokany E, Ku SL, Meagher A, O'Connor T, Ward R. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1376-87.
90. Miyakura Y, Sugano K, Konishi F, Ichikawa A, Maekawa M, Shitoh K, Igarashi S, Kotake K, Koyama Y, Nagai H. Extensive methylation of hMLH1 promoter region predominates in proximal colon cancer with microsatellite instability. *Gastroenterology*. 2001;121(6):1300-9.

91. Slattery ML, Potter JD, Curtin K, Edwards S, Ma KN, Anderson K, Schaffer D, Samowitz WS. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res.* 2001;61(1):126-30.
92. Bakker IS, Snijders HS, Grossmann I, Karsten TM, Havenga K, Wiggers T. High mortality rates after nonelective colon cancer resection: results of a national audit. *Colorectal Dis.* 2016;18(6):612-21.
93. Dekker JW, Gooiker GA, van der Geest LG, Kolfschoten NE, Struikmans H, Putter H, Wouters MW, Tollenaar RA. Use of different comorbidity scores for risk-adjustment in the evaluation of quality of colorectal cancer surgery: does it matter? *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(11):1071-8.
94. Ghazi S, Lindfors U, Lindberg G, Berg E, Lindblom A, Papadogiannakis N. Analysis of colorectal cancer morphology in relation to sex, age, location, and family history. *J Gastroenterol.* 2012;47(6):619-34.
95. Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, Paola M. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: A prospective case-control study. *Journal of Surgical Oncology.* 2000;73:70-4.
96. Wright CL, Stewart ID. Histopathology and mismatch repair status of 458 consecutive colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(11):1393-406.
97. Shen SS, Haupt BX, Ro JY, Zhu J, Bailey HR, Schwartz MR. Number of lymph nodes examined and associated clinicopathologic factors in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(5):781-6.
98. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(1):65-71.
99. Miller EA, Woosley J, Martin CF, Sandler RS. Hospital-to-hospital variation in lymph node detection after colorectal resection. *Cancer.* 2004;101(5):1065-71.
100. Feng Z, Shi X, Zhang Q, Zhang X, Li X, Chen Z, Liu D, Sun B, Zuo Y, Ren S. Analysis of clinicopathological features and prognosis of 1315 cases in colorectal cancer located at different anatomical subsites. *Pathology - Research and Practice.* 2019;215:152560.
101. USA NCI-. Surveillance Epidemiology and End Results Program. *Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer* . Data from 2017. Letzter Zugriff: 12.09.2020
102. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, Mangone L, Francisci S. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study. *Int J Cancer.* 2012;131(7):1649-58.
103. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(4):220-41.

104. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H, Chen K, Chia KS, Chen JG, Law SC, Ahn YO, Xiang YB, Yeole BB, Shin HR, Shanta V, Woo ZH, Martin N, Sumitsawan Y, Sriplung H, Barboza AO, Eser S, Nene BM, Suwanrungruang K, Jayalekshmi P, Dikshit R, Wabinga H, Esteban DB, Laudico A, Bhurgri Y, Bah E, Al-Hamdan N. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):165-73.
105. Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Nozawa H, Kanazawa T, Kazama S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Hashiguchi Y, Sugihara K, Watanabe T. Prognostic impact of tumor location in stage IV colon cancer: a propensity score analysis in a multicenter study. *Int J Surg.* 2014;12(9):925-30.
106. Kanellos I, Zacharakis E, Kanellos D, Pramateftakis MG, Tsahalis T, Altsitsiadis E, Betsis D. Prognostic significance of CEA levels and detection of CEA mRNA in draining venous blood in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2006;94(1):3-8.
107. Tabuchi Y, Deguchi H, Imanishi K, Saitoh Y. Carcinoembryonic antigen levels of peripheral and draining venous blood in patients with colorectal cancer. Correlation with survival. *Cancer.* 1992;69(10):2411-7.
108. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8706-12.
109. Rothbarth J, van de Velde CJ. Treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 2:ii144-9.
110. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(22):3570-5.
111. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, Colquhoun K. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg.* 1985;72(9):698-702.
112. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer.* 1994;73(8):2076-82.
113. Scott NA, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Beart RW, Lieber MM. Colorectal cancer. Dukes' stage, tumor site, preoperative plasma CEA level, and patient prognosis related to tumor DNA ploidy pattern. *Arch Surg.* 1987;122(12):1375-9.
114. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer.* 2000;88(7):1739-57.
115. Mulcahy HE, Skelly MM, Husain A, O'Donoghue DP. Long-term outcome following curative surgery for malignant large bowel obstruction. *Br J Surg.* 1996;83(1):46-50.

116. Carlon CA, Fabris G, Arslan-Pagnini C, Pluchinotta AM, Chinelli E, Carniato S. Prognostic correlations of operable carcinoma of the rectum. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1985;28(1):47-50.
117. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. Prognostic factors in colorectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1998;41(8):1033-49.
118. Blenkinsopp WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G, Fielding LP. Histopathology reporting in large bowel cancer. *J Clin Pathol*. 1981;34(5):509-13.
119. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(2):Cd003432.
120. Trastulli S, Cirocchi R, Listorti C, Cavaliere D, Avenia N, Gullà N, Giustozzi G, Sciannameo F, Noya G, Boselli C. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Colorectal Dis*. 2012;14(6):e277-96.
121. Stipa S, Nicolanti V, Botti C, Cosimelli M, Mannella E, Stipa F, Giannarelli D, Bangrazi C, Cavaliere R. Local recurrence after curative resection for colorectal cancer: frequency, risk factors and treatment. *J Surg Oncol Suppl*. 1991;2:155-60.
122. Frank RE, Saclarides TJ, Leurgans S, Speziale NJ, Drab EA, Rubin DB. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence and survival in patients with node-negative colon cancer. *Ann Surg*. 1995;222(6):695-9.
123. Kato M, Ito Y, Kobayashi S, Isono K. Detection of DCC and Ki-ras gene alterations in colorectal carcinoma tissue as prognostic markers for liver metastatic recurrence. *Cancer*. 1996;77(8 Suppl):1729-35.
124. Lee YT. Local and regional recurrence of carcinoma of the colon and rectum: I. Tumour-host factors and adjuvant therapy. *Surg Oncol*. 1995;4(6):283-93.
125. Nori D, Merimsky O, Saw D, Cortes E, Chen E, Chassin J. Tumor Ploidy as a Risk Factor for Disease Recurrence and Short Survival in Surgically Treated Dukes' B2 Colon Cancer Patients. *Tumor Biology*. 1996;17(2):75-80.
126. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, Passalacqua R, Sgroi G, Barni S. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):211-9.
127. Reifferscheid M, Fass J, Hartung R, Mittermayer C. [Special aspects of right colon cancer]. *Langenbecks Arch Chir*. 1987;371(3):193-200.
128. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg*. 2006;76(7):579-85.
129. Griffin PM, Liff JM, Greenberg RS, Clark WS. Adenocarcinomas of the colon and rectum in persons under 40 years old. A population-based study. *Gastroenterology*. 1991;100(4):1033-40.

130. Bedikian AY, Kantarjian H, Nelson RS, Strohlein JR, Bodey GP. Colorectal cancer in young adults. *South Med J*. 1981;74(8):920-4.
131. Koo JH, Leong RW. Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(1):33-42.
132. Arnaud J, Koehl C, Adloff M. Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. *Diseases of the colon & rectum*. 1980;23(3):141-4.
133. HENDRICK JW. Malignant Tumors Of Cecum and Right Colon: Definitive Diagnosis and Treatment. *Archives of Surgery*. 1964;88(6):954-65.
134. Marra F, Steffen T, Kalak N, Warschkow R, Tarantino I, Lange J, Zünd M. Anastomotic leakage as a risk factor for the long-term outcome after curative resection of colon cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(10):1060-4.
135. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2005;92(9):1150-4.
136. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery*. 2000;127(4):370-6.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Richard Strozynski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

*Eine Analyse von Prädiktoren auf das Outcome von Patienten nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms unter besonderer Berücksichtigung der Tumorlokalisierung*

*An outcome-oriented predictor analysis of patients undergoing surgery for colorectal cancer with special regards to tumor location*

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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/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](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum:

Unterschrift:

## **Lebenslauf**

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

## Danksagung

Allen voran möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Carsten Kamphues für die hervorragende Betreuung meiner Promotionsarbeit bedanken. Mit stets guten Ratschlägen, fundiertem Wissen und der schnellen und guten Kommunikation war er wesentlich am Gelingen dieser Dissertation beteiligt.

Ein großer Dank gilt ebenfalls meinem Betreuer Claudius Degro, welcher mir während der Erstellung dieser Arbeit allseits mit Rat und Tat zur Seite stand.

Frau Dr. Theresa Keller aus dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin möchte ich ganz herzlich für die professionelle statistische Beratung danken.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinem Freundeskreis für die motivationelle und praktische Unterstützung in allen Phasen dieser Doktorarbeit meinen innigsten Dank aussprechen.

# Bescheinigung über die statistische Beratung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Strozynski, Richard

Emailadresse: richard.strozynski@charite.de

Matrikelnummer: 219982

PromotionsbetreuerIn: : PD Dr. med. Carsten Kamphues

Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Allgemein-, Viszeral  
und Gefäßchirurgie

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr *Richard Strozynski* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 13.08.2019
- Termin 2: 10.08.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Interpretation von p-Werten, Hazard Ratios und Konfidenzintervallen als Ergebnisse der Cox Regression Analyse
- Präsentation der Ergebnisse
- Hinweis zur Problematik durch multiples Testen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 10.08.2020

Name der Beraterin: Dr. Theresa Keller

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

