

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
(Direktorin: Frau Prof. Dr. C. Bruns)

*Analyse des Kolonkarzinoms in Bezug auf epidemiologische, klinische, histopathologische  
und molekulare Unterschiede in Abhängigkeit von der Lokalisation – eine unizentrische  
Untersuchung*

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Katharina Estel,  
geb. am 02.11.1986  
aus Osterburg

Magdeburg 2014

---

## Dokumentationsblatt

### Bibliographische Beschreibung

Estel, Katharina:

Analyse des Kolonkarzinoms in Bezug auf epidemiologische, klinische, histopathologische und molekulare Unterschiede in Abhängigkeit von der Lokalisation – eine unizentrische Untersuchung. - 2014. - 119 Bl.: 11 Abb., 17 Tab., 2 Anl.

### Kurzreferat

In der vorliegenden Arbeit wurde die Heterogenität des Kolonkarzinoms (CC) bzgl. epidemiologischer, klinischer, histopathologischer und molekularer Eigenschaften in Abhängigkeit von der Lage des Tumors untersucht. Dazu wurden im ersten klinischen Teil Daten von Patienten, die wegen eines CC operiert wurden (n= 257, 2005 bis 2009) erfasst. Im zweiten Teil erfolgte die Analyse der molekularen Marker *K-RAS*, *BRAF* und MSI-h bei Präparaten von Patienten, die ebenfalls wegen eines CC operiert wurden (n=171, 2007 bis Juli 2011).

Die in der Literatur bereits beschriebenen Differenzen zwischen rechts- (RCC) bzw. linksseitigen Kolonkarzinomen (LCC) mit einer Häufung prognostisch ungünstigerer tumorbiologischer Eigenschaften bei RCC konnten größtenteils bestätigt werden. Zudem konnten aber auch bisher kaum in Studien beschriebene signifikante Unterschiede auf segmentaler Ebene bzgl. der genannten Parameter nachgewiesen werden, insbesondere in Hinblick auf Differenzierungsgrad, T-Stadium und LK-Status. Zusätzlich zeigten sich neben erheblichen Unterschieden innerhalb der Gruppe der RCC bzw. LCC bei der segmentalen Analyse eine hohe Korrelation mit prognostisch ungünstigen Merkmalen für Tumore des Coecums und Kolon transversums.

Bei der Analyse der molekularen Marker konnten ebenfalls signifikante Zusammenhänge zwischen den molekularen Marker und tumorbiologischen Eigenschaften der Karzinome nachgewiesen werden. Interessanterweise zeigte sich auch hier eine deutliche Varianz in der Mutationshäufigkeit in Abhängigkeit von der segmentalen Lage.

Die eigenen Ergebnisse bestätigen die Theorie einer heterogenen Tumorentität beim CC, stellen jedoch die sich etablierende „Zweiteilung“ in RCC und LCC in Frage. Von klinischer Relevanz könnten diese Ergebnisse zukünftig im Hinblick auf eine individualisierte Therapie und Nachsorge sein.

---

**Inhaltsverzeichnis**

<b><u>Dokumentationsblatt</u></b>	<b>II</b>
<b><u>Abkürzungsverzeichnis</u></b>	<b>VI</b>
<b><u>Abbildungsverzeichnis</u></b>	<b>VII</b>
<b><u>Tabellenverzeichnis</u></b>	<b>VIII</b>
<b><u>1. Einleitung</u></b>	<b>9</b>
<b>1.1 Kolorektales Karzinom</b>	<b>9</b>
1.1.1 Risikogruppen	9
1.1.2 Lokalisation	11
1.1.3 Symptome	12
1.1.4 Diagnostik	12
1.1.5 Therapie	13
1.1.6 Prognose	15
<b>1.2 Unterschiede zwischen Tumoren des rechten und linken Kolons</b>	<b>15</b>
1.2.1 Epidemiologie	16
1.2.2 Klinische Unterschiede	16
1.2.3 Histopathologie	16
1.2.4 Überleben	17
<b>1.3 Genetische Veränderungen in der Tumorprogression kolorektaler Karzinome und deren seitliche Präferenz</b>	<b>17</b>
1.3.1 Molekulare Marker der vorliegenden Untersuchung – <i>K-RAS</i> , <i>BRAF</i> , MSI	20
1.3.2 Weitere molekularen Marker mit Lokalisationspräferenz	22
<b><u>2. Fragestellung und Ziele der Studie</u></b>	<b>24</b>
<b><u>3. Material und Methoden</u></b>	<b>24</b>
<b>3.1 Studiendesign und Datenanalyse unter Berücksichtigung der Fragestellung</b>	<b>24</b>
<b>3.2 Analyse der Kolonkarzinome in Abhängigkeit der Lokalisation</b>	<b>25</b>
<b>3.3 Analyse des Mutationsstatus – <i>K-RAS</i>, <i>BRAF</i> und MSI</b>	<b>27</b>
3.3.1 Material	28

---

3.3.2	Methoden	31
<b>3.4</b>	<b>Statistische Analyse</b>	<b>34</b>
<b><u>4.</u></b>	<b><u>Ergebnisse</u></b>	<b><u>35</u></b>
<b>4.1</b>	<b>Auswertung der Analyse von Charakteristika des Kolonkarzinoms in Abhängigkeit von der Lokalisation</b>	<b>35</b>
4.1.1	Vergleich der Karzinome des rechten und linken Kolons	35
4.1.2	Vergleich von Kolonkarzinomen unter Berücksichtigung der einzelnen Segmente	45
4.1.3	Charakterisierung der Segmente mit prognostisch günstigen und ungünstigen Merkmalen	61
<b>4.2</b>	<b>Auswertung der molekularen Marker</b>	<b>63</b>
4.2.1	Demographische und klinisch-pathologische Merkmale der Patienten	63
4.2.2	<i>K-RAS</i> -Mutationsstatus	64
4.2.3	<i>BRAF</i> -Mutationsstatus	66
4.2.4	MSI-h-Status	67
<b><u>5.</u></b>	<b><u>Diskussion</u></b>	<b><u>69</u></b>
<b>5.1</b>	<b>Bemerkungen zur Diskussion</b>	<b>69</b>
<b>5.2</b>	<b>Einfluss der Lokalisation auf Eigenschaften des Kolonkarzinoms</b>	<b>70</b>
5.2.1	Vergleich der Karzinome des rechten und linken Kolons	70
5.2.2	Vergleich der Kolonkarzinome unter Berücksichtigung der einzelnen Segmente	77
<b>5.3</b>	<b>Einfluss der Lokalisation auf tumorassoziierte Marker des Kolonkarzinoms</b>	<b>90</b>
5.3.1	<i>K-RAS</i> Mutationsrate	90
5.3.2	<i>BRAF</i> Mutationsrate	92
5.3.3	MSI-h-Status	93
5.3.4	Zusammenfassende Erklärungsansätze für die molekulargenetische Heterogenität auf segmentaler Ebene	95
<b>5.4</b>	<b>Diskussion der Methodik unter Berücksichtigung der Fehlerquellen</b>	<b>95</b>
<b><u>6.</u></b>	<b><u>Zusammenfassung und Ausblick</u></b>	<b><u>96</u></b>
<b><u>7.</u></b>	<b><u>Literaturverzeichnis</u></b>	<b><u>99</u></b>
<b><u>8.</u></b>	<b><u>Danksagung</u></b>	<b><u>111</u></b>

<b><u>9.</u></b>	<b><u>Ehrenerklärung</u></b>	<b><u>112</u></b>
<b><u>10.</u></b>	<b><u>Darstellung des Bildungsweges</u></b>	<b><u>113</u></b>
<b><u>11.</u></b>	<b><u>Anlagen</u></b>	<b><u>115</u></b>

---

**Abkürzungsverzeichnis**

AAPC	attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis
ASA	American Society of Anesthesiologists
bzgl.	bezüglich
BMI	Body Mass Index
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CC	Kolonkarzinom
CCT	Kolontransitzeit
CEA	carcinoembryonales Antigen
CIN	chromosomale Instabilität
Cox-2	Cyclooxygenase 2
CpG	Cytosin-Phosphat-Guanin
CT	Computertomographie
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMR	endoskopische mukosale Resektion
ESD	endoskopische submukosale Dissektion
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	Faecal occult blood test
G	Grading
HNPCC	hereditäres nicht-polypöses kolorektales Krebsyndrom
JÜR	Jahresüberlebensrate
<i>K-RAS</i>	Kirsten rat sarcoma virus
KRK	Kolorektales Karzinom
LCC	linksseitiges Kolonkarzinom
LK	Lymphknoten
LOH	Heterozygotie
MMR	Missmatch-Reparaturgene
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
RCC	rechtsseitiges Kolonkarzinom
TGF- $\alpha$	Transforming Groth Factor Alpha
u.a.	unter anderem
UICC	Union for International Cancer Control

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 -	<i>Karzinogenese des sporadischen kolorektalen Karzinoms. Modifiziertes Modell nach Fearon und Vogelstein (1990), aktualisiert von Toribara und Sleisenger (Dissertation Schubring-Giese, Bodo 2009)</i>	19
Abbildung 2 -	<i>K-Ras Signal Kaskade: Beim mutierten ras ist die Inaktivierung durch Hydrolyse von GTP blockiert, wodurch die Proliferation dauerhaft stimuliert ist (in Anlehnung Rössner pp. 226)</i>	21
Abbildung 3 -	<i>Komorbiditäten und Risikofaktoren für Patienten mit RCC und LCC</i>	37
Abbildung 4 -	<i>Analyse der perioperativen Komplikationen (<math>p = 0,012</math>) und Notwendigkeit einer Re-Operation</i>	39
Abbildung 5 -	<i>Verteilung der Kolonkarzinome auf die einzelnen Kolonsegmente und jeweilige Geschlechtsverteilung (<math>p=0,274</math>)</i>	46
Abbildung 6 -	<i>Aufnahmegrund der Kolonkarzinompatienten unter Berücksichtigung der einzelnen Kolonsegmente (<math>p = 0,503</math>)</i>	47
Abbildung 7 -	<i>Verteilung der Anzahl der untersuchten LK unter Berücksichtigung der einzelnen Kolonsegmente (<math>p &lt; 0,01</math>)</i>	55
Abbildung 8 -	<i>Häufigkeit der synchronen Fernmetastasen für die einzelnen Kolonsegmente</i>	57
Abbildung 9 -	<i>Verteilung der K-RAS-mutierten Karzinome zwischen RCC und LCC bzw. zwischen den einzelnen Kolonsegmenten</i>	65
Abbildung 10 -	<i>Verteilung der BRAF-mutierten Karzinome zwischen RCC und LCC bzw. segmentale Verteilung der BRAF-mutierten Karzinome</i>	66
Abbildung 11 -	<i>Verteilung des MSI-h Status zwischen RCC und LCC bzw. zwischen den einzelnen Kolonsegmenten</i>	68

**Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1 -</i>	<i>Spezifische Primer-Sequenzen für MSI, KRAS exon 2 und BRAF exon 15</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 2 -</i>	<i>Primer mit entsprechender Annealing-Temperatur und erwarteter Basenpaarlänge</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 3 -</i>	<i>Vergleich epidemiologischer und klinischer Unterschiede zwischen RCC und LCC</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 4 -</i>	<i>Vergleich der ASA-Klassifikation für Patienten mit RCC und LCC</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 5 -</i>	<i>Vergleich Art der Operation für das RCC und LCC</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 6 -</i>	<i>Häufigkeit des Befalls lokoregionärer LK bei RCC bzw. LCC (<math>\phi</math> = durchschnittlich)</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 7 -</i>	<i>Darstellung der histopathologischen Unterschiede zwischen RCC und LCC</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 8 -</i>	<i>Zusammenfassende Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen RCC und LCC</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 9 -</i>	<i>Therapie und Verlauf der Patienten mit Kolonkarzinomen für die einzelnen Kolonsegmente (<math>\phi</math> = durchschnittlich)</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 10 -</i>	<i>Verteilung der häufigsten histologischen Subtypen der Kolonkarzinome unter Berücksichtigung der einzelnen Kolonsegmente (<math>p = 0,110</math>)</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 11 -</i>	<i>Vergleich des Differenzierungsgrades der Karzinome für die einzelnen Kolonsegmente</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 12 -</i>	<i>Vergleich des T-Stadiums für die einzelnen Kolonsegmente</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 13 -</i>	<i>Häufigkeit des Befalls lokoregionärer LK bei Kolonkarzinomen unter Berücksichtigung der einzelnen Kolonsegmente</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 14 -</i>	<i>Vergleich der Lymphangio- und Hämangioinvasion für die einzelnen Kolonsegmente</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 15 -</i>	<i>Verteilung der UICC-Stadien der Kolonkarzinome der einzelnen Segmente</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 16 -</i>	<i>zusammenfassende Darstellung der signifikanten klinischen und histopathologischen Unterschiede zwischen den einzelnen Kolonsegmenten</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 17 -</i>	<i>Vergleich histologischer Parameter von Kolonkarzinomen unter Berücksichtigung der einzelnen Kolonsegmente</i>	<i>62</i>

# 1. Einleitung

## 1.1 *Kolorektales Karzinom*

Als kolorektales Karzinom (KRK) werden maligne epitheliale Tumore im Bereich des Dickdarms (Kolon) und des Enddarmes (Rektum) bezeichnet. Histologisch handelt es sich hierbei meist um klassische tubuläre Adenokarzinome.

Das KRK stellt in Deutschland sowohl die zweithäufigste Krebserkrankung mit ungefähr 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr dar als auch die zweithäufigste Todesursache mit ca. 27.000 Todesfällen pro Jahr. Bei den Männern wird nur das Bronchialkarzinom, bei Frauen das Mammakarzinom öfter diagnostiziert. Die Inzidenz wird bei den Männern mit 63,0 / 100000, bei den Frauen mit 39,4 / 100.000 beziffert. Im weltweiten Vergleich befindet sich Deutschland damit bzgl. beider Geschlechter im oberen Drittel. Die Zahl der Neuerkrankungen blieb vor allem bei den Männern in den letzten Jahren stabil, während jene Zahl bei den Frauen sogar leicht zurückging (Robert Koch-Institut 2012; Bruns 2010).

KRK treten gehäuft im höheren Lebensalter auf, wobei sich auch hier geschlechtsspezifische Unterschiede belegen lassen. Männer weisen bereits ab dem 65. Lebensjahr eine höhere Erkrankungsrate auf, Frauen hingegen erkranken erst rund 10 Jahre später an dieser Krebserkrankung. Dadurch resultiert ein mittleres Erkrankungsalter von 69 bzw. 73 Jahren (Robert Koch-Institut 2012; Bruns 2010).

### 1.1.1 Risikogruppen

Die Entstehung eines KRK wird in der heutigen Zeit als multifaktorielles Geschehen betrachtet. Aufgrund der zahlreichen Faktoren, die ätiologisch von Bedeutung sind, teilt man das KRK in 3 Gruppen ein:

1. das sporadische Karzinom
2. das familiär gehäufte Karzinom
3. das hereditäre kolorektale Karzinom.

Zu der ersten Gruppe – den sporadischen Karzinomen - zählen bis zu 70 % der kolorektalen Karzinome. Diese entwickeln sich vor allem aus Adenomen und sind häufig infolge des Einflusses umweltbedingter Faktoren und des Alters (über 50 Jährige Patienten) entstanden (Bruns 2010).

Innerhalb der 2. Risikogruppe – den familiär gehäuft auftretenden Karzinomen - welche ca. 25% der KRK ausmachen, sind besonders Verwandte ersten Grades eines KRK-Patienten mit

einem 2-3-fach höheren Risiko für die Entstehung dieser Tumorentität behaftet. Dieses Risiko kann sogar noch erhöht sein, wenn der entsprechende Verwandte jünger als 60 Jahre ist oder es gar mehrere Verwandte mit einem KRK in der Familie gibt. Entsprechendes gilt für Verwandte ersten Grades mit Adenomen, hier jedoch mit leicht verringertem Risiko (Schmiegel et al. 2008; Bruns 2010). Der genetische Hintergrund ist im Gegensatz zur 3. Risikogruppe nicht bekannt.

Zu der 3. Gruppe - den hereditären kolorektalen Karzinomen - welche 5 % der KRK darstellen, gehören unter anderem:

1. die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)
2. das hereditäre nicht-polypöse kolorektale Krebsyndrom (HNPCC)
3. die attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis (AAPC)
4. das hamartöse Polyposis-Syndrom.

Die beiden erstgenannten werden autosomal-dominant vererbt und manifestieren sich hauptsächlich im früheren Lebensalter (2. bzw. 4. Lebensdekade).

Die FAP (weniger als 1% aller KRK) ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von mehr als 100 Adenomen, wodurch das Erkrankungsrisiko für ein Karzinom bei annähernd 100 % liegt. Zugrunde liegt dieser Form des hereditären KRK eine Mutation im APC-Gen (Grodin et al. 1991). Darüber hinaus können weitere intestinale Manifestationen auftreten wie z.B. Duodenal- oder Papillenadenome. Aufgrund des Vererbungsmodus sollte bei Verwandten eines FAP-Erkrankten ein besonderes Augenmerk auf die Primärprävention gelegt werden (Schmiegel et al. 2008).

Das HNPCC-Syndrom zeigt im Gegensatz zur FAP kein endoskopisch typisches Erscheinungsbild. Nur eine auffällige Familienanamnese lenkt den Verdacht auf ein HNPCC-Syndrom. Aus diesem Grund wurden bestimmte anamnestische, klinische und histopathologische Kriterien – die sogenannten Amsterdam – bzw. Bethesda-Kriterien (*siehe Anlagen*) - zur Erleichterung der Diagnosestellung festgelegt (Umar et al. 2004). Bei den betroffenen Patienten lässt sich in 80 – 90 % eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) nachweisen, welche aber von der MSI der sporadischen Tumoren abgegrenzt werden muss. Bei hereditären Karzinomen wird die MSI vor allem durch Keimbahnmutationen in den Mismatchreparaturgenen *MLH1* und *MSH2* (in über 90% der Fälle) verursacht. Neben einer 60-80 %-igen Wahrscheinlichkeit, an einem KRK zu erkranken, haben diese Patienten außerdem ein erhöhtes Risiko für extrakolische Karzinome im Bereich des Endometriums, der Ovarien oder des Magens. Aus

diesem Grund sollten Risikopatienten ähnlich wie bei der FAP im Rahmen der Primärprävention regelmäßig untersucht werden (Schmiegel et al. 2008; Robert Koch-Institut 2012).

Auch Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (vor allem Colitis ulcerosa-Patienten) haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines KRK. Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines KRK ist jedoch nicht so hoch wie bei den hereditären Karzinomen (Zisman & Rubin 2008; Schmiegel et al. 2008).

### ***Risikofaktoren***

Umweltbedingte Faktoren spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der sporadischen Karzinome. Dazu zählen unter anderem bestimmte Lebensgewohnheiten wie geringe körperliche Aktivität, Übergewicht, häufiger Verzehr von rotem Fleisch, fettreiche sowie ballaststoff- und gemüsearme Kost, Rauchen und übermäßiger Alkoholgenuss (Schmiegel et al. 2008; Boyle & Langmann 2000; Herold et al. 2010).

Darüber hinaus hat auch das Alter wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung eines KRK. So steigt insbesondere ab dem 50. Lebensjahr die Wahrscheinlichkeit, an einem Tumor zu erkranken.

Menschen, bei denen bereits ein oder gar mehrere Adenome im Kolon nachgewiesen bzw. erfolgreich abgetragen wurden, haben im Laufe des Lebens ein erhöhtes Risiko an einem KRK zu erkranken. Besonders betroffen sind hierbei Patienten mit mehr als 3 Adenomen oder mit sehr großen ( $\geq 1$  cm) tubulovillösen oder villösen Adenomen (Schmiegel et al. 2008).

#### **1.1.2 Lokalisation**

Das KRK kann prinzipiell jeden Darmabschnitt befallen. Das Rektosigmoid stellt jedoch mit 55 % der Fälle die häufigste Lokalisation des KRK dar. Am seltensten ist es hingegen im Kolon descendens (6 %) lokalisiert (Bruns 2010).

Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Bezug auf das Kolonkarzinom genommen werden soll, beschränken sich die folgenden Kapitel auf das Kolonkarzinom.

In einer multizentrischen Studie in Deutschland wurden in 47 % rechtsseitige und in 53 % linksseitige Kolonkarzinome nachgewiesen. Auf die einzelnen Segmente bezogen fanden sich die meisten Tumore im Bereich des Kolon sigmoideum (42,5 %), gefolgt vom Kolon ascendens (16,5 %) und Coecum (15,7 %). Am seltensten wurden Tumore des Kolon descendens diagnostiziert (4,8 %) (Benedix et al. 2010a). Vergleichbare Ergebnisse fanden sich auch in einer skandinavischen Studie (Snaebjornsson et al. 2010).

In den letzten Jahrzehnten konnten zahlreiche Studien eine Verschiebung der Inzidenz von links- zu rechtsseitigen Karzinomen nachweisen (Obrand & Gordon 1998; Cucino et al. 2002;

Saltzstein & Behling 2007). Auffällig war vor allem der Anstieg der Karzinome im Coecum und Colon ascendens, wohingegen jene im Rektum leicht rückläufig waren (Obrand & Gordon 1998). Als entscheidende Ursache für die Verschiebung der Inzidenz wurde die vermehrt durchgeführte flexible Sigmoidoskopie im angloamerikanischen Raum angesehen. Diese Untersuchung ermöglicht neben dem Nachweis eines Karzinoms durch gezielte Probenentnahme, Präkanzerosen (Adenome) in der gleichen Sitzung abzutragen (McCallion et al. 2001). Weitere Studien beschrieben den Einfluss sozioökonomischer und physiologischer Änderungen in der Bevölkerung. Vor allem die vermehrte fettreiche Ernährung, aber auch die geringere Aktivität zum Beispiel durch sitzende berufliche Tätigkeit im Zuge der wirtschaftlichen Entwicklung soll einen gewissen Einfluss haben. Darüber hinaus wurden Veränderungen des Darmmilieus und ein verringerter Muskeltonus im Darm- und Bauchwandbereich mit verlängerter Verweildauer des Darminhaltes im Coecum angeführt (Obrand & Gordon 1998; Slater et al. 1984; Snyder et al. 1977; Cucino et al. 2002).

In einer Studie von Slater et al. zeigte sich interessanterweise, dass das Erkrankungsalter ebenfalls einen Einfluss auf die Lokalisation des Karzinoms hat. Bei den unter 50-jährigen Patienten nahmen das linksseitige und das rektale Karzinom ab, rechtsseitige Karzinome blieben hingegen konstant und stiegen in ihrer Häufigkeit ab dem 65. Lebensjahr sogar an. Slater et al. belegten in ihrer 30-Jahres-Studie, dass sich dieser Trend in den letzten Jahrzehnten deutlich verstärkte (Slater et al. 1984).

### **1.1.3 Symptome**

Die Symptome eines Kolonkarzinoms sind häufig unspezifisch, variieren zudem stark in Abhängigkeit von der Lokalisation und treten besonders bei proximaler Lokalisation erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Blutbeimengung, Schleimabgang oder paradoxe Diarrhöen können auf distal gelegene Tumore hinweisen. Blutungsanämie, Gewichtsverlust, Leistungsminderung oder gar ein tastbarer abdomineller Tumor sind vielmehr klinische Symptome eines proximal gelegenen Tumors (Schmiegel et al. 2008; Bokemeyer 2007; Nawa et al. 2008, Savas et al. 2007; Richman & Adlard 2002).

### **1.1.4 Diagnostik**

Obligater Bestandteil jedes diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf ein Kolonkarzinom ist die digital-rektale Untersuchung, welche zusätzlich eine grobe Einschätzung der Sphinkterfunktion ermöglicht. Das am wenigsten invasive Verfahren ist der fäkale Hämoccult-Test (FOBT). Ein entscheidender Vorteil dieses Verfahrens liegt vor allem in der sehr schnellen Durchführbarkeit. Dies rechtfertigt den Einsatz trotz mäßiger Sensitivität (Bruns 2010;

Schmiegel et al. 2008; Vogel et al. 2005). Das verlässlichste endoskopische Verfahren zur Detektion von kolorektalen Karzinomen und Polypen ist die vollständige Koloskopie (Goldstandard). Neben der höchsten Sensitivität und Spezifität bietet sie die Möglichkeit, Proben zur histologischen Sicherung zu entnehmen und Präkanzerosen (wie z.B. Adenome) in gleicher Sitzung abzutragen (Schmiegel et al. 2008; de Wijkerslooth et al. 2011).

Die Sigmoidoskopie, die CT-Kolonografie sowie die Röntgenkontrastmitteluntersuchung sind hingegen der Koloskopie deutlich unterlegen. Daher sollte bei positivem FOBT obligat eine Koloskopie folgen. Demgegenüber stehen komplettierende bildgebende Verfahren im Rahmen der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik wie die Abdomensonografie und Röntgen-Thorax in 2 Ebenen zum Ausschluss einer Fernmetastasierung. Zusätzlich gehört die präoperative Bestimmung der Tumormarker (CEA, CA 19-9) zum diagnostischen Prozedere, um einen Ausgangswert zu erhalten. Die Durchführung weiterer bildgebender Untersuchungen wie ein Spiral-CT/MRT des Abdomens oder ein Spiral-CT des Thorax werden hingegen nicht routinemäßig empfohlen. Sie können aber im Falle von organüberschreitenden Karzinomen oder unklaren Befunden in der initialen Bildgebung für die erweiterte Diagnostik herangezogen werden (Schmiegel et al. 2008; Bruns 2010).

### 1.1.5 Therapie

Goldstandard bei der Therapie des Kolonkarzinoms ist bis auf wenige Ausnahmen die Operation. Im Rahmen der radikalen onkologischen Entfernung des primären Kolonkarzinoms erfolgt eine Resektion des befallenen Kolonsegments, der lokoregionären Lymphknoten (= Lymphadenektomie, mind. 12 zur Bestimmung des LK-Status) sowie die stammnahe Absetzung der versorgenden Gefäße (Schmiegel et al. 2008).

Das entsprechende operative Verfahren richtet sich nach der Lokalisation des Tumors und kann entweder offen oder laparoskopisch durchgeführt werden. Mit der laparoskopischen Resektion steht ein weniger invasives Verfahren zur Entfernung des Kolonkarzinoms zur Verfügung, dessen onkologische Gleichwertigkeit gegenüber dem offenen Verfahren in den 3 klassischen Studien COST, CLASICC und Lacy ausreichend belegt werden konnte (Fleshman et al. 2007; Green et al. 2013; Lacy et al. 2008).

Die weiterführende postoperative Behandlung des Kolonkarzinoms richtet sich nach dem Ausmaß der Tumorerkrankung, basierend auf der definitiven Histologie sowie der präoperativen Diagnostik und orientiert sich an der TNM- bzw. UICC-Klassifikation (*siehe Anlagen*) (Wittekind et al. 2010; Bruns 2010). Daraus ergeben sich folgende Therapiestrategien:

1. nur Nachsorge
2. adjuvante Chemotherapie

### 3. palliative Chemotherapie

Werden in der definitiven postoperativen Histologie keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (UICC I bzw. UICC II), so ergibt sich eine kurative Therapie durch die alleinige Operation (onkologische Nachsorge). Bei histologisch-nachgewiesenem Lymphknotenbefall (UICC III) wird nach erfolgter R0-Resektion des Primärtumors eine adjuvante Chemotherapie (zum Beispiel nach dem FOLFOX4-Schema) empfohlen. Von dieser Therapie können in Einzelfällen auch Patienten im UICC-Stadium II bei Vorliegen von folgenden Risikofaktoren profitieren (Schmiegel et al. 2008; Bruns 2010):

- T4-Karzinom
- zu geringe Anzahl der untersuchten Lymphknoten
- Notfalloperation
- Tumorperforation

In seltenen Fällen ist es möglich, Patienten alleinig durch eine endoskopische Intervention zu therapieren. Diese Situation ergibt sich häufig nach Abtragung eines Adenoms mit bereits histologischem Nachweis eines Karzinoms. In dieser Situation besteht die Möglichkeit einer endoskopischen Nachresektion (bei R1-Situation bzw. unvollständiger Abtragung). Hierbei erfolgt entweder eine endoskopische mukosale Resektion (EMR) oder eine endoskopische submukosale Dissektion (ESD), wobei die Muskelschicht unberührt bleibt. Diese therapeutische Option ist jedoch nur sogenannten „low risk“-Karzinomen vorbehalten (Schmiegel et al. 2008):

- geringe bzw. mäßige Submukosa-Infiltration
- komplette Exzision mit freien Resektionsrändern
- G1/G2 - Differenzierungsgrad
- keine Infiltration lymphatischer oder venöser Gefäße

Die palliativen endoskopischen Verfahren belaufen sich zum Beispiel auf die Implantation von Stents zur Überbrückung von Stenosen (Schmiegel et al. 2008).

Bei Vorliegen von synchronen Metastasen gibt es verschiedene therapeutische Möglichkeiten. Im Falle von primär resektablen Leber- oder Lungenmetastasen können diese mit dem Primärtumor in gleicher Sitzung entfernt bzw. zweizeitig im Rahmen einer zweiten Operation reseziert werden. Bei Patienten mit potentiell resektablen Metastasen wird anfänglich eine systemische Chemotherapie empfohlen. Nach einer Reevaluation (nach 3 und 6 Monaten)

kann dann zunächst eine Resektion der Metastasen gefolgt von einer Resektion des Primärtumors durchgeführt werden. Liegen weder primär kurativ resektable noch potenziell resektable Metastasen vor, so muss in Abhängigkeit von Tumorlast, Symptomatik, Vorhandensein von multiplen Metastasen, dem Alter und vorhandener Komorbiditäten das entsprechende palliative Therapiekonzept festgelegt werden (Schmiegel et al. 2008).

### **1.1.6 Prognose**

Das kolorektale Karzinom zeigt unter den Tumoren des Gastrointestinaltraktes die höchste Sterberate (Robert Koch-Institut 2012). In den letzten Jahren ist es jedoch infolge der Weiterentwicklung von diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zu einer Verbesserung der Prognose gekommen. Die altersstandardisierten Sterberaten sind seit ca. 10 Jahren rückläufig. Somit zeigte sich für das Jahr 2008 eine Rate von 24 % für Männer und 14,7 % für Frauen. Eine vergleichbar positive Entwicklung war für die relative 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) zu verzeichnen, die sich von 45 % (Männer und Frauen) im Jahre 1980 auf 63 % (Männer) bzw. 62 % (Frauen) im Zeitraum 2007-2008 verbesserte (Robert Koch-Institut 2012; Boyle & Langmann 2000).

Neben klinischen, histopathologischen und molekularbiologischen Faktoren korreliert die Prognose zum Therapiezeitpunkt am stärksten mit dem Tumorstadium (UICC). Patienten mit einem Kolonkarzinom im UICC-Stadium I haben eine relative 5-JÜR von 96 %. Für Patienten im UICC-Stadium II beträgt sie 85 %, im UICC-Stadium-III lediglich 61 %. Die niedrigste 5-JÜR (9 %) haben Patienten im UICC-Stadium IV (Bruns 2010). Als weitere prognostische Faktoren gelten das Alter (jedoch erst ab dem 80. Lebensjahr), ein Lymphgefäß- oder Veneneinbruch des Tumors sowie der Nachweis von bestimmten Mutationen (Bruns 2010).

## ***1.2 Unterschiede zwischen Tumoren des rechten und linken Kolons***

1990 wurden in einer Übersichtsarbeit von Bufill erstmals epidemiologische, histologische, zytogenetische und molekulare Unterschiede zwischen rechtsseitigen (RCC) und linksseitigen (LCC) Kolonkarzinomen zusammengefasst. Nachfolgende Studien konnten weitere Unterschiede nachweisen, sodass die Hypothese entwickelt wurde, dass es sich beim Kolonkarzinom um zwei unterscheidbare Tumorentitäten mit unterschiedlicher Tumorphathogenese handelt (Bufill 1990).

Eine Grundlage der Einteilung der Kolonkarzinome in rechts- bzw. linksseitige Tumore bildet die embryologische Entwicklung des Darms. Das rechte Kolon (Coecum, Kolon ascendens, rechte Flexur, proximale zwei Drittel des Kolon transversum) entwickelt sich aus dem embryonalen Mitteldarm, das linke Kolon (distale Drittel des Kolon transversum, linke Flexur, Ko-

lon descendens, Kolon sigmoideum) und das proximale Rektum hingegen aus dem embryonalen Hinterdarm (Langmann 2003).

### 1.2.1 Epidemiologie

*Rechtsseitige Karzinome* finden sich bevorzugt bei Frauen, älteren Personen und in Gebieten mit einer niedrigeren Inzidenz an kolorektalen Karzinomen.

*Linksseitige Karzinome* werden vor allem bei Männern und Menschen im mittleren Lebensalter diagnostiziert (Obrand & Gordon 2008; Nawa et al. 2008; Erkek et al. 2007; Maruta et al. 2007).

Die Ursachen für diese Präferenzen konnten nicht eindeutig zugeordnet werden. In einer Arbeit von Saltzstein et al. wurde das gehäufte Auftreten der RCC bei älteren Personen durch eine längere Kontaktzeit des Stuhls mit der rechtseitigen Darmmukosa sowie durch eine altersbedingte Änderung der Stuhlzusammensetzung erklärt. Daneben wurde eine Sonderstellung neuer Karzinogene vermutet, welche stärkeren Einfluss auf den rechtsseitigen Darmabschnitt haben. Hinzu kommt die starke Verbreitung der Sigmoidoskopie im angloamerikanischen Raum mit Möglichkeit der Abtragung linksseitiger Karzinomvorstufen (Saltzstein & Behling 2007). Im Gegensatz dazu konnte in einer weiteren Arbeit gezeigt werden, dass wiederum sehr junge (< 30 Jahre) und insbesondere männliche Patienten häufiger an einem rechtsseitigen Karzinom erkranken. Ein Erklärungsansatz ist die Assoziation von hereditären Karzinomen und rechtsseitiger Lokalisation (vor allem bei HNPCC) (Savas et al. 2007).

### 1.2.2 Klinische Unterschiede

Karzinome des *rechten Kolonabschnitts* werden klinisch durch Symptome wie Blutungsanämie, Gewichtsverlust, Leistungsminderung, Passagestörungen oder tastbarem abdominellen Tumor manifest.

*Linksseitige Karzinome* fallen vielmehr durch Änderungen der Stuhlgewohnheiten, rektalem Blutabgang und Tenesmen auf (Obrand & Gordon 1998; Benedix et al. 2010b; Richman & Adlard 2002).

Diese klinischen Unterschiede wurden unter anderem durch ein differentes Wachstumsverhalten sowie durch die unterscheidbaren Lumendurchmesser der einzelnen Kolonabschnitte erklärt (Papagiorgis et al. 2006).

### 1.2.3 Histopathologie

Auch makroskopisch unterscheiden sich Karzinome des rechten Kolons - insbesondere bedingt durch ihr Wachstumsverhalten - von jenen des linken Kolons:

*Rechtsseitige Tumore* sind häufig groß, wachsen exophytisch und voluminös und ragen verstärkt in das Darmlumen hinein.

*Linksseitige Tumore* wachsen hingegen infiltrativ und zirkulär, wodurch sie häufig zu Obstruktionen führen (Meguid et al. 2008; Papagiorgis et al. 2006).

Bei der Mehrheit der rechts- und linksseitigen Karzinomen handelt es sich um klassische tubuläre Adenokarzinome. Die selteneren histologischen Subtypen wie die muzinösen Adenokarzinome und die siegelringzelligen Karzinome finden sich häufiger im rechtsseitigen Darmabschnitt, was sich zum Teil durch molekularbiologische Besonderheiten erklären lässt (Nawa et al. 2008; Iocopetta 2002). Histologisch weist das RCC bei Diagnose eine schlechtere Differenzierung auf und ist zudem durch eine höhere Anzahl an bereits lokal fortgeschrittenen, Lymphknoten-positiven Tumoren gekennzeichnet (Nawa et al. 2008; Benedix et al. 2010a; Komuro et al. 2005). Eine damit verbundene höhere Fernmetastasierungsrate im Vergleich zum LCC konnte jedoch für das RCC nicht nachgewiesen werden. Interessant ist aber die Tatsache, dass die Metastasierungsmuster deutlich differieren. So konnte belegt werden, dass das LCC häufiger mit Metastasen in Leber und Lunge assoziiert ist, das RCC hingegen eher zu einer Peritonealkarzinose neigt (Benedix et al. 2010a; Komuro et al. 2005).

#### **1.2.4 Überleben**

Bezüglich der Prognose rechts- bzw. linksseitiger Karzinome gibt es kontroverse Studienergebnisse. Während eine der ersten Studien einen Überlebensvorteil der Patienten mit rechtsseitigen Karzinomen beschrieb (Gervaz et al. 2001), zeigten neuere Studien, dass RCC mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Ein möglicher Erklärungsansatz wurde in der Studie von Meguid et al. beschrieben. Diese Arbeitsgruppe sieht in dem bei Diagnose häufiger lokal fortgeschrittenem Tumor die Ursache für den Überlebensnachteil dieser Gruppe (Meguid et al. 2008). In einer multizentrischen deutschen Analyse zeigte sich ebenfalls, dass die rechtsseitige Lokalisation signifikant mit einer schlechteren Prognose korreliert. In dieser Arbeit bestätigte sich auch bei Berücksichtigung des Tumorstadiums (UICC) ein Überlebensnachteil für RCC (Benedix et al. 2010a).

### ***1.3 Genetische Veränderungen in der Tumorprogression kolorektaler Karzinome und deren seitliche Präferenz***

Die Entstehung des KRK ist durch eine große Variabilität an chromosomalen und genetischen Veränderungen charakterisiert. Der überwiegende Teil folgt dabei der von Fearon und Vogelstein 1990 beschriebenen Adenom-Karzinom-Sequenz (entspricht der chromosomalen

Instabilität) (Fearon & Vogelstein 1990). Darüber hinaus sind derzeit aber auch weitere Mechanismen der Entstehung des kolorektalen Karzinoms bekannt. Bereits Bedenne et al. beschrieben im Jahr 1992, dass 45 % der rechtsseitigen Karzinome „de novo“ entstehen und somit nicht der Adenom-Karzinom-Sequenz folgen (Bedenne et al. 1992).

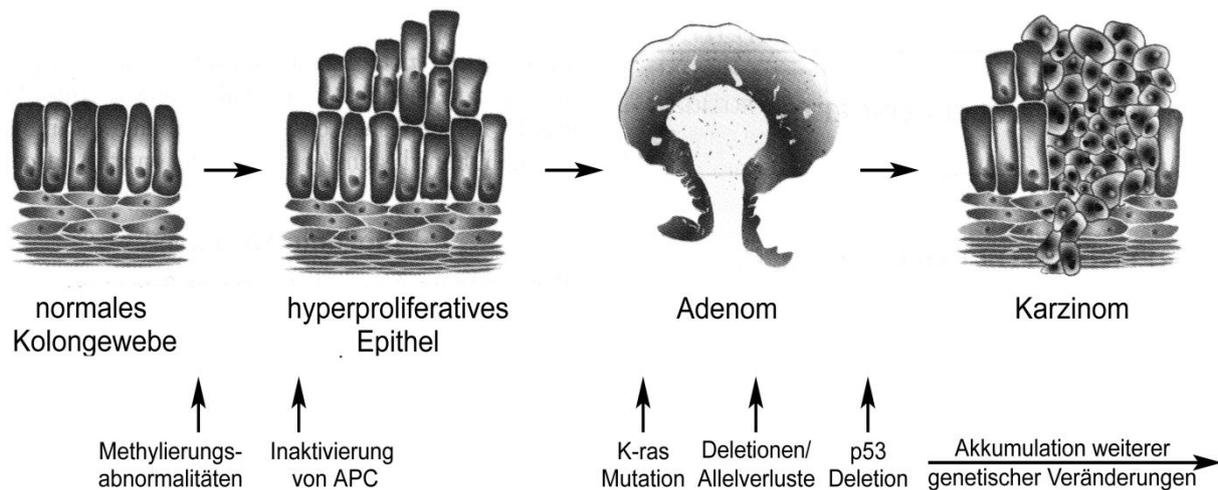
Nach heutigem Kenntnisstand werden drei wesentliche Mechanismen für Genese des sporadischen KRK verantwortlich gemacht (Bruns 2010; Ogino & Goel 2008):

1. die chromosomale Instabilität (CIN)
2. die Mikrosatelliteninstabilität (MSI)
3. die Hypermethylierung von CpG-Inseln der DNA

### ***Chromosomale Instabilität (CIN)***

Der mit 70 % am häufigsten nachgewiesene Mechanismus ist die chromosomale Instabilität (CIN) infolge des Verlustes der Heterozygotie (LOH) und genetischer Mutationen (Jass 2007). Diese betrifft bevorzugt das Chromosom 18q, seltener die Chromosomen 17p und 8p (Watanabe et al. 2001).

Nach dem Tumorprogressionsmodell von Vogelstein und Fearon kommt es infolge der Akkumulation von genetischen Veränderungen zur Entwicklung vom normalen Darmepithel über Adenome zu Karzinomen. Entscheidend bei diesen Vorgängen ist die Aktivierung von Onkogenen bzw. die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen. Am Anfang der Adenom-Karzinom-Sequenz steht die Alteration des Tumorsuppressor-Gens APC (Adenomatous polyposis coli = „gatekeeper-gene“), was zu einer Umwandlung von normalem Epithel zu frühen Adenomen führt. Jene Veränderung bewirkt eine gesteigerte Proliferation des Epithels und stellt somit die Grundlage für die Entwicklung weiterer Krebsvorstufen dar (Kinzler & Vogelstein 1996). Dieser Mechanismus lässt sich dabei nicht nur bei der FAP nachweisen, sondern ist auch wesentlicher Bestandteil bei der Entwicklung von sporadischen kolorektalen Karzinomen mit chromosomaler Instabilität. Ungefähr 30-70 % der Karzinome zeigen diese genetische Veränderung (Bruns 2010; Samowitz et al. 2000; Roessner et al. 2008; Arends 2000). Durch weitere genetische und epigenetische Veränderungen (Mutationen von *K-RAS* und *BRAF*, Mutation des p53-Tumorsuppressorgens) kann es zu einer Progression mit Entstehung eines KRK kommen (Arends 2000; Roessner et al. 2008). (**Abbildung 1**)



**Abbildung 1** - Karzinogenese des sporadischen kolorektalen Karzinoms. Modifiziertes Modell nach Fearon und Vogelstein (1990), aktualisiert von Toribara und Sleisenger (Dissertation Schubring-Giese, Bodo 2009)

### **Mikrosatelliteninstabilität (MSI)**

Ein weiterer wesentlicher Mechanismus bei der Genese des Kolonkarzinoms ist die Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Mikrosatelliten sind repetitive Sequenzen der DNA, die das gesamte Genom betreffen (Thibodeau et al. 1993). Sie sind bis zu sechs Basenpaare lang, können sich mehrere tausend Mal wiederholen (Grady 2004) und sind besonders anfällig für Fehler bei der Zellteilung. Im Rahmen einer genetischen Instabilität kommt es zu einem Defekt bzw. Verlust eines oder mehrerer so genannter DNA-Mismatch-Reparaturgene (MMR), sodass die falsch replizierten Abschnitte nicht repariert werden können. Dies führt zu einer gesteigerten Mutationstendenz der Mikrosatelliten. Jene Reparaturgene werden bei sporadischen Karzinomen durch Hypermethylierungen (80 % der sporadischen KRRK mit MSI) insbesondere von CpG-Inseln in der Promotorregion (z.B. hMLH1-Gen) ausgeschaltet. Bei hereditären KRRK (z.B. HNPCC) kommt es durch Keimbahnmutationen zu Defekten der MMR (Sinicrope et al. 2006; Bruns 2010; Cunningham et al. 1998; Goel et al. 2003; Tannapfel et al. 2010).

Nach der Definition des National Cancer Institute werden Tumore nach der Häufigkeit des Auftretens einer MSI unter anderem in die Gruppe MSI-h (MSI in 2 oder mehr von 5 definierten molekularen Markern) und MSI-l (MSI in nur einem der Marker) gegliedert (Boland et al. 1998). Die MSI lässt sich in circa 15 % aller sporadischen Karzinome nachweisen (Roessner et al. 2008; Richman & Adlard 2002). Bezüglich der Lokalisation konnte bisher eine hohe Korrelation der MSI mit einer rechtsseitigen Tumorumlage nachgewiesen werden (Sinicrope et al. 2006; Lin et al. 2012).

### ***Hypermethylierung von CpG-Inseln der DNA***

15% der Karzinome weisen weder CIN noch MSI auf und müssen demnach anderen genetischen Mechanismen unterliegen (Jass 2007). Hier finden sich gehäuft DNA-Hypermethylierungen von CpG-Inseln (CIMP). CpG-Inseln sind Abschnitte eines eukaryontischen Genoms mit besonders hoher Dichte an Cytosin-Phosphat-Guanin. Man unterscheidet diese 0,5 kb bis 2 kb langen Abschnitte der Promotorregion in CIMP-high und CIMP-low – je nach Häufigkeit der Methylierungen. Dieser Vorgang ist dabei eng an die Inaktivierung von bedeutenden Genen gebunden (Tannapfel et al. 2010).

CIMP tritt dabei gehäuft mit *BRAF*-Mutationen und einer MSI auf, wobei diese Form der Hypermethylierung nicht zwangsläufig an die MSI gebunden sein muss (Brunns 2010). Toyota et al. wiesen darüber hinaus nach, dass CIMP signifikant häufiger in proximalen Tumoren zu finden sind als in distalen Tumoren (Toyota et al. 1999).

#### **1.3.1 Molekulare Marker der vorliegenden Untersuchung – *K-RAS*, *BRAF*, MSI**

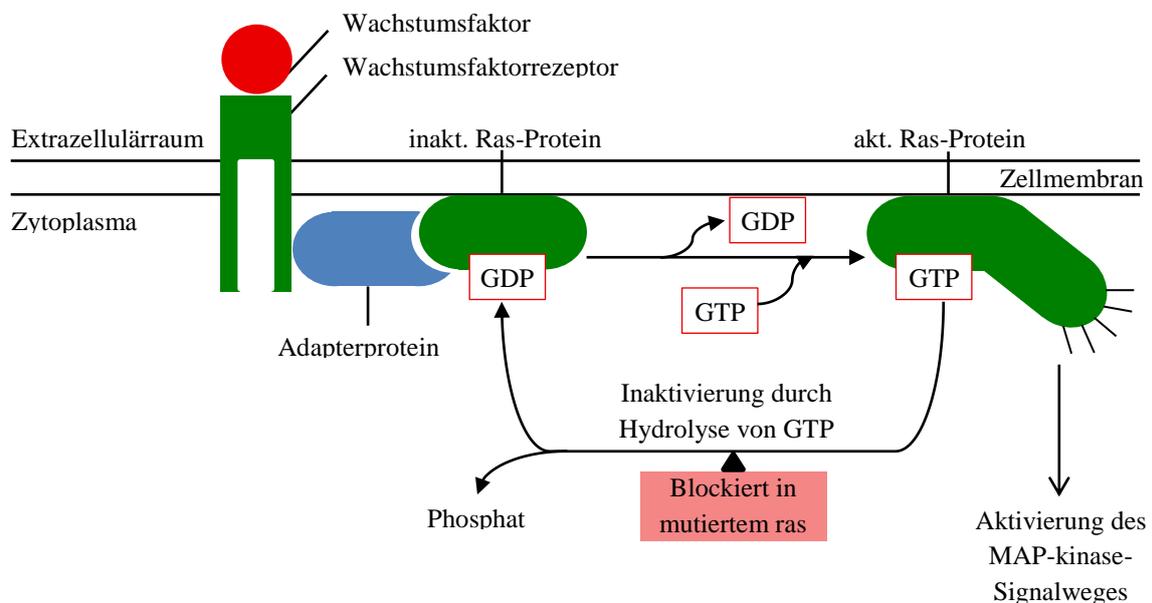
Mehrere Faktoren spielen bei der Karzinogenese des Kolonkarzinoms eine entscheidende Rolle. Für die eigene Analyse wurden drei Marker ausgewählt, die eine wichtige Bedeutung für die Entstehung des Kolonkarzinoms haben.

#### ***K-RAS***

*K-RAS* (Kirsten rat sarcoma virus) ist ein Protoonkogen aus der Familie der ras-Proteine, dessen Mutationen vermehrt das Kodon 12 seltener das Kodon 13 betreffen. Sie lassen sich sowohl in Adenomen (15 – 70 %) als auch in kolorektalen Karzinomen (40 – 70 %) nachweisen. Seine Mutation ist assoziiert mit einer Umwandlung von benignen Adenomen zu größeren und aggressiveren Adenomen (Bokemeyer 2007; Elnatan et al. 1996; Roth et al. 2010). Das *K-RAS*-Gen ist - wie auch das später erläuterte *BRAF*-Gen - Bestandteil des MAP-Kinase-Signalweges. Beiden Genen vorgeschaltet ist die EGFR-Signaltransduktion (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor = Tyrosin-Kinase Rezeptor). Das Genprodukt von *K-RAS* ist ein Transduktionsmolekül, welches an GTP gebunden aktiv ist, durch Hydrolyse jedoch wieder inaktiviert wird. Die Mutation des *K-RAS* Gens setzt an dieser Stelle an, sodass der hydrolytische Vorgang gestört und die Proliferationsrate in der Zelle gesteigert wird (Arends 2000; Roessner et al. 2008). Beides kann unabhängig von der davor geschalteten Aktivierung des EGF-Rezeptors erfolgen, was besonders bedeutsam für die Behandlung des KRK mit monoklonalen Anti-EGFR-Antikörpern ist (van Krieken et al. 2008; Milano et al. 2008).

Es zeigt sich eine Häufung der Mutationen des *K-RAS*-Gens beim Kolonkarzinom, wobei aber eine seitliche Präferenz kontrovers diskutiert wird. (Elnatan et al. 1996). Während Sugai et al.

und Shen keinen Unterschied zwischen den Karzinomlokalisationen fanden (Sugai et al. 2006; Shen et al. 2011), beschreiben andere Studien einen signifikanten Zusammenhang von *K-RAS*-Mutationen und Patienten mit RCC (Bleeker et al. 2000; Samowitz et al. 2000; Roth et al. 2010). Elnatan et al. konnten zwar ebenfalls ein vermehrtes Auftreten von *K-RAS*-Mutationen beim RCC nachweisen, beschrieben jedoch auch eine Zunahme der entsprechenden Mutationen bei schlechter differenzierten LCC. Darüber hinaus konnten sie eine schlechtere Prognose des linksseitigen Kolonkarzinoms mit *K-RAS*-Mutation belegen (Elnatan et al. 1996). (*Abbildung 2*)



**Abbildung 2** - *K-Ras* Signal Kaskade: Beim mutierten *ras* ist die Inaktivierung durch Hydrolyse von GTP blockiert, wodurch die Proliferation dauerhaft stimuliert ist (in Anlehnung Rössner pp. 226)

### **BRAF**

Ein weiteres Mitglied des MAP-Kinase-Signalweges ist das *BRAF*-Gen, dessen Genprodukt eine Serin/Threonin-Proteinkinase der RAF-Familie ist. Infolge einer V600 Mutation (Austausch von Glutaminsäure zu Valin) kommt es zu einer dauerhaften Aktivierung des *BRAF*-Proteins unabhängig von den vorgeschalteten Signalen des EGFR oder *K-RAS*-Moleküls. Dies führt ebenfalls zu einer Wachstumssteigerung der Zellen. Diese Mutation lässt sich in ca. 5-15

% der Kolonkarzinome nachweisen und ist oft mit einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI+) und Hypermethylierung von CpG-Inseln assoziiert. Dadurch unterscheidet sie sich deutlich von *K-RAS*-Mutationen (Oliveira et al. 2003). Die Besonderheit dieser Assoziation liegt darin, dass sie nur in sporadischen Karzinomen nachgewiesen wird und somit nicht mit dem HNPCC vergesellschaftet ist (Li et al. 2006; Deng et al. 2004). Bisher konnten *BRAF*-Mutationen vermehrt in den rechtsseitigen Kolonkarzinomen nachgewiesen werden. Darüber hinaus sind sie vor allem mit dem weiblichen Geschlecht, einem höheren Lebensalter, einer schlechteren Differenzierung, muzinösen Karzinomen und einem verstärkten Lymphknotenbefall assoziiert (Li et al. 2006; Tie et al. 2011, Fariña-Sarasqueta et al. 2010). In einigen Studien wurde nachgewiesen, dass *BRAF*- und *K-RAS*-Mutationen nicht gleichzeitig in einem KRK zu diagnostizieren sind (Li et al. 2006; Tie et al. 2011). Bezüglich der Prognose wurde in der Studie von Tie et al. eine schlechtere Überlebensrate belegt. Insbesondere metastasierende Tumore mit *BRAF*-Mutationen haben eine schlechtere Prognose (Tie et al. 2011).

### ***MSI***

Wie bereits beschrieben ist die MSI der zweit wichtigste Mechanismus für die Entwicklung des KRK. Eine MSI lässt sich in 15 % der sporadischen Kolonkarzinome nachweisen (Bruns 2010) und ist zudem häufiger im rechtsseitigen Kolon lokalisiert. (Sinicrobe et al. 2006, Lin et al. 2012; Rampazzo et al. 2010). MSI-positive Karzinome sind durch einen hohen Schleimgehalt sowie eine schlechtere Differenzierung charakterisiert. Im Gegensatz dazu zeigt sich aber eine bessere Prognose (Sugai et al. 2006; Tanaka et al. 2007; Sinicrope et al. 2006; Oginno et al. 2009). Eine Erklärung für die bessere Prognose der Karzinompatienten mit MSI-h ist laut Imai und Yamamoto die lymphozytäre Infiltration in diesen Tumoren verbunden mit einer speziellen Antigen-Antwort (Imai & Yamamoto 2008).

### **1.3.2 Weitere molekularen Marker mit Lokalisationspräferenz**

Neben den drei in dieser Studie analysierten molekularen Marker gibt es eine Vielzahl weiterer molekularer Marker beim Kolonkarzinom, die eine Seitenpräferenz zeigen. Auf einige wenige soll im Folgenden kurz eingegangen werden.

#### ***p-53-Mutation***

Eine weitere entscheidende Mutation in der Sequenz vom Adenom zum Karzinom ist der Funktionsverlust des *p53*-Tumorsuppressorgens. Diese Veränderung lässt sich in ungefähr 40 % der Tumore nachweisen (Soong et al. 2000) und spielt vor allem bei der Umwandlung von wenig benignen Adenomen zu aggressiveren villösen Adenomen eine entscheidende Rolle

(Vogelstein et al. 1988). Obwohl es auch hier kontroverse Ergebnisse bezüglich der Bevorzugung links- bzw. rechtseitiger Karzinome gibt, überwiegen Studien mit dem Nachweis einer signifikant höheren Anzahl an Mutationen bei LCC. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine *p53*-Mutation keinen prognostischen Vorhersagewert besitzt, solange der Tumor nicht linksseitig lokalisiert ist (Rampazzo et al. 2010; Soong et al. 2000).

### ***Veränderungen der Cyclooxygenase, c-erb B2 und EGFR***

Die Bedeutung der Cyclooxygenase-2 (COX-2) im Rahmen der Karzinogenese von Kolonkarzinomen wird besonders deutlich, wenn man sich die vielfältigen Funktionen dieses Enzyms näher betrachtet. So ist es essenziell an der Bildung von Prostaglandinen beteiligt und beeinflusst wichtige Vorgänge wie die Angiogenese und Apoptose (Xu 2002; Sugai et al. 2006). Einige Studien konnten belegen, dass die Therapie der COX-2-positiven Tumore durch spezielle Inhibitoren wie Celecoxib sehr effektiv sein kann (Reddy et al. 2000). Die Cyclooxygenase zeigte in bisherigen Studien eine von der Lokalisation abhängige Expressionsrate zu Gunsten des LCC (Nasir et al. 2004). In weiteren Studien konnte darüber hinaus belegt werden, dass eine COX-2-Expression mit einem höheren Tumorstadium assoziiert ist (Nasir et al. 2004; Masunaga et al. 2000).

Das Protoonkogen c-erb B2 (Her2/Neu) ist an einer Reihe von zellulären Prozessen beteiligt und somit auch in zahlreichen adulten Epithelgeweben zu finden. Durch Überexpression ist es zudem an der Entwicklung von Tumoren beteiligt, wobei es Eigenschaften des EGF-Rezeptors imitiert und somit zu einer Aktivitätssteigerung einer Tyrosinkinase führt (Roessner et al. 2008; McKay et al. 2002). Bisherige Studien konnten eine seitliche Präferenz zu Gunsten der RCC belegen, jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Expression und dem Überleben nachweisen (McKay et al. 2002; Fric et al. 2000).

Das Transmembranprotein Epidermal Growth Factor Rezeptor (EGFR) mit seinen Liganden EGF und Transforming Growth Factor Alpha (TGF- $\alpha$ ) gehört wie c-erb B2 zur Familie der ErbB Tyrosinkinase Rezeptoren (Spano et al. 2005). Tong et al konnten bereits den Einfluss von EGFR auf die Tumorprogression nachweisen (Tong et al. 1998). Zahlreiche Studien haben auch hier eine vermehrte Überexpression bei Karzinomen im Bereich des proximalen Darmabschnitts belegt, hingegen die Relevanz bezüglich des Überlebens nicht nachweisen können (Spano et al. 2005; Tong et al. 1998).

## 2. Fragestellung und Ziele der Studie

Das Kolonkarzinom ist sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen eine der häufigsten Tumorentitäten (Robert Koch-Institut 2012). Bisher wurden die Karzinome des Kolons unabhängig von der Lokalisation als einheitliche Tumorentität betrachtet (Schmiegel et al. 2008). Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass sich RCC und LCC unterscheiden.

In der vorliegenden Untersuchung soll der Einfluss der Lokalisation auf Eigenschaften des Kolonkarzinoms analysiert werden.

Dazu wurden zunächst alle Patienten mit einem Kolonkarzinom, die in einem 5-Jahreszeitraum in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg operiert wurden, analysiert. Der Schwerpunkt lag hierbei vor allem auf der Fragestellung, inwiefern die Lokalisation des Tumors epidemiologische, klinische und histopathologische Parameter beeinflusst.

Für die zweite Analyse wurden Kolonkarzinompräparate auf die Häufigkeit bestimmter molekularer Veränderungen untersucht. Auch hier lag wieder das Hauptaugenmerk auf einem möglichen Zusammenhang zwischen der Lokalisation und der Häufigkeit von bestimmten molekularbiologischen Veränderungen.

Mit Hilfe der Ergebnisse sollte geklärt werden, welchen Einfluss die Lokalisation des Kolonkarzinoms sowohl auf epidemiologische, klinische und histopathologische Parameter als auch auf molekulare Veränderungen im Rahmen der Kolonkarzinogenese nimmt. Zunächst erfolgte der Vergleich von RCC und LCC. Hiermit sollte überprüft werden, ob sich die bereits bekannten Unterschiede am eigenen Patientengut reproduzieren lassen. In einem weiteren Schritt erfolgte der Vergleich der Kolonkarzinome unter Berücksichtigung ihrer segmentalen Lage. Mit dieser Analyse sollte eruiert werden, ob sich auch bei segmentaler Betrachtung Unterschiede ergeben und ob damit die Unterteilung in rechts- bzw. linksseitige Kolonkarzinome der Vielfalt und Komplexität der Tumorerkrankung gerecht wird.

## 3. Material und Methoden

### *3.1 Studiendesign und Datenanalyse unter Berücksichtigung der Fragestellung*

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie, für welche Daten aus dem Krankenhausarchiv der Universitätsklinik Magdeburg verwendet und ausgewertet wurden. Für den klinischen Teil der Arbeit wurden Patientenakten eines 5-Jahres-Zeitraums (zwischen 2005 und 2009) nach den definierten Parametern gesichtet. Einbezogen wurden

dabei Patienten, die in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg wegen eines Kolonkarzinoms operiert wurden. Für die Analyse der molekularen Marker wurden 171 archivierte Tumorproben des Instituts für Pathologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg genutzt und bezüglich ihres Mutationsstatus untersucht. Die Ergebnisse wurden im Anschluss ausgewertet. Alle Patientendaten wurden anonym erfasst. Darüber hinaus wurde für die Analyse der molekularen Marker ein entsprechender Antrag für die Untersuchung der Proben bei der Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität eingereicht (Nummer 158/10).

### ***3.2 Analyse der Kolonkarzinome in Abhängigkeit der Lokalisation***

Die Kolonkarzinome wurden im ersten Abschnitt der Untersuchung zunächst bezüglich ihrer Lokalisation - entsprechend der embryonalen Abstammung der Kolonabschnitte vom Mittel – bzw. Enddarm - in rechts – (RCC) und linksseitige Karzinome (LCC) gegliedert:

- RCC: Coecum, Kolon ascendens, Flexura hepatica und Kolon transversum
- LCC: Flexura lienalis, Kolon descendens und Kolon sigmoideum

Bei der segmentalen Analyse erfolgte die Unterteilung in 7 Gruppen in Analogie zu den anatomischen definierten Segmenten:

- 1- Coecum
- 2- Kolon ascendens
- 3- Flexura hepatica
- 4- Kolon transversum
- 5- Flexura lienalis
- 6- Kolon descendens
- 7- Kolon sigmoideum

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Untersuchung der operierten Patienten definiert:

#### **Einschlusskriterien:**

- Alle Patienten mit einem histologisch gesicherten Kolonkarzinom (definitive postoperative Histologie)
- Alle Patienten, die wegen eines Kolonkarzinoms im Zeitraum 01. Januar 2005 bis 31. Dezember 2009 an der Universitätsklinik Magdeburg operiert wurden.
- Entfernung des Primärtumors (chirurgische Resektion)

**Ausschlusskriterien:**

- Patienten mit Karzinomen des Rektums und der Appendix vermiformis
- Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen
- Patienten mit palliativer Operation oder Bypass ohne Tumorresektion

Folgende Parameter wurden sowohl für den Vergleich zwischen Tumoren des rechten und linken Kolons als auch für den Vergleich der Tumore der einzelnen Segmente untersucht:

- **Epidemiologische Parameter:** Alter  
Geschlecht
- **Klinische Parameter:** Aufnahmegrund  
Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten  
ASA-Klassifikation  
Art der Operation  
Notwendigkeit einer multiviszeralen Resektion  
Perioperative Komplikationen  
Re-Operation
- **Histopathologische Parameter:** Differenzierungsgrad  
T-Stadium  
Invasion benachbarter Organe  
N-Stadium  
M-Stadium (synchrone Fernmetastasen)  
Art der Metastasierung  
Lymph- und Hämangioinvasion  
UICC-Stadium

Bezüglich des Parameters „Perioperative Komplikationen“ wurde eine weitere Unterteilung in Major- und Minor-Komplikationen durchgeführt. In der jeweiligen Gruppe wurden folgende Komplikationen zusammengefasst:

- **Major-Komplikationen:** Anastomoseninsuffizienz, schwerwiegende Wundheilungsstörungen, Ileus, Peritonitis, schwere Organfunktionsstörungen/ Organversagen, Blutungen, Aspiration
- **Minor-Komplikationen:** postoperative Anämie, leichte Wundheilungsstörungen (nicht OP-pflichtig), Harnwegsinfekt, Obstipation, Diarrhoe, Hypo-oder Hyperglykämien, Pneumonie, prolongierte

## Darmatonie, Elektrolytstörungen

Zur Einteilung der Karzinome wurde die von Wittekind erarbeitete, zu diesem Zeitpunkt aktuelle UICC-Klassifikation berücksichtigt (Wittekind et al. 2002).

### **3.3 Analyse des Mutationsstatus – *K-RAS*, *BRAF* und *MSI***

In dem Zeitraum von Januar 2007 bis Juli 2011 wurden 208 Patienten in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg elektiv und notfallmäßig wegen eines Kolonkarzinoms (entsprechend postoperativer Histologie) operiert. Von diesen 208 Patienten konnten 171 in Paraffin eingebettete Karzinompräparate für die Analyse der *K-RAS*- bzw. *BRAF*-Mutationsrate sowie des MSI-Status verwendet werden. Die Untersuchungen wurden dabei ausschließlich im Institut für Pathologie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg durchgeführt, wobei bei der Mehrzahl der Patienten archivierte Karzinompräparate genutzt wurden. Bei Patienten, die im Jahre 2011 operiert wurden, erfolgten nach Eingang des im Rahmen der Operation entnommenen Tumorpräparates die routinemäßige Aufarbeitung zur feingeweblichen Untersuchung sowie die Bestimmung der definitiven Histologie. Für die anschließenden molekularbiologischen Untersuchungen wurde im Folgenden eine repräsentative Probe des Karzinompräparates gewonnen und analysiert. Bei 32 Patienten war keine erneute Untersuchung (*K-RAS* Mutation) notwendig, da bei diesen Patienten bereits im Rahmen der klinischen Routine der *K-RAS*-Mutationsstatus vor Einleitung einer Antikörper-basierten, systemischen Kombinationstherapie bei metastasiertem Kolonkarzinom bestimmt wurde. Die in dieser Untersuchung genutzten patientenbezogenen Daten wurden anonym erfasst. Für die Analyse der molekularen Marker wurden folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien berücksichtigt:

#### ***Einschlusskriterien:***

- Alle Patienten mit einem histologisch gesicherten Kolonkarzinom (postoperative, definitive Histologie)
- Alle Patienten, die im Zeitraum von Januar 2007 bis Juli 2011 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg operiert wurden.

#### ***Ausschlusskriterien:***

- Patienten mit einem Karzinom des Rektums oder der Appendix vermiformis
- Patienten mit synchronen Kolonkarzinomen

Unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Ein- bzw. Ausschlusskriterien konnten insgesamt 171 Patienten für die Analyse berücksichtigt werden. Für alle Patienten erfolgten die Untersuchung der *K-RAS*- und *BRAF*-Mutationsrate sowie des MSI-Status.

Neben der Analyse des *K-RAS*-, *BRAF*-Mutationsrate und des MSI-Status wurden folgende Parameter zusätzlich bestimmt und bezüglich einer Korrelation mit den untersuchten molekularen Markern untersucht:

- Alter
- Geschlechterverteilung
- T-Stadium
- N-Stadium
- M-Stadium (synchrone Metastasen)
- Art der Metastasierung (hepatisch, pulmonal, peritoneal)
- Differenzierungsgrad

Für die Durchführung der Untersuchungen wurde ein entsprechender Antrag bei der Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg an der Medizinischen Fakultät eingereicht. Nach eingehender Prüfung wurde ein positives Votum erteilt (Nummer: 158/10).

### 3.3.1 Material

*Geräte:*

- Zentrifuge 5403 (Eppendorf, 22313 Hamburg, Deutschland)
- Thermomixer 5437 220V/ 50Hz (Eppendorf, 22313 Hamburg, Deutschland)
- Elektronischer Heizblock zur Inkubation bei 70°C
- Elektrophoresekammern (Pharmacia Biotech Europe GmbH, 79111 Freiburg, Deutschland)
- Kapillarsequenzierer ABI Prism® 310 Genetic Analyzer ( Applied Biosystem, 64331 Weiterstadt, Deutschland)
- Mikropipetten mit variablen und konstanten Volumina 10-1000µl (Eppendorf, 22313 Hamburg, Deutschland)
- Spektrophotometer
- Thermal Controller PTC-100TM (MJ Research, USA)

*Reagenzien:*

- Xylol
- 96-100 % Ethanol
- Proteinkinase K (Roche, Grenzach, Deutschland)
- HotGold Star DNA Polymerase (Eurogenetec Deutschland GmbH, Köln, Deutschland)

*Plastik –und Verbrauchsmaterialien:*

- 1,5 ml Rörchen für die Mikrozentrifuge zur Probenauflösung und DNA-Auswaschung
- Einmalspritzen

*Für das Kitsystem und die Arbeit mit dem Kitsystem wurden folgenden Materialien benötigt*

- NucleoSpin® Tissue (Macherey & Nagel, Düren, Deutschland) mit folgenden Bestandteilen verwendet:
  - Lysepuffer T1
  - Puffer B1
  - Puffer B2
  - Wasch-Puffer BW
  - Wasch-Puffer B5 (konzentriert)
  - Auswaschungspuffer BE 5mM Tris/HCL, pH 8,5
  - Proteinkinase K (gefriergetrocknet)
  - Proteinase Puffer PB
  - NucleoSpin® Tissue Columns (grün)
  - Sammelrörchen (2ml)
  - Label für Puffer 3
- Präparationsschritte vor der Benutzung:
  - Herstellung Puffer B3: Puffer B1 zu Puffer B2 hinzufügen
  - Herstellung Waschpuffer B5; entsprechende Menge Ethanol zum konzentrierten Waschpuffer B5 geben
  - Herstellung der Proteinkinase K-Lösung: Proteinase Puffer PB zur gefriergetrockneten Proteinase K hinzufügen
- MinElute PCR Purification Kit (250) (Quiagen, Hilden, Deutschland)

- Big Dye® Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems Deutschland GmbH, Darmstadt, Deutschland)
- Thermal Controller PTC-100TM (MJ Research, USA)
- Centri-Sep Columns
- Hi-Di™ Formatide

*Software:*

- ABI Prism® 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland)
- ABI Prism™ Gene-Scan 3.2. (Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland)

*Oligonukleotide:*

Die für die molekularbiologische Analyse benötigten PCR-Oligonukleotide wurden von der Firma Invitek BZW: BioteZ (Berlin, Deutschland) bezogen und sind nachfolgend aufgelistet (**Tabelle 1**):

**Tabelle 1** - Spezifische Primer-Sequenzen für MSI, KRAS exon 2 und BRAF exon 15

Primer	Vorwärts	Rückwärts
K-RAS	5'-GGTGGAGTATTTGATAGTGTA-3'	5'-GGTCCTGCACCAGTAATATGC-3'
BRAF	5'-TCCTTTACTTACTACACCTCA-3'	5'-AGTGGAAAAATAGCCTCAAT-3'
BAT25	5'-TCGCCTCCAAGAATGTAAGT-3'	5'FAM-TCTGCATTTTAACTATGGCTC-3'
BAT26	5'-TGACTACTTTTGACTTCAGCC-3'	5'FAM-AACCATTCAACATTTTAAACCC-3'
APC	5'-ACTCACTCTAGTGATAAATCG-3'	5'FAM-AGCAGATAAGACAGTATTACTAGTT-3'
D17S250	5'-GGAAGAATCAAATAGACAAT-3'	5'FAM-GCTGGCCATATATATATTTAAACC-3'
D2S123	5'-AAACAGGATGCCTGCCTTTA-3'	5'FAM-GGACTTCCACCTATGGGAC-3'

Es wurden folgende Annealing-Temperaturen gewählt und entsprechende Länge der Basenpaare angenommen (**Tabelle 2**):

**Tabelle 2** - Primer mit entsprechender Annealing-Temperatur und erwarteter Basenpaarlänge

Primer	Annealing-Temperaturen in C°	Basenpaarlänge in BN
K-RAS	58	220
BRAF	55	167
BAT25 F/ R-FAM	58	90
BAT26F/ R-FAM	58	80-100
APC F/ R-FAM	55	96-122
D17S250F/ R-FAM	55	ca.150
D2S123 F/ R-FAM	60	197-227

### 3.3.2 Methoden

#### *Vorbereitung des Präparates:*

Zunächst wurden die während der Operation entnommenen Karzinompräparate nach Eingang in das Institut für Pathologie routinemäßig aufgearbeitet. Dazu wurden die Präparate in Formalin fixiert, um sie haltbar zu machen. Anschließend wurden Paraffinblöcke hergestellt, die mit Hilfe eines Mikrotoms geschnitten wurden. Zum einen wurden 3 µm dicke Schnitte zur Übersichtsfärbung, zum anderen 10 µm dicke Schnitte zur eigentlichen Präparation angefertigt. Mit Hilfe der Übersichtsfärbung (HE) konnten die tumorreichen Areale des Präparates detektiert (Tumorzellanteile von mindestens 20-30%) und diese Präparatabschnitte im Folgenden mit einer Rasierklinge in 10 µm Schnitte disseziert werden.

#### *Auswaschung des Paraffins:*

Die Analyse des Mutationsstatus erforderte zunächst die Reinigung der Präparate vom Paraffin. Dazu wurden die Schnitte mit Hilfe einer Pinzette einem 2 ml Eppendorf Röhrchen zugeführt. Zunächst wurden 1000 µl Xylol zugefügt, um den Inhalt des Röhrchens anschließend im Vortexmischer und unter Inkubationsbedingungen 30 min zu schütteln. Daraufhin erfolgte das Zentrifugieren im Vakuum des Röhrcheninhaltes für 3 Minuten bei 11000 x g. Anschließend wurde das Xylol vorsichtig abpipettiert. Im Folgenden wurde 1000 µl Ethanol 100% hinzugefügt und der vorangegangene Prozess des Zentrifugierens wiederholt. Der Ethanolüberstand wurde daraufhin abpipettiert. Dieser Vorgang (Zugabe von Ethanol, Zentrifugieren) wurde ein weiteres Mal durchgeführt, wobei so viel wie möglich der Ethanollösung abpipet-

tiert wurde. Abschließend wurden die Röhren geöffnet und bei 37°C inkubiert, um das Verdampfen der restlichen Ethanollösung zu erreichen.

### *Reinigung der genomischen DNA vom Gewebe*

Im ersten Arbeitsschritt wurde die Lyse des Gewebes vorbereitet. Dazu wurden zu der gewaschenen Probe 200 µl des Puffers B1 sowie 5 µl der Proteinkinase K hinzugefügt. Die Mischung wurde im Vortexmischer entsprechend lange geschüttelt bis die Probe ausreichend mit Lyse-Lösung bedeckt war. Im Weiteren blieb die Probe über Nacht im Inkubator bei 50°C stehen. Daraufhin wurde die Lyseprobe erstellt, indem 200 µl des Puffers B3 hinzugefügt wurden. Im Anschluss erfolgten wieder das Vermischen im Vortexmischer sowie die Inkubation bei 70°C für 10 Minuten. Um nun die Ausfällung der DNA zu erreichen, wurden 210 µl Ethanol zur Probe gegeben und diese anschließend gemixt. Im nächsten Schritt wurden die Proben zu den NucleoSpin® Tissue Columns (Säulen) hinzugefügt. Die Säulen wurden in ein Sammelröhrchen gegeben und erneut bei 11000 x g zentrifugiert. Der Durchfluss wurde anschließend verworfen und die Säulen wieder in das Sammelröhrchen gefügt. Daraufhin erfolgten 2 Waschschrte. Zuerst wurden 500 µl des Puffers BW zu der Probe gegeben, um diese erneut 1 min bei 11.000 x g zu zentrifugieren. Auch hierbei wurde der Durchfluss wieder verworfen und im zweiten Schritt 600 µl des Puffers B5 der Probe hinzugefügt. Es erfolgte erneut das Zentrifugieren mit anschließendem Verwerfen des Durchflusses und Trockenzentrifugation. Anstelle des Sammelröhrchens wurde dann ein 1.5 ml-Eppendorf-Gefäß verwendet und die Säulen mit 80-120 µl des vorgewärmten Puffers BE (70°C) versetzt. Im letzten Schritt wurde die Probe samt Puffer bei Raumtemperatur 1 Minute lang inkubiert, um sie daraufhin ein letztes Mal zu zentrifugieren. Damit wurde die genomische DNA von der Säule eluiert.

### *Mutationsanalyse des K-RAS- und BRAF-Gens sowie Analyse der Mikrosatelliteninstabilität*

#### *K-RAS-Mutation*

Der Mutationsnachweis des K-RAS-Gens erfolgte mit Hilfe der Sequenzierung. Dafür musste zunächst eine Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) durchgeführt werden. Der Mastermix bestand aus 2 µl DNA; 1 µl MgCl<sub>2</sub>; 2,5 µl Puffer; 2,5 µl Nucleotide; jeweils 1,5 µl der Primer forward 5'-GGTGGAGTATTTGATAGTGTA-3' und reverse 5'-GGTCCTGCACCAGTAATATGC-3'; 0,1 µl Polymerase und 13,9 µl Aqua dest. Die PCR wurde unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

- Initiale Denaturierung bei 95°C für 10 Minuten
- erneute Denaturierung für 35 Zyklen bei 95°C für 1 Minute
- Annealing bei 58°C für 1 Minute
- Elongation bei 72°C für 2 Minuten 30 Sekunden
- letzte Elongation bei 72°C für 7 Minuten

Die erwartete Produktlänge lag bei 220 bp. Um den PCR-Ansatzes zu kontrollieren wurde ein Teil auf einem Polyacrylamidgel aufgetragen und mit einer Silberfärbung nachgewiesen. Der eigentliche Ansatz (1-2 µl) wurde für die Bestimmung der Nucleotidabfolge mit Hilfe der Sequenzierung noch einmal mit Hilfe eines Purification Kits 350 aufgereinigt. Nach der Aufreinigung erfolgte ein Cycle-Sequencing mit Hilfe des Cycle Sequencing Kit. Mittels dieser Methode wurden neben dNTP`s auch ddNTP`s eingebaut, welche in der Sequenzierung durch eine Fluoreszenzmarkierung abgelesen werden konnten. Anschließend erfolgte mit Hilfe der Centri-Sep-Säulen eine Reinigung der Probe von großen und kleinen Molekülen. Für die eigentlichen Sequenzierung wurde daraufhin eine Verdünnung (4µl Probe und 16 µl H<sub>2</sub>O) hergestellt. Die markierten Produkte wurden nun der Länge nach in der Kapillarelektrophorese aufgetrennt, sodass ein Laser die unterschiedlichen Farbintensitäten der dNTP`s registrieren konnte. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines Sequenzierungsprogramms (Sequence Detection System). Es konnten Mutationen im Kodon 12 (GGT) und 13 (GGC) des *K-RAS*-Gens nachgewiesen werden.

#### *BRAF*-Mutation

In Analogie zum Nachweis der *K-RAS*-Mutation erfolgte der Nachweis der *BRAF*-Mutation ebenfalls mit Hilfe der Durchführung der PCR, um die DNA zunächst zu vervielfältigen. Die Arbeitsschritte waren hierbei bis auf die Wahl der Annealingtemperatur (55°C) gleich. Die verwendeten Primer waren forward 5'-TCCTTTACTTACTACACCTCA-3' und reverse 5'-AGTGGAAAAATAGCCTCAAT-3'. Die erwartete Länge des Polymeraseproduktes lag bei circa 167 bp. Anschließend wurde auch hier das PCR-Produkt auf einem Polyacrylamid-Gel mit Silberfärbung nachgewiesen, bevor die Vorbereitungsschritte und die eigentliche Sequenzierung folgten. Das Ergebnis wurde wieder mit Hilfe eines Sequenzierungsprogramm ausgewertet. Es konnte die V600E Mutationen nachgewiesen werden.

#### MSI-Nachweis

Im Rahmen der Analyse des MSI-Status wurden 5 verschiedene Mikrosatelliten-Loci

(BAT25, BAT26, APC, D17S250 und D2S123) untersucht. Als Ausgangsgewebe wurden sowohl Tumor – als auch gesundes Gewebe verwendet. An den daraus gewonnen genomischen DNA-Abschnitten wurden zunächst 5 PCRs durchgeführt. Dabei wurden unterschiedliche Primer genutzt und die Annealingtemperatur in Abhängigkeit des Primers gewählt (55, 58 bzw. 60°C) (*Tabelle 1 und 2*). Der PCR-Ansatz bestand aus 1 µl DNA; 1,25 µl MgCl<sub>2</sub>; 2,5 µl Puffer; 2 µl Nucleotide; je 1,25 µl eines Primers; 0,1 µl Polymerase und 15,65 µl destilliertem Wasser. Nachdem die erfolgreiche Amplifikation überprüft wurde, erfolgte die gelelektrophoretische Auftrennung und im Anschluss die abschließende Gene-Scan-Analyse. Dazu wurde 1 µl des gewonnenen PCR-Produktes mit 0,5 µl eines Längenstandards ROX 500 und 20 µl Hi-Di<sup>TM</sup> Formatide vermischt und für 3 Minuten bei 95°C denaturiert. Die mit 1 µl H<sub>2</sub>O verdünnte Probe wurde daraufhin auf den Kapillarsequenzier aufgetragen und das Ergebnis mit Hilfe des ABI Prism<sup>TM</sup> Gen-Scan-500 TAMRA<sup>TM</sup> Size Standard anhand der unterschiedlichen Peaks, welche einen positiven Befund anzeigen, nachgewiesen. Fragmentlängendifferenzen zwischen Normal- und Tumorgewebe galten dabei als Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität.

Karzinompräparate, bei denen mindestens 2 Marker eine genetische Instabilität aufwiesen, wurden als hochgradig instabil klassifiziert (MSI-h), jene mit nur einem instabilen Marker als niedriggradig instabil (MSI-L). Fand sich hingegen bei keinem der Marker eine genetische Instabilität, so wurden diese Karzinome als mikrosatellitenstabil (MSS) eingeordnet. Für die anschließende Auswertung wurden Kolonkarzinome mit MSI-L und MSS als eine Gruppe zusammengefasst.

### **3.4 Statistische Analyse**

Alle Patientendaten wurden mit der Statistiksoftware SPSS (Version 19) analysiert. Die Analysen wurden mit Unterstützung des Instituts für Biometrie und Medizinische Informatik durchgeführt. Die Häufigkeitsverteilungen einzelner Parameter wurden ausgezählt und verschiedene Parameter wurden in Kontingenztafeln gegenübergestellt durch Standardmethoden ermittelt. Die Vergleiche der stetigen Parameter unter den einzelnen Analysegruppen innerhalb des Gesamtkollektivs (Vergleich rechts/links, Vergleich der anatomischen Segmente untereinander) erfolgte mit Hilfe des t-Tests. Unterschiede, die in der Kreuztabelle auffällig waren, wurden anschließend auf ihre stochastische Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Test ( $X^2$ -Test) untersucht. Dabei wurden Testergebnisse mit Wahrscheinlichkeiten  $p < 0,05$  als signifikant eingestuft.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Auswertung der Analyse von Charakteristika des Kolonkarzinoms in Abhängigkeit von der Lokalisation

Für die vorliegende Arbeit wurden Daten von insgesamt 257 Patienten, die im Zeitraum von 2005 bis 2009 wegen eines Kolonkarzinoms in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg operiert wurden, analysiert. Bei den Männern wurde dabei häufiger (58,4%) ein Kolonkarzinom diagnostiziert als bei Frauen (41,6%). Rechts – und linksseitige Karzinome konnten annähernd gleich häufig bei den Patienten nachgewiesen werden (rechts: 51,0%; links: 49,0%). Das Kolon sigmoideum war mit 39,3% die häufigste Lokalisation eines Kolonkarzinoms. Am seltensten konnten hingegen Tumore des Kolon descendens diagnostiziert werden (4,7%).

#### 4.1.1 Vergleich der Karzinome des rechten und linken Kolons

##### *Epidemiologische und klinische Parameter*

###### *Geschlechterverteilung*

Männer dominierten mit 54,2 % bei rechts- und mit 62,7 % bei linksseitigen Kolonkarzinomen. In Analogie dazu war der Frauenanteil bei RCC deutlich höher (RCC: 45,8 % vs. LCC: 37,3 %) ( $p = 0,206$ ). (**Tabelle 3**)

###### *Medianes Alter*

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation war bei Patienten mit RCC geringfügig höher im Vergleich zu Patienten mit LCC (RCC: 71 Jahre vs. LCC: 69 Jahre;  $p = 0,427$ ). Darüber hinaus ließen sich bezüglich des BMI's keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit RCC ( $27,1 \text{ kg/m}^2$ ) und mit LCC ( $27,4 \text{ kg/m}^2$ ) nachweisen ( $p = 0,520$ ). (**Tabelle 3**)

###### *Aufnahmegrund*

Bei der Auswertung des initialen Aufnahmegrundes in das Universitätsklinikum konnte für die Gesamtheit der Karzinompatienten ein histologisch gesichertes Karzinom am häufigsten nachgewiesen werden (52,1 %). Am seltensten lag hingegen ein Tumorverdacht (10,5 %) vor. Beim Vergleich der Patienten mit RCC und jener mit LCC zeigten sich deutliche Unterschiede. So wurden Patienten mit einem RCC häufiger infolge eines Tumorverdacht (13,0 % vs. LCC: 7,9 %) oder unklarer Beschwerden (19,8 % vs. LCC: 11,1 %) in das Krankenhaus ein-

gewiesen. Hingegen war das Karzinom bei Patienten mit LCC bei Aufnahme häufiger histologisch gesichert (57,1 % vs. RCC: 47,3 %). Zudem wurden Patienten mit einem LCC öfter notfallmäßig stationär aufgenommen (12,7 % vs. RCC: 9,9 %). Trotz der deutlichen Unterschiede konnte insgesamt bezüglich des Aufnahmegrundes kein Signifikanzniveau erreicht werden ( $p = 0,171$ ). (*Tabelle 3*)

#### *Tumormarker*

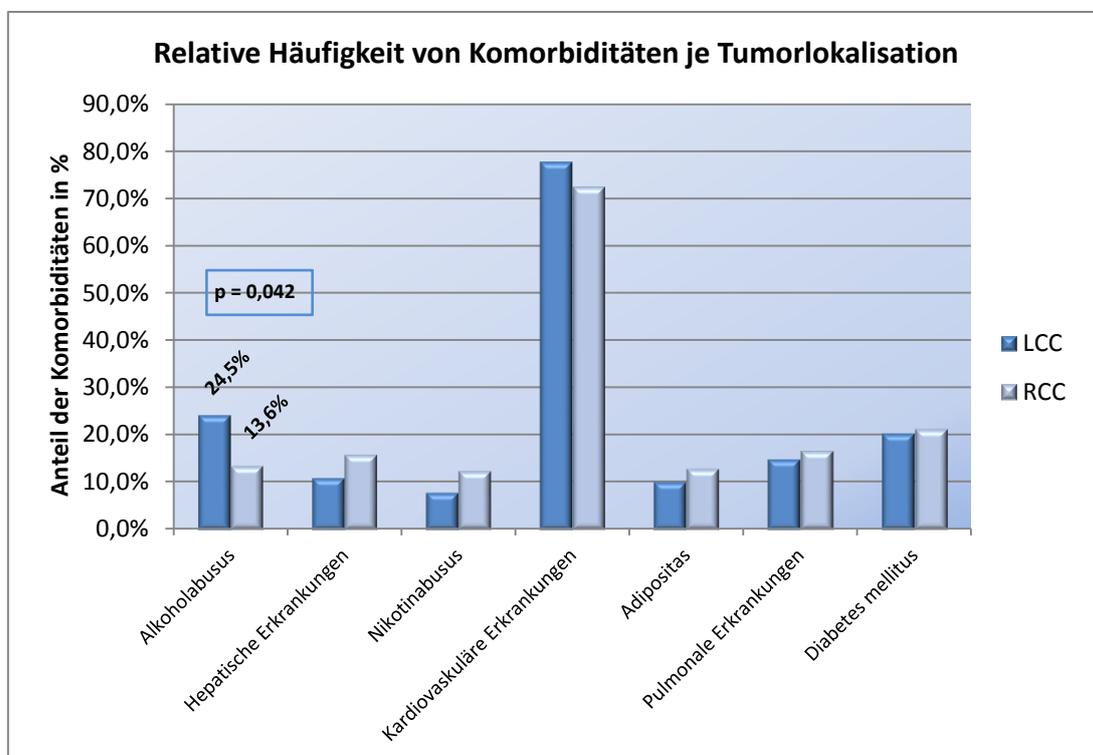
Die präoperativ bestimmten Tumormarker CEA (RCC: 59,0  $\mu\text{g/l}$  vs. LCC: 33,2  $\mu\text{g/l}$ ;  $p = 0,984$ ) und CA19-9 (RCC: 183,5 kU/l vs. LCC: 70,7 kU/l;  $p = 0,653$ ) zeigten unter den Patienten mit RCC deutlich höhere präoperative Werte als bei Patienten mit linksseitigen Tumoren. Aufgrund der Gruppengröße erreichte der Unterschied jedoch kein Signifikanzniveau. Zudem muss kritisch angemerkt werden, dass nur bei 35,5 % der Patienten ein CEA- und bei 26,5% der Patienten ein CA19-9-Wert präoperativ bestimmt wurde. (*Tabelle 3*)

**Tabelle 3** - Vergleich epidemiologischer und klinischer Unterschiede zwischen RCC und LCC

Epidemiologische und klinische Parameter	Ausprägung	Lokalisation		Signifikanz P
		LCC	RCC	
<b>Geschlecht</b>				
	<i>Männlich</i>	62,7%	54,2%	
	<i>Weiblich</i>	37,3%	45,8%	
<b>Medianes Alter (in Jahre)</b>				
	<i>Alter</i>	69	71	0,427
<b>Aufnahmegrund</b>				0,171
	<i>Gesichertes Karzinom</i>	57,1%	47,3%	
	<i>Notfall</i>	12,7%	9,9%	
	<i>Tumorverdacht</i>	7,9%	13,0%	
	<i>Unklare Beschwerden</i>	11,1%	19,8%	
	<i>Zufall</i>	11,1%	9,9%	
<b>Präoperativ bestimmte Tumormarker</b>				
	<i>CEA</i>	33,2 $\mu\text{g/l}$	59,0 $\mu\text{g/l}$	0,984
	<i>CA19-9</i>	70,7 kU/l	183,5 kU/l	0,653

### Komorbiditäten

Bezogen auf die Gesamtheit der untersuchten Patienten hatten 83,3 % mindestens eine behandlungspflichtige Nebenerkrankung oder Suchterkrankung (Nikotin- und Alkoholabusus). Am häufigsten waren kardiovaskuläre Nebenerkrankungen (75,1 %), Diabetes mellitus (21,0 %) und pulmonale Erkrankungen (16,0 %). Daneben gaben 18,9 % der Patienten einen Alkoholabusus und 10,3 % einen Nikotinabusus an. Bei Patienten mit RCC und LCC fand sich ein annähernd gleich hoher Anteil an Komorbiditäten oder Suchterkrankungen (RCC: 83,2% vs. LCC: 83,3%;  $p = 1,0$ ). Nach den einzelnen Erkrankungen analysiert gab es jedoch deutliche Unterschiede, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind (**Abbildung 3**).



**Abbildung 3** - Komorbiditäten und Risikofaktoren für Patienten mit RCC und LCC

### ASA-Klassifikation

Bezüglich der ASA-Klassifikation wurde der überwiegende Teil aller Patienten als ASA 2 (48,2 %) oder ASA 3 (40,3 %) klassifiziert. Am seltensten hingegen fand sich eine Einordnung in die ASA-Klassifikation 1 (5,1 %). Korrespondierend zu der Betrachtung der Komorbiditäten gab es beim Vergleich der Patienten mit RCC bzw. LCC nur geringe Differenzen.

Patienten mit einem RCC wurden häufiger als ASA 3 (RCC: 41,7 % vs. LCC: 38,9 %) und seltener als ASA 4 (RCC: 4,7 % vs. LCC: 7,9 %) klassifiziert. Eine Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,740$ ). (**Tabelle 4**)

**Tabelle 4** - Vergleich der ASA-Klassifikation für Patienten mit RCC und LCC

ASA-Klassifikation	Lokalisation		Signifikanz p
	LCC	RCC	
ASA 1	4,8%	5,5%	0,740
ASA 2	48,4%	48,0%	
ASA 3	38,9%	41,8%	
ASA 4	7,9%	4,7%	

### **Therapie und Verlauf**

#### *Art der Operation*

Die Mehrheit der Patienten mit einem Karzinom unterzog sich einer elektiven Operation (71,2 %). Notfalloperationen (9,7 %) und palliative Eingriffe (7,0 %) wurden hingegen weniger oft durchgeführt. Patienten mit LCC wurden häufiger elektiv operiert (LCC: 73,0 % vs. RCC: 69,5 %) während bei Patienten mit RCC infolge des fortgeschrittenen Tumorstadiums öfter palliative Operationen notwendig waren (RCC: 8,4 % vs. LCC: 5,6 %). Diese Unterschiede waren nicht signifikant ( $p = 0,772$ ). (**Tabelle 5**)

**Tabelle 5** - Vergleich Art der Operation für das RCC und LCC

Art der Operation (OP)	Lokalisation		Signifikanz p
	LCC	RCC	
<i>Elektive OP</i>	73,0%	69,4%	0,772
<i>Dringliche OP</i>	12,7%	11,5%	
<i>Notfall OP</i>	8,7%	10,7%	
<i>Palliative OP</i>	5,6%	8,4%	

### Multiviszzerale Resektionen

Bei weniger als einem Viertel aller Karzinompatienten musste eine multiviszzerale Resektion durchgeführt werden. Insbesondere bei Karzinomen des rechten Kolonabschnittes waren dabei häufiger diese Resektionen notwendig (RCC: 22,9 % vs. LCC: 19,8 %;  $p = 0,648$ ).

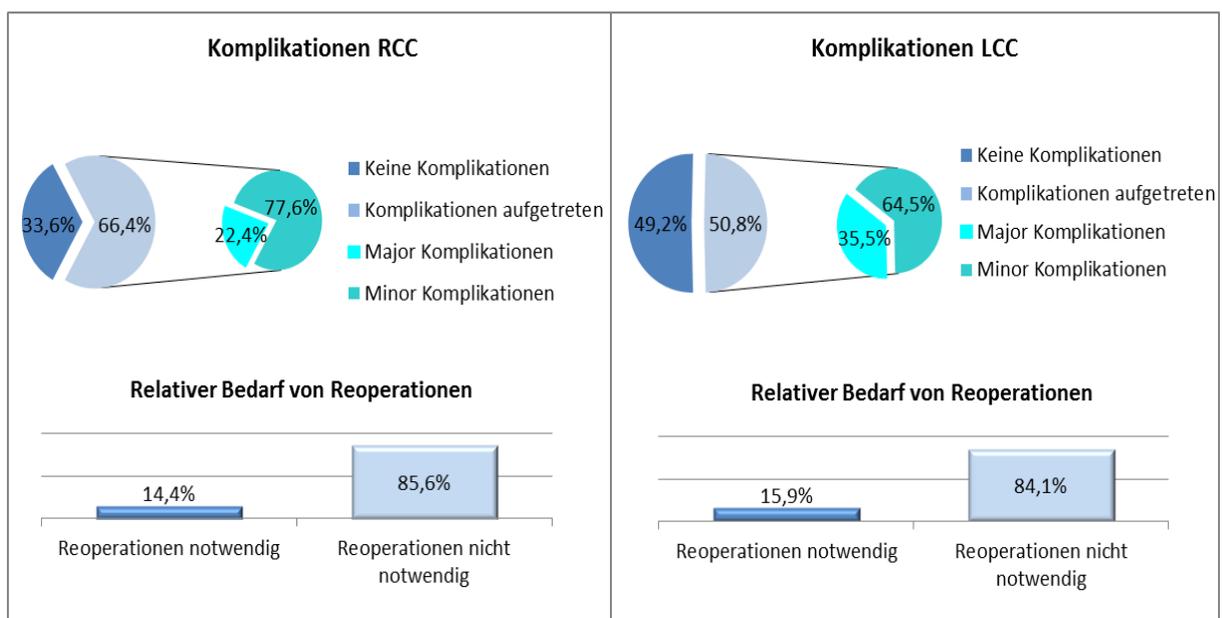
### Perioperative Komplikationen

Komplikationen wurden in 58,8 % der Fälle bezogen auf die Gesamtheit der Patienten beobachtet. Dabei unterschieden sich die beiden Patientengruppen signifikant voneinander ( $p = 0,012$ ). Perioperative Komplikationen wurden deutlich häufiger bei RCC-Patienten nachgewiesen (RCC: 66,4 % vs. LCC: 50,8 %). Dabei handelte es sich bei der Art der Komplikation jedoch häufiger um Minor-Komplikationen. Schwerwiegende Komplikationen ließen sich hingegen vermehrt bei Patienten mit LCC nachweisen (LCC: 35,5 % vs. RCC: 22,4 %;  $p = 0,095$ ).

### Re-Operation

Eine aus perioperativen Komplikationen resultierende Re-Operation musste bei 39 der 257 Patienten (15,2 %) durchgeführt werden (eine oder mehrere Re-Operationen) jedoch ohne signifikante Unterschied zwischen RCC und LCC (RCC: 14,4 % vs. LCC: 15,9 %;  $p = 0,863$ ).

(Abbildung 4)



**Abbildung 4** - Analyse der perioperativen Komplikationen ( $p = 0,012$ ) und Notwendigkeit einer Re-Operation

### *Histologischer Subtyp*

In der überwiegenden Zahl der Fälle (87,9 %) wurden klassische tubuläre Adenokarzinome bei den 257 Karzinompatienten diagnostiziert, wobei es zwischen den rechtsseitigen und linksseitigen Karzinomen nur geringe Unterschiede bezüglich der Häufigkeit gab (RCC: 87,8 % vs. LCC: 88,1 %). Das muzinöse Adenokarzinom als zweithäufigster Subtyp konnte bei 7,8 % der an einem Kolonkarzinom erkrankten Patienten diagnostiziert werden mit annähernder Gleichverteilung zwischen RCC und LCC (RCC: 7,6 % vs. LCC: 7,9 %). Insgesamt waren die Ergebnisse nicht signifikant verschieden ( $p = 0,982$ ). Analysen der anderen histologischen Subtypen wurden aufgrund der Seltenheit nicht durchgeführt.

### *Differenzierungsgrad*

Bei der Betrachtung des Differenzierungsgrades überwog die Zahl der mäßig differenzierten Tumore (G2: 70,3 %), gefolgt von schlecht differenzierten Karzinomen (G3: 23,0 %). G1-differenzierte Tumore fanden sich auffällig selten (G1: 6,3 %). Bei dem Vergleich der RCC mit LCC zeigten sich signifikante Unterschiede ( $p = 0,045$ ). Ein deutlich höherer Anteil der Tumoren des rechtseitigen Kolons war dabei schlechter differenziert (G3/4: RCC: 29,8 % vs. LCC: 16,8 %;  $p = 0,018$ ). (**Table 7**)

### *T-Stadium*

Im Hinblick auf das Tumorstadium zeigte sich, dass bei 81,1 % aller Patienten bereits zum Diagnosezeitpunkt ein lokal fortgeschrittener Tumor vorlag (T3/4). Der Anteil der Tumore mit einer Infiltration benachbarter Strukturen bzw. Organe war dabei mit fast 30 % besonders hoch. T1-Karzinome konnten hingegen nur sehr selten diagnostiziert werden (6,3 %). Der Vergleich zwischen Patienten mit einem RCC und LCC erbrachte deutliche Unterschiede, die vor allem zeigten, dass RCC zum Diagnosezeitpunkt signifikant häufiger lokal fortgeschrittener waren (T3/4: RCC: 86,8 % vs. LCC: 75,2 %;  $p = 0,024$ ).

Weitere signifikante Unterschiede zwischen dem RCC und dem LCC konnten für die Invasionen in andere Organe oder das umliegende Gewebe nachgewiesen werden (RCC: 28,2 % vs. LCC: 13,5 %;  $p < 0,01$ ). (**Table 7**)

### *LK-Status*

Insgesamt waren bei 51,2 % aller Patienten bereits zum Diagnosezeitpunkt lokoregionäre LK befallen (N+). Die durchschnittliche Anzahl der untersuchten LK lag dabei bei 17 LK mit signifikanten Unterschieden zwischen den Patienten mit RCC und LCC (RCC: 19 LK vs.

LCC: 15 LK;  $p < 0,01$ ). Dabei unterschied sich ebenso die Anzahl der durchschnittlich befallenen LK signifikant zwischen den beiden Vergleichsgruppen (RCC: 3 LK vs. LCC: 2 LK;  $p = 0,036$ ). Weitere signifikante Differenzen zwischen dem RCC und dem LCC zeigten sich hinsichtlich der einzelnen N-Stadien ( $p = 0,05$ ). So war ein lokoregionärer Lymphknotenbefall (N+) bei Patienten mit RCC deutlich häufiger nachweisbar (RCC: 57,8 % vs. LCC: 44,4 %;  $p = 0,044$ ). Darüber hinaus war auch die Anzahl der Karzinome mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten (N2) (RCC: 29,7 % vs. LCC: 17,7 %;  $p = 0,027$ ) für das RCC signifikant höher. (**Tabelle 6**)

**Tabelle 6** - Häufigkeit des Befalls lokoregionärer LK bei RCC bzw. LCC ( $\phi$  = durchschnittlich)

LK-Vergleich	Klassifikation	Lokalisation		Signifikanz
		LCC	RCC	p
<b>LK-Status</b>				
	$\phi$ Befallen	2	3	
	N0 (keine befallenen LK)	<b>55,6%</b>	42,2%	
	N1 (1-3 LK befallen)	26,6%	28,1%	<b>0,050</b>
	N2 (>4 LK befallen)	17,7%	<b>29,7%</b>	
<b>LK-Status (N0 vs. N1/N2)</b>				
	N0 (negativ)	<b>55,6%</b>	42,2%	
	N1/N2 (positiv)	44,4%	<b>57,8%</b>	<b>0,044</b>
<b>LK-Status (N2 vs. N0/N1)</b>				
	N0/N1 (Rest)	<b>82,3%</b>	70,3%	
	N2 (>4 LK befallen)	17,7%	<b>29,7%</b>	<b>0,027</b>

### M-Status

Bereits zum Diagnosezeitpunkt konnten bei 74 (28,8 %) der 257 Patienten synchrone Fernmetastasen nachgewiesen werden. Am häufigsten fanden sich Lebermetastasen 22,2 % gefolgt von einer Peritonealkarzinose 7,8 % und Lungenmetastasen 3,5 %. Die Analyse der rechts- und linksseitigen Karzinome wies deutliche Unterschiede in Hinblick auf das Vorhandensein von synchronen Fernmetastasen nach (RCC: 33,6 % vs. LCC: 23,8 %), jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,099$ ). Zudem zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen einem

rechtsseitig lokalisiertem Tumor und einer synchronen Peritonealkarzinose ( $p = 0,102$ ). (**Table 7**)

#### *L- und V-Klassifikation*

Eine Analyse der tumorbedingten Invasion lymphatischer und venöser Gefäße war aufgrund der niedrigen Zahl dokumentierter Fälle (L-Klassifikation: 131 Patienten und V-Klassifikation: 112 Patienten) nur eingeschränkt möglich. Für die Gesamtheit der daraufhin untersuchten Patienten ergaben sich eine tumorbedingte Invasion lymphatischer Gefäße in 63,4 % der Fälle und ein Einbruch in venöse Gefäße in 42,0 % der Fälle (V1/2).

Besonders unter den Patienten mit RCC konnte ein hoher Anteil an Tumoren mit einer Lymphangio- und Hämangioinvasion nachgewiesen werden. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (L1: RCC: 69,1 % vs. LCC: 57,1 %;  $p = 0,282$  und V1/2: RCC: 48,2 % vs. LCC: 35,7 %;  $p = 0,235$ ). (**Table 7**)

#### *UICC-Stadium*

Die Ergebnisse der Analyse der UICC-Stadien verdeutlichen, dass der geringste Anteil der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ein UICC-Stadium I hatte (15,2 %). Eine annähernd gleiche Verteilung fand sich hingegen für die UICC-Stadien II-IV.

Für die Patienten mit rechts- und linksseitigen Karzinomen konnten signifikante Unterschiede für die einzelnen Stadien nachgewiesen werden ( $p=0,048$ ). Dabei zeichnete sich ein deutlicher Trend des RCC zu höheren Stadien (UICC III/IV: RCC: 63,8 % vs. LCC: 49,2 %) ab, wobei insbesondere der Anteil am UICC-Stadium IV bei Patienten mit RCC deutlich höher war als bei Patienten mit LCC. (**Table 7**)

Tabelle 7 – Darstellung der histopathologische Unterschiede zwischen RCC und LCC

Histopathologische Parameter	Klassifikation	Lokalisation		p
		LCC	RCC	
<b>Karzinom-Subtypen</b>				
	<i>klassisches tubuläres Adeno-Ca</i>	88,1 %	87,8 %	0,982
	<i>Muzinöses Adeno-Ca</i>	7,9 %	7,6 %	
	<i>Sonstige</i>	4,0 %	4,6 %	
<b>Differenzierungsgrad</b>				
	<i>G1/G2</i>	<b>83,2 %</b>	70,2 %	<b>0,018</b>
	<i>G3/G4</i>	16,8 %	<b>29,8 %</b>	
<b>T-Stadium</b>				
	<i>T1/T2</i>	<b>24,8 %</b>	13,2 %	<b>0,024</b>
	<i>T3/T4</i>	75,2 %	<b>86,8 %</b>	
<b>Invasion in andere Organe</b>				
	<i>nachweisbar</i>	13,5%	<b>28,2%</b>	<b>0,006</b>
	<i>nicht nachweisbar</i>	<b>86,5%</b>	71,8%	
<b>LK-Status (N0 vs. N1/N2)</b>				
	<i>N0 (negativ)</i>	<b>55,6 %</b>	42,2 %	<b>0,044</b>
	<i>N1/N2 (positiv)</i>	44,4 %	<b>57,8 %</b>	
<b>M-Status</b>				
	<i>M0 (keine)</i>	76,2 %	66,4 %	0,099
	<i>M1 (vorhanden)</i>	23,8 %	33,6 %	
	<i>Hepatische Metastasen</i>	20,6 %	23,7 %	0,653
	<i>Pulmonale Metastasen</i>	1,6 %	5,3 %	0,173
	<i>Peritonealkarzinose Metastasen</i>	4,8 %	10,7 %	0,102
<b>L- und V-Klassifikation</b>				
	<i>L0 (keine Invasion)</i>	42,9 %	30,9 %	0,282
	<i>L1 (Invasion)</i>	57,1 %	69,1 %	
	<i>V0 (keine Invasion)</i>	64,3 %	51,8 %	0,235
	<i>V1/V2 (Invasion)</i>	35,7 %	48,2 %	
<b>UICC-Stadium</b>				
	<i>UICC 1/2</i>	<b>50,8 %</b>	36,2 %	<b>0,048</b>
	<i>UICC 3/4</i>	49,2 %	<b>63,8%</b>	

### Zusammenfassung

Der Vergleich der Karzinome des rechtseitigen und linksseitigen Kolons erbrachte zahlreiche Unterschiede, die im Folgenden noch einmal zusammengefasst werden sollen:

Bei Patienten mit RCC ließen sich signifikant häufiger perioperative Komplikationen nachweisen, wobei es sich hierbei aber häufiger um Minor-Komplikationen handelt. Während Neben- und Suchterkrankungen annähernd gleich häufig bei Patienten mit RCC und LCC zum Operationszeitpunkt vorlagen, konnte ein statistisch belegbarer Zusammenhang zwischen einem Alkoholkonsum und den Patienten mit einem LCC nachgewiesen werden. Histopathologisch waren RCC auffällig häufig schlechter differenziert, zeigten einen besonders hohem Anteil an T3/4-Tumoren, signifikant häufiger eine Infiltration in andere Organe oder umliegendes Gewebe sowie häufiger einen lokoregionären Lymphknotenbefall. Das LCC war dagegen durch einen besseren Differenzierungsgrad, eine seltenere Infiltration umgebender Strukturen sowie eine niedrigere Rate an Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen charakterisiert. Die Analyse des UICC-Stadiums bestätigte die beschriebenen histologischen Unterschiede zwischen dem RCC und LCC mit höheren Tumorstadien für das RCC.

Abschließend lässt sich somit feststellen, dass das RCC zum Diagnosezeitpunkt prognostisch ungünstigere Merkmale aufwies. (**Tabelle 8**)

**Tabelle 8** – Zusammenfassende Darstellung der signifikanten Unterschiede zwischen RCC und LCC

Parameter	RCC	LCC	Vergleich RCC vs. LCC	Signifikanz
<i>Intra- und Postoperative Komplikationen</i>	66,4%	50,8%	↑	0,012
<i>Alkoholabusus</i>	13,6%	24,5%	↓	0,042
<i>Grading (G3/G4)</i>	29,8%	16,8%	↑	0,018
<i>T-Stadium (T3/T4)</i>	86,8%	75,2%	↑	0,024
<i>Invasion in andere Organe</i>	28,2%	13,5%	↑	0,006
<i>LK-Status (N+)</i>	57,8%	44,4%	↑	0,044
<i>Durchschnittlich befallene LK</i>	3	2	↑	0,036
<i>UICC-Stadium (UICC III/IV)</i>	63,8%	49,2%	↑	0,048

#### **4.1.2 Vergleich von Kolonkarzinomen unter Berücksichtigung der einzelnen Segmente**

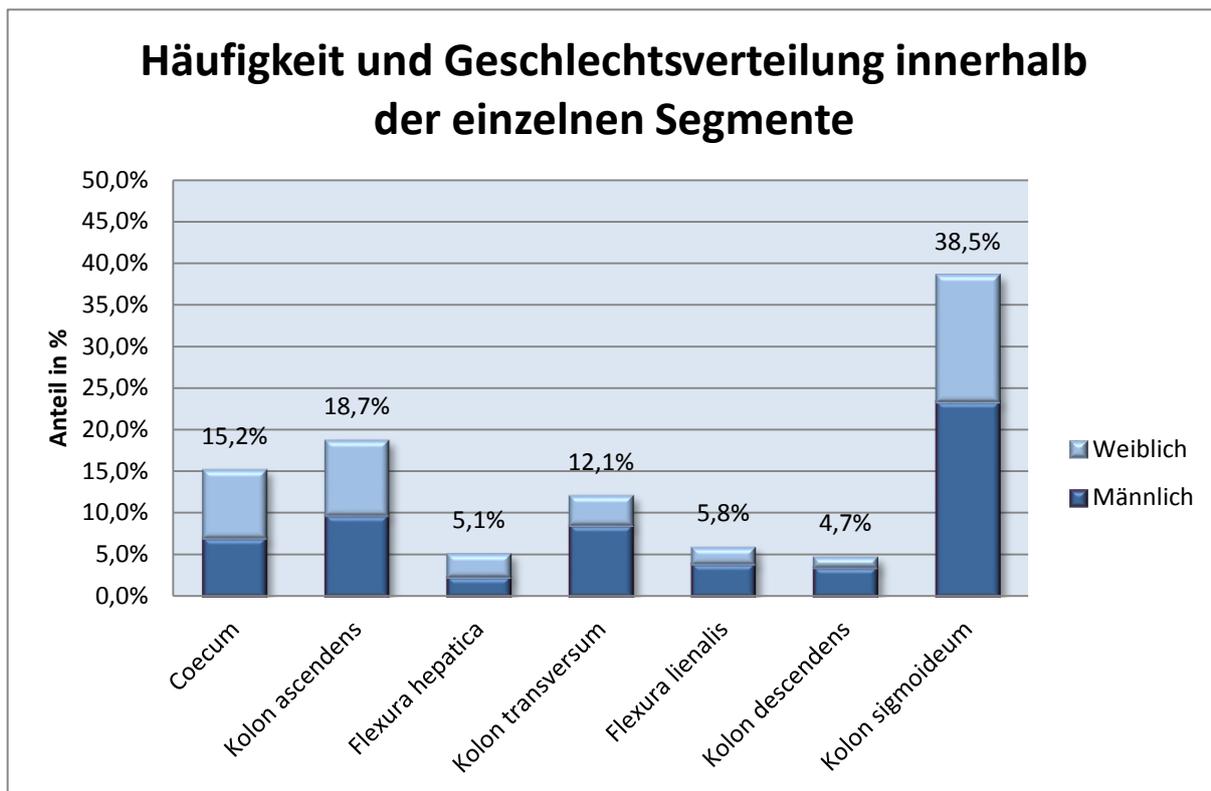
Im ersten Teil der Arbeit konnten deutliche Unterschiede im Hinblick auf epidemiologische, klinische und histopathologische Parameter zwischen dem RCC und LCC nachgewiesen werden. Damit korrelieren die Ergebnisse mit den bisherigen Aussagen zahlreicher Studien. Eine weitere Analyse soll im Folgenden dazu dienen, darüber hinaus die einzelnen Segmente bzgl. der genannten Parameter miteinander zu vergleichen. Es soll geprüft werden, ob sich die Kolonkarzinome auch auf segmentaler Ebene voneinander unterscheiden. Hierbei liegt der Fokus insbesondere darauf, ob bestimmte Segmente mit deutlich positiven oder negativen tumorbiologischen und prognostischen Charakteristika assoziiert sind.

##### ***Epidemiologische und klinische Parameter***

Karzinome des Kolon sigmoideum konnten mit 38,5 % am häufigsten diagnostiziert werden (gefolgt von Tumoren des Kolon ascendens 18,7 % und des Coecums 15,2 %). Am seltensten war hingegen ein Karzinom im Bereich der rechten Flexur (5,1 %) und im Kolon descendens (4,7 %) lokalisiert.

##### ***Geschlechterverteilung***

Der Frauenanteil war unter den Karzinomen des Coecums und im Bereich der rechten Flexur (je 53,8 %) am höchsten. Am seltensten fanden sich weibliche Patienten mit Karzinomen des Kolon descendens (25,0 %). Bei Männern hingegen fanden sich neben Karzinomen des Kolon descendens (75,0 %) am häufigsten Karzinome des Kolon transversum (71,0%). Insgesamt waren die Unterschiede jedoch nicht signifikant ( $p = 0,247$ ). (**Abbildung 5**)



**Abbildung 5** - Verteilung der Kolonkarzinome auf die einzelnen Kolonsegmente und jeweilige Geschlechtsverteilung ( $p=0,274$ )

In einer gesonderten Analyse erfolgte der Vergleich von Coecumkarzinomen mit den Tumoren aller anderen Kolonsegmente. Hierbei zeigte sich der deutlichste Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung mit dem höchsten Frauenanteil (53,8 % vs. übrige Kolonsegmente: 46,2 %;  $p = 0,139$ ).

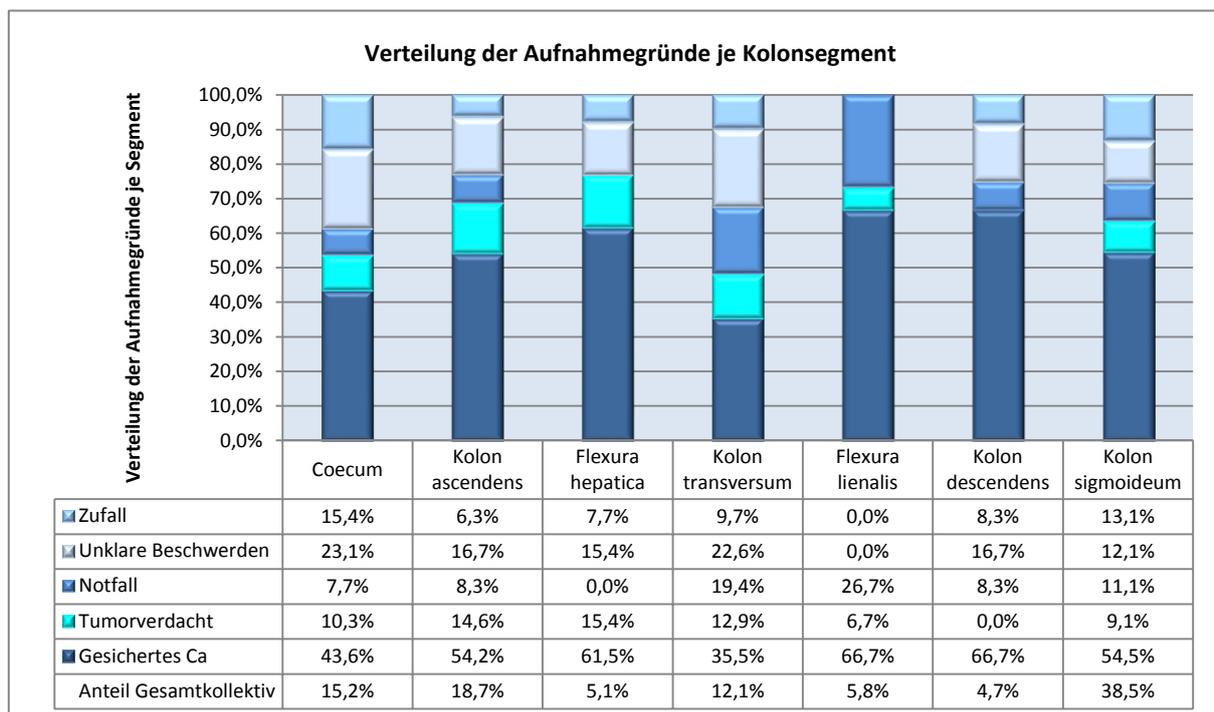
In einer weiteren Analyse der RCC als separate Gruppe konnte ebenfalls eine erhebliche Varianz der Geschlechterverteilung demonstriert werden. Während bei Coecumtumoren der höchste Frauenanteil zu finden war, zeigte sich bei Karzinomen des Kolon transversum der höchste Anteil männlicher Erkrankter (71 % vs. übrige rechtsseitige Kolonsegmente: 51,5 %). Alle anderen rechtsseitigen Segmente waren im Gegensatz dazu durch einen geringeren Anteil an männlichen Erkrankten charakterisiert, insbesondere auch im Vergleich zu allen linksseitigen Segmenten.

### Medianes Alter

Das mediane Erkrankungsalter der Patienten differierte stark zwischen den Karzinomen der einzelnen Segmente. Das höchste mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation hatten Patienten mit Karzinomen des Coecums und des Kolon transversums mit 72 Jahren. Patienten mit Karzinomen im Bereich der linken Flexur waren hingegen mit 62 Jahren deutlich jünger. Ein Signifikanzniveau konnte jedoch trotz dieser Unterschiede nicht erreicht werden ( $p = 0,322$ ).

### Aufnahmegrund

Bei der Betrachtung des Aufnahmegrundes zeigte sich für alle Segmente, dass ein gesichertes Karzinom jeweils am häufigsten zur Krankenhausaufnahme des Patienten führte. Tumorverdacht und Zufallsdiagnosen waren hingegen am seltensten nachzuweisen. Zwischen den Patienten mit Karzinomen der einzelnen Segmente gab es jedoch deutliche Differenzen in der Häufigkeit der verschiedenen Aufnahmegründe, welche in **Abbildung 6** dargestellt sind.



**Abbildung 6** - Aufnahmegrund der Kolonkarzinompatienten unter Berücksichtigung der einzelnen Kolonsegmente ( $p = 0,503$ )

### *Tumormarker*

Die Analyse der Tumormarker zeigte - wie auch beim Vergleich der RCC mit LCC - vor allem für den Tumormarker CA19-9 deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Segmenten. Bei Patienten mit Tumoren im Bereich des Kolon transversums fanden sich die höchsten Serumspiegel (476,67 kU/l). Patienten mit Tumoren der ebenfalls rechtsseitig gelegenen Flexura hepatica zeigten demgegenüber deutlich niedrigere Serumspiegel (2,70 kU/l). Diese waren darüber hinaus niedriger als bei allen linksseitigen Segmenten. Die Differenzen bezüglich der CA 19-9 Serumspiegel erreichten innerhalb der Gruppe der RCC annähernd Signifikanzniveau ( $p = 0,055$ ). Bezüglich des Tumormarkers CEA konnten die höchsten Werte im Serum bei Tumoren des Kolon ascendens nachgewiesen werden (96,0  $\mu\text{g/l}$ ), die niedrigsten hingegen bei Tumoren im Bereich der rechten Flexur (13,4  $\mu\text{g/l}$ ). Somit konnten erneut innerhalb der Gruppe der RCC deutliche Unterschiede demonstriert werden ( $p = 0,290$ ).

### *Komorbiditäten*

Patienten mit Tumoren des Coecums zeigten am häufigsten Neben- bzw. Suchterkrankungen (87,2 % vs. übrige Kolonsegmente: 82,6 %;  $p = 0,504$ ). Für Patienten mit Tumoren des Kolon transversums hingegen wurden diese am seltensten nachgewiesen (77,4 % vs. übrige Kolonsegmente: 84,1 %;  $p = 0,439$ ).

### *ASA-Klassifikation*

Weitere Unterschiede verdeutlichte die Analyse der ASA-Klassifikation, insbesondere die gemeinsame Betrachtung der ASA Stadien ASA 1 und 2 bzw. ASA 3 und 4 ( $p = 0,470$ ). Am häufigsten wurden Patienten mit Karzinomen der linken Flexur als ASA 1/2 klassifiziert (62,5 % vs. übrige Kolonsegmente: 52,7 %;  $p = 0,606$ ). Patienten mit Karzinomen des Kolon transversums wurden hingegen am häufigsten als ASA 3/4 eingestuft (61,3 % vs. übrige Kolonsegmente: 44,6 %;  $p = 0,087$ ).

### *Therapie und Verlauf*

#### *Art der Operation*

In Analogie zu den vorherigen Unterschieden variierte auch die Art der Operation beim Vergleich der einzelnen Segmente untereinander. Die häufigste Art der Operation war der elektive Eingriff (71,2 %), welcher bei Patienten mit Karzinomen der rechten Flexur in 76,9 % der Fälle durchgeführt wurde. Am seltensten hingegen wurden Patienten mit Tumoren des Kolon transversums elektiv operiert (58,1 %).

Notfalloperationen fanden sich gehäuft bei Patienten mit Karzinomen im Bereich der linken Flexur (26,7 % vs.  $\emptyset$  aller Kolonsegmente: 9,7 %). Demgegenüber musste bei keinem der Patienten mit Tumorlokalisation im Bereich der rechten Flexur und des Kolon descendens eine notfallmäßige Operation durchgeführt werden. Palliative Operationen waren insgesamt die seltenste Art der Operation (7,0 %) mit dem höchsten Anteil bei Patienten mit Karzinomen im Bereich der rechten Flexur (23,1 % vs.  $\emptyset$  aller Kolonsegmente: 7,0 %). Bei keinem Patienten mit einem Tumor der linken Flexur musste eine palliative Resektion durchgeführt werden. Trotz der erheblichen Unterschiede wurde kein Signifikanzniveau erreicht ( $p = 0,11$ ).

Eine Übersicht über die häufigsten und seltensten Operationsarten für die Patienten mit Karzinomen der einzelnen Segmente ist in **Tabelle 9** abgebildet.

Bei der separaten Analyse eines Segmentes im Vergleich mit den übrigen Kolonsegmenten ließen sich in Bezug auf die Art der Operation signifikante Unterschiede vor allem für die rechte und linke Flexur ( $p = 0,012$  bzw.  $p = 0,029$ ) und eine annähernde Signifikanz für das Kolon transversum ( $p = 0,053$ ) nachweisen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich sowohl die Segmente innerhalb der RCC ( $p = 0,177$ ) als auch der LCC ( $p = 0,132$ ) bezüglich der Art und Häufigkeit der durchgeführten Operationen deutlich unterschieden. Elektive Operationen wurden insgesamt häufiger bei Patienten mit LCC (LCC: 73 % vs. RCC: 69,5 %) durchgeführt. Jedoch zeigte sich für Patienten mit Tumoren der rechten Flexur ein höherer Anteil an elektiven Operationen im Vergleich zu Patienten mit Karzinomen jedes linksseitigen Segmentes. Hinzu kommt die variable Anzahl der Notfalloperationen innerhalb der Gruppe des LCC. Patienten mit Karzinomen im Bereich der linken Flexur (31,3 % vs. übrige linksseitige Segmente: 5,4 %) mussten am häufigsten notfallmäßig operiert werden, obwohl insgesamt betrachtet, Notfalloperationen öfter bei Patienten mit RCC durchgeführt wurden. (RCC: 10,7 % vs. LCC: 8,7 %). Die anderen linksseitigen Segmente wiesen hingegen entweder nur eine sehr geringe Rate (Kolon sigmoideum: 7,1 %) an Notfalloperationen oder gar keine Notfalloperation (Kolon descendens) auf. (**Tabelle 9**)

### *Multiviszerales Resektionen*

Im Hinblick auf die Rate der multiviszeralen Resektionen gab es beim Vergleich der Segmente untereinander weitere signifikante Auffälligkeiten ( $p = 0,049$ ). Am häufigsten mussten bei Patienten mit Karzinomen des Kolon transversums (35,5 % vs. übrige Kolonsegmente: 19,5 %;  $p = 0,059$ ) und Kolon descendens (50 % vs. übrige Kolonsegmente: 20 %;  $p = 0,024$ ) multiviszerales Operationen durchgeführt werden. Deutlich seltener war dies bei Karzinomen des Kolon sigmoideum notwendig (15,8 % vs. übrige Kolonsegmente: 25 %;  $p = 0,088$ ). (**Tabelle**

9) Vor allem innerhalb der Gruppe der linksseitigen Karzinome variierte die Häufigkeit einer multiviszeralen Resektion signifikant ( $p = 0,024$ ).

### *Perioperative Komplikationen*

Bezüglich der perioperativen Komplikationen fanden sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Karzinomen der einzelnen Segmente ( $p < 0,01$ ). Vor allem der klinische Verlauf von Patienten mit Tumoren der rechten Flexur (80 % vs. übrige Kolonsegmente: 57,4 %;  $p = 0,107$ ) und des Kolon transversum (80,6 % vs. übrige Kolonsegmente: 55,8 %;  $p = 0,011$ ) war auffällig häufig im Vergleich zu den Patienten mit Karzinomen der übrigen Kolonsegmente durch Komplikationen geprägt. Deutlich seltener traten bei Patienten mit Karzinomen des Kolon sigmoideum perioperative Komplikationen auf (49,5 % vs. übrige Kolonsegmente: 64,7 %;  $p = 0,019$ ). (**Tabelle 9**)

In einer separaten Analyse der Patienten mit RCC – die insgesamt häufiger postoperativ Komplikationen aufwiesen – zeigten sich innerhalb dieser Gruppe erhebliche Unterschiede ( $p < 0,01$ ). Im Gegensatz zu Patienten mit Tumoren der rechten Flexur und des Kolon transversum wiesen Patienten mit Karzinomen im Bereich des Coecums seltener komplikationsreiche Verläufe auf. Hier fanden sich insbesondere seltener perioperative Probleme als bei allen Patienten mit Tumoren der einzelnen linksseitigen Segmente.

In Hinblick auf den Schweregrad der Komplikation war der klinische Verlauf für Patienten mit Karzinomen der rechten Flexur (40,0 %) und des Kolon sigmoideums (38,3 %) besonders häufig mit Major-Komplikationen verbunden.

### *Re-Operation*

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Notwendigkeit einer Re-Operation ergaben sich vor allem für Patienten mit Karzinomen des Kolon transversum (häufig mehr als 2 Re-Operationen;  $p = 0,05$ ). Auffällig war zudem, dass bei Patienten mit Karzinomen des Kolon ascendens und der linken Flexur keine Re-Operationen durchgeführt werden mussten (**Tabelle 9**). Zudem zeigte sich eine deutliche Varianz bezüglich der Notwendigkeit einer Re-Operation innerhalb der Gruppe der RCC ( $p = 0,03$ ). In dieser Gruppe konnte sowohl das Segment mit der geringsten Anzahl an weiteren Operationen (Kolon ascendens) als auch das Segment mit der häufigsten Anzahl an Re-Operationen (Kolon transversum) nachgewiesen werden.

**Tabelle 9 - Therapie und Verlauf der Patienten mit Kolonkarzinomen für die einzelnen Kolonsegmente**  
( $\phi$  = durchschnittlich)

Therapie Verlauf	Segmente mit häufigem Nachweis von ...				Segmente mit seltenem Nachweis von ...			
	Segment	relative Häufig- keit	$\phi$ übrigen Segmen- te	p	Segment	relative Häufig- keit	$\phi$ übrigen Segmen- te	P
<b>Operationsart</b>								
<i>elektiv</i>	Flexura Hepatica	76,9%	71,2% <sup>1</sup>		Kolon transver- sum	58,1%	71,2% <sup>1</sup>	
<i>dringlich</i>	Kolon descendens	25,0%	12,1% <sup>1</sup>		Flexura hepatica	0,0%	12,1% <sup>1</sup>	
<i>Notfall</i>	Flexura lienalis	26,7%	9,7% <sup>1</sup>		Flexura hepatica	0,0%	9,7% <sup>1</sup>	
<i>palliativ</i>	Flexura hepatica	23,1%	7,0% <sup>1</sup>		Kolon descendens	0,0%	9,7% <sup>1</sup>	
					Flexura lienalis	0,0%	7,0% <sup>1</sup>	
<b>Multiviszerele Resektionen</b>								
	Kolon descendens	50,0%	20% <sup>2</sup>	<b>0,02 4</b>	Kolon sigmoideum	15,8%	25% <sup>2</sup>	<b>0,08 8</b>
<b>Komplikationen</b>								
	Kolon transver- sum	80,6%	55,8% <sup>2</sup>	<b>0,01 1</b>	Kolon sigmoideum	49,5%	64,7% <sup>2</sup>	<b>0,01 9</b>
<b>Re-Operationen</b>								
	Kolon transver- sum	19,4%	14,6% <sup>2</sup>	<b>0,05 0</b>	Kolon ascendens	6,1%	7,3% <sup>2</sup>	<b>0,31 7</b>

<sup>1)</sup> Vergleich aller Einzelsegmente miteinander

<sup>2)</sup> Vergleich eines Segmentes gegenüber den übrigen Kolonsegmenten

### ***Histopathologische Unterschiede***

#### *Histologischer Subtyp*

Das klassische tubuläre Adenokarzinom wurde am häufigsten bei Patienten mit Tumoren im Bereich der rechten Flexur (92,3 %) und des Kolon sigmoideum nachgewiesen (90,9 %). Seltenere hingegen lag dieser histologische Subtyp bei Tumoren der linken Flexur vor (73,3 %).

Muzinöse Karzinome wurden am häufigsten im Bereich der linken Flexur nachgewiesen (26,7 %), bei Karzinomen des Kolon transversums fand sich hingegen am seltensten dieser histologischer Subtyp (3,2 %). (**Table 10**)

**Table 10** - Verteilung der häufigsten histologischen Subtypen der Kolonkarzinome unter Berücksichtigung der einzelnen Kolonsegmente ( $p = 0,110$ )

Segment	Klassisches tubuläres Adenokarzinom	Muzinöses Adenokarzinom	Sonstige
<b>Ø aller Segmente</b>	<b>88,1%</b>	<b>7,9%</b>	<b>4,0%</b>
Coecum	87,2%	7,7%	5,1%
Kolon ascendens	85,4%	10,4%	4,2%
Flexura hepatica	92,3%	7,7%	0,0%
Kolon transversum	<b>90,3%</b>	3,2%	6,5%
<b>Flexura lienalis</b>	73,3%	<b>26,7%</b>	0,0%
Kolon descendens	83,3%	8,3%	8,4%
<b>Kolon sigmoideum</b>	<b>90,9%</b>	5,1%	4,0%

Vor allem innerhalb der Gruppe der LCC zeigte sich eine deutliche Varianz bezüglich der Häufigkeit des histologischen Subtyps ( $p = 0,110$ ). Während im Rechts-/Linksvergleich die Anzahl der muzinösen Karzinome annähernd ausgeglichen war, zeigte sich der höchste Anteil an muzinösen Karzinomen im Bereich der Flexura lienalis. Dieser war höher im Vergleich zu allen anderen linksseitigen Segmenten und ebenfalls deutlich über dem prozentualen Anteil bei allen rechtsseitigen Karzinomen.

Die anderen histologischen Subtypen wurden aufgrund der Seltenheit ihres Auftretens nicht ausgewertet (siegelringzelliges, adenosquamöses oder undifferenziertes Karzinom).

### Differenzierungsgrad

Die Analyse des Differenzierungsgrades der Karzinome der einzelnen Segmente konnte weitere signifikante Unterschiede aufdecken. Sigmakarzinome (G1/2: 84 % vs. übrige Kolonsegmente: 71,8 %;  $p = 0,034$ ) waren am häufigsten gut oder mäßig differenziert. Im Gegensatz dazu hatten Karzinome im Bereich des Kolon transversums den signifikant niedrigsten Anteil an G1/2-differenzierten Tumoren (61,3 % vs. übrige Kolonsegmente: 78,7 %;  $p = 0,042$ ). In Analogie dazu fand sich hier ein besonders hoher Anteil an schlecht differenzierten Karzinomen (38,7 % vs. übrige Kolonsegmente: 21,3 %). (**Tabelle 11**)

**Tabelle 11** - Vergleich des Differenzierungsgrades der Karzinome für die einzelnen Kolonsegmente

Segmente	Grading 1/2		Grading 3/4		Signifikanz p
	rel. Häufigkeit Segment	Ø übrigen Segmente	rel. Häufigkeit Segment	Ø übrigen Segmente	
Coecum	74,4%	77,0%	25,6%	23,0%	0,837
Kolon ascendens	71,4%	77,8%	28,6%	22,2%	0,352
Flexura lienalis	80,0%	76,3%	20,0%	23,7%	0,775
<b>Kolon transversum</b>	61,3%	78,7%	<b>38,7%</b>	<b>21,3%</b>	<b>0,042</b>
Flexura hepatica	81,3%	76,3%	18,7%	23,7%	0,770
Kolon descendens	75,0%	76,6%	25,0%	23,4%	1,000
<b>Kolon sigmoideum</b>	<b>84,0%</b>	<b>71,8%</b>	16,0%	28,3%	<b>0,034</b>

### T-Stadium

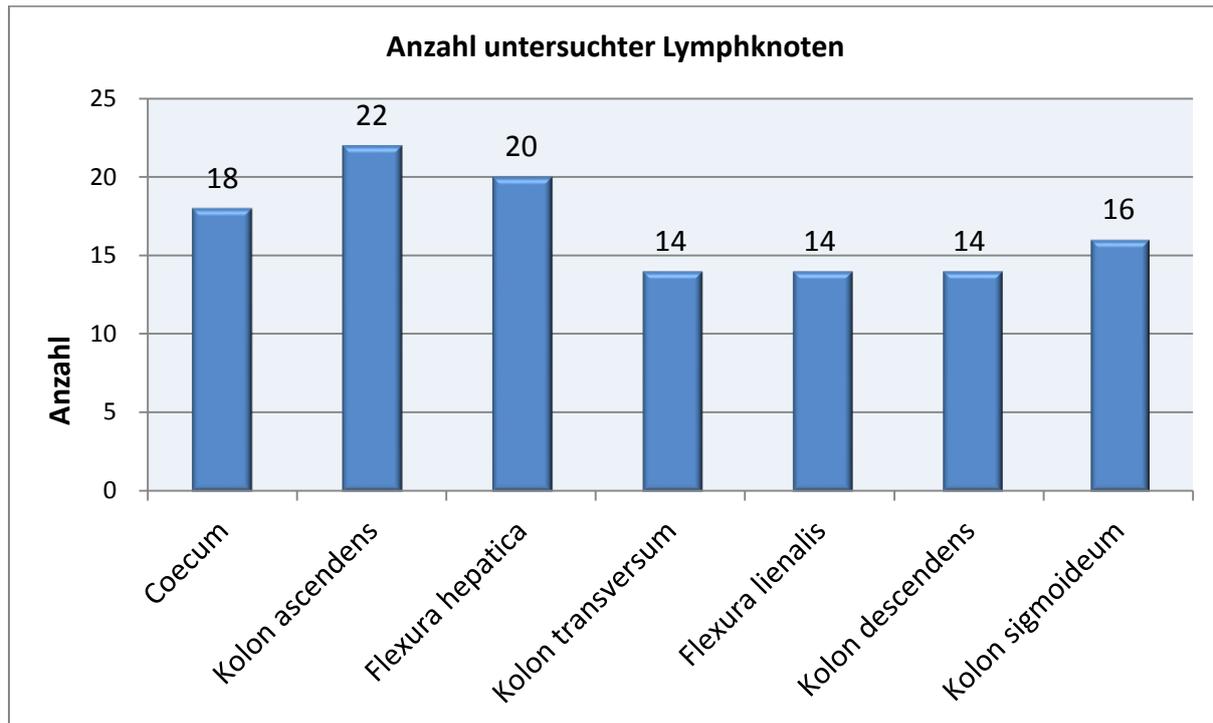
Bezüglich des T-Stadiums zeigten sich erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Segmenten. Der Anteil der T1/2-Tumore war am höchsten bei Tumoren im Bereich des Kolon descendens (T1/2: 33,3 % vs. übrige Kolonsegmente: 18,3 %;  $p = 0,248$ ). Am seltensten fand sich ein T1/2-Karzinom bei Patienten mit Tumoren im Bereich des Coecums (10,3 % vs. übrige Kolonsegmente: 20,5 %;  $p = 0,182$ ) und Kolon-transversums (9,7 % vs. übrige Kolonsegmente: 20,2 %;  $p = 0,222$ ). (**Tabelle 12**)

**Tabelle 12** - Vergleich des T-Stadiums für die einzelnen Kolonsegmente

Segmente	T-Stadium 1/2		T-Stadium 3/4		Signifikanz p
	rel. Häufigkeit Segment	Ø übrigen Segmente	rel. Häufigkeit Segment	Ø übrigen Segmente	
<b>Coecum</b>	10,3%	20,5%	<b>89,7%</b>	<b>79,5%</b>	<b>0,182</b>
<i>Kolon ascendens</i>	18,8%	18,9%	81,3%	81,1%	0,352
<i>Flexura lienalis</i>	21,4%	18,8%	78,6%	81,3%	1,000
<b>Kolon transversum</b>	9,7%	20,2%	<b>90,3%</b>	<b>79,8%</b>	<b>0,222</b>
<i>Flexura hepatica</i>	18,8%	18,9%	81,3%	81,1%	1,000
<i>Kolon descendens</i>	33,3%	18,3%	66,7%	81,8%	0,248
<b>Kolon sigmoideum</b>	<b>24,0%</b>	<b>15,6%</b>	76,0%	84,4%	<b>0,034</b>

*LK-Status*

Während die durchschnittliche Anzahl der untersuchten LK für die Gesamtheit der untersuchten Patienten bei 17 LK lag, war sie bei Patienten mit Kolon ascendens-Tumoren mit 22 LK am höchsten. Deutlich weniger LK wurden bei Patienten mit Tumoren des Kolon descendens, des Kolon transversums und der linken Flexur (jeweils 14 LK) entnommen und untersucht. Für diese Ergebnisse konnte ein entsprechendes Signifikanzniveau nachgewiesen werden ( $p < 0,01$ ). Darüber hinaus zeigte sich auch, dass sich die rechtsseitigen Segmente bezüglich der Anzahl der untersuchten LK signifikant unterscheiden ( $p = 0,014$ ). Die Anzahl der untersuchten Lymphknoten lag bei allen rechtsseitigen Segmenten deutlich über jener der linksseitigen Segmente mit Ausnahme von Tumoren des Kolon transversums ( $n = 14$ ), bei welchen eine ähnlich niedrige Anzahl an LK untersucht wurde wie bei einigen linksseitigen Segmenten. (*Abbildung 7*)



**Abbildung 7** - Verteilung der Anzahl der untersuchten LK unter Berücksichtigung der einzelnen Kolonsegmente ( $p < 0,01$ )

Am häufigsten waren Lymphknotenmetastasen nachweisbar bei Patienten mit Tumoren des Kolon transversum (61,3 % vs. übrige Kolonsegmente: 49,8 %;  $p = 0,254$ ) und des Coecums (60,5 % vs. übrige Kolonsegmente: 49,5 %;  $p = 0,223$ ). Am seltensten fanden sich nodal-positive Tumore bei den Patienten mit Karzinomen der linken Flexur (18,8 % vs. übrige Kolonsegmente: 53,4 %;  $p = 0,090$ ). Auffällig häufig wurden 4 oder mehr Lymphknotenmetastasen (N2) bei Tumoren der rechten Flexur (35,7 % vs. übrige Kolonsegmente: 23,1 %;  $p = 0,332$ ) und des Kolon transversum (32,3 % vs. übrige Kolonsegmente: 22,6 %;  $p = 0,262$ ) nachgewiesen. Am seltensten trat dies bei Karzinomen im Bereich der linken Flexur auf (6,3 % vs. übrige Kolonsegmente: 25,0 %;  $p = 0,128$ ). (**Tabelle 13**)

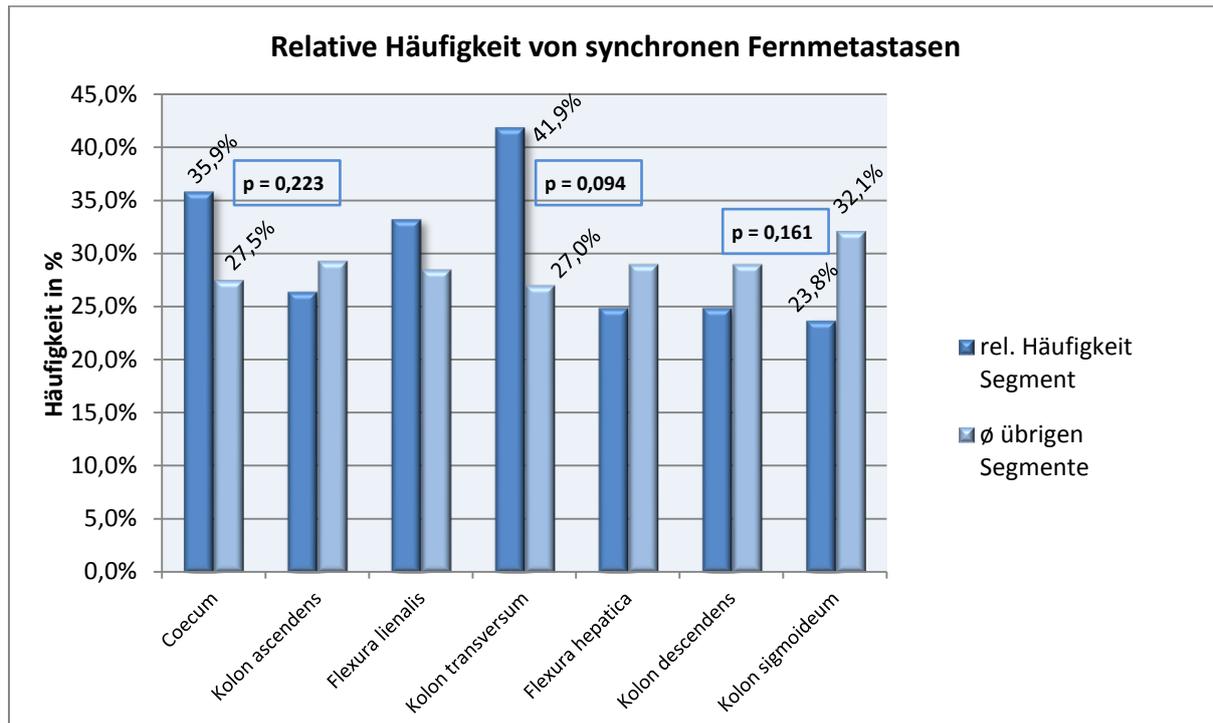
**Tabelle 13** - Häufigkeit des Befalls lokoregionärer LK bei Kolonkarzinomen unter Berücksichtigung der einzelnen Kolonsegmente

Segment	N+ vs. N0	Ø übrige Segmente	p	N2 vs. N0/N1	Ø übrige Segmente	p
Coecum	60,5%	49,5%	0,223	26,3%	23,4%	0,837
Kolon ascendens	53,2%	50,7%	0,872	29,8%	22,4%	0,342
Flexura hepatica	57,1%	50,8%	0,647	35,7%	23,1%	0,332
Kolon transversum	61,3%	49,8%	0,254	32,3%	22,6%	0,262
<b>Flexura lienalis</b>	18,8%	53,4%	0,090	6,3%	25,0%	0,128
Kolon descendens	50,0%	51,3%	1,000	16,7%	24,2%	0,737
Kolon sigmoideum	51,5%	47,1%	0,520	19,2%	26,8%	0,177

#### M-Status

Bezogen auf die Gesamtheit der Patienten ließen sich bei 74 Karzinomen (28,8 %) bereits synchrone Metastasen nachweisen, wobei die hepatische Metastasierung dominierte (22,2 %). Synchrone Metastasen zum Zeitpunkt der OP wurden am häufigsten bei Patienten mit Kolon transversum- (41,9 % vs. übrige Kolonsegmente: 27 %;  $p = 0,094$ ) und Coecumkarzinomen (35,9 % vs. übrige Kolonsegmente: 27,5 %;  $p = 0,337$ ) nachgewiesen. Am seltensten lagen Fernmetastasen bei Patienten mit Karzinomen der linken Flexur vor (25 % vs. übrige Kolonsegmente: 29 %;  $p = 0,729$ ). Eine auffällige Assoziation zwischen der Karzinomlokalisierung und einem Metastasierungsort (Leber, Lunge, Peritoneum) konnte statistisch nicht nachgewiesen werden.

Darüber hinaus fanden sich aber für die Karzinome des linksseitigen Kolons tendenzielle Unterschiede in Hinblick auf die peritoneale Metastasierung ( $p = 0,242$ ). Während Patienten mit Karzinomen der linken Flexur am zweithäufigsten diese Art der Metastasierung zeigten, konnte eine Peritonealkarzinose bei keinem Patienten mit einem Tumor im Bereich des Kolon descendens nachgewiesen werden. (*Abbildung 8*)



**Abbildung 8** - Häufigkeit der synchronen Fernmetastasen für die einzelnen Kolonsegmente

#### *L- und V-Klassifikation*

Bezüglich der Lymphangio- und Hämangioinvasion zeigte sich ebenfalls eine erhebliche segmentale Varianz. Patienten mit Tumoren des Kolon transversum zeigten am häufigsten eine Lymphgefäßinvasion (81,3 % vs. übrige Kolonsegmente: 60,9 %;  $p = 0,166$ ). Am seltensten konnte eine Invasion in die Lymphgefäße bei Patienten mit Tumoren im Bereich der linken Flexur beobachtet werden (42,9 % vs. übrige Kolonsegmente: 64,5 %;  $p = 0,247$ ).

Bei 66,7 % der Patienten mit Karzinomen des Kolon transversums konnte ein Einbruch des Tumors in die venösen Gefäße nachgewiesen werden (66,7 % vs. übrige Kolonsegmente: 39 %;  $p = 0,034$ ). Kein Patient mit einem Karzinom des Kolon descendens zeigte hingegen eine Hämangioinvasion (0 % vs. übrige Kolonsegmente: 44,3 %;  $p = 0,114$ ). (**Tabelle 14**)

**Tabelle 14** - Vergleich der Lymphangio- und Hämangiainvasion für die einzelnen Kolonsegmente

Kolonsegment	L-Klassifikation L1			V-Klassifikation V 1/2		
	rel. Häufigkeit Segment	Ø übrigen Segmente	p	rel. Häufigkeit Segment	Ø übrigen Segmente	p
Coecum	72,0%	61,3%	0,364	50,0%	34,8%	0,469
Kolon ascendens	57,1%	64,5%	0,622	33,4%	44,0%	0,778
Flexura hepatica	57,1%	63,7%	1,000	25,0%	38,0%	0,716
<b>Kolon transversum</b>	81,3%	60,9%	0,166	<b>66,7%</b>	<b>39,0%</b>	<b>0,034</b>
Flexura lienalis	42,9%	64,5%	0,247	25,0%	43,3%	0,641
Kolon descendens	50,0%	64,2%	0,464	0,0%	44,3%	0,114
Kolon sigmoideum	59,2%	65,9%	0,459	41,9%	42,0%	0,713

*UICC-Stadium*

Die Analyse des UICC-Stadiums spiegelt die eben beschriebenen Ergebnisse der TNM Klassifikation wider. Die Unterschiede erreichten jedoch kein Signifikanzniveau ( $p = 0,55$ ). (**Tabelle 15**)

**Tabelle 15** - Verteilung der UICC-Stadien der Kolonkarzinome der einzelnen Segmente mit bildlicher Darstellung (mittels Pfeilen) des Vergleichs eines Segmentes mit dem Ø aller Kolonsegmente

Segment	UICC I/II	Tendenz	UICC III/IV	Tendenz	Signifikanz p
<b>Ø aller Segmente</b>	43,3%		56,7%		0,55
<b>Coecum</b>	<b>30,8%</b>	↓	<b>69,3%</b>	↑	
Kolon ascendens	42,6%	→	57,4%	→	
Flexura hepatica	38,5%	→	61,5%	→	
Kolon transversum	32,3%	↘	67,7%	↗	
<b>Flexura lienalis</b>	<b>73,3%</b>	↑	<b>26,7%</b>	↓	
Kolon descendens	50,0%	↗	50,0%	↘	
Kolon sigmoideum	47,5%	→	52,5%	→	

**Legende:**

Grenzen	Tendenz
-12,5%	↑
-5,0%	↗
0,0%	→
5,0%	↘
12,5%	↓

### **Zusammenfassung**

Im Folgenden sollen die wichtigsten Unterschiede des segmentalen Vergleichs zusammengefasst werden (*Tabelle 16*):

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Karzinomen der anatomisch definierten Segmente zeigten sich für folgende klinischen Parameter: Aufnahmegrund, Art der Operation, Notwendigkeit einer multiviszeralen Resektion sowie perioperative Komplikationen. Patienten mit einem Karzinom der linken Flexur unterschieden sich signifikant von den anderen Karzinomen bezüglich der Notwendigkeit einer notfallmäßigen Aufnahme ins Krankenhaus bzw. einer notfallmäßigen Operation. Im Gegensatz dazu wurde bei Tumoren dieses Segments keine palliative Operation durchgeführt. Auch Patienten mit Karzinomen der rechten Flexur zeigten hier signifikante Unterschiede, mit einem besonders hohen Anteil an palliativen Operationen.

In Hinblick auf die tumorbedingte Erweiterung der Operation konnten weitere signifikante Differenzen nachgewiesen werden. Multiviszerale Resektionen wurden besonders häufig bei Patienten mit Karzinomen des Kolon transversum und Kolon descendens durchgeführt.

Perioperative Komplikationen traten in signifikant unterschiedlicher Häufigkeit bei den Patienten in Abhängigkeit von der segmentalen Tumorlage auf. Am häufigsten waren sie bei Patienten mit Tumoren des Kolon transversum zu beobachten, am seltensten hingegen bei jenen mit Karzinomen des Kolon sigmoideum. In gleicher Weise zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl an Re-Operationen für Patienten mit Karzinomen lokalisiert im Kolon transversum.

Weitere signifikante Unterschiede konnten bei Analyse folgender histopathologischer Merkmale demonstriert werden: Differenzierungsgrad, Lymphknotenbefall sowie Lymphangio- und Hämangioinvasion. Tumore des Kolon transversums waren signifikant am häufigsten schlecht differenziert. Hingegen waren Karzinome des Kolon sigmoideums bei der Diagnose am häufigsten gut oder mäßig differenziert.

Die Zahl der untersuchten LK unterschied sich signifikant zwischen den einzelnen Segmenten. Ebenso der Lymphknotenbefall mit dem signifikant höchsten Anteil an nodal-negativen Tumoren bei Patienten mit Karzinomen im Bereich der linken Flexur.

Kolon transversum Karzinome waren darüber hinaus auch signifikant am häufigsten mit einer Lymphangio – und Hämangioinvasion assoziiert.

**Tabelle 16** - zusammenfassende Darstellung der signifikanten klinischen und histopathologischen Unterschiede zwischen den einzelnen Kolonsegmenten

Parameter	Segmente mit häufigstem/seltenstem Nachweis von....vs. übrige Kolonsegmente				Vergleich aller Segmente untereinander
	häufig	p	selten	p	P
<b>Aufnahmegrund</b>					0,503
Notfallaufnahmen	Flexura lienalis	<b>0,023</b>			
<b>Art der Operation</b>					0,111
palliative OPs	Flexura hepatica	<b>0,012</b>			
Notfall-OPs	Flexura lienalis	<b>0,029</b>			
<b>Multiviszerale Resektionen</b>					<b>0,049</b>
	Kolon transversum	0,059	Kolon sigmoideum	0,088	
	Kolon descendens	<b>0,024</b>			
<b>Intra- und Postoperative Komplikationen</b>					<b>0,006</b>
	Kolon transversum	<b>0,011</b>	Kolon sigmoideum	<b>0,019</b>	
<b>Notwendigkeit von Re-Operationen</b>					0,309
	Kolon transversum	<b>0,050</b>			
<b>Grading (G3/G4)</b>					0,194
	Kolon transversum	<b>0,042</b>	Kolon sigmoideum	<b>0,034</b>	
<b>Invasion in andere Organe</b>					<b>0,005</b>
	Kolon transversum	0,057	Kolon sigmoideum	<b>&lt;0,01</b>	
	Coecum	0,134			
<b>LK-Status (N+)</b>					0,163
			Flexura lienalis	0,090	
<b>V-Klassifikation (V+)</b>					0,260
	Kolon transversum	<b>0,034</b>			

### 4.1.3 Charakterisierung der Segmente mit prognostisch günstigen und ungünstigen Merkmalen

Beim Vergleich der Kolonkarzinome der einzelnen Segmente bzgl. epidemiologischer, klinischer und histopathologischer Parameter konnten in der vorliegenden Arbeit zahlreiche Differenzen herausgearbeitet werden. Abschließend soll eine kurze Charakterisierung der einzelnen anatomisch definierten Segmente insbesondere bezüglich prognostisch günstiger bzw. ungünstiger Merkmale erfolgen.

Um eine anschauliche Charakterisierung der Eigenschaften der Kolonkarzinome unter Berücksichtigung der segmentalen Lage zu ermöglichen, wurde eine Skalierung für folgende histopathologischen Parameter erstellt:

- Grading
- Anteil T3/4-Tumore
- Invasion in benachbarte Organe
- Vorhandensein lokoregionärer LK-Metastasen,
- Vorhandensein synchroner Fernmetastasen,
- Lymphangioinvasion
- Hämangioinvasion

Je nach Häufigkeit des entsprechenden Merkmals im jeweiligem Segment wurde diesem eine Zahl zwischen 1 und 7 (entsprechend der sieben Segmente) zugeordnet (1 = tumorbiologische günstigste Eigenschaft; 7 = tumorbiologische schlechteste Eigenschaft) und eine Rangfolge erstellt. (*Tabelle 17*)

**Tabelle 17** - Vergleich histologischer Parameter von Kolonkarzinomen unter Berücksichtigung der einzelnen Kolonsegmente

	G3/4	T3/4	Invasion andere Organe	N+	M+	L+	V+	Total	Rang
<b>Coecum</b>	5	6	4	6	6	6	6	39	2
<i>Kolon ascendens</i>	6	4	2	4	4	3	4	27	4
<i>Flexura hepatica</i>	3	5	7	5	5	5	4	34	3
<b>Kolon transversum</b>	7	7	6	7	7	7	7	48	1
<b>Flexura lienalis</b>	2	3	3	1	1	1	2	13	7
<i>Kolon descendens</i>	4	1	5	3	3	2	1	19	5
<i>Kolon sigmoideum</i>	1	2	1	2	2	4	5	17	6

1 = geringste Rate / Häufigkeit ungünstiger histologischer bzw. tumorbiologischer Eigenschaften

7 = höchste Rate / Häufigkeit ungünstiger histologischer bzw. tumorbiologischer Eigenschaften

Wie aus der **Tabelle 17** ersichtlich ist, zeigte sich eine Häufung tumorbiologisch ungünstiger Eigenschaften bei Karzinomen des *Coecums* und des *Kolon transversums*. Diese konnten dabei wie folgt charakterisiert werden:

Tumoren des *Coecums* zeigten in der vorliegenden Arbeit als einzige Lokalisation eine eindeutige Korrelation zum weiblichen Geschlecht, womit sie sich auch von den anderen rechtsseitigen Kolonsegmenten unterschieden. Histopathologisch waren diese Tumore durch höhere T-Stadien, häufigere Infiltration benachbarter Strukturen und einen häufigeren Nachweis an synchronen Lymphknoten- und Fernmetastasen gekennzeichnet. Darüber hinaus zeigten die Karzinome dieser Lokalisation sehr häufig Invasionen in die Lymph- und Blutgefäße und waren in der abschließenden Einordnung in die UICC-Stadien durch den höchsten Anteil an UICC-Stadium III/IV gekennzeichnet.

Noch auffälliger waren die Ergebnisse für Tumore des *Kolon transversums*. Diese wurden am zweithäufigsten bei männlichen Patienten diagnostiziert, womit sie sich bezüglich der Geschlechterverteilung deutlich von den anderen Patienten innerhalb der Gruppe des RCC unter-

schieden. Zudem waren Tumore dieser Region durch die höchsten Serumwerte des Tumormarkers CA 19-9 und die Patienten durch deutlich höhere ASA-Stadien gekennzeichnet. Des Weiteren konnte für diese Gruppe die höchste Anzahl an Notfalloperationen sowie die geringste Anzahl an elektiven Operationen nachgewiesen werden. Annähernd signifikante Ergebnisse gab es für die Notwendigkeit einer multiviszeralen Resektion sowie das Auftreten von perioperativen Komplikationen, die Re-Operationen notwendig machten.

Histopathologisch waren Karzinome dieses Segmentes durch eine signifikant schlechtere Differenzierung, den höchsten Anteil an T3/4-Tumoren sowie eine häufige Infiltration benachbarter Strukturen charakterisiert. Darüber hinaus zeigten sie am häufigsten synchrone lokoregionäre LK- und Fernmetastasen sowie eine tumorbedingte Invasion in Lymph- und Blutgefäße. Korrespondierend fand sich ein hoher Anteil von Patienten mit einem UICC-Stadium IV. Insgesamt betrachtet stellt das Kolon transversum die Karzinomlokalisierung mit den prognostisch ungünstigsten Eigenschaften dar.

Im Gegensatz zu Tumoren des Coecums und des Kolon transversums fand sich bei Karzinomen der *linken Flexur* eine Häufung prognostisch günstiger Merkmale. Patienten mit Tumoren im Bereich dieses Kolonsegmentes waren zwar mit einem durchschnittlichen Alter von 62 Jahren deutlich jünger und präsentierten sich klinisch häufig als Notfall mit einer hohen Anzahl an Notfalloperationen, womit sie sich zudem auch auffällig von den anderen linksseitigen Kolonsegmenten unterschieden. Jedoch zeigten die erkrankten Patienten deutlich weniger Nebenerkrankungen. Histopathologisch fielen die Patienten durch eine hohe Rate an muzinösen Karzinomen auf. Tumore dieser Region waren überdurchschnittlich häufig gut bis mäßig differenziert und waren am seltensten mit einer nodalen- bzw. Fernmetastasierung, einer Lymphangiainvasion sowie einem hohen Anteil an UICC I/II assoziiert.

## **4.2 Auswertung der molekularen Marker**

### **4.2.1 Demographische und klinisch-pathologische Merkmale der Patienten**

Insgesamt konnten 171 Patienten in diesen Teil der Untersuchung eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 65,7 Jahren (46 – 94 Jahre) mit einem deutlich häufigeren Nachweis eines Karzinoms bei den Männern (61,4 % vs. 38,6 %). Bei mehr als die Hälfte der Patienten (57,9 %) konnte ein rechtsseitiges Kolonkarzinom nachgewiesen werden (LCC 42,1 %). In Hinblick auf die Verteilung der Karzinome auf die einzelnen Segmente wurde am häufigsten ein Karzinom im Kolon sigmoideum (24,6 %), gefolgt vom Coecum (18,7 %) diagnostiziert. Am seltensten waren hingegen Karzinome im Bereich der linken Fle-

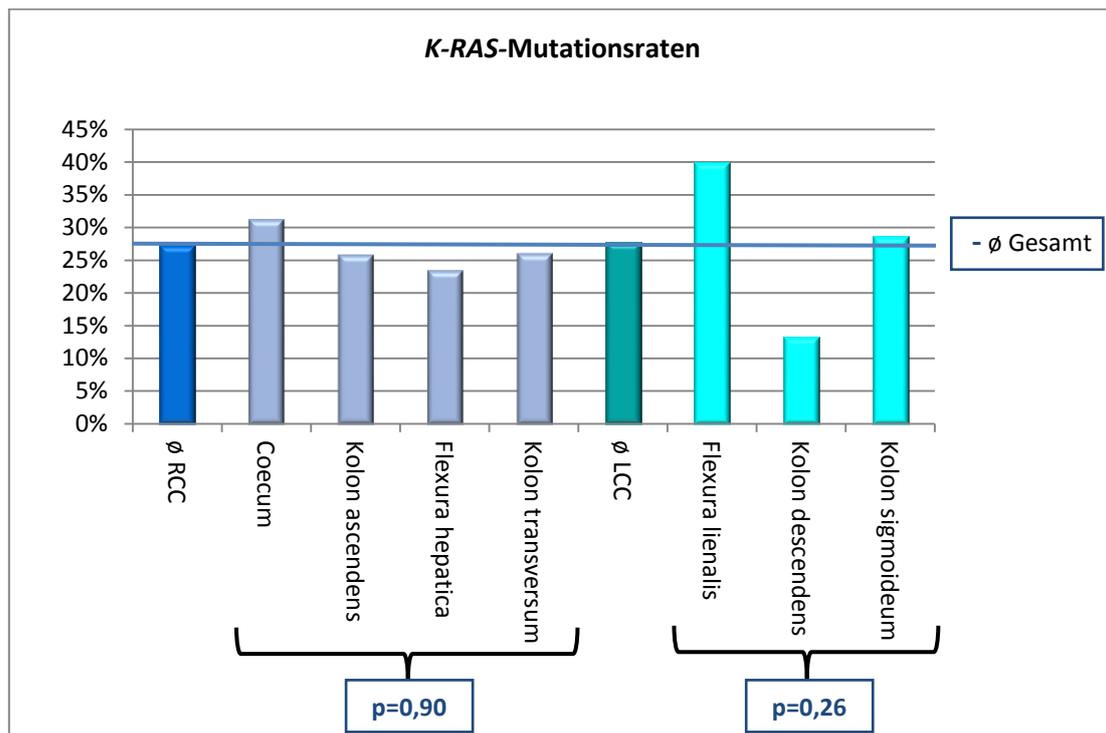
xur und des Kolon descendens lokalisiert. In Bezug auf die histopathologischen Merkmale waren 29,8 % der Karzinome schlecht differenziert (G3/4). Darüber hinaus konnte bei 82,8 % der Patienten bereits ein lokal fortgeschrittenes Wachstum (T3/4) nachgewiesen werden. Bei 56,5 % der Patienten lagen zum Operationszeitpunkt bereits lokoregionäre Lymphknotenmetastasen vor. Synchroner Metastasen konnten in 35,6 % der Fälle nachgewiesen werden. Die häufigsten Metastasen wurden dabei in der Leber diagnostiziert (25,2 %), gefolgt von einer Peritonealkarzinose (9,4 %) und Lungenmetastasen (2,9 %).

#### **4.2.2 K-RAS-Mutationsstatus**

##### *Häufigkeit und Verteilung der K-RAS-Mutationen*

Mutationen des *K-RAS*-Gens wurden bei 27,5 % der Karzinome nachgewiesen, wobei sich eine annähernd einheitliche Verteilung zwischen rechtsseitigen und linksseitigen Karzinomen zeigte (RCC: 27,3 % vs. LCC: 27,8 %;  $p = 0,94$ ). Innerhalb der Gruppe der rechts- und insbesondere der linksseitigen Karzinome variierte die Verteilung deutlich, wenngleich dieser Unterschied nicht signifikant war (RCC:  $p = 0,9$  bzw. LCC:  $p = 0,26$ ).

Innerhalb der Gruppe der RCC wurde die höchste Rate an *K-RAS*-Mutationen für Tumore des Coecums nachgewiesen, die geringste Rate hingegen für jene der rechten Flexur. Bei Patienten mit einem LCC zeigte sich diese Mutation am häufigsten bei Karzinomen der linken Flexur (40 %), während man diese am seltensten bei Karzinomen des Kolon descendens nachweisen konnte (13,3 %). Besonders für die Gruppe der LCC fand sich eine erhebliche Variation bezüglich des *K-RAS*-Mutationsstatus. Diese Unterschiede erreichten jedoch durch die geringe Fallzahl kein Signifikanzniveau. (*Abbildung 10*)



**Abbildung 9** - Verteilung der K-RAS-mutierten Karzinome zwischen RCC und LCC bzw. zwischen den einzelnen Kolonsegmenten

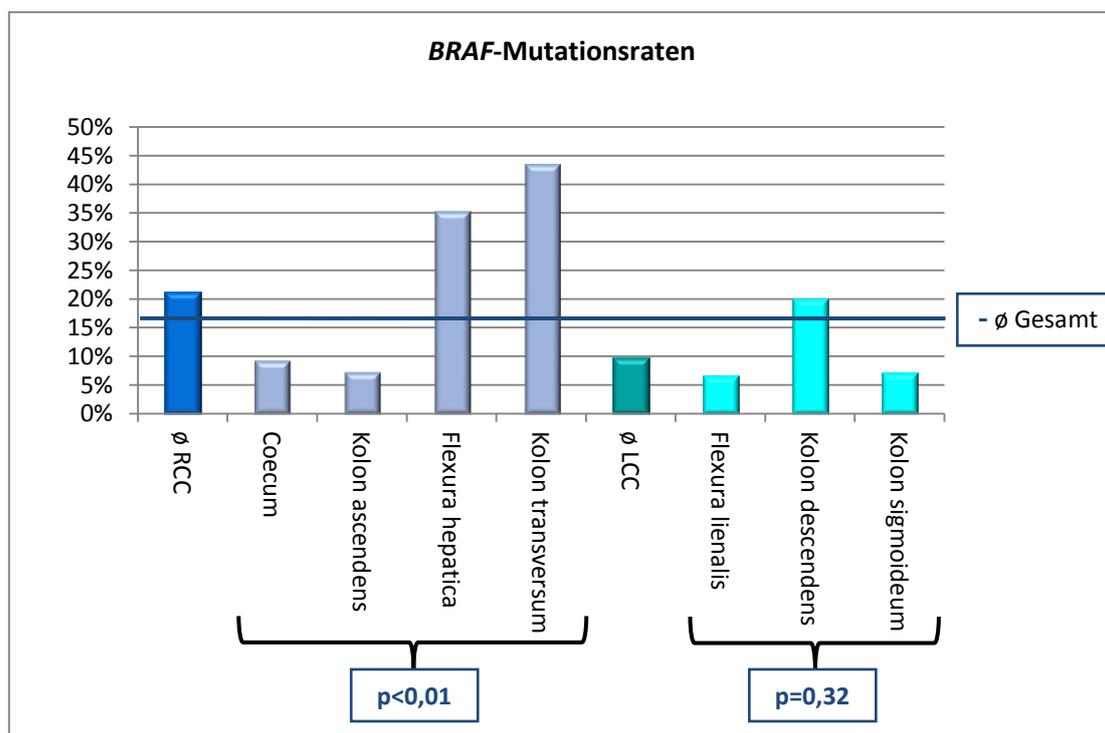
*Korrelation der K-RAS-Mutation mit epidemiologischen und histopathologischen Parametern*

Karzinome mit K-RAS-Mutation zeigten ein annähernd gleich häufiges Auftreten bei Männern und Frauen (männlich: 38,2 % vs. weiblich: 38,7 %;  $p = 0,96$ ). Bezüglich der histopathologischen Parameter ließen sich ebenfalls nur leichte Unterschiede nachweisen. So konnte aber tendenziell gezeigt werden, dass Karzinome mit dieser Mutation seltener schlechter differenziert sind (G3/4: K-RAS-Mutation: 25 % vs. K-RAS-Wildtyp: 32,3 %;  $p = 0,39$ ) und auch seltener bei Diagnose/Operation bereits ein lokal fortgeschrittenes Wachstum zeigten (T3/4: K-RAS-Mutation: 74,2 % vs. K-RAS-Wildtyp: 85 %;  $p = 0,13$ ). Bei Patienten mit K-RAS-mutierten Karzinomen wurden ähnlich häufig Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wie bei Patienten mit K-RAS-Wildtyp Karzinomen (K-RAS-Mutation: 55,8 % vs. K-RAS-Wildtyp: 56,7 %;  $p = 0,93$ ). In Hinblick auf die Rate der synchronen Fernmetastasen konnten ebenfalls nur geringe Unterschiede nachgewiesen werden (K-RAS-Mutation: 32,4 % vs. K-RAS-Wildtyp: 36,4 %;  $p = 0,67$ ).

### 4.2.3 BRAF-Mutationsstatus

#### Häufigkeit und Verteilung der BRAF-Mutationen

Karzinome mit *BRAF*-Mutationen wurden in 16,4 % der Fälle nachgewiesen, wobei vor allem rechtsseitige Karzinome signifikant häufiger eine Mutation dieses Gens zeigten (RCC: 21,2 % vs. LCC: 9,7 %;  $p = 0,045$ ). Die häufigste Lokalisation eines Karzinoms mit dieser Mutation war das Kolon transversum (43,5 %), gefolgt von der rechten Flexur (35,3 %). Besonders selten hingegen waren Karzinome mit *BRAF*-Mutationen im Kolon ascendens (7,4 %), Kolon sigmoideum (7,1 %) und der linken Flexur (6,7 %) lokalisiert. Im Hinblick auf die Lokalisation des Tumors innerhalb der Gruppe der RCC bzw. LCC wurden erhebliche Unterschiede deutlich. Insbesondere variierte die Häufigkeit einer *BRAF*-Mutation signifikant innerhalb der rechtsseitigen Tumore ( $p < 0,01$ ). Aber auch die Gruppe des LCC zeigte eine inhomogene Verteilung, wenngleich aber die Ergebnisse für diese Analyse nicht signifikant waren ( $p = 0,32$ ). (Abbildung 10)



**Abbildung 10** - Verteilung der BRAF-mutierten Karzinome zwischen RCC und LCC bzw. segmentale Verteilung der BRAF-mutierten Karzinome

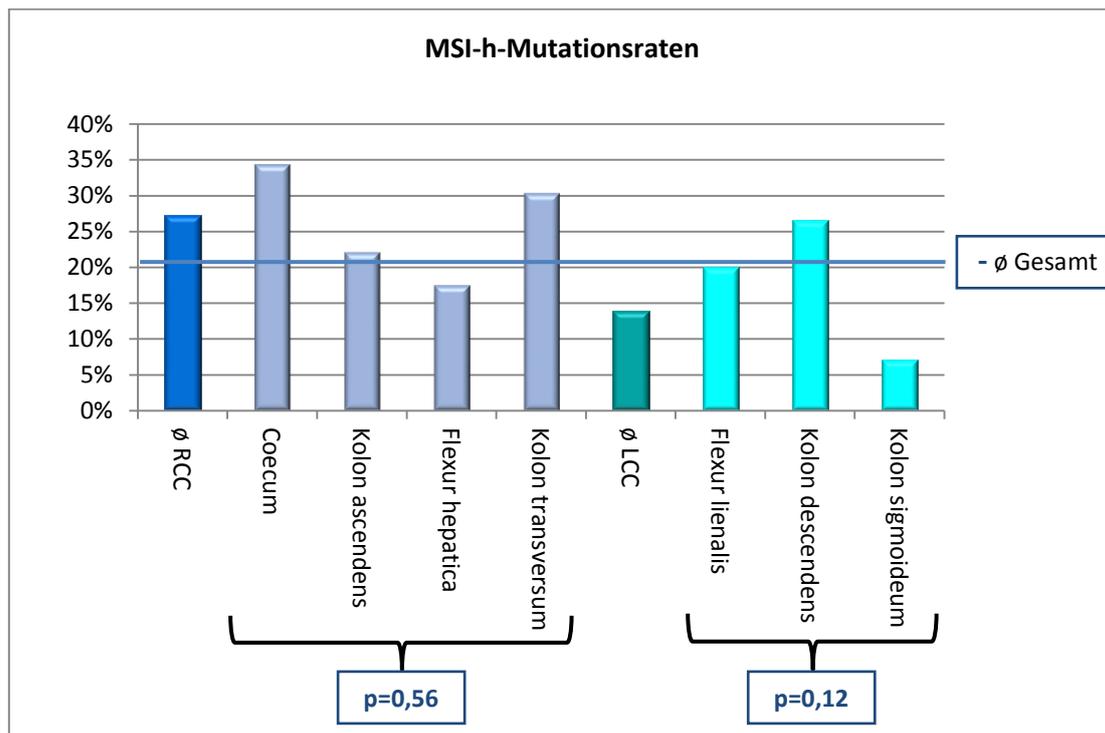
*Korrelation der BRAF-Mutation mit epidemiologischen und histopathologischen Parametern*  
Karzinome mit Mutation dieses Gens wurde tendenziell häufiger bei weiblichen Patienten nachgewiesen, ein Signifikanzniveau konnte jedoch nicht erreicht werden (weiblich: 42,8 % vs. männlich: 37 %;  $p = 0,61$ ).

In Hinblick auf die histopathologischen Parameter zeigten die *BRAF*-mutierten Karzinome deutlich ungünstigere tumorbiologische Charakteristika. So konnte unter anderem ein signifikanter Zusammenhang zwischen Karzinomen mit einer *BRAF*-Mutation und schlechterer Differenzierung nachgewiesen werden (G3/4: *BRAF*-Mutation: 52,2 % vs. *BRAF*-Wildtyp: 25,6 %;  $p = 0,01$ ). Darüber hinaus wurden die Karzinome mit mutierten *BRAF*-Gen häufig erst in einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert (T3/4: *BRAF*-Mutation: 90,9 % vs. *BRAF*-Wildtyp: 80,9 %;  $p = 0,26$ ). Des Weiteren waren sie vermehrt mit einem Befall lokoregionärer Lymphknoten (*BRAF*-Mutation: 63,6 % vs. *BRAF*-Wildtyp: 55 %;  $p = 0,46$ ) und signifikant häufiger mit synchronen Fernmetastasen (*BRAF*-Mutation: 54,5 % vs. *BRAF*-Wildtyp: 31,5 %;  $p = 0,04$ ) assoziiert. Abschließend konnte der Nachweis für ein überdurchschnittlich häufiges gemeinsames Auftreten von *BRAF*-Mutationen mit einer Mikrosatelliteninstabilität erbracht werden. Ein Signifikanzniveau konnte aber für diese Ergebnisse nicht erreicht werden ( $p = 0,13$ ).

#### **4.2.4 MSI-h-Status**

##### *Häufigkeit und Verteilung der MSI-h*

Eine hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität (MSI-h) konnte bei 21,6 % der Karzinome nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen MSI-h und einer rechtsseitigen Tumorlokalisation (RCC: 27,3 % vs. LCC: 13,9 %,  $p = 0,04$ ). Unter den einzelnen Kolonsegmenten gab es ebenfalls deutliche Häufigkeitsunterschiede. Am häufigsten konnte ein Karzinom mit MSI-h im Coecum (34,4 %), im Kolon transversum (30,4 %) und im Kolon descendens (26,6 %) nachgewiesen werden. Seltener hingegen wurden Karzinome mit MSI-h im Bereich der rechten Flexur (17,6%) bzw. im Kolon sigmoideum (7,1 %) diagnostiziert ( $p = 0,02$ ). Wie aus den Ergebnissen ersichtlich wird, variierte die Verteilung der Karzinome mit MSI-h innerhalb der Gruppen der RCC bzw. LCC auffällig. Dennoch konnten keine Signifikanzen für die jeweilige Gruppe herausgearbeitet werden (RCC:  $p = 0,56$ ; LCC:  $p = 0,12$ ). (*Abbildung 11*)



**Abbildung 11** - Verteilung des MSI-h Status zwischen RCC und LCC bzw. zwischen den einzelnen Kolonsegmenten

#### Korrelation der MSI-h mit epidemiologischen und histopathologischen Parametern

Die Kolonkarzinome mit MSI-h fanden sich häufiger bei Frauen, wenngleich der Unterschied nicht statistisch signifikant war ( $p = 0,51$ ).

Ein charakteristisches histopathologisches Merkmal der MSI-h-positiven Karzinome war die signifikant höhere Rate an schlecht differenzierten Tumoren (G3/4: MSI-h: 47,1% vs. MSI-l/MSS: 24,5%;  $p = 0,01$ ). Hingegen konnte keine Assoziation mit einem lokal fortgeschrittenem Tumorwachstum (T3/4: MSI-h: 83,9% vs. MSI-l/MSS: 82,1%;  $p=0,83$ ) nachgewiesen werden. MSI-h positive Karzinome zeigten außerdem seltener lokoregionäre Lymphknotenmetastasen (N+: MSI-h: 45,2 % vs. MSI-l/MSS: 60 %;  $p = 0,14$ ) sowie ein signifikant selteneres Auftreten von synchronen Fernmetastasen (M+: MSI-h: 20 % vs. MSI-l/MSS: 40 %;  $p = 0,045$ ). Eine signifikante Assoziation zwischen einer MSI-h und dem Nachweis einer *K-RAS*-Mutation (MSI-h: 32,4 % vs. MSI-l/MSS: 26,1 %;  $p = 0,45$ ) konnte nicht erbracht werden.

## 5. Diskussion

### 5.1 Bemerkungen zur Diskussion

Das kolorektale Karzinom stellt die zweithäufigste Tumorerkrankung in Deutschland dar. Die frühzeitige Diagnose und Durchführung einer onkologisch adäquaten Therapie kann als eine der wichtigsten Aufgaben im Klinikalltag angesehen werden.

In den letzten Jahren wurde vermehrt der Einfluss der Tumorlokalisation auf Eigenschaften von Kolonkarzinomen untersucht. Es zeigte sich, dass sich die rechtsseitigen Karzinome in epidemiologischer, histopathologischer und molekularbiologischer Hinsicht von den linksseitigen Karzinomen unterscheiden (Bufill 1990; Benedix et al. 2010a). Diese Differenzen wurden in zahlreichen Studien bestätigt, sodass die Hypothese zweier differenter Tumorentitäten entwickelt wurde. Bezüglich der Bedeutung der segmentalen Lage der Karzinome gibt es bisher jedoch nur wenig Erfahrung.

Trotz des bekannten Einflusses der Lokalisation auf tumorbiologische Eigenschaften wird das Kolonkarzinom als einheitliche Tumorentität betrachtet und eine einheitlich Diagnostik, Therapie und Nachsorge empfohlen.

Für die vorliegende Untersuchung wurden im ersten Teil 257 Patienten eingeschlossen, die wegen eines Kolonkarzinoms in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg in einem 5-Jahreszeitraum notfallmäßig oder elektiv operiert wurden. Zunächst erfolgte der Vergleich von RCC und LCC mit dem Ziel, die in der Literatur bekannten Unterschiede an einer universitären Patientengruppe zu bestätigen bzw. zu widerlegen. Weiterführend wurde der Einfluss der segmentalen Lage analysiert. Hierbei lag der Fokus auf der Frage, ob eine simple Einteilung in rechts- bzw. linksseitige Tumore der Vielfalt der Kolonkarzinome gerecht wird.

Für die zweite Analyse wurden 171 Kolonkarzinomproben bezüglich der Häufigkeit von drei definierten molekularen Markern untersucht. Neben der Korrelation mit epidemiologischen, und histopathologischen Parametern lag auch hier der Schwerpunkt auf der Frage des Einflusses der Lokalisation auf die Häufigkeit genetischer Veränderungen, die eine wichtige Rolle bei der Kolonkarzinogenese spielen.

Im ersten Teil der Untersuchung konnten die in der Literatur beschriebenen Unterschiede zwischen RCC und LCC nahezu mehrheitlich bestätigt werden. Darüber hinaus zeigte sich aber auch, dass die segmentale Lage – und nicht die allgemeine rechts- bzw. linksseitige Lokalisation des Kolonkarzinoms – entscheidenden Einfluss auf Eigenschaften des Tumors

nimmt. Insbesondere Karzinome des Coecums und Kolon transversums waren in der vorliegenden Analyse mit besonders ungünstigen tumorbiologischen Eigenschaften assoziiert.

Zudem konnte demonstriert werden, dass molekulare Veränderungen keine allgemeine Bevorzugung des rechten bzw. linken Kolons zeigen, sondern auch hier die segmentale Lage entscheidenden Einfluss auf die Häufigkeit genetischer Veränderungen nimmt.

Im Folgenden sollen nun die eigenen Ergebnisse mit der bisherigen Literatur verglichen und diskutiert werden sowie mögliche Konsequenzen für den klinischen Alltag heraus gearbeitet werden.

## ***5.2 Einfluss der Lokalisation auf Eigenschaften des Kolonkarzinoms***

### **5.2.1 Vergleich der Karzinome des rechten und linken Kolons**

#### ***Epidemiologische und klinische Unterschiede***

##### *Geschlechtsverteilung*

Die Analyse der epidemiologischen Merkmale der untersuchten Patientenpopulation zeigte, dass Männer das dominierende Geschlecht sowohl beim LCC als auch beim RCC sind. Der Anteil der Frauen war jedoch bei RCC deutlich höher im Vergleich zu LCC. Bei den an einem RCC erkrankten Patienten konnte zudem ein höheres medianes Lebensalter nachgewiesen werden (71 Jahre vs. 69 Jahre).

Die in der Arbeit nachgewiesene Geschlechterpräferenz bestätigt sich mehrheitlich in der Literatur. In nahezu allen Studien konnte ein höherer Anteil von Frauen bei RCC nachgewiesen werden (Benedix et al. 2010a; Nawa et al. 2008; Saltzstein & Behling 2007). So konnte u.a. die Arbeitsgruppe um Nawa und Mitarbeiter bei der Untersuchung der 1522 in die Studie eingeschlossenen Frauen einen signifikanten Zusammenhang zum Auftreten eines RCC belegen (Nawa et al. 2008).

##### *Medianes Alter*

Hinsichtlich des Lebensalters zum Zeitpunkt der Diagnose konnte die bisher in Studien beschriebene Alterspräferenz von RCC ebenfalls durch die eigenen Ergebnisse unterstützt werden (Benedix et al. 2010a; Meguid et al. 2008). So lag das mediane Alter der Patienten mit RCC 2 Jahre über dem der Patienten mit LCC. Genaue Ursachen für diese Unterschiede in Geschlecht und Alter sind derzeit nicht bekannt. Von Saltzstein & Behling wurde vermutet, dass die Exposition der bekannten Karzinogene im rechten Kolon im Alter deutlich stärker ist als im linken Kolon. Darüber hinaus kommt es im höheren Alter zu einer Verlängerung der Stuhltransitzeit mit zeitlich längerer Exposition dieser Karzinogene (Saltzstein & Behling

2007). Dies findet Bestätigung durch eine Untersuchung von Song und Mitarbeitern. Sie konnten nachweisen, dass die Kolontransitzeit (CTT) des rechten Darmabschnittes bei Frauen länger ist als jene der Männer. Dies könnte den Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und dem Auftreten eines RCC unterstützen (Song et al. 2012).

### *Aufnahmegrund*

Daneben unterschieden sich die Karzinompatienten ebenfalls bezüglich ihres Aufnahmegrundes. Tumorverdacht und unklare Beschwerden führten öfter bei Patienten mit RCC zur stationären Einweisung. Bei Patienten mit LCC war das Karzinom häufiger bereits histologisch gesichert. Patienten dieser Gruppe wurden zudem öfter notfallmäßig stationär aufgenommen. Patienten mit der Diagnose eines RCC wurden in einer deutschen multizentrischen Studie in Analogie zu den eigenen Ergebnissen häufiger aufgrund von Tumorsymptomen wie Anämie, Gewichtsverlust und Schwäche oder aber unklaren Beschwerden aufgenommen (Benedix et al. 2010a). Es wird vermutet, dass sich Karzinome des rechten Kolonabschnittes bedingt durch den differenten Lumendurchmesser und das unterschiedliche Wachstumsverhalten sehr unspezifisch präsentieren bzw. durch fehlende Symptomatik charakterisiert sind (Benedix et al. 2010a).

Patienten mit LCC werden häufiger mit der histologisch gesicherten Tumordiagnose eingeliefert (Richman & Adlard 2002; Benedix et al. 2010a). Dies deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen der eigenen Arbeit. Das linke Kolon ist endoskopisch einfacher zugänglich. Dadurch können auffällige Läsionen besser detektiert und biopsiert werden (Obrand & Gordon 1998). Zudem ist die Sigmoidoskopie zumindest im angloamerikanischen Raum stärker verbreitet, was ebenfalls zu einer früheren Detektion auffälliger Läsionen führen könnte.

Der in der vorliegenden Arbeit beschriebene Zusammenhang zwischen LCC und notfallmäßiger Krankenhausaufnahme bzw. Operation ist bereits in der Literatur beschrieben worden (Kube et al. 2010). Ursächlich verantwortlich könnten ebenfalls das kleinere Lumen des linken Kolons und das Wachstumsverhalten von LCC sein. Karzinome des linken Kolons wachsen häufig infiltrierend und obstruierend (Papagiorgis et al. 2006), so dass es bei Patienten möglicherweise öfter zu notfallbedingten Einweisungen infolge von Perforationen oder einem Ileus kommen kann.

### *Tumormarker*

Die untersuchten Serumspiegel der Tumormarker CEA und CA19-9 waren bei den Patienten mit RCC deutlich, wenn auch nicht signifikant, höher als in der Gruppe der Patienten mit

LCC. Aussagekräftige Studien bzgl. einer Abhängigkeit der Serumlevel der Tumormarker von einer rechts- bzw. linksseitigen Lokalisation gibt es nach eigenem Kenntnisstand nicht. Jedoch beschrieben Zheng und Mitarbeiter bereits 2001 einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Serumlevel dieser beiden Tumormarker und dem Tumorstadium sowie der Anzahl der befallenen Lymphknoten (Zheng et al. 2001). In der vorliegenden Arbeit konnte eine Korrelation zwischen RCC und einem fortgeschrittenen Tumorstadium sowie einer höheren Anzahl an Lymphknotenmetastasen erbracht werden. Diese Korrelation könnte als ein Erklärungsansatz für die höheren Serumlevel bei RCC dienen.

### ***Komorbiditäten***

Das Nebenerkrankungsprofil und die daraus resultierenden ASA-Stadien sind für die Therapie des Kolonkarzinoms von großer Bedeutung.

Bezüglich dieser klinischen Parameter unterschieden sich in der vorliegenden Arbeit Patienten mit RCC und LCC nur wenig. In Hinblick auf den Alkoholkonsum der Patienten gab es jedoch eine signifikante Assoziation. Es konnte eine Korrelation zwischen häufigem Alkoholkonsum und dem Vorhandensein eines LCC nachweisen werden. Darüber hinaus fanden sich ein Nikotinabusus sowie eine Adipositas öfter bei Patienten mit einem RCC.

Der Zusammenhang zwischen Patienten mit LCC und einem häufigeren Alkoholkonsum wurde in einer Studie von Shin et al. für die männliche koreanische sowie in einer weiteren Studie von Sharpe et al. für die männliche kanadische Population beschrieben (Shin et al. 2011; Sharpe et al. 2002). Darüber hinaus wird vermehrter Alkoholkonsum als Risikofaktor für die Entwicklung eines KKR in den S3-Leitlinien aufgeführt (Schmiegel et al. 2008). Dies lässt die Vermutung zu, dass dieser Risikofaktor größeren Einfluss auf die Entwicklung eines LCC hat.

Ähnlich könnte der in der eigenen Arbeit nachgewiesene Zusammenhang eines RCC mit einem Nikotinabusus und einer Adipositas bewertet werden. Beide genannten Faktoren haben sich im Rahmen des Lebensstilwandels immer mehr in der Gesellschaft etabliert und werden als begünstigende Faktoren einer Entwicklung von Adenomen und Karzinomen beschrieben (Schmiegel et al. 2008; Boyle & Langmann 2000; López et al. 2010). Liu und Mitarbeiter bestätigen in einer jüngst veröffentlichten asiatischen Studie den Zusammenhang eines hohen BMI's mit einer distalen Lokalisation eines Kolonkarzinoms (Liu et al. 2013). Ähnliche Zusammenhänge konnten in einer koreanischen Studie für distal gelegene Adenome nachgewiesen werden (Kim et al. 2011). Für den Risikofaktor Rauchen sind die Ergebnisse bisheriger Studien weniger eindeutig. Shin und Mitarbeiter konnten keinen signifikanten Zusammen-

hang zwischen Rauchern und dem Nachweis eines LCC erbringen. Die Arbeitsgruppe um Gong konnte aber in einer amerikanischen Untersuchung von Rauchern und ehemaligen Rauchern belegen, dass das Risiko eines RCC nach Beendigung des Rauches signifikant sinkt, wobei sich ähnliche Ergebnisse für das LCC nicht nachweisen ließen (Gong et al. 2012). Offensichtlich zeigen bestimmte Risikofaktoren eine gewisse seitliche Präferenz.

### *ASA-Klassifikation*

Korrespondierend zu den fehlenden Unterschieden bei den meisten Komorbiditäten zeigten sich in der eigenen Arbeit auch keine wesentlichen Unterschiede in Hinblick auf die ASA-Klassifikation zwischen den Patienten mit RCC und LCC. Demnach konnten hier die Ergebnisse einer deutschen multizentrischen Studie nicht bestätigt werden, welche höhere ASA-Stadien für Patienten mit RCC nachwies (Benedix et al. 2010a). Dies könnte zum einem an der deutlich geringeren Patientenanzahl gelegen haben. Zum anderen war in der vorliegenden Studie der Altersunterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen möglicherweise noch nicht groß genug, um einen relevanten Einfluss auf das Nebenerkrankungsprofil und somit auch auf die ASA-Klassifikation zu haben.

### *Therapie und Verlauf*

#### *Art der Operation*

In der eigenen Studie wurden elektive Operationen etwas häufiger bei Patienten mit LCC durchgeführt. Die Rate der palliativen Operationen war hingegen für Patienten mit Tumoren des rechten Kolons höher. Damit stimmen die Ergebnisse mit denen einer deutschen multizentrischen deutschen Studie überein (Benedix et al. 2010a). In vielen Studien wurde darauf hingewiesen, dass RCC zum Operationszeitpunkt bereits lokal fortgeschritten sind (Nawa et al. 2008; Snaebjornsson et al. 2010; Papagiorgis et al. 2006). Dies könnte einen Erklärungsansatz für die höhere Rate an palliativen Operationen bei RCC liefern.

#### *Multiviszzerale Resektionen*

Multiviszzerale Resektionen wurden ebenfalls häufiger bei Patienten mit RCC durchgeführt, was ebenso durch die höhere Rate an lokal fortgeschrittenen Tumoren erklärt werden könnte.

#### *Perioperative Komplikationen*

Perioperative Komplikationen betrafen öfter Patienten mit rechtsseitigen Tumoren. Bedingt durch ein höheres Lebensalter der betroffenen Patienten und eine höhere Rate an multivis-

zeraler Resektion lässt sich dafür ein Erklärungsansatz darstellen.

Die Assoziation zwischen RCC und höherer Komplikationsrate deckt sich mit den Ergebnissen einer deutschen multizentrischen Studie, in der ebenfalls eine höhere postoperative Komplikationsrate bei Patienten mit RCC nachgewiesen wurde (Benedix et al. 2010a).

### ***Histopathologische Unterschiede***

#### *Histologischer Subtyp*

Wie in der Literatur häufig beschrieben (Nawa et al. 2008; Iocopetta 2002) konnten auch die eigenen Untersuchungen den Nachweis erbringen, dass es sich bei der Mehrheit der Kolonkarzinome um klassische tubuläre Adenokarzinome handelt. Diese zeigen jedoch keine seitliche Präferenz. Darüber hinaus ließen sich nur geringfügige Unterschiede bezüglich der anderen histologischen Subtypen nachweisen. Im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen konnte von anderen Arbeitsgruppen gezeigt werden, dass rechtsseitige Karzinome häufiger muzinös oder siegelringzellig differenziert sind (Nawa et al. 2008; Benedix et al. 2010a; Gervaz et al. 2001). Eine mögliche Ursache könnte die zu geringe Anzahl der selteneren Subtypen des Kolonkarzinoms in der vorliegenden Arbeit darstellen (muzinös differenziert n= 31), wodurch sich Differenzen nicht klar herausarbeiten ließen. Die häufig beschriebene Korrelation zwischen muzinösen Karzinomen und einer rechtsseitigen Lokalisation könnte sich durch molekularbiologische Merkmale erklären lassen. In der Literatur wird diese Korrelation mit der hohen Rate an MSI-h erklärt (Gafà et al. 2000; Imai & Yamamoto 2008).

#### *Differenzierungsgrad*

Bei der Analyse des Differenzierungsgrades zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen RCC und LCC. Rechtsseitige Tumore differierten signifikant von den linksseitigen Tumoren, wobei der Anteil der G3/4-Tumore mit annähernd 30 % deutlich erhöht gegenüber den linksseitigen Kolonkarzinomen war.

#### *T-Stadium*

Vergleichbare Ergebnisse ergaben die Analyse des T-Stadiums und der Invasion benachbarter Strukturen. Auch hier fand sich für Patienten mit RCC häufiger ein lokal fortgeschrittenes Tumorwachstum.

#### *LK-Status*

Bei der Untersuchung der nodalen Metastasierung zeigte sich für RCC häufiger ein Befall

lokoregionärer LK. Darüber hinaus war insbesondere die Rate an Patienten mit mehr als 4 befallenen Lymphknoten für das RCC wesentlich höher.

Somit decken sich die eigenen Ergebnisse mit denen zahlreicher Studien. Auch in jenen Studien konnte gezeigt werden, dass rechtsseitige Kolonkarzinome häufiger bei Diagnose schlecht differenziert sind und ein höheres T-Stadium aufweisen. In gleicher Weise fand sich eine höhere Rate an lokoregionären LK-Metastasen (Benedix et al. 2010a; Meguid et al. 2008; Nawa et al. 2008).

#### *M-Status*

In Hinblick auf das Auftreten von synchronen Metastasen konnten vergleichbar zu vergangenen Studien (Benedix et al. 2010a; Papagiorgis et al. 2006; Meguid et al. 2008) keine Signifikanzen zwischen Tumorlokalisierung und Metastasierungshäufigkeit nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen einem rechtsseitig lokalisierten Tumor und einer Peritonealkarzinose ( $p = 0,102$ ) belegt werden. Dies wurde ebenfalls in vergangenen Studien beschrieben (Sjo et al. 2011; Benedix et al. 2010a). Für das LCC konnte hingegen kein bevorzugter Metastasierungsort herausgearbeitet werden. Im Gegensatz dazu wurde in zwei vergangenen Untersuchungen eine Assoziation zwischen LCC und einer pulmonalen und hepatischen Metastasierung beschrieben (Yoshida et al. 2012; Benedix et al. 2010a).

#### *L- und V-Klassifikation*

Das gehäufte Auftreten einer Lymphangio- und Hämangioinvasion konnte, wenn auch nicht signifikant, den Patienten mit RCC zugeordnet werden. Vorangegangene Studien untersuchten nach eigenem Kenntnisstand diese Parameter bisher nicht, sodass vergleichende Aussagen nicht möglich waren.

#### *UICC-Stadium*

Korrespondierend zu den vorangegangenen Ergebnissen bezüglich der histopathologischen Parameter konnte das ungünstige histopathologische Erscheinungsbild der RCC durch einen deutlich höheren Anteil an UICC III/IV-Stadien in dieser Gruppe abschließend bestätigt werden.

### ***Erklärungsansätze für die histopathologischen Unterschiede zwischen RCC und LCC***

Die eigenen Ergebnisse für das RCC korrelieren zum einen mit der Analyse der klinischen Parameter, zum anderen bestätigen sie die Aussagen bisheriger wichtiger Studien. Das RCC scheint erst in einem fortgeschrittenen Stadium klinisch auffällig bzw. diagnostiziert zu werden, sodass die Tumore bei Diagnose lokal fortgeschritten sind und häufiger lokoregionäre Lymphknotenmetastasen aufweisen. Als mögliche Ursachen werden genetische Unterschiede zwischen LCC und RCC bzw. differente Formen der Karzinogenese von Salzstein et al. im Rahmen einer großen kalifornischen Studie mit 213.383 Patienten benannt (Salzstein & Behling 2007). Während Mikrosatelliteninstabilitäten und Mutationen des *BRAF*-Gens häufiger beim RCC nachgewiesen werden (Tie et al. 2011; Fariña-Sarasqueta et al. 2010; Sinicrobe et al. 2006; Nash et al. 2010), stellt sich das LCC genetisch instabiler dar und ist mit höheren Raten an chromosomaler Instabilität, *p53*-Mutationen und Cyclooxygenase-2-Expression assoziiert (Sugai et al. 2006; Soong et al. 2000; Bleeker et al. 2000; Nasir et al. 2004).

Wesentlichen Einfluss scheint auch die Wirkung von Karzinogenen auf den entsprechenden Kolonabschnitt zu haben. So beschrieben Salzstein et al., dass die Verweildauer und somit auch die Kontaktdauer bestimmter Karzinogene im rechtseitigen Kolon wesentlich länger und intensiver ist als im linksseitigen Kolon (Salzstein & Behling 2007). Dieser Sachverhalt gewinnt vor allem im höheren Alter an Bedeutung, da es hier zu einer Verlangsamung der Stuhltransitzeit mit stärkerer Wirkung der fäkalen Karzinogene auf das rechtsseitige Kolon kommt. Darüber hinaus beschrieb diese Studiengruppe die Wirkung neuer Karzinogene, die im Zuge des Lebensstilwandels z.B. mit Veränderung des Konsumverhaltens in unserer Gesellschaft immer stärkeren Einfluss auf die Karzinogenese gewinnen (Salzstein & Behling 2007). Einen zusätzlichen Einfluss auf die unterschiedlichen histopathologischen Eigenschaften bei Diagnose eines RCC bzw. LCC könnte auch das makroskopische Erscheinungsbild der frühen Karzinomstufen haben. Bisherige Studien konnten belegen, dass „flat-type“-Läsionen schwieriger detektiert werden können und zudem häufiger im rechten Kolon nachzuweisen sind. Im Gegensatz dazu werden polyploide Läsionen klassischerweise dem linken Kolon zugeordnet (Okamoto et al. 2005; Abe et al. 2006).

Darüber hinaus wurde in der Vergangenheit bereits mehrfach mit Studien belegt, dass der Erfolg einer Koloskopie entscheidend von einer guten Darmvorbereitung, einer vollständigen Untersuchung ohne vorzeitigen Abbruch (z.B. aufgrund von Schmerzen des Patienten), von der Technik und Zeit des Rückzuges des Koloskops sowie der Erfahrung des Untersuchers abhängt (Rex 2006; Baxter et al. 2009; Barclay et al. 2006). Diese Faktoren können dazu führen, dass die Effektivität und Sensitivität der Koloskopie bei der Untersuchung des rechten

Kolons niedriger ist. Dies wurde in einer Fall-Kontroll-Studie in Kanada von Baxer et al. im Jahr 2009 mit insgesamt 10292 Karzinompatienten beschrieben und könnte somit ebenfalls eine Diagnoseverzögerung bei RCC und die damit verbundenen häufigeren fortgeschrittenen Tumorstadium bei Diagnose erklären.

### **5.2.2 Vergleich der Kolonkarzinome unter Berücksichtigung der einzelnen Segmente**

Epidemiologische, klinische und histopathologische Aspekte der Kolonkarzinome unter Berücksichtigung der segmentalen Lage wurden bisher nur sehr wenig in Studien untersucht. Dies wäre jedoch insofern von Bedeutung, um zu prüfen, ob die bisher geltende Hypothese der Zweiteilung der Kolontumoren in LCC und RCC die Komplexität der Tumorerkrankung Kolonkarzinom vollständig erfasst.

#### *Epidemiologische und klinische Unterschiede*

##### *Geschlechterverteilung*

Der Anteil der erkrankten Männer bzw. Frauen differierte erheblich zwischen den einzelnen Kolonsegmenten. Der höchste Anteil an weiblichen Patienten fand sich bei Karzinomen des Coecums. Eine deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts konnte hingegen für Karzinome des Kolon descendens und Kolon transversums herausgearbeitet werden. Interessanterweise ließ sich auch innerhalb der Gruppe der RCC ein deutlich differentes Geschlechterverhältnis zwischen den einzelnen Kolonsegmenten nachweisen. Somit konnte eine allgemeine Assoziation zwischen der rechtsseitigen Tumorumlage mit einer Bevorzugung des weiblichen Geschlechts nicht bestätigt werden. Ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen der Literatur ist schwierig, da oft nur einzelne Segmente oder Segmentgruppen untersucht wurden. Zudem variieren die Aussagen bezüglich der Geschlechterverteilung. Kim et al. konnten bei einer Untersuchung von 167 operierten Patienten mit Karzinomen der linken Flexur das gehäufte Auftreten bei Männern nachweisen (Kim et al. 2010), wohingegen zwei andere Arbeitsgruppen keine Unterschiede für die beiden Flexuren - zusammengefasst als Gruppe - im Vergleich mit den anderen Lokalisationen belegen konnten (Shaikh et al. 2012; Nakagoe et al. 2000). Transversum-Karzinome konnten in einer Studie von Coates et al. annähernd gleich häufig bei Männern und bei Frauen diagnostiziert werden (Coates et al. 1995), was den eigenen Ergebnissen widerspricht. Das Coecum stellte in der eigenen Studie die einzige Karzinomlokalisierung dar, bei der Frauen häufiger von einem Karzinom betroffen waren als Männer. Somit unterscheiden sich diese Karzinome nicht nur von jenen aller anderen Segmente sondern auch speziell von den Tumoren der anderen rechtsseitigen Segmente. Dies belegt, dass zumindest für die eigene Untersuchung eine allgemeine Assoziation zwischen RCC und

weiblichem Geschlecht – wie mehrheitlich in der Literatur publiziert – bei segmentaler Betrachtung widerlegt wird.

### *Medianes Alter*

Die Analyse des medianen Erkrankungsalters zeigte ebenfalls eine auffällige Varianz zwischen den einzelnen Kolonsegmenten. Besonders hoch war das mediane Alter mit 72 Jahren bei Patienten mit Karzinomen des Coecum und des Kolon transversum. Das niedrigste mediane Alter ließ sich hingegen bei Patienten mit Karzinomen lokalisiert im Bereich der linken Flexur (62 Jahre) nachweisen. Insbesondere innerhalb der Gruppe des LCC ließ sich eine auffallende Variationsbreite in Hinblick auf das Erkrankungsalter belegen. Somit legen auch diese Ergebnisse die Vermutung nahe, dass es sich bei LCC um keine homogene Gruppe mit einer allgemeinen Assoziation mit einem niedrigeren Alter bei Diagnose handelt.

Die Arbeitsgruppe um Armstrong et al. wies in ihrer Studie über Patienten mit Karzinomen des Coecum im Plymouth Health District ein ähnlich hohes medianes Alter nach (Armstrong et al. 1990). Zudem stellt die Konstellation aus weiblichem Geschlecht und höherem Lebensalter bei Diagnose ein bereits mehrfach beschriebenes Charakteristikum eines RCC dar (Satzstein et Behling 2007; Nawa et al. 2008), sodass man die Hypothese entwickeln könnte, dass vor allem im Coecum nachgewiesene Karzinome in den Vergleichsstudien für diese Ergebnisse verantwortlich waren. Weitere Studien mit einem segmentalen Vergleich des Erkrankungsalters konnten bei der Erarbeitung dieses Themas nicht gefunden werden.

### *Aufnahmegrund*

Bezüglich des Aufnahmegrundes konnten weitere Unterschiede zwischen den einzelnen Kolonsegmenten nachgewiesen werden.

So manifestierten sich die Patienten mit Tumoren der linken Flexur am häufigsten als klinischer Notfall. Damit hoben sie sich nicht nur von den Patienten mit Tumoren der anderen Lokalisationen im Allgemeinen, sondern vor allem auch von jenen mit Karzinomen der anderen beiden linksseitigen Kolonsegmente ab. Patienten mit Karzinomen der rechten Flexur wurden hingegen in keinem Fall notfallmäßig aufgenommen. In Analogie zu den eigenen Ergebnissen konnten Shaikh et al. zeigen, dass die notfallmäßige klinische Präsentation bei Patienten mit Karzinomen der linken Flexur ein häufiges Ereignis darstellt (Shaikh et al. 2012). Darüber hinaus beschrieben weitere Studien Obstruktionen als eine typisch klinische Manifestation dieser Karzinome, welche in der Regel zu einer Notfallaufnahme bzw. notfallmäßigen Operationen führen (Kim et al. 2010; Nakagoe et al. 2000). In der Studie von Kim et al. wird

das häufige Auftreten von Obstruktionen bei Tumoren der linken Flexur durch eine starke Abwinkelung dieses Kolonabschnittes erklärt (Kim et al. 2010).

Demgegenüber stehen Patienten mit Karzinomen des Kolon descendens, deren Tumore am häufigsten histologisch gesichert waren. Ursächlich für eine technisch einfachere diagnostische Sicherung könnte zum einen die gute Einsehbarkeit des linken Kolons im Allgemeinen sein. Zum anderen ermöglicht die retroperitoneale Fixierung des Mesenteriums in diesem Bereich eine gute Passage des Koloskops mit guter Sicht (Messmann 2004).

### *Tumormarker*

Die Serumwerte des Tumormarkers CA 19-9 differierten erheblich zwischen den einzelnen Kolonsegmenten. Die höchsten Werte waren bei Karzinomen des Kolon transversum, die niedrigsten bei Karzinomen der rechten Flexur nachweisbar. Damit ließ sich zudem mit annähernder Signifikanz eine deutliche Varianz der Tumormarker-Serumwerte innerhalb der Gruppe der RCC belegen.

Vergleichende Studien aber auch die Erläuterung möglicher Ursachen fehlen laut eigenem Kenntnisstand bisher. Lediglich Parmeggiani et al. untersuchten Serumwerte verschiedener Tumormarker, jedoch nur bei Patienten mit Tumoren des Coecum, Kolon ascendens und transversum. Dabei konnte der Nachweis höherer Spiegel für Kolon transversum-Tumore erbracht werden (Parmeggiani et al. 2011). Eine Beeinflussung der Serumlevel durch das Tumorstadium und die Anzahl der befallenen lokoregionären LK konnte die Arbeitsgruppe von Zheng et al. nachweisen (Zheng et al. 2001). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen konnte in der eigenen Arbeit gezeigt werden, dass Tumore des Kolon transversum häufiger einen hohen Anteil an fortgeschrittenen Tumorstadien und häufiger lokoregionäre LK-Metastasen aufwiesen. Dies könnte somit ein möglicher Erklärungsansatz für den hohen Tumormarkerwert in diesem Segment sein.

### *Komorbiditäten*

Im Hinblick auf das allgemeine Vorhandensein von Neben- und Suchterkrankungen zeigten sich keine deutlichen segmentalen Unterschiede. Bei separater Betrachtung der einzelnen Komorbiditäten konnten jedoch Differenzen nachgewiesen werden. Pulmonale Erkrankungen fanden sich besonders häufig bei Patienten mit Karzinomen des Coecums und des Kolon ascendens, hingegen lagen diese bei keinem der Patienten mit Karzinomen der beiden Flexuren vor. Hepatische Erkrankungen stellten zudem am häufigsten bei Patienten mit Karzinomen der rechten Flexur, am seltensten bei Patienten mit Karzinomen des Kolon sigmoideums

eine Komorbidität dar. Für diese Assoziationen konnten in der Literatur keine vergleichbaren Studien gefunden werden.

### *ASA-Klassifikation*

Ähnliches gilt für die Einteilung der Patienten in die ASA-Klassifikation, für welche deutlich höhere Stadien bei Patienten mit Karzinomen des Kolon transversums nachgewiesen wurden.

### *Therapie und Verlauf*

#### *Art der Operation*

Für Patienten mit Karzinomen der einzelnen Segmente gab es deutliche Differenzen in Bezug auf das therapeutische Vorgehen. Darüber hinaus unterschied sich die therapeutische Strategie auch innerhalb der rechtsseitigen und linksseitigen Karzinome. Insbesondere die Patienten mit Karzinomen der rechten Flexur zeichneten sich durch eine überdurchschnittlich hohe Anzahl an elektiven Operationen aus, obwohl Patienten mit RCC - insgesamt betrachtet - seltener elektiv operiert wurden als jene mit LCC. Im Gegensatz dazu stehen die Patienten mit Karzinomen des Kolon transversums, welche sich am seltensten von allen Patienten einer elektiven Operation unterzogen. Notfalloperationen mussten bei Patienten mit Karzinomen der linken Flexur deutlich öfter durchgeführt werden, obwohl diese Art der OP eher als charakteristisches Merkmal der RCC herausgearbeitet werden konnte. Demgegenüber stehen die Patienten mit Karzinomen der rechten Flexur und des Kolon descendens, bei welchen nie eine Notfalloperation durchgeführt werden musste. Damit korrelieren die Ergebnisse mit der Analyse des Aufnahmegrundes, welche eine niedrige Rate an notfallmäßigen Einweisungen in das Krankenhaus für Patienten mit Karzinomen der rechten Flexur nachwies. Im Gegensatz dazu fand sich korrespondierend dazu eine Häufung notfallmäßiger Aufnahmen bei Patienten mit Karzinomen der linken Flexur, deren Ursachen im vorangegangenen Abschnitt diskutiert wurden. So werden insbesondere gehäuft Obstruktionen für dieses Kolonsegment beschrieben, die zu einer akuten Symptomatik führen und demnach eine Erklärung für die notfallmäßigen Operationen darstellen können (Kim et al. 2010; Shaikh et al. 2012; Nakagoe et al. 2000).

#### *Multiviszerale Resektionen*

Im Hinblick auf die Notwendigkeit einer multiviszeralen Resektion konnten in der vorliegenden Arbeit weitere signifikante Auffälligkeiten zwischen den einzelnen Kolonsegmenten nachgewiesen werden. Am häufigsten mussten bei Patienten mit Karzinomen des Kolon

transversums und Kolon descendens multiviszerales Operationen durchgeführt werden. Deutlich seltener war dies bei Karzinomen des Kolon sigmoideum erforderlich. Vor allem die Gruppe der linksseitigen Karzinome unterschied sich dabei beträchtlich. So waren diese Resektionen bei Patienten mit Karzinomen des Kolon descendens häufiger notwendig als es bei jedem rechtsseitigen Segment der Fall war, wobei RCC insgesamt betrachtet häufiger mit multiviszeralen Resektionen assoziiert waren.

Eine wesentliche Ursache einer multiviszeralen Resektion stellt das deutlich fortgeschrittene Tumorstadium der Karzinome dar, welches insbesondere für Karzinome des Kolon transversum nachgewiesen werden konnte. Die Häufung von multiviszeralen Eingriffen bei Patienten mit Karzinomen der linken Flexur zeigt, dass keine allgemeine Assoziation zwischen dieser Art von Operationen und RCC vorliegt. Zudem zeigte sich in der Gruppe der linksseitigen Karzinome eine statistisch signifikante Varianz bezüglich der Häufigkeit dieser Operationen. Vergleichende Studien zu diesem Sachverhalt gibt es ähnlich wie auch in Hinblick auf Komplikationen und Notwendigkeit einer Re-Operation nach eigenem Kenntnisstand nur wenige. Die französische Studie von Lê et al. konnte jedoch für ihr Patientenkollektiv im Centre Hospitalier de l'Agglomération Montargoise einen Zusammenhang zwischen Karzinomen des Kolon transversums und erweiterten Resektionen belegen (Lê et al. 2006).

#### *Perioperative Komplikationen*

Die höchste Rate an Komplikationen zeigten die Patienten mit Tumoren des Kolon transversums und der rechten Flexur, die geringste hingegen jene mit Karzinomen des Kolon sigmoideums und des Coecums. Auffällig ist vor allem, dass Patienten mit Tumoren des Coecum, welches ebenfalls im rechten Kolon lokalisiert ist, am seltensten perioperative Komplikationen hatten. Damit lässt sich bzgl. dieses untersuchten Parameters eine deutliche Inhomogenität für das RCC und LCC nachweisen. Die Häufung von Komplikation bei Patienten mit Tumoren des Kolon transversum könnte durch das hohe Erkrankungsalter, die höheren ASA-Stadien sowie die häufiger lokal fortgeschritteneren Tumore mit einer erhöhten Anzahl an multiviszeralen Resektionen erklärt werden. Ein vergleichbar hohes Alter fand sich jedoch auch bei Patienten mit Coecumkarzinomen. Hier traten jedoch am seltensten Komplikationen auf, so dass das Alter möglicherweise keine größere Rolle zu spielen scheint.

#### *Re-Operation*

Die Unterschiede auf segmentaler Ebene setzen sich auch für die Notwendigkeit einer Re-Operation fort. Hier fiel auf, dass sich vor allem Patienten mit Karzinomen des Kolon trans-

versums häufig einem Folgeeingriff unterziehen mussten. Ebenfalls interessant scheint die Tatsache, dass bei keinem Patienten mit Karzinomen des Kolon ascendens und der linken Flexur eine erneute Operation notwendig war, obwohl letztere am häufigsten notfallmäßig operiert wurden. In der Literatur fand sich nach eigenem Kenntnisstand keine Studie, die sich dieser Problematik widmete.

### ***Histopathologische Unterschiede***

#### *Histologischer Subtyp*

Während sich im Vergleich von RCC und LCC keine wesentlichen Unterschiede bzgl. der Häufigkeit eines histologischen Subtyps nachweisen ließen, zeigten sich bei segmentaler Analyse deutlich Unterschiede. Es fiel vor allem eine Varianz in der Häufigkeit von klassischen tubulären Adenokarzinomen mit überdurchschnittlich hohen Anteilen unter den Karzinomen der rechten Flexur und des Kolon sigmoideum auf. Im Gegensatz dazu fand sich dieser Subtyp deutlich seltener bei Karzinomen der linken Flexur. Während sich bei RCC eine nahezu homogene Verteilung zeigte, ließ sich eine deutliche Varianz für die linksseitigen Segmente belegen.

Muzinöse Karzinome waren mit  $\frac{1}{4}$  aller Karzinome am häufigsten im Bereich der linken Flexur nachweisbar. Am seltensten hingegen fand sich dieser histologische Subtyp bei Karzinomen des Kolon sigmoideums. Dieser Sachverhalt wurde bereits in einer Studie von Kim et al. nachgewiesen (Kim et al. 2010). Interessant scheint vor allem die Tatsache, dass muzinöse Adenokarzinome in bisherigen Studien dem RCC zugeordnet werden konnten (Nawa et al. 2008; Yu et al. 2003; Benedix et al. 2010a). Wenngleich ein ähnlicher signifikanter Nachweis durch die Ergebnisse der eigenen Analyse für das RCC nicht gelang, so zeigte doch der Vergleich der linksseitigen Karzinome, dass sich die linke Flexur diesbezüglich auffällig von den anderen beiden Segmenten abhob. Möglicherweise spielen die anatomischen und strukturellen Besonderheiten dieser Region eine ursächliche Rolle. In Hinblick auf die Anatomie des Darms lassen sich einige Besonderheiten für die linke Flexur feststellen. Zum einen bildet sie den Übergang zwischen den Darmabschnitten, die embryologisch vom Mittel- bzw. Enddarm abstammen, womit auch eine unterschiedliche Blutversorgung und ein unterschiedlicher Lymphabfluss verbunden sind (Langmann 2003; Griffiths 1956). Zum anderen bildet die linke Flexur einen spitzen Winkel, wodurch die Darmpassage auch hier verzögert und die Einwirkzeit intraluminaler Substanzen verlängert ist (Kim et al. 2010). Ebenfalls ursächlich für den häufigen Nachweis muzinöser Karzinome in diesem Bereich könnten molekularbiologische Unterschiede vor allem gegenüber den anderen linksseitigen Segmenten sein.

### *Differenzierungsgrad*

In Hinblick auf die Analyse des Differenzierungsgrades konnten weitere signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Segmenten nachgewiesen werden.

Ein hoher Anteil G1/2-differenzierter Tumoren fand sich bei Karzinomen im Bereich des Kolon sigmoideums. Die höchste Rate an G3/4-Differenzierung konnte für Patienten mit Karzinomen des Kolon transversums nachgewiesen werden, womit sich dieses Segment erneut von den anderen rechtsseitigen Kolonsegmenten abhob. Die Karzinome der anderen rechtsseitigen Segmente wiesen vergleichbar häufig wie bei Tumoren des Kolon descendens eine schlechte Differenzierung auf.

### *T-Stadium*

Die Untersuchung der lokalen Tiefeninvasion der Karzinome zeigte nur geringe segmentale Unterschiede. Lokal wenig fortgeschrittene Tumore konnten vor allem im Bereich des Kolon descendens nachgewiesen werden. Demgegenüber stehen die Karzinome des Coecums und Karzinome des Kolon transversums, welche durch den höchsten Anteil an lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3/4) charakterisiert waren.

Eine deutliche Varianz innerhalb der Gruppe der RCC bzw. LCC ließ sich jedoch für diesen Parameter nicht herausarbeiten.

### *LK-Status*

Wie bei den anderen histopathologischen Parametern fanden sich auch für den Nodalstatus erhebliche segmentale Unterschiede. Signifikant am seltensten konnten LK-Metastasen bei Patienten mit Karzinomen der linken Flexur nachgewiesen werden. Erneut zeigte sich für Tumore des Coecums und Kolon transversums die höchste Rate an nodal-positiven Tumoren. Hinzu kommt der besonders hohe Anteil von 4 oder mehr befallenen LK bei Patienten mit letztgenannten Tumoren.

Eine Varianz ließ sich zudem insbesondere für die Gruppe der LCC belegen, da Karzinome der linken Flexur deutlich seltener mit LK-Metastasen verbunden waren als Karzinome der anderen beiden linksseitigen Segmente.

### *M-Status*

Untersuchungen hinsichtlich der synchronen Fernmetastasen bestätigten ebenfalls erhebliche Unterschiede zwischen Tumoren der anatomisch definierten Kolonsegmente. Am seltensten konnten in Analogie zu den vorangegangenen Ergebnissen bei Patienten mit Karzinomen der

linken Flexur synchrone Fernmetastasen nachgewiesen werden. Am häufigsten fanden sich diese zum Zeitpunkt der Operation hingegen bei Patienten mit Tumoren des Coecums und des Kolon transversums. Somit bestätigt sich für die beiden letztgenannten Segmente erneut eine Häufung prognostisch ungünstiger Merkmale.

Interessanterweise zeigte die Analyse der Art der Metastasierung eine erhebliche Varianz insbesondere bzgl. des Vorhandenseins peritonealer Metastasen. Während insgesamt betrachtet diese Art der Metastasierung annähernd signifikant häufiger beim RCC nachgewiesen werden konnte, zeigten Patienten mit Karzinomen der linken Flexur den zweithäufigsten Anteil an einer peritonealen Dissemination. Im Gegensatz dazu fand sich bei keinem Patienten mit Tumoren des Kolon descendens eine peritoneale Metastasierung, was erneut die erhebliche Varianz innerhalb der LCC unterstreicht.

#### *L- und V-Klassifikation*

Die Analyse der Lymphangio- und Hämangioinvasionen zeigte wiederum deutliche segmentale Unterschiede. Bei Patienten mit Tumoren des Kolon transversums konnten tendenziell (L) bzw. signifikant (V) am häufigsten eine Angioinvasion demonstriert werden. Am seltensten fand sich eine tumorbedingte Invasion lymphatischer Gefäße bei Patienten mit Tumoren der linken Flexur. Der geringste Anteil einer Hämangioinvasion zeigte sich bei Patienten mit Tumoren des Kolon descendens. Innerhalb der Gruppe linksseitiger und rechtsseitiger Segmente konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden, wobei aber vermutlich die zu geringe Anzahl der Patienten mit untersuchtem L- bzw. V-Status einen Einfluss haben könnte.

#### *UICC-Stadium*

Die abschließende Untersuchung des UICC-Stadiums zeigte vor allem für die Segmente Coecum und Kolon transversum deutlich höhere Stadien (UICC III/IV) als für die anderen Segmente.

#### *Zusammenfassung*

Insgesamt zeigten die Untersuchungen der histopathologischen Parameter auffällige und signifikante intersegmentale Unterschiede, die sich zum Teil auch innerhalb der Gruppe der rechts- und linksseitigen Karzinome nachweisen ließen. Zu dieser Fragestellung finden sich in der Literatur laut eigenem Kenntnisstand keine aussagekräftigen Studien. In den wenigen Untersuchungen wurde zumeist lediglich ein einzelnes Segment analysiert, oder einzelne

Segmente wurden zusammengefasst und gemeinsam betrachtet.

Die in der eigenen Studie auffällige Häufung prognostisch ungünstiger Eigenschaften der Karzinome des Kolon transversum wurden in der retrospektiven Studie von Parmeggiani et al. ebenfalls herausgearbeitet. Zwischen 1996 und 2008 untersuchte diese Arbeitsgruppe die Tumorpathologie von rechtsseitig lokalisierten Karzinomen. Neben der höchsten Rate an nodal-positiven und gering differenzierten Tumoren, konnten für Karzinome des Kolon transversum auch der höchste Anteil an lokal fortgeschrittenen Tumoren (T4) und Fernmetastasen nachgewiesen werden (Parmeggiani et al. 2011). Ähnliche Ergebnisse mit einer deutlich höheren Anzahl an untersuchten Karzinompatienten liefert eine schwedische Studie, die Karzinome lokalisiert im Kolon ascendens, Kolon transversum, Kolon descendens, Kolon sigmoideum und im Rektum untersuchten und miteinander verglichen (Hemminki et al. 2010). Dabei fiel auf, dass Karzinome im Bereich des Kolon transversum die ungünstigsten tumorbiologischen Eigenschaften besitzen. Auch im Hinblick auf die Überlebenschancen, welche in der eigenen Studie nicht untersucht wurde, belegen mehrere Studien die prognostisch schlechteren Verläufe der Patienten mit Karzinomen dieser Lokalisation (Phil et al. 1980; Sjo et al. 2008; Parmeggiani et al. 2011). Kritisch angemerkt werden muss jedoch die Tatsache, dass die Arbeitsgruppe um Parmeggiani et al. anhand ihrer Ergebnisse von einer Zunahme ungünstiger tumorbiologischer Eigenschaften ausgehend vom Coecum in Richtung Kolon transversum ausging (Parmeggiani et al. 2011). Dies widerspricht den eigenen Ergebnissen, welche ebenfalls für Karzinome des Coecums eine Häufung negativer tumorbiologischer Eigenschaften nachwies. In Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen konnten jedoch Armstrong et al. für Patienten mit Coecumkarzinomen im Derriford Hospital (Plymouth, United Kingdom) eine hohe Rate an lokal fortgeschrittenen Tumoren, die durch das Vorhandensein von Metastasen zum Diagnosezeitpunkt und einer niedrigeren 5-Jahres-Überlebenschancen geprägt waren, nachweisen (Armstrong et al. 1990). Eine der aktuellsten Studien bzgl. der einzelnen Segmente unterstützt ebenfalls diese Ergebnisse. So konnten für Karzinome des Coecums in dieser landesweiten dänischen Studie mit 23.487 Patienten signifikant häufiger Verläufe mit fortgeschritteneren Tumorstadien und Vorhandensein von Fernmetastasen nachgewiesen werden (Jess et al. 2013). Die Prognose der betroffenen Patienten wurde hingegen als ähnlich gut beschrieben, wie man es bisher für Karzinome des Kolon sigmoideums nachweisen konnte (Jess et al. 2013; Casiato et al. 2000). Die meisten Erfahrungen in der Literatur bestehen für Karzinome der linken Flexur. Eine Analyse von Nakagoe et al. konnte bereits im Jahr 2000 statistisch belegen, dass Karzinome der linken Flexur zum Diagnosezeitpunkt häufiger bereits lokal fortgeschrittener sind und demnach die

Rate der kurativen Resektion geringer ist. Die logistische Regressionsanalyse in dieser Studie konnte zudem Tumor-assoziierte Obstruktionen des Kolons und das Vorhandensein von Fernmetastasen als typische Merkmale von Karzinomen dieses Segmentes herausarbeiten (Nakagoe et al. 2000). Eine hohe Rate an fortgeschrittenen Tumorstadien und vorhandenen Fernmetastasen konnten auch Jess et al. in einer aktuellen Studie für die dänische Population belegen (Jess et al. 2013). Damit korrelieren die Ergebnisse aber nicht mit jenen der eigenen Analyse. Ursache könnte unter anderem die geringe untersuchte Patientenzahl in dieser Subgruppe sein. Andere Erklärungsansätze könnte die Tatsache sein, dass es sich bei der eigenen Untersuchung um eine unizentrische universitäre Analyse mit einer gewissen Patientenselektion handelt.

Darüber hinaus gibt es aber auch Studien, die ebenfalls keine signifikanten Differenzen für Tumore der linken Flexur im Vergleich zu den Karzinomen der anderen Segmente belegen konnten (Kim et al. 2010; Levien et al. 1991). Die Arbeitsgruppe um Kim et al. untersuchte dabei insgesamt 3964 Patienten mit Kolonkarzinomen, von denen 167 Karzinome im Bereich der linken Flexur lokalisiert waren. Es konnten keine Unterschiede in Hinblick auf das T-, N-, M-Stadium dieser Tumore nachgewiesen werden. Lediglich die Tumorgröße und der histologische Subtyp differierten (Kim et al. 2010). In Hinblick auf das Überleben nach kurativer Resektion konnte ebenfalls die Mehrheit der Studien keine Unterschiede im Vergleich zu den anderen Segmenten belegen (Levien et al. 1991; Kim et al. 2010; Nakagoe et al. 2001). Eine Analyse von 4292 Kolonkarzinompatienten von Aldridge et al. sowie eine Analyse unter Zusammenfassung beider Flexuren von Shaikh et al. unterstützen hingegen die Aussage, dass Patienten mit Karzinomen der linken Flexur eine geringere Überlebenschance haben (Aldridge et al. 1986; Shaikh et al. 2012). Prognostisch günstige tumorbiologische Eigenschaften wurden hingegen in einigen Studien für die Karzinome des Kolon ascendens und sigmoideums herausgearbeitet (Jess et al. 2013; Wray et al. 2009; Casiato et al. 2000).

### ***Erklärungsansätze für die segmentalen Unterschiede***

In der vorliegenden Arbeit konnte deutlich herausgearbeitet werden, dass segmentale Differenzen zwischen den Karzinomen der einzelnen Kolonsegmente bestehen. Diese existieren ebenfalls innerhalb der rechts- bzw. linksseitigen Karzinome, so dass eine simple Zweiteilung in Frage gestellt werden muss. Mögliche Erklärungsansätze für diese segmentalen Differenzen fehlen derzeit.

Im Folgenden sollen mögliche Faktoren und Mechanismen erläutert werden, die Einfluss auf die segmentalen Unterschiede haben könnten:

Bereits im gesunden Kolon lassen sich zahlreiche Unterschiede zwischen den einzelnen Segmenten des Kolons nachweisen. Dies betrifft beispielsweise den mukosalen Schichtaufbau und die Kapillardichte der Darmwand. Araki et al. konnten in ihrer japanischen Studie belegen, dass die Kapillardichte und auch die Weite der drainierenden Venolen ausgehend vom Kolon ascendens in Richtung des Rektums immer weiter abnimmt. Diese Arbeitsgruppe vermutete, dass die Mehrschichtigkeit der Mukosa bei den rechtseitigen Kolonabschnitten eine stärkere Wasser- und Elektrolytaborption bedingt im Vergleich zu den linksseitigen Kolonsegmenten mit lediglich einer Schicht (Arai & Kino 1989). Darüber hinaus konnten Khan et al. in einer aktuellen Studie ebenfalls segmentale Unterschiede in Hinblick auf die Durchblutung der kolorektalen Wand nachweisen. Sie unterzogen ihre Patienten mit nachgewiesenem Kolonkarzinom einer Perfusions-CT und bestimmten daraus Blutfluss, Blutvolumen, mittleren Fluss, mittlere Transitzeit und die Permeabilität der Oberfläche. Der höchste Blutfluss wurde in dieser Studie eindeutig für die rechtsseitigen Kolonabschnitte insbesondere für das Kolon transversum belegt. Deutlich geringerer war die Flussrate im Bereich des Rektosigmoids (Khan et al. 2012). Diese Unterschiede können eventuell eine differente „Empfindlichkeit“ einzelner Kolonsegmente gegenüber hämatogen einwirkenden Karzinogen bedingen. Gerade in Bezug auf die eigene Studie, könnte dies ein Erklärungsansatz für die Auffälligkeiten des Kolon transversums darstellen. Die Ergebnisse des Coecums würden sich damit aber nicht erklären lassen. Demnach müssen weitere Faktoren eine wesentliche Rolle für die segmentalen Unterschiede spielen.

Auch die Art der Zellen differiert segmental erheblich. So konnte durch Arai und Kino bereits im Jahr 1989 herausgearbeitet werden, dass im Bereich des Kolon sigmoideum und des Rektums eine höhere Anzahl an muzin-produzierenden Becherzellen nachzuweisen sind als im rechten Kolon. In dieser Studie ist man davon ausgegangen, dass die Becherzellen eine schützende Eigenschaft vor verschiedenen Karzinogenen haben (Arai & Kino 1989).

In funktioneller Hinsicht ist bekannt, dass die Stuhltransitzeit segmental differiert. Salzstein et al. beschrieben bereits eine differente Verweildauer des Stuhls im rechten bzw. linken Kolon, was folglich zu einer längeren Einwirkdauer der fäkalen Karzinogene führt (Salzstein & Behling 2007). Auf segmentaler Ebene wurden die Kolonbewegungen mittels eines magnetischen Ortungssystem in Form einer kleinen Kapsel durch Hiroz et al. an gesunden Probanden ohne gastrointestinale Vorerkrankungen oder bauchchirurgische Eingriffe untersucht. Dabei konnte belegt werden, dass im Bereich des Coecums/Kolon ascendens der langsamste Vorwärtstransport stattfindet, was zu der längsten Verweildauer beim Vergleich der einzelnen

Segmente führte. Hingegen erfolgte ein sehr schneller Transport im Bereich des Kolon descendens. Das Kolon transversum und die linke Flexur fielen in dieser Studie durch eine hohe Rate an antero- und retrograden Bewegungen auf, welche ebenfalls eine längere Verweildauer des Stuhls bedingen (Hiroz et al. 2009). Auf Grundlage dieser Studie könnten sich Erklärungsansätze für die Ergebnisse der eigenen Studie finden lassen. Sowohl das Coecum als auch das Kolon transversum sind durch prognostisch ungünstige tumorbiologische Eigenschaften aufgefallen. Die verlängerte Einwirkzeit der fäkalen Karzinogene könnte zur Entwicklung von Tumoren mit einer Häufung prognostisch ungünstiger Eigenschaften führen. Kritisch muss angemerkt werden, dass die linke Flexur in der eigenen Studie nicht durch negative tumorbiologische Eigenschaften charakterisiert war, was an der geringen Zahl an untersuchten Patienten liegen könnte.

Neben dem Aufbau der Schleimhaut des Kolons könnte ebenso eine ungleiche segmentale Wirkung von Nährstoffen, Vitaminen und Spurenelementen zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Transformation epithelialer Zellen zu Tumorzellen führen. Der differierende Einfluss von Nahrungs- bzw. Genussmitteln wurde für das RCC bzw. LCC bereits mehrfach untersucht und beschrieben. So konnten in einer Studie in Korea mit über 1 Mio. teilnehmenden Probanden und 4144 Kolonkarzinompatienten eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen der rechts- bzw. linksseitigen Lokalisation des Karzinoms sowie dem Ausmaß des Fleisch- bzw. Alkoholkonsums demonstriert werden. Ein vermehrter Fleischgenuss war vor allem mit einem erhöhten Risiko eines rechtsseitigen Kolonkarzinoms bei Männern verbunden, gehäufte Alkoholgenuss hingegen mit einem gesteigerten Risiko für linksseitige Kolonkarzinome bei Männern (Shin et al. 2011). Weitere Zusammenhänge konnten für die Milch- und Calciumzufuhr in einer Übersichtsarbeit von Cho et al. belegt werden. Sie wiesen einen protektiven Einfluss der Calcium-Aufnahme für das Auftreten von linksseitigen Kolonkarzinomen nach (Cho et al. 2004). Ein erniedrigtes Karzinomrisiko für das LCC bei kontinuierlicher Zinkaufnahme sowie einen Zusammenhang zwischen erhöhter Eisenzufuhr und gesteigerter Karzinomwahrscheinlichkeit für das RCC konnten hingegen Lee et al. in ihrer Analyse von 34708 Frauen in der Postmenopause belegen (Lee et al. 2004).

Der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Risiko des Auftretens eines Kolon- bzw. Rektumkarzinoms wurde in der Analyse von Friedenreich et al. untersucht. Für die insgesamt 413044 untersuchten Männer und Frauen fand sich ein reduziertes Karzinomrisiko bei körperlicher Aktivität für rechtsseitige Kolonsegmente (Friedenreich et al. 2006). Ähnliche Zusammenhänge wurden von der Arbeitsgruppe um Boyle et al. in einer Fall-Kontroll-Studie

in Australien beschrieben. Dabei konnte ein gesteigertes Risiko für linksseitige Kolonkarzinome bei Arbeitern mit 10 oder mehr Jahren sitzender Tätigkeit bei der Arbeit im Vergleich zu nicht sitzender Tätigkeit belegt werden (Boyle et al. 2011). Eine Untersuchung auf segmentaler Ebene wurde zwar nicht durchgeführt, dennoch ist aber zu vermuten, dass die Wirkung der eben aufgeführten Substanzen und der körperlichen Aktivität möglicherweise segmental verschieden sind und somit auch zu den beschriebenen Unterschieden beitragen.

Ebenfalls ein Erklärungsansatz für die segmentalen Unterschiede könnte in der endoskopischen Zugänglichkeit bzw. Einsehbarkeit des Kolons liegen. Wie bereits erläutert, ist die Rate der nicht-detektierten Kolonkarzinome im Bereich des rechtseitigen Kolon wesentlich höher. Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass „flat-type“-Läsionen häufiger im rechten Kolonabschnitt lokalisiert sind (Okamoto et al. 2005; Abe et al. 2006). Neben diesen Unterschieden der Karzinomvorstufen müssen auch die anatomischen Besonderheiten des Kolons mit schwer einsehbaren Abschnitten proximal einer Schleimhautfalte und der Bereich der Flexuren beachtet werden (Pickhardt et al. 2004). Dies erklärt jedoch nicht befriedigend die segmentalen Besonderheiten. Insbesondere konnten in der eigenen Analyse keine lokal fortgeschrittenen Tumore im Bereich der Flexuren nachgewiesen werden. Darüber hinaus würden sich auch das Grading und Metastasierungsverhalten der Karzinome nicht mit der Zugänglichkeit bzw. Einsehbarkeit der Segmente bei der endoskopischen Untersuchung erklären lassen. Daher kann dieser Erklärungsansatz nur bedingt für die segmentalen Unterschiede herangezogen werden.

Eine weitere mögliche Ursache für die segmentalen Differenzen könnten genetische Unterschiede zwischen den einzelnen Segmenten sein. Einige wenige Studien konnten nachweisen, dass es bereits in der gesunden Kolonmukosa erhebliche Differenzen bzgl. der Expression vieler Gene gibt. In einer dieser Studien wurde die gesunde Mukosa des Kolon ascendens mit der des Kolon descendens verglichen. Es zeigte sich, dass mehr als 1000 Gene in diesen beiden Segmenten unterschiedlich exprimiert wurden (Glebov et al. 2003). In einer weiteren Untersuchung wurden sowohl die Genexpression in der normalen Mukosa als auch in Adenokarzinomen der Segmente Coecum und Kolon sigmoideum bzw. Rektosigmoid miteinander verglichen. Dabei konnten Birkenkamp-Demtroder et al. 160 Gene mit unterschiedlicher Expression in normaler Mukosa beim Vergleich dieser Segmente nachweisen. Auch bei etablierten Karzinomen fanden sich 49 unterschiedlich exprimierte Gene in Karzinomen unterschiedlicher Tumorstadien dieser Segmente (Birkenkamp-Demtroder et al. 2005).

In zahlreichen Studien konnten genetische Unterschiede zwischen RCC und LCC nachgewiesen werden. Daher ist es zu vermuten, dass auch auf segmentaler Ebene Unterschiede bestehen. Diese Differenzen könnten somit ein weiterer wichtiger Erklärungsansatz für segmentale Unterschiede zwischen den Kolonkarzinomen sein.

### ***5.3 Einfluss der Lokalisation auf tumorassoziierte Marker des Kolonkarzinoms***

In den vergangenen Jahren konnte herausgearbeitet werden, dass verschiedene Wege der Kolonkarzinogenese existieren. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass erhebliche genetische Unterschiede zwischen Tumoren des Kolons existieren (Bruns 2010; Ogino & Goel 2008). Diese zeigen zum Teil eine Präferenz bezüglich der Lokalisation des Karzinoms.

In der eigenen Studie wurden drei molekulare Marker untersucht, die von wichtiger Bedeutung im Rahmen der Kolonkarzinogenese sind. Schwerpunkt der Analyse war neben der Korrelation dieser Marker mit klinischen und histopathologischen Eigenschaften ebenfalls die Bedeutung bzw. der Einfluss der Tumorlokalisierung innerhalb des Kolons auf die Häufigkeit einer *K-RAS*- bzw. *BRAF*-Mutation sowie einer Mikrosatelliteninstabilität.

#### **5.3.1 *K-RAS* Mutationsrate**

In der eigenen Studie konnten *K-RAS*-Mutationen bei 27,5 % der Patienten nachgewiesen werden. Dies deckt sich somit mit der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit (Samowitz et al. 2000; Roth et al. 2010). Eine Mutation des *K-RAS*-Gens konnte annähernd gleich häufig bei rechts- und linksseitigen Karzinomen nachgewiesen werden. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in den Studien von Shen et al. und Zlobec et al. (Shen et al. 2011; Zlobec et al. 2010). Es gibt aber auch einige Arbeitsgruppen, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Mutation und der Lage im rechten Kolon demonstriert haben (Bleeker et al. 2000; Samowitz et al. 2000; Roth et al. 2010). In der Studie von Samowitz et al. wurden u.a. 1413 Patienten mit Kolonkarzinomen auf das Vorhandensein einer Mutation des *K-RAS*-Gens untersucht. Eine Mutation dieses Gens fand sich in 36 % bei RCC im Vergleich zu 26,8 % bei LCC (Samowitz et al. 2000).

In der weiterführenden segmentalen Analyse konnte jedoch gezeigt werden, dass die Häufigkeit einer *K-RAS*-Mutation erheblich zwischen den einzelnen Segmenten differiert. Auffällig waren insbesondere die Unterschiede innerhalb der Gruppe der linksseitigen Karzinome. Die Karzinome der linken Flexur zeigten dabei am häufigsten eine Mutation des *K-RAS*-Gens, gefolgt von den Karzinomen des Coecums. Am seltensten konnte hingegen diese Mutationen

bei Karzinomen des Kolon descendens nachgewiesen werden. Die Bevorzugung bestimmter Segmente betätigt die Ergebnisse zweier Studien. Hutchins et al. konnten bei den 1583 auf *K-RAS*-Mutationen untersuchten Patienten keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Mutationsrate zwischen RCC und LCC nachweisen. Es zeigte sich jedoch, dass *K-RAS*-mutierte Tumore signifikant am häufigsten bei Karzinomen der linken Flexur und des Coecum zu beobachten waren. Am seltensten fanden sich jene Mutationen bei Tumoren der rechten Flexur und des Kolon descendens (Hutchins et al. 2011). Yamauchi et al. führten eine segmentale Analyse des Mutationsstatus in einer nationalen amerikanischen Studie durch. Hier zeigten sich unter den 1443 untersuchten Patienten mit Kolonkarzinomen ebenfalls signifikante segmentale Unterschiede mit dem häufigsten Mutationsnachweis bei Karzinomen des Coecums und der linken Flexur sowie der geringsten Mutationsrate bei Karzinomen des Kolon transversum (Yamauchi et al. 2012).

Die Ergebnisse dieser Studien sowie die Ergebnisse der eigenen Arbeit verdeutlichen somit, dass offensichtlich die segmentale Lage Einfluss auf die molekularen Eigenschaften des Kolonkarzinoms nimmt. Zudem wird erneut verdeutlicht, dass eine simple Zweiteilung der Kolonkarzinome in RCC und LCC der Vielfalt und Komplexität nicht gerecht wird.

In der vorliegenden Analyse konnte weder eine Alters- noch eine Geschlechtspräferenz für die *K-RAS*-Mutation demonstriert werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen zahlreicher Studien. Auch hier werden weder für Alter noch für Geschlecht signifikante Zusammenhänge mit *K-RAS*-Mutation beschrieben. (Hutchins et al. 2011; Zlobec et al. 2010; Deschoolmeester et al. 2010; Samowitz et al. 2000).

Histopathologisch zeigte die Gruppe der *K-RAS*-mutierten Tumore in der eigenen Analyse tendenziell einen höheren Differenzierungsgrad sowie seltener eine höheres T-Stadium. Darüber hinaus konnte eine geringere Rate an synchronen Fernmetastasen nachgewiesen werden, wobei auch hier kein Signifikanzniveau erreicht werden konnte. Für den Nachweis von lokoregionären Lymphknotenmetastasen gab es hingegen keine Unterschiede zwischen *K-RAS*-Mutation und *K-RAS*-Wildtyp.

Die Assoziation zwischen einer *K-RAS*-Mutationen und einer besseren Differenzierung kann durch verschiedene Studien unterstützt werden. Andreyev et al. wiesen in ihrer Studie unter Einschluss von 2721 Kolonkarzinompatienten eine signifikant niedrigere Rate an gering differenzierten Karzinomen unter den Tumoren mit *K-RAS*-Mutationen nach (Andreyev et al. 2001). In einer weiteren Untersuchung in den Niederlanden von Fariña-Sarasqueta et al. wurden diese Ergebnisse durch den signifikanten Nachweis einer besseren Differenzierung bei

Tumoren mit *K-RAS*-Mutationen bestätigt (Fariña-Sarasqueta et al. 2010).

Auch für die Korrelation mit einem geringeren T-Stadium findet sich in der Literatur Bestätigung. Milano et al. konnten durch ihre retrospektive Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen *K-RAS*-mutierten Karzinomen und niedrigeren T-Stadien belegen. (Milano et al. 2008).

### 5.3.2 *BRAF* Mutationsrate

Karzinome mit *BRAF*-Mutationen konnten bei 16,4 % der Patienten nachgewiesen werden. Somit deckt sich die Häufigkeit dieser Mutation mit den Angaben der Literatur (Tie et al. 2011; Vandrovcova et al. 2006). Rechtsseitige Karzinome waren signifikant häufiger mit dieser Mutation assoziiert. Diese seitliche Präferenz wurde bereits mehrfach in vergangenen Studien beschrieben (Li et al. 2006; Fariña-Sarasqueta et al. 2010; Roth et al. 2010; Zlobec et al. 2010). Ein wichtiges Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist zudem der Nachweis einer erheblichen segmentalen Variation der Mutationshäufigkeit. Der Anteil der *BRAF*-mutierten Karzinome war im Kolon transversum am höchsten, gefolgt von Tumoren der rechten Flexur. Besonders selten hingegen waren Karzinome mit einer *BRAF*-Mutation im Bereich der linken Flexur lokalisiert. Darüber hinaus differierte die Mutationshäufigkeit signifikant innerhalb der Gruppe der RCC. Auch bei den linksseitigen Segmenten konnte eine erhebliche Varianz demonstriert werden, jedoch ohne ein Signifikanzniveau zu erreichen. Der Einfluss der segmentalen Lage auf die *BRAF*-Mutationshäufigkeit bei Kolonkarzinomen war ebenfalls Gegenstand zweier Studien. Yamauchi und Mitarbeiter fanden in ihrer Analyse eine signifikante Häufung *BRAF*-positiver Karzinome im Kolon ascendens gefolgt von der rechten Flexur (Yamauchi et al. 2012). In einer Arbeit von Hutchins et al. bestätigten sich diese segmentalen Unterschiede, wobei auch hier wieder eine Häufung von *BRAF*-Mutationen bei Karzinomen im Bereich der rechten Flexur und des Kolon ascendens nachweisbar war (Hutchins et al. 2011).

Anhand dieser Ergebnisse bestätigt sich auch bei dieser Analyse die Bedeutung der segmentalen Lokalisation. Nicht die allgemeine Lage im rechten bzw. linken Kolon, sondern das jeweilige Segment nimmt offensichtlich Einfluss auf molekularbiologische Eigenschaften des jeweiligen Kolonkarzinoms.

Karzinome mit positivem *BRAF*-Mutationsnachweis zeigten tendenziell eine Präferenz des weiblichen Geschlechts. Die meisten geschlechtsbezogene Analysen in bisherigen Studien können diese Präferenz durch signifikante Ergebnisse bestätigen (Roth et al. 2010; Tie et al. 2011; Hutchins et al. 2011). Im Gegensatz dazu fand sich bei Zlobec et al. eine annähernde Gleichverteilung von *BRAF*-mutierten Tumoren zwischen Männern und Frauen (Zlobec et al.

2010). Bezüglich des Alters zeigt sich in der Literatur eine Bevorzugung des höheren Lebensalters bei Karzinomen mit dieser Mutation (Hutchins et al. 2011; Wang et al. 2003; Roth et al. 2010; Tie et al. 2011).

Für Karzinome mit *BRAF*-Mutation konnte in der vorliegenden Arbeit eine Korrelation mit prognostisch ungünstigen histopathologischen Eigenschaften nachgewiesen werden. So fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer *BRAF*-Mutation und einer schlechteren Differenzierung des Karzinoms sowie dem Vorhandensein synchroner Fernmetastasen. Des Weiteren waren *BRAF*-mutierte Tumore häufiger lokal fortgeschritten und mit einem Befall von lokoregionären Lymphknoten assoziiert. Die Korrelation einer *BRAF*-Mutation mit prognostisch ungünstigen tumorbiologischen Eigenschaften wird durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt (Hutchins et al. 2011; Zlobec et al. 2010; Li et al. 2006; Roth et al. 2010). In der Studie von Hutchins et al. unter Einschluss von insgesamt 1913 Patienten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dieser genetischen Veränderung und einem niedrigeren Differenzierungsgrad (Hutchins et al. 2011). In den Analysen von Zlobec et al. sowie Roth et al. konnten diese Ergebnisse ebenfalls Bestätigung finden (Zlobec et al. 2010; Roth et al. 2010). Yokota et al. konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass signifikant häufiger peritoneale Metastasen bei Vorhandensein einer *BRAF*-Mutation im Karzinom auftreten (Yokota et al. 2011).

### 5.3.3 MSI-h-Status

Eine hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität (MSI-h) war bei 21,6 % der Karzinome nachweisbar und zeigte zudem einen signifikanten Zusammenhang zu rechtsseitigen Kolonkarzinomen. Vergleichbare Ergebnisse konnten bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen werden, sodass für viele eine Assoziation von MSI-h und rechtsseitiger Karzinomlokalisierung als gesichert gilt (Hong et al. 2012; Lin et al. 2012; Barrasa Shaw et al. 2009). Interessanterweise konnte jedoch bei der Analyse auf segmentaler Ebene gezeigt werden, dass die Häufigkeit einer hochfrequenten MSI – wie die *K-RAS*- und *BRAF*-Mutationshäufigkeit - erheblich zwischen den Segmenten differiert, auch unabhängig von der Lage des Tumors im rechten bzw. linken Kolon. MSI-h-positive Kolonkarzinome waren am häufigsten im Coecum lokalisiert, gefolgt von Tumoren des Kolon transversum und den linksseitig gelegenen Karzinomen des Kolon descendens. Am seltensten fand sich eine hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität hingegen bei Karzinomen des Kolon sigmoideums. Die auf segmentaler Ebene nachgewiesene Varianz konnte beim Vergleich der Segmente innerhalb der Gruppe der RCC bzw. LCC bestätigt werden. Somit muss die postulierte Assoziation zwischen MSI-h und RCC in Frage gestellt werden. Vielmehr zeigte sich auch bei der Analyse dieses molekularen Markers, dass

vor allem die segmentale Lage entscheidenden Einfluss auf das molekulargenetische Profil des Kolonkarzinoms nimmt. Yamauchi et al. führten ebenfalls eine Analyse des MSI-Status auf segmentaler Ebene durch. Auch in dieser Studie fand sich eine Varianz des MSI-h-Status abhängig von der Karzinomlokalisierung, wenngleich die Verteilung Differenzen zu den eigenen Ergebnissen zeigte. Ursache dafür könnte vor allem die ungleiche Patientenanzahl mit Karzinomen der einzelnen Segmente sein (Kolon ascendens 98 Patienten, Kolon descendens 5 Patienten) (Yamauchi et al. 2012).

Die Analyse der Geschlechterverteilung konnte verdeutlichen, dass MSI-h-positive Kolonkarzinome gehäuft bei Frauen diagnostiziert werden. Die Studienlage bzgl. einer Geschlechterpräferenz ist uneinheitlich. Die Mehrheit der Untersuchungen bestätigt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Cho et al. wiesen im Jahr 2004 einen signifikanten Zusammenhang zwischen dieser molekularen Veränderung und dem weiblichen Geschlecht nach (Cho et al. 2004). Dieser Zusammenhang konnte später auch durch die Analyse von Sinicrope et al. bestätigt werden (Sinicrope et al. 2006). Andere Autoren fanden jedoch keine Bevorzugung einer hochfrequenten Mikrosatelliteninstabilität in Kolonkarzinomen weiblicher Patienten. In diesen Studien zeigte sich eine annähernd gleiche Anzahl an Männern und Frauen mit MSI-h-positiven Tumoren (Benatti et al. 2005; Gryfe et al. 2000; Zhao et al. 2010). Im Gegensatz dazu fanden Perea et al. in ihrer spanischen Arbeit einen höheren Männeranteil bei Analyse der MSI-h-positiven Tumore. Diese Unterschiede könnten sich möglicherweise durch das unterschiedliche mediane Lebensalter erklären lassen, da z.B. in jener spanischen Studie Patienten mit 45 Jahren und jünger untersucht wurden (Perea et al. 2010).

Ein charakteristisches histopathologisches Merkmal der MSI-h-positiven Karzinome war die signifikant höhere Rate an einem niedrigeren Differenzierungsgrad. Damit stimmen die Ergebnisse mit den meisten bisher publizierten Studien überein (Sinicrope et al. 2006; Cho et al. 2004; Benatti et al. 2005).

MSI-h-positive Karzinome waren zudem in der eigenen Arbeit seltener lokal fortgeschritten und zeigten seltener eine Lymphknoten- bzw. signifikant seltener eine synchrone Fernmetastasierung. Auch diese Ergebnisse bestätigen sich mehrheitlich in der Literatur (Benatti et al. 2005; Lin et al. 2012). Benatti et al. untersuchten in ihrer Studie 1263 Patienten mit nachgewiesenem Kolonkarzinom zwischen den Jahren 1978 und 2002. Dabei wurde ein signifikanter Zusammenhang von MSI-h-positiven Tumoren und niedrigerer Differenzierung sowie selteneren Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (Benatti et al. 2005). Lin et al. konnten dies mit ihren Ergebnissen in der 2012 publizierten Studie bestätigen. Zudem gelang ihnen auch der signifikante Nachweis des lokal weniger fortgeschrittenen Stadiums für MSI-h-positive Kar-

zinome (Lin et al. 2012).

### **5.3.4 Zusammenfassende Erklärungsansätze für die molekulargenetische Heterogenität auf segmentaler Ebene**

Die Ergebnisse der Analyse der molekularen Marker *K-RAS*- bzw. *BRAF*-Mutation und MSI-h konnten die in der Literatur beschriebene Abhängigkeit der Mutationsraten von der rechts- bzw. linksseitigen Lokalisation größtenteils bestätigen. Darüber hinaus zeigte sich jedoch auch eine Abhängigkeit der Mutationshäufigkeit von der segmentalen Lokalisation im Kolon, unabhängig von einer allgemeinen rechts- bzw. linksseitigen Lage. Neben einer auffälligen segmentalen Varianz für die Häufigkeit bestimmter Mutationen, ließen sich auch Unterschiede diesbezüglich innerhalb der Gruppen RCC und LCC nachweisen. Die Ergebnisse bestätigen somit erneut den Einfluss der einzelnen Kolonsegmente. Dieser beschränkt sich nicht nur auf epidemiologische, klinische und histopathologische Eigenschaften sondern auch auf molekulare Charakteristika des Kolonkarzinoms. Somit zeigt sich auch für die molekulare Analyse, dass eine Einteilung der Kolonkarzinome in RCC und LCC zu ungenau ist und die Heterogenität der Erkrankung nicht erfasst.

Die möglichen Ursachen für die segmentalen Unterschiede wurden bereits in Kapitel 5.2.2 genannt und ausführlich erläutert. Es ist zu vermuten, dass anatomische und physiologische Besonderheiten der einzelnen Kolonregionen Einfluss auf die differenten segmentalen Merkmale der Karzinome haben. Zum einen spielen möglicherweise segmentale Unterschiede des Wandaufbaus (Araki et al. 1996), der Durchblutung (Khan et al. 2012) und der zellulären Struktur (Arai & Kino 1989) eine Rolle. Zudem differiert dadurch die Exposition gegenüber hämatogener Karzinogene. Zum anderen scheint die regional unterschiedliche Stuhltransitzeit zu einer zeitlich differenten Einwirkung fäkaler Karzinogene zu führen, welche ebenfalls Einfluss auf genetische Veränderungen nehmen könnte.

Eine weitere Ursache könnte in der unterschiedlichen Wirkung von Nährstoffen, Vitaminen und Noxen (Nikotin und Alkohol) auf die einzelnen Kolonabschnitte im Rahmen der Karzinogenese begründet sein (Schmiegel et al. 2008; Shin et al. 2011).

## **5.4 Diskussion der Methodik unter Berücksichtigung der Fehlerquellen**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, für die Daten aus dem Krankenhausarchiv der Universitätsklinik Magdeburg verwendet und ausgewertet wurden. Für den klinischen Teil der Arbeit wurden Patientenakten eines 5-Jahres-Zeitraums (zwischen 2005 und 2009) nach den definierten Parametern gesichtet. Dazu wurde ein standardisierter Erfassungsbogen mit epidemiologischen, klinischen und histopathologischen Merkma-

len der Patienten bzw. Karzinome benutzt. Die untersuchte Population bestand dabei aus Patienten, die ausschließlich in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg wegen eines Kolonkarzinoms operiert wurden. Trotz genauer Sichtung der Patientenakten war nicht für alle Patienten eine vollständige Angabe zu allen Untersuchungsparametern zu erheben. So waren häufig Angaben zu Nebenerkrankungen unvollständig. Zudem wurden nicht alle Patienten bzgl. einer Lymphgefäß- bzw. Hämangioinvasion untersucht oder der Serumspiegel der Tumormarker präoperativ bestimmt. Somit ist die Aussagekraft der Ergebnisse für diese Parameter eingeschränkt.

Trotz des länger gewählten Untersuchungszeitraumes ist möglicherweise die Zahl der Patienten zu gering gewesen, um signifikante Ergebnisse der Literatur zu bestimmten Fragestellungen zu bestätigen. Dies trifft insbesondere für die Analyse der molekularen Marker im zweiten Teil der Arbeit zu. Hier konnten nur 171 Patienten in die Analyse einbezogen werden. So konnte beispielhaft nur eine geringe Anzahl an Patienten mit Karzinomen der beiden Flexuren (rechte Flexur  $n=15$ , linke Flexur  $n=16$ ) und des Kolon descendens ( $n=12$ ) untersucht werden. Obwohl Karzinome im Allgemeinen selten im Bereich dieser Segmente diagnostiziert werden, könnte dennoch eine eingeschränkte Vergleichbarkeit einzelner Parameter bei der Analyse der einzelnen Segmente mit hoher Karzinominzidenz vorliegen.

Darüber hinaus handelt es sich bei den Patienten um ein sehr ausgewähltes Patientengut. Das Universitätsklinikum der Otto-von-Guericke Universität stellt ein Krankenhaus der Maximalversorgung dar. Es ist zu vermuten, dass die Anzahl der Patienten mit einem hohen Komorbiditätsprofil bzw. einem fortgeschrittenen Tumorstadium überrepräsentiert war, was die Vergleichbarkeit zu anderen Studien, insbesondere multizentrischen Studien einschränkt.

Ein weiterer möglicher Kritikpunkt ist die segmentale Einteilung des Kolons selbst. Bis auf wenige anatomische Orientierungspunkte sind die Segmentgrenzen nur ungenau definiert. Dies könnte bei der genauen Zuordnung des Karzinoms zu einem Segment durch den Operateur zu einer Verzerrung der segmentalen Häufigkeiten geführt haben.

Letzter Kritikpunkt an dem klinischen Teil der Arbeit sind die fehlenden Aussagen zum Langzeitüberleben bzw. onkologischen Verlauf der Patienten mit Karzinomen der unterschiedlichen Lokalisation.

## **6. Zusammenfassung und Ausblick**

Das Kolonkarzinom ist weltweit und insbesondere in Deutschland eine der häufigsten malignen Erkrankungen. Zahlreiche Studien der vergangenen Jahre konnten belegen, dass sich rechts- (RCC) bzw. linksseitige Tumore (LCC) in Hinblick auf epidemiologische, klinische

und histologische Charakteristika unterscheiden. Dies hat zu der Hypothese zweier differenter Tumorentitäten innerhalb des Kolonkarzinoms geführt. Auch auf molekulargenetischer Ebene ließen sich in der Vergangenheit zahlreiche Unterschiede zwischen Kolonkarzinomen nachweisen. Somit wird die Theorie einer heterogenen Tumorentität weiter unterstützt. Wenig Erfahrung existiert bezüglich bestehender Unterschiede auf segmentaler Ebene. Die Untersuchung des Einflusses der segmentalen Lage auf Eigenschaften von Kolonkarzinomen erscheint jedoch notwendig, um die sich etablierende Zweiteilung zu bestätigen bzw. zu widerlegen. Das erste Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, an dem untersuchten Patientengut Unterschiede zwischen RCC und LCC herauszuarbeiten, um somit die bereits beschriebene Zweiteilung zu widerlegen bzw. zu bestätigen. In einem weiteren Schritt wurde die Untersuchung auf segmentaler Ebene erneut durchgeführt. Ziel war es hierbei zu überprüfen, inwiefern die segmentale Lage – und nicht die allgemeine Lage im rechten bzw. linken Kolon – Einfluss auf tumorbiologische Eigenschaften nimmt.

Zur Bearbeitung der Fragestellung wurde im ersten Teil der Arbeit eine klinische Untersuchung mit Erhebung von epidemiologischen, klinischen und histopathologischen Parametern bei 257 Patienten, die im Zeitraum von 2005 bis 2009 wegen eines Kolonkarzinoms in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg operiert wurden, durchgeführt.

Im zweiten Teil erfolgte die Analyse einer möglichen Abhängigkeit molekularer Eigenschaften von der Lage des Tumors. Dazu wurden die molekularen Marker *K-RAS*, *BRAF* und *MSI-h* bei 171 in Paraffin eingebetteten Karzinompräparaten von Patienten, die zwischen 2007 bis Juli 2011 in der oben genannten Klinik elektiv und notfallmäßig wegen eines Kolonkarzinoms (entsprechend postoperativer Histologie) operiert wurden, untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass rechtsseitige Tumore im Vergleich zu LCC häufiger bei weiblichen und älteren Patienten auftreten. RCC waren zudem zum Zeitpunkt der Diagnose häufiger schlechter differenziert, lokal fortgeschritten und wiesen öfter lokoregionäre Lymphknoten- und Fernmetastasen auf. Dies bestätigt somit die in der Literatur publizierten Ergebnisse.

Die Analyse der Kolonkarzinome unter Berücksichtigung der einzelnen Segmente konnte weiterhin eine erhebliche Varianz vieler Parameter zwischen Tumoren der einzelnen Segmente nachweisen. Insbesondere für Geschlecht, ASA-Klassifikation, Art der Operation, Notwendigkeit einer multiviszeralen Resektion, perioperative Komplikationen, Serumlevel der Tumormarker und die Notwendigkeit einer multiviszeralen Resektion konnten segmentale Unterschiede herausgearbeitet werden. Zudem zeigten sich auch segmentale Differenzen für die histopathologischen Parameter, insbesondere Differenzierungsgrad, das T-Stadium und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Auch innerhalb der Gruppe der RCC bzw. LCC wurden erhebliche Unterschiede nachgewiesen. Darüber hinaus konnten sogenannte Risikosegmente – Kolon transversum und Coecum – definiert werden. Hier fanden sich häufiger als

in allen anderen Segmenten Karzinome mit prognostisch ungünstigen Merkmalen.

Die Analyse des *K-RAS*-, *BRAF*-Mutationsstatus sowie der Mikrosatelliteninstabilität bestätigten zum einen die bereits beschriebenen Unterschiede zwischen RCC und LCC. Darüber hinaus konnte aber gezeigt werden, dass die Mutationshäufigkeit ebenfalls eine erhebliche Abhängigkeit von der segmentalen Lage des Karzinoms besitzt. Somit unterstützen auch diese Ergebnisse die „segmentale Theorie“. Die Lage des Tumors im Bereich eines bestimmten Kolonsegments – und nicht die allgemeine rechts- bzw. linksseitige Lokalisation – nimmt auch Einfluss auf das genetische Profil des Tumors.

Zusammenfassend belegen somit die Ergebnisse die Theorie einer heterogenen Tumorentität beim Kolonkarzinom. Diese Heterogenität beschränkt sich jedoch nicht wie ursprünglich beschrieben auf die allgemeine Lage des Tumors im rechten oder linken Kolon. Vielmehr zeigt sich, dass die Eigenschaften der Karzinome eine Abhängigkeit von der segmentalen Lage zeigen. Somit muss die Zweiteilung in RCC und LCC in Frage gestellt werden, da sie nicht die Vielfalt und Komplexität der Tumorentität Kolonkarzinom erfasst.

Als Ursachen für die segmentalen Unterschiede wurden anatomische, physiologische und auch molekulargenetischen Differenzen diskutiert. Diese könnten zu einer segmental verschiedenen Empfindlichkeit gegenüber hämatogener und fäkaler Karzinogene führen.

Um dieser Heterogenität gerecht zu werden, wäre es für den klinischen Alltag wünschenswert, wenn bei älteren und weiblichen Patienten im Rahmen der Vorsorge und Diagnostik eine konsequente Abklärung erfolgt. Insbesondere bei unvollständiger Koloskopie oder Tumorverdacht sollte eine weitere diagnostische Abklärung folgen. Zudem sollte zukünftig in Studien die Lage des Karzinoms berücksichtigt werden. Von großem Interesse wäre vor allem, inwiefern die Ansprechraten gegenüber Chemotherapeutika segmental differiert. Somit könnten therapeutische Konzepte segmental modifiziert und dadurch die Behandlung individueller gestaltet werden. Ebenfalls denkbar wären eine Berücksichtigung der Lage des Tumors in sogenannten Risikosegmenten bei der Entscheidung bezüglich einer adjuvanten Therapie sowie eine Modifikation des Nachsorgeschemas. Dies ist insbesondere aufgrund der hohen Inzidenz des Tumors weltweit und in Deutschland von Bedeutung.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Abe S, Terai T, Sakamoto N, Beppu K, Nagahara A, Kobayashi O, Ohkusa T, Ogihara T, Hirai S, Kamano T, Miwa H, Sato N: Clinicopathological features of nonpolyploid colorectal tumors as viewed from patients` background. *J Gastroenterol.* 41. 325-331 (2006)
2. Aldridge MC, Phillips RK, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP: Influence of tumour site on presentation, management and subsequent outcome in large bowel cancer. *Brit J Surg.* 73. 663-670 (1986)
3. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Iacopetta BJ, Young J, Walsh T, Ward R, Hawkins N, Beranek M, Jandik P, Benamouzig R, Jullian E, Laurent-Puig P, Olschwang S, Muller O, Hoffmann I, Rabes HM, Zietz C, Troungos C, Valavanis C, Yuen ST, Ho JW, Croke CT, O'Donoghue DP, Giaretti W, Rapallo A, Russo A, Bazan V, Tanaka M, Omura K, Azuma T, Ohkusa T, Fujimori T, Ono Y, Pauly M, Faber C, Glaesener R, de Goeij AF, Arends JW, Andersen SN, Lövig T, Breivik J, Gaudernack G, Clausen OP, De Angelis PD, Meling GI, Rognum TO, Smith R, Goh HS, Font A, Rosell R, Sun XF, Zhang H, Benhattar J, Losi L, Lee JQ, Wang ST, Clarke PA, Bell S, Quirke P, Bubb VJ, Piris J, Cruickshank NR, Morton D, Fox JC, Al-Mulla F, Lees N, Hall CN, Snary D, Wilkinson K, Dillon D, Costa J, Pricolo VE, Finkelstein SD, Thebo JS, Senagore AJ, Halter SA, Wadler S, Malik S, Krtolica K, Urosevic N: Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter "RASCAL" study. *J Natl Cancer Inst.* 90. 675-684 (2001)
4. Arai T, Kino I: Morphometrical and cell kinetic studies of normal human colorectal mucosa. Comparison between the proximal and the distal large intestine. *Acta Pathol Jpn.* 39. 725-730 (1989)
5. Araki K, Furuya Y, Kobayashi M, Matsuura K, Ogata T, Isozaki H: Comparison of mucosal microvasculature between the proximal and distal human colon. *J Electron Microsc (Tokyo).* 45. 202-206 (1996)
6. Arends JW: Molecular interactions in the Vogelstein model of colorectal carcinoma. *J Pathol.* 190. 412-416 (2000)
7. Armstrong CP, Ahsan Z, Hinchley G, Brodribb AJ: Carcinoma of the cecum. *J R Coll Surg Edinb.* 35. 88-92 (1990)
8. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL: Colonoscopy withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 355. 2533-2541 (2006)
9. Barrasa Shaw A, López-Guerrero JA, Calatrava Fons A, García-Casado Z, Alapont Olavarrieta V, Campos Mániz J, Vázquez Albaladejo C: Value of the identification of microsatellite instability in colorectal cancer. *Clin Transl Oncol.* 11. 465-469 (2009)

10. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L: Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 150. 1-8 (2009)
11. 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. 8332-8340 (2005)
12. Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Cauvin JM, Hillon P: Adenoma-carcinoma sequence or “de novo” carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population based series of large bowel cancers. *Cancer.* 69. 883-888 (1992)
13. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H and the Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group: Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum.* 53. 57-64 (2010a)
14. Benedix F, Meyer F, Kube R, Gastinger I, Lippert H: Right- and left-sided colonic cancer – different tumor entities? *Zentrabl Chir.* 135. 312-317 (2010b)
15. Birkenkamp-Demtroder K, Olesen SH, Sørensen FB, Laurberg S, Laiho P, Aaltonen LA, Orntoft TF: Differential gene expression in colon cancer of the Coecum versus the sigmoid and rectosigmoid. *Gut.* 54. 374-384 (2005)
16. Bleeker WA, Hayes VM, Karrenbeld A, Hofstra RM, Hermans J, Buys CC, Plukker JT: Impact of *K-RAS* and *TP53* mutations on survival in patients with left- and right-sided Dukes’ C colon cancer. *Am J Gastroenterol.* 95. 2953-2957 (2000)
17. Bokemeyer, C.: Das kolorektale Karzinom-Grundlagen, Prävention und moderne Therapiekonzepte. pp 13-20/70-71. Socio-medico Verlag GmbH. Wessobrunn 2007.
18. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S: A National Cancer Institute workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 58. 5248-5257 (1998)
19. Boyle P, Langman JS: ABC of colorectal cancer: epidemiology. *BMJ.* 321. 805-808 (2000)
20. Boyle T, Fritschi L, Heyworth J, Bull F: Long-term sedentary work and the risk of subsites-specific colorectal cancer. *Am J Epidemiol.* 173. 1183-1191 (2011)
21. Bruns C. J.: Manual Gastrointestinale Tumoren des Tumorzentrums München. pp 139-185. 8. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag München. München, Wien, New York 2010.
22. Bufill JA: Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med.* 113. 779-788 (1990)

23. Casiato, D.A, Lowitz, B.B: Manual of clinical onkology: Colorectal Cancer (4th edn). 186. pp. 73-77 Lippincott William and Wlkins. Philadelphia 2000.
24. Coates RJ, Greenberg RS, Liu MT, Correa P, Harlan LC, Reynolds P, Fenoglio-Preiser CM, Haynes MA, Hankey BF, Hunter CP, et al.: Anatomic site distribution of colon cancer by race and other colon cancer risk factors. *Dis Colon Rectum*. 38. 42 – 50 (1995)
25. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Miller AB, Pietinen P, Potter JD, Rohan TE, Terry P, Toniolo P, Virtanen MJ, Willett WC, Wolk A, Wu K, Yaun SS, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ: Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 96. 1015-1022 (2004)
26. Cucino C, Buchner AM, Sonnenberg A: Continued rightward shift of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 45. 1035-40 (2002)
27. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, Kim CY, Roche PC, Burgart LJ, Thibodeau SN: Hypermethylation of hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res*. 58. 3455–3460 (1998)
28. Deng G, Bell I, Crawley S, Gum J, Terdiman JP, Allen BA, Truta B, Sleisenger MH, Kim YS: BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 10. 191-195 (2004)
29. Deschoolmeester V, Boeckx C, Baay M, Weyler J, Wuyts W, Van Marck E, Peeters M, Lardon F, Vermorken JB: KRAS mutation detection and prognostic potential in sporadic colorectal cancer using high-resolution melting analysis. *Br J Cancer*. 103. 1627-1636 (2010)
30. de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, Dekker E: Strategies in screening for colon carcinoma. *Neth J Med*. 69. 112-119 (2011)
31. Elnatan J, Goh HS, Smith DR: C-KI-Ras activation and the biological behaviour of proximal and the distal colonic adenocarcinomas. *Eur J Cancer*. 32A. 491-497 (1996)
32. Erkek B, Ozkan N, Bayar S, Genc V, Ekrem U, Kuzu A, Aribal D: Subsite distribution of colorectal cancer and implications for screening. *Hepatogastroenterology*. 54. 77-80 (2007)
33. Fariña-Sarasqueta A, van Lijnschoten G, Moerland E, Creemers GJ, Lemmens VE, Rutten HJ, van den Brule AJ: The BRAF V600E mutation is an independent prognostic factor for survival in stage II and stage III colon cancer patients. *Ann Oncol*. 21. 2396-2402 (2010)
34. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model of colorectal tumorigenesis. *Cell*. 61. 759-767 (1990)

35. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW Jr, Hellinger M, Flanagan R Jr, Peters W, Nelson H: Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg.* 246. 655-664 (2007)
36. Fric P, Sovová V, Sloncová E, Lojda Z, Jirásek A, Cermák J: Different expression of some molecular markers in sporadic cancer of the left and right colon. *Eur J Cancer Prev.* 9. 265–268 (2000)
37. Friedenreich C, Norat T, Steindorf K, Boutron-Ruault MC, Pischon T, Mazuir M, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Bergman M, Johnsen NF, Tjinneland A, Overvad K, Mendez M, Quirós JR, Martínez C, Dorronsoro M, Navarro C, Gurrea AB, Bingham S, Khaw KT, Allen N, Key T, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Orfanou N, Krogh V, Palli D, Tumino R, Panico S, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Monninkhof E, Berglund G, Manjer J, Ferrari P, Slimani N, Kaaks R, Riboli E: Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 15. 2398-2407 (2006)
38. Gafà R, Maestri I, Matteuzzi M, Santini A, Ferretti S, Cavazzini L, Lanza G: Sporadic colorectal adenocarcinomas with high-frequency microsatellite instability. *Cancer.* 89. 2025-2037 (2000)
39. Gervaz P, Bouzourene H, Cerottini JP, Chaubert P, Benhattar J, Secic M, Wexner S, Givel JC, Belin B: Dukes B colorectal cancer: distinct genetic categories and clinical outcome based on proximal and distal tumor location. *Dis Colon Rectum.* 44. 364-72 (2001)
40. Glebov OK, Rodriguez LM, Nakahara K, Jenkins J, Cliatt J, Humbyrd CJ, DeNobile J, Soballe P, Simon R, Wright G, Lynch P, Patterson S, Lynch H, Gallinger S, Buchbinder A, Gordon G, Hawk E, Kirsch IR: Distinguishing right from left colon by the pattern of gene expression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 12. 755-762 (2003)
41. Goel A, Arnold CN, Niedzwiecki D, Chang DK, Ricciardiello L, Carethers JM, Dowell JM, Wasserman L, Compton C, Mayer RJ, Bertagnolli MM, Boland CR: Characterization of sporadic colon cancer by patterns of genomic instability. *Cancer Res.* 63. 1608-1614 (2003)
42. Gong J, Hutter C, Baron JA, Berndt S, Caan B, Campbell PT, Casey G, Chan AT, Cotterchio M, Fuchs CS, Gallinger S, Giovannucci E, Harrison T, Hayes R, Hsu L, Jiao S, Lin Y, Lindor NM, Newcomb P, Pflugeisen B, Phipps AI, Rohan T, Schoen R, Seminaro D, Slattery ML, Stelling D, Thomas F, Warnick G, White E, Potter J, Peters U: A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 21. 1974-1985 (2012)
43. Grady WM: Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 23. 11-27 (2004)

44. Green BL, Marshall HC, Collinson F, Quirke P, Guillou P, Jayne DG, Brown JM: Longterm follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg.* 100. 75-82 (2013)
45. Griffiths JD: Surgical anatomy of the blood supply of the distal colon. *Ann R Coll Surg Engl.* 19. 241-256 (1956)
46. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Stevens J, Spirio L, Robertson M, et al.: Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell.* 66. 589-600 (1991)
47. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, Redston M, Gallinger S: Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med.* 342. 69-77 (2000)
48. Hemminki K, Santi I, Weires M, Thomsen H, Sundquist J, Bermejo JL: Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. *BMC Cancer.* 10. 688 (2010)
49. Herold, G. et al: Innere Medizin 2010. pp.473-478. Gerd Herold. Köln 2010.
50. Hiroz P, Schlageter V, Givel JC, Kucera P: Colonic movements in healthy subjects as monitored by a Magnet Tracking System. *Neurogastroenterol Motil.* 21. 838-857 (2009)
51. Hong SP, Min BS, Kim TI, Cheon JH, Kim NK, Kim H, Kim WH: The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumour response between colon cancer and rectal cancer. *Eur J Cancer.* 48. 1235-1243 (2012)
52. 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. 1261-1270 (2011)
53. Iocopetta B: Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer.* 101. 403-408 (2002)
54. Jass JR: Molecular heterogeneity of colorectal cancer: Implications for cancer control. *Surg Oncol.* 16. 7-9 (2007)
55. Jess P, Hansen IO, Gamborg M, Jess T, on behalf of the Danish Colorectal Cancer Group: A nationwide Danish cohort study challenging the categorization into right-sided and left-sided colon cancer. *BMJ Open.* 3. e002608 (2013)
56. Imai K, Yamamoto H: Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis.* 29. 673-680 (2008)
57. Khan S, Goh V, Tam E, Wellsted D, Halligan S: Perfusion CT assessment of the colon and rectum: Feasibility of quantification of bowel wall perfusion and vascularization. *Eur J Radio.* 81. 821-824 (2012)

58. Kim CW, Shin US, Yu CS, Kim JC: Clinicopathologic characteristics, surgical treatment and outcomes for splenic flexure colon cancer. *Cancer Res Treat.* 42. 69-76 (2010)
59. Kim MC, Kim CS, Chung TH, Park HO, Yoo CI: Metabolic syndrome, lifestyle risk factors, and distal colon adenoma: a retrospective cohort study. *World J Gastroenterol.* 2011. 4031-4037 (2011)
60. Kinzler KW, Vogelstein B: Lessons from hereditary colorectal. *Cancer Cell.* 87. 159-170 (1996)
61. Komuro K, Tada M, Tamoto E, Kawakami A, Matsunaga A, Teramoto K, Shindoh G, Takada M, Murakawa K, Kanai M, Kobayashi N, Fujiwara Y, Nishimura N, Hamada J, Ishizu A, Ikeda H, Kondo S, Katoh H, Moriuchi T, Yoshiki T: Right-and left-sided colorectal cancers display distinct expression profiles and the anatomical stratification allows a high accuracy prediction of lymph node metastasis. *J Surg Res.* 124. 216-224 (2005)
62. Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 7. Ausgabe, Berlin 2012
63. Kube R, Granowski D, Stübs P, Mroczkowski P, Ptok H, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H; Study group Qualitätssicherung Kolon/Rektum-Karzinome (Primärtumor) (Quality assurance in primary colorectal carcinoma): Surgical practices for malignant left colonic obstruction in Germany. *Eur J Surg Oncol.* 36. 65-71 (2010)
64. Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, Pique JM: The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg.* 248. 1-7 (2008)
65. Langmann, J.: Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. pp 264-274. 10. korrigierte Auflage. Georg Thieme Verlag. New York 2003.
66. Lee DH, Anderson KE, Harnack LJ, Folsom AR, Jacobs DR Jr: Heme iron, zinc, alcohol consumption, and colon cancer: Iowa Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 96. 403-407 (2004)
67. Lê P, Mehtari L, Billey C: Carcinoma of the transverse colon. *J Chir (Paris).* 143. 285-293 (2006)
68. Levien DH, Gibbons S, Begos D, Byrne DW: Survival after resection of carcinoma of the splenic flexure. *Dis Colon Rectum.* 34. 401-403 (1991)
69. Li WQ, Kawakami K, Ruzkiewicz A, Bennett G, Moore J, Iacopetta B: BRAF mutations are associated with distinctive clinical, pathological and molecular features of colorectal cancer independently of microsatellite instability status. *Mol Cancer.* 5. 1-6 (2006)

70. Lin CC, Lai YL, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Yang SH, Wang HS, Lan YT, Liang WY, Hsu HM, Lin JK, Chang SC: Clinicopathologic features and prognostic analysis of MSI-high colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 27. 277-286 (2012)
71. Liu D, Li Q, Ynag Z, Hu X, Qian W, Du Y, Liu B: Association of body mass index and smoking on outcome of Chinese patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol.* 11. 271-277 (2013)
72. López PJT, Albero JS, Herencia JAC, Montes JAR, López Cara MA, Rodríguez AC: Impact of life habits on colorectal cancer. *Open Cancer J.* 3. 12-22 (2010)
73. Maruta M, Kotake K, Maeda K: Colorectal cancer in Japan. *Rozhl. Chir.* 86. 618-621 (2007)
74. Masunaga R, Kohno H, Dhar DK, Ohno S, Shibakita M, Kinugasa S, Yoshimura H, Tachibana M, Kubota H, Nagasue N: Cyclooxygenase-2 expression correlates with tumor neovascularization and prognosis in human colorectal carcinoma patients. *Clin Cancer Res.* 6. 4064-4068 (2000)
75. McCallion K, Mitchell RM, Wilson RH, Kee F, Watson RG, Collins JS, Gardiner KR: Flexible sigmoidoscopy and the changing distribution of colorectal cancer: implications for screening. *Gut.* 48. 522-525 (2001)
76. McKay JA, Loane JF, Ross VG, Ameyaw MM, Murray GI, Cassidy J, McLeod HL: c-erbB-2 is not a major factor in the development of colorectal cancer. *Br J Cancer.* 86. 568-573 (2002)
77. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N: Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancer? *Ann Surg Oncol.* 15. 2388-2394 (2008)
78. Messmann, H.: Lehratlas der Koloskopie: Das Referenzwerk zur Untersuchungstechnik und Befundinterpretation. pp 6-6. Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart 2004.
79. Milano G, Etienne-Grimaldi MC, Dahan L, Francoual M, Spano JP, Benchimol D, Chazal M, Letoublon C, André T, Gilly FN, Delperro JR, Formento JL: Epidermal growth factor receptor (EGFR) status and K-Ras mutations in colorectal cancer. *Ann Onc.* 19. 2033-2038 (2008)
80. Nakagoe T, Sawa T, Tsuji T, Jibiki M, Nanashima A, Yamaguchi H, Yasutake T, Ayabe H, Ishikawa H: Carcinoma of the splenic flexure: multivariate analysis of predictive factors for clinicopathological characteristics and outcome after surgery. *J Gastroenterol.* 35. 528-535 (2000)
81. Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T, Jibiki M, Ohbatake M, Nanashima A, Yamaguchi H, Yasutake T, Kurosaki N, Ayabe H, Ishikawa H: Surgical treatment and subsequent outcome of patients with carcinoma of the splenic flexure. *Surg Today.* 31. 204-209 (2001)

82. Nash GM, Gimbel M, Cohen AM, Zeng ZS, Ndubuisi MI, Nathanson DR, Ott J, Barany F, Paty PB: *KRas* mutation and microsatellite instability: two genetic markers of early tumor development that influence the prognosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 17. 416-424 (2010)
83. Nasir A, Kaiser HE, Boulware D, Hakam A, Zhao H, Yeatman T, Barthel J, Coppola D: Cyclooxygenase-2 expression in right-and left-sided colon cancer: a rationale for optimization of cyclooxygenase-2 inhibitor therapy. *Clin colorectal cancer.* 3. 243-247 (2004)
84. 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. *Gastroenterology.* 23. 418-23 (2008)
85. Obrand DI, Gordon PH: Continued change in the distribution of colorectal carcinoma. *Br J Surg.* 85. 246 – 248 (1998)
86. Ogino S, Goel A: Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn.* 10. 13-27 (2008)
87. Ogino S, Nosho K, Irahara N, Shima K, Baba Y, Kirkner GJ, Meyerhardt JA, Fuchs CS: Prognostic significance and molecular associations of 18q loss of heterozygosity: a cohort study of microsatellite stable colorectal cancers. *J Clin Onc.* 27. 4591-4598 (2009)
88. Okamoto M, Kawabe T, Yamaji Y, Kato J, Ikenoue T, Togo G, Watabe H, Yoshida H, Shiratori Y, Omata M: Flat-type early cancer preferentially develops in right-sided colon in older patients. *Dis Colon Rectum.* 48. 101-107 (2005)
89. Oliveira C, Pinto M, Duval A, Brennetot C, Domingo E, Espín E, Armengol M, Yamamoto H, Hamelin R, Seruca R, Schwartz S Jr: BRAF mutations characterize colon but not gastric cancer with mismatch repair deficiency. *Oncogene.* 22. 9192-9196 (2003)
90. Papagiorgis P, Oikonomakis I, Karapanagiotou I, Wexner SD, Nikiteas N: The impact of tumor location on the histopathologic expression of colorectal cancer. *J BUON.* 355. 1745-1750 (2006)
91. Parmeggiani D, Avenia N, Gubitosi A, Gilio F, Atelli PF, Agresti M: Additional prognostic factors in right colon cancer staging. *Updates Surg.* 63. 155-161 (2011)
92. Perea J, Alvaro E, Rodríguez Y, Gravalos C, Sánchez-Tomé E, Rivera B, Colina F, Carbonell P, González-Sarmiento R, Hidalgo M, Urioste M: Approach to early-onset colorectal cancer: clinicopathological, familial, molecular and immunohistochemical characteristics. *World J Gastroenterol.* 16. 3697-3703 (2010)
93. Phil E, Hughes ESR, McDermott FT, Milne BJ, Korner JMN, Price AB: Carcinoma of the colon. Cancer specific long-term survival. A series of 615 patients treated by one surgeon. *Ann Surg.* 192. 114-117 (1980)
94. Pickhardt PJ, Nugent PA, Mysliwiec PA, Choi JR, Schindler WR: Location of adenomas missed by optical colonoscopy. *Ann Intern Med.* 141. 352-359 (2004)

95. Rampazzo E, Bertorelle R, Serra L, Terrin L, Candiotto C, Pucciarelli S, Del Bianco P, Nitti D, De Rossi A: Relationship between telomere shortening, genetic instability, and site of tumour origin in colorectal cancers. *Br J Cancer*. 102. 1300-1305 (2010)
96. Reddy BS, Hirose Y, Lubet R, Steele V, Kelloff G, Paulson S, Seibert K, Rao CV: Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis. *Cancer Res*. 60. 293-297 (2000)
97. Rex DK: Maximizing detection of adenomas and cancers during colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 101. 2866-2877 (2006)
98. Richman S, Adlard J: Left and right sides large bowel cancer. *BMJ*. 324. 931-932 (2002)
99. Roessner, A., Pfeifer, U., Müller-Hermelink, H.K.: Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie. pp. 405-410. 11. Auflage. Elsevier GmbH. München 2008.
100. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, Dietrich D, Biesmans B, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Cisar L, Labianca R, Cunningham D, Van Cutsem E, Bosman F: Prognostic role of *KRAS* and *BRAF* in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 Trial. *J Clin Onc*. 28. 466-474 (2010)
101. Saltzstein SL, Behling CA: Age and time as factors in the left-to-right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: a study of 213 383 cases from the California Cancer Registry. *J Clin Gastroenterol*. 4. 173-177 (2007)
102. Samowitz WS, Curtin K, Schaffer D, Robertson M, Leppert M, Slattery ML: Relationship of *Ki-ras* mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 9. 1193-1197 (2000)
103. Savas N, Dagli U, Akbulut S, Yuksel O, Sahin B: Colorectal cancer localization in young patients: Should we expand the screening program? *Springer Science*. 52. 798-802 (2007)
104. Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Fleig W, Fçlsch UR, Frùhmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kopp I, Kùhlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Rçdel C, Sauer R, Sauerbruch T, Schmitt W, Schmoll HJ, Zeitz M, Selbmann HK: S3-Leitlinie „Kolonreales Karzinom“. *Z Gastroenterol*. 46. 1-73 (2008)
105. Schubring-Giese B: Identifikation von Faktoren, die die niedrige Teilnahmerate am Koloskopie-Screening erklàren. Dissertation. Ludwig-Maximilian-Universitãt Mùnchen, Mùnchen 2009.
106. Shaikh IA, Suttie SA, Urquhart M, Amin AI, Daniel T, Yalamarathi S: Does the outcome of the colonic flexure cancers differ from the other colonic sites? *Int J Colorectal Dis*. 27. 89-93 (2012)

107. Sharpe CR, Siemiatycki J, Rachet B: Effects of alcohol consumption on the risk of colorectal cancer among men by anatomical subsites (Canada). *Cancer Causes Control*. 13. 483-491 (2002)
108. Shen H, Yuan Y, Hu HG, Zhong X, Ye XX, Li MD, Fang WJ, Zheng S: Clinical significance of K-ras and BRAF mutations in Chinese colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 17. 809-816 (2011)
109. Shin A, Joo J, Bak J, Yang HR, Kim J, Park S, Nam BH: Site-specific risk factors for colorectal cancer in an Korean population. *PLoS One*. e23196 6. 1-9 (2011)
110. Sinicrope FA, Rego RL, Foster N, Sargent DJ, Windschitl HE, Burgart LJ, Witzig TE, Thibodeau SN: Microsatellite instability accounts for tumor site-related differences in clinicopathologic variables and prognosis in human colon cancers. *Am J Gastroenterol*. 101. 2818-2825 (2006)
111. Sjo OH, Berg M, Merok MA, Kolberg M, Svindland A, Lothe RA, Nesbakken A: Peritoneal carcinomatosis of colon cancer origin: highest incidence in women and in patients with right-sided tumors. *J Surg Oncol*. 104. 792-797 (2011)
112. Sjo OH, Lunde OC, Nygaard K, Sandvik L, Nesbakken A: Tumour location is a prognostic factor for survival in colonic cancer patients. *Colorectal Dis*. 10. 33-40 (2008)
113. Snaebjornsson P, Jonasson L, Jonsson T, Möller PH, Theodors A, Jonasson JG: Colon cancer in Iceland-a nationwide comparative study on various pathology parameters with respect to right and left tumor location and patients age. *Int J Cancer*. 127. 2645-2653 (2010)
114. Snyder DN, Heston JF, Meigs JW, Flannery JT: Changes in site distribution of colorectal carcinoma in Connecticut, 1940-1973. *Am J Dig Dis*. 22. 791-797 (1977)
115. Soong R, Powell B, Elsaleh H, Gnanasampanthan G, Smith DR, Goh HS, Joseph D, Iacopetta B: Prognostic significance of TP53 gene mutation in 995 cases of colorectal carcinoma. Influence of tumour site, stage, adjuvant chemotherapy and type of mutation. *Eur J Cancer*. 36. 2053-2060 (2000)
116. Song BK, Cho KO, Jo Y, Oh JW, Kim YS: Colon transit time according to physical activity level in adults. *J Neurogastroenterol Motil*. 18. 64-69 (2012)
117. Spano JP, Lagorce C, Atlan D, Milano G, Domont J, Benamouzig R, Attar A, Benichou J, Martin A, Morere JF, Raphael M, Penault-Llorca F, Breau JL, Fagard R, Khayat D, Wind P: Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol*. 16. 102-108 (2005)
118. Sugai T, Habano W, Jiao YF, Tsukahara M, Takeda Y, Otsuka K, Nakamura S: Analysis of molecular alterations in left-and right-sided colorectal carcinomas reveals distinct pathways of carcinogenesis: proposal for new molecular profile of colorectal carcinoma. *J Mol Diagn*. 8. 193-201 (2006)
119. Slater GI, Haber RH, Aufses AH Jr.: Changing distribution of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet*. 158. 216 – 218 (1984)

120. Tanaka J, Watanabe T, Kanazawa T, Tada T, Kazama Y, Tanaka T, Nagawa H: Left-sided microsatellite unstable colorectal cancers show less frequent methylation of hMLH1 and CpG island methylator phenotype than right-sided ones. *J Surg Onc.* 96. 611-618 (2007)
121. 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. 760-766 (2010)
122. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D: Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science.* 260. 816-819 (1993)
123. Tie J, Gibbs P, Lipton L, Christie M, Jorissen RN, Burgess AW, Croxford M, Jones I, Langland R, Kosmider S, McKay D, Bollag G, Nolop K, Sieber OM, Desai J: Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF (V600E) mutation. *Int J Cancer.* 128. 2075-2084 (2011)
124. Tong W-M, Ellinger A, Sheinin Y, Cross HS: Epidermal growth factor receptor expression in primary human colorectal carcinoma cells. *Br J Cancer.* 77. 1792-1798 (1998)
125. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa J-PJ: CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 96, 8681-8686 (1999) (Einleitung molekulare Marker)
126. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S: Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 18. 261-268 (2004)
127. van Krieken JH, Jung A, Kirchner T, Carneiro F, Seruca R, Bosman FT, Quirke P, Fléjou JF, Plato Hansen T, de Hertogh G, Jares P, Langner C, Hoefler G, Ligtenberg M, Tiniakos D, Tejpar S, Bevilacqua G, Ensari A: KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. *Virchows Arch.* 453. 417-431 (2008)
128. Vogel T, Driemel C, Hauser A, Hansmann A, Lange S, Jonas M, Möslein G: Vergleich verschiedener Stuhltests zur Detektion von Neoplasien des Kolons. *Dtsch Med Wochenschr.* 130. 872-877 (2005)
129. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL: Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med.* 319. 525-532 (1988)
130. Wang L, Cunningham JM, Winters JL, Guenther JC, French AJ, Boardman LA, Burgart LJ, McDonnell SK, Schaid DJ, Thibodeau SN: BRAF mutations in colon cancer are not likely attributable to defective DNA mismatch repair. *Cancer Res.* 63. 5209-5212 (2003)

131. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, Ueki T, Satriano R, Haller DG, Benson AB 3rd, Hamilton SR: Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 344. 1196-1206 (2001)
132. Wittekind, C., Meyer, H.J., Bootz, F.(Hersg.): UICC: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York 2002.
133. Wittekind, C., Meyer, H.J.: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA. Weinheim 2010.
134. Wray CM, Ziogas A, Hinojosa MW, Le H, Stamos MJ, Zell JA: Tumor subsite location within the colon is prognostic for survival after colon cancer diagnosis. *Dis Colon Rectum.* 52. 1359-1366 (2009)
135. Xu XC: COX-2 inhibitors in cancer treatment and prevention, a recent development. *Anticancer Drugs.* 13. 127-137 (2002) (COX-2)
136. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, Liao X, Waldron L, Hoshida Y, Huttenhower C, Chan AT, 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. 847-854 (2012)
137. Yokota T, Ura T, Shibata N, Takahari D, Shitara K, Nomura M, Kondo C, Mizota A, Utsunomiya S, Muro K, Yatabe Y: *BRAF* mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Brit J Cancer.* 104. 856-862 (2011)
138. Yoshida D, Ikeda Y, Waki K, Shirabe K, Kakeji Y, Tsujitani S, Maehara Y: Different incidence of synchronous liver metastasis between proximal and distal colon cancer. *Surg Today.* 42. 426-430 (2012)
139. Yu YS, Kim HC, Park SJ, Yu JH, Kim JS, Lee GH, Yu CS, Kim JC: Characteristic clinical behaviors of and prognosis for mucinous adenocarcinomas in the colon and rectum. *J Korean Soc Coloproctol.* 19. 78-85 (2003)
140. Zhao Y, Oki E, Ando K, Morita M, Kakeji Y, Maehara Y: The impact of a high-frequency microsatellite instability phenotype on the tumor location-related genetic differences in colorectal cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 196. 133-139 (2010)
141. Zheng CX, Zhan WH, Zhao JZ, Zheng D, Wang DP, He YL, Zheng ZQ: The prognostic value of preoperative serum levels of CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 7. 431-434 (2001)
142. Zisman T, Rubin DT: Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 14. 2662-2669 (2008)
143. Zlobec I, Bihl MP, Schwarb H, Terracciano L, Lugli A: Clinicopathological and protein characterization of *BRAF*- and *K-RAS*-mutated colorectal cancer and implications for prognosis. *Int J Cancer.* 127. 367-380 (2010)

## 8. Danksagung

Ohne die Unterstützung vieler Menschen wäre das Gelingen dieser Arbeit gar nicht möglich gewesen. Deshalb möchte ich mich zunächst bei Prof. Dr. Dr. H. Lippert für die Überlassung des Themas bedanken, insbesondere für die Möglichkeit an seiner Klinik dieses interessante Thema bearbeiten zu dürfen. Zudem danke ich Frau Prof. Dr. C. Bruns für die Möglichkeit, die Arbeit unter Ihrer Leitung zu Ende zu führen.

Ein besonderer Dank gilt aber auch PD Dr. Frank Benedix, der neben dem zeitaufwendigen klinischen Alltag als Chirurg und einer Menge eigener Projekte während der letzten 3 ½ Jahre stets ein guter Ansprechpartner bzgl. aufkommender Fragen war und damit so manche Unklarheit beseitigen konnte. Mit Hilfe seiner vielen Ideen und Verbesserungsvorschläge konnte ich trotz kleiner Rückschläge die Arbeit kontinuierlich weiterentwickeln und ein besseres Verständnis hinsichtlich des Themas aber auch dem Schreiben einer wissenschaftlichen Arbeit entwickeln,

Des Weiteren möchte ich dem Institut für Pathologie und insbesondere Frau Dr. Sabine Krüger und ihren Mitarbeiterinnen, Simone Staeck und Hiltraud Scharffenort für die Durchführung der Untersuchung der molekularen Marker danken. Sie verhalfen mir zudem durch einen Einblick in die Nachweismethoden zu einem besseren Verständnis für die molekulargenetische Analytik.

Für die Umsetzung der statistischen Analysen möchte ich Prof. Kropf aus dem Institut für Biometrie danken. Er hat sich jederzeit bereit erklärt, meine Fragen schnell und verständlich zu beantworten und hat somit wesentlichen Anteil an der gesamten Arbeit. Mein letzter Dank soll an meine Familie, meine Freunde und vor allem an meinen Partner André Schünemann gerichtet sein. Sie alle haben mich sehr rücksichtsvoll unterstützt und mir Mut zugesprochen. Darüber waren die kreativen Ideen und Vorschläge meines Partners zur Darstellung der Ergebnisse in Form der Tabellen und Abbildungen sehr hilfreich, sodass auch das Gesamtbild der Arbeit sicher von dieser Unterstützung profitierte.

## 9. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

*Analyse des Kolonkarzinoms in Bezug auf epidemiologische, klinische, histopathologische und molekulare Unterschiede in Abhängigkeit von der Lokalisation – eine unizentrische Untersuchung*

in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. Dr. Dr. H. Lippert, Prof. Dr. C. Bruns und PD Dr. med. Frank Benedix

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Berlin, 07.02.2014

  
SA Katharina Estel

## 10. Darstellung des Bildungsweges

### *Katharina Estel*

Turiner Straße 20, 13347 Berlin

geb. 02.11.1986 in Osterburg

Mobil: 0173/6222654

E-Mail: kathi\_estel@web.de

### Praktische Erfahrungen

---

03/2013-	Assistenzarzt in der Klinik für Orthopädie/Unfallchirurgie im Bundeswehrkrankenhaus im Rahmen des „ <i>Common Trunk</i> “
03/2012 – 07/2012	PJ-Tertial <i>Anästhesiologie</i> im Universitätsklinikum Magdeburg
12/2011 – 03/2012	PJ-Tertial <i>Innere Medizin</i> im Spital Interlaken, Schweiz
10/2011 – 12/2011	PJ-Tertial <i>Chirurgie (Unfallchirurgie)</i> im Universitätsklinikum Magdeburg
08/2011 – 10/2011	PJ-Tertial <i>Chirurgie (Allgemein-/Viszeralchirurgie)</i> im Canberra Hospital, Australien

### Akademischer Werdegang

---

10/2009 – 01/2014	Promotion in Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg <i>„Analyse des Kolonkarzinoms in Bezug auf epidemiologische, klinische, histopathologische und molekulare Unterschiede in Abhängigkeit von der Lokalisation – eine unizentrische Untersuchung“</i>
10/2006 – 10/2012	Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung <b>Abschlussnote „gut“</b> 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: <b>Abschlussnote „sehr gut“</b> Wahlfächer <i>Biochemie und Molekularbiologie in der Medizin: „sehr gut“</i> und <i>Neurochirurgie: „sehr gut“</i>
08/1999-07/2006	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife am Mark-Graf-Albrecht Gymnasium Osterburg <b>Abschlussnote 1,3</b>

## Weiterbildung

---

11/2013	Basischirurgiekurs, Berlin
10/2013	Teilnahme am Deutschen Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie, Berlin
06/2013	Kenntniskurs im Strahlenschutz praktischer und theoretischer Teil, Berlin
12/2012 – 02/2013	Sprachlehrgang des Bundesspracheninstituts, München
2009	„Medical English“-Kurs, Berlin
2009	EKG-Kurs, Magdeburg

## Wehrdienst

---

02/2013 – 03/2013	EAKK-Lehrgang in Kempten: Grundlagen EAKK
12/2012 – 02/2013	PUMA-Lehrgang in München
11/2012 – 12/2012	truppenärztlichen Tätigkeit im Sanitätszentrum Burg und Letzlingen
09/2007	Sanitätsoffizierslehrgang in München
07/2006 – 09/2006	Grundausbildung der Sanitäter in Feldkirchen

## Kenntnisse und Fähigkeiten

---

- sehr gute MS Office-Kenntnisse
- fließende Englischkenntnisse in Wort und Schrift
- sehr gute Team- und Kommunikationsfähigkeit

## Hobbys

---

Gitarre spielen, Laufsport (erfolgreiche Teilnahme an mehreren Halbmarathon-Wettbewerben), Bouldern

Berlin, 07.02.2014



SA Katharina Estel

## 11. Anlagen

### überarbeitete Bethesda-Kriterien :

*Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein:*

- Kolorektales Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
- synchrone/metachrone Kolon-, Rektumkarzinome oder HNPCC-assoziierte Tumorerkrankungen (ableitende Harnwege, Endometrium, Dünndarm, Magen, Ovar, ZNS, Haut, Pankreas, hepatobiliäre Tumore)
- zwei oder mehr betroffene Familienmitglieder, erstgradig verwandt mit Kolon-, Rektumkarzinomen und/oder HNPCC-assoziiierter Tumorerkrankung (einer < 50 Jahre)
- zwei oder mehr betroffene Familienmitglieder, erstgradig oder zweitgradig verwandt mit Kolon-, Rektumkarzinomen und/oder HNPCC-assoziiierter Tumorerkrankung, altersunabhängig.
- Kolon- bzw. Rektumkarzinom mit hochgradiger Mikrosatelliteninstabilität vor dem 60. Lebensjahr (Umar et al. 2004)

**TNM- bzw. UICC-Klassifikation nach Wittekind**

Stadium	Tumorausbreitung	LK-Befall	M-Stadium
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1, T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1,T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
<b>IIIB</b>	T3,T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
<b>IVA</b>	Jedes T	Jedes N	M1a
<b>IVB</b>	Jedes T	Jedes N	M1b

Dabei gilt:

- M1 synchrone Fernmetastasen
  - M1a - ein Organ betroffen
  - M1b – mehr als ein Organ betroffen
  
- N1 LK-Metastasen in 1-3 LK-Regionen
  - N1a - ein LK befallen
  - N1b - 2-3 LK befallen
  
- N2 LK-Metastasen in mehr als 4 LK-Regionen
  - N2a - 4-6 LK befallen
  - N2b - mehr als 7 LK befallen (Wittekind et al. 2010)