



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Chirurgische Klinik und Poliklinik

des

Klinikums rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Helmut Friess

Rechtsseitige vs. linksseitige Kolonkarzinome: Ein Vergleich

Fabian Sebastian Stögbauer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Franz G. Bader

2. Prof. Dr. Helmut Friess

Die Dissertation wurde am 09.02.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.12.2017 angenommen.

meinen Eltern

„Du kannst! So wolle nur!“

Goethe, J. W. v.

Faust I, V. 4544

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Einleitung	1
1.1 Das Kolon	1
1.1.1 Anatomischer Aufbau und Physiologie	1
1.1.2 Leitungsbahnen	2
1.1.3 Embryologische Entwicklung	3
1.2 Das Kolonkarzinom	4
1.2.1 Grundlagen der Tumorentstehung	4
1.2.2 Epidemiologische Datenlage	5
1.3 Therapeutische Möglichkeiten bei Darmkrebs	6
1.4 Rechtsseitige und linksseitige Kolonkarzinome	7
1.4.1 Molekulare Mechanismen in der Entstehung rechtsseitiger und links- seitiger Kolonkarzinome	9
1.4.2 Histologische Typen	12
2 Problemstellung	13
3 Material und Methodik	15
3.1 Material	15
3.1.1 Datengewinnung	15
3.1.2 Definition der Studienpopulation	16
3.2 Methodik	18
3.2.1 Festlegung der untersuchten Variablen	18
3.2.2 Statistische Methoden	18
3.2.3 Technische Hilfsmittel	19
4 Ergebnisse	20
4.1 Ermittlung der Studienpopulation	20
4.2 Tumorlokalisierung	20

4.3	Klinische und histopathologische Merkmale von RCC und LCC	20
4.4	Überlebenszeitanalysen	26
4.4.1	Tumorspezifisches Überleben	26
4.4.2	Stadienabhängiges tumorspezifisches Überleben	27
4.4.3	Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit der Tumorentität . .	31
4.4.4	Krankheitsfreies Überleben	32
4.5	Molekulargenetische Untersuchungen	32
4.6	Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung des Colon transversum und der Kolonflexuren	33
5	Diskussion	35
5.1	Klassifikation der Karzinome als RCC und LCC	35
5.2	Stärken und Einschränkungen der Studie	36
5.3	Häufigkeitsverteilung der Kolonkarzinome bezogen auf die Lokalisation . .	37
5.4	Alters- und geschlechtsabhängige Verteilung der Karzinome	37
5.5	Auftreten von Kolonkarzinomen im zeitlichen Verlauf	38
5.6	Unterschiede im Tumorstadium zwischen RCC und LCC	39
5.6.1	TNM-Klassifikation	39
5.6.2	UICC-Tumorstadium	40
5.7	Überlebenszeitanalysen	41
5.7.1	Unterschiedliche Prognose von RCC und LCC	41
5.7.2	Stadienabhängiges tumorspezifisches Überleben	42
5.7.3	Muzinöse Adenokarzinome	43
5.7.4	Krankheitsfreies Überleben	43
5.8	Klinische Bedeutung	44
5.9	Ausblick	45
6	Zusammenfassung	47
	Abbildungsverzeichnis	49
	Tabellenverzeichnis	50
	Literaturverzeichnis	51
	Vorveröffentlichung	66

Danksagung

67

Abkürzungsverzeichnis

95 %-CI	95 %-Konfidenzintervall
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
APC	Adenomatous polyposis coli
Bax	Bcl-2-associated protein x
B-raf	V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
bzw.	beziehungsweise
C.	Colon
ca.	circa
CDK	Cyclin-dependent kinase
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CIMP	CpG-Insel-Methylierungs-Phänotyp
cm	Zentimeter
CpG	Cytosine-phosphate-guanine
DNA	Deoxyribonucleic acid
EGFR	Epidermal growth factor receptor
Erk1	Extracellular signal-regulated kinase 1
Erk2	Extracellular signal-regulated kinase 2
et al.	et alii
FOLFOX	Folinsäure (Leucovorin), 5-Fluoruracil, Oxaliplatin
G	histopathologisches Grading
GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
HR	Hazard ratio
K-ras	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LCC	Left sided colon cancer
Lnn.	Nodi lymphatici
m	Meter

M	Fernmetastase
MAP	Mitogen-activated protein
MLH1	MutL homolog 1
MMR	Mismatch-repair-system
MSI	Microsatellite instability
MSI-H	Microsatellite instability - high
MSI-L	Microsatellite instability - low
MSS	Microsatellite stable
n	Number
N	regionäre Lymphknotenmetastase
N.	Nervus
NCI	National Cancer Institute
OP	Operation
p	Probability
p21 ^{Cip1}	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A
p53	Protein 53
R	Resektionsstatus
Raf	Rapidly accelerated fibrosarcoma
Ras	Rat sarcoma
RCC	Right sided colon cancer
SMAD4	Mothers against decapentaplegic homolog 4
T	Ausbreitung des Primärtumors
TGF- β	Transforming growth factor beta
TNM	TNM Classification of Malignant Tumours
u. a.	unter anderem
UICC	The Union for International Cancer Control
V.	Vena
vgl.	vergleiche
vs.	versus
Wnt	Wingless-related integration site
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Das Kolon

1.1.1 Anatomischer Aufbau und Physiologie

Der Dickdarm (Kolon) besitzt in etwa eine Länge von 1,50 m und läuft girlandenförmig um das Dünndarmkonvolut [Graumann et al. 2004; Rohen und Lütjen-Drecoll 2006]. Er lässt sich makroskopisch, von oral nach aboral betrachtet, in Blinddarm (Coecum) mit anhängendem Wurmfortsatz (Appendix vermiformis), aufsteigendes Kolon (Colon ascendens), Querkolon (Colon transversum), absteigendes Kolon (Colon descendens) und Sigma (Colon sigmoideum) unterteilen (vgl. Abbildung 1.1) [Schiebler und Korf 2007]. Von anatomischer Bedeutung sind zudem die rechte Kolonflexur (Flexura coli dextra) am Übergang von Colon ascendens zu Colon transversum sowie die linke Kolonflexur (Flexura coli sinistra) im Bereich zwischen Querkolon und absteigendem Kolon [Fritsch und Kühnel 2009].

Der Übergang von Dünndarm zu Dickdarm liegt im Bereich der sogenannten Bauhin-Klappe, an der das terminale Ileum in das Coecum einmündet [Anderhuber und Brehmer 2003]. Nach distal gibt es keine anatomisch eindeutig definierte Abgrenzung zwischen dem Colon sigmoideum und dem Rektum (Mastdarm) [Ulfig 2011]. Das Sigma geht ungefähr im Bereich des 2. oder 3. Sakralwirbels in das Rektum über [Fritsch und Kühnel 2009].

Charakteristische Merkmale des Kolons sind zum einen drei Verdickungen in der äußeren Längsmuskelschicht, die sogenannten Tänien (Taenia libera, Taenia mesocolica, Taenia omentalis) [Fritsch und Kühnel 2009; Kirsch et al. 2014]. Zum anderen sind dies halbkreisförmig ins Darmlumen vorspringende Kontraktionsfalten (Plicae semilunares) sowie die dadurch verursachten, von außen sichtbaren Ausstülpungen (Haustren) [Welsch 2003; Kirsch et al. 2014]. Zusätzlich finden sich an der Subserosa kleine Fettanhängsel, welche als Appendices epiploicae bezeichnet werden [Anderhuber und Brehmer 2003; Kirsch et al. 2014].

Während im Dünndarm die Aufspaltung und Resorption von Nährstoffen im Vordergrund steht [Paulsen et al. 2010], hat der Dickdarm hauptsächlich die Funktion, durch Rückresorption von Wasser und Elektrolyten eine Eindickung des Speisebreis zu erreichen [Gekle

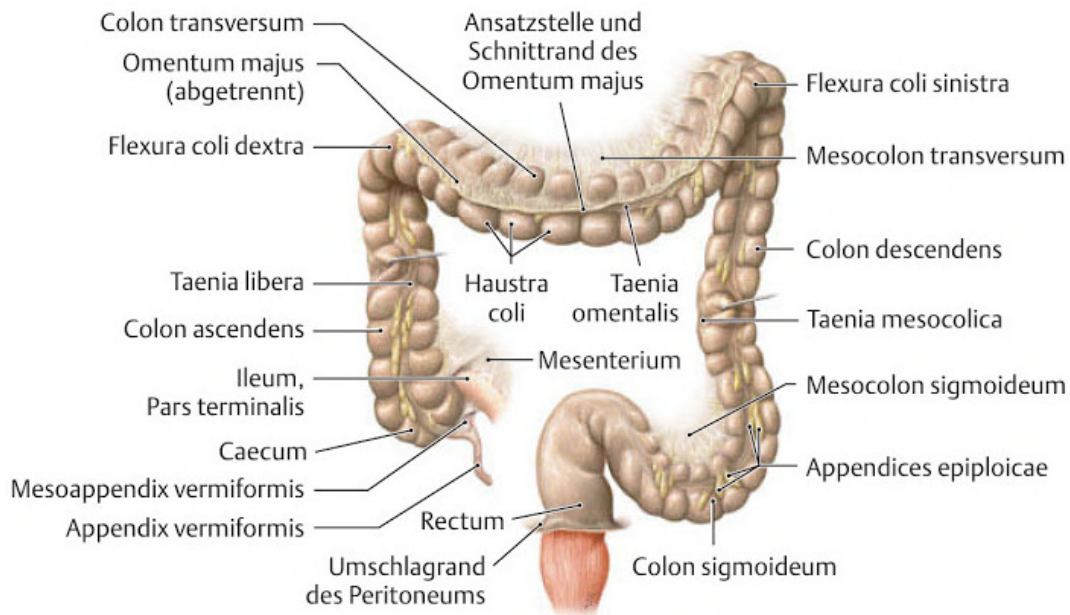


Abbildung 1.1: Schemazeichnung des Dickdarms (aus [Kirsch et al. 2014])

2010]. Zusätzlich trägt der Dickdarm zur Speicherung der Faeces bis zur kontrollierten Defäkation bei [Bittinger und Messmann 2008]. Der Weitertransport des Darminhalts wird im Dickdarm durch geordnete Kontraktion der Muskelschichten, insbesondere propulsive Massenbewegungen, erreicht [Vaupel 2010]. Die Bewegung kann von oral nach aboral gerichtet sein und dadurch eine geregelte Defäkation erlauben [Schünke et al. 2009], sie kann aber auch in entgegengesetzter Richtung erfolgen und somit eine längere Speicherung und effektivere Verarbeitung der Nahrung mit verbesserter Resorption ermöglichen [Schwegler und Lucius 2011].

1.1.2 Leitungsbahnen

Die arterielle Gefäßversorgung des Kolons erfolgt durch Äste der A. mesenterica superior und A. mesenterica inferior, die ihrerseits der Aorta abdominalis entstammen [Anderhuber und Brehmer 2003].

Aus der A. mesenterica superior gehen die A. pancreaticoduodenalis inferior, die Aa. jejunales, die Aa. ileales, sowie die A. ileocolica, die inkonstante A. colica dextra und die A. colica media ab [Schiebler und Korf 2007; Schünke et al. 2009]. Coecum und Appendix vermiformis werden durch Äste der A. ileocolica, nämlich durch die A. appendicularis, die A. caecalis anterior und die A. caecalis posterior versorgt [Anderhuber und Brehmer 2003]. Das Colon ascendens und die oralen zwei Drittel des Querkolons liegen im Stromgebiet der

A. colica dextra und der A. colica media [Schiebler und Korf 2007]. Dabei ist die A. colica dextra nur in ca. 30 % der Fälle eindeutig identifizierbar [Wedel 2008]. Falls die A. colica dextra nicht vorhanden ist, erfolgt die Versorgung über die A. ileocolica und die A. colica media [Wedel 2008].

Das restliche Drittel des Colon transversum, das Colon descendens sowie das Colon sigmoideum erhalten hingegen aus Ästen der A. mesenterica inferior ihr arterielles Blut [Fritsch und Kühnel 2009]. Die A. mesenterica inferior teilt sich dabei in die A. colica sinistra, die Aa. sigmoideae und die A. rectalis superior auf [Paulsen et al. 2010].

Der venöse Abfluss des Dickdarms erfolgt über die V. mesenterica superior und V. mesenterica inferior [Rohen und Neuhuber 2008]. Beide Venen und die entsprechenden Arterien verlaufen weitestgehend nebeneinander [Fritsch und Kühnel 2009]. Die V. mesenterica inferior sammelt dabei das Blut aus dem Bereich des Colon descendens und des Colon sigmoideum [Schünke et al. 2009]. Die V. mesenterica superior enthält das Blut aus dem Coecum mit Appendix vermiformis, dem Colon ascendens und dem Colon transversum [Paulsen et al. 2010]. Gewöhnlich mündet die V. mesenterica inferior in die V. lienalis [Schiebler und Korf 2007]. Aus dem Zusammenfluss der V. mesenterica superior mit der V. lienalis wird schließlich die Pfortader gebildet [Rohen und Neuhuber 2008]. Diese leitet das nährstoffreiche Blut aus dem Verdauungstrakt zur weiteren Verstoffwechslung in die Leber [Lütjen-Drecoll und Rohen 2010].

Der Lymphabfluss des Kolons ist am Verlauf der versorgenden Arterien orientiert [Bumm und Harder 2010]. Nach der Passage mehrerer eingeschalteter Lymphknotenstationen (Lnn. paracolici, Lnn. colici) sammelt sich die gesamte Darmlymphe im Truncus intestinalis, welcher diese schließlich in die Cisterna chyli abtransportiert [Wittekind 2007; Fritsch und Kühnel 2009].

1.1.3 Embryologische Entwicklung

Die Verdauungsorgane haben ihren Ursprung im primitiven Darmkanal [Priewe und Tümmer 2007], welcher in Kopfdarm, Mitteldarm und Enddarm unterteilt werden kann [Sadler 2003]. Coecum, Appendix vermiformis, Colon ascendens und die rechten zwei Drittel des Colon transversum werden vom Mitteldarm, das linke Drittel des Colon transversum, das Colon descendens und das Colon sigmoideum vom Enddarm gebildet [Bommas-Ebert et al. 2006].

1.2 Das Kolonkarzinom

1.2.1 Grundlagen der Tumorentstehung

Grundlage der Tumorentstehung ist die Veränderung des Erbguts, welches in Form von DNA in den Zellen vorliegt [Hanahan und Weinberg 2000; Markowitz und Bertagnolli 2009]. Im Gegensatz zu gesunden Zellen ist es entarteten Zellen gegebenenfalls nicht möglich, geringfügige Schäden des Erbguts anhand spezifischer Reparaturenzyme zu beheben [Derry et al. 2013]. Durch Mutationen in DNA-Abschnitten, die für Protoonkogene kodieren, können auf diese Weise Onkogene entstehen [Schaaf und Zschoke 2013]. Onkogene wirken wachstumsfördernd auf ein Gewebe ein, indem sie die Transduktion von Wachstumssignalen beeinflussen [Petrides 2007]. Durch entsprechende Genveränderungen kommt es zu einer ständigen Aktivierung des Genproduktes von Onkogenen und somit zur Proliferationsförderung von Zellen [Alberts et al. 2012]. Tumorsuppressorgene hingegen begrenzen das Wachstum durch Regulation des Zellzyklus [Petrides 2007]. Durch inaktivierende Mutationen in Tumorsuppressorgenen kommt es zu einer fehlenden Kontrolle der Zellteilung, wodurch die Tumorentstehung ebenso begünstigt wird [Giordano et al. 2009].

Beispiele für Onkogene: Ras und Raf

Der MAP-Kinase-Signalweg spielt eine wesentliche Rolle für Wachstum und Differenzierung von Zellen [Aretz et al. 2015]. Durch extrazelluläre Signale wird eine Rezeptor-Tyrosinkinase (z. B. EGFR) aktiviert, welche daraufhin an der GTPase Ras den Austausch von GDP durch GTP bewirkt [Koolmann und Röhm 2009; Stintzing et al. 2009]. Das hierdurch aktivierte Ras aktiviert nun selbst die Serin-/ Threoninkinase Raf [Wagener und Müller 2010]. Schrittweise werden weitere Kinasen phosphoryliert und dadurch aktiviert, woraufhin es zur Aktivierung von Erk1 und Erk2 kommt [Pritchard und Hayward 2013]. Die Kinasen Erk1 und Erk2 können nun Transkriptionsfaktoren aktivieren, wodurch die Reaktion der Zelle auf die extrazellulären Signale vermittelt wird [Wagener und Müller 2010]. Durch Mutationen im Ras-Gen wird die Hydrolyse von GTP zu GDP verhindert, wodurch Ras in seiner aktiven Form verbleibt [Pritchard und Hayward 2013]. Daneben können Mutationen im Raf-Gen zur dauerhaften Aktivierung der Kinase Raf führen [Kim und Choi 2010]. Die dauerhafte Aktivierung der Onkogene Ras oder Raf begünstigt somit das unkontrollierte Zellwachstum und die Tumorentstehung [Aretz et al. 2015].

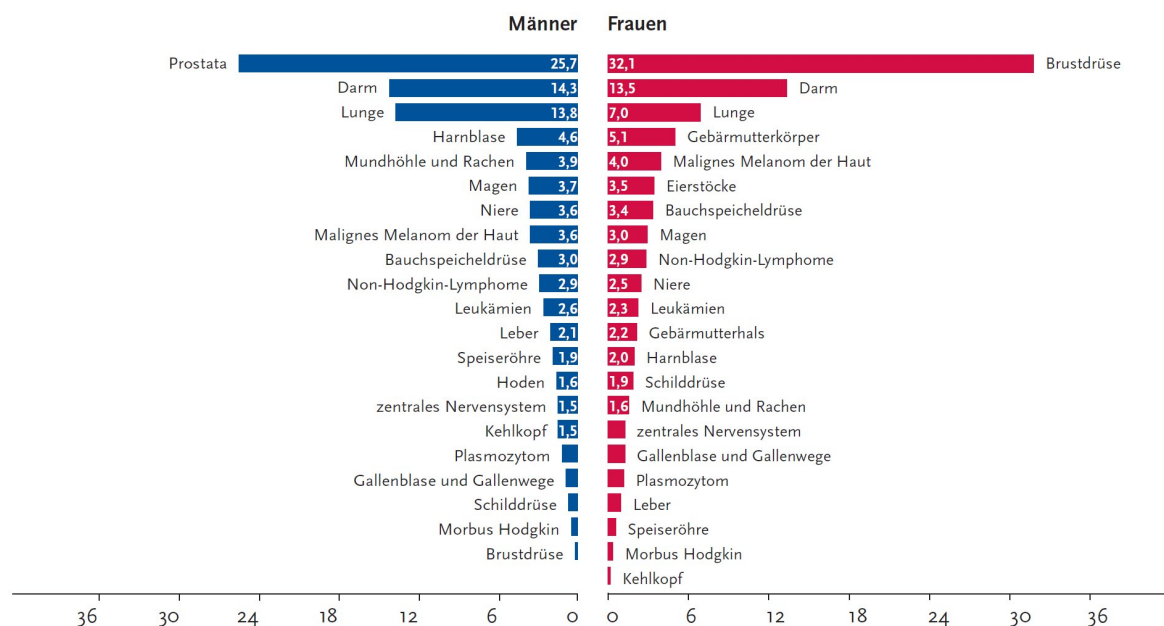


Abbildung 1.2: Prozentuale Verteilung der Lokalisationen bei Krebsneuerkrankungen (aus [Kaatsch et al. 2012])

Beispiel für Tumorsuppressorgene: p53

Das Tumorsuppressorgen p53 hat die Aufgabe, bei Zellen mit geschädigter DNA die Zellteilung zu verhindern und gegebenenfalls die Apoptose auszulösen [Werner 2010; Brandt und Petrides 2014a]. Falls DNA-Schäden vorliegen, stimuliert p53 hierzu als Transkriptionsfaktor die Expression des CDK-Inhibitors p21^{Cip1}, welcher einen Zellzyklusarrest herbeiführt und von Bax und weiteren Proteinen, die den programmierten Zelltod einleiten [Netzker 2012]. Eine Schädigung von p53 begünstigt daher das Überleben entarteter Zellen und auf diese Weise die Karzinogenese [Schulze-Bergkamen 2010].

1.2.2 Epidemiologische Datenlage

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen stellt der Darm die zweithäufigste Lokalisation für die Entwicklung maligner Tumoren dar (vgl. Abbildung 1.2) [Kaatsch et al. 2012]. So wurden in Deutschland im Jahr 2010 ungefähr 34.000 Neuerkrankungen bei Männern und 29.000 Neuerkrankungen bei Frauen gezählt, wobei unter allen kolorektalen Tumorerkrankungen ca. ein Drittel auf Rektumkarzinome und etwa zwei Drittel auf maligne Prozesse des Dickdarms entfallen [Kaatsch et al. 2013]. Im Bereich des Kolons finden sich die Tumoren dabei gehäuft im Sigma und im Coecum [Kasperek und Jauch 2013]. Die hohe Inzidenz spiegelt sich schließlich auch in der Betrachtung der Mortalität wider, in der Darmkrebs ebenfalls

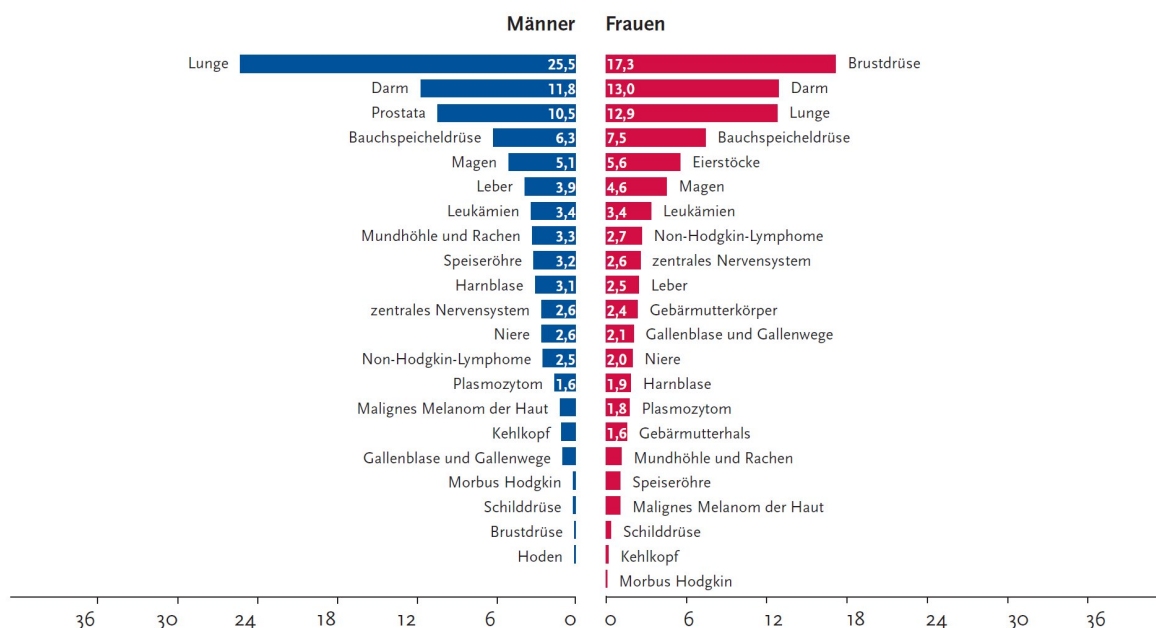


Abbildung 1.3: Prozentuale Verteilung der Lokalisationen bei Krebssterbefällen (aus [Kaatsch et al. 2012])

an zweiter Stelle zu nennen ist (vgl. Abbildung 1.3) [Kaatsch et al. 2012]. In Deutschland wurden im Jahr 2010 für kolorektale Tumoren ungefähr 13.500 Sterbefälle bei Männern und ungefähr 12.500 Sterbefälle bei Frauen gezählt [Kaatsch et al. 2013].

1.3 Therapeutische Möglichkeiten bei Darmkrebs

Im Rahmen eines kurativen Therapieansatzes erfolgt die en-bloc-Entfernung des tumorenthaltenden Dickdarmabschnitts unter Berücksichtigung des jeweiligen Lymphabflusses [Souza-Offtermatt et al. 2004]. Hierzu wird die Resektion unter Beachtung der arteriellen Gefäßversorgung durchgeführt, um die abführenden Lymphgefäße, die in Begleitung der Arterien verlaufen, entfernen und die Vitalität des Restkolons wahren zu können [Bumm und Harder 2010].

Ist der Tumor im Bereich des Coecum oder Colon ascendens gelegen, wird eine Hemikolektomie rechts durchgeführt [Ritz und Buhr 2010]. Hierbei werden die A. ileocolica und, falls vorhanden, die A. colica dextra ligiert und des gesamte Kolon, das im Versorgungsgebiet dieser beiden Arterien liegt, entfernt [Lin 2010; Germer und Thalheimer 2012]. Zur Herstellung der Darmkontinuität wird schließlich eine Ileotransversostomie durchgeführt [Bumm und Harder 2010]. Ist das Karzinom im Bereich der rechten Kolonflexur lokalisiert,

werden zusätzlich die Darmabschnitte mitreseziert, die von der A. colica media versorgt werden [Ritz und Buhr 2010]. Man spricht dann von einer erweiterten Hemikolektomie rechts [Souza-Offtermatt et al. 2004].

Analog erfolgt bei malignen Prozessen mit Lokalisation im Colon descendens eine Hemikolektomie links [Ritz und Buhr 2010]. Hier werden die A. mesenterica inferior unterbunden und die Darmabschnitte, die in ihrem Versorgungsgebiet liegen, abgesetzt [Lin 2010; Germer und Thalheimer 2012]. Um die Durchgängigkeit des Darms wiederherzustellen, wird eine Anastomose zwischen Colon transversum und Rektum angelegt (Transversorektostomie) [Ritz und Buhr 2010]. Bei Tumoren an der Flexura coli sinistra müssen zusätzlich, nach Ligatur der A. colica media, entsprechend der Blutversorgung oral gelegene Kolonabschnitte mitreseziert werden [Germer und Thalheimer 2012]. Es handelt sich dann um eine erweiterte Hemikolektomie links [Souza-Offtermatt et al. 2004].

Liegt der Tumor im Bereich des Colon sigmoideum, erfolgt eine erweiterte Sigmaresektion mit einer aortennahen Absetzung der A. mesenterica inferior. Bei Tumoren des Colon transversum erfolgt meist eine erweiterte Hemikolektomie rechts, bzw. eine erweiterte Hemikolektomie links (siehe oben) oder, je nach Lokalisation, Größe und anatomischen Gegebenheiten, eine onkologische Transversumresektion [Germer und Thalheimer 2012].

Die Langzeitprognose bei Kolonkarzinomen ist letztendlich abhängig vom Tumorstadium. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt im Bereich von 80 - 100 % für einen Tumor im UICC Stadium I und sinkt auf unter 30 % für einen Tumor im UICC Stadium IV [Ritz und Buhr 2010].

1.4 Rechtsseitige und linksseitige Kolonkarzinome

In aktuellen Studien zum Thema Darmkrebs wird zwischen rechtsseitigen und linksseitigen Kolonkarzinomen unterschieden. Dieses Konzept basiert auf einer Hypothese von Bufill, der erstmals eine Unterscheidung von Kolonkarzinomen anhand ihrer Lokalisation (rechts oder links) forderte [Bufill 1990].

Gewöhnlich wird die linke Kolonflexur herangezogen, um zwischen rechtsseitigen und linksseitigen Kolonkarzinomen zu unterscheiden [Benedix et al. 2010a; Weiss et al. 2011; Price et al. 2015]. Unter Anwendung dieses Klassifikationssystems konnten mehrere Autoren nachweisen, dass rechtsseitige Kolonkarzinome häufiger bei älteren Patienten und bei Frauen auftreten [Meguid et al. 2008; Lee et al. 2015]. Die Tumoren zeigten dabei häufiger eine schlechtere Differenzierung und fortgeschrittenere Tumorstadien [Benedix et al. 2010a]. Allerdings erfolgt die Grenzziehung zwischen rechtem und linkem Kolon nicht ein-

heitlich. Beispielsweise zählen manche Autoren Tumoren der linken Kolonflexur zu den rechtsseitigen Kolonkarzinomen [Wang et al. 2015], wohingegen sie von anderen Autoren als linksseitige Kolonkarzinomen klassifiziert werden [Yahagi et al. 2016].

Hinsichtlich der Häufigkeit der Karzinome auf beiden Seiten finden sich in der Literatur ebenso unterschiedliche Angaben. So reichten die Ergebnisse eines Literaturvergleichs von 17 Studien für den Anteil rechtsseitiger Kolonkarzinome von 31 % bis 67 % [Hansen und Jess 2012].

Meguid et al. fanden bei der Untersuchung einer amerikanischen Population heraus, dass in den letzten Jahrzehnten die Inzidenz rechtsseitiger Kolonkarzinome zugenommen, die der linksseitigen Kolonkarzinome hingegen abgenommen hat [Meguid et al. 2008]. Andere Autoren vermuten jedoch, dass es sich hierbei, unter Berücksichtigung des relativen Anteils, weniger um eine Zunahme rechtsseitiger, sondern vielmehr um eine Abnahme linksseitiger Kolonkarzinome, beispielsweise aufgrund einer hohen Rate an Sigmoidoskopien, handelt [Rabeneck et al. 2003].

Bezüglich der Überlebensraten zeigt sich die aktuelle Studienlage ebenso uneinheitlich. Einige Autoren berichten eine schlechtere Prognose und somit eine höhere Mortalität für rechtsseitige Kolonkarzinome [Meguid et al. 2008; Benedix et al. 2010a]. Die unterschiedlichen Überlebensraten werden hier auf verschieden lange Zeiträume bis zur Diagnostik des Tumors zurückgeführt [Meguid et al. 2008], welche folglich möglicherweise in unterschiedlich fortgeschrittenen Tumorstadien resultieren. Zudem wird der schlechtere Differenzierungsgrad, die größere lokale Tumorausbreitung und der größere Anteil an Lymphknotenmetastasen als Grund für die ungünstigere Prognose der rechtsseitigen Kolonkarzinome angegeben [Benedix et al. 2010b].

Im Gegensatz dazu wiesen andere Autoren keine Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen rechtsseitigen und linksseitigen Kolonkarzinomen nach [Weiss et al. 2011] oder ermittelten höhere Gesamtüberlebensraten für rechtsseitige Kolonkarzinome [Gervaz et al. 2001]. Die bessere Prognose rechtsseitiger Kolonkarzinome wird damit in Zusammenhang gebracht, dass diese zu einem geringeren Anteil ein geschädigtes p53-Protein exprimieren (siehe auch Kapitel 1.2.1) [Gervaz et al. 2001] und häufiger eine hochgradige Mikrosatelliteninstabilität aufweisen [Davies und McLeod 2013].

Die Datenlage erlaubt derzeit allerdings noch keine Rückschlüsse auf die Ursachen der unterschiedlichen Verteilung klinischer und histopathologischer Merkmale zwischen rechter und linker Seite sowie auf die Hintergründe der unterschiedlichen Prognose rechtsseitiger und linksseitiger Kolonkarzinome.

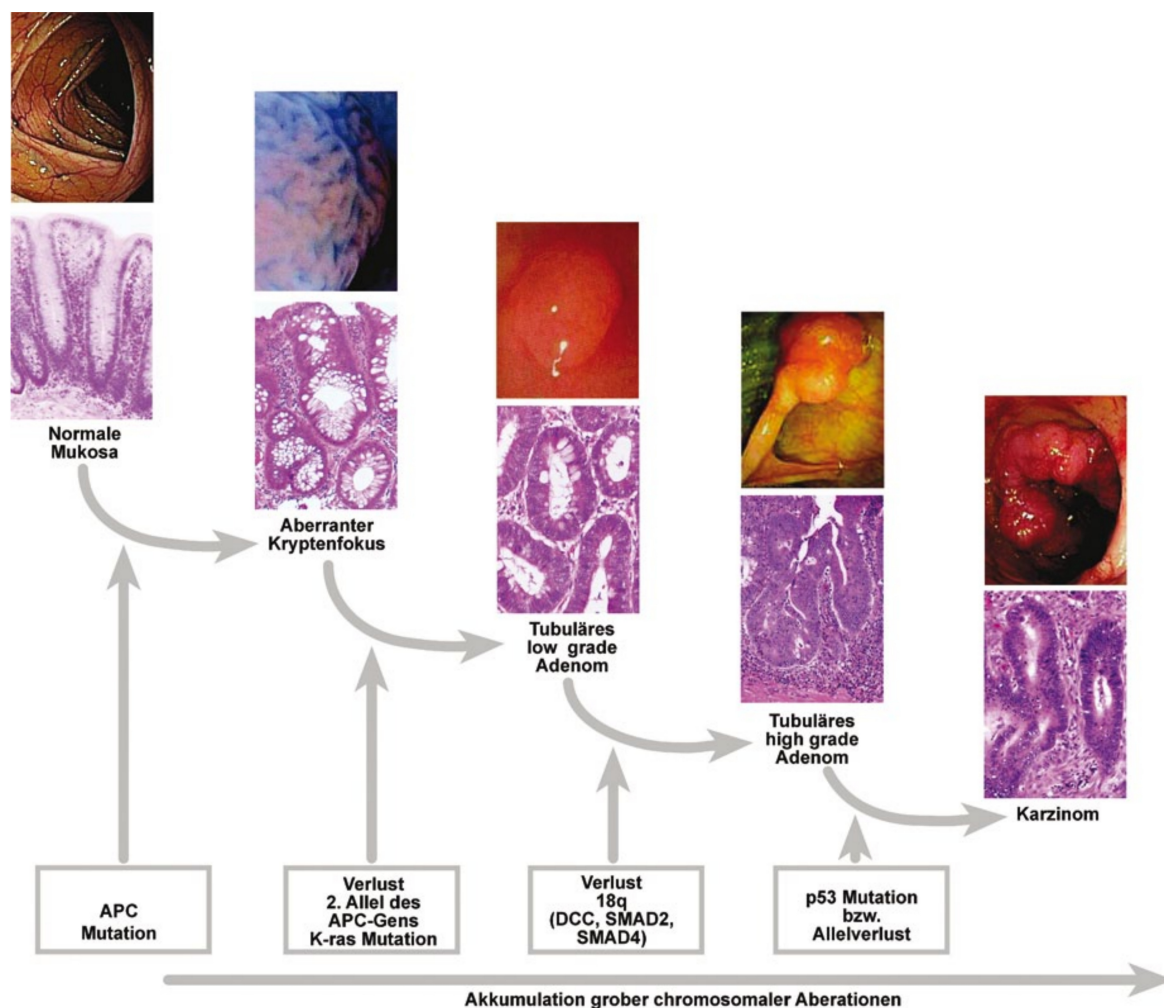


Abbildung 1.4: Adenom-Karzinom-Sequenz (aus [Aust und Baretton 2013])

1.4.1 Molekulare Mechanismen in der Entstehung rechtsseitiger und linksseitiger Kolonkarzinome

Adenom-Karzinom-Sequenz

Man geht davon aus, dass etwa 50-70 % aller kolorektalen Tumorerkrankungen durch die Adenom-Karzinom-Sequenz erklärt werden können [Arends 2013; Tischoff und Tannapfel 2013]. Die Theorie gründet dabei auf einer Hypothese von Fearon und Vogelstein, die im Jahr 1990 veröffentlicht wurde [Fearon und Vogelstein 1990] und welche die schrittweise Entstehung eines Karzinoms mit der Fähigkeit zu invasivem Wachstum und zur Metastasierung aus einer gutartigen Vorläufer-Läsion (Adenom) durch Dysplasie des Gewebes beschreibt (vgl. Abbildung 1.4) [Zeuzem und Rösch 2013].

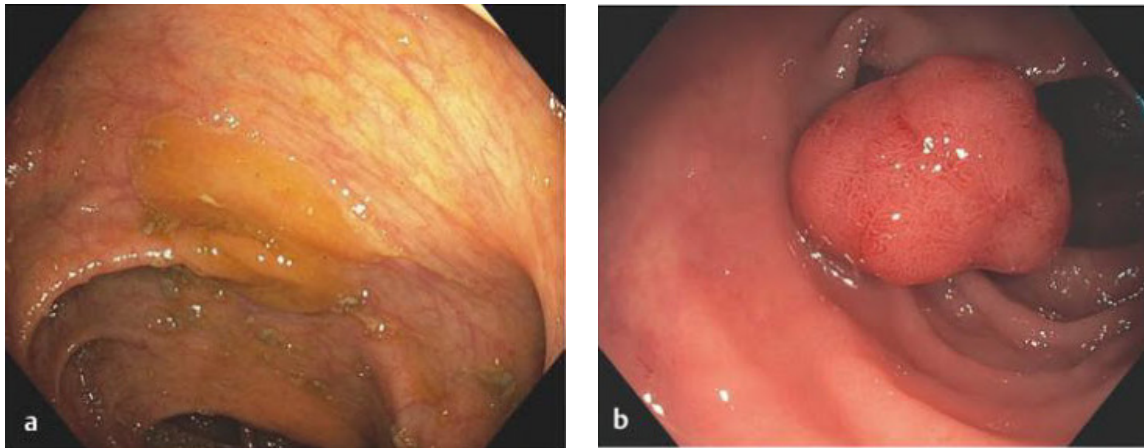


Abbildung 1.5: Serratiertes (a) und konventionelles (b) Adenom in der Koloskopie (aus [Probst 2015])

Zunächst kommt es zu Mutationen im Bereich des Tumorsuppressorgens APC, wodurch dieses inaktiviert und die Entstehung von Neoplasien im Dickdarm begünstigt wird [Leslie et al. 2002]. Die Aufgabe von APC liegt in gesunden Zellen im Abbau von β -Catenin, welches daher bei defektem APC-Gen akkumulieren und über die Bindung an Transkriptionsfaktoren eine unkontrollierte Transkription von Zielproteinen des Wnt-Signalwegs bewirken kann [Brandt und Petrides 2014b]. Die resultierenden Neoplasien werden als konventionelle Adenome bezeichnet (vgl. Abbildung 1.5 b) [Tischhoff und Tannapfel 2013]. Dabei handelt es sich um eine neu entstandene Vermehrung des Drüsengewebes in der Dickdarmschleimhaut, die bereits Zelltypen enthält [Schmitz-Moormann et al. 1996].

Phänotypisch wird, je nach Morphologie, in tubuläre, villöse und tubulovillöse Adenome unterschieden [Rubio 2002; Paquet et al 2008]. Die tubulären Adenome (Häufigkeit 75 %) sind gestielte Neubildungen mit kleiner Basis, die villösen Adenome (Häufigkeit 5 %) zeigen hingegen ein breitbasiges Wachstum und die tubulovillösen Adenome (Häufigkeit 20 %) vereinen als Mischform Charakteristika der beiden erstgenannten Typen [Schmitz-Moormann et al. 1996].

Weitere grundlegende Schritte in der Adenom-Karzinom-Sequenz sind Mutationen im K-ras-Gen während des Adenom-Stadiums [Takayama et al. 2006] sowie Veränderungen in den Tumorsuppressorgenen p53 und SMAD4 (siehe auch Tabelle 1.1 und Kapitel 1.2.1) [Arends 2013]. SMAD4 spielt eine Rolle im TGF- β Signalweg, der zur Kontrolle von Zellproliferation und Zelldifferenzierung beiträgt [Piper 2012]. Durchbricht das Adenom schließlich die Basalmembran, liegt definitionsgemäß ein Karzinom vor, das die Fähigkeit zur Metastasierung besitzt [Cho und Vogelstein 1992].

Tabelle 1.1: Häufige genetische Veränderungen rechtsseitiger und linksseitiger Kolonkarzinome (nach [Kim et al. 2008] und [Yamauchi et al. 2012])

Gen	RCC (%)	LCC (%)
APC *	75	67
Ras *	37	19
Raf **	14	1
p53 *	51	68
MSS	43	38
MSI **	17	2
CIMP-low	41	38
CIMP-high **	19	2

* Adenom-Karzinom-Sequenz

** Serratiertes Signalweg

Bei den hier erläuterten Veränderungen handelt es sich um die häufigsten genetischen Abweichungen, die im Rahmen der Adenom-Karzinom-Sequenz gefunden werden können. Es sind jedoch auch Veränderungen in zahlreichen anderen Genen sowie eine abweichende Reihenfolge der genetischen Veränderungen beschrieben [Arends 2013].

Die Tumorentstehung über die Adenom-Karzinom-Sequenz ist charakteristisch für linksseitige Kolonkarzinome [Lee et al. 2015].

Serratiertes Signalweg

Rechtsseitige Kolonkarzinome entstehen häufiger über den serratierten Signalweg [Lee et al. 2015]. Zu den serratierten Läsionen werden hyperplastische Polypen, sessile serratierte Adenome, traditionelle serratierte Adenome und gemischte Polypen gezählt, die jeweils ein unterschiedliches malignes Potential aufweisen [Tannapfel et al. 2010; Fu et al. 2014]. Bei den sessilen serratierten Adenomen, dem zweithäufigsten Subtyp, handelt es sich um flach erhabene Läsionen, die von einer Schleimschicht bedeckt sind (vgl. Abbildung 1.5 a) und ein hohes Risiko der malignen Entartung besitzen [Tannapfel et al. 2010; Fu et al. 2014].

Der serratierte Signalweg ist gekennzeichnet durch das Vorliegen von B-raf-Mutationen und des CpG-Insel-Methylierungs-Phänotyps (=CIMP; vgl. Tabelle 1.1) [Lee et al. 2015]. Mutationen des B-raf-Gens bewirken dabei eine gestörte Apoptose des Kryptenepithels [Tannapfel et al. 2010]. Daneben wird durch die Methylierung der Nukleotide Guanin und Cytosin, die hauptsächlich in der Promotorregion von Genen erfolgt, die Genexpression verhindert [Yamane et al. 2014]. Auf diese Weise werden Tumorsuppressorgene inaktiviert [Kedrin und Gala 2015]. Unter anderem ist hiervon das DNA-Reparaturgen MLH1 betroffen, weswegen bei Tumoren, die über den serratierten Signalweg entstehen, für gewöhnlich eine

Mikrosatelliteninstabilität nachgewiesen werden kann [Lee et al. 2015; Gao et al. 2016].

1.4.2 Histologische Typen

Auf histologischer Ebene können Kolonkarzinome in mehrere Subtypen unterschieden werden [IARC 2000]:

- (klassisches) Adenokarzinom
- muzinöses Adenokarzinom
- Siegelringzellkarzinom
- medulläres Karzinom
- adenosquamöses Karzinom
- Plattenepithelkarzinom
- kleinzelliges Karzinom
- undifferenziertes Karzinom

Mit einem Anteil von mehr als 90 % bilden klassische Adenokarzinome die große Mehrheit unter allen kolorektalen Karzinomen [Fleming et al. 2012]. Im histologischen Bild ist eine - von der Differenzierung abhängige - drüsige Konfiguration typisch für die klassischen Adenokarzinome [IARC 2000; Redston 2009]. Muzinöse Adenokarzinome sind durch eine hohe extrazelluläre Schleimsekretion mit einem muzinösen Anteil > 50 % charakterisiert [IARC 2000]. Ihre Prävalenz wird unterschiedlich angegeben, sie schwankt im Bereich von 1,6 - 25,4 % [Verhulst et al. 2012]. Siegelringzellkarzinome sind hingegen durch intrazelluläre Schleimproduktion mit einem Anteil an Siegelringzellen > 50 % charakterisiert [IARC 2000], ihr Anteil an allen kolorektalen Tumoren liegt bei etwa 1 % [Ponz de Leon und Di Gregorio 2001]. Klassische Adenokarzinome treten dabei häufiger linksseitig, muzinöse Adenokarzinome und Siegelringzellkarzinome häufiger rechtsseitig auf [Nawa et al. 2008].

Bezüglich des tumorspezifischen Überlebens konnte in einer früheren Analyse, die neben dem hier untersuchten Patientenkollektiv auch Patienten mit Rektumkarzinomen beinhaltete, eine ungünstigere Prognose für Patienten mit muzinösen Adenokarzinomen und Siegelringzellkarzinomen im Vergleich zu Patienten mit klassischen Adenokarzinomen gezeigt werden [Nitsche et al. 2013].

2 Problemstellung

In der Literatur sind unterschiedliche, teilweise widersprüchliche Charakteristika rechtsseitiger und linksseitiger Kolonkarzinome beschrieben. Zudem erfolgt die Grenzziehung zwischen rechter und linker Seite nicht einheitlich, da beispielsweise Karzinome im Bereich der linken Kolonflexur von manchen Autoren den rechtsseitigen, von anderen Autoren hingegen den linksseitigen Kolonkarzinomen zugezählt werden. Bisher ist unklar, welche Ursachen dem differenzierten Verhalten rechtsseitiger und linksseitiger Kolonkarzinome letztendlich zugrunde liegen.

Es erfolgte daher die retrospektive Auswertung einer prospektiv angelegten Datenbank, in der Patienten, bei denen eine chirurgische Therapie eines Kolonkarzinoms erfolgte, erfasst wurden. Auf diese Weise sollten mögliche klinische und histopathologische Unterschiede zwischen rechtsseitigen und linksseitigen Kolonkarzinomen aufgedeckt werden.

Das Kollektiv wurde hierzu anhand der Lokalisation der Karzinome im rechten oder linken Kolon aufgeteilt und anschließend statistisch ausgewertet, wobei nur Karzinome im Bereich des Coecum, des C. ascendens, des C. descendens und des C. sigmoideum berücksichtigt wurden. Auf diese Weise sollte eine eindeutigere Klassifizierung der Malignome als rechtsseitige oder linksseitige Kolonkarzinome ermöglicht und insbesondere ihre unterschiedliche embryologische Abstammung berücksichtigt werden.

Die Fragestellungen lauteten im Einzelnen:

- Gibt es Unterschiede zwischen rechtsseitigen und linksseitigen Kolonkarzinomen hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens?
- Unterscheiden sich rechtsseitige und linksseitige Kolonkarzinome im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben?
- Weisen rechtsseitige und linksseitige Kolonkarzinome unterschiedliche klinische und histopathologische Charakteristika auf?

- Lässt sich ein steigender Anteil rechtsseitiger Kolonkarzinome über den beobachteten Zeitraum nachweisen?
- Können Unterschiede bezüglich der molekulargenetischen Eigenschaften zwischen rechtsseitigen und linksseitigen Kolonkarzinomen festgestellt werden?

3 Material und Methodik

3.1 Material

3.1.1 Datengewinnung

Alle Patienten, bei denen in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München im Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.05.2013 aufgrund eines Kolonkarzinoms eine Operation erfolgte, wurden in einer prospektiv geführten Datenbank erfasst. Die Dateneingabe erfolgte anonymisiert, nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung der Patienten, bzw. ihrer gesetzlichen Vertreter. Die Datenerhebung und -auswertung wurden von der Ethikkommission genehmigt (#1926/07). Bei der Datenerhebung wurde auf Befundberichte sowie auf Arztbriefe von Vor- und Nachbehandlern zurückgegriffen. Hierdurch konnten Voroperationen, weitere Erkrankungen sowie die Ergebnisse der endoskopischen Diagnostik erfasst werden. Über die vorhandenen Befunde bildgebender Untersuchungen (Computertomographie, Sonographie, Magnetresonanztomographie) konnte das Vorliegen von Fernmetastasen ermittelt werden. Durch die Auswertung der Operationsberichte der primären Tumoroperation und eventueller Folgeoperationen wurden die Art des Eingriffs, der intraoperative Tumorbefund und aufgetretene Komplikationen registriert. Die Befundmitteilungen aus dem Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München dienten zur Erfassung der Laborparameter (CEA). Ebenso konnten die Routinebefunde aus dem Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München eingesehen werden. Die Klassifikation sämtlicher Tumoren, einschließlich ihres TNM-Stadiums, erfolgte daraufhin entsprechend den Vorgaben der siebten Auflage der Tumorklassifikation der UICC [UICC 2010]. Die Daten bezüglich der Mikrosatelliteninstabilität und des K-ras- und B-raf-Status wurden gleichfalls aus den Befunden des Instituts für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München übernommen (Bestimmung der Daten wie bei Nitsche et al. beschrieben [Nitsche et al. 2012]). Die Tumoren wurden als mikrosatellitenstabil (kein veränderter Marker des Standard-Markerpanels des NCI [Umar

et al. 2004], MSS), geringgradig mikrosatelliteninstabil (ein veränderter Marker, MSI-L) und hochgradig mikrosatelliteninstabil (Veränderungen in zwei oder mehr Markern, MSI-H) klassifiziert. Da im untersuchten Patientenkollektiv keine geringgradig mikrosatelliteninstabilen Karzinome vorlagen, beschränken sich die Ausführungen auf mikrosatellitenstabile und hochgradig mikrosatelliteninstabile Tumoren.

Das Follow-up erfolgte im hauseigenen Tumorthherapie-Zentrum entsprechend den Leitlinien für kolorektale Karzinome der Deutschen Krebsgesellschaft [AWMF 2013]. Die Nachsorge, welche über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren durchgeführt wurde, beinhaltete jeweils eine körperliche Untersuchung, die Bestimmung von Laborwerten, insbesondere des CEA, eine Abdomensonographie und Koloskopie sowie radiologische Untersuchungen (Computertomographie des Abdomens und Röntgen-Thorax). Der Follow-up-Zeitraum betrug von 01.01.1990 bis 31.05.2013. Von Patienten, die die weitere Tumornachsorge durch externe Ärzte durchführen ließen, wurden nach Einverständniserklärung die entsprechenden Informationen telefonisch von den jeweiligen Patienten selbst oder von den behandelnden Ärzten eingeholt. Die Überlebenszeit nach Tumoroperation sowie die Rezidivfreiheit wurden ebenso telefonisch erfragt, bzw. durch regelmäßige Abfrage beim Tumorzentrum München vervollständigt.

Auf diese Weise konnten Informationen über Alter und Geschlecht der Patienten, die genaue Lokalisation des Tumors, den Zeitpunkt der primären Operation und das Vorliegen von Fernmetastasen erhoben werden. Auch wurde die Größe der Tumoren, der histologische Subtyp, das Grading, der Befall von Lymphknoten und der Resektionsstatus entsprechend dem histopathologischen Befund erfasst. Ebenso wurden das tumorspezifische Überleben der Patienten bis zum Zeitpunkt der Auswertung, das Auftreten von Rezidiven (Lokalisation und Zeitpunkt des Rezidivs), gegebenenfalls das Todesdatum sowie die Todesursache (tumorabhängig oder tumorunabhängig) aufgezeichnet.

Im Rahmen der Datenakquirierung konnte nur auf vorhandene Befunde und Arztbriefe zurückgegriffen werden, die im Rahmen der Patientenversorgung erstellt wurden. Unvollständige Datensätze sind aus diesem Grund in der Auswertung gesondert ausgewiesen. Ergänzende Daten konnten nur erfasst werden, sofern die Patienten diese selbst mitteilten oder sich mit der Weitergabe durch Dritte einverstanden erklärten.

3.1.2 Definition der Studienpopulation

Zur Auswertung wurde eine prospektiv angelegte Datenbank herangezogen, welche sämtliche abdominalen viszeralchirurgischen operativen Maßnahmen am Klinikum rechts der Isar im Zeitraum von 01.01.1990 bis 31.05.2013 umfasste.

Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studienpopulation wurden wie folgt festgelegt:

Einschlusskriterien

- Vorliegen eines Kolonkarzinoms
- operative Therapie des Kolonkarzinoms

Ausschlusskriterien

- Operation mit palliativer Zielsetzung
- kein Primärtumor
- simultanes Karzinom in einem anderen Organsystem
- kolorektale metachrone Fernmetastase mit Primärtumor in einem anderen Organsystem
- Lokalisation des Karzinoms in Appendix vermiformis, rechter Kolonflexur, Colon transversum, linker Kolonflexur
- fehlende Einwilligungserklärung

Karzinome der Appendix vermiformis wurden ausgeschlossen, da die Haupttumorentität der Appendixkarzinome von neuroendokrinen Tumoren gebildet wird [Ploenes et al. 2013]. Die Tumoren, die im Bereich der rechten Kolonflexur, des Colon transversum oder der linken Kolonflexur lagen, wurden ausgeschlossen, da eine alleinige Unterscheidung zwischen rechtsseitigen und linksseitigen Kolonkarzinomen anhand unter Umständen nicht sicher reproduzierbarer anatomischer Gegebenheiten (linke Kolonflexur) zu verfälschten Ergebnissen führen könnte. Die proximalen zwei Drittel des Colon transversum leiten sich darüber hinaus vom embryologischen Mitteldarm ab, wohingegen das distale Drittel vom embryologischen Enddarm abstammt [Meguid et al. 2008]. Karzinome des distalen Drittels des Colon transversum würden somit als rechtsseitige Kolonkarzinome klassifiziert, obwohl es sich unter embryologischen Gesichtspunkten um linksseitige Kolonkarzinome handelt. Durch den Ausschluss der Transversumkarzinome mitsamt Flexuren sollte somit eine eindeutigere Einteilung der untersuchten Kolonkarzinome unter Berücksichtigung ihrer embryologischen Abstammung ermöglicht werden.

3.2 Methodik

3.2.1 Festlegung der untersuchten Variablen

Die Einteilung in Altersgruppen wurde so gewählt, dass in der ersten Gruppe Patienten mit Erkrankungsalter bis 55 Jahre eingeschlossen waren. Die Grenze wurde dabei auf 55 Jahre gelegt, da ab diesem Zeitpunkt Patienten einen gesetzlichen Anspruch auf Darmspiegelung als Vorsorgemaßnahme haben [Wörmann 2014]. Die weitere Einteilung in Altersgruppen erfolgte frei und umfasste jeweils einen Zeitraum von 10 Jahren.

Um zu untersuchen, ob der Zeitpunkt der Operation einen Einfluss auf die Erkrankung aufweist, wurden die Erkrankungsfälle nach dem Datum der Operation aufgetrennt. Die Einteilung wurde hierbei so gewählt, dass jede der gebildeten Gruppen einen Zeitraum von 8 Jahren abdeckt.

Die maximale Größe eines Tumors beschreibt die größte Ausdehnung des Tumors in der Länge oder in der Breite, gemessen in Zentimetern.

Als synchrone Metastasen wurden definitionsgemäß diejenigen Läsionen erfasst, die bis zum Zeitpunkt der primären Operation diagnostiziert wurden. Im weiteren Verlauf aufgetretene Läsionen wurden als Lokalrezidive, bzw. metachrone Fernmetastasen kodiert. Die Lokalisation der Metastasen wurde anhand der bildgebenden Diagnostik sowie der histopathologischen und zytologischen Befunde verschlüsselt. Bei den nicht näher aufgeführten sonstigen Metastasen handelt es sich z. B. um cerebrale und ovarielle Absiedlungen.

Bei Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer metachronen Metastasierung wurden zunächst sämtliche Lokalisationen erfasst, in den weiteren Untersuchungen erfolgte jedoch eine Beschränkung auf die häufigsten Lokalisationen Leber und Lunge. Die unter „sonstige“ zusammengefassten Lokalisationen beinhalten somit u. a. Tumorabsiedlungen in Lymphknoten, im Skelettsystem oder im Gehirn.

Für die Berechnung wurden jeweils nur die Patienten herangezogen, die in der betrachteten Variable einen gültigen Wert aufwiesen. Fehlende Datensätze wurden folglich für die einzelnen Rechenschritte nicht berücksichtigt und sind gesondert ausgewiesen.

3.2.2 Statistische Methoden

Die Verteilung ordinal und kategorial skalierten Daten in verschiedenen Gruppen wurde anhand des χ^2 - Tests (Pearson's chi-squared test) verglichen. Bei kleinem Stichprobenumfang kam der exakte Test nach Fisher zur Anwendung.

Zum Gruppenvergleich quantitativer Zielgrößen wurde der t-Test für unverbundene Stich-

proben angewendet, wenn eine Normalverteilung des Merkmals innerhalb der Gruppen zugrunde lag. Entsprechend wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt, sofern das Merkmal innerhalb der Gruppen nicht normalverteilt ausgeprägt war. Zur Überprüfung der Normalverteilungsannahme wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt.

Die Verteilung der Zeiten bis zum Eintritt eines bestimmten Ereignisses wurde mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Als Ereignis wurde das tumorabhängige Versterben, bzw. das Auftreten eines Rezidivs definiert. Zum Vergleich der Ereigniszeitverteilungen zwischen verschiedenen Gruppen wurde der Log-rank-Test eingesetzt. Der Einfluss mehrerer unabhängiger Kovariablen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde unter Durchführung einer multivariablen Cox-Regressions-Analyse ermittelt. Die einzelnen Variablen wurden nur dann berücksichtigt, sofern der Effekt der Variablen auf das Überleben über die Zeit konstant war (keine Überschneidung bei den entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven [Zwiener et al. 2011]). Dabei wurden in das Modell lediglich Faktoren miteinbezogen, für die eine Assoziation mit dem Zielparameter aus klinischer und/ oder biologischer Sicht plausibel erschien. Auf diese Weise wurden Hazard Ratios (HRs) mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen abgeschätzt. Sämtliche Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ verwendet.

3.2.3 Technische Hilfsmittel

Zur Datenerfassung und Datenverwaltung wurde „Excel 2013“ (Microsoft Corporation, Redmond, Washington) eingesetzt. Für die statistische Auswertung kam „IBM SPSS Statistics 21.0“ (International Business Machines Corporation, Endicott, New York) zur Anwendung.

4 Ergebnisse

4.1 Ermittlung der Studienpopulation

Initial umfasste das Patientenkollektiv, nach Anwendung der Einschlusskriterien, 2.305 Patienten (vgl. Abbildung 4.1). Zunächst wurden 294 Fälle ausgeschlossen, bei denen eine Operation mit palliativer Zielsetzung erfolgte. Anschließend wurden 317 Einträge ausgeschlossen, bei denen Tumorerkrankungen simultan an mehreren Stellen auftraten, bei denen bereits eine Tumorerkrankung in einem anderen Organsystem voranging sowie kolorektale metachrone Fernmetastasen, bei denen der Primärtumor nicht im Kolon, sondern in einem anderen Organ lag. Schließlich wurden 375 Fälle ausgeschlossen, bei denen der Tumor in der Appendix vermiformis, der rechten Kolonflexur, dem Colon transversum oder der linken Kolonflexur lokalisiert war.

Daraus ergab sich letztendlich ein Patientenkollektiv mit 1.319 Einträgen.

4.2 Tumorlokalisation

Der Großteil der untersuchten Tumoren wurde von linksseitigen Kolonkarzinomen (LCC) gebildet (n=781; 59,2 %), wohingegen rechtsseitige Kolonkarzinome (RCC) 40,8 % (n=538) der Läsionen ausmachten. Aufgetrennt nach den genauen Lokalisationen wurden 51,7 % der Karzinome im Colon sigmoideum, 22,4 % im Colon ascendens, 18,4 % im Coecum und 7,5 % im Colon descendens gezählt (vgl. Abbildung 4.2).

4.3 Klinische und histopathologische Merkmale von RCC und LCC

RCC zeigten eine größere Tumorausdehnung (RCC Median 5,0 cm, Interquartilsabstand 3,0 cm, LCC Median 4,0 cm, Interquartilsabstand 3,0 cm, $p < 0,001$, vgl. Tabelle 4.1) und wiesen bei Frauen einen höheren Anteil auf (RCC 47,8 %, LCC 40,6 %, $p = 0,010$).

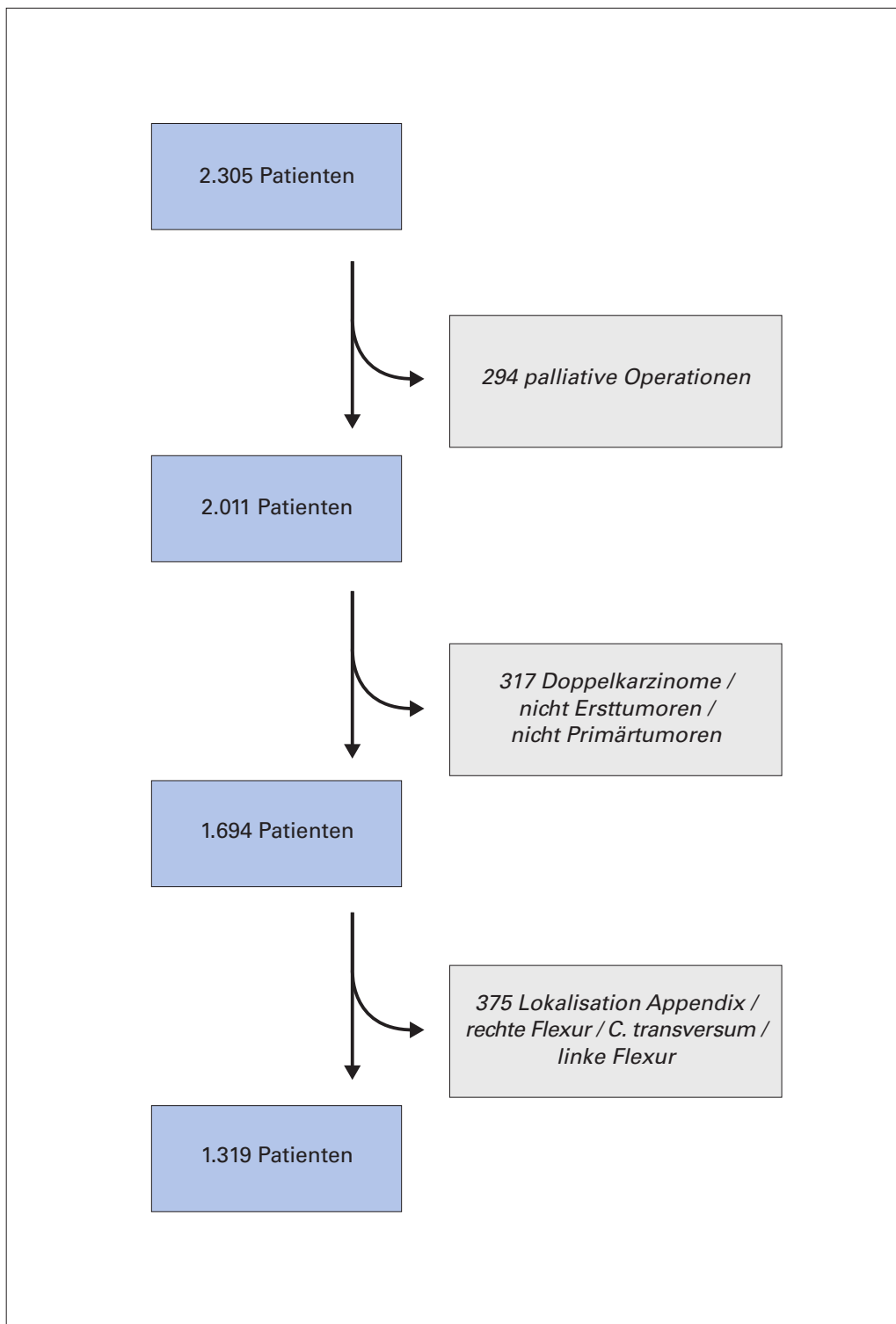


Abbildung 4.1: Ermittlung der Studienpopulation

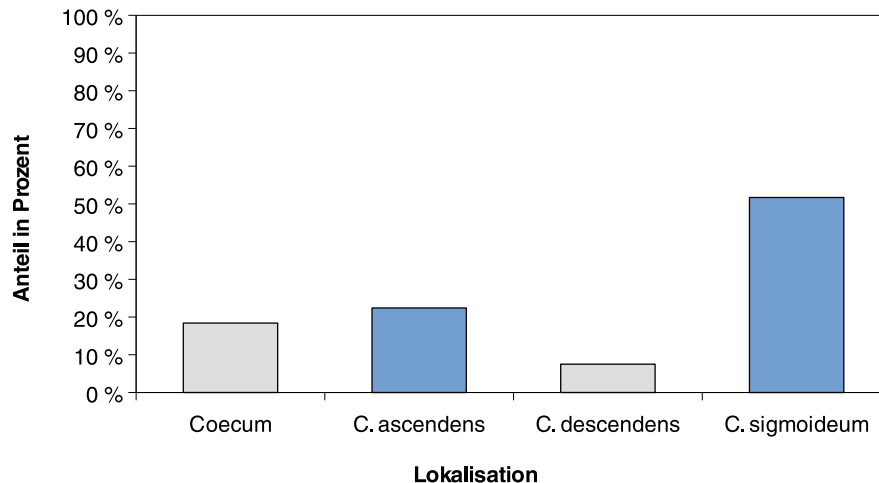


Abbildung 4.2: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorlokalisationen

Daneben waren Patienten mit RCC bei Diagnosestellung signifikant älter (RCC Mittelwert 66,7 Jahre, Standardabweichung 13,1 Jahre, LCC Mittelwert 64,3 Jahre, Standardabweichung 11,7 Jahre, $p=0,001$), wobei der Anteil an Patienten mit RCC mit zunehmendem Alter von 38,5 % (Patienten jünger als 56 Jahre) auf 51,6 % (Patienten älter als 75 Jahre) anstieg ($p < 0,001$).

Aufgetrennt nach dem Geschlecht ließ sich der wachsende Anteil der RCC bei zunehmendem Alter lediglich bei Frauen nachweisen (vgl. Abbildung 4.3). Hier stieg der Anteil an RCC bei Patientinnen jünger als 56 Jahre von 39,5 % auf 57,1 % bei Patientinnen älter als 75 Jahre ($p=0,001$). In der Gruppe der 56 - 65 - jährigen Frauen lag der Anteil an RCC bei 34,7 % und in der Gruppe der 66 - 75 - jährigen Frauen bei 45,5 % ($p=0,001$). Bei Männern zeigte sich keine solche altersabhängige Zunahme bei den RCC ($p=0,355$).

Kein signifikanter Unterschied ließ sich auch in der Häufigkeit des Auftretens von RCC und LCC über den beobachteten Zeitraum (1990 - 2013) für die einzelnen 8-Jahres-Intervalle nachweisen ($p=0,233$).

RCC und LCC unterschieden sich sowohl hinsichtlich ihrer histologischen Tumorentität als auch bezüglich ihres histopathologischen Gradings (vgl. Tabelle 4.1). RCC zeigten dabei einen größeren Anteil an muzinösen Adenokarzinomen (RCC 15,4 %, LCC 5,5 %, $p < 0,001$), wohingegen ihr Anteil an klassischen Adenokarzinomen geringer ausfiel (RCC 80,3 %, LCC 93,2 %, $p < 0,001$).

Der Anteil an gut und mäßig differenzierten Karzinomen war bei RCC ebenfalls geringer als bei LCC (G1/G2: RCC 53,6 %, LCC 68,7 %, $p < 0,001$).

Unter Berücksichtigung der TNM-Klassifikation ließ sich kein signifikanter Unterschied

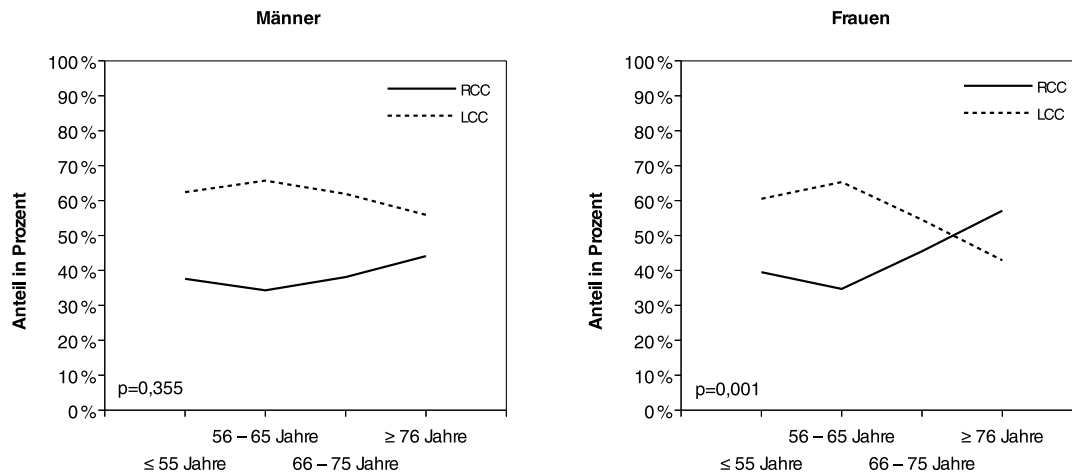


Abbildung 4.3: Auftreten von Kolonkarzinomen, getrennt nach Alter und Geschlecht

für die Merkmale „Ausbreitung des Primärtumors“ ($p=0,087$), „regionäre Lymphknotenmetastase“ ($p=0,093$) und „Fernmetastase“ ($p=0,949$) zwischen RCC und LCC nachweisen. Ebenso ließen sich hinsichtlich des Resektionsstatus ($p=0,576$), der Lymphgefäßinvasion ($p=0,557$) und der Angioinvasion ($p=0,362$) keine signifikanten Abweichungen zwischen RCC und LCC feststellen.

Statistisch signifikant waren hingegen die Unterschiede zwischen RCC und LCC in den einzelnen UICC-Stadien ($p=0,049$, vgl. Tabelle 4.1). Das UICC-Stadium I wurde bei 16,5 % der Patienten mit RCC und bei 22,5 % der Patienten mit LCC diagnostiziert. Das UICC-Stadium II wurde bei 32,2 % der Fälle mit RCC und 28,8 % der Fälle mit LCC gefunden, das UICC-Stadium III belief sich auf 27,5 % für RCC und auf 24,7 % für LCC. Das UICC-Stadium IV wurde ähnlich häufig bei RCC (23,8 %) und bei LCC (23,9 %) gezählt.

Bei metastasierten RCC wurde in 17,3 % der Fälle eine isolierte Metastasierung in der Leber, in 3,3 % der Fälle eine isolierte Metastasierung in der Lunge, in 3,0 % der Fälle eine sonstige und in 76,4 % der Fälle eine multiple Metastasierung registriert. LCC zeigten in 17,8 % der Fälle eine isolierte Metastasierung in der Leber, in 1,8 % der Fälle eine isolierte Metastasierung in der Lunge, in 2,4 % der Fälle eine sonstige Metastasierung und in 78,0 % der Fälle eine multiple Metastasierung. Diese Verteilung unterschied sich nicht signifikant zwischen RCC und LCC ($p=0,299$, vgl. Tabelle 4.1).

Keine signifikanten Unterschiede konnten zudem bezüglich der Lokalisation einer im zeitlichen Verlauf erneut aufgetretenen Krankheitsmanifestation (Lokalrezidiv, metachro-

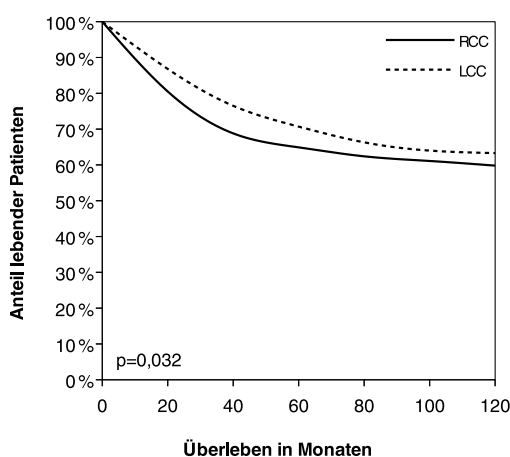
Tabelle 4.1: Verteilung der Merkmale zwischen RCC und LCC
(Fortsetzung auf der nächsten Seite)

Merkmal		RCC		LCC		p	
		n	%	n	%		
Geschlecht	gesamt	1319	538	100	781	100	0,010
	männlich		281	52,2	464	59,4	
	weiblich		257	47,8	317	40,6	
Alter	Mittelwert (Standardabweichung)		66,7 Jahre (13,1 Jahre)		64,3 Jahre (11,7 Jahre)		0,001
Alter gruppiert (gesamt)	gesamt	1319	538	100	781	100	<0,001
	bis 55 Jahre		102	19,0	163	20,9	
	56 - 65 Jahre		133	24,7	253	32,4	
	66 - 75 Jahre		159	29,6	230	29,4	
	ab 76 Jahre		144	26,8	135	17,3	
Alter gruppiert (Männer)	gesamt	745	281	100	464	100	0,355
	bis 55 Jahre		53	18,9	88	19,0	
	56 - 65 Jahre		83	29,5	159	34,3	
	66 - 75 Jahre		93	33,1	151	32,5	
	ab 76 Jahre		52	18,5	66	14,2	
Alter gruppiert (Frauen)	gesamt	574	257	100	317	100	0,001
	bis 55 Jahre		49	19,1	75	21,6	
	56 - 65 Jahre		50	19,5	94	25,1	
	66 - 75 Jahre		66	25,7	79	25,3	
	ab 76 Jahre		92	35,8	69	28,0	
OP-Datum	gesamt	1319	538	100	781	100	0,233
	OP 1990 - 1997		173	32,2	282	36,1	
	OP 1998 - 2005		216	40,1	281	36,0	
	OP 2006 - 2013		149	27,7	218	27,9	
maximale Größe	Median (Interquartilsabstand)		5,0 cm (3,0 cm)		4,0 cm (3,0 cm)		<0,001
Tumorentität	gesamt	1319	538	100	781	100	<0,001
	klassisches Adenokarzinom		432	80,3	728	93,2	
	muzinöses Adenokarzinom		83	15,4	43	5,5	
	sonstige		23	4,3	10	1,3	
Grading	gesamt	1313	537	100	776	100	<0,001
	G1/G2		288	53,6	533	68,7	
	G3/G4		249	46,4	243	31,3	
	fehlend		6				
Resektionsstatus	gesamt	1204	534	100	670	100	0,576
	R0		439	82,2	559	83,4	
	R1/R2		95	17,8	111	16,6	
	fehlend		115				
Lymphgefäßinvasion	gesamt	1303	533	100	770	100	0,557
	nein		528	99,1	765	99,4	
	ja		5	0,9	5	0,6	
	fehlend		16				

Tabelle 4.1: Verteilung der Merkmale zwischen RCC und LCC

Merkmal		RCC		LCC		p
		n	%	n	%	
Angioinvasion	gesamt	1318	538	100	780	0,362
	nein		536	99,6	779	
	ja		2	0,4	1	
	fehlend	1				
T	gesamt	1305	536	100	769	0,087
	T1		39	7,3	85	
	T2		75	14,0	119	
	T3		308	57,5	405	
	T4		114	21,3	160	
	fehlend	14				
N	gesamt	1310	534	100	776	0,093
	N0		277	51,9	439	
	N+		257	48,1	337	
	fehlend	9				
M	gesamt	1319	538	100	781	0,949
	M0		410	76,2	594	
	M1		128	23,8	187	
Tumorstadium	gesamt	1319	538	100	781	0,049
	UICC I		89	16,5	176	
	UICC II		173	32,2	225	
	UICC III		148	27,5	193	
	UICC IV		128	23,8	187	
Metastasen	gesamt	1319	538	100	781	0,299
	nur Leber		93	17,3	139	
	nur Lunge		18	3,3	14	
	sonstige		16	3,0	19	
	multipel		411	76,4	609	
Lokalrezidive und metachrone Fernmetastasen	gesamt	1242	513	100	729	0,098
	kein Rezidiv		293	57,1	447	
	lokal		15	2,9	19	
	Leber/ Leber + sonstige		100	19,5	145	
	Lunge/ Lunge + sonstige		22	4,3	17	
	Leber und Lunge		27	5,3	41	
	sonstige		56	10,9	60	
	fehlend	77				

ne Fernmetastasen) festgestellt werden ($p=0,098$). In 57,1 % der Fälle (RCC) und in 61,3 % der Fälle (LCC) konnten über den Beobachtungszeitraum kein lokales Rezidiv und keine metachrone Fernmetastasierung nachgewiesen werden. Metachrone Fernmetastasen traten ähnlich häufig in der Leber, bzw. in der Leber und zusätzlich in einem weiteren Organsystem (RCC 19,5 %, LCC 19,9 %) sowie in der Lunge, bzw. in der Lunge und einem weiteren



Patienten unter Risiko							
Monate	0	20	40	60	80	100	120
RCC	538	364	272	231	177	94	43
LCC	781	581	462	377	294	182	83

Abbildung 4.4: Tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten von RCC und LCC

Organsystem (RCC 4,3 %, LCC 2,3 %) auf. Eine metachrone Fernmetastasierung in der Leber und in der Lunge zur gleichen Zeit wurde für RCC bei 5,3 % der Patienten und für LCC bei 5,6 % der Patienten festgestellt. Ein lokales Rezidiv wurde bei 2,9 % der Patienten mit RCC und bei 2,6 % der Patienten mit LCC diagnostiziert. Sonstige Rezidive (z. B. Lymphknoten, Skelett, Gehirn) wurden in 10,9 % der Fälle für RCC, in 8,2 % der Fälle für LCC gezählt (vgl. Tabelle 4.1).

4.4 Überlebenszeitanalysen

4.4.1 Tumorspezifisches Überleben

RCC zeigten eine signifikant schlechtere tumorspezifische Überlebensrate (vgl. Abbildung 4.4). Die 5-Jahres-tumorspezifische Überlebensrate lag dabei für RCC bei 64,9 % (95 %-CI 60,4 % - 69,4 %) und für LCC bei 70,7 % (95 %-CI 67,2 % - 74,2 %, $p=0,032$).

Um mögliche unabhängige Prognosefaktoren für die tumorspezifische Überlebenszeit ermitteln zu können, wurde eine Cox-Regressions-Analyse durchgeführt. In einer univariablen Analyse wurden zunächst das UICC-Tumorstadium ($p < 0,001$), das OP-Datum ($p < 0,001$), das Auftreten eines Rezidivs ($p < 0,001$) und das histopathologische Grading ($p < 0,001$) als Prognosefaktoren für ein schlechteres tumorspezifisches Überleben ermittelt (vgl. Tabelle

4.2). Keine signifikanten Prognosefaktoren waren Alter ($p=0,773$), Geschlecht ($p=0,101$), Tumorlokalisation ($p=0,095$), Tumorentität ($p=0,804$), Resektionsstatus ($p=0,478$), Lymphgefäßinvasion ($p=0,052$) und Angioinvasion ($p=0,631$). In der multivariablen Cox-Regressions-Analyse wurden daraufhin neben der Tumorlokalisation (RCC: HR = 1,40, 95 %-CI 1,12 - 1,74, $p=0,003$) das Auftreten eines Rezidivs ($p<0,001$), das Alter ($p<0,001$), das Geschlecht ($p=0,017$), das UICC-Tumorstadium ($p<0,001$), das OP-Datum ($p=0,001$), das histopathologische Grading ($p=0,034$) und eine Lymphgefäßinvasion ($p=0,038$) als unabhängige Prognosefaktoren für ein schlechteres tumorspezifisches Überleben identifiziert (vgl. Tabelle 4.3).

Als unabhängige Prognosefaktoren für ein schlechteres tumorspezifisches Überleben wurden in der univariablen Analyse zudem der T-Status ($p<0,001$), der N-Status ($p<0,001$) und der M-Status ($p<0,001$) ermittelt. In der multivariablen Cox-Regressions-Analyse wurden diese Parameter jedoch nicht eingeschlossen, da sie bereits im UICC-Tumorstadium berücksichtigt sind.

4.4.2 Stadienabhängiges tumorspezifisches Überleben

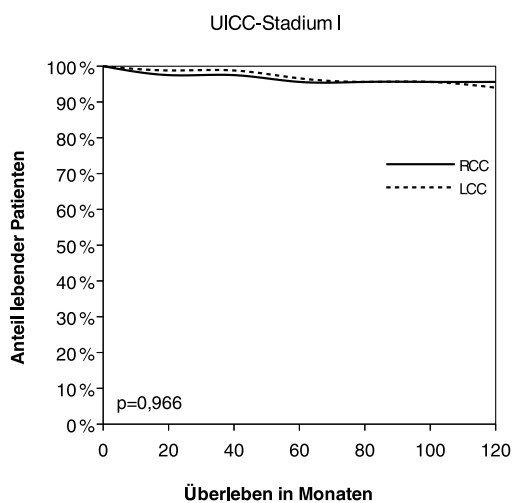
Aufgeschlüsselt nach den einzelnen UICC-Tumorstadien zeigte sich bei Vorliegen eines UICC-Stadiums I ($p=0,966$), bzw. eines UICC-Stadiums II ($p=0,702$) kein signifikanter Unterschied in der tumorspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen RCC und LCC. Die 5-Jahres-tumorspezifische Überlebensrate betrug für das Tumorstadium I bei RCC 95,6 % (95 %-CI 90,7 % - 100 %) und bei LCC 96,6 % (95 %-CI 93,7 % - 99,5 %), für das Tumorstadium II bei RCC 93,6 % (95 %-CI 89,5 % - 97,7 %) und bei LCC 91,3 % (95 %-CI 87,0 % - 95,6 %). Hingegen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen RCC und LCC für die weiter fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV ermittelt werden (vgl. Abbildung 4.5). Im Einzelnen betrug die tumorspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patienten mit RCC für das UICC-Stadium III 59,0 % (95 %-CI 50,2 % - 67,8 %) und 74,5 % (95 %-CI 67,6 % - 81,4 %) für LCC ($p=0,018$). Im UICC-Stadium IV betrug die 5-Jahres-tumorspezifische Überlebensrate 7,6 % (95 %-CI 1,9 % - 13,3 %) für Patienten mit RCC und 16,9 % (95 %-CI 10,8 % - 23,0 %) für Patienten mit LCC ($p<0,001$).

Tabelle 4.2: Univariable Cox-Regressions-Analyse für das tumorspezifische Überleben

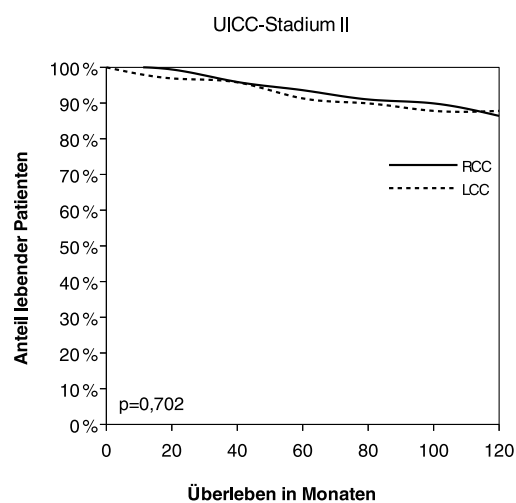
		HR	95 %-CI		p
Lokalisation	LCC	1			
	RCC	1,19	0,97	1,46	0,095
Alter (Risikoanstieg pro zusätzlichem Jahr)		1,00	0,99	1,01	0,773
Geschlecht	männlich	1			
	weiblich	1,18	0,97	1,45	0,101
Tumorstadium	UICC I	1			<0,001
	UICC II	2,23	1,10	4,53	0,026
	UICC III	10,42	5,45	19,91	<0,001
	UICC IV	55,82	29,51	105,58	<0,001
OP-Datum	1990 - 1997	1			<0,001
	1998 - 2005	0,66	0,53	0,82	<0,001
	2006 - 2013	0,62	0,46	0,84	0,002
Rezidiv	nein	1			
	ja	224,59	92,82	543,40	<0,001
Tumorentität	klassisches Adenokarzinom	1			
	muzinöses Adenokarzinom	1,04	0,74	1,47	0,804
Resektionsstatus	R0	1			
	R1/R2	0,91	0,69	1,19	0,478
Grading	G1/G2	1			
	G3/G4	2,47	2,02	3,02	<0,001
Lymphgefäßinvasion	nein	1			
	ja	2,40	0,99	5,79	0,052
Angioinvasion	nein	1			
	ja	0,05	<0,01	>10 ⁵	0,631
T	T1	1			<0,001
	T2	1,46	0,72	2,97	0,293
	T3	4,02	2,19	7,36	<0,001
	T4	8,31	4,49	15,36	<0,001
N	N0	1			
	N+	7,09	5,50	9,12	<0,001
M	M0	1			
	M1	12,69	10,23	15,74	<0,001

Tabelle 4.3: Multivariable Cox-Regressions-Analyse für das tumorspezifische Überleben

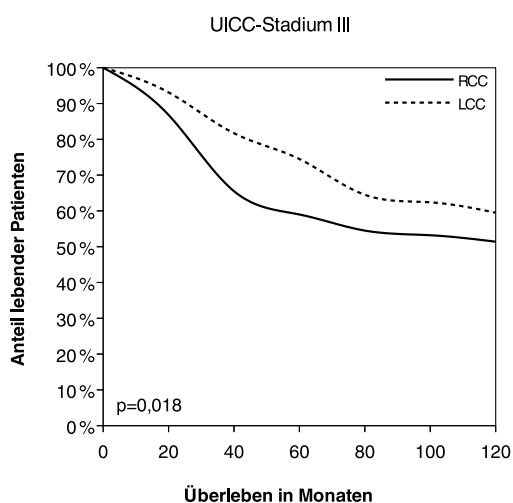
		HR	95 %-CI		p
Lokalisation	LCC	1			
	RCC	1,40	1,12	1,74	0,003
<hr/>					
Alter (Risikoanstieg pro zusätzlichem Jahr)		1,02	1,01	1,03	< 0,001
<hr/>					
Geschlecht	männlich	1			
	weiblich	1,29	1,05	1,58	0,017
<hr/>					
Tumorstadium	UICC I	1			< 0,001
	UICC II	1,40	0,66	2,96	0,377
	UICC III	3,02	1,51	6,04	0,002
	UICC IV	8,11	4,07	16,16	< 0,001
<hr/>					
OP-Datum	1990 - 1997	1			0,001
	1998 - 2005	0,65	0,52	0,82	< 0,001
	2006 - 2013	0,73	0,53	0,99	0,043
<hr/>					
Rezidiv	nein	1			
	ja	120,07	48,94	294,58	< 0,001
<hr/>					
Tumorentität	klassisches Adenokarzinom	1			
	muzinöses Adenokarzinom	0,78	0,54	1,11	0,167
<hr/>					
Resektionsstatus	R0	1			
	R1/R2	1,27	0,95	1,70	0,102
<hr/>					
Grading	G1/G2	1			
	G3/G4	1,26	1,02	1,56	0,034
<hr/>					
Lymphgefäßinvasion	nein	1			
	ja	3,01	1,06	8,49	0,038
<hr/>					
Angioinvasion	nein	1			
	ja	< 0,01	< 0,01	> 10 ⁵	0,962



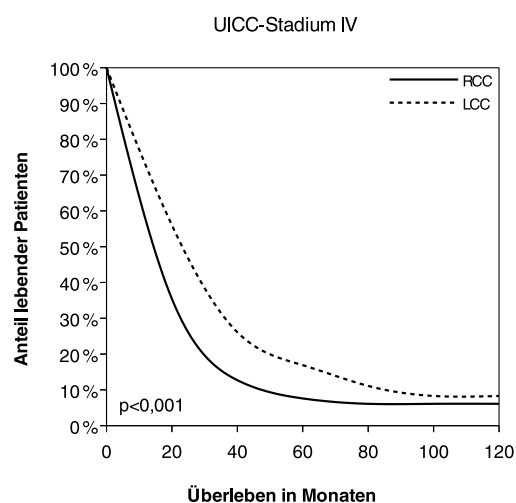
Patienten unter Risiko							
Monate	0	20	40	60	80	100	120
RCC	89	76	61	50	41	21	9
LCC	176	156	139	122	92	58	26



Patienten unter Risiko							
Monate	0	20	40	60	80	100	120
RCC	173	142	129	117	89	47	24
LCC	225	180	166	136	119	72	32



Patienten unter Risiko							
Monate	0	20	40	60	80	100	120
RCC	148	111	72	59	44	23	10
LCC	193	156	120	98	70	45	22



Patienten unter Risiko							
Monate	0	20	40	60	80	100	120
RCC	128	35	19	5	3	3	0
LCC	187	89	37	21	13	7	3

Abbildung 4.5: Tumorspezifisches Überleben für die einzelnen UICC-Stadien

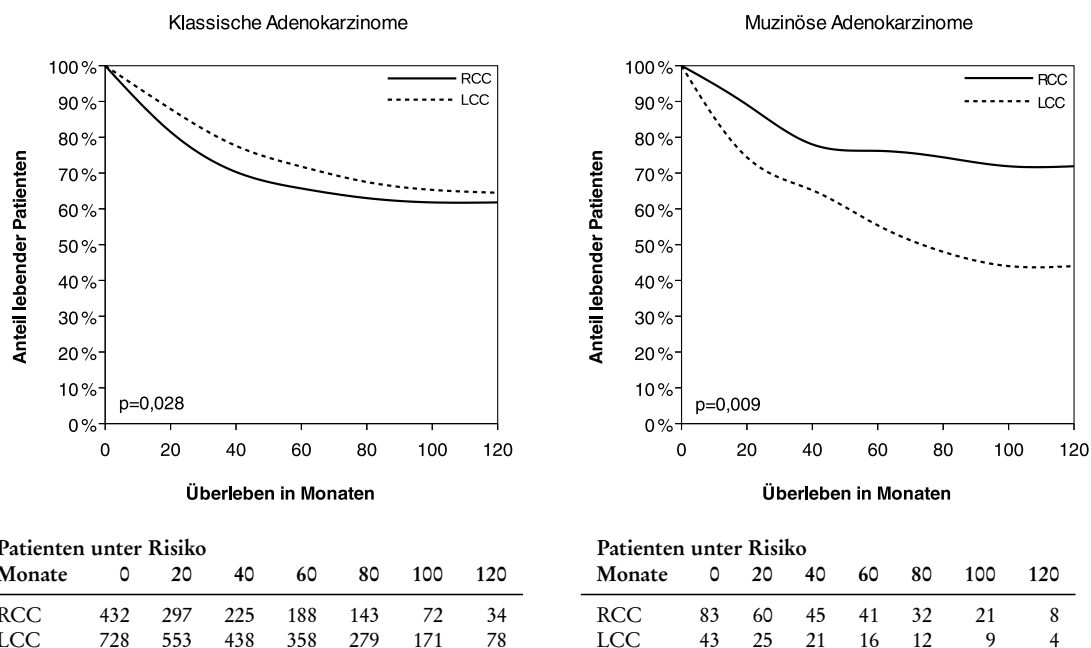


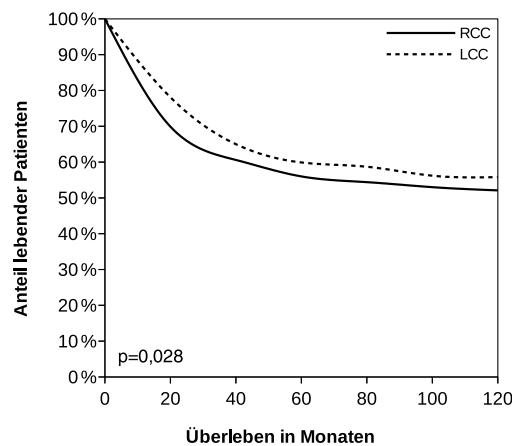
Abbildung 4.6: Tumorspezifisches Überleben für klassische und muzinöse Adenokarzinome

4.4.3 Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit der Tumorentität

Für die folgenden Untersuchungen (Kaplan-Meier-Methode) wurden aus statistischen Gründen ausschließlich klassische Adenokarzinome (1.160 Fälle) und muzinöse Adenokarzinome berücksichtigt (126 Fälle), da für die sonstigen Entitäten zu wenige Fälle registriert waren (Siegelringzellkarzinome: 11 Fälle, undifferenzierte Karzinome: 7 Fälle, sonstige: 15 Fälle).

Die tumorspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten unterschieden sich signifikant bei den klassischen Adenokarzinomen (vgl. Abbildung 4.6). Bei dieser Entität zeigten RCC (5-Jahres-tumorspezifische Überlebensrate 65,7 %, 95 %-CI 60,8 % - 70,6 %) eine schlechtere Prognose als LCC (5-Jahres-tumorspezifische Überlebensrate 71,8 %, 95 %-CI 68,3 % - 75,3 %, $p=0,028$).

Hingegen zeigten muzinöse Adenokarzinome bei RCC eine signifikant bessere Prognose, verglichen mit LCC (vgl. Abbildung 4.6). Die 5-Jahres-tumorspezifische Überlebensrate lag hier für RCC bei 76,2 % (95 %-CI 65,8 % - 86,6 %), für LCC bei 55,4 % (95 %-CI 38,3 % - 72,5 %, $p=0,009$).



Patienten unter Risiko							
Monate	0	20	40	60	80	100	120
RCC	538	323	248	208	161	85	38
LCC	781	533	403	328	269	169	77

Abbildung 4.7: Krankheitsfreies Überleben für alle Tumorstadien

4.4.4 Krankheitsfreies Überleben

Für RCC und LCC konnte ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des krankheitsfreien Überlebens nachgewiesen werden (unter Berücksichtigung aller Tumorstadien, vgl. Abbildung 4.7). RCC zeigten hier eine schlechtere Prognose hinsichtlich des Wiederauftretens der Krebserkrankung. Die Rate für 5-Jahres-krankheitsfreies Überleben betrug für RCC 56,0 % (95 %-CI 51,5 % - 60,5 %) und für LCC 59,9 % (95 %-CI 56,2 % - 63,6 %, $p=0,028$).

4.5 Molekulargenetische Untersuchungen

Bei einer Untergruppe von 202 Patienten waren Daten bezüglich der Mikrosatelliteninstabilität, bei einer Untergruppe von 175 Patienten bezüglich des K-ras-Status und bei einer Untergruppe von 172 Patienten bezüglich des B-raf-Status vorhanden (vgl. Tabelle 4.4).

Trotz der geringen Fallzahl zeigten sich RCC signifikant häufiger mikrosatelliteninstabil als LCC (RCC 37,2 %, LCC 13,0 %, $p<0,001$). Ebenso wurden bei RCC im Vergleich zu LCC signifikant häufiger Mutationen in den Genen K-ras (RCC 42,5 %, LCC 18,9 %, $p=0,001$) und B-raf (RCC 26,6 %, LCC 3,2 %, $p<0,001$) gefunden.

Signifikante Unterschiede im tumorspezifischen Überleben zwischen RCC und LCC konn-

Tabelle 4.4: Verteilung der molekulargenetischen Merkmale bei RCC und LCC

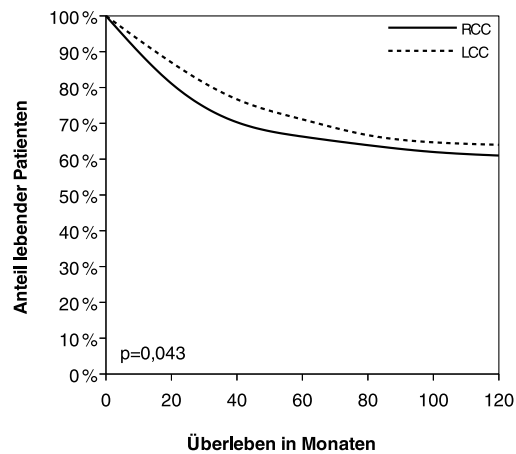
Merkmal	n	%	n	%	p		
MMR-Status			RCC		LCC		
	gesamt	202	94	100	108	100	<0,001
	mikrosatellitenstabil		59	62,8	94	87,0	
	mikrosatelliteninstabil		35	37,2	14	13,0	
K-ras-Status			RCC		LCC		
	gesamt	175	80	100	95	100	0,001
	Wildtyp		46	57,5	77	81,1	
	mutiert		34	42,5	18	18,9	
B-raf-Status			RCC		LCC		
	gesamt	172	79	100	93	100	<0,001
	Wildtyp		58	73,4	90	96,8	
	mutiert		21	26,6	3	3,2	
RCC			B-raf Wildtyp		B-raf mutiert		
	gesamt	78	57	100	21	100	<0,001
	mikrosatellitenstabil		42	73,7	5	23,8	
	mikrosatelliteninstabil		15	26,3	16	76,2	
LCC			B-raf Wildtyp		B-raf mutiert		
	gesamt	91	88	100	3	100	>0,999
	mikrosatellitenstabil		80	90,9	3	100	
	mikrosatelliteninstabil		8	9,1	0	0	

ten jedoch nicht für die Merkmale „Mikrosatelliteninstabilität“ ($p=0,245$), „K-ras-Status“ ($p=0,524$) und „B-raf-Status“ ($p=0,588$) nachgewiesen werden.

Für RCC bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Mikrosatelliteninstabilität und dem B-raf-Status ($p < 0,001$). Für LCC wurde keine solche Assoziation ermittelt ($p > 0,999$, vgl. Tabelle 4.4).

4.6 Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung des Colon transversum und der Kolonflexuren

Um die Ergebnisse für das tumorspezifische Überleben mit anderen Publikationen, bei denen Karzinome der rechten und linken Kolonflexur und des Colon transversum berücksichtigt wurden, vergleichen zu können, wurde ein Patientenkollektiv unter Einschluss der Karzinome des Colon transversum sowie der rechten und linken Kolonflexur erstellt. Dieses Kollektiv wurde ausschließlich für diese Überlebenszeitanalyse verwendet, alle weiteren Berechnungen wurden an der unter Kapitel 3 beschriebenen Studienpopulation durchgeführt. Unter Berücksichtigung der weiteren Tumorlokalisationen umfasste das Studienkollektiv 1.591 Patienten, wobei neben den 1.319 bereits beschriebenen Läsionen 114 Karzinome im Colon transversum, 78 Karzinome an der rechten Kolonflexur und 80 Karzinome an der



Patienten unter Risiko							
Monate	0	20	40	60	80	100	120
RCC	730	490	371	312	242	138	56
LCC	861	639	507	416	327	209	96

Abbildung 4.8: Tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten von RCC und LCC unter Berücksichtigung des Colon transversum und der Kolonflexuren

linken Kolonflexur lokalisiert waren. Die Karzinome wurden für diese Analyse als RCC klassifiziert, sofern sie im Coecum, im Colon ascendens, der rechten Kolonflexur oder im Colon transversum lokalisiert waren. LCC umfassten Karzinome der linken Kolonflexur, des Colon descendens und des Colon sigmoideum.

Es zeigte sich eine signifikant bessere Prognose bezüglich des tumorspezifischen Überlebens für LCC ($p=0,043$, vgl. Abbildung 4.8). Die 5-Jahres-tumorspezifische Überlebensrate betrug dabei für RCC 66,3 % (95 %-CI 62,6 % - 70,0 %), für LCC 71,1 % (95 %-CI 67,8 % - 74,4 %).

5 Diskussion

In einer monozentrischen retrospektiven Analyse einer prospektiv geführten Datenbank wurden 1.319 Patienten mit Kolonkarzinomen ermittelt. Aufgetrennt nach der Lokalisation zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen RCC und LCC hinsichtlich klinischer und histopathologischer Merkmale. Auch die molekulargenetischen Parameter zeigten eine unterschiedliche Verteilung zwischen RCC und LCC. Zudem waren RCC durch eine signifikant schlechtere Prognose bezüglich des tumorspezifischen Überlebens und des krankheitsfreien Überlebens charakterisiert. Bei muzinösen Adenokarzinomen zeigten RCC hingegen eine günstigere Prognose.

5.1 Klassifikation der Karzinome als RCC und LCC

Viele Autoren orientieren sich an der linken Kolonflexur, um zwischen RCC und LCC zu unterscheiden [Meguid et al. 2008; Benedix et al. 2010a; Benedix et al. 2011]. Ungefähr im Bereich der linken Kolonflexur ändert sich die arterielle Gefäßversorgung (proximal der linken Kolonflexur durch die A. mesenterica superior, distal durch die A. mesenterica inferior) [Schiebler und Korf 2007; Fritsch und Kühnel 2009] und die parasympathische Innervation des Kolons (proximal der linken Kolonflexur durch den N. Vagus, distal über das Sakralmark) [Schiebler und Korf 2007; Fritsch und Kühnel 2009]. Die Grenze der parasympathischen Innervation wird dabei als Cannon-Böhm-Punkt bezeichnet [Emmrich und Hölzer 1999]. Die Grenze der Blutversorgung wird durch die Drummond-Anastomose und (inkonstante) Riolan-Anastomose gebildet [Walker 2009].

Die embryologische Entwicklung des Dickdarms scheint bei diesem Konzept jedoch nur unzureichend berücksichtigt zu sein. Das Colon transversum stammt aus embryologischer Sicht sowohl vom Mitteldarm (proximale zwei Drittel) als auch vom Enddarm (distales Drittel) ab [Meguid et al. 2008]. Allerdings werden bei einer Grenzziehung im Bereich der linken Kolonflexur sämtliche Karzinome des Colon transversum als RCC betrachtet [Meguid et al. 2008; Benedix et al. 2010a; Benedix et al. 2011]. Karzinome im Bereich des distalen Drittels des Colon transversum werden dadurch als RCC klassifiziert, obwohl sie unter embryolo-

gischen Gesichtspunkten den LCC zugezählt werden müssten. Um eine derartige Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden und da eine eindeutige Abgrenzung aufgrund dieser anatomischen Situation nicht möglich ist, wurden bei der Auswertung die Karzinome im Bereich der rechten und linken Kolonflexur sowie im Bereich des Colon transversum nicht berücksichtigt. Ausschließlich Karzinome des Coecum und Colon ascendens wurden daher in dieser Arbeit als RCC und Karzinome des Colon descendens und Colon sigmoideum als LCC klassifiziert.

5.2 Stärken und Einschränkungen der Studie

Bei der untersuchten Studienpopulation handelt es sich um eines der größten monozentrischen Patientenkollektive zu kolorektalen Karzinomen in Deutschland. Die große Anzahl der in der Datenbank erfassten Merkmale ermöglichte den umfassenden Vergleich von RCC und LCC hinsichtlich klinischer, histopathologischer und molekulargenetischer Charakteristika. Daneben konnte durch ein umfangreiches postoperatives Follow-up-Programm und durch den langen Nachsorgezeitraum (Median 50,3 Monate, Interquartilsabstand 76,6 Monate) mit einer geringen Rate an „lost to follow-up“-Teilnehmern (7,2 %) eine genaue Abschätzung der Wahrscheinlichkeiten des ereignisfreien Überlebens (tumorspezifisches Überleben, krankheitsfreies Überleben) erfolgen.

Trotz der Größe des untersuchten Kollektivs bleibt zu beachten, dass sämtliche Patienten nur an einem Zentrum rekrutiert wurden. Die Resultate sind daher möglicherweise auf die Population im Einzugsgebiet dieses Zentrums zu beschränken. Zudem wurden keine Ernährungsgewohnheiten oder Änderungen im Lebensstil erfasst, sodass der Einfluss dieser Faktoren, die in Zusammenhang mit der Entstehung von Darmkrebs gebracht werden [Watanabe et al. 2004; Benedix et al. 2010b], nicht weiter untersucht werden konnte. Eine weitere Einschränkung ergibt sich durch den retrospektiven Ansatz der Studie, deren Aussagekraft im Vergleich zu prospektiven Studien geringer ausfällt.

Zudem unterschied sich das angewendete Konzept zur Klassifizierung von RCC und LCC von anderen Studien, was bei der Vergleichbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Wurde jedoch, analog zu anderen Studien, die linke Kolonflexur als Grenze zwischen RCC und LCC herangezogen (und somit Karzinome im Bereich der rechten Kolonflexur, des Colon transversum und der linken Kolonflexur berücksichtigt), so zeigte sich auch hier eine schlechtere Prognose für RCC hinsichtlich des tumorspezifischen Überlebens ($p=0,043$, vgl. Kapitel 4.6).

5.3 Häufigkeitsverteilung der Kolonkarzinome bezogen auf die Lokalisation

In der hier untersuchten Studienpopulation wurden weniger RCC als LCC gezählt (vgl. Tabelle 4.1). Aufgetrennt nach der genauen Tumorlokalisation traten die meisten Erkrankungsfälle im Sigma, gefolgt vom Colon ascendens und dem Coecum auf. Im Colon descendens wurden die wenigsten Karzinome gezählt. Die Rangfolge bei den Lokalisationen stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein [Nawa et al. 2008; Benedix et al. 2010a; Moritani et al. 2014].

Der Grund für die ungleiche Verteilung der Darmkrebsfälle in den einzelnen Abschnitten des Kolons ist bislang unklar. Ursächlich könnte eine unterschiedliche Verweildauer des Darminhalts in den einzelnen Darmabschnitten sein. Diesbezüglich konnte gezeigt werden, dass die maximale Verweildauer der Faeces im Rektosigmoid 27 Stunden beträgt, wohingegen sie im rechten Kolon mit lediglich 22 Stunden angegeben wird [Jorge 2007]. Die längere Einwirkzeit der im Stuhl enthaltenen Karzinogene auf distale Kolonabschnitte könnte somit den höheren Anteil an LCC erklären [Saltzstein und Behling 2007]. Allerdings bleibt zu beachten, dass die übrigen Abschnitte des linken Kolons (Colon descendens) mit 34 Stunden eine noch längere maximale Verweildauer der Faeces aufweisen [Jorge 2007], in diesem Bereich jedoch die wenigsten Kolonkarzinome registriert wurden. Dies könnte darauf hindeuten, dass in der Krebsentstehung neben den verschiedenen langen Verweildauern insbesondere verschieden hohe Konzentrationen an in Faeces enthaltenen kanzerogenen Stoffen in den einzelnen Kolonabschnitten, wie z. B. Gallensäuren und bakterielle Stoffwechselprodukte, eine bedeutende Rolle spielen [Lee et al. 2015].

5.4 Alters- und geschlechtsabhängige Verteilung der Karzinome

Patienten mit RCC waren bei Diagnosestellung signifikant älter als solche mit LCC (vgl. Tabelle 4.1). Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls ein höheres Vorkommen rechtsseitiger Kolonkarzinome bei älteren Patienten nachweisen konnten [Saltzstein und Behling 2007; Benedix et al. 2010a]. Eine altersbedingte Änderung der Stuhltransitzeit mit längerer Verweildauer im rechten Kolon und somit ausgeprägtere Exposition gegenüber den in Faeces enthaltenen Karzinogenen sowie geänderte Lebensgewohnheiten werden hierfür als Ursachen diskutiert [Benedix et al. 2010b].

Zeigte sich bei Männern keine vom Alter abhängige Veränderung im Auftreten von RCC und LCC, so konnte bei Frauen eine Zunahme des Anteils an RCC im höheren Lebensalter nachgewiesen werden („Rechtsverschiebung“, vgl. Tabelle 4.1). Dies könnte auf Unterschiede im Hormonhaushalt zwischen jüngeren und älteren Frauen zurückzuführen sein. Beispielsweise konnte nachgewiesen werden, dass höhere Östrogenspiegel, wie sie bei Frauen vor der Menopause vorliegen, einen protektiven Effekt bezüglich der Entstehung von Darmkrebs besitzen [Ghazi et al. 2012]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Kolontransitzeit bei Frauen, insbesondere im rechten Kolon, länger ist als bei Männern [Jorge 2007; Song et al. 2012]. Die im rechten Kolon längere Expositionsdauer gegenüber Karzinogenen aus den Faeces in Verbindung mit dem Wegfall des schützenden Effekts der Östrogene nach der Menopause könnte auf diese Weise mit der steigenden Inzidenz von RCC bei älteren Frauen assoziiert sein.

5.5 Auftreten von Kolonkarzinomen im zeitlichen Verlauf

Durch die Analyse eines angloamerikanischen Patientenkollektivs wurde eine rückläufige Inzidenz kolorektaler Karzinome ungefähr seit Mitte der 1980er-Jahre ermittelt [American Cancer Society 2014]. Aufgetrennt nach der genauen Lokalisation ermittelten mehrere Autoren, ebenfalls an angloamerikanischen Patientenkollektiven, eine steigende Inzidenz von RCC über die letzten Jahrzehnte [Cucino et al. 2002; Iacopetta 2002]. Die Autoren führen die Zunahme des Anteils an RCC auf die alternde Gesellschaft und auf die mit höherem Alter in Zusammenhang stehende steigende Inzidenz von RCC zurück. Allerdings scheint es sich hierbei weniger um eine Zunahme an RCC, als vielmehr um eine Abnahme an LCC zu handeln [Rabeneck et al. 2003]. Diese Abnahme könnte mit der im angloamerikanischen Raum häufig durchgeführten Sigmoidoskopie zusammenhängen, durch die allerdings nur das Auftreten von LCC vermindert werden kann [Kolligs 2012; Stracci et al. 2014]. Die absolute Anzahl an RCC bleibt hierdurch unverändert. Bei Betrachtung des relativen Anteils kommt es dabei durch die verminderte Anzahl an LCC bei gleichbleibender Anzahl an RCC zu einer Zunahme des Prozentsatzes der RCC.

Andererseits ließe sich der höhere Anteil der RCC dadurch erklären, dass Karzinome, die im Zeitraum zwischen zwei Darmspiegelungen auftreten, bevorzugt rechtsseitig lokalisiert sind [Sweetser et al. 2016]. Diese „Intervall-Karzinome“ gehen meist auf sessile serratierte Adenome zurück, die ebenfalls typischerweise im rechten Kolon zu finden sind [Leggett und Hewett 2015]. Sessile serratierte Adenome sind oft schwer detektierbar, da es sich hierbei um flach erhabene Läsionen handelt, die mit einer Schleimschicht bedeckt und mit gewöhn-

lichen Koloskopieverfahren nur schwer zu erkennen sind [Rex et al. 2012; Fu et al. 2014]. Unerkannte sessile serratierte Adenome können als Vorläuferläsionen jedoch zur Entstehung eines (rechtsseitigen) Kolonkarzinoms führen [Fu et al. 2014]. Eine hohe Rate unentdeckter sessiler serratierter Adenome im rechten Kolon könnte somit, bei entsprechender Entartung und hoher Detektionsrate linksseitiger Kolonkarzinome, zu einem steigenden Anteil rechtsseitiger Kolonkarzinome führen.

In der vorliegenden Studie konnte keine Veränderung am Anteil der RCC über den beobachteten Zeitraum ausgemacht werden (vgl. Tabelle 4.1). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in Deutschland die Durchführung einer vollständigen Koloskopie, im Gegensatz zur Durchführung einer alleinigen Sigmoidoskopie, etabliert ist, durch die sowohl rechtsseitige als auch linksseitige Läsionen erfasst werden können [Kolligs und Graser 2013]. Die Ergebnisse der angloamerikanischen Studienpopulationen könnten damit aufgrund unterschiedlicher diagnostischer Maßnahmen nicht ohne Weiteres auf deutsche Studienpopulationen übertragen werden. Zudem könnte die inzwischen häufigere Anwendung neuartiger Endoskopie-Techniken, anhand derer serratierte Adenome leichter diagnostiziert werden können (beispielsweise das „narrow-band imaging“), dazu beitragen, dass vermehrt Vorläuferläsionen der RCC diagnostiziert werden [Fu et al. 2014].

5.6 Unterschiede im Tumorstadium zwischen RCC und LCC

5.6.1 TNM-Klassifikation

RCC wiesen signifikant größere Tumordurchmesser auf (vgl. Tabelle 4.1). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass RCC aufgrund des größeren Durchmessers des rechten Kolons [Gölder 2015] unspezifischere klinische Symptome zeigen und daher von den Patienten erst zu einem späteren Zeitpunkt eine entsprechende Diagnostik veranlasst wird (siehe auch Kapitel 5.6.2) [Hansen und Jess 2012]. Dennoch konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen RCC und LCC hinsichtlich ihrer Ausdehnung in die Tiefe nachgewiesen werden („Ausbreitung des Primärtumors“ (T) in der TNM-Klassifikation, vgl. Tabelle 4.1).

Ebenso zeigten sich keine Unterschiede zwischen RCC und LCC in Bezug auf befallene Lymphknoten („regionäre Lymphknotenmetastase“ (N) in der TNM-Klassifikation) und diagnostizierte Fernmetastasen („Fernmetastase“ (M) in der TNM-Klassifikation, vgl. Tabelle 4.1). In diesen Punkten unterschied sich das untersuchte Patientenkollektiv von anderen Studienpopulationen, bei denen RCC lokal fortgeschrittener waren und häufiger

Lymphknotenmetastasen aufwiesen [Nawa et al. 2008; Benedix et. al 2010a]. Die Gründe für die Abweichung der Ergebnisse des untersuchten Kollektivs von den anderen Studienergebnissen sind unklar, insbesondere, da entgegen der TNM-Klassifikation für das UICC-Tumorstadium signifikante Unterschiede zwischen RCC und LCC gefunden werden konnten. Möglicherweise kann dies dadurch erklärt werden, dass verschiedene T- und N-Kategorien in den UICC-Tumorstadien zusammengefasst sind und sich der Effekt daher wegen der relativ geringen Fallzahl in den einzelnen Subgruppen nur für das UICC-Tumorstadium nachweisen ließ. Eine Vergrößerung des Patientenkollektivs wäre somit nötig, um potentielle Abweichungen auch im TNM-Klassifikationssystem ermitteln zu können. Möglicherweise lassen sich die Unterschiede zu den anderen Studienergebnissen auch dadurch erklären, dass in der vorliegenden Arbeit Karzinome des Colon transversum sowie der rechten und linken Kolonflexur von der statistischen Auswertung ausgeschlossen wurden.

Hinsichtlich der molekulargenetischen Charakteristika konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Mutationen im Kodon 12 des K-ras-Gens mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen und einem höheren Tumorstadium assoziiert sind [Li et al. 2015]. Trotz des höheren Anteils an K-ras-Mutationen unter den RCC (vgl. Tabelle 4.4) konnten jedoch im untersuchten Patientenkollektiv, möglicherweise auch hier aufgrund einer zu geringen Fallzahl, keine Unterschiede bezüglich des Vorkommens von Lymphknotenmetastasen zwischen RCC und LCC gefunden werden. Die Bedeutung von K-ras-Mutationen bezüglich der Prognose bei kolorektalen Karzinomen und somit in Hinblick auf die Tumorlokalisation (rechtes oder linkes Kolon) ist zudem noch nicht eindeutig geklärt [Cushman-Vokoun et al. 2013; Sideris und Papagrigoriadis 2014].

5.6.2 UICC-Tumorstadium

RCC wurden signifikant häufiger in den Tumorstadien II und III diagnostiziert (vgl. Tabelle 4.1), was mit den relativ unspezifischen Symptomen der RCC (Anämie und Gewichtsverlust) zusammenhängen könnte [Benedix et al. 2010b]. Im Gegensatz dazu können LCC bereits früh typische Symptome zeigen (perianale Blutabgänge und Änderungen in den Stuhlgewohnheiten) [Richman und Adlard 2002], wodurch bei LCC möglicherweise frühzeitiger (niedrigeres Tumorstadium) eine zielführende Diagnostik eingeleitet wird.

Andererseits ist es denkbar, dass bei asymptomatischen Karzinomen LCC bei Vorsorgemaßnahmen leichter und dadurch in früheren Tumorstadien erfasst werden. Beispielsweise kann der große Anteil der Sigmakarzinome durch eine Vorspiegelung lediglich bis zum Colon sigmoideum (Sigmoidoskopie) dargestellt werden. Hingegen ist für die Diagnose von RCC eine vollständige Koloskopie erforderlich [Stracci et al. 2014].

Für das Tumorstadium IV wurden geringfügig mehr LCC als RCC registriert (vgl. Tabelle 4.1). Dies könnte damit zusammenhängen, dass unter den LCC ein größerer Anteil an Männern nachgewiesen wurde. Da Männer allerdings seltener eine Koloskopie durchführen lassen als Frauen (beispielsweise Darmspiegelungen in der Alterskategorie 55-74 Jahre: Männer 15,5 %, Frauen 17,2 %) [Pox et al. 2012], können bei Männern die Karzinome möglicherweise erst in späteren Stadien detektiert werden.

5.7 Überlebenszeitanalysen

5.7.1 Unterschiedliche Prognose von RCC und LCC

Verglichen mit LCC zeigten RCC eine signifikant schlechtere tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit (vgl. Abbildung 4.4). Auch in Untersuchungen von Meguid et al. und Benedix et al. wurden ähnliche Ergebnisse ermittelt [Meguid et al. 2008; Benedix et al. 2010a]. Es finden sich indes auch Studien, die keine Unterschiede im Überleben zwischen RCC und LCC [Weiss et al. 2011] oder eine bessere Prognose von RCC nachweisen konnten [Gervaz et al. 2001]. In einer großen Metaanalyse zu Kolonkarzinomen, welche 15 Studien und über 108.000 Patienten beinhaltete, wurde ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben für Karzinome, die proximal der linken Kolonflexur lokalisiert waren, errechnet (HR 1,14, 95 %-CI 1,06 - 1,22, $p < 0,01$) [Yahagi et al. 2016]. Die genauen Hintergründe dieses differenzierten Verhaltens sind bislang allerdings unklar.

Benedix et al. vermuten, dass die schlechtere Prognose der RCC durch ihr häufig lokal fortgeschrittenes Tumorstadium, ihre höhere Rate an Lymphknotenmetastasen und ihren meist schlechteren Differenzierungsgrad erklärt werden kann [Benedix et al. 2010b]. Allerdings wurde in der vorliegenden Untersuchung eine multivariable Cox-Regressions-Analyse durchgeführt, bei der u. a. nach dem histopathologischen Grading und dem UICC-Tumorstadium adjustiert wurde. Die Tumorlokalisation (RCC) blieb aber dennoch als unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechteres tumorspezifisches Überleben bestehen (vgl. Tabelle 4.3).

Somit könnte das schlechtere tumorspezifische Überleben der RCC auf ihrem signifikant höheren Anteil an B-raf-Mutationen zusammen mit einem signifikant höheren Anteil an mikrosatelliteninstabilen Karzinomen beruhen (vgl. Tabelle 4.4). O'Brien et al. berichten, dass eine Mutation im B-raf-Gen den günstigeren prognostischen Effekt einer gleichzeitig vorhandenen Mikrosatelliteninstabilität etwas abschwächt und den negativen Effekt einer simultanen Mikrosatellitenstabilität erheblich verstärkt [O'Brien et al. 2015]. Daneben kann

eine B-raf-Mutation als Anzeichen für eine Tumorentstehung über den serratierten Signalweg angesehen werden, für den ebenfalls eine schlechtere Prognose ermittelt wurde [Yamane et al. 2014; Lee et al. 2015]. Der serratierte Signalweg ist charakterisiert durch Mutationen im Protoonkogen B-raf, den CpG-Insel-Methylierungs-Phänotyp und das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität [Langner 2015]. In der untersuchten Studienpopulation wurde für RCC ein signifikanter Zusammenhang zwischen Mikrosatelliteninstabilität und Mutationen im B-raf-Gen ermittelt, wohingegen für LCC ein solcher Zusammenhang nicht bestand (vgl. Tabelle 4.4). Der größere Anteil an Karzinomen mit mutiertem B-raf-Gen und einer MSI-H könnte somit auf eine häufigere Karzinogenese der RCC über den serratierten Signalweg hinweisen. Zu beachten ist hier allerdings, dass in der untersuchten Studienpopulation keine Informationen über den CpG-Insel-Methylierungs-Phänotyp vorhanden waren und für diese Berechnungen lediglich eine relativ geringe Fallzahl an Patienten zur Verfügung stand.

Ebenso könnte die im untersuchten Patientenkollektiv nachgewiesene schlechtere Differenzierung der RCC durch den höheren Anteil an B-raf-Mutationen unter den RCC erklärt werden, da gezeigt werden konnte, dass eine Mutation im B-raf-Gen mit einem niedrigeren Differenzierungsgrad korreliert ist [Kadowaki et al. 2015; Li et al. 2015].

Obwohl laut Moritani et al. B-raf-Mutationen zudem als Risikofaktor für das Auftreten von Fernmetastasen gelten [Moritani et al. 2014], zeigten im untersuchten Patientenkollektiv RCC und LCC ein vergleichbares Metastasierungsverhalten. Das unterschiedliche tumorspezifische Überleben von RCC und LCC ließe sich folglich nicht durch unterschiedliche Tendenzen zur Tumorabsiedlung erklären.

Im untersuchten Patientenkollektiv konnten keine signifikanten Unterschiede in den 5-Jahres-tumorspezifischen Überlebensraten bezüglich der Mikrosatelliteninstabilität und des K-ras- und B-raf-Status nachgewiesen werden. Dies könnte auf die geringen Fallzahlen zurückzuführen sein, die für diese Berechnungen zur Verfügung standen.

5.7.2 Stadienabhängiges tumorspezifisches Überleben

Aufgetrennt nach den einzelnen Tumorstadien zeigten RCC in den tumorspezifischen Überlebenszeitanalysen ein schlechteres Ergebnis für die UICC-Stadien III und IV (vgl. Abbildung 4.5). Der genaue Grund für die unterschiedliche Prognose zwischen RCC und LCC für die Tumorstadien III und IV ist bislang jedoch unklar. Dies könnte auf unterschiedliche Ansprechraten auf eine verabreichte Chemotherapie zurückzuführen sein, welche regelmäßig nur in den Tumorstadien III und IV indiziert ist [Germer und Thalheimer 2012].

Hierbei scheint besonders ein Zusammenhang zwischen dem MMR-Status und einer 5-Fluoruracil-haltigen Chemotherapie von Bedeutung zu sein, wobei 5-Fluoruracil in Chemo-

therapie-Schemata für kolorektale Karzinome, entsprechend den Leitlinien, standardmäßig enthalten sein sollte [Hirner und Weise 2008; Leitlinienprogramm Onkologie 2014]. Diesbezüglich konnte gezeigt werden, dass eine 5-Fluoruracil-haltige Chemotherapie bei mikrosatelliteninstabilen Karzinomen einen schädlichen Effekt ausübt [Shen et al. 2015], wohingegen sie bei mikrosatellitenstabilen Tumoren das tumorspezifische Überleben zu verlängern scheint [Saridaki et al. 2014]. Der größere Anteil an mikrosatelliteninstabilen Karzinomen unter den RCC könnte somit das schlechtere tumorspezifische Überleben bei Patienten mit RCC im Tumorstadium III und IV erklären [Benatti et al. 2005; Shen et al. 2015].

Die Dokumentation der Daten erlaubte allerdings keine genauere Spezifizierung im untersuchten Patientenkollektiv.

5.7.3 Muzinöse Adenokarzinome

Bei Betrachtung der Tumorentitäten fiel auf, dass unter den RCC signifikant mehr muzinöse Adenokarzinome gezählt wurden (vgl. Tabelle 4.1). Diese waren bei rechtsseitiger Lokalisation, im Gegensatz zu den klassischen Adenokarzinomen, durch eine höhere tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit charakterisiert (vgl. Abbildung 4.6).

Gao et al. konnten zeigen, dass die Tumorlokalisierung einen unabhängigen Prognosefaktor bei muzinösen Adenokarzinomen darstellt, wobei rechtsseitige muzinöse Adenokarzinome eine bessere Prognose als rektale muzinöse Adenokarzinome aufweisen [Gao et al. 2013].

Die hohe Rate an muzinösen Adenokarzinomen unter den RCC könnte damit zusammenhängen, dass RCC einen signifikant höheren Anteil an Tumoren mit MSI-H besaßen (vgl. Tabelle 4.4). Diesbezüglich berichten mehrere Autoren, dass die Entstehung eines muzinösen Adenokarzinoms mit einer Mikrosatelliteninstabilität assoziiert ist [Nitsche et al. 2013; Rosty et al. 2014]. Da in der multivariablen Cox-Regressions-Analyse die muzinösen Adenokarzinome an sich keinen unabhängigen Prognosefaktor für das tumorspezifische Überleben darstellten (vgl. Kapitel 4.4.1), könnten die höheren tumorspezifischen Überlebensraten der muzinösen Adenokarzinome unter den RCC durch ihre Assoziation mit einer Mikrosatelliteninstabilität erklärt werden, da mikrosatelliteninstabile Karzinome, im Gegensatz zu den mikrosatellitenstabilen Karzinomen, eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen [Guastadisegni et al. 2010; Al-Sohaily et al. 2012].

5.7.4 Krankheitsfreies Überleben

Patienten mit RCC zeigten über einen fünfjährigen Beobachtungszeitraum ein signifikant kürzeres krankheitsfreies Überleben (vgl. Abbildung 4.7). Dies stimmt mit den Ergebnis-

sen von Benedix et al. überein, die ebenso ein kürzeres 5-Jahres-krankheitsfreies Überleben bei Patienten mit RCC nachweisen konnten [Benedix et al. 2010a]. Daneben untersuchten auch Park et al. die Auswirkung der Tumorlokalisation (rechtes oder linkes Kolon) auf das Auftreten eines Lokalrezidivs. In ihrer Studie konnte die Arbeitsgruppe gleichermaßen die Tumorlokalisation (RCC) als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs ermitteln [Park et al. 2015].

Die Gründe hierfür sind unklar. Hutchins et al. konnten zeigen, dass Tumoren mit Mutationen im K-ras-Gen eine geringere Rate an krankheitsfreiem Überleben aufweisen als Tumoren mit einem K-ras-Wildtyp [Hutchins et al. 2011]. Der größere Anteil an K-ras-Mutationen unter den RCC des untersuchten Patientenkollektivs könnte somit das kürzere krankheitsfreie Überleben der Patienten mit RCC erklären. Allerdings wurde in der Studie von Hutchins et al. auch ermittelt, dass mikrosatelliteninstabile Tumoren ein geringeres Risiko für das Auftreten eines Rezidivs besitzen [Hutchins et al. 2011]. Aufgrund des größeren Anteils an mikrosatelliteninstabilen Tumoren unter den RCC wäre somit ein längeres krankheitsfreies Überleben der Patienten mit RCC in der untersuchten Studienpopulation zu erwarten gewesen. Möglicherweise überwiegt hier jedoch der Effekt der K-ras-Mutationen.

Daneben könnten die geringeren Raten für krankheitsfreies Überleben auf ein schlechteres Ansprechen der RCC auf eine Chemotherapie zurückzuführen sein. Es konnte gezeigt werden, dass hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens Patienten mit RCC in geringerem Maße von einer Chemotherapie nach dem „FOLFOX“-Schema profitieren, wobei eine Subgruppenanalyse insbesondere einen ungünstigen Effekt bei mikrosatellitenstabilen RCC aufzeigte [Sinicrope et al. 2013]. Zudem konnte errechnet werden, dass Patienten mit RCC nach dem Wiederauftreten der Tumorerkrankung eine kürzere Gesamtüberlebenszeit aufweisen als Patienten mit LCC [Shen et al. 2015]. Die Autoren führen die unterschiedlichen Prognosen für RCC und LCC auf ein unterschiedliches Ansprechen auf eine nach Auftreten des Rezidivs durchgeführte palliative Therapie zurück [Shen et al. 2015], die genauen Gründe hierfür sind jedoch unklar.

5.8 Klinische Bedeutung

Aufgrund des hohen Anteils an Frauen und älteren Patienten unter den Patienten mit RCC sollte vor allem bei diesen Patientengruppen auf die konsequente Durchführung einer kompletten Koloskopie zur Darmkrebsvorsorge geachtet werden. Hierdurch ließen sich auch proximale Läsionen erfassen, die bei alleiniger Sigmoidoskopie als Screening-Maßnahme nicht festgestellt werden könnten. Wegen der, verglichen mit den LCC, schlechteren Pro-

gnose in fortgeschrittenen Tumorstadien sollte auf diese Weise eine Diagnose der RCC in früheren, eventuell noch asymptomatischen Stadien ermöglicht werden.

Daneben sollte das kürzere krankheitsfreie Überleben bei den RCC gegebenenfalls bei der Festlegung der Nachsorgeintervalle Beachtung finden, um möglichst früh ein Rezidiv erfassen zu können.

Besonders die molekulargenetischen Parameter (MMR-Status, K-ras-Status, B-raf-Status) könnten in Zukunft in der Therapie eines kolorektalen Karzinoms an Bedeutung gewinnen [Davies und McLeod 2013]. Derzeit sollte der MMR-Status, entsprechend der S3-Leitlinie für kolorektale Karzinome, nicht zur Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie herangezogen werden [Leitlinienprogramm Onkologie 2014]. Jedoch empfehlen bereits mehrere Autoren die routinemäßige Bestimmung des MMR-Status bei Patienten im Tumorstadium II, da hier bei Vorliegen eines mikrosatelliteninstabilen Karzinoms aufgrund der guten Prognose und dem tendenziell schlechten Ansprechen auf eine 5-Fluoruracil-haltige Chemotherapie unter Umständen auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden sollte [Church et al. 2013; Wong und Ma 2014; Saridaki et al. 2014].

5.9 Ausblick

Derzeit findet die Lokalisation eines Karzinoms auf der rechten oder auf der linken Seite des Kolons, außer bei der Festlegung des Resektionsausmaßes (z. B. Hemikolektomie rechts, Hemikolektomie links), keine Berücksichtigung in der Therapieform [Leitlinienprogramm Onkologie 2014].

Möglicherweise ändert sich dies zukünftig, wenn insbesondere die molekularen Unterschiede zwischen RCC und LCC weiter aufgedeckt werden können. Beispielsweise gelten die Unterschiede bezüglich der Mikrosatelliteninstabilität mit einem häufigeren Vorkommen im rechten Kolon als vielversprechender Ansatzpunkt für eine differenzierte Therapie von RCC und LCC [Yahagi et al. 2016].

Daneben kommen im Rahmen einer zielgerichteten Therapie bei metastasierten Kolonkarzinomen Antikörper gegen spezifische Tumorantigene (Cetuximab, Panitumumab, Bevacizumab) zum Einsatz [Binefa et al. 2014]. Diesbezüglich wurde für eine Therapie mit dem Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor Cetuximab ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben für Patienten mit LCC, im Gegensatz zu Patienten mit RCC, ermittelt [Shen et al. 2015]. Die unterschiedlichen Ansprechraten werden hier auf eine unterschiedliche Expression der Zielproteine des Antikörpers bei RCC und LCC zurückgeführt [Shen et al. 2015]. Weitere Wirkstoffe der zielgerichteten Therapieverfah-

ren, wie beispielsweise der Proteinkinaseinhibitor Vemurafenib, der bei Tumorerkrankungen mit mutiertem B-raf-Gen eingesetzt wird, sind derzeit Gegenstand klinischer Studien [Baretton 2010; Hyman et al. 2015]. Hier bleibt abzuwarten, ob ebenso verschiedene Ansprechraten bei Patienten mit RCC und LCC ermittelt werden können.

6 Zusammenfassung

Kolonkarzinome spielen im klinischen Alltag aufgrund ihrer hohen Inzidenzraten eine herausragende Rolle. In zahlreichen Studien wird mittlerweile, unter Berücksichtigung der makroskopischen Tumorlokalisation, zwischen RCC und LCC unterschieden. Verschiedene Charakteristika der Tumoren führten schließlich dazu, dass inzwischen mehrere Autoren eine Betrachtung von RCC und LCC, entsprechend den Rektumkarzinomen, als eigene Tumorentitäten fordern. Die Gründe für das unterschiedliche Verhalten von RCC und LCC sind bislang allerdings unklar und wurden in dieser Arbeit weiter untersucht.

Hierzu wurde eine monozentrische retrospektive Analyse an 1.319 Patienten durchgeführt, bei denen eine operative Therapie eines Kolonkarzinoms im Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.05.2013 erfolgte. Das untersuchte Patientenkollektiv wurde in RCC und LCC aufgeteilt, wobei Karzinome im Bereich des Coecum und des Colon ascendens als RCC und Tumoren im Bereich des Colon descendens und des Colon sigmoideum als LCC klassifiziert wurden. Hierdurch wurde gezielt auf die embryologische Abstammung des rechten Kolons (Mitteldarm) und linken Kolons (Enddarm) Rücksicht genommen.

Es ergab sich sowohl für das tumorspezifische Überleben als auch für das krankheitsfreie Überleben eine signifikant schlechtere Prognose für RCC. Auch in einer multivariablen Cox-Regressions-Analyse wurde die Tumorlokalisation (RCC) als unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechteres tumorspezifisches Überleben ermittelt.

Daneben konnten unterschiedliche klinische und histopathologische Eigenschaften zwischen den RCC und LCC ermittelt werden. Patienten mit RCC waren signifikant älter und häufiger Frauen. Zudem wurden für RCC größere Tumordurchmesser und eine schlechtere Differenzierung nachgewiesen sowie signifikante Unterschiede im Tumorstadium zwischen RCC und LCC gefunden.

Über den Beobachtungszeitraum wurde keine Zunahme des Anteils an RCC unter den Kolonkarzinomen festgestellt. Dies kann möglicherweise auf die konsequente und gründliche Durchführung vollständiger Koloskopien zur Darmkrebsvorsorge und zum Ausschluss schwer detektierbarer serratierter Adenome zurückgeführt werden.

Bei einem Teil der Patienten lagen Informationen bezüglich der molekulargenetischen

Parameter Mikrosatelliteninstabilität, K-ras-Status und B-raf-Status vor. RCC zeigten hier einen signifikant höheren Anteil an mikrosatelliteninstabilen Karzinomen, K-ras-Mutationen und B-raf-Mutationen. Folglich könnte das unterschiedliche Verhalten von RCC und LCC durch ihre unterschiedliche embryologische Abstammung und auf diese Weise durch die unterschiedliche Verteilung der molekulargenetischen Merkmale erklärt werden. Insbesondere das schlechtere tumorspezifische Überleben der RCC kann möglicherweise damit zusammenhängen, dass RCC häufiger über den sogenannten serratierten Signalweg entstehen, für den eine schlechtere Prognose beschrieben ist. Die Bedeutung der molekulargenetischen Charakteristika könnte somit aufgrund ihrer klinischen Auswirkungen in Zukunft zunehmen.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Schemazeichnung des Dickdarms	2
1.2	Prozentuale Verteilung der Lokalisationen bei Krebsneuerkrankungen . . .	5
1.3	Prozentuale Verteilung der Lokalisationen bei Krebssterbefällen	6
1.4	Adenom-Karzinom-Sequenz	9
1.5	Serratiertes und konventionelles Adenom in der Koloskopie	10
4.1	Ermittlung der Studienpopulation	21
4.2	Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorlokalisationen	22
4.3	Auftreten von Kolonkarzinomen, getrennt nach Alter und Geschlecht . . .	23
4.4	Tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten von RCC und LCC . . .	26
4.5	Tumorspezifisches Überleben für die einzelnen UICC-Stadien	30
4.6	Tumorspezifisches Überleben für klassische und muzinöse Adenokarzinome	31
4.7	Krankheitsfreies Überleben für alle Tumorstadien	32
4.8	Tumorspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten von RCC und LCC unter Berücksichtigung des Colon transversum und der Kolonflexuren	34

Tabellenverzeichnis

1.1	Häufige genetische Veränderungen rechtsseitiger und linksseitiger Kolonkarzinome	11
4.1	Verteilung der Merkmale zwischen RCC und LCC	25
4.2	Univariable Cox-Regressions-Analyse für das tumorspezifische Überleben . .	28
4.3	Multivariable Cox-Regressions-Analyse für das tumorspezifische Überleben .	29
4.4	Verteilung der molekulargenetischen Merkmale bei RCC und LCC	33

Literaturverzeichnis

Al-Sohaily, S., Biankin, A., Leong, R., Kohonen-Corish, M., Warusavitarne, J. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 27 (2012) 1423-1431

Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. Zellgemeinschaften: Gewebe, Stammzellen und Krebs. In: „Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie“, Graw, J. (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, 2012, 4. Auflage, 737-782

American Cancer Society (2014)

Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016

(<http://www.cancer.org/acs/groups/content/documents/document/acspc-042280.pdf>)

Stand: 14.07.2016

Anderhuber, F., Brehmer, A. Bauchhöhle, Cavitas abdominis (abdominalis). In: „A. Waldeyer: Anatomie des Menschen“, Fanghänel, J. (Hrsg.), Pera, F. (Hrsg.), Anderhuber, F. (Hrsg.), Nitsch, R. (Hrsg.), Walter de Gruyter, Berlin, 2003, 17. Auflage, 931-1026

Arends, M. J. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 21 (2013) 97-102

Aretz, S., Burkholder, I., Edler, L., Hartmann, K. A., Hübner, J., Jonas, S., Kaufmann, A., Lordick, F., Monz, K., Pietsch, U. C., Raida, M., Schmelzle, M., Strumberg, D., Winter, A. Grundlagen der gastrointestinalen Tumorerkrankungen. In: „Viszeralmedizin: Interdisziplinäres Facharztwissen Gastroenterologie und Viszeralchirurgie“, Erckenbrecht, J. F. (Hrsg.), Jonas, S. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2015, 1. Auflage, 397-460

Aust, D. E., Baretton, G. B. Sporadische Tumoren des Kolorektums. In: „Pathologie: Verdauungstrakt und Peritoneum“, Stolte, M. (Hrsg.), Rüschoff, J. (Hrsg.), Klöppel, G. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2013, 3. Auflage, 611-664

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2014)

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 02-007OL

(http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_KRK_Langfassung_1.1.pdf)

Stand: 14.07.2016

Baretton, G. B. Der serratierte Karzinogeneseweg im Kolorektum. *Pathologe*. 31 (2010) 9-15

Benatti, P., Gafà, R., Barana, D., Marino, M., Scarselli, A., Pedroni, M., Maestri, I., Guerzoni, L., Roncucci, L., Menigatti, M., Roncari, B., Maffei, S., Rossi, G., Ponti, G., Santini, A., Losi, L., Di Gregorio, C., Oliani, C., Ponz de Leon, M., Lanza, G. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res*. 11 (2005) 8332-8340

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*. 53 (2010a) 57-64

Benedix, F., Meyer, F., Kube, R., Gastinger, I., Lippert, H. Karzinome des rechten und linken Kolons - verschiedene Tumorentitäten? *Zentralbl Chir*. 135 (2010b) 312-317

Benedix, F., Schmidt, U., Mroczkowski, P., Gastinger, I., Lippert, H., Kube, R. Colon carcinoma-classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite?-Analysis of 29,568 patients. *Eur J Surg Oncol*. 37 (2011) 134-139

Binefa, G., Rodríguez-Moranta, F., Teule, À., Medina-Hayas, M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol*. 20 (2014) 6786-6808

Bittinger, M., Messmann, H. Abdominalorgane. In: „Internistische Intensivmedizin: Methoden - Diagnostik - Therapie“, Haverkamp, W. (Hrsg.), Herth, F. (Hrsg.), Messmann, H. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2008, 416-494

Bommas-Ebert, U., Teubner, P., Voß, R. „Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, 2. Auflage

- Brandt, B., Petrides, P. E. Grundlagen der Tumorentstehung. In: „Löffler/ Petrides Biochemie und Pathobiochemie“, Heinrich, P. C. (Hrsg.), Müller, M. (Hrsg.), Graeve, L. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2014a, 9. Auflage, 638-648
- Brandt, B., Petrides, P. E. Spezifische Tumore - Entstehung, Progression und Therapie. In: „Löffler/ Petrides Biochemie und Pathobiochemie“, Heinrich, P. C. (Hrsg.), Müller, M. (Hrsg.), Graeve, L. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2014b, 9. Auflage, 649-659
- Bufill, J. A. Colorectal cancer: Evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med.* 113 (1990) 779-788
- Bumm, R., Harder, F. Kolon. In: „Basiswissen Chirurgie“, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2010, 277-289
- Cho, K. R., Vogelstein, B. Genetic Alterations in the Adenoma-Carcinoma Sequence. *Cancer.* 70 (1992) 1727-1731
- Church, D. N., Midgley, R., Kerr, D. J. Stage II colon cancer. *Chin Clin Oncol.* 2 (2013) 16
- Cucino, C., Buchner, A. M., Sonnenberg, A. Continued rightward shift of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 45 (2002) 1035-1040
- Cushman-Vokoun, A. M., Stover, D. G., Zhao, Z., Koehler, E. A., Berlin, J. D., Vnencak-Jones, C. L. Clinical utility of KRAS and BRAF mutations in a cohort of patients with colorectal neoplasms submitted for microsatellite instability testing. *Clin Colorectal Cancer.* 12 (2013) 168-178
- Davies, J. M., McLeod, H. L. Prognostic Markers in Colon Cancer. In: „Biomarkers in Oncology: Prediction and Prognosis“, Lenz, H.-J. (Hrsg.), Springer Science + Business Media, New York - Heidelberg - Dordrecht - London, 2013, 131-162
- Derry, M. M., Raina, K., Agarwal, C., Agarwal, R. Identifying molecular targets of lifestyle modifications in colon cancer prevention. *Front Oncol.* 3 (2013) 119
- Emmrich, P., Hölzer, H. Tumor genesis and prognostic factors in colorectal carcinoma with special consideration of tumor localization. *Zentralbl Chir.* 124 (1999) 1079-1086

- Fearon, E. R., Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 61 (1990) 759-767
- Fleming, M., Ravula, S., Tatishchev, S. F., Wang, H. L. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 3 (2012) 153-173
- Fritsch, H., Kühnel, W. „Taschenatlas der Anatomie, Band 2: Innere Organe“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2009, 10. Auflage
- Fu, X., Qiu, Y., Zhang, Y. Screening, management and surveillance for the sessile serrated adenomas/polyps. *Int J Clin Exp Pathol*. 7 (2014) 1275-1285
- Gao, D., Herman, J. G., Guo, M. The clinical value of aberrant epigenetic changes of DNA damage repair genes in human cancer. *Oncotarget*. 7 (2016) 37331-37346
- Gao, P., Song, Y. X., Xu, Y. Y., Sun, Z., Sun, J. X., Xu, H. M., Wang, Z. N. Does the prognosis of colorectal mucinous carcinoma depend upon the primary tumour site? Results from two independent databases. *Histopathology*. 63 (2013) 603-615
- Gekle, M. Funktion des Magen-Darm-Trakts, Energiehaushalt und Ernährung. In: „Physiologie“, Klinker, R. (Hrsg.), Pape, H.-C. (Hrsg.), Kurtz, A. (Hrsg.), Silbernagl, S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2010, 6. Auflage, 415-498
- Germer, C. T., Thalheimer, A. Kolon. In: „Chirurgie“, Siewert, J. R. (Hrsg.), Stein, H. J. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2012, 9. Auflage, 679-703
- Gervaz, P., Bouzourene, H., Cerottini, J. P., Chaubert, P., Benhattar, J., Secic, M., Wexner, S., Givel, J. C., Belin, B. Dukes B colorectal cancer: distinct genetic categories and clinical outcome based on proximal or distal tumor location. *Dis Colon Rectum*. 44 (2001) 364-372
- Ghazi, S., Lindfors, U., Lindberg, G., Berg, E., Lindblom, A., Papadogiannakis. Analysis of colorectal cancer morphology in relation to sex, age, location, and family history. *J Gastroenterol*. 47 (2012) 619-634
- Giordano, A., De Falco, G., Rubin, E., Rubin, R. Neoplasia. In: „Essentials of Rubin's Pathology“, Rubin, E. (Hrsg.), Reisner, R. M. (Hrsg.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore - Philadelphia, 2009, 5. Auflage, 71-91

- Gölder, S. K. Blutstillung. In: „Lehratlas der Koloskopie: Das Referenzwerk zur Untersuchungstechnik und Befundinterpretation“, Messmann, H. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2015, 2. Auflage, 269-280
- Graumann, W., Sasse, D., Holstein, A.-F., Welsch, U. „CompactLehrbuch der gesamten Anatomie: CompactLehrbuch Anatomie 03: Innere Organsysteme“, Schattauer, Stuttgart, 2004, 1. Auflage
- Guastadisegni, C., Colafranceschi, M., Ottini, L., Dogliotti, E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer*. 46 (2010) 2788-2798
- Hanahan, D., Weinberg, R. A. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 100 (2000) 57-70
- Hansen, I. O., Jess, P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer - a systematic review. *Dan Med J*. 59 (2012) A4444
- Hirner, A., Weise, K. „Chirurgie“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008, 2. Auflage
- Hutchins, G., Southward, K., Handley, K., Magill, L., Beaumont, C., Stahlschmidt, J., Richman, S., Chambers, P., Seymour, M., Kerr, D., Gray, R., Quirke, P. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 29 (2011) 1261-1270
- Hyman, D. M., Puzanov, I., Subbiah, V., Faris, J. E., Chau, I., Blay, J.-Y., Wolf, J., Raje, N. S., Diamond, E. L., Hollebecque, A., Gervais, R., Elez-Fernandez, M. E., Italiano, A., Hofheinz, R.-D., Hidalgo, M., Chan, E., Schuler, M., Lasserre, S. F., Makrutzki, M., Sirzen, F., Veronese, M. L., Tabernero, J., Baselga, J. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 373 (2015) 726-736
- Iacopetta, B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*. 101 (2002) 403-408
- IARC. „World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System“, IARC Press, Lyon, 2000

- Jorge, J. M. N. Constipation - Including Sigmoidocele and Rectocele. In: „Diseases of the Colon“, Wexner, S. D. (Hrsg.), Stollman, N. (Hrsg.), Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2007, 99-136
- Kaatsch, P., Spix, S., Katalinic, A., Hentschel, S. Methodische Aspekte. In: „Krebs in Deutschland 2007/ 2008“, Robert Koch-Institut (Hrsg.), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), Berlin, 2012, 8. Ausgabe, 9-18
- Kaatsch, P., Spix, C., Hentschel, S., Katalinic, A., Luttmann, S., Stegmaier, C., Caspritz, S., Cernaj, J., Ernst, A., Folkerts, J., Hansmann, J., Kranzhöfer, K., Kriehoff-Henning, E., Kunz, B., Penzkofer, A., Treml, K., Wittenberg, K., Baras, N., Barnes, B., Bertz, J., Buttman-Schweiger, N., Dahm, S., Franke, M., Haberland, J., Kraywinkel, K., Wienecke, A., Wolf, U. „Krebs in Deutschland 2009/2010“, Robert Koch-Institut (Hrsg.), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), Berlin, 2013, 9. Ausgabe
- Kadowaki, S., Kakuta, M., Takahashi, S., Takahashi, A., Arai, Y., Nishimura, Y., Yatsuoka, T., Ooki, A., Yamaguchi, K., Matsuo, K., Muro, K., Akagi, K. Prognostic value of KRAS and BRAF mutations in curatively resected colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 21 (2015) 1275-1283
- Kasparek, M. S., Jauch, K.-W. Kolorektales Karzinom. In: „Chirurgie Basisweiterbildung: In 100 Schritten durch den Common Trunk“, Jauch, K.-W. (Hrsg.), Mutschler, W. (Hrsg.), Hoffmann, J. N. (Hrsg.), Kanz, K.-G. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2013, 2. Auflage, 793-806
- Kedrin, D., Gala, M. K. Genetics of the serrated pathway to colorectal cancer. *Clin Transl Gastroenterol.* 6 (2015) e84
- Kim, E. K., Choi, E.-J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochim Biophys Acta.* 1802 (2010) 396-405
- Kim, J. C., Cho, Y. K., Roh, S. A., Yu, C. S., Gong, G., Jang, S. J., Kim, S. Y., Kim, Y. S. Individual tumorigenesis pathways of sporadic colorectal adenocarcinomas are associated with the biological behavior of tumors. *Cancer Sci.* 99 (2008) 1348-1354

- Kirsch, J., Schmitz, F., Schulte, E. Rumpfdarm - Ösophagus und Gastrointestinaltrakt. In: „Anatomie“, Aumüller, G. (Hrsg.), Aust, G. (Hrsg.), Engele, J. (Hrsg.), Kirsch, J. (Hrsg.), Maio, G. (Hrsg.), Mayerhofer, A. (Hrsg.), Mense, S. (Hrsg.), Reißig, D. (Hrsg.), Salvetter, J. (Hrsg.), Schmidt, W. (Hrsg.), Schmitz, F. (Hrsg.), Schulte, E. (Hrsg.), Spanel-Borowski, K. (Hrsg.), Wennemuth, G. (Hrsg.), Wolff, W. (Hrsg.), Wurzinger, L. J. (Hrsg.), Zilch, H.-G. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2014, 3. Auflage, 675-733
- Kolligs, F. T. Screening for colorectal cancer. Current evidence and novel developments. *Radiologe*. 52 (2012) 504-510
- Kolligs, F. T., Graser, A. Early detection of colorectal cancer: role of endoscopy and imaging. *Internist (Berl)*. 54 (2013) 797-802
- Koolmann, J., Röhm, K.-H. „Taschenatlas Biochemie des Menschen“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2009, 4. Auflage
- Langner, C. Serrated and Non-Serrated Precursor Lesions of Colorectal Cancer. *Dig Dis*. 33 (2015) 28-37
- Lee, G. H., Malietzis, G., Askari, A., Bernardo, D., Al-Hassi, H. O., Clark, S. K. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 41 (2015) 300-308
- Leggett, B. A., Hewett, D. G. Colorectal cancer screening. *Intern Med J*. 45 (2015) 6-15
- Leslie, A., Carey, F. A., Pratt, N. R., Steele, R. J. C. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg*. 89 (2002) 845-860
- Li, W., Qiu, T., Zhi, W., Shi, S., Zou, S., Ling, Y., Shan, L., Ying, J., Lu, N. Colorectal carcinomas with KRAS codon 12 mutation are associated with more advanced tumor stages. *BMC Cancer*. 15 (2015) 340
- Lin, E. Colon and Appendix. In: „Anatomic Basis of Tumor Surgery“, Wood, W. C. (Hrsg.), Staley, C. A. (Hrsg.), Skandalakis, J. E. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2010, 2. Auflage, 377-408

- Lütjen-Drecoll, E., Rohen, J. W. „Innenansichten des menschlichen Körpers: Faszinierende Einblicke mit einzigartigen Fotos“, Schattauer, Stuttgart, 2010
- Markowitz, S. D., Bertagnolli, M. M. Molecular Origins of Cancer: Molecular Basis of Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 361 (2009) 2449-2460
- Meguid, R. A., Slidell, M. B., Wolfgang, C. L., Chang, D. C., Ahuja, N. Is There a Difference in Survival Between Right- Versus Left-Sided Colon Cancers? *Ann Surg Oncol.* 15 (2008) 2388-2394
- Moritani, K., Hasegawa, H., Okabayashi, K., Ishii, Y., Endo, T., Kitagawa, Y. Difference in the recurrence rate between right- and left-sided colon cancer: a 17-year experience at a single institution. *Surg Today.* 44 (2014) 1685-1691
- 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.* 23 (2008) 418-423
- Netzker, R. Zellzyklus und molekulare Genetik. In: „Duale Reihe Biochemie“, Rassow, J. (Hrsg.), Hauser, K. (Hrsg.), Netzker, R. (Hrsg.), Deutzmann, R. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2012, 401-526
- Nitsche, U., Rosenberg, R., Balmert, A., Schuster, T., Slotta-Huspenina, J., Herrmann, P., Bader, F. G., Friess, H., Schlag, P. M., Stein, U., Janssen, K.-P. Integrative Marker Analysis Allows Risk Assessment for Metastasis in Stage II Colon Cancer. *Ann Surg.* 256 (2012) 763-771
- Nitsche, U., Zimmermann, A., Späth, C., Müller, T., Maak, M., Schuster, T., Slotta-Huspenina, J., Käser, S. A., Michalski, C. W., Janssen, K. P., Friess, H., Rosenberg, R., Bader, F. G. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Ann Surg.* 258 (2013) 775-782
- O'Brien, M. J., Zhao, Q., Yang, S. Colorectal serrated pathway cancers and precursors. *Histopathology.* 66 (2015) 49-65

- Paquet, K.-J., Fetzner, U., Kraus, G. Viszeralchirurgie. In: „Das Zweite - Kompakt: Chirurgie, Orthopädie, Urologie - GK2“, Schaps, K.-P. W. (Hrsg.), Kessler, O. (Hrsg.), Fetzner, U. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2008, 62-132
- Park, J. H., Kim, M. J., Park, S. C., Kim, M. J., Hong, C. W., Sohn, D. K., Han, K. S., Oh, J. H. Difference in Time to Locoregional Recurrence Between Patients With Right-Sided and Left-Sided Colon Cancers. *Dis Colon Rectum*. 58 (2015) 831-837
- Paulsen, F., Cetin, Y., Hildebrand, R. Organe des Verdauungssystems. In: „Anatomie“, Zilles, K. (Hrsg.), Tillmann, B. N. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2010, 1. Auflage, 423-501
- Petrides, P. E. Tumorgewebe. In: „Biochemie & Pathobiochemie“, Löffler, G. (Hrsg.), Petrides, P. E. (Hrsg.), Heinrich, P. C. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007, 8. Auflage, 1141-1163
- Piper, W. „Innere Medizin“, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2012, 2. Auflage
- Ploenes, T., Borner, N., Kirkpatrick, C. J., Heintz, A. Neuroendocrine tumour, mucinous adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma of the appendix: Three cases and review of literature. *Indian J Surg*. 75 (2013) 299-302
- Ponz de Leon, M., Di Gregorio, C. Pathology of colorectal cancer. *Dig Liver Dis*. 33 (2001) 372-388
- Pox, C. P., Altenhofen, L., Brenner, H., Theilmeyer, A., von Stillfried, D., Schmiegl, W. Efficacy of a Nationwide Screening Colonoscopy Program for Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 142 (2012) 1460-1467
- Price, T. J., Beeke, C., Ullah, S., Padbury, R., Maddern, G., Roder, D., Townsend, A. R., Moore, J., Roy, A., Tomita, Y., Karapetis, C. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer*. 121 (2015) 830-835
- Priewe, J., Tümmers, D. „Das Erste: Kompendium Vorklinik“, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007

Pritchard, A. L., Hayward, N. K. Molecular Pathways: Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway Mutations and Drug Resistance. *Clin Cancer Res.* 19 (2013) 2301-2309

Probst, A. Polypen und Polyposis. In: „Lehratlas der Koloskopie: Das Referenzwerk zur Untersuchungstechnik und Befundinterpretation“, Messmann, H. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2015, 2. Auflage, 105-126

Rabeneck, L., Davila, J. A., El-Serag, H. B. Is there a true “shift” to the right colon in the incidence of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol.* 98 (2003) 1400-1409

Redston, M. Epithelial Neoplasms of the Large Intestine. In: „Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas“. Odze, R. D. (Hrsg.), Goldblum, J. R. (Hrsg.), Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009, 2. Auflage, 597-638

Rex, D. K., Ahnen, D. J., Baron, J. A., Batts, K. P., Burke, C. A., Burt, R. W., Goldblum, J. R., Guillem, J. G., Kahi, C. J., Kalady, M. F., O'Brien, M. J., Odze, R. D., Ogino, S., Parry, S., Snover, D. C., Torlakovic, E. E., Wise, P. E., Young, J., Church, J. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 107 (2012) 1315-1329

Richman, S., Adlard, J. Left and right sided large bowel cancer. *BMJ.* 324 (2002) 931-932

Ritz, J.-P., Buhr, H. J. Kolonkarzinom. In: „Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie“, Siewert, J. R. (Hrsg.), Rothmund, M. (Hrsg.), Schumpelick, V. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2010, 3. Auflage, 693-712

Rohen, J. W., Lütjen-Drecoll, E. „Funktionelle Anatomie des Menschen. Lehrbuch der makroskopischen Anatomie nach funktionellen Gesichtspunkten“ Schattauer, Stuttgart, 2006, 11. Auflage

Rohen, J. W., Neuhuber, W. L. „Topographische Anatomie: Lehrbuch mit besonderer Berücksichtigung der klinischen Aspekte und der bildgebenden Verfahren“, Schattauer, Stuttgart, 2008, 10. Auflage

- Rosty, C., Williamson, E. J., Clendenning, M., Walters, R. J., Win, A. K., Jenkins, M. A., Hopper, J. L., Winship, I. M., Southey, M. C., Giles, G. G., English, D. R., Buchanan, D. D. Should the grading of colorectal adenocarcinoma include microsatellite instability status? *Hum Pathol.* 45 (2014) 2077-2084
- Rubio, C. A. Colorectal adenomas: time for reappraisal. *Pathol Res Pract.* 198 (2002) 615-620
- Sadler, T. W. „Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, 10. Auflage
- Saltzstein, S. L., Behling, C. A. 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.* 41 (2007) 173-177
- Saridaki, Z., Souglakos, J., Georgoulas, V. Prognostic and predictive significance of MSI in stages II/ III colon cancer. *World J Gastroenterol.* 20 (2014) 6809-6814
- Schaaf, C., Zschoke, J. „Basiswissen Humangenetik“, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2013, 2. Auflage
- Schiebler, T. H., Korf, H.-W. „Anatomie“, Steinkopff Verlag, Heidelberg, 2007, 10. Auflage
- Schmitz-Moormann, P., Thomas, C., Gebert, G. Verdauungsorgane. In: „Spezielle Pathologie“, Thomas, C. (Hrsg.), Schattauer, Stuttgart, 1996, 213-283
- Schulze-Bergkamen, H. Wachstumssignale und Apoptose. In: „Onkologische Chirurgie“, Siewert, J. R. (Hrsg.), Rothmund, M. (Hrsg.), Schumpelick, V. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2010, 3. Auflage, 87-96
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., Wesker, M. „Prometheus LernAtlas der Anatomie. Innere Organe“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2009, 2. Auflage
- Schwegler, J., Lucius, R. „Der Mensch - Anatomie und Physiologie“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2011, 5. Auflage

- Shen, H., Yang, J., Huang, Q., Jiang, M.-J., Tan, Y.-N., Fu, J.-F., Zhu, L.-Z., Fang, X.-F., Yuan, Y. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol.* 21 (2015) 6470-6478
- Sideris, M., Papagrigoriadis, S. Molecular biomarkers and classification models in the evaluation of the prognosis of colorectal cancer. *Anticancer Res.* 34 (2014) 2061-2068
- Sinicrope, F. A., Mahoney, M. R., Smyrk, T. C., Thibodeau, S. N., Warren, R. S., Betagnolli, M. M., Nelson, G. D., Goldberg, R. M., Sargent, D. J., Alberts, S. R. Prognostic Impact of Deficient DNA Mismatch Repair in Patients With Stage III Colon Cancer From a Randomized Trial of FOLFOX-Based Adjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 31 (2013) 3664-3672
- Song, B. K., Cho, K. O., Jo, Y., Oh, J. W., Kim, Y. S. Colon transit time according to physical activity level in adults. *J Neurogastroenterol Motil.* 18 (2012) 64-69
- Souza-Offtermatt, G., Staubach, K.-H., Sterk, P., Udolph, A., Nolde, J., Melullis, M. J. „Intensivkurs Chirurgie“, Elsevier, München, 2004, 1. Auflage
- Stintzing, S., Heinemann, V., Jung, A., Moosmann, N., Hiddemann, W., Kirchner, T. The Treatment of Colorectal Carcinoma With Monoclonal Antibodies: The Importance of KRAS Mutation Analysis and EGFR Status. *Dtsch Arztebl Int.* 106 (2009) 202-206
- Stracci, F., Zorzi, M., Grazzini, G. Colorectal Cancer Screening: Tests, Strategies, and Perspectives. *Front Public Health.* 2 (2014) 210
- Sweetser, S., Jones, A., Smyrk, T. C., Sinicrope, F. A. Sessile Serrated Polyps are Precursors of Colon Carcinomas with Deficient DNA Mismatch Repair. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 14 (2016) 1056-1059
- Takayama, T., Miyanishi, K., Hayashi, T., Sato, Y., Niitsu, Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol.* 41 (2006) 185-192
- Tannapfel, A., Neid, M., Aust, D., Baretton, G. The Origins of Colorectal Carcinoma: Specific Nomenclature for Different Pathways and Precursor Lesions. *Dtsch Arztebl Int.* 107 (2010) 760-766

- Tischhoff, I., Tannapfel, A. Präkanzerosen im Kolon. *Internist (Berl)*. 54 (2013) 691-698
- UICC. Kolon und Rektum. In: „TNM: Klassifikation Maligner Tumoren“, Wittekind, C. (Hrsg.), Meyer, H.-J. (Hrsg.), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2010, 7. Auflage, 61-126
- Ulfig, N. „Kurzlehrbuch Histologie“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2011, 3. Auflage
- Umar, A., Boland, C. R., Terdiman, J. P., Syngal, S., de la Chapelle, A., Rüschoff, J., Fishel, R., Lindor, N. M., Burgart, L. J., Hamelin, R., Hamilton, S. R., Hiatt, R. A., Jass, J., Lindblom, A., Lynch, H. T., Peltomäki, P., Ramsey, S. D., Rodriguez-Bigas, M. A., Vasen, H. F., Hawk, E. T., Barrett, J. C., Freedman, A. N., Srivastava, S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 96 (2004) 261-268
- Vaupel, P. Funktionen des Magen-Darm-Trakts. In: „Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie“, Schmidt, R. F. (Hrsg.), Lang, F. (Hrsg.), Heckmann, M. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2010, 31. Auflage, 792-833
- Verhulst, J., Ferdinande, L., Demetter, P., Ceelen, W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol*. 65 (2012) 381-388
- Wagener, C., Müller, O. „Molekulare Onkologie: Entstehung, Progression, klinische Aspekte“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2010, 3. Auflage
- Walker, T. G. Mesenteric vasculature and collateral pathways. *Semin Intervent Radiol*. 26 (2009) 167-174
- Wang, F., Bai, L., Liu, T. S., Yu, Y. Y., He, M. M., Liu, K. Y., Luo, H. Y., Zhang, D. S., Jin, Y., Wang, F. H., Wang, Z. Q., Wang, D. S., Qiu, M. Z., Ren, C., Li, Y. H., Xu, R. H. Right-sided colon cancer and left-sided colorectal cancers respond differently to cetuximab. *Chin J Cancer*. 34 (2015) 384-393
- Watanabe, T., Nakaya, N., Kurashima, K., Kuriyama, S., Tsubono, Y., Tsuji, I. Constipation, laxative use and risk of colorectal cancer: The Miyagi Cohort Study. *Eur J Cancer*. 40 (2004) 2109-2115

- Wedel, T. Colon, Rectum, Anus, Pelvic Floor. In: „Coloproctology“, Herold, A. (Hrsg.), Lehur, P.-A. (Hrsg.), Matzel, K. E. (Hrsg.), O’Connell, P. R. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2008, 7-22
- Weiss, J. M., Pfau, P. R., O’Connor, E. S., King, J., LoConte, N., Kennedy, G., Smith, M. A. Mortality by Stage for Right- Versus Left-Sided Colon Cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Data. *J Clin Oncol.* 29 (2011) 4401-4409
- Welsch, U., „Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, Mikroskopische Anatomie“, Urban & Fischer Verlag, München, 2003, 1. Auflage
- Werner, M. Allgemeine Onkogenese und Tumorpathologie. In: „Onkologische Chirurgie“, Siewert, J. R. (Hrsg.), Rothmund, M. (Hrsg.), Schumpelick, V. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2010, 3. Auflage, 4-12
- Wittekind, C. Dünn- und Dickdarm: Anatomie, Histologie, Embryologie, Entwicklungsanomalien. In: „Gastroenterologie in Klinik und Praxis: Das komplette Referenzwerk für Klinik und Praxis“, Riemann, J. F. (Hrsg.), Fischbach, W. (Hrsg.), Galle, P. R. (Hrsg.), Mössner, J. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2007, 605-618
- Wörmann, B. (2014)
Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014: Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven (https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/140507-Krebsfrueerkennung_in_Deutschland_2014-WEB-FINAL.pdf)
Stand: 17.07.2016
- Wong, A., Ma, B. B. Personalizing therapy for colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 12 (2014) 139-144
- 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.* 20 (2016) 648-655
- Yamane, L., Scapulatempo-Neto, C., Reis, R. M., Guimarães, D. P. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol.* 20 (2014) 2634-2640

Yamauchi, M., Morikawa, T., Kuchiba, A., Imamura, Y., Qian, Z. R., Nishihara, R., Liao, X., Waldron, L., Hoshida, Y., Huttenhower, C., Chan, A. T., Giovannucci, E., Fuchs, C., Ogino, S. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*. 61 (2012) 847-854

Zeuzem, S., Rösch, W. Gastroenterologie. In: „Duale Reihe Innere Medizin“, Bob, A. (Hrsg.), Bob, K. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2013, 3. Auflage, 455-576

Zwiener, I., Blettner, M., Hommel, G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 108 (2011) 163-169

Vorveröffentlichung

Nitsche, U., **Stögbauer, F.**, Späth, C., Haller, B., Wilhelm, D., Friess, H., Bader, F. G. Right Sided Colon Cancer as a Distinct Histopathological Subtype with Reduced Prognosis. Dig Surg. 33 (2016) 157-163

Danksagung

Danken möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Helmut Friess für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik mitsamt ihrer ausgezeichneten Rahmenbedingungen durchführen zu können sowie für die Betreuung der Darmdatenbank und die Ermöglichung der Datenauswertung.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn apl. Prof. Dr. Franz G. Bader für die Überlassung des Themas und die exzellente Betreuung während der ganzen Dauer der Promotionsarbeit. Trotz engen Terminplans war es jederzeit möglich, kurzfristig einen Besprechungstermin zu vereinbaren. Er war stets für sämtliche Anfragen erreichbar und stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Verfügung. Durch etliche Anregungen und konstruktive Kritik lenkte er das Projekt in die richtigen Bahnen.

Ohne die herausragende Betreuung durch Herrn Dr. Dr. Ulrich Nitsche, Ph.D., wäre die Durchführung dieser Promotionsarbeit kaum möglich gewesen. In zahlreichen Gesprächen lieferte er hilfreiche Impulse und Vorschläge zur Gestaltung und Ausarbeitung des Projekts. Mit seiner kompetenten und unkomplizierten Vorgehensweise stand er mir stets als Ansprechpartner zur Verfügung und hatte auf alle meine Fragen eine zielführende Lösung parat. Ihm gilt mein besonderer Dank.

Ebenso ergeht mein Dank an Herrn Dr. Christoph Späth für die Betreuung zu Beginn des Projekts sowie an Frau Gabriele Raths für die Pflege der Datenbank und die viele Unterstützung bei der Datengewinnung und Dateneingabe.

Herrn Dr. Bernhard Haller möchte ich für die Hilfe und Anregungen im Rahmen der statistischen Auswertungen danken.

Mein größter Dank ergeht jedoch an meine Eltern, die mir durch ihre aufopferungsvolle Unterstützung das Studium der Medizin ermöglicht haben.