

**Aus der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen**

***Einfluss des präoperativen BMI-Wertes und
Gewichtsverlustes auf das onkologische Outcome
bei Patienten mit Kolorektalem Karzinom (UICC
Stadium 0-III) nach onkologischer Darmresektion***

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität zu Tübingen**

vorgelegt von

Skibnewski, Tanja

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Kirschniak

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Denzlinger

Tag der Disputation: 23.01.2019

*In Dankbarkeit meinen Eltern
gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	16
1.1	Das Kolorektale Karzinom.....	16
1.1.1	Epidemiologie	16
1.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	16
1.1.3	Histologie und Tumorklassifikation.....	17
1.1.4	Tumorrezidive und Prognosefaktoren	17
1.2	Zielsetzung der Arbeit	22
2	Material und Methoden	23
2.1	Patientenkollektiv	23
2.1.1	Subgruppenanalyse.....	27
2.1.1.1	Präoperativer BMI Wert.....	27
2.1.1.2	Präoperativer Gewichtsverlust.....	27
2.2	Datenerhebung und Datenarchivierung.....	28
2.3	Aufbau und Struktur der Datenbank	29
2.4	Nachuntersuchung.....	34
2.5	Datenauswertung und statistische Methode.....	35
3	Ergebnisse.....	37
3.1	Demografische Daten des Gesamtkollektives	37
3.1.1	Tumorlokalisierung	38
3.2	BMI Gruppen	39
3.2.1	Kolonkarzinom.....	39
3.2.1.1	Demografische Daten.....	39
3.2.1.2	ASA Score	41
3.2.1.3	CCI Score	42
3.2.1.4	Tumorcharakteristika.....	43

3.2.1.4.1	UICC Stadium.....	43
3.2.1.4.2	Histologische Tumormerkmale.....	44
3.2.1.5	Präoperativer Gewichtsverlust unter den einzelnen BMI-Gruppen	45
3.2.1.6	Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen BMI Wert	46
3.2.1.6.1	Auftreten von Rezidiven	46
3.2.1.6.2	Tumorfrees- und Gesamtüberleben.....	47
3.2.2	Rektumkarzinom.....	50
3.2.2.1	Demografische Daten.....	50
3.2.2.2	ASA Score	52
3.2.2.3	CCI Score	53
3.2.2.4	Tumorcharakteristika.....	54
3.2.2.4.1	UICC Stadium.....	54
3.2.2.4.2	Histologische Tumormerkmale.....	55
3.2.2.5	Präoperativer Gewichtsverlust unter den einzelnen BMI Gruppen.....	56
3.2.2.6	Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen BMI Wert	57
3.2.2.6.1	Auftreten von Rezidiven	57
3.2.2.6.2	Tumorfrees- und Gesamtüberleben.....	58
3.3	Präoperativer Gewichtsverlust	61
3.3.1	Kolonkarzinom.....	61
3.3.1.1	Demografische Daten.....	61
3.3.1.2	ASA Score	63
3.3.1.3	CCI Score	64
3.3.1.4	Tumorcharakteristika.....	65

3.3.1.4.1	UICC Stadium.....	65
3.3.1.4.2	Histologische Tumormerkmale.....	66
3.3.1.5	Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen Gewichtsverlust	67
3.3.1.5.1	Auftreten von Rezidiven	67
3.3.1.5.2	Tumorfrees- und Gesamtüberleben.....	69
3.3.2	Rektumkarzinom.....	71
3.3.2.1	Demografische Daten.....	71
3.3.2.2	ASA Score	72
3.3.2.3	CCI Score	73
3.3.2.4	Tumorcharakteristika.....	74
3.3.2.4.1	UICC Stadium.....	74
3.3.2.4.2	Histologische Tumormerkmale	75
3.3.2.5	Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen Gewichtsverlust	76
3.3.2.5.1	Auftreten von Rezidiven	76
3.3.2.5.2	Tumorfrees- und Gesamtüberleben.....	77
3.4	Cox Regression	80
4	Diskussion.....	82
4.1	Diskussion der Methoden.....	82
4.1.1	Verwendung des BMI Wertes	82
4.1.2	Verwendung des präoperativen Gewichtsverlustes	83
4.2	Demografische Daten des Gesamtkollektives	83
4.3	Einfluss des BMI Wertes	84
4.3.1	BMI Gruppen des Gesamtkollektives.....	84
4.3.2	Kolonkarzinom.....	84

4.3.2.1	Demografische Daten.....	84
4.3.2.2	Präoperativer Gewichtsverlust unter den einzelnen BMI Gruppen.....	84
4.3.2.3	Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen BMI Wert	85
4.3.2.3.1	Auftreten von Rezidiven	85
4.3.2.3.2	Tumorfrees- und Gesamtüberleben.....	86
4.3.3	Rektumkarzinom.....	90
4.3.3.1	Demografische Daten.....	90
4.3.3.2	Präoperativer Gewichtsverlust unter den einzelnen BMI Gruppen.....	90
4.3.3.3	Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen BMI Wert	91
4.3.3.3.1	Auftreten von Rezidiven	91
4.3.3.3.2	Tumorfrees- und Gesamtüberleben.....	92
4.4	Einfluss des präoperativen Gewichtsverlustes	95
4.4.1	Kolonkarzinom.....	95
4.4.1.1	Demografische Daten.....	95
4.4.1.2	Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen Gewichtsverlust	96
4.4.1.2.1	Auftreten von Rezidiven	96
4.4.1.2.2	Tumorfrees- und Gesamtüberleben.....	96
4.4.2	Rektumkarzinom.....	97
4.4.2.1	Demografische Daten.....	97
4.4.2.2	Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen Gewichtsverlust	98
4.4.2.2.1	Auftreten von Rezidiven	98

4.4.2.2.2	Tumorfrees- und Gesamtüberleben.....	98
4.5	Kolorektale Karzinome	100
4.5.1	Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs	100
4.5.2	Unabhängige Risikofaktoren für die Gesamtmortalität	102
4.5.3	Zukunftsaussichten.....	105
4.6	Limitationen und Stärken der Analyse.....	106
5	Zusammenfassung.....	107
6	Anhang.....	109
6.1	Registerkarten	109
6.2	Anschreiben & Fragebogen der standardisierten Nachuntersuchung.....	114
7	Literaturverzeichnis	118
8	Erklärung zum Eigenanteil	130
9	Danksagung	131

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on cancer
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASC	Accordion Severity Classification
BMI	Body Mass Index
bzgl.	Bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	Circa
CCI	Charlson Comorbidity Index
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh Frozen Plasma
ggf.	gegebenenfalls
HNPCC	hereditary non-polyposis colorectal cancer
ICD	International Classification of Diseases
IGF 1	Insulin-like growth factor 1
Inkl.	Inklusive
Insb.	Insbesondere
i.s.h.	Industry Solution Healthcare
J	Jahre
Kg	Kilogramm
KIS	Krankenhausinformationssystem
KI	Konfidenzintervall
m²	Quadratmeter
mind.	mindestens
n	Anzahl
o.g.	oben genannt
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RKI	Robert Koch Institut
RR	Risk Ratio

SAP	Software, Anwendungen, Produkte in der Datenverarbeitung
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
s.o.	siehe oben
SPSS	Superior Performing Software System
Tbl.	Tabelle
TK	Thrombozytenkonzentrat
TME	Totale Mesorektale Exzision
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
u.a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer
v.a.	vor allem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenkollektiv	26
Abbildung 2: Formel für den Body-Mass-Index.....	27
Abbildung 3: Registerkarte: Follow up.....	29
Abbildung 4: Tumorlokalisierung	38
Abbildung 5: BMI Gruppen: Geschlecht der Patienten mit einem	
.....Kolonkarzinom	40
Abbildung 6: BMI Gruppen: ASA Score bei Patienten mit einem	
.....Kolonkarzinom	41
Abbildung 7: BMI Gruppen: CCI Score bei Patienten mit einem	
.....Kolonkarzinom	42
Abbildung 8: BMI Gruppen: UICC Stadium bei Patienten	
..... mit einem Kolonkarzinom	43
Abbildung 9: Streudiagramm BMI-Wert und präoperativer	
..... Gewichtsverlust der Patienten mit einem Kolonkarzinom	45
Abbildung 10: BMI Gruppen: Art der Rezidive bei Patienten	
..... mit einem Kolonkarzinom	46
Abbildung 11: Kaplan Meier Kurve: BMI Gruppen: kumulatives	
..... Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Kolonkarzinom	48
Abbildung 12:Kaplan Meier Kurve: BMI Gruppen: kumulatives tumorfreies	
..... Überleben der Patienten mit einem Kolonkarzinom	49
Abbildung 13: BMI Gruppen: Geschlecht der Patienten	
..... mit einem Rektumkarzinom	51
Abbildung 14: BMI Gruppen: ASA Score bei Patienten	
..... mit einem Rektumkarzinom	52
Abbildung 15: BMI Gruppen: CCI Score bei Patienten mit	
.....einem Rektumkarzinom	53
Abbildung 16: BMI Gruppen: UICC Stadium bei Patienten	
..... mit einem Rektumkarzinom	54
Abbildung 17: Streudiagramm BMI-Wert und präoperativer Gewichtsverlust	
..... der Patienten mit einem Rektumkarzinom	56

Abbildung 18: BMI Gruppen: Art der Rezidive bei Patienten	
.....mit einem Rektumkarzinom	57
Abbildung 19: Kaplan Meier Kurve: BMI Gruppen: kumulatives	
..... Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Rektumkarzinom	59
Abbildung 20: Kaplan Meier Kurve: BMI Gruppen: kumulatives tumorfreies	
.....Überleben der Patienten mit einem Rektumkarzinom	60
Abbildung 21: Präoperativer Gewichtsverlust: Geschlecht bei Patienten	
..... mit einem Kolonkarzinom	62
Abbildung 22: Präoperativer Gewichtsverlust: ASA Score bei Patienten	
..... mit einem Kolonkarzinom	63
Abbildung 23: Präoperativer Gewichtsverlust: CCI Score bei Patienten	
..... mit einem Kolonkarzinom	64
Abbildung 24: Präoperativer Gewichtsverlust: UICC Stadium bei	
..... Patienten mit einem Kolonkarzinom	65
Abbildung 25: Präoperativer Gewichtsverlust: Arten der Rezidive bei	
..... Patienten mit einem Kolonkarzinom	67
Abbildung 26: Kaplan Meier Kurve: Präoperativer Gewichtsverlust:	
kumulatives Gesamtüberleben bei Patienten	
mit einem Kolonkarzinom	69
Abbildung 27: Kaplan Meier Kurve: Präoperativer Gewichtsverlust:	
kumulatives tumorfreies Überleben der Patienten mit	
einem Kolonkarzinom	70
Abbildung 28: Präoperativer Gewichtsverlust: Geschlecht bei Patienten	
.....mit einem Rektumkarzinom	71
Abbildung 29: Präoperativer Gewichtsverlust: ASA Score bei Patienten	
.....mit einem Rektumkarzinom	72
Abbildung 30: Präoperativer Gewichtsverlust: CCI Score bei Patienten	
..... mit einem Rektumkarzinom	73
Abbildung 31: Präoperativer Gewichtsverlust: UICC Stadium bei Patienten	
..... mit einem Rektumkarzinom	74
Abbildung 32: Präoperativer Gewichtsverlust: Arten der Rezidive bei	
..... Patienten mit einem Rektumkarzinom	76

Abbildung 33: Kaplan Meier Kurve: Präoperativer Gewichtsverlust:	
kumulatives Gesamtüberleben bei Patienten	
mit einem Rektumkarzinom	78
Abbildung 34: Kaplan Meier Kurve: Präoperativer Gewichtsverlust:	
kumulatives tumorfreies Überleben der Patienten	
mit einem Rektumkarzinom	79
Abbildung 35: Registerkarte: Stammdaten	109
Abbildung 36: Registerkarte: CCI	109
Abbildung 37: Registerkarte: Risikofaktoren.....	110
Abbildung 38: Registerkarte: Medikamente	110
Abbildung 39: Registerkarte: Symptomatik.....	110
Abbildung 40: Registerkarte: Staging	111
Abbildung 41: Registerkarte: Therapiemaßnahmen vor Resektion.....	111
Abbildung 42: Registerkarte: Resektion	111
Abbildung 43: Registerkarte: Therapiemaßnahmen nach Resektion	112
Abbildung 44: Registerkarte: Krankenhausaufenthalt.....	112
Abbildung 45: Registerkarte: Histopathologischer Befund.....	112
Abbildung 46: Registerkarte: Komplikationen	113
Abbildung 47: Registerkarte: Labor	113
Abbildung 48: Registerkarte: Blutprodukte	113
Abbildung 49: Anschreiben, Teil 1	114
Abbildung 50: Anschreiben, Teil 2.....	115
Abbildung 51: Fragebogen, Teil 1	116
Abbildung 52: Fragebogen, Teil 2	117

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: UICC Stadien, 7. Auflage.....	17
Tabelle 2: Fünf-Jahresüberleben nach UICC Stadium	18
Tabelle 3: ICD-10 Codes.....	23
Tabelle 4: OPS -Codes*	24
Tabelle 5: Tumorlokalisation	38
Tabelle 6: BMI Gruppen: Demografische Daten der Patienten	
..... mit einem Kolonkarzinom	40
Tabelle 7: BMI Gruppen: ASA Score bei Patienten mit	
..... einem Kolonkarzinom	41
Tabelle 8: BMI Gruppen: CCI Score bei Patienten mit	
..... einem Kolonkarzinom	42
Tabelle 9: BMI Gruppen: UICC Stadium bei Patienten mit	
..... einem Kolonkarzinom	43
Tabelle 10: BMI Gruppen: Histologische Tumormerkmale bei Patienten	
..... mit einem Kolonkarzinom	44
Tabelle 11: BMI Gruppen: Art der Rezidive bei Patienten	
..... mit einem Kolonkarzinom	46
Tabelle 12: BMI Gruppen: Lokalisation der metachronen	
..... Fernmetastasen bei Patienten mit einem Kolonkarzinom	47
Tabelle 13: BMI Gruppen: Demografische Daten der Patienten	
..... mit einem Rektumkarzinom	50
Tabelle 14: BMI Gruppen: ASA Score bei Patienten mit	
..... einem Rektumkarzinom	52
Tabelle 15: BMI Gruppen: CCI Score bei Patienten mit	
..... einem Rektumkarzinom	53
Tabelle 16: BMI Gruppen: UICC Stadium bei Patienten	
..... mit einem Rektumkarzinom	54
Tabelle 17: BMI Gruppen: Histologische Tumormerkmale bei	
..... Patienten mit einem Rektumkarzinom	55
Tabelle 18: BMI Gruppen: Art der Rezidive bei Patienten	
..... mit einem Rektumkarzinom	57

Tabelle 19: Lokalisation der metachronen Fernmetastasen	
..... bei Patienten mit einem Rektumkarzinom	58
Tabelle 20: Präoperativer Gewichtsverlust: Demografische Daten	
..... bei Patienten mit einem Kolonkarzinom	62
Tabelle 21: Präoperativer Gewichtsverlust: ASA Score bei	
..... Patienten mit einem Kolonkarzinom	63
Tabelle 22: Präoperativer Gewichtsverlust: CCI Score bei Patienten	
..... mit einem Kolonkarzinom	64
Tabelle 23: Präoperativer Gewichtsverlust: UICC Stadium bei	
..... Patienten mit einem Kolonkarzinom	65
Tabelle 24: Präoperativer Gewichtsverlust: Histologische	
..... Tumormerkmale bei Patienten mit einem Kolonkarzinom	66
Tabelle 25: Präoperativer Gewichtsverlust: Arten der Rezidive bei	
..... Patienten mit einem Kolonkarzinom	67
Tabelle 26: Präoperativer Gewichtsverlust: Lokalisation der	
metachronen Fernmetastasen bei Patienten	
mit einem Kolonkarzinom	68
Tabelle 27: Präoperativer Gewichtsverlust: Demografische Daten	
..... bei Patienten mit einem Rektumkarzinom	71
Tabelle 28: Präoperativer Gewichtsverlust: ASA Score bei Patienten	
..... mit einem Rektumkarzinom	72
Tabelle 29: Präoperativer Gewichtsverlust: CCI Score bei Patienten	
..... mit einem Rektumkarzinom	73
Tabelle 30: Präoperativer Gewichtsverlust: UICC Stadium bei	
..... Patienten mit einem Rektumkarzinom	74
Tabelle 31: Präoperativer Gewichtsverlust: Histologische	
..... Tumormerkmale bei Patienten mit einem Rektumkarzinom	75
Tabelle 32: Präoperativer Gewichtsverlust: Arten der Rezidive bei	
..... Patienten mit einem Rektumkarzinom	76
Tabelle 33: Präoperativer Gewichtsverlust: Lokalisation der	
metachronen Fernmetastasen bei Patienten	
mit einem Rektumkarzinom	77

Tabelle 34: Cox Regression für das Auftreten eines Rezidivs	80
Tabelle 35: Cox Regression für die Gesamtmortalität	81

1 Einleitung

1.1 Das Kolorektale Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

Kolorektale Karzinome sind mit ca. 13% aller Krebserkrankungen die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland [1-3].

Die Inzidenz in der Bundesrepublik Deutschland beträgt etwa 62.000 pro Jahr [4]. Mit ca. 23.500 Todesfällen im Jahr gehört das Kolorektale Karzinom zur zweithäufigsten Krebstodesursache [1, 5].

Das Lebenszeitrisiko in Deutschland an einem Kolorektalem Karzinom zu erkranken beträgt etwa 6% [5, 6].

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Circa 85% der Kolorektalen Karzinome treten sporadisch auf Grund einer Adenom-Karzinom Sequenz auf [5, 7, 8]. Die Zeit bis zur Entstehung wird auf 10 bis 35 Jahre geschätzt [5, 7, 8].

Es gibt zahlreiche Risikofaktoren für die Entstehung eines sporadischen Karzinoms. Ein entscheidender Faktor ist das Alter, denn 90% der Kolorektalen Karzinome treten nach dem 50. Lebensjahr auf [5, 8].

Da 20 bis 30% der Karzinome familiär gehäuft vorkommen, haben Patienten mit familiärer Vorbelastung bezüglich Kolorektaler Karzinome ein erhöhtes Risiko an einem Karzinom zu erkranken [5, 9, 10].

Zahlreiche Umweltfaktoren wie z.B. hoher Konsum tierischer Fette, ballaststoffarme Ernährung, Übergewicht, fehlende körperliche Aktivität, Alkoholkonsum und Rauchen zählen ebenfalls zu den Risikofaktoren [8, 9, 11].

Neben den sporadischen Kolorektalen Karzinomen gibt es auch hereditäre Formen (ca. 5% der Fälle) [5].

1.1.3 Histologie und Tumorklassifikation

Histologisch sind die meisten Kolorektalen Karzinome Adenokarzinome (ca. 95%), gefolgt von muzinösen Adenokarzinomen (ca. 5%) [2, 12]. Weitere seltene histologische Typen sind undifferenzierte, adenosquamöse, kleinzellige und neuroendokrine Tumore [5, 12].

Kolorektale Karzinome können nach Klassifizierungssystemen eingeteilt werden [5]. Die Stadieneinteilung der Union internationale contre le cancer (UICC) erfolgt anhand der Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium), dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) und Fernmetastasen (M-Stadium) [13].

In Tabelle 1 sind die verschiedenen UICC Stadien detailliert beschrieben.

Tabelle 1: UICC Stadien, 7. Auflage

UICC Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
0	Tis	N0	M0
I	T1/2	N0	M0
II	T3/4	N0	M0
III	Jedes T	N1/2	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

[13]

1.1.4 Tumorrezidive und Prognosefaktoren

Der Begriff „Outcome“ beschreibt das Gesamtergebnis einer Therapie- oder Präventionsmaßnahme. Die traditionellen Outcome-Maße beinhalten das Auftreten von Rezidiven (Lokalrezidiven oder metachronen Fernmetastasen), sowie das tumorfreie- und das Gesamtüberleben der Patienten [14, 15].

In den ersten fünf Jahren nach kurativer Therapie eines Kolorektalen Karzinoms besteht ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive, Fernmetastasen oder metachrone Zweitkarzinome, wobei ca. 70% der Rezidive in den ersten zwei postoperativen Jahren auftreten [9, 16-18]. Metachrone Fernmetastasen befinden sich vor allem in der Leber [19] und der Lunge [6, 20].

Um Lokalrezidive oder metachrone Fernmetastasen frühzeitig zu erkennen und zu therapieren, ist eine regelmäßige Nachsorge notwendig, welche sich nach dem UICC Stadium richtet [9, 16-18].

Die Prognose der Patienten ist unter anderem abhängig vom Stadium bei Tumorerstdiagnose [2].

Das Fünf-Jahresüberleben je nach UICC Stadium ist in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Fünf-Jahresüberleben nach UICC Stadium

UICC-Stadium	5 Jahresüberleben
I	90-100%
II	60-90%
III	35-80%
IV	10-25%

[5]

Weitere mögliche Einflussfaktoren auf das onkologische Outcome der Patienten, wie z.B. die physische Aktivität [21-24], die Komorbiditäten [25-27], die Körpermaße [23, 24, 28-31] und ein ungewollter Gewichtsverlust [32, 33] werden derzeit in verschiedenen Analysen untersucht und diskutiert.

Adipositas ist ein bereits in mehreren Studien untersuchter und bekannter Risikofaktor für die Entstehung eines Kolorektalen Karzinoms [34-37], wobei der Einfluss von Adipositas auf das Überleben der Patienten derzeit noch nicht geklärt ist. Die molekularen Vorgänge inwiefern Adipositas den Karzinomprogress, die Mortalität und die Prognose beim Kolorektalen Karzinom beeinflusst, werden analysiert und diskutiert [38, 39].

Mehrere Studien untersuchten den Einfluss von verschiedenen Hormonen.

Zum einen wird angenommen, dass ein chronischer Hyperinsulinismus über die vermehrte Produktion von Insulin-like growth factor 1 (IGF 1) die Angiogenese und Zellproliferation und damit das Wachstum des Tumors und die Bildung von Metastasen fördert, was sich in einem schlechteren Outcome adipöser Patienten zeigen könnte [38, 40-45].

Zum anderen ist Fettgewebe ein hormonproduzierendes Gewebe, welches u.a. die Adipokine Leptin und Adiponektin produziert [46, 47]. Leptin fördert über die Stimulation des VEGF die Angiogenese [46, 48], während Adiponektin eher als protektives Hormon diskutiert wird, da es die Angiogenese und die Zellproliferation vermindert [44, 49]. Jedoch gibt es auch Hinweise, dass Adiponektin die Zellproliferation des Kolonepithels fördert [50].

Weiterhin scheinen die Steroidhormone, insb. Östrogen, einen Einfluss auf das Outcome der Patienten zu haben. Adipöse Patienten haben durch den erhöhten Anteil an Fettgeweben eine vermehrte Aktivität der Aromatase und folglich erhöhte Östrogenspiegel [44]. Zudem wird über die hohen Konzentrationen von Insulin und IGF 1 das Sexual Hormon bindende Globulin (SHBG) vermindert, was erhöhte Konzentrationen von freiem Östrogen zur Folge hat [51]. Hohe Östrogenkonzentrationen führen zur Zellproliferation, Mutationen und genetischer Instabilität [44, 45, 51, 52].

Des Weiteren zeigen adipöse Patienten erhöhte Konzentrationsspiegel von proinflammatorischen Zytokinen, wie u.a. Prostaglandin E1, Interleukin 6, Interleukin 8, Interleukin 10 und TNF α , welche zum einen eine förderliche Umgebung für das Überleben von Tumorzellen bilden und zum anderen über die Stimulation von VEGF das Tumorwachstum fördern [44, 45, 47].

Ferner konnte gezeigt werden, dass es noch weitere Einflussfaktoren in Abhängigkeit vom BMI Wert auf die Gesamtmortalität und tumorspezifische Mortalität beim Kolorektalen Karzinom gibt, wie z.B. molekulare Marker (u.a. p27, p21 und STMN1) [53-55], genetische und epigenetische Veränderungen [56, 57]. Inwiefern die molekularen und hormonellen Einflüsse eine wichtige Rolle für das Outcome adipöser Patienten darstellen, kann zu diesem Zeitpunkt abschließend nicht eindeutig geklärt werden.

Durch den steigenden Anteil adipöser Patienten in der Bevölkerung [58, 59] ist Adipositas jedoch ein relevanter Faktor, der hinsichtlich des Outcomes der Patienten weiter untersucht werden sollte. Adipositas kann anhand des Body-Mass-Index bestimmt und nach Schweregraden eingeteilt werden [60, 61].

Unter dem Oberbegriff „Fehlernährung“ werden zum einen die Unterernährung und zum anderen die Mangelernährung, bestehend aus krankheitsassoziiertem Gewichtsverlust, Eiweißmangel und spezifischem Nährstoffmangel, zusammengefasst [62]. Ein ungewollter Gewichtsverlust kann ein Symptom einer Erkrankung, dem Vorhandensein eines aggressiven Tumors oder Ausdruck der Krankheitsaktivität sein [62, 63]. Ein unbeabsichtigter Gewichtsverlust ist u.a. ein Problem bei Patienten mit Malignomen des Gastrointestinaltraktes [63-65].

Der Einfluss von Gewichtsveränderungen auf das onkologische Outcome bei Patienten mit einem Malignom wurde bereits in verschiedenen Studien analysiert [66-69]. Der Einfluss eines Gewichtsverlustes bei Patienten mit einem Kolorektalen Karzinom wurde bisher nur marginal untersucht, scheint jedoch ein negativer prognostischer Faktor zu sein [3, 70].

Es wurde beschrieben, dass Patienten mit einem fortgeschrittenem Kolorektalen Karzinom und Verlust von Muskelmasse ein schlechteres tumorfreies- und Gesamtüberleben haben [71], sowie vermehrte Nebenwirkungen unter einer Chemotherapie zeigen [72].

Derzeit existieren verschiedene Erklärungsmodelle für den Zusammenhang zwischen einem Gewichtsverlust, verbunden mit einem Verlust der Muskelmasse, und einem schlechteren Outcome der Patienten mit einem Kolorektalen Karzinom. Zum einen bedingt der Verlust von Muskelmasse eine systemische Entzündung, was über die Aktivierung von Zytokinen zu einem Karzinomprogress führen kann [73, 74].

Zum anderen wird durch den Verlust von Muskelmasse weniger Glukose in die Muskelzellen aufgenommen, was wiederum zu einem Hyperinsulinismus führt [75, 76], welcher ebenfalls den Tumorprogress [77] und somit auch das Überleben der Patienten beeinflussen kann.

Außerdem bedingt der Verlust von Muskelmasse meistens eine körperliche Inaktivität der Patienten [73, 78]. Viele Studien zeigten bereits, dass Patienten, die körperlich aktiv sind, ein besseres onkologische Outcome haben im Vergleich zu Patienten, die körperlich inaktiv sind [79].

Momentan existieren in der Vergleichsliteratur kaum Analysen, die zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen differenzieren. Fast ausschließlich werden Kolon- und Rektumkarzinome als gemeinsame Entität zusammengefasst und verschiedene Einflussfaktoren auf das Outcome der Patienten beim Kolorektalen Karzinom analysiert [28, 32, 80]. Es gibt jedoch Studien, die zeigen, dass Kolon- und Rektumkarzinome zwei verschiedene Entitäten darstellen, die sich u.a. hinsichtlich des Outcomes unterscheiden [81-83] und deshalb auch getrennt betrachtet werden sollten, wie es in der zu Grunde liegenden Arbeit gemacht wurde.

1.2 Zielsetzung der Arbeit

Kolorektale Karzinome gehören zu den häufigsten malignen Tumorerkrankungen in Deutschland und zählen zur zweithäufigsten Krebstodesursache.

Derzeit gibt es weiterhin nur wenige gesicherte Einflussfaktoren mit welchen sich das Überleben der Patienten prognostizieren lässt, wie das Tumorstadium, das Grading des Tumors und die Radikalität der operativen Therapie. Weitere zahlreiche Faktoren, wie z.B. der BMI und ein Gewichtsverlust vor Karzinomdiagnose werden diskutiert.

Der Nachweis von präoperativen Einfluss- und Risikofaktoren in Bezug auf das onkologische Outcome der Patienten ist essentiell, um durch eine intensivierete Nachsorge bei Risikogruppen Rezidive frühzeitig zu diagnostizieren, um durch eine adäquate Therapie das Überleben der Patienten zu verbessern.

Ziel dieser Arbeit ist den Einfluss des präoperativen BMI und eines präoperativen Gewichtsverlustes auf das onkologische Outcome bei Patienten mit einem Kolon- oder Rektumkarzinom der UICC-Stadien 0-III nach stattgehabter onkologischer Darmresektion zu untersuchen.

2 Material und Methoden

Durchgeführt wurde eine retrospektive Datenanalyse, ergänzt durch eine standardisierte Patientenbefragung zur Evaluation des Gesundheitszustandes. Hierzu wurde eine Datenbank für Kolorektale Karzinome erstellt, welche die Grundlage für die spezifische Auswertung darstellte.

2.1 Patientenkollektiv

In der retrospektiven Datenanalyse wurden alle Patienten eingeschlossen, welche vom 01.01.2004 bis 31.12.2014 am Universitätsklinikum Tübingen in der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie auf Grund eines primären Adeno- oder muzinösen Adenokarzinoms des Kolons bzw. Rektums reseziert worden sind.

Über das klinikinterne Dokumentationssystem des Universitätsklinikums Tübingen (SAP R/3-System (Sitz: Walldorf), KIS (Krankenhausinformationssystem) i.s.h.med (Industry Solution Healthcare), Entwickler: Cerner) wurde das Patientenkollektiv ermittelt. Hierzu wurden ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) und OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel) Codes, welche in den Tabellen 3 und 4 detailliert beschrieben sind, angewandt.

Tabelle 3: ICD-10 Codes

C18.- Bösartige Neubildung des Kolons	
C18.0 Zäkum (Ileozäkalklappe)	C18.5 Flexura coli sinistra [lienalis]
C18.1 Appendix vermiformis	C18.6 C. descendens
C18.2 C. ascendens	C18.7 C. sigmoideum (Sigma (Flexur))
C18.3 Flexura coli dextra [hepatica]	C18.8 Kolon, mehrere Teilbereiche überlappend
C18.4 C. transversum	C18.9 Kolon, nicht näher bezeichnet (Dickdarm o.n.A.)
C19 Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang Inkl.: Kolon mit Rektum Übergang vom Rektum zum Colon sigmoideum	
C20 Bösartige Neubildung des Rektums Inkl.: Ampulla recti	

[84]

Tabelle 4: OPS -Codes*

5-455 Partielle Resektion des Dickdarmes	
5-455.0 Segmentresektion	5-455.6 Resektion des C. descendens mit linker Flexur
5-455.1** Multiple Segmentresektionen	5-455.7 Sigmaresektion
5-455.2** Ileozäkalresektion	5-455.9 Resektion des C. ascendens mit Coecum und rechter Flexur und C. transversum
5-455.3 Zäkumresektion	5-455.a Resektion des C. descendens mit linker Flexur und C. transversum
5-455.31 Offen chirurgisch	5-455.b Resektion des C. descendens und C. sigmoideum
5-455.35 Laparoskopisch	5-455.c Resektion des C. ascendens, transversum und descendens mit Coecum und rechter und linker Flexur
5-455.37 Umsteigen laparoskopisch - offen chirurgisch	5-455.d Resektion des C. transversum, C. descendens mit linker Flexur und C. sigmoideum
5-455.4** Resektion des C. ascendens mit Coecum und rechter Flexur	5-455.x Sonstige
5-455.5** Resektion des C. transversum	5-455.y Nicht näher bezeichnet.
5-456 (Totale) Kolektomie und Proktokolektomie	
5-456.0 Kolektomie	5-456.x Sonstige
5-456.1 Proktokolektomie	5-456.y N.n.bez.
5-456.2 Kolektomie mit Proktomukosektomie	

[84]

Hierbei entstand ein vorläufiges Patientenkollektiv von insgesamt 1390 Patienten.

Aus dem anfänglichen Kollektiv wurden 149 Patienten auf Grund von Doppellistungen, anderen Tumorentitäten, anderen operativen Eingriffen oder Rezidivoperationen ausgeschlossen, so dass insgesamt 1241 Patienten isoliert wurden.

Um ein homogenes Patientenkollektiv für die statistische Auswertung des onkologischen Outcomes der Patienten zu erhalten, wurden Patienten mit einem Kolorektalen Karzinom im UICC Stadium IV und/oder einer R1 oder R2 Resektion sowie einem Appendixkarzinom ausgeschlossen. Weiterhin konnte retrospektiv bei zwölf Patienten kein BMI Wert ermittelt werden, so dass diese Patienten ebenfalls nicht in der Analyse berücksichtigt wurden.

Es handelt sich somit bei dem untersuchten Patientenkollektiv um ein standardisiertes Patientengut bestehend aus Patienten mit UICC Tumorstadium 0-III, welche sämtlich tumorfreie Resektionsränder aufwiesen. Alle Patienten erhielten eine onkologische Resektion sowie ggf. eine leitliniengerechte, neoadjuvante und/oder adjuvante Therapie.

Im folgenden Schaubild (Abb. 1) ist das Patientenkollektiv nochmals detailliert beschrieben.

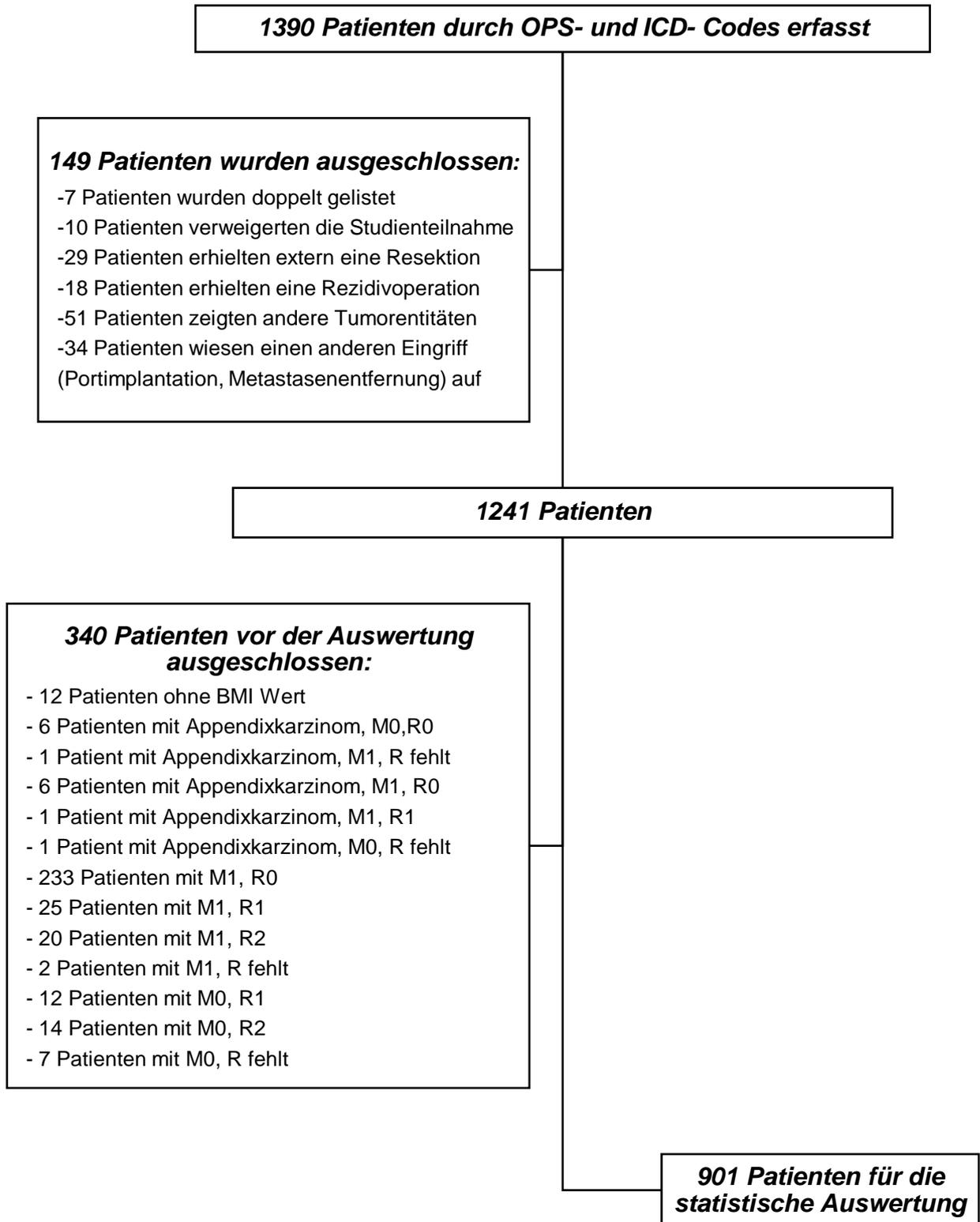


Abbildung 1: Patientenkollektiv

2.1.1 Subgruppenanalyse

2.1.1.1 Präoperativer BMI Wert

Zur Analyse des präoperativen BMI- Wertes der Patienten als Einflussfaktor auf das onkologische Outcome, wurde das Patientenkollektiv anhand des BMI- Wertes in Gruppen aufgeteilt.

Die Einteilung erfolgte anhand der WHO-Einteilung [60, 61] in:

- Untergewicht: BMI $< 18,5 \frac{kg}{m^2}$ (Gruppe 1)
- Normalgewicht: BMI $18,5-24,9 \frac{kg}{m^2}$, (Gruppe 2)
- Präadipositas: BMI $25-29,9 \frac{kg}{m^2}$ (Gruppe 3)
- Adipositas: BMI $\geq 30 \frac{kg}{m^2}$ (Gruppe 4)

Die Gruppe der normalgewichtigen Patienten diene als Referenzgruppe.

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde folgendermaßen berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpermasse [kg]}}{\text{Körpergröße}^2 [\text{m}^2]}$$

Abbildung 2: Formel für den Body-Mass-Index

Der BMI ist ein Richtwert, da er ausschließlich das Körpergewicht und die Körpergröße bei der Berechnung berücksichtigt, während z.B. u.a. Muskel- und Körperfettanteil, Geschlecht und Alter unbeachtet bleiben [85].

2.1.1.2 Präoperativer Gewichtsverlust

Um den Einfluss des präoperativen Gewichtsverlustes auf das onkologische Outcome zu untersuchen, wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 bestand aus Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust und Gruppe 2 bestand aus Patienten ohne präoperativen Gewichtsverlust. Ein präoperativer Gewichtsverlust wurde definiert durch einen ungewollten Gewichtsverlust von $\geq 3\text{kg}$, um tägliche Gewichtsschwankungen durch Wasser- und Elektrolytverschiebungen zu vernachlässigen.

2.2 Datenerhebung und Datenarchivierung

Die zu evaluierenden Parameter wurden mittels des klinikinternen EDV-Systems des Universitätsklinikums Tübingen (SAP R/3-System (Sitz: Walldorf), KIS (Krankenhausinformationssystem) i.s.h.med (Industry Solution Healthcare), Entwickler: Cerner) erhoben und in einer Access-Datenbank (Access 2013, Microsoft Corporation, Hauptsitz: Redmond (Washington)) archiviert.

Patientendaten aus den Jahren 2004 – 2008 wurden aus einer bereits bestehenden Datenbank übernommen und in die neue Access Datenbank eingepflegt (Ethikvotum mit der Projektnummer: 273/2010B02, 12.07.2010).

Patientendaten aus den Jahren 2008 – 2014 wurden durch das klinikinterne EDV-System des Universitätsklinikums Tübingen erfasst und in die neue Access Datenbank eingegeben (Ethikvotum mit der Projektnummer: 379/2014BO2).

Die Patientendaten wurden streng vertraulich behandelt, anhand einer automatisch generierten Fallnummer pseudonymisiert verwaltet und nicht an Dritte weitergegeben.

2.3 Aufbau und Struktur der Datenbank

Im folgendem sind die Inhalte der Registerkarten aufgeführt, die zur Datenarchivierung verwendet wurden.

Abbildung 3 zeigt eine der 15 Registerkarten als Beispiel. Die restlichen Registerkarten können dem Anhang entnommen werden.

Stammdaten	CCI	Risikofaktoren	Medikamente	Symptomatik	Staging	KH-Aufenthalt	Therapiemaßnahmen vor
Resektion	Histopathologischer Befund	Blutprodukte	Komplikationen	Therapiemaßnahmen nach Resektion	Labor		

Lokalrezidiv/Metachrone Fernmetastasen

Rezidiv / Metachrone Fernmetastasen

ED: [dd.mm.yyyy]

Diagnostik Art: <input type="text"/>	Metachrone Fernmetastasen <input type="checkbox"/> Metachrone Fernmetastasen <input type="checkbox"/> Leber <input type="checkbox"/> Lunge <input type="checkbox"/> Knochen <input type="checkbox"/> Lymphknoten <input type="checkbox"/> Peritonealcarcinose <input type="checkbox"/> Hirn <input type="checkbox"/> Andere	Therapie <input type="checkbox"/> Therapie <input type="checkbox"/> OP <input type="checkbox"/> RFA <input type="checkbox"/> RT <input type="checkbox"/> CX
------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Lokalrezidiv

Lokalrezidiv

- Extraluminal
- Anastomose
- Unbekannt

Neues CRC

neues CRC

pT:

Letzter Kontakt

Datum: [dd.mm.yyyy]

Art:

Verstorben

GZ:

Abbildung 3: Registerkarte: Follow up

Registerkarte: Stammdaten

Unter der Registerkarte „Stammdaten“ werden das Geburtsdatum, das Geschlecht, die Körpergröße und das präoperative Gewicht der Patienten erhoben. Aus Gewicht und Körpergröße wird der präoperative BMI Wert automatisch berechnet und eine automatisch generierte Patientenummer vergeben.

Registerkarte: Charlson Comorbidity Index (CCI)

In der folgenden Registerkarte „CCI“ wurden Begleiterkrankungen nach CCI gelistet und bewertet. Je nach Erkrankung werden unterschiedliche Punktwerte vergeben. Der Gesamte CCI-Score wird schließlich automatisch errechnet.

Zur semiquantitativen Analyse wurden die Patienten nach CCI in Gruppen eingeteilt: CCI Score 0, CCI Score 1-2, CCI Score 3-4 und CCI Score ≥ 5 .

Registerkarte: Risikofaktoren

In der folgenden Registerkarte „Risikofaktoren“ wird die Suchtanamnese (Nikotin und Alkohol) erfasst sowie der ASA Score des Patienten. Des Weiteren werden Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und Gastrointestinaltraktes aufgenommen, welche nicht bei den CCI Risikofaktoren erfasst werden, wie z.B. Hypertonie, Thrombose/Embolie, Hepatitis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Außerdem werden frühere abdominelle Operationen, frühere Radiatio und frühere Chemotherapien dokumentiert sowie das Vorhandensein eines Zweitmalignomes. Ebenfalls wird die familiäre Vorbelastung bezüglich Kolorektaler Karzinome erfasst.

Registerkarte: Medikamente

In der nächsten Registerkarte „Medikamente“ werden zum einen die gerinnungsaktiven Medikamente, sowie eine ggf. durchgeführte präoperative Umstellung erhoben, zum anderen Medikamente wie Antihypertensiva, Lipidsenker und Antidiabetika aufgenommen.

Registerkarte: Symptomatik

In der Registerkarte „Symptomatik“ werden präoperative Symptome des Patienten, wie z.B. perianaler Blutverlust, Leistungsabfall, Gewichtsverlust und Schmerzen, festgehalten.

Registerkarte: Staging

In der Registerkarte „Staging“ wird das Datum der Erstdiagnose, die Art der Diagnosestellung (über Symptome oder bei einer Routinediagnostik) sowie eine eventuell durchgeführte Pankoloskopie dokumentiert. Außerdem werden das präoperative Biopsieergebnis und das klinische TNM-Stadium (cTNM), die Lokalisation des primären ggf. sekundären und tertiären Karzinoms und den Abstand zur Linea dentata und Linea anocutanea erfasst. Bei Patienten mit mehrfach Kolorektalen Karzinomen wurde das Karzinom mit dem höchsten T-Stadium als prognoseführender Tumor gewertet.

Bei der Auswertung beinhalten Kolonkarzinome Karzinome des Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens und Colon sigmoideum.

Zu Rektumkarzinomen gehören Karzinome des rektosigmoidalen Übergangs und des oberen, mittleren sowie unteren Rektumdrittels.

Registerkarte: Krankenhausaufenthalt

Die folgende Registerkarte „Krankenhausaufenthalt“ enthält das Aufnahme- und Entlassungsdatum sowie die Dauer des Aufenthalts auf Normal- und Intensivstation.

Registerkarte: Therapiemaßnahmen vor Resektion

In der Registerkarte „Therapiemaßnahmen vor Resektion“ werden neoadjuvante Therapien (Radiotherapie oder Chemotherapie) und Notfallinterventionen aufgenommen. Notfallinterventionen sind Maßnahmen, die vor der eigentlichen Tumorresektion erfolgt sind, wie z.B. eine endoskopische Blutstillung, Dekompression oder Stenteinlage.

Registerkarte: Resektion

Die Registerkarte „Resektion“ dient der Erhebung von Resektionsdatum, Wochentag, Tageszeit, Schnitt- und Nahtzeit. Außerdem werden u.a. die Operationstechnik (endoskopisch, laparoskopisch oder offen chirurgisch), die Art der Hauptresektion und ggf. Zweitresektion (z.B. Transversumresektion, Hemikolektomie links, tiefe anteriore Rektumresektion) und die durchgeführten Anastomosen dokumentiert.

Registerkarte: Histopathologischer Befund

In der Registerkarte „Histopathologischer Befund“ wird das TNM-Stadium mit UICC-Stadium, die Tumormakroskopie (z.B. Größe, Tumorperforation oder Stenose), die Tumorhistologie, der Differenzierungsgrad, das Resektionsausmaß, der Regressionsgrad, die Infiltration des Tumors und der Mercury-Score erhoben. Für einen ggf. vorhandenen Zweittumor/Drittumor werden das T-Stadium, der Differenzierungsgrad und die Tumorhistologie erfasst. Ein pT0 Tumorstadium bestand bei Patienten mit einem Rektumkarzinom nach neoadjuvanter Radiochemotherapie, sowie bei einem Patienten mit einem Kolonkarzinom nach neoadjuvanter Chemotherapie. Ein UICC 0 Stadium wiesen Patienten auf, welche eine neoadjuvante Therapie erhielten oder Patienten bei denen extern bioptisch ein invasives Karzinom diagnostiziert wurde, im Resektat jedoch ein pTis Tumorstadium vorlag.

Registerkarte: Blutprodukte

In der Registerkarte „Blutprodukte“ werden präoperative (1-7 Tage präoperativ), intraoperative und postoperative (1-7 Tage postoperativ) Transfusionen (Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK) oder Fresh Frozen Plasma (FFP)) dokumentiert.

Registerkarte: Komplikationen

Die folgende Registerkarte „Komplikationen“ dient der Erhebung von Intra- und Postoperativen Komplikationen. Die Einstufung erfolgt nach der Accordian Severity Classification (ASC) [86] und umfasst die Systeme Gastrointestinaltrakt, Blutungskomplikationen, Urogenitaltrakt, Respirationstrakt, Herz-Kreislauf-System, Decubitus, Infektionen, Nervensystem und andere Komplikationen.

Die verschiedenen Schweregrade postoperativer Komplikationen sind abhängig von der jeweiligen Maßnahme, welche erfolgt ist.

Registerkarte: Therapiemaßnahmen nach Resektion

Adjuvante und Additive Therapiemaßnahmen sowie Therapie der simultanen Lungen- und Lebermetastasen werden in der Registerkarte „Therapiemaßnahmen nach Resektion“ erhoben. Außerdem wird die Art der postoperativen Thromboseprophylaxe erfasst.

Registerkarte: Labor

In der Registerkarte „Labor“ werden präoperative (1-3 Tage präoperativ) und postoperative (1-3 Tage postoperativ) Laborparameter, wie z.B. Blutbild, Entzündungsparameter, Gerinnungsparameter und Tumormarker dokumentiert.

Registerkarte: Follow up

In der letzten Registerkarte „Follow up“ werden das Auftreten von Rezidiven (das Datum der Diagnose, die Art der Diagnosestellung, Lokalrezidiv oder metachrone Fernmetastasen und die diesbezüglich durchgeführten Therapieverfahren) sowie der aktuelle Gesundheitszustand und das Datum des letzten Kontaktes aufgenommen.

Bei bereits verstorbenen Patienten werden das Todesdatum und der Grund des Todes angegeben. Zudem wird ein neu aufgetretenes Kolorektales Karzinom dokumentiert.

2.4 Nachuntersuchung

Um den Langzeitverlauf des Gesundheitszustandes der Patienten zu erfassen, wurde zusätzlich eine standardisierte Patientenbefragung durchgeführt. Hierbei wurde der aktuelle Gesundheitszustand des Patienten, das Auftreten eines Tumorrezidivs inkl. Lokalisation und Therapie, sowie ggf. bei bereits verstorbenen Patienten das Todesdatum und die Todesursache erhoben.

Der Nachbeobachtungszeitraum begann zum Zeitpunkt der Resektion und endete zum Zeitpunkt des Todes der Patienten bzw. dem letzten Kontakt mit dem Patienten. Der Analysezeitraum wurde zum 24.09.2015 beendet.

Bei allen Patienten die bis zum 30.09.2014 eine Nachsorge oder Therapie am Universitätsklinikum Tübingen erhalten haben, erfolgte die Erhebung dieser Parameter über das klinikinterne EDV-System des Universitätsklinikums Tübingen.

Alle übrigen Patienten, die hierdurch nicht erfasst werden konnten, wurden zunächst angeschrieben und über eine Telefonbefragung informiert, welche dann in einem definierten Zeitintervall standardisiert durchgeführt wurde. Zu Beginn des Gesprächs wurde den Patienten erläutert, von wem und zu welchem Zweck die Befragung durchgeführt wird. Die Patienten wurden informiert, dass die Teilnahme freiwillig ist und zu keinem Nachteil in der folgenden Behandlung führt. Da bei einer telefonischen Befragung keine schriftliche Einverständniserklärung ausgefüllt werden konnte, wurden die Patienten darauf hingewiesen, dass eine mündliche Beantwortung der Fragen als Einwilligungserklärung verstanden wird. Patienten die keine telefonische Befragung wünschten, konnten den dem Anschreiben beiliegenden Fragebogen zurückschicken bzw. den Hausarzt autorisieren oder Ihre Teilnahme verweigern. Das Anschreiben und der Fragebogen können dem Anhang entnommen werden.

Die Überlebensdaten der übrigen Patienten, die telefonisch nicht kontaktiert werden konnten, wurden mit Hilfe des Comprehensive Cancer Center Tübingen-Stuttgart (Südwestdeutsches Tumorzentrum) aus dem klinikinternen Krebsregister (Herrenberger Straße 23, 72070 Tübingen) erfasst.

2.5 Datenauswertung und statistische Methode

Für die statistische Auswertung wurden die eingegebenen Patientendaten aus der Access Datenbank in das Statistikprogramm SPSS Statistics 22 (Entwickler: IBM, Chicago Illinois, USA) exportiert. Eine statistische Beratung erfolgte zu Beginn der Untersuchung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen (Silcherstr. 5, 72076 Tübingen). Die Basisdaten der Patienten und Tumorcharakteristika wurden durch absolute und relative Häufigkeiten sowie Tabellen und Balkendiagramme dargestellt.

Als Lagemaß wurden Mediane, Minimum und Maximum bestimmt.

Zur Signifikanzprüfung bei kategorialen Variablen wurde der Fishers exakt Test bzw. der Chi² Test verwendet, während für Mediane der Mann-Whitney-U-Test (bei 2 Variablen) oder Kruskal-Wallis-Test (bei >2 Variablen) benutzt wurde. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Für alle Tests galt ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$.

Das tumorfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten wurde mittels Kaplan Meier Analyse untersucht. Zur Signifikanzbestimmung wurde der Log Rank Test angewandt (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$).

Die Definition des tumorfreien Überlebens entspricht dem „Time to recurrence“ von Punt et al, der die verschiedenen Outcome-Definitionen zusammengefasst hat [87] und ist definiert durch das Zeitintervall von der Resektion des Karzinoms bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs, metachroner Fernmetastasen oder des tumorbedingten Todes. Patienten, welche aus anderen Gründen verstorben sind oder bis zum Ende des Follow ups kein Ereignis aufwiesen, wurden zensiert.

Das Gesamtüberleben ist definiert vom Zeitpunkt der onkologischen Resektion bis zum Tod des Patienten, unabhängig von der Todesursache.

Mittels einer Cox Regression wurde das Risk Ratio und das 95% Konfidenzintervall bestimmt, um den Einfluss des präoperativen BMI Wertes und des präoperativen Gewichtsverlustes sowie verschiedener Kovariablen auf das Auftreten eines Rezidives und die Gesamtmortalität zu erhalten. Die Unabhängigkeit der möglichen Einflussfaktoren wurde vorher mittels Kreuztabelle überprüft. Für Nominal- und Ordinalskalierte Merkmale wurde eine Dummy-Codierung verwendet. Auf Grund der Fallzahl dieser Untersuchung wurde die Cox Regression für Kolorektale Karzinome als gemeinsame Entität durchgeführt, und die Tumorlokalisation als möglicher Einflussfaktor berücksichtigt, sowie untergewichtige Patienten von der Analyse ausgeschlossen. Eine gemeinsame Auswertung von Kolon- und Rektumkarzinomen ist in der Vergleichsliteratur üblich [28, 32, 80, 88, 89].

3 Ergebnisse

Zunächst werden die Demografischen Daten des Gesamtkollektives dargestellt. Anschließend erfolgt die Auswertung des Patientenkollektives eingeteilt in definierte BMI Gruppen, separat für Patienten mit einem Kolon- und einem Rektumkarzinom.

Danach wird der Einfluss des präoperativen Gewichtsverlustes auf das onkologische Outcome, wiederum getrennt für Patienten mit einem Kolonkarzinom und Rektumkarzinom, ausgewertet. Zum Schluss erfolgt die Cox-Regression für Kolorektale Karzinome.

3.1 Demografische Daten des Gesamtkollektives

Das gesamte Patientenkollektiv bestand aus 901 Patienten, wovon 511 (56,7%) männlich und 390 (43,3%) weiblich waren.

Die Patienten waren bei der Primärresektion des Karzinoms zwischen 19 und 95 Jahren alt. Der Altersmedian lag bei 68 Jahren.

Das mediane präoperative Gewicht des Gesamtkollektives lag bei 76 kg. Der mediane BMI-Wert betrug $25,9 \frac{kg}{m^2}$.

3.1.1 Tumorlokalisation

Die Tumorlokalisation des Primärtumors war folgendermaßen verteilt:

Tabelle 5: Tumorlokalisation

Tumorlokalisation	n (%)
Colon ascendens*	225 (25)
Colon transversum	44 (4,9)
Colon descendens**	59 (6,5)
Colon sigmoideum	160 (17,8)
Rektosigmoidaler Übergang	52 (5,8)
Rektum	361 (40)
Gesamt	901 (100)

*einschließlich Coecum und rechte Flexur

** einschließlich linke Flexur

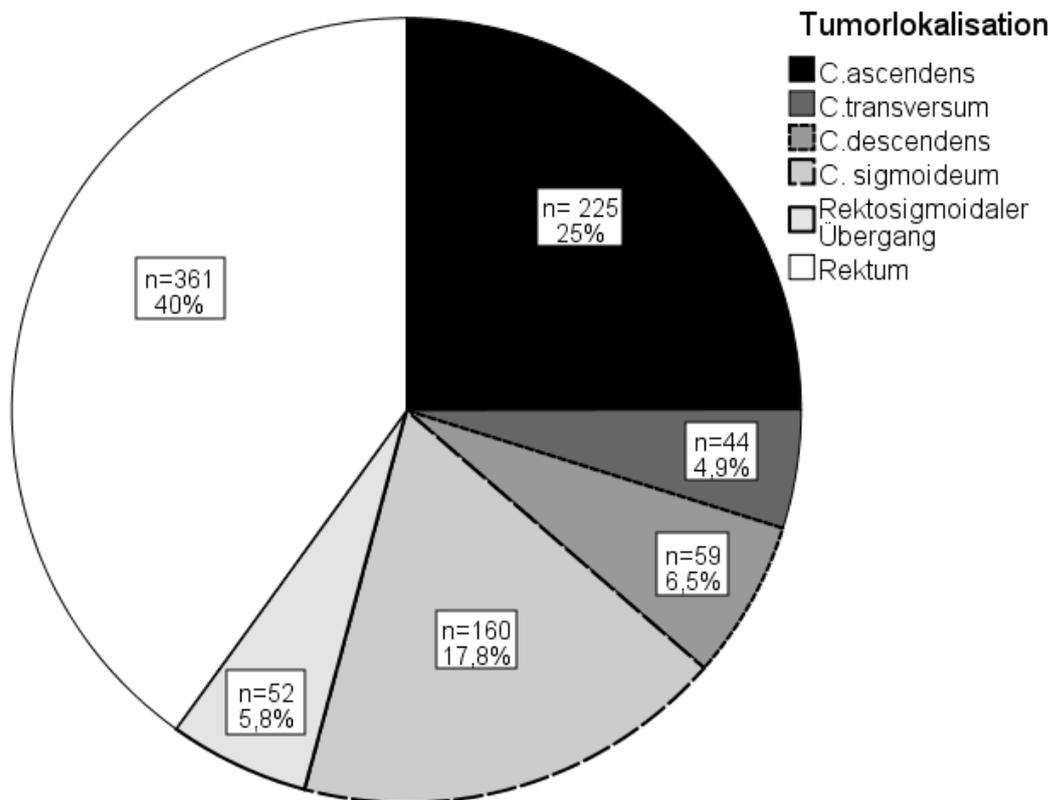


Abbildung 4: Tumorlokalisation

488 von 901 (54,2%) Patienten wiesen ein Kolonkarzinom und 413 von 901 (45,8%) Patienten ein Rektumkarzinom auf. 52 von 413 (5,8%) hatten ein Karzinom des Rektosigmoidalen Übergangs. Bei 95 von 413 (10,5%) Patienten war das Karzinom im oberen, bei 176 von 413 (19,5%) Patienten im mittleren und bei 90 von 413 (10%) Patienten im unteren Rektumdrittel lokalisiert.

3.2 BMI Gruppen

Bei der Einteilung des Gesamtkollektives in definierte BMI-Gruppen waren 20 von 901 (2,2%) Patienten untergewichtig (Gruppe 1), 360 von 901 (40%) Patienten normalgewichtig (Gruppe 2), 349 von 901 (38,7%) Patienten präadipös (Gruppe 3) und 172 von 901 (19,1%) Patienten adipös (Gruppe 4).

3.2.1 Kolonkarzinom

3.2.1.1 Demografische Daten

Betrachtet man ausschließlich die Patienten mit einem Kolonkarzinom, so waren 13 von 488 (2,7%) Patienten in Gruppe 1, 200 von 488 (41%) Patienten in Gruppe 2, 189 von 488 (38,7%) Patienten in Gruppe 3 und 86 von 488 (17,6%) Patienten in Gruppe 4.

Die restlichen demografischen Daten können Tbl. 6 und Abb. 5 entnommen werden.

Tabelle 6: BMI Gruppen: Demografische Daten der Patienten mit einem Kolonkarzinom

Parameter	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht					
männlich	2 (15,4)	83 (41,5)	113 (59,8)	49 (57)	247 (50,6)
weiblich	11 (84,6)	117 (58,5)	76 (40,2)	37 (43)	241 (49,4)
Gesamt	13 (100)	200 (100)	189 (100)	86 (100)	488 (100)
Alter* [J] (Range)	72 (31-88)	70 (25-95)	70 (32-90)	69 (31-87)	70 (25-95)
Gewicht* [kg] (Range)	48 (43-56)	64 (40-88)	80 (56-99)	95 (70-155)	75 (40-155)
BMI* [$\frac{kg}{m^2}$] (Range)	17,9 (15,2-18,4)	22,6 (18,5-24,9)	27,4 (25-29,9)	32,7 (30-53,1)	25,9 (15,2-53,1)

*Median

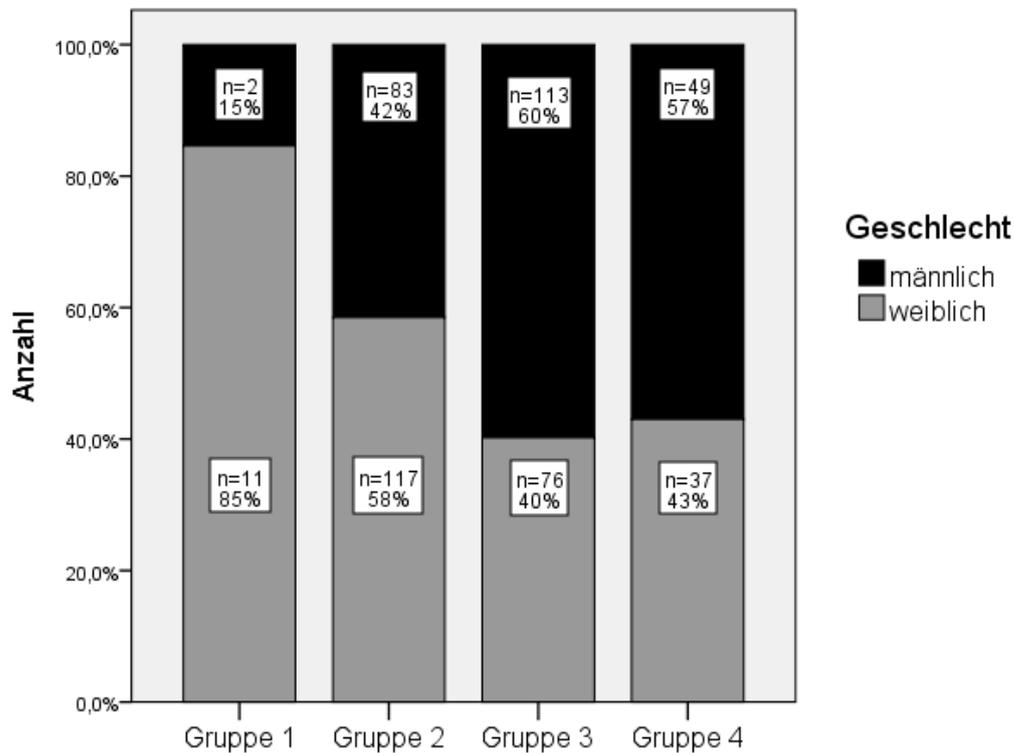


Abbildung 5: BMI Gruppen: Geschlecht der Patienten mit einem Kolonkarzinom

In Gruppe 1 und 2 waren mehr weibliche als männliche Patienten, während in Gruppe 3 und 4 mehr männliche als weibliche Patienten vorkamen.

Das mediane Alter betrug in allen Gruppen zwischen 69 und 72 Jahren.

Das mediane Gewicht der Patienten mit einem Kolonkarzinom lag bei 75 kg (Range 40-155) und der mediane BMI Wert bei 25,9 $\frac{kg}{m^2}$ (Range 15,2-53,1 $\frac{kg}{m^2}$).

3.2.1.2 ASA Score

Die Auswertung des präoperativen ASA Scores zeigte eine prozentual vergleichbare Verteilung unter den verschiedenen BMI Gruppen. Patienten der Gruppe 1 wiesen mit 7,7% häufiger einen ASA 5 Score auf, als die anderen BMI Gruppen. In Gruppe 4 hatten die Patienten mit 44,2% häufiger einen ASA 3 Score verglichen mit den übrigen Gruppen. Die restliche Verteilung des ASA Scores kann Tabelle 7 und Abbildung 6 entnommen werden.

Tabelle 7: BMI Gruppen: ASA Score bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

ASA Score	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ASA 2	8 (61,5)	130 (65)	112 (59,3)	44 (51,2)	294 (6)
ASA 3	4 (30,8)	59 (29,5)	61 (32,3)	38 (44,2)	162 (33,2)
ASA 4	-	5 (2,5)	6 (3,2)	1 (1,2)	12 (2,5)
ASA 5	1 (7,7)	-	1 (0,5)	-	2 (0,4)
ASA unbekannt	-	6 (3)	9 (4,7)	3 (3,4)	18 (3,7)
Gesamt	13 (100)	200 (100)	189 (100)	86 (100)	488 (100)

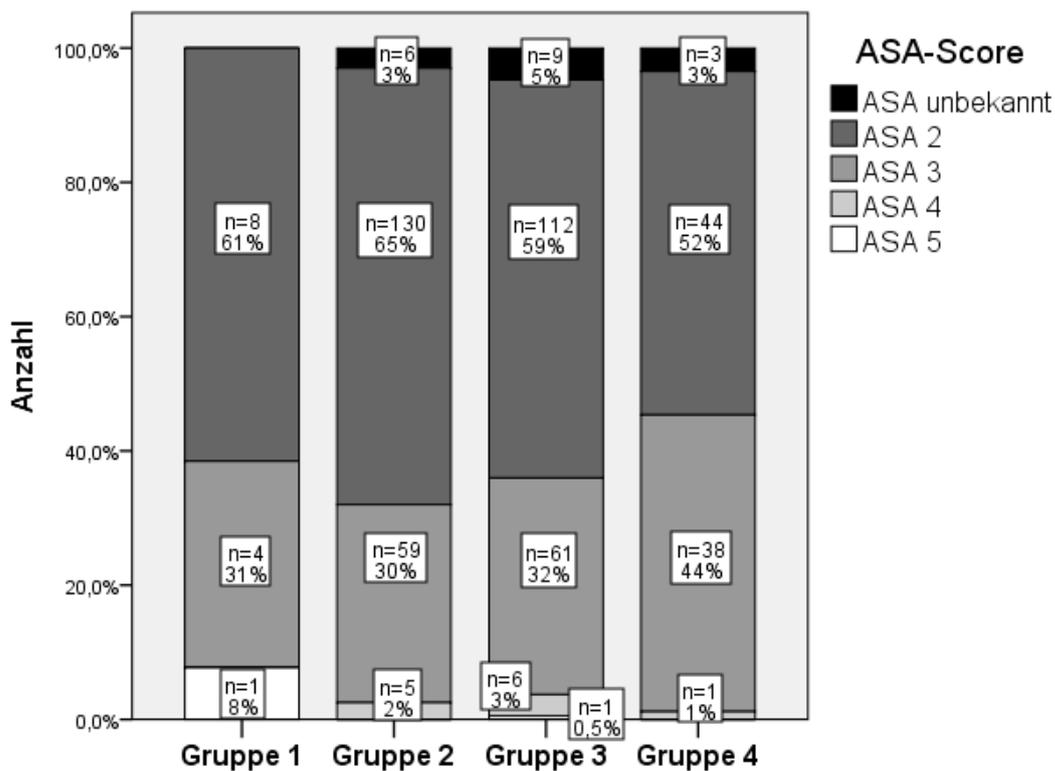


Abbildung 6: BMI Gruppen: ASA Score bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

3.2.1.3 CCI Score

In Tbl. 8 und Abb. 7 ist der präoperative CCI Score der Patienten dargestellt.

Tabelle 8: BMI Gruppen: CCI Score bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

CCI Score	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CCI 0	7 (53,8)	96 (48)	68 (36)	21 (24,4)	192 (39,3)
CCI 1-2	4 (30,8)	53 (26,5)	70 (37)	34 (39,5)	161 (33)
CCI 3-4	2 (15,4)	35 (17,5)	37 (19,6)	18 (20,9)	92 (18,9)
CCI ≥5	-	16 (8)	14 (7,4)	13 (15,2)	43 (8,8)
Gesamt	13 (100)	200 (100)	189 (100)	86 (100)	488 (100)

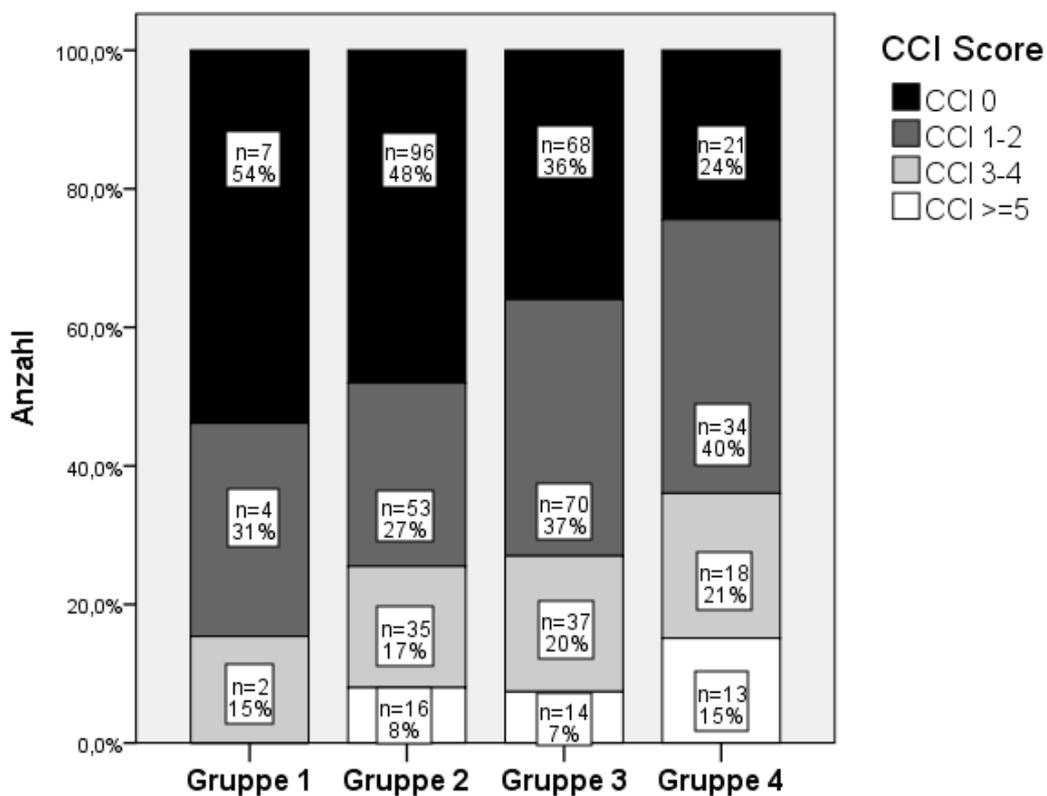


Abbildung 7: BMI Gruppen: CCI Score bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

Patienten der Gruppe 1 und 2 zeigten häufiger einen CCI 0 Score, während Patienten der Gruppe 3 und 4 häufiger einen CCI 1-2 Score aufwiesen. Mit 15,2% hatten Patienten aus Gruppe 4 doppelt so häufig einen CCI ≥5 im Vergleich zu den anderen BMI Gruppen.

3.2.1.4 Tumorcharakteristika

3.2.1.4.1 UICC Stadium

Tbl. 9 und Abb. 8 fasst die Verteilung der UICC Stadien unter den verschiedenen BMI Gruppen bei Patienten mit einem Kolonkarzinom zusammen.

In Gruppe 1 hatten 7 von 13 (53,9%) Patienten ein UICC II Stadium, in Gruppe 2 87 von 200 (44%) Patienten, in Gruppe 3 74 von 189 (39,8%) Patienten und in Gruppe 4 42 von 86 (48,8%) Patienten.

Tabelle 9: BMI Gruppen: UICC Stadium bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

UICC Stadium	Gruppe 1 n (%)	Gruppe 2 n (%)	Gruppe 3 n (%)	Gruppe 4 n (%)	Gesamt n (%)
UICC 0	-	9 (4,5)	4 (2,2)	-	13 (2,7)
UICC I	2 (15,4)	45 (22,7)	50 (26,8)	23 (26,7)	120 (24,8)
UICC II	7 (53,9)	87 (44)	74 (39,8)	42 (48,8)	210 (43,5)
UICC III	4 (30,7)	57 (28,8)	58 (31,2)	21 (24,5)	140 (29)
Gesamt	13 (100)	198* (100)	186* (100)	86 (100)	483* (100)

*bei 2 Patienten aus Gruppe 2 und 3 Patienten aus Gruppe 3 konnte das UICC Stadium retrospektiv nicht ermittelt werden.

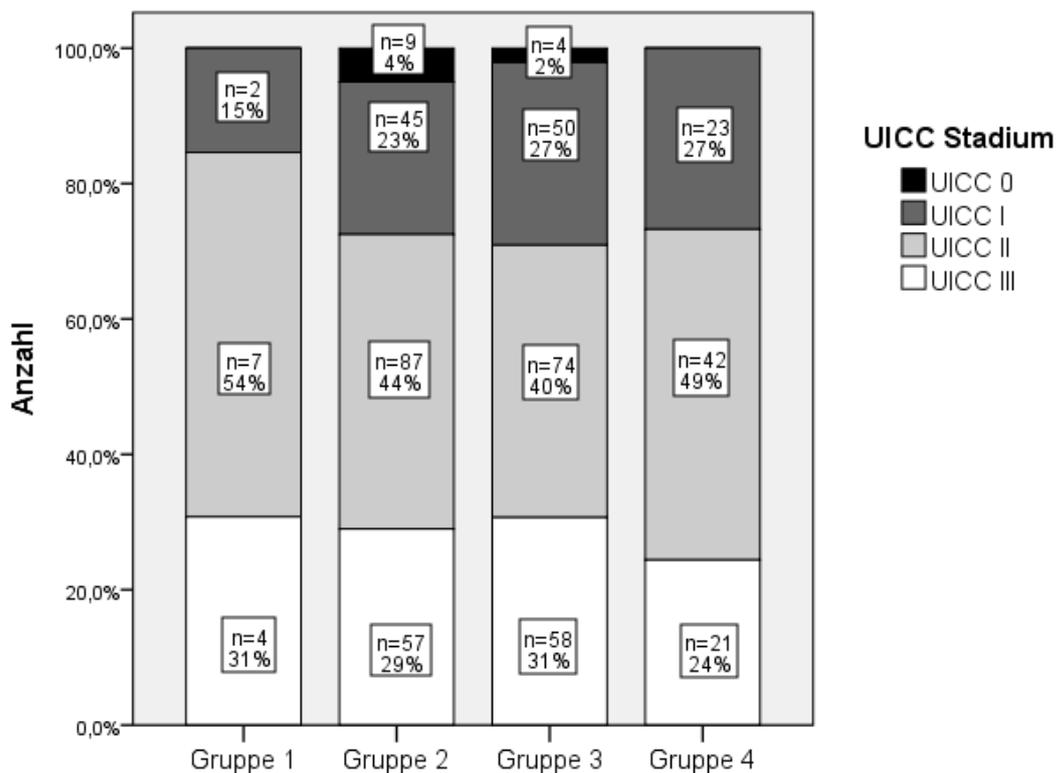


Abbildung 8: BMI Gruppen: UICC Stadium bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

3.2.1.4.2 Histologische Tumormerkmale

Die histologischen Tumormerkmale für Patienten mit einem Kolonkarzinom sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (Tabelle 10).

Tabelle 10: BMI Gruppen: Histologische Tumormerkmale bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

pT- Stadium	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
pT0	-	1 (0,5)	-	-	1 (0,3)
pTis	-	8 (4)	4 (2,1)	-	12 (2,5)
pT1	1 (7,7)	12 (6,1)	27 (14,4)	11 (12,8)	51 (10,5)
pT2	1 (7,7)	39 (19,7)	29 (15,4)	17 (19,8)	86 (17,7)
pT3	7 (53,8)	106 (53,5)	101 (53,7)	51 (59,3)	265 (54,6)
pT4	4 (30,8)	32 (16,2)	27 (14,4)	7 (8,1)	70 (14,4)
Gesamt	13 (100)	198 (100)	188 (100)	86 (100)	485 (100)
pN- Stadium					
pN0	9 (69,2)	141 (71,2)	128 (68,8)	65 (75,6)	343 (71)
pN1	1 (7,7)	44 (22,2)	42 (22,6)	15 (17,4)	102 (21,1)
pN2	3 (23,1)	13 (6,6)	16 (8,6)	6 (7)	38 (7,9)
Gesamt	13 (100)	198 (100)	186 (100)	86 (100)	483 (100)
Differenzierungsgrad					
G1	-	12 (6,2)	12 (6,5)	1 (1,2)	25 (5,2)
G2	8 (66,7)	129 (66,2)	128 (68,8)	65 (75,6)	330 (68,9)
G3	4 (33,3)	54 (27,6)	46 (24,7)	20 (23,2)	124 (25,9)
Gesamt	12 (100)	195 (100)	186 (100)	86 (100)	479 (100)
HNPCC					
Ja	-	13 (6,5)	5 (2,6)	4 (4,7)	22 (4,5)
Nein	13 (100)	187 (93,5)	184 (97,4)	82 (95,3)	466 (95,5)
Gesamt	13 (100)	200 (100)	189 (100)	86 (100)	488 (100)

Bei 3 Patienten konnte das pT-Stadium, bei 5 Patienten das pN-Stadium und bei 9 Patienten der Differenzierungsgrad des Tumors retrospektiv nicht ermittelt werden.

Bei einem Patienten mit einem Kolonkarzinom wurde eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, sodass dieser ein ypT0 Tumorstadium aufwies.

Bezüglich des pT Stadiums des Tumors wiesen Patienten in Gruppe 1 mit 30,8% deutlich häufiger ein pT4 Tumorstadium auf im Vergleich zu den restlichen Gruppen.

Betrachtet man das pN Stadium des Tumors so hatten in Gruppe 1 3 von 13 (23,1%) Patienten ein pN2 Stadium, während in Gruppe 2 13 von 198 (6,6%), in Gruppe 3 16 von 186 (8,6%) und in Gruppe 4 6 von 86 (7%) ein pN2 Tumorstadium zeigten.

Der Differenzierungsgrad des Tumors ergab in den verschiedenen BMI Gruppen keine Unterschiede.

3.2.1.5 Präoperativer Gewichtsverlust unter den einzelnen BMI-Gruppen

Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom gaben in Gruppe 1 3 von 13 (23,1%) Patienten, in Gruppe 2 31 von 200 (15,5%) Patienten, in Gruppe 3 22 von 189 (11,6%) Patienten und in Gruppe 4 9 von 86 (10,5%) Patienten einen präoperativen Gewichtsverlust an.

Wie im folgenden Streudiagramm (Abb. 9) dargestellt, gab es keine Korrelation zwischen den BMI-Werten der Patienten und des präoperativen Gewichtsverlustes. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug 0,174 ($p=0,166$).

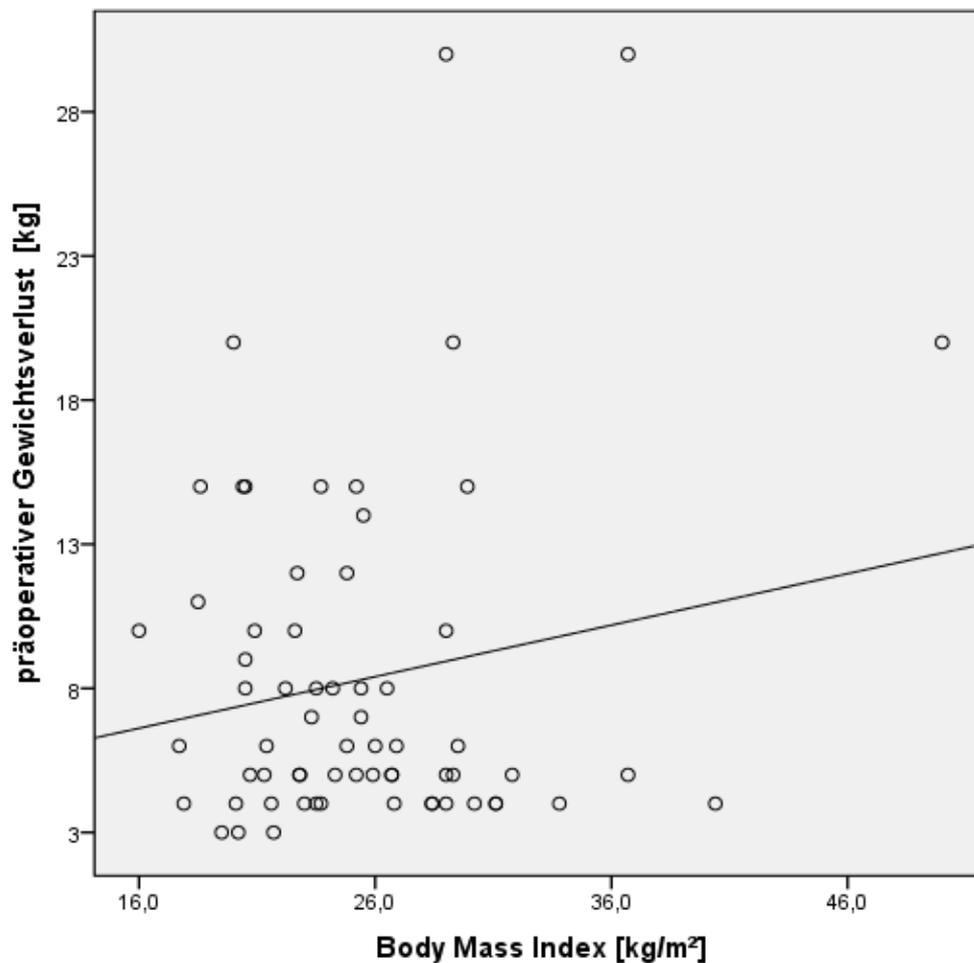


Abbildung 9: Streudiagramm BMI-Wert und präoperativer Gewichtsverlust der Patienten mit einem Kolonkarzinom

3.2.1.6 Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen BMI Wert

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 44 Monate (0 – 136 Monate).

3.2.1.6.1 Auftreten von Rezidiven

62 von 488 (12,7%) Patienten mit einem Kolonkarzinom bekamen ein Rezidiv. Die Auswertung nach BMI Gruppen ergab in Gruppe 1 3 von 13 (23,1%) Patienten, in Gruppe 2 27 von 200 (13,5%) Patienten, in Gruppe 3 23 von 189 (12,2%) Patienten und in Gruppe 4 9 von 86 (10,5%) Patienten mit einem Rezidiv. Die Art der Rezidive ist in Tabelle 11 und Abbildung 10 detailliert aufgeführt.

Tabelle 11: BMI Gruppen: Art der Rezidive bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

Rezidiv	Gruppe 1 n=13	Gruppe 2 n=200	Gruppe 3 n=189	Gruppe 4 n=86	Gesamt n=488
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Lokalrezidiv	2 (15,4)	5 (2,5)	2 (1,1)	1 (1,2)	10 (2)
Metachrone Fernmetastasen	1 (7,7)	16 (8)	17 (9)	7 (8,1)	41 (8,4)
Lokalrezidiv und Metachrone Fernmetastasen	-	3 (1,5)	4 (2,1)	1 (1,2)	8 (1,6)
Gesamt	3 (23,1)	24 (12)*	23 (12,2)	9 (10,5)	59 (12)*

*In Gruppe 2 konnte bei 3 von 27 (1,5%) Patienten retrospektiv nicht ermittelt werden, ob es sich um ein Lokalrezidiv oder metachrone Fernmetastasen gehandelt hat.

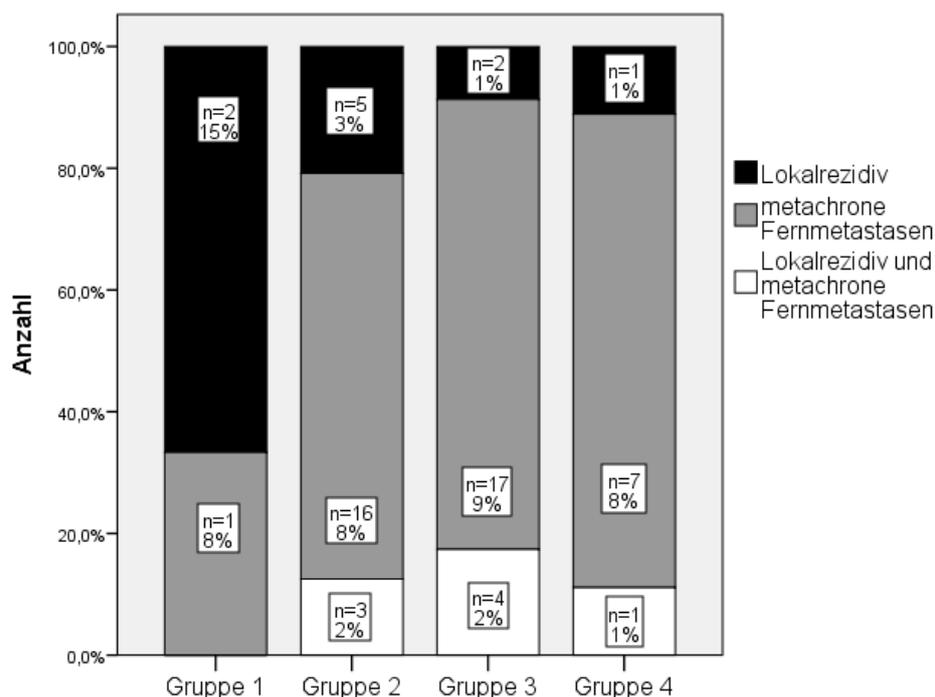


Abbildung 10: BMI Gruppen: Art der Rezidive bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

In der folgenden Tabelle 12 sind die verschiedenen Lokalisationen der metachronen Fernmetastasen dargestellt. Hierbei waren Mehrfachnennungen möglich.

Tabelle 12: BMI Gruppen: Lokalisation der metachronen Fernmetastasen bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

Lokalisation	Gruppe 1 n=1	Gruppe 2 n=19	Gruppe 3 n=21	Gruppe 4 n=8	Gesamt n=49
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Leber	1 (100)	14 (73,7)	13 (61,9)	6 (75)	34 (57,6)
Lunge	-	6 (31,6)	9 (42,9)	2 (25)	17 (28,8)
Peritoneal- carcinose	-	4 (21,1)	2 (9,5)	1 (12,5)	7 (11,9)
Andere Lokalisationen*	-	3 (15,8)	8 (38,1)	2 (25)	13 (22)

*andere Lokalisationen beinhalten Knochen-, Lymphknoten- und Hirnmetastasen

In Gruppe 2 hatten 14 von 19 (73,7%) Patienten, in Gruppe 3 13 von 21 (61,9%) Patienten und in Gruppe 4 6 von 8 (75%) Patienten Lebermetastasen.

Eine Peritonealcarcinose zeigten in Gruppe 2 4 von 19 (21,1%) Patienten, in Gruppe 3 2 von 21 (9,5%) Patienten und in Gruppe 4 einer von 8 (12,5%) Patienten.

3.2.1.6.2 Tumorfrees- und Gesamtüberleben

Während des Nachuntersuchungszeitraumes verstarben insgesamt 119 von 488 (24,4%) Patienten mit einem Kolonkarzinom.

Angewandt auf die verschiedenen BMI Gruppen verstarben in Gruppe 1 3 von 13 (23,1%) Patienten, in Gruppe 2 57 von 200 (28,5%) Patienten, in Gruppe 3 38 von 189 (20,1%) Patienten und in Gruppe 4 21 von 86 (24,4%) Patienten.

In Abb. 11 ist das kumulative Gesamtüberleben der Patienten mit einem Kolonkarzinom aufgeteilt nach BMI Gruppen dargestellt:

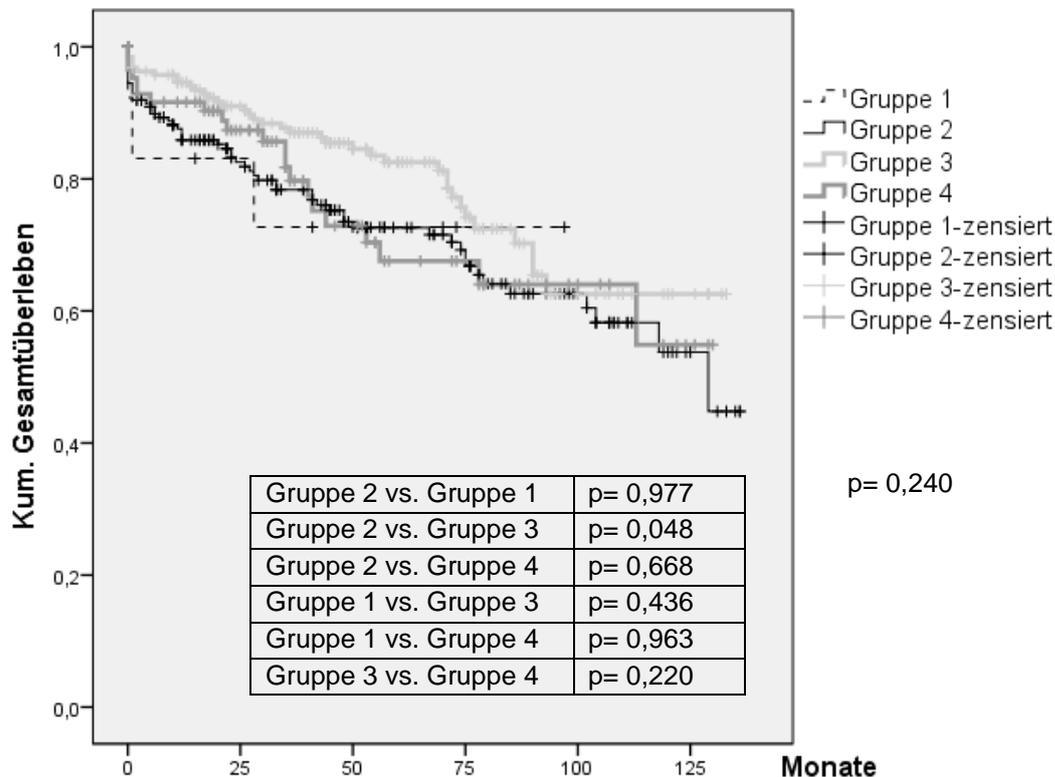


Abbildung 11: Kaplan Meier Kurve: BMI Gruppen: kumulatives Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen den BMI Gruppen. Das Ein- Jahresüberleben betrug in Gruppe 1 83%, in Gruppe 2 88%, in Gruppe 3 95% und in Gruppe 4 92%. Das Zwei- Jahresüberleben war in Gruppe 1 83%, in Gruppe 2 83%, in Gruppe 3 91% und in Gruppe 4 87%. Das Fünf- Jahresüberleben betrug in Gruppe 1 72%, in Gruppe 2 73%, in Gruppe 3 83 % und in Gruppe 4 68%. Im Vergleich der einzelnen Gruppen mit der Referenzgruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 bezüglich des Gesamtüberlebens. Präadipöse Patienten (Gruppe 3) hatten ein besseres Gesamtüberleben als normalgewichtige Patienten (Gruppe 2). Die restlichen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

In Gruppe 1 verstarb einer von 13 (7,7%) Patienten tumorbedingt, in Gruppe 2 15 von 200 (7,5%) Patienten, in Gruppe 3 9 von 189 (4,8%) Patienten und in Gruppe 4 5 von 86 (5,8%) Patienten.

In der folgenden Kaplan Meier Kurve (Abb.12) ist das kumulative tumorfreie Überleben der Patienten mit einem Kolonkarzinom in den verschiedenen BMI Gruppen dargestellt:

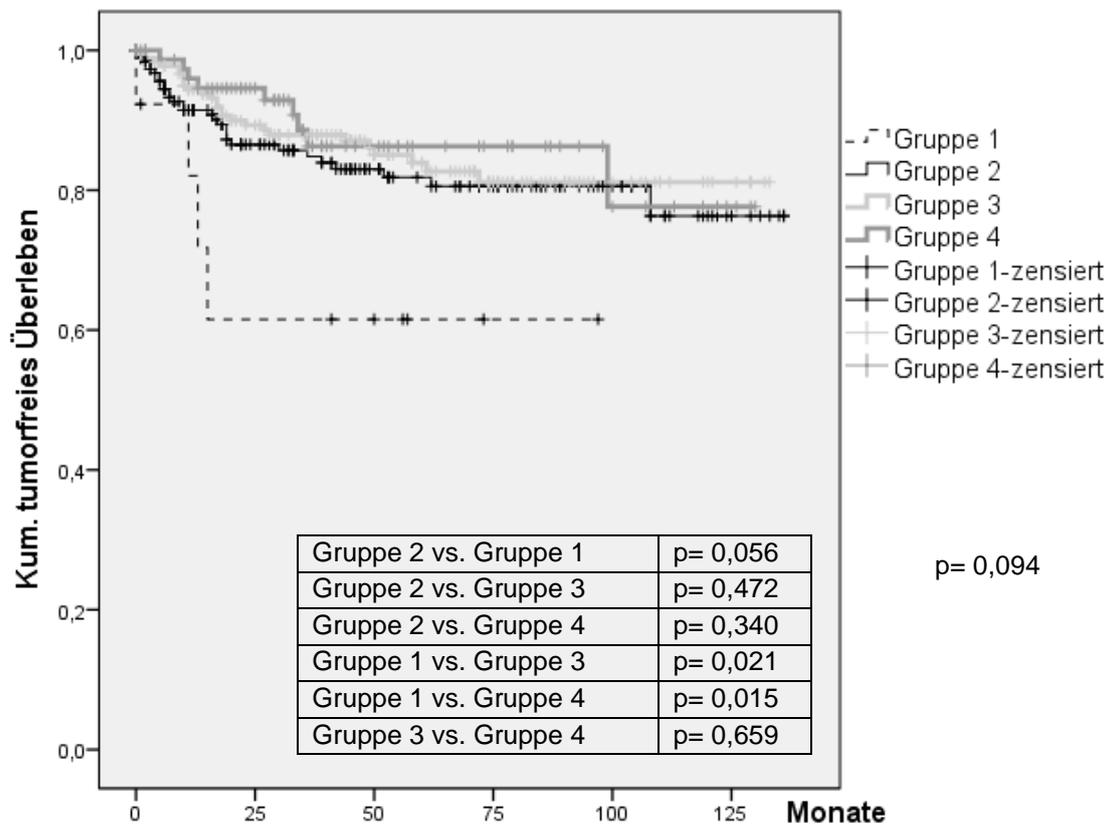


Abbildung 12: Kaplan Meier Kurve: BMI Gruppen: kumulatives tumorfreies Überleben der Patienten mit einem Kolonkarzinom

In Gruppe 1 betrug das tumorfreie Ein- Jahresüberleben 82%, das Zwei- Jahresüberleben und Fünf- Jahresüberleben 61,5%. In Gruppe 2 betrug das tumorfreie Ein- Jahresüberleben 91%, das Zwei- Jahresüberleben 86% und das Fünf- Jahresüberleben 80%. Das tumorfreie Ein- Jahresüberleben in Gruppe 3 war 94%, das Zwei- Jahresüberleben 89% und das Fünf- Jahresüberleben 83%. Gruppe 4 zeigte ein tumorfreies Ein- Jahresüberleben von 96%, ein Zwei- Jahresüberleben von 94% und ein Fünf- Jahresüberleben von 86%.

3.2.2 Rektumkarzinom

3.2.2.1 Demografische Daten

Bei der Auswertung der Patienten mit einem Rektumkarzinom waren 7 von 413 (1,8%) Patienten untergewichtig (Gruppe 1), 160 von 413 (38,7%) Patienten normalgewichtig (Gruppe 2), 160 von 413 (38,7%) Patienten präadipös (Gruppe 3) und 86 von 413 (20,8%) Patienten adipös (Gruppe 4).

In Tabelle 13 sind die demografischen Daten der Patienten zusammengefasst.

Tabelle 13: BMI Gruppen: Demografische Daten der Patienten mit einem Rektumkarzinom

Parameter	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht					
männlich	4 (57,1)	85 (53,1)	118 (73,8)	57 (66,3)	264 (63,9)
weiblich	3 (42,9)	75 (46,9)	42 (26,2)	29 (33,7)	149 (36,1)
Gesamt	7 (100)	160 (100)	160 (100)	86 (100)	413 (100)
Alter* [J] (Range)	68 (64-77)	64 (19-91)	67 (38-86)	68 (34-88)	66 (19-91)
Gewicht* [kg] (Range)	50 (40-53)	65 (47-88)	80 (62-106)	93 (70-128)	78 (40-128)
BMI* [$\frac{kg}{m^2}$] (Range)	16,8 (16-18,3)	22,8 (18,5-24,9)	26,8 (25-29,9)	31,5 (30-46,2)	25,9 (16-46,2)

*Median

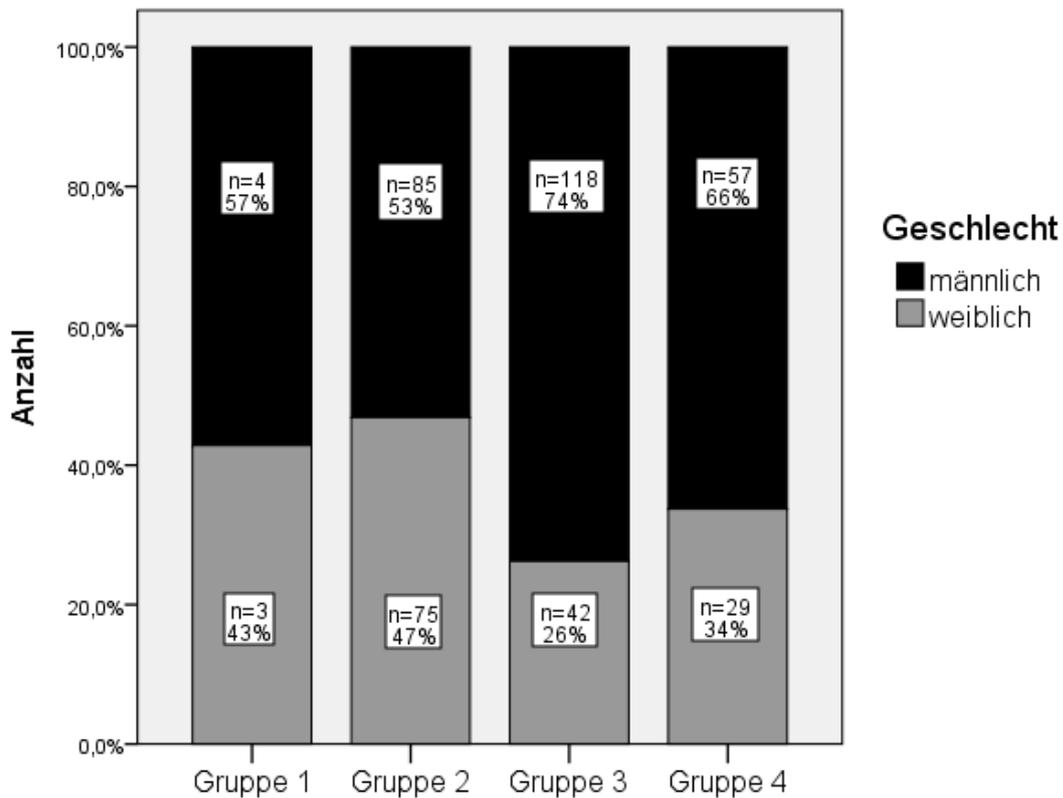


Abbildung 13: BMI Gruppen: Geschlecht der Patienten mit einem Rektumkarzinom

In allen Gruppen gab es mehr männliche als weibliche Patienten, wobei in Gruppe 3 und 4 prozentual häufiger (73,8% und 66,3%) männliche Patienten vertreten waren im Vergleich zu Gruppe 1 und 2 (57,1% und 53,1%).

Das mediane Alter betrug insgesamt 66 Jahre (Range 19-91 Jahre).

Das mediane Gewicht lag bei 78 kg (Range 40-128 kg) und der mediane BMI Wert bei $25,9 \frac{kg}{m^2}$ (Range $16-46,2 \frac{kg}{m^2}$).

3.2.2.2 ASA Score

Der präoperative ASA Score der Patienten mit einem Rektumkarzinom ist in Tabelle 14 und Abbildung 14 dargestellt.

Tabelle 14: BMI Gruppen: ASA Score bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

ASA Score	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ASA 2	1 (14,3)	127 (79,4)	122 (76,3)	51 (59,3)	301 (72,9)
ASA 3	6 (85,7)	32 (20)	34 (21,3)	33 (38,4)	105 (25,4)
ASA 4	-	-	3 (1,8)	-	3 (0,7)
ASA unbekannt	-	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (2,3)	4 (1)
Gesamt	7 (100)	160 (100)	160 (100)	86 (100)	413 (100)

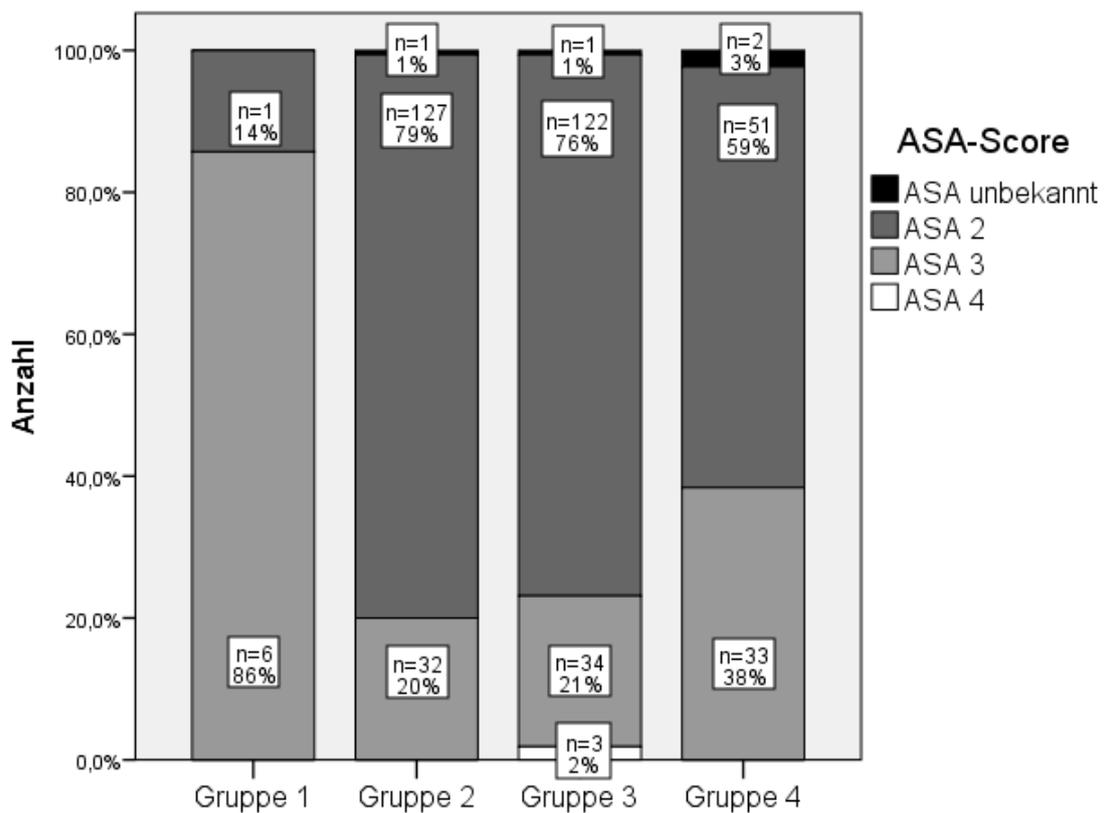


Abbildung 14: BMI Gruppen: ASA Score bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

In Gruppe 1 zeigten die Patienten mit 85,7% deutlich häufiger einen ASA 3 Score im Vergleich zu den restlichen BMI Gruppen.

3.2.2.3 CCI Score

Ebenfalls wurde der Einfluss des präoperativen BMI Wertes auf den CCI Score der Patienten ausgewertet und in der folgenden Tabelle (Tabelle 15) und Abbildung (Abb. 15) zusammengefasst.

Tabelle 15: BMI Gruppen: CCI Score bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

CCI Score	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CCI 0	2 (28,6)	84 (52,5)	71 (44,4)	32 (37,2)	189 (45,8)
CCI 1-2	3 (42,8)	50 (31,3)	61 (38,1)	31 (36)	145 (35,1)
CCI 3-4	2 (28,6)	20 (12,5)	20 (12,5)	20 (23,3)	62 (15)
CCI 5	-	6 (3,7)	8 (5)	3 (3,5)	17 (4,1)
Gesamt	7 (100)	160 (100)	160 (100)	86 (100)	413 (100)

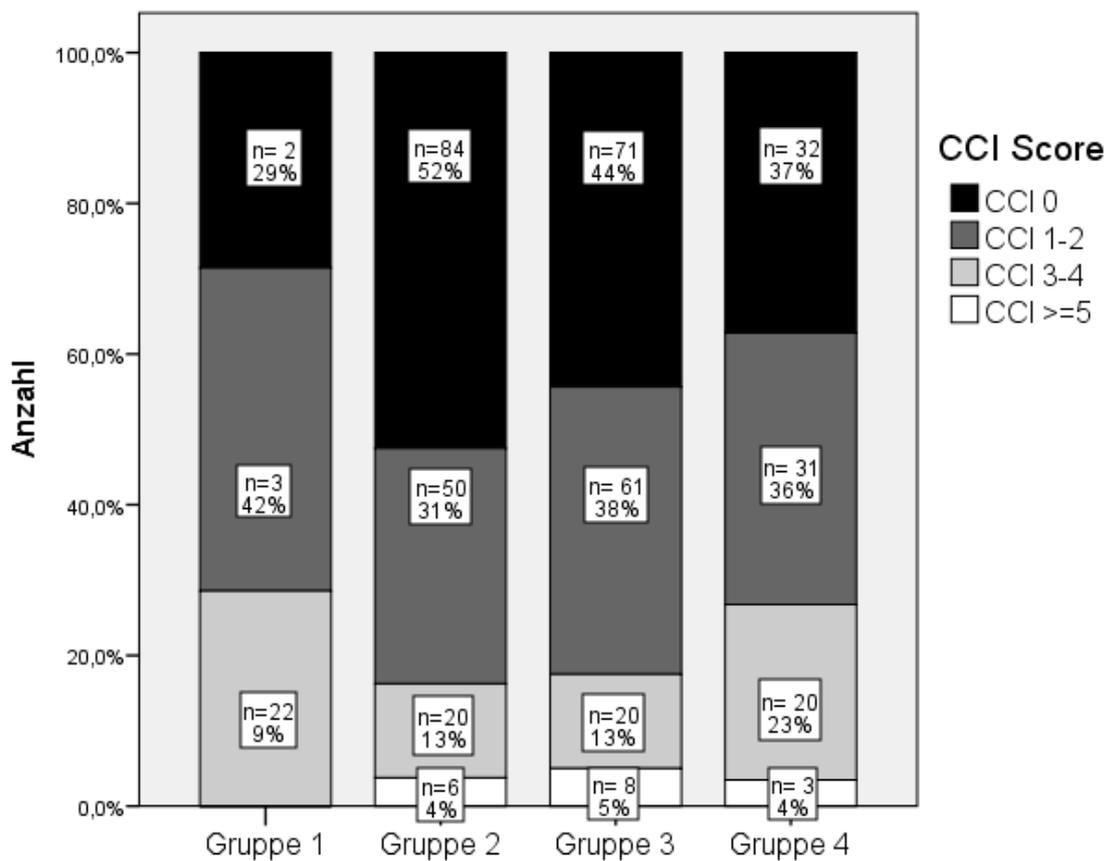


Abbildung 15: BMI Gruppen: CCI Score bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

In Gruppe 1 und 4 wiesen die Patienten häufiger einen CCI 3-4 auf im Vergleich zu den Patienten aus Gruppe 2 und 3.

3.2.2.4 Tumorcharakteristika

3.2.2.4.1 UICC Stadium

Die Verteilung der UICC Stadien der verschiedenen BMI Gruppen mit einem Rektumkarzinom kann Tbl. 16 und Abb. 16 entnommen werden.

Tabelle 16: BMI Gruppen: UICC Stadium bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

UICC Stadium	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
UICC 0	1 (14,3)	17 (10,7)	13 (8,2)	7 (8,2)	38 (9,3)
UICC I	-	55 (34,6)	50 (31,6)	32 (37,6)	137 (33,4)
UICC II	5 (71,4)	50 (31,4)	41 (26)	19 (22,4)	115 (28,2)
UICC III	1 (14,3)	37 (23,3)	54 (34,2)	27 (31,8)	119 (29,1)
Gesamt	7 (100)	159 (100)	158 (100)	85 (100)	409 (100)

Bei 4 Patienten konnte das UICC Stadium retrospektiv nicht ermittelt werden.

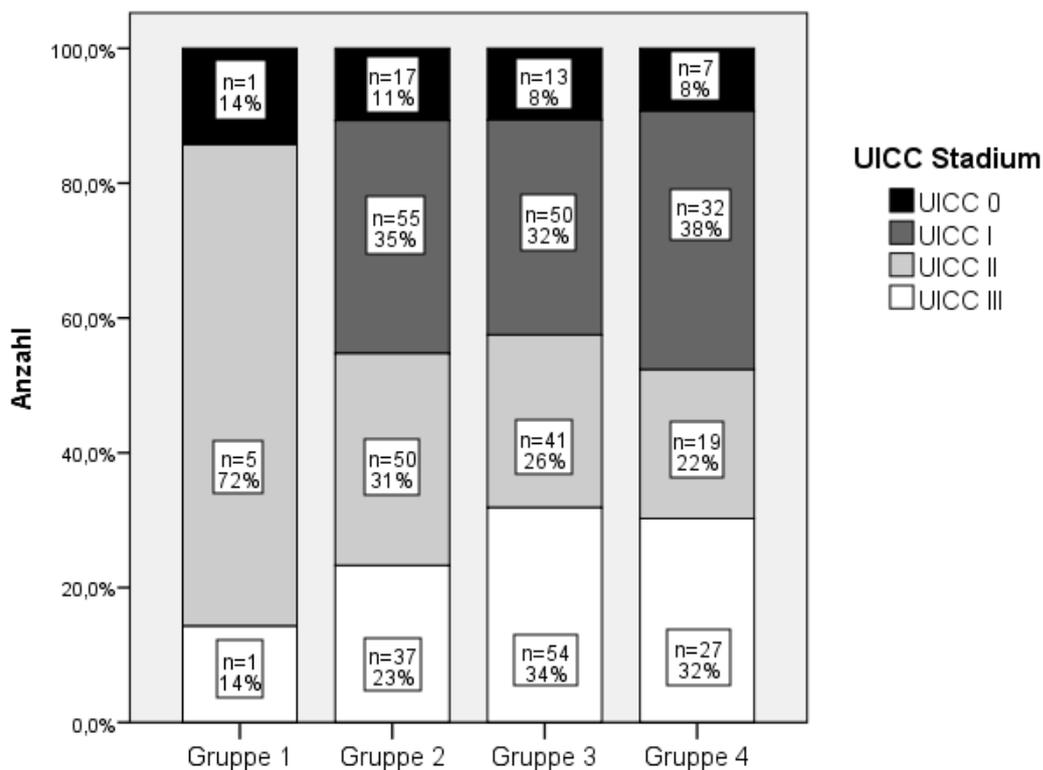


Abbildung 16: BMI Gruppen: UICC Stadium bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

In Gruppe 1 wiesen 5 von 7 (71,4%) Patienten ein UICC II Stadium auf. In Gruppe 2 zeigten 55 von 159 (34,6%) Patienten, in Gruppe 3 50 von 160 (31,4%) Patienten und in Gruppe 4 32 von 86 (37,6%) Patienten ein UICC I Stadium.

3.2.2.4.2 Histologische Tumormerkmale

Die histologischen Tumormerkmale bei Patienten mit einem Rektumkarzinom können der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 17) entnommen werden.

Tabelle 17: BMI Gruppen: Histologische Tumormerkmale bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

pT- Stadium	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
pT0	1 (14,3)	12 (7,5)	14 (8,8)	6 (7)	33 (8)
pTis	-	5 (3,1)	3 (1,9)	2 (2,3)	10 (2,4)
pT1	-	21 (13,1)	16 (10)	10 (11,6)	47 (11,4)
pT2	-	42 (26,3)	46 (28,7)	28 (32,6)	116 (28,1)
pT3	5 (71,4)	77 (48,1)	75 (46,9)	36 (41,9)	193 (46,7)
pT4	1 (14,3)	3 (1,9)	6 (3,7)	4 (4,6)	14 (3,4)
Gesamt	7 (100)	160 (100)	160 (100)	86 (100)	413 (100)
pN- Stadium					
pN0	6 (85,7)	122 (76,7)	104 (65,8)	58 (68,2)	290 (70,9)
pN1	-	32 (20,1)	41 (25,9)	19 (22,4)	92 (22,5)
pN2	1 (14,3)	5 (3,2)	13 (8,3)	8 (9,4)	27 (6,6)
Gesamt	7 (100)	159 (100)	158 (100)	85 (100)	409 (100)
Differenzierungsgrad					
G1	-	5 (3,5)	9 (5,9)	4 (5,2)	18 (4,8)
G2	5 (83,3)	117 (82,4)	122 (80,3)	64 (83,1)	308 (81,7)
G3	1 (16,7)	20 (14,1)	21 (13,8)	9 (11,7)	51 (13,5)
Gesamt	6 (100)	142 (100)	152 (100)	77 (100)	377 (100)
HNPCC					
Ja	-	4 (2,5)	3 (1,9)	1 (1,2)	8 (1,9)
Nein	7 (100)	156 (97,5)	157 (98,1)	85 (98,8)	405 (98,1)
Gesamt	7 (100)	160 (100)	160 (100)	86 (100)	413 (100)

Patienten mit einem ypT0 Tumorstadium hatten eine neoadjuvante Therapie. Bei 4 Patienten konnte das pN-Tumorstadium und bei 36 Patienten der Differenzierungsgrad des Tumors retrospektiv nicht ermittelt werden.

Ein pT3 Tumorstadium trat in Gruppe 1 bei 5 von 7 (71,4%) Patienten, in Gruppe 2 bei 77 von 160 (48,1%) Patienten, in Gruppe 3 bei 75 von 160 (46,9%) Patienten und in Gruppe 4 bei 36 von 86 (41,9%) Patienten auf. Patienten der Gruppe 1 zeigten prozentual häufiger ein pT3 und pT4 Tumorstadium im Vergleich zu den anderen BMI Gruppen. Betrachtet man das pN Tumorstadium in den verschiedenen BMI Gruppen, so hatten hierbei Patienten aus Gruppe 1 häufiger ein pN2 Tumorstadium verglichen mit der Referenzgruppe. Die Verteilung des Differenzierungsgrades des Tumors unterschied sich nicht unter den BMI Gruppen.

3.2.2.5 Präoperativer Gewichtsverlust unter den einzelnen BMI Gruppen

Bei Patienten mit einem Rektumkarzinom gaben in Gruppe 1 einer von 7 (14,3%) Patienten, in Gruppe 2 22 von 160 (13,8%) Patienten, in Gruppe 3 15 von 160 (9,4%) Patienten und in Gruppe 4 9 von 86 (11,4%) Patienten einen präoperativen Gewichtsverlust an.

Im folgenden Streudiagramm (Abb. 17) zeigte sich, dass es keine Korrelation zwischen den BMI Werten der Patienten und des präoperativen Gewichtsverlustes gab.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug $-0,067$ ($p=0,656$).

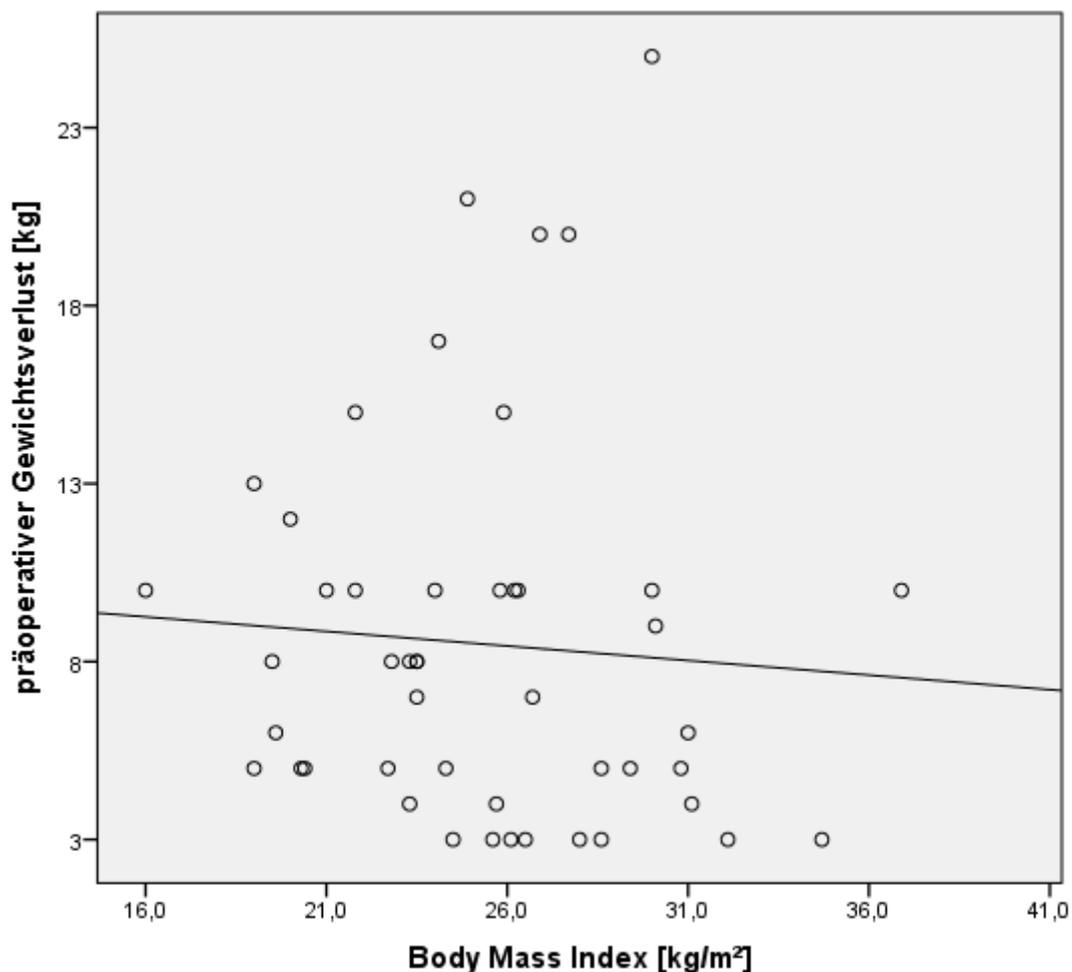


Abbildung 17: Streudiagramm BMI-Wert und präoperativer Gewichtsverlust der Patienten mit einem Rektumkarzinom

3.2.2.6 Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen BMI Wert

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 47 Monate (0-136 Monate).

3.2.2.6.1 Auftreten von Rezidiven

Insgesamt entwickelten 73 von 413 (17,7%) Patienten mit einem Rektumkarzinom ein Rezidiv.

Bei der separaten Auswertung nach BMI Gruppen entwickelten in Gruppe 1 einer von 7 (14,3%) Patienten, in Gruppe 2 23 von 160 (14,4%) Patienten, in Gruppe 3 35 von 160 (21,9%) Patienten und in Gruppe 4 14 von 86 (16,3%) Patienten ein Rezidiv.

Die Art der Rezidive ist in Tabelle 18 und Abbildung 18 zusammengefasst.

Tabelle 18: BMI Gruppen: Art der Rezidive bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

Rezidiv	Gruppe 1 n=7	Gruppe 2 n=160	Gruppe 3 n=160	Gruppe 4 n=86	Gesamt n=413
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Lokalrezidiv	-	4 (2,5)	4 (2,5)	3 (3,5)	11 (2,7)
Metachrone Fernmetastasen	-	17 (10,6)	28 (17,5)	9 (10,5)	54 (13,1)
Lokalrezidiv und Metachrone Fernmetastasen	1 (14,3)	2 (1,3)	3 (1,9)	2 (2,3)	8 (1,9)
Gesamt	1 (14,3)	23 (14,4)	35 (21,9)	14 (16,3)	73 (17,7)

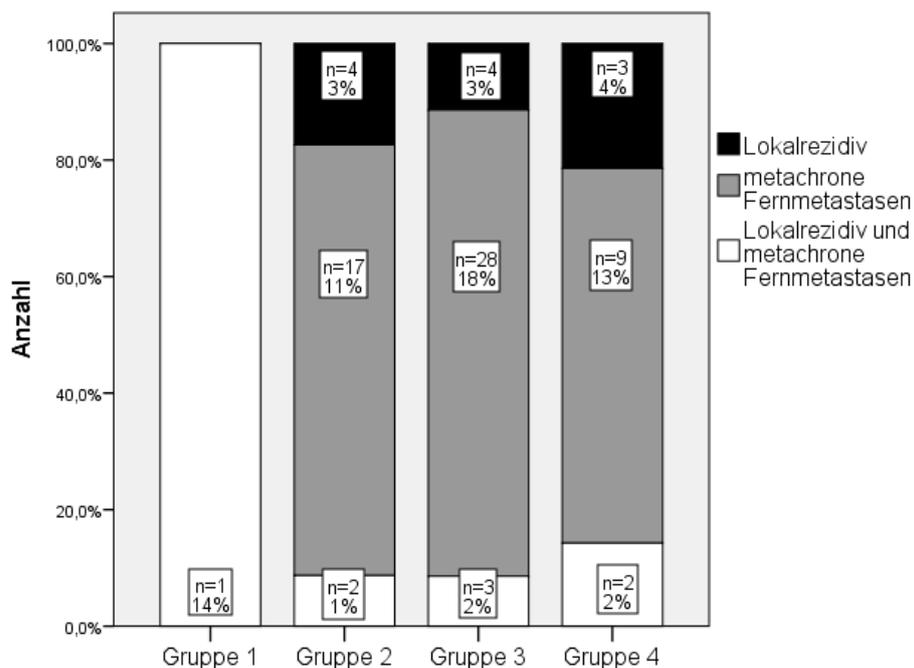


Abbildung 18: BMI Gruppen: Art der Rezidive bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

In der folgenden Tabelle 19 sind die verschiedenen Lokalisationen der metachronen Fernmetastasen dargestellt. Hierbei waren Mehrfachnennungen möglich.

Tabelle 19: Lokalisation der metachronen Fernmetastasen bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

Lokalisation	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
	n=1	n=19	n=31	n=11	n=62
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Leber	0 (0)	8 (42,1)	22 (71)	3 (27,3)	33 (53,2)
Lunge	1 (100)	13 (68,4)	17 (54,8)	4 (36,4)	35 (56,5)
Peritoneal-carcinose	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)	2 (18,2)	3 (4,8)
Andere Lokalisationen ^{n*}	0 (0)	2 (10,5)	1 (3,2)	2 (18,2)	5 (8,1)

**andere Lokalisationen beinhalten Knochen-, Lymphknoten- und Hirnmetastasen*

In Gruppe 1 zeigte einer von einem (100%) Patienten Lungenmetastasen, in Gruppe 2 13 von 19 (68,4%) Patienten, in Gruppe 3 17 von 31 (54,8%) Patienten und in Gruppe 4 4 von 11 (36,4%) Patienten Lungenmetastasen. In Gruppe 3 hatten 22 von 31 (71%) Patienten Lebermetastasen.

Eine Peritonealcarcinose entwickelte in Gruppe 1 und 2 kein Patient, in Gruppe 3 einer von 31 (9,7%) Patienten und in Gruppe 4 2 von 11 (18,2%) Patienten.

3.2.2.6.2 Tumorfrees- und Gesamtüberleben

Während des Nachbeobachtungszeitraums verstarben insgesamt 74 von 413 (17,9%) Patienten mit einem Rektumkarzinom.

Betrachtet man die verschiedenen BMI Gruppen, so verstarben in Gruppe 1 3 von 7 (42,9%) Patienten, in Gruppe 2 32 von 160 (20%) Patienten, in Gruppe 3 29 von 160 (18,1%) Patienten und in Gruppe 4 10 von 86 (11,6%) Patienten.

Die folgende Kaplan Meier Analyse (Abb.19) zeigt das kumulative Gesamtüberleben der Patienten mit einem Rektumkarzinom, aufgeteilt nach BMI Gruppen.

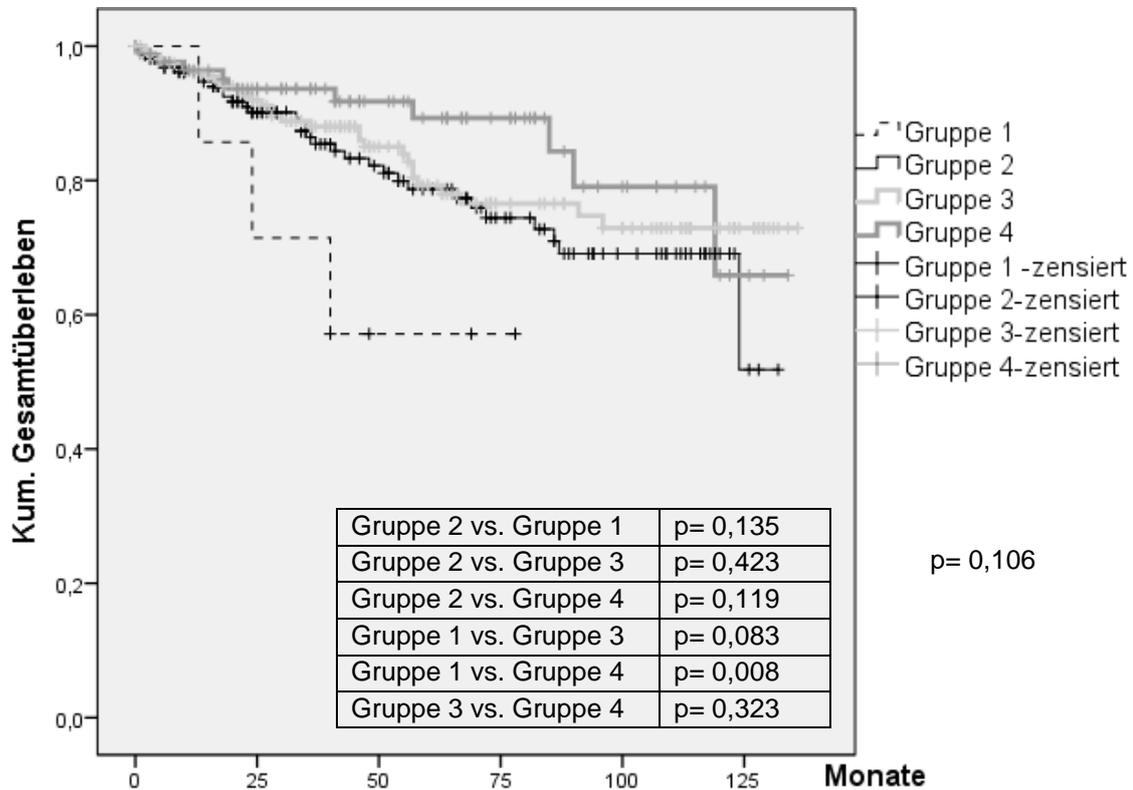


Abbildung 19: Kaplan Meier Kurve: BMI Gruppen: kumulatives Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

Die Patienten aus Gruppe 1 wiesen das schlechteste und aus Gruppe 4 das beste Gesamtüberleben auf.

Das Ein- Jahresüberleben betrug in Gruppe 1 86% und in Gruppe 2, 3 und 4 96%. Das Zwei- Jahresüberleben war in Gruppe 1 71%, in Gruppe 2 90%, in Gruppe 3 92% und in Gruppe 4 94%. Das Fünf- Jahresüberleben betrug in Gruppe 1 57%, in Gruppe 2 79%, in Gruppe 3 79 % und in Gruppe 4 89%.

Im Vergleich der einzelnen BMI Gruppen mit der Referenzgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens.

In Gruppe 1 verstarb einer von 7 (14,3%) Patienten tumorbedingt, in Gruppe 2 11 von 160 (6,9%) Patienten, in Gruppe 3 15 von 160 (9,4%) Patienten und in Gruppe 4 5 von 86 (5,8%) Patienten.

In der folgenden Kaplan Meier Kurve (Abb.20) ist das kumulative tumorfreie Überleben der Patienten mit einem Rektumkarzinom in den verschiedenen BMI Gruppen dargestellt.

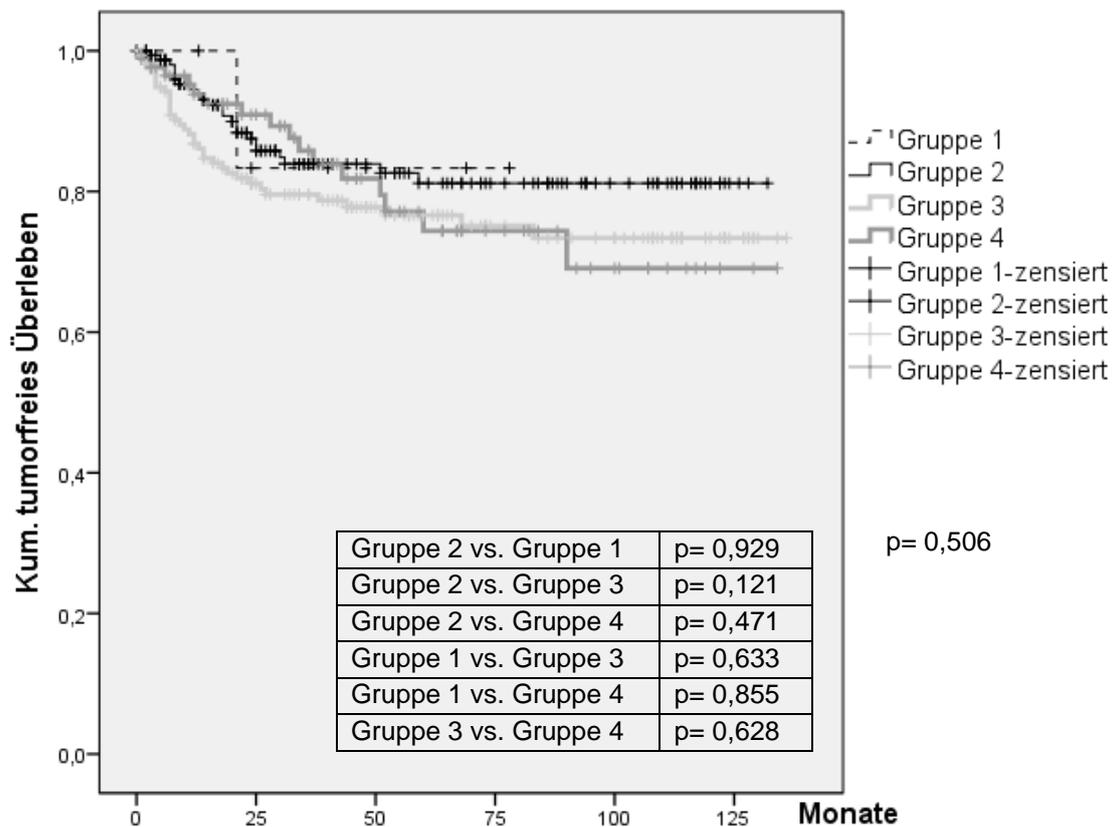


Abbildung 20: Kaplan Meier Kurve: BMI Gruppen: kumulatives tumorfreies Überleben der Patienten mit einem Rektumkarzinom

In Gruppe 1 betrug das tumorfreie Ein- Jahresüberleben 100%, Zwei- und Fünf- Jahresüberleben 83%. In Gruppe 2 betrug das tumorfreie Ein- Jahresüberleben 94%, das Zwei- Jahresüberleben 87% und das Fünf- Jahresüberleben 81%.

Das tumorfreie Ein- Jahresüberleben in Gruppe 3 war 88%, das Zwei- Jahresüberleben 81% und das Fünf- Jahresüberleben 76%.

Gruppe 4 zeigte ein tumorfreies Ein- Jahresüberleben von 93%, ein Zwei- Jahresüberleben von 90% und ein Fünf- Jahresüberleben von 74%.

3.3 Präoperativer Gewichtsverlust

Im Gesamtkollektiv gaben 112 von 901 (12,4%) Patienten einen präoperativen Gewichtsverlust (Gruppe 1) und 789 von 901 (87,6%) Patienten keinen präoperativen Gewichtsverlust (Gruppe 2) an.

3.3.1 Kolonkarzinom

3.3.1.1 Demografische Daten

Betrachtet man ausschließlich die Patienten mit einem Kolonkarzinom, so bestand Gruppe 1 aus 65 von 488 (13,3%) Patienten und Gruppe 2 aus 423 von 488 (86,7%) Patienten.

Patienten der Gruppe 1 wiesen einen geringeren BMI Wert und ein geringeres Körpergewicht auf im Vergleich zu Patienten der Gruppe 2.

Bezüglich des Alters gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Der mediane Gewichtsverlust in Gruppe 1 betrug 6kg (Range 3-30kg).

Die demografischen Daten sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20: Präoperativer Gewichtsverlust: Demografische Daten bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

Parameter	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht			
männlich	30 (46,2)	217 (51,3)	247 (50,6)
weiblich	35 (53,8)	206 (48,7)	241 (49,4)
Gesamt	65 (100)	423 (100)	488 (100)
Alter* [J] (Range)	71 (31-89)	70 (25-95)	70 (25-95)
Gewicht* [kg] (Range)	71 (45-155)	75 (40-150)	75 (40-155)
BMI* $\frac{kg}{m^2}$ (Range)	24,8 (16-50)	26,1 (15,2-53,1)	25,9 (15,2-53,1)

*Median

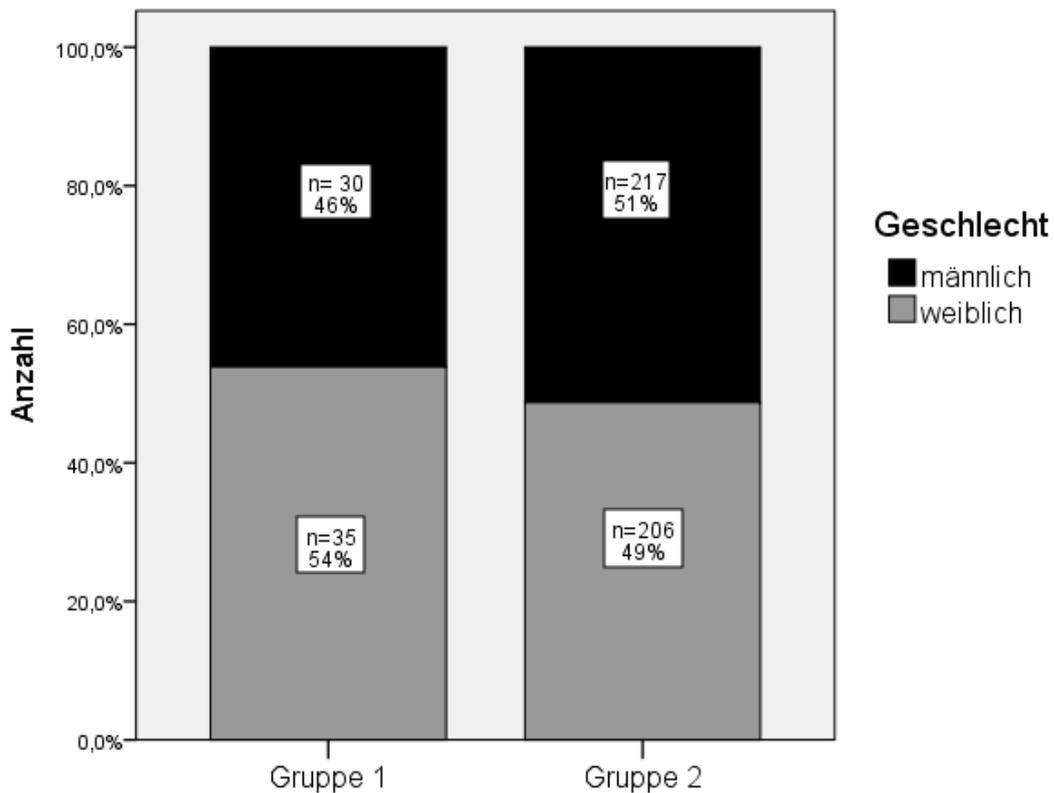


Abbildung 21: Präoperativer Gewichtsverlust: Geschlecht bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

Das Geschlechterverhältnis war in beiden Gruppen annähernd ausgeglichen.

3.3.1.2 ASA Score

Betrachtet man den ASA Score der Patienten, so zeigte sich kein statistischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die detaillierte Verteilung kann Tabelle 21 und Abbildung 22 entnommen werden.

Tabelle 21: Präoperativer Gewichtsverlust: ASA Score bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

ASA Score	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
ASA 2	41 (63,1)	253 (59,8)	294 (60,2)
ASA 3	17 (26,2)	145 (34,3)	162 (33,2)
ASA 4	2 (3,1)	10 (2,4)	12 (2,5)
ASA 5	-	2 (0,5)	2 (0,4)
ASA unbekannt	5 (7,7)	13 (3,1)	18 (3,7)
Gesamt	65 (100)	423 (100)	488 (100)

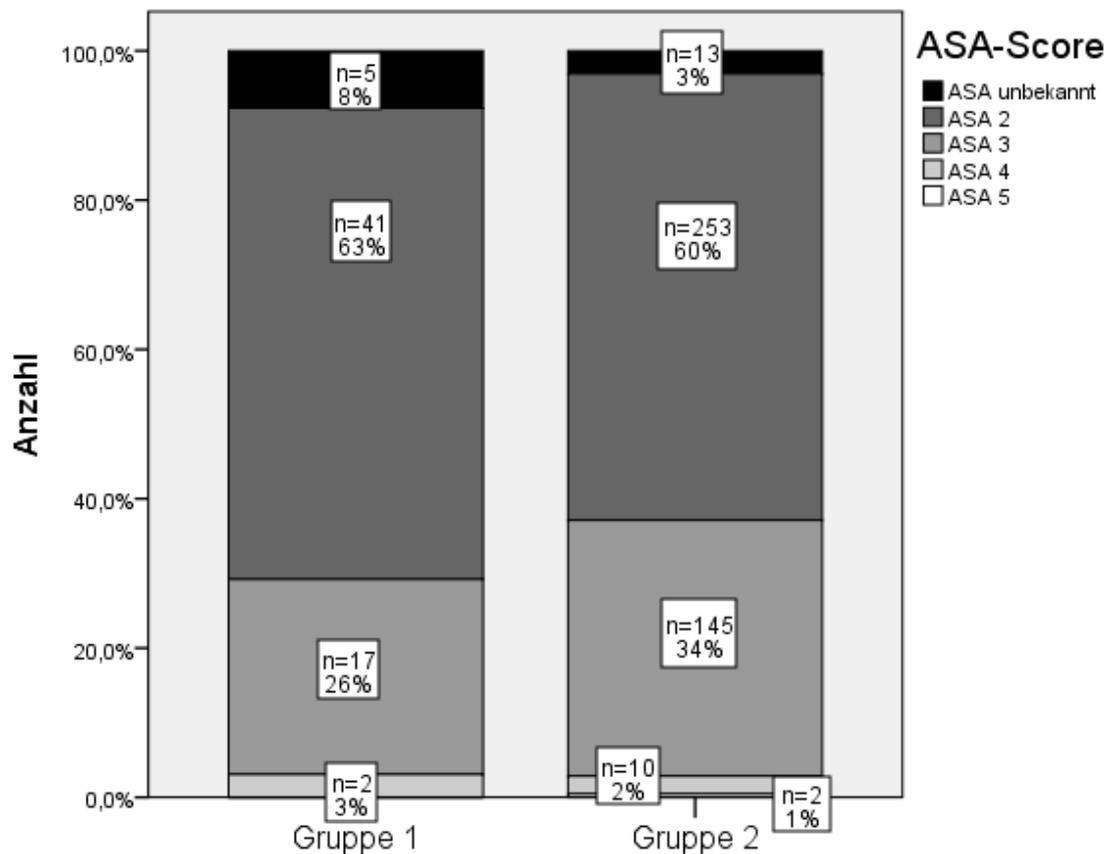


Abbildung 22: Präoperativer Gewichtsverlust: ASA Score bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

3.3.1.3 CCI Score

Auch bei der Auswertung des CCI Scores konnten, wie in Tabelle 22 und Abbildung 23 dargestellt, keine statistischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden.

Tabelle 22: Präoperativer Gewichtsverlust: CCI Score bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

CCI Score	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
CCI 0	24 (36,9)	168 (39,7)	192 (39,3)
CCI 1-2	26 (40)	135 (31,9)	161 (33)
CCI 3-4	8 (12,3)	84 (19,9)	92 (18,9)
CCI 5	7 (10,8)	36 (8,5)	43 (8,8)
Gesamt	65 (100)	423 (100)	488 (100)

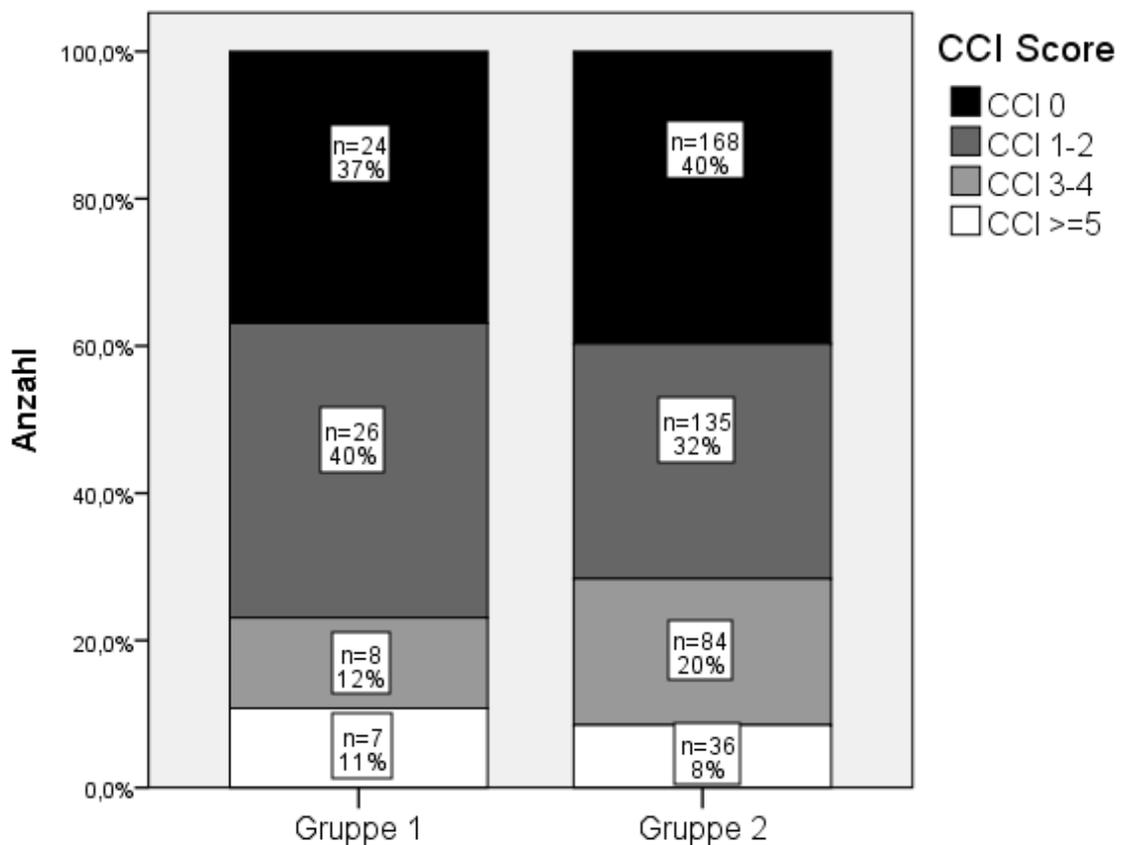


Abbildung 23: Präoperativer Gewichtsverlust: CCI Score bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

3.3.1.4 Tumorcharakteristika

3.3.1.4.1 UICC Stadium

Das UICC Stadium der Patienten mit einem Kolonkarzinom für beide Gruppen kann der folgenden Tabelle (Tbl. 23) und Abbildung (Abb.24) entnommen werden.

Tabelle 23: Präoperativer Gewichtsverlust: UICC Stadium bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

UICC Stadium	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
UICC 0	2 (3,1)	11 (2,6)	13 (2,7)
UICC I	7 (10,8)	113 (27)	120 (24,8)
UICC II	39 (60)	171 (40,9)	210 (43,5)
UICC III	17 (26,1)	123 (29,5)	140 (29)
Gesamt	65 (100)	418 (100)	483 (100)

Bei 5 Patienten konnte das UICC Stadium retrospektiv nicht bestimmt werden.

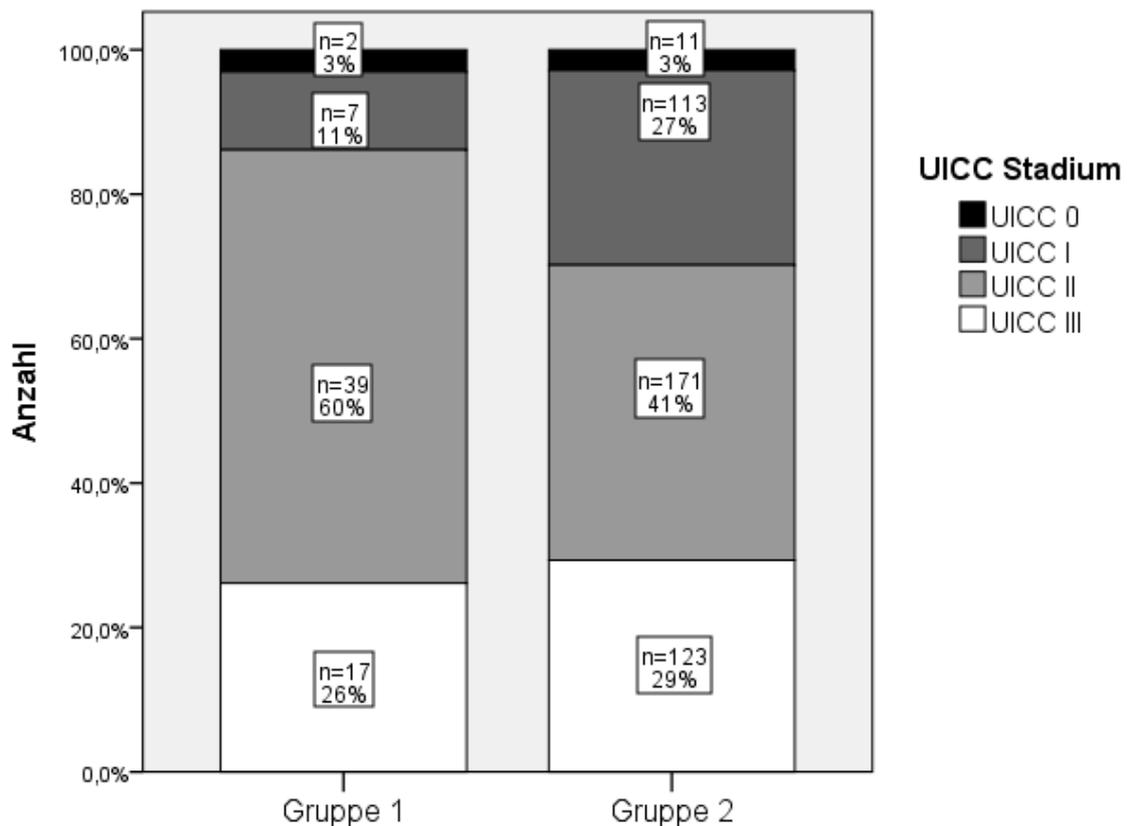


Abbildung 24: Präoperativer Gewichtsverlust: UICC Stadium bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

In Gruppe 1 hatten 39 von 65 (60%) Patienten und Gruppe 2 171 von 423 (40,9%) Patienten ein UICC II Stadium.

3.3.1.4.2 Histologische Tumormerkmale

Die histologischen Tumormerkmale der Patienten mit einem Kolonkarzinom von Gruppe 1 und 2 sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24: Präoperativer Gewichtsverlust: Histologische Tumormerkmale bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

pT- Stadium	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
pT0	1 (1,5)	-	1(0,3)
pTis	1 (1,5)	11 (2,6)	12 (2,5)
pT1	2 (3,1)	49 (11,7)	51 (10,5)
pT2	4 (6,2)	82 (19,5)	86 (17,7)
pT3	40 (61,5)	225 (53,6)	265 (54,6)
pT4	17 (26,2)	53 (12,6)	70 (14,4)
Gesamt	65 (100)	420 (100)	485 (100)
pN- Stadium			
pN0	48 (73,8)	295 (70,6)	343 (71)
pN1	11 (17)	91 (21,7)	102 (21,1)
pN2	6 (9,2)	32 (7,7)	38 (7,9)
Gesamt	65 (100)	418 (100)	483 (100)
Differenzierungsgrad			
G1	4 (6,3)	21 (5,1)	25 (5,2)
G2	40 (62,4)	290 (69,8)	330 (68,9)
G3	20 (31,3)	104 (25,1)	124 (25,9)
Gesamt	64 (100)	415 (100)	479 (100)
HNPCC			
Ja	5 (7,7)	17 (4)	22 (4,5)
Nein	60 (92,3)	406 (96)	466 (95,5)
Gesamt	65 (100)	423 (100)	488 (100)

Bei einem Patienten wurde eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, sodass dieser ein ypT0 Tumorstadium aufwies. Bei 3 Patienten konnte das pT-Tumorstadium, bei 5 Patienten das pN-Tumorstadium und bei 9 Patienten der Differenzierungsgrad des Tumors retrospektiv nicht ermittelt werden.

Bezüglich des pT Stadiums unterschieden sich die Patienten in den beiden Gruppen signifikant ($p < 0,001$). In Gruppe 1 zeigten 40 von 64 (61,5%) Patienten und in Gruppe 2 225 von 420 (53,6%) Patienten ein pT3 Tumorstadium. Einen pT4 Tumor wiesen 7 von 65 (26,2%) Patienten aus Gruppe 1 und 53 von 420 (12,6%) Patienten aus Gruppe 2 auf.

Das pN Tumorstadium und der Differenzierungsgrad des Tumors war in beiden Gruppen gleich verteilt.

3.3.1.5 Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen Gewichtsverlust

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 44 Monate (0 – 136 Monate).

3.3.1.5.1 Auftreten von Rezidiven

Betrachtet man die Patienten mit einem Kolonkarzinom, so entwickelten in Gruppe 1 11 von 65 (16,9%) Patienten und in Gruppe 2 51 von 423 (12,1%) Patienten ein Rezidiv.

Die Arten der Rezidive sind in Tabelle 25 und Abbildung 25 dargestellt.

Tabelle 25: Präoperativer Gewichtsverlust: Arten der Rezidive bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

Rezidiv	Gruppe 1 n=65	Gruppe 2 n=423	Gesamt n=488
	n (%)	n (%)	n (%)
Lokalrezidiv	1 (1,5)	9 (2,1)	10 (2)
Metachrone Fernmetastasen	8 (12,3)	33 (7,8)	41 (8,4)
Lokalrezidiv & Metachrone Fernmetastasen	-	8 (1,9)	8 (1,6)
Gesamt	9 (13,8)	50 (11,8)	59 (12)

Bei 3 von 488 Patienten (0,6%) konnte retrospektiv nicht ermittelt werden, ob es sich um ein Lokalrezidiv oder metachrone Fernmetastasen gehandelt hat.

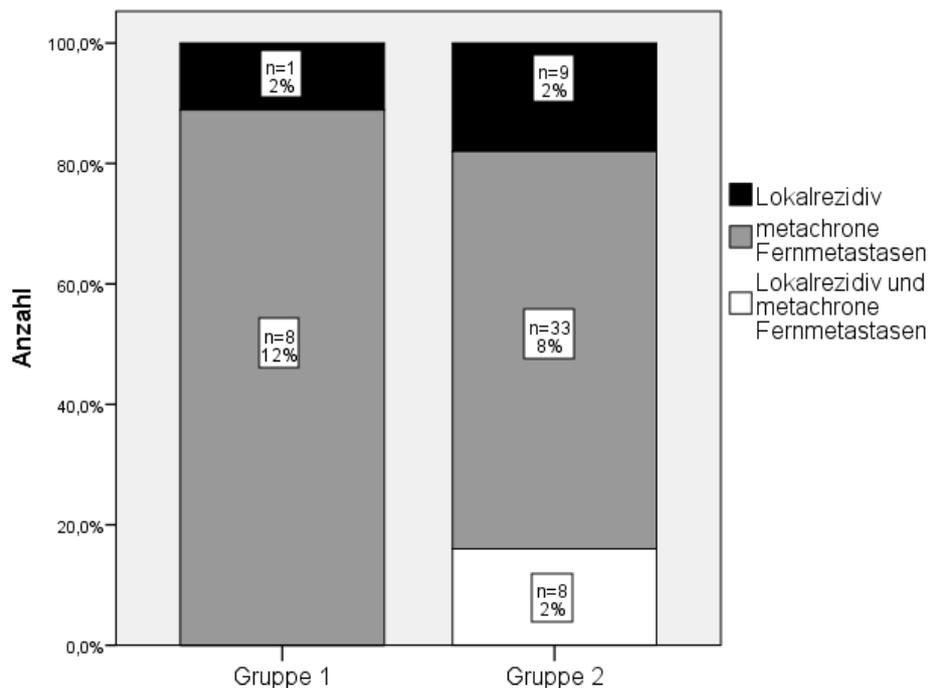


Abbildung 25: Präoperativer Gewichtsverlust: Arten der Rezidive bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

Die Verteilung der metachronen Fernmetastasen kann Tbl. 26 entnommen werden. Mehrfachnennungen waren möglich.

Tabelle 26: Präoperativer Gewichtsverlust: Lokalisation der metachronen Fernmetastasen bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

Lokalisation	Gruppe 1 n=8	Gruppe 2 n=41	Gesamt n=49
	n (%)	n (%)	n (%)
Leber	6 (75)	28 (68,3)	34 (69,4)
Lunge	2 (25)	15 (36,6)	17 (34,7)
Peritonealcarcinose	1 (12,5)	6 (14,6)	7 (14,3)
Andere Lokalisationen*	1 (12,5)	2 (4,9)	3 (6,1)

**andere Lokalisationen beinhalten Knochen-, Lymphknoten- und Hirnmetastasen*

6 von 8 (75%) Patienten aus Gruppe 1 und 28 von 41 (68,3%) Patienten aus Gruppe 2 wiesen Lebermetastasen auf. Eine Peritonealcarcinose zeigte in Gruppe 1 einer von 8 (12,5%) Patienten und in Gruppe 2 6 von 41 (14,6%) Patienten. In Gruppe 2 traten häufiger Lungenmetastasen auf, als in Gruppe 1.

3.3.1.5.2 Tumorfreies- und Gesamtüberleben

In Gruppe 1 verstarben 18 von 65 (27,7%) Patienten und in Gruppe 2 101 von 423 (23,9%) Patienten mit einem Kolonkarzinom.

In der nachfolgenden Kaplan Meier Analyse ist das kumulative Gesamtüberleben der Patienten mit und ohne präoperativen Gewichtsverlust mit einem Kolonkarzinom dargestellt (Abb. 26).

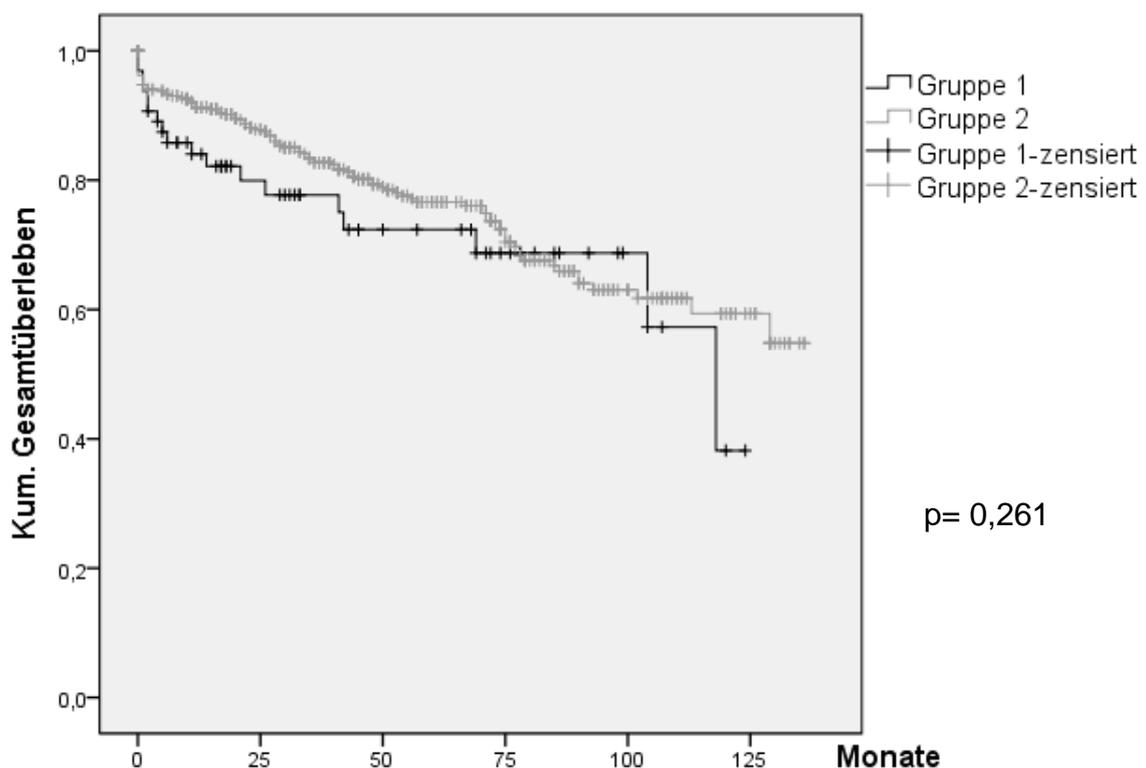


Abbildung 26: Kaplan Meier Kurve: Präoperativer Gewichtsverlust: kumulatives Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Kolonkarzinom

Patienten aus Gruppe 1 wiesen ein statistisch nicht signifikantes schlechteres Gesamtüberleben auf, als Patienten aus Gruppe 2.

In Gruppe 1 betrug das Ein- Jahresgesamtüberleben 84%, das Zwei- Jahresüberleben 80% und das Fünf- Jahresüberleben 72%.

In Gruppe 2 war das Ein- Jahresgesamtüberleben 91%, das Zwei- Jahresüberleben 88% und das Fünf- Jahresüberleben 77%.

In Gruppe 1 verstarben 4 von 65 (6,2%) Patienten und in Gruppe 2 26 von 423 (6,1%) Patienten tumorbedingt.

Das kumulative tumorfreie Überleben der Patienten mit und ohne präoperativen Gewichtsverlust mit einem Kolonkarzinom ist in der nachfolgenden Kaplan Meier Kurve beschrieben (Abb.27).

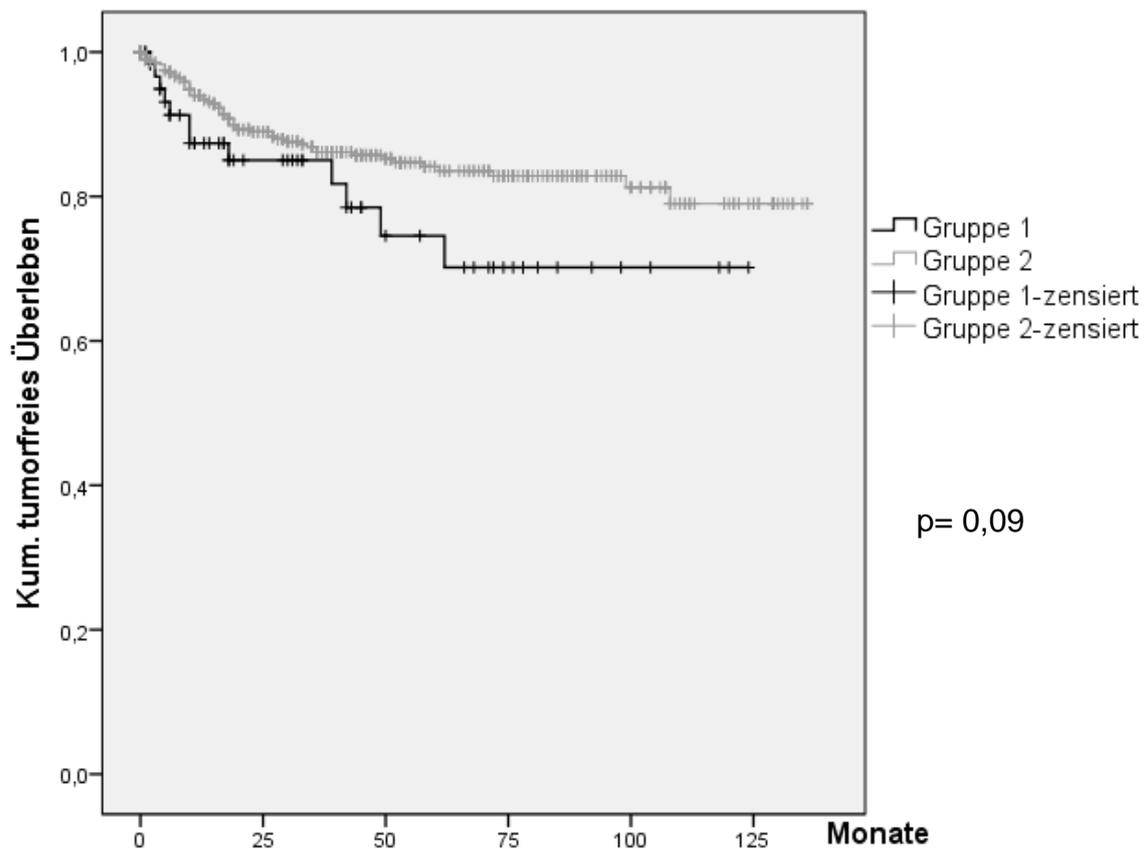


Abbildung 27: Kaplan Meier Kurve: Präoperativer Gewichtsverlust: kumulatives tumorfreies Überleben der Patienten mit einem Kolonkarzinom

Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom zeigt Gruppe 1 ein tendenziell schlechteres tumorfreies Überleben als Gruppe 2 ($p=0,09$).

In Gruppe 1 betrug das tumorfreie Ein- Jahresüberleben 87%, das Zwei- Jahresüberleben 85% und das Fünf- Jahresüberleben 74%.

In Gruppe 2 war das tumorfreie Ein- Jahresüberleben 94%, das Zwei- Jahresüberleben 89% und das Fünf- Jahresüberleben 84%.

3.3.2 Rektumkarzinom

3.3.2.1 Demografische Daten

Bei den Patienten mit einem Rektumkarzinom bestand Gruppe 1 aus 47 von 413 (11,4%) Patienten und Gruppe 2 aus 366 von 413 (88,6%) Patienten.

Die demografischen Daten der Patienten sind in Tbl. 27 zusammengefasst. Bzgl. der Geschlechterverteilung gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In Gruppe 2 waren die Patienten mit im Median 72 Jahren älter als die Patienten in Gruppe 1 (Median 66 Jahre). Gruppe 1 wies einen medianen Gewichtsverlust von 8kg (Range 3-25kg) auf.

Tabelle 27: Präoperativer Gewichtsverlust: Demografische Daten bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

Parameter	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
Geschlecht			
männlich	29 (61,7)	235 (64,2)	264 (63,9)
weiblich	18 (38,3)	131 (35,8)	149 (36,1)
Gesamt	47 (100)	366 (100)	413 (100)
Alter* [J] (Range)	66 (19-91)	72 (47-88)	66 (19-91)
Gewicht* [kg] (Range)	72 (40-98)	78,5 (46-123)	78 (40-128)
BMI* [$\frac{kg}{m^2}$] (Range)	25,6 (16-36,9)	26 (16,1-46,2)	25,9 (16-46,2)

*Median

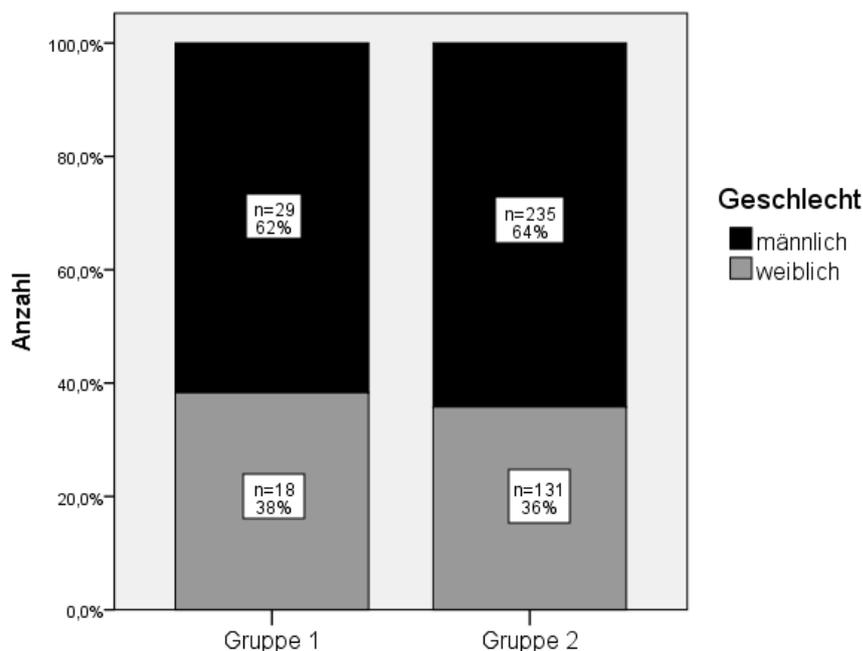


Abbildung 28: Präoperativer Gewichtsverlust: Geschlecht bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

3.3.2.2 ASA Score

Betrachtet man den ASA Score, so zeigten Patienten aus Gruppe 1 mit 34% häufiger einen ASA 3 Score verglichen mit Patienten aus Gruppe 2 (24,3%). Die Verteilung des ASA Scores ist Tabelle 28 und Abbildung 29 zu entnehmen.

Tabelle 28: Präoperativer Gewichtsverlust: ASA Score bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

ASA Score	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
ASA 2	30 (63,8)	271 (74)	301 (72,9)
ASA 3	16 (34)	89 (24,3)	105 (25,4)
ASA 4	-	3 (0,8)	3 (0,7)
ASA unbekannt	1 (2,1)	3 (0,8)	4 (1)
Gesamt	47 (100)	366 (100)	413 (100)

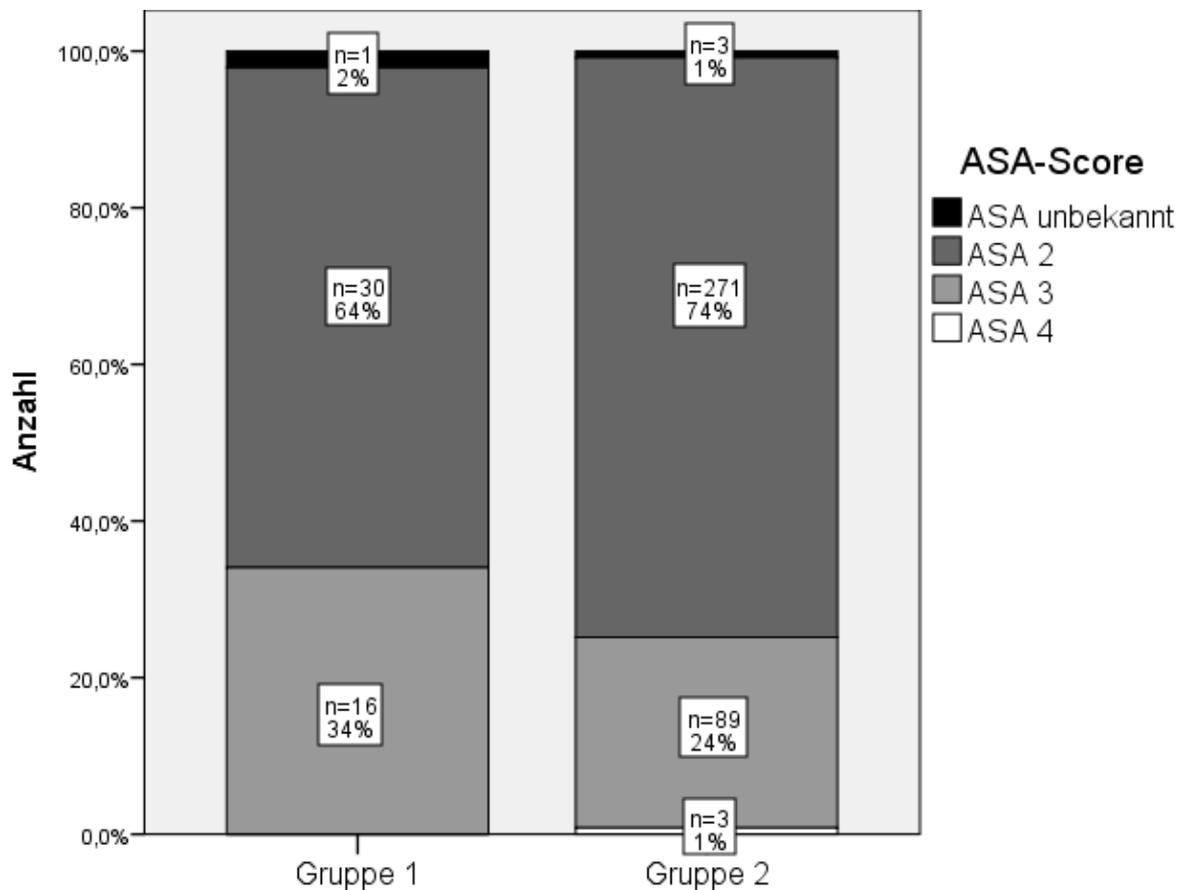


Abbildung 29: Präoperativer Gewichtsverlust: ASA Score bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

3.3.2.3 CCI Score

Die Auswertung des CCI Scores zeigte in beiden Gruppen eine vergleichbare Verteilung und ist in Tabelle 29 und Abbildung 30 zusammengefasst.

Tabelle 29: Präoperativer Gewichtsverlust: CCI Score bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

CCI Score	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
CCI 0	20 (42,6)	169 (46,2)	189 (45,8)
CCI 1-2	18 (38,3)	127 (34,7)	145 (35,1)
CCI 3-4	7 (14,9)	55 (15)	62 (15)
CCI 5	2 (4,3)	15 (4,1)	17 (4,1)
Gesamt	47 (100)	366 (100)	413 (100)

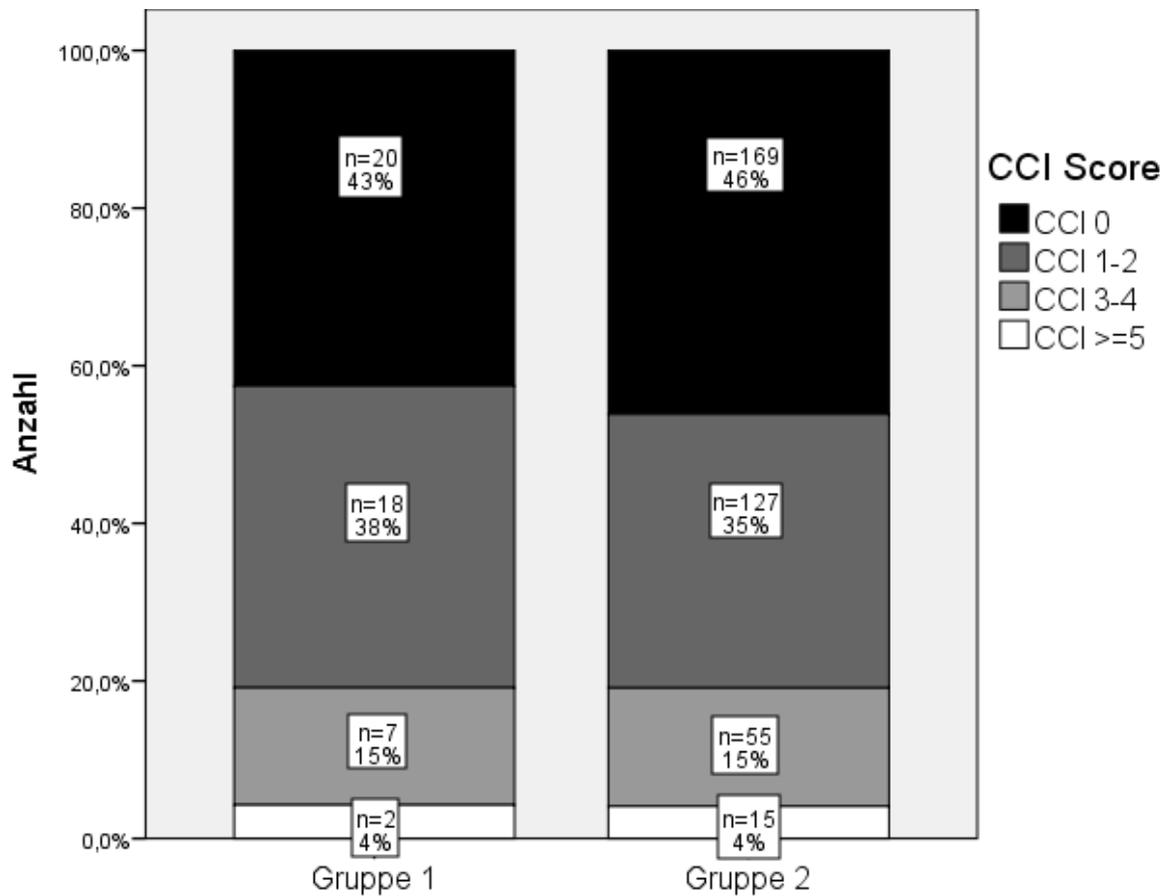


Abbildung 30: Präoperativer Gewichtsverlust: CCI Score bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

3.3.2.4 Tumorcharakteristika

3.3.2.4.1 UICC Stadium

Der folgenden Tabelle (Tbl. 30) und Abbildung (Abb.31) kann das UICC Stadium bei Patienten mit einem Rektumkarzinom entnommen werden.

Tabelle 30: Präoperativer Gewichtsverlust: UICC Stadium bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

UICC Stadium	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
UICC 0	3 (6,5)	35 (9,7)	38 (9,3)
UICC I	12 (25,5)	125 (34,5)	137 (33,4)
UICC II	16 (34)	99 (27,4)	115 (28,2)
UICC III	16 (34)	103 (28,4)	119 (29,1)
Gesamt	47 (100)	362 (100)	409 (100)

Bei 4 Patienten konnte das UICC Stadium retrospektiv nicht ermittelt werden.

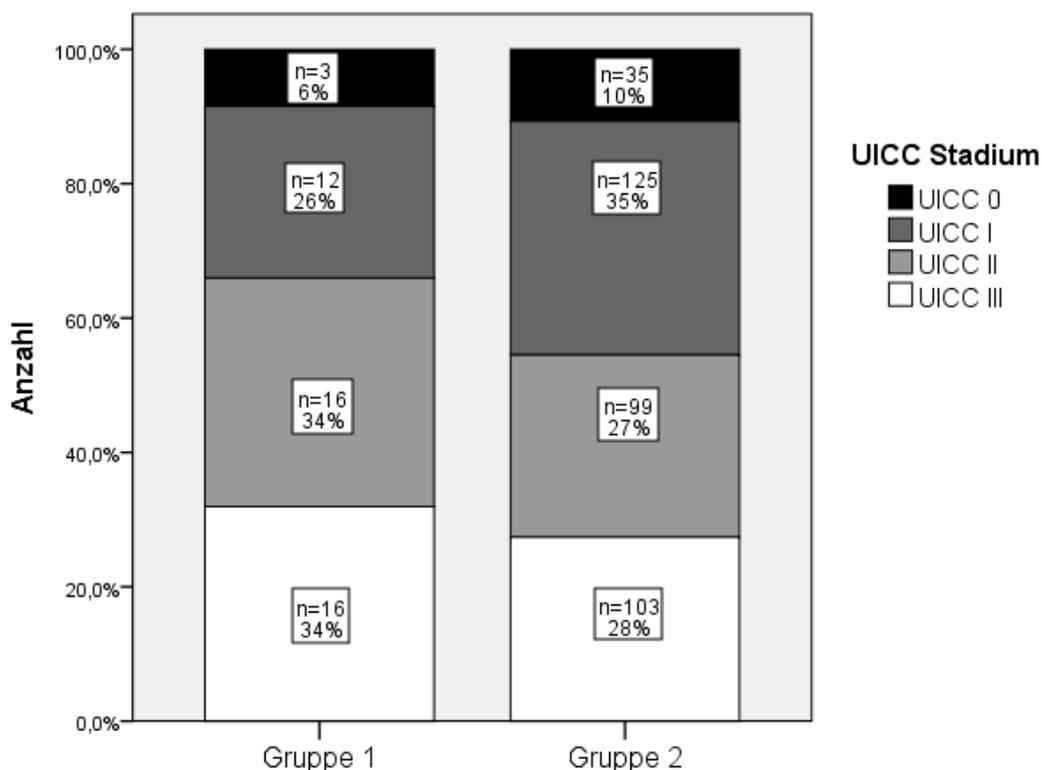


Abbildung 31: Präoperativer Gewichtsverlust: UICC Stadium bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

Bei Patienten mit einem Rektumkarzinom zeigten in Gruppe 1 16 von 47 (34%) Patienten ein UICC II Stadium und in Gruppe 2 125 von 365 (34,5%) Patienten ein UICC I Stadium.

3.3.2.4.2 Histologische Tumormerkmale

Das pT Stadium, das pN Stadium und der Differenzierungsgrad des Tumors für beide Gruppen sind in Tabelle 31 zusammengefasst.

Tabelle 31: Präoperativer Gewichtsverlust: Histologische Tumormerkmale bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

pT- Stadium	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
pT0	3 (6,4)	30 (8,2)	33 (8)
pTis	1 (2,1)	9 (2,5)	10 (2,4)
pT1	3 (6,4)	44 (12)	47 (11,4)
pT2	11 (23,4)	105 (28,7)	116 (28,1)
pT3	26 (55,3)	167 (45,6)	193 (46,7)
pT4	3 (6,4)	11 (3)	14 (3,4)
Gesamt	47 (100)	366 (100)	413 (100)
pN- Stadium			
pN0	31 (66)	259 (71,5)	290 (70,9)
pN1	9 (19,1)	83 (23)	92 (22,5)
pN2	7 (14,9)	20 (5,5)	27 (6,6)
Gesamt	47 (100)	362 (100)	409(100)
Differenzierungsgrad			
G1	2 (4,7)	16 (4,8)	18 (4,8)
G2	35 (81,3)	273 (81,7)	308 (81,7)
G3	6 (14)	45 (13,5)	51 (13,5)
Gesamt	43 (100)	334 (100)	377 (100)
HNPCC			
Ja	2 (4,3)	6 (1,6)	8 (1,9)
Nein	45 (95,7)	360 (98,4)	405 (98,1)
Gesamt	47 (100)	366 (100)	413 (100)

Patienten mit einem ypT0 Tumorstadium hatten eine neoadjuvante Therapie. Bei 4 Patienten konnte das pN-Tumorstadium und bei 36 Patienten der Differenzierungsgrad des Tumors retrospektiv nicht ermittelt werden.

Betrachtet man das pT Tumorstadium, so zeigten Patienten in Gruppe 1 häufiger ein pT3 und pT 4 Tumorstadium in Vergleich zu Patienten in Gruppe 2.

Bei der Auswertung des pN Stadiums wiesen Patienten aus Gruppe 1 häufiger ein Nodal positives Tumorstadium auf, verglichen mit Patienten aus Gruppe 2.

Bezüglich des Differenzierungsgrades des Tumors gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

3.3.2.5 Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen Gewichtsverlust

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 47 Monate (0-136 Monate).

3.3.2.5.1 Auftreten von Rezidiven

Betrachtet man die Patienten mit einem Rektumkarzinom, so bekamen 11 von 47 (23,4%) Patienten in Gruppe 1 und 62 von 366 (16,9%) Patienten ein Rezidiv. Die Arten der Rezidive in den verschiedenen Gruppen sind in Tabelle 32 und Abbildung 32 dargestellt.

Tabelle 32: Präoperativer Gewichtsverlust: Arten der Rezidive bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

Rezidiv	Gruppe 1 n=47	Gruppe 2 n=366	Gesamt n=413
	n (%)	n (%)	n (%)
Lokalrezidiv	2 (4,3)	9 (2,5)	11 (2,7)
Metachrone Fernmetastasen	9 (19,1)	45 (12,3)	54 (13,1)
Lokalrezidiv & Metachrone Fernmetastasen	-	8 (2,2)	8 (1,9)
Gesamt	11 (23,4)	62 (16,9)	73 (17,7)

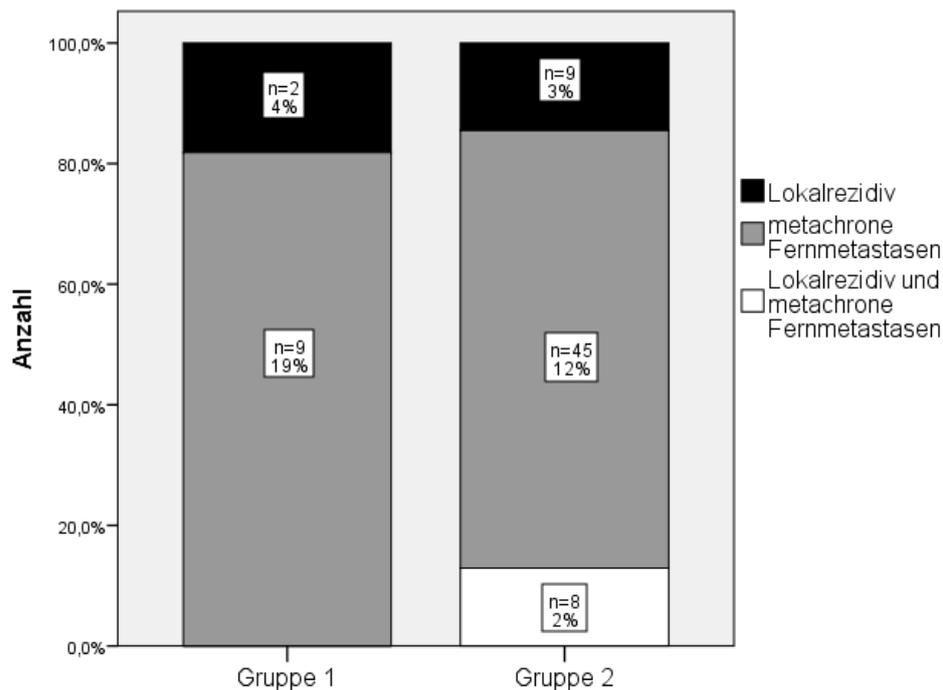


Abbildung 32: Präoperativer Gewichtsverlust: Arten der Rezidive bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

In der nachfolgenden Tabelle (Tbl.33) ist die Verteilung der Fernmetastasen zusammengefasst. Hierbei waren Mehrfachnennungen möglich.

Tabelle 33: Präoperativer Gewichtsverlust: Lokalisation der metachronen Fernmetastasen bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

Lokalisation	Gruppe 1 n=9	Gruppe 2 n=53	Gesamt n=62
	n (%)	n (%)	n (%)
Leber	4 (36,4)	29 (46,8)	33 (45,2)
Lunge	7 (63,6)	28 (45,2)	35 (47,9)
Peritonealcarcinose	1 (9,1)	2 (3,2)	3 (4,1)
Andere Lokalisationen*	-	5 (8,1)	5 (6,8)

**andere Lokalisationen beinhalten Knochen-, Lymphknoten- und Hirnmetastasen*

7 von 9 (63,6%) Patienten der Gruppe 1 und 28 von 53 (45,2%) Patienten der Gruppe 2 entwickelten Lungenmetastasen. In Gruppe 1 bekam einer von 9 (9,1%) Patienten und in Gruppe 2 2 von 53 (3,2%) Patienten eine Peritonealcarcinose.

3.3.2.5.2 Tumorfreies- und Gesamtüberleben

Während des Nachuntersuchungszeitraumes verstarben in Gruppe 1 12 von 47 (25,5%) Patienten und in Gruppe 2 62 von 366 (16,9%) Patienten mit einem Rektumkarzinom.

Das kumulative Gesamtüberleben der Patienten mit und ohne präoperativen Gewichtsverlust mit einem Rektumkarzinom ist in der nachfolgenden Kaplan Meier Kurve dargestellt (Abb. 33).

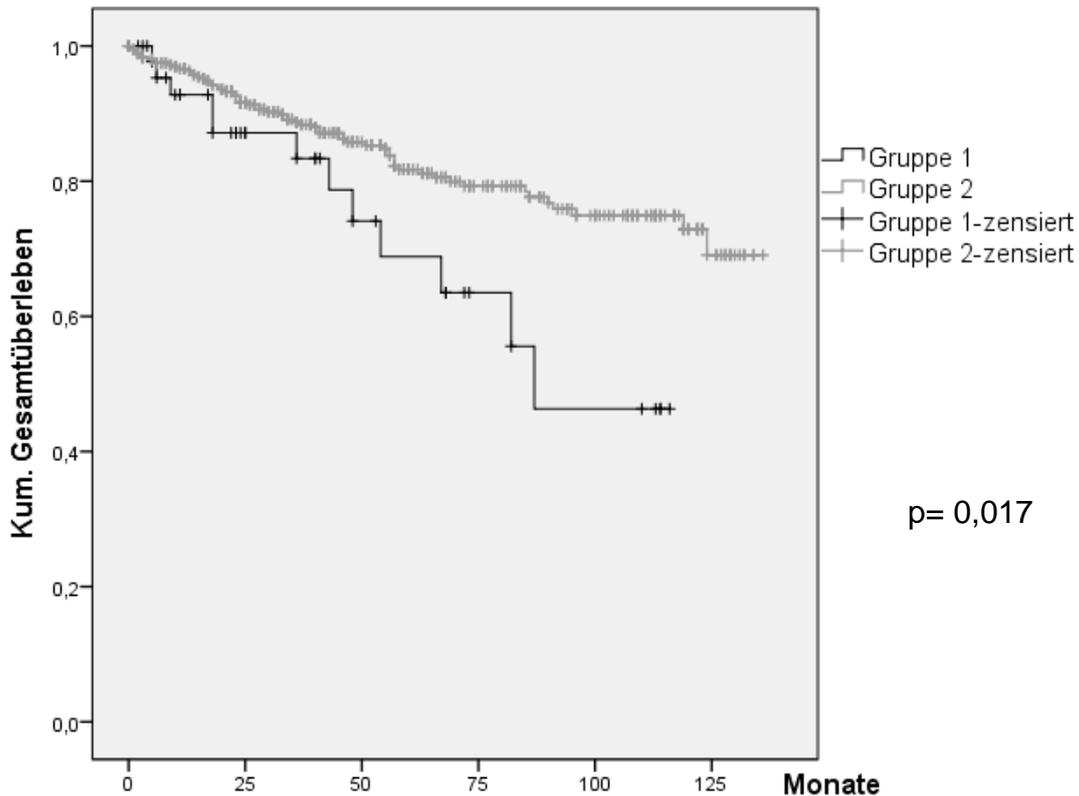


Abbildung 33: Kaplan Meier Kurve: Präoperativer Gewichtsverlust: kumulatives Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Rektumkarzinom

Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust (Gruppe 1) hatten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als Patienten ohne präoperative Gewichtsverlust (Gruppe 2).

Das Ein- Jahresgesamtüberleben betrug in Gruppe 1 93%, das Zwei- Jahresüberleben betrug 87% und das Fünf- Jahresüberleben betrug 68%.

In Gruppe 2 betrug das Ein- Jahresgesamtüberleben 97%, das Zwei- Jahresüberleben 92% und das Fünf- Jahresüberleben 82%.

In Gruppe 1 verstarben 7 von 47 (14,9%) Patienten tumorbedingt und in Gruppe 2 25 von 366 (6,8%) Patienten.

In der folgenden Kaplan Meier Kurve (Abb. 34) ist das kumulative tumorfreie Überleben dargestellt.

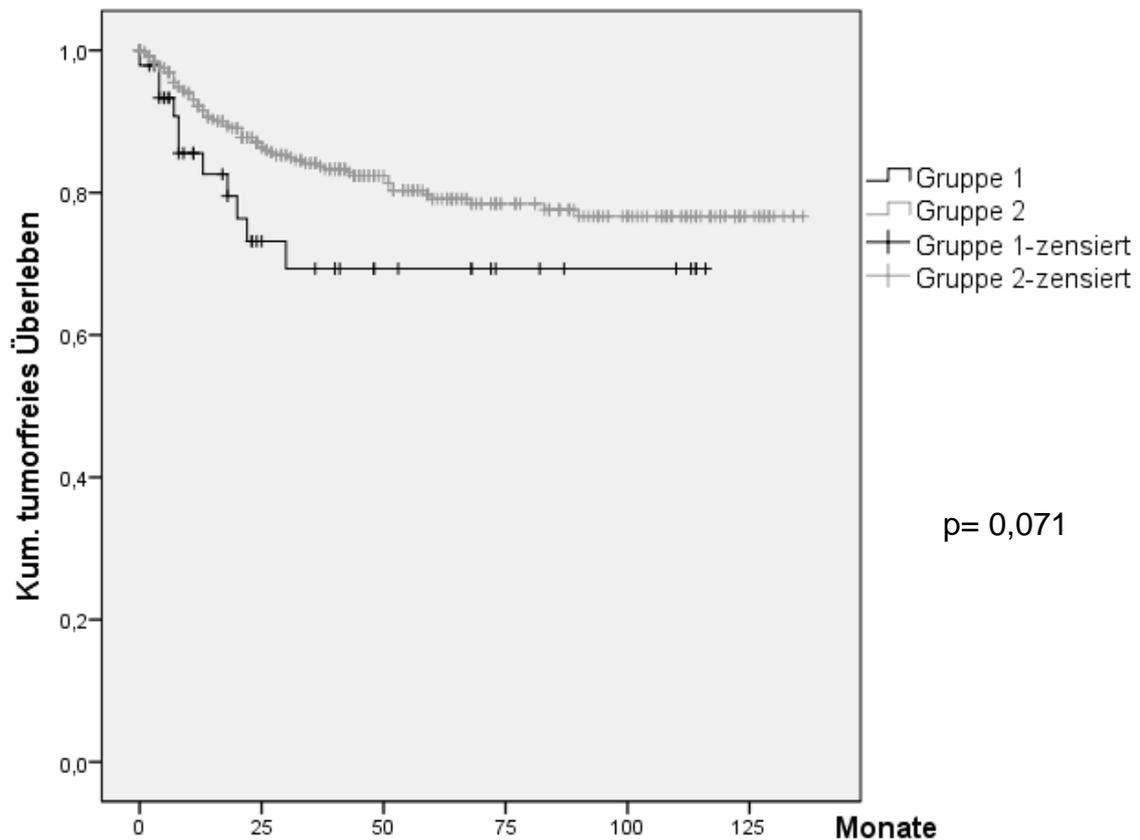


Abbildung 34: Kaplan Meier Kurve: Präoperativer Gewichtsverlust: kumulatives tumorfreies Überleben der Patienten mit einem Rektumkarzinom

Patienten mit präoperativem Gewichtsverlust zeigten ein tendenziell schlechteres tumorfreies Überleben als Patienten ohne präoperativen Gewichtsverlust.

In Gruppe 1 betrug das tumorfreie Ein- Jahresüberleben 85%, das Zwei- Jahresüberleben 73% und das Fünf- Jahresüberleben 69%.

In Gruppe 2 hatten die Patienten ein tumorfreies Ein- Jahresüberleben von 93%, ein Zwei- Jahresüberleben von 87% und ein Fünf- Jahresüberleben von 79%.

3.4 Cox Regression

In der folgenden Tabelle (Tbl. 34) ist das Risk Ratio für das Auftreten eines Rezidivs dargestellt.

Tabelle 34: Cox Regression für das Auftreten eines Rezidivs

Einflussfaktor		RR [95%KI]	p-Wert
BMI Gruppen	Gruppe 2	1	
	Gruppe 3	1,072 (0,729-1,576)	0,723
	Gruppe 4	0,830 (0,504-1,369)	0,466
Präoperativer Gewichtsverlust	Gruppe 1	1,677 (1,042-2,698)	0,033
	Gruppe 2	1	
Tumorlokalisation	Kolon	1	
	Rektum	1,511 (1,027-2,222)	0,036
UICC Stadium	UICC 0/I	1	
	UICC II	3,072 (1,786-5,284)	<0,001
	UICC III	3,660 (2,018-6,638)	<0,001
Lymphangiosis carcinomatosa		2,027 (1,321-3,111)	0,001
Perioperative Behandlung		1,258 (0,828-1,911)	0,282

Der präoperative BMI Wert der Patienten zeigte keinen Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs.

Bei der Betrachtung des präoperativen Gewichtsverlustes als Einflussfaktor zeigte sich, dass Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust ein 67,7% höheres Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs haben, als Patienten ohne Gewichtsverlust (p=0,033).

Zudem haben Patienten mit einem Rektumkarzinom ein signifikant höheres Risiko ein Rezidiv zu bekommen, im Vergleich zu Patienten mit einem Kolonkarzinom.

Patienten, bei denen eine Lymphangiosis carcinomatosa vorliegt und welche an einem Karzinom im fortgeschrittenen UICC Stadium erkrankt sind, haben ebenfalls ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten eines Rezidivs.

Die folgende Tabelle (Tbl.35) fasst das Risk Ratio zu Versterben zusammen.

Tabelle 35: Cox Regression für die Gesamtmortalität

Einflussfaktor		RR [95%KI]	p-Wert
BMI Gruppen	Gruppe 2	1	
	Gruppe 3	0,701 (0,505-0,973)	0,034
	Gruppe 4	0,663 (0,436-1,008)	0,055
Präoperativer Gewichtsverlust	Gruppe 1	1,486 (0,981-2,249)	0,061
	Gruppe 2	1	
Tumorlokalisation	Kolon	1	
	Rektum	1,021 (0,738-1,411)	0,902
UICC Stadium	UICC 0/I	1	
	UICC II	1,706 (1,142-2,547)	0,009
	UICC III	2,574 (1,605-4,128)	<0,001
CCI Score	CCI 0	1	
	CCI 1-2	2,019 (1,321-3,086)	0,001
	CCI 3-4	2,764 (1,724-4,431)	<0,001
	CCI \geq 5	5,745 (3,430-9,623)	<0,001
Lymphangiosis carcinomatosa		1,425 (0,973-2,087)	0,069
Alter		1,044 (1,027-1,061)	<0,001
Perioperative Behandlung		0,819 (0,551-1,216)	0,321

In der Cox Regression zeigt sich, dass normalgewichtige Patienten ein signifikant höheres Risiko haben zu versterben im Vergleich zu präadipösen ($p=0,034$) und adipösen Patienten ($p=0,055$).

Ebenfalls haben Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust ein höheres Risiko zu versterben im Vergleich zu Patienten ohne präoperativen Gewichtsverlust ($p=0,061$).

Die Tumorlokalisation und eine perioperative Behandlung haben keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Je höher das UICC Stadium und je höher der CCI Score, desto höher ist das Risiko zu versterben.

Das Alter hat nur einen geringen, aber signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Verwendung des BMI Wertes

In dieser Arbeit wurde der BMI Wert zur Einteilung des Kollektives in verschiedene Körpermaßgruppen benutzt.

Die Verwendung des BMI Wertes wird in der Literatur diskutiert. Präadipositas und Adipositas werden in der Regel in Studien durch den BMI Wert bestimmt und angegeben [90, 91]. Häufig wird in vergleichbaren Analysen, wie auch in unserer Untersuchung, die Einteilung der BMI Gruppen nach WHO verwendet [25, 29, 33, 92-99], wobei auch andere BMI Einteilungen vertreten sind [100-106].

Ein hoher BMI Wert wird mit Übergewicht und Adipositas gleichgesetzt, ohne weitere Faktoren wie die Muskelmasse und das Alter zu berücksichtigen [107, 108]. Da Körpergröße und Körpergewicht einfach zu messen sind, eignet sich dennoch der BMI besonders gut für Gruppenvergleiche [91].

Andere Parameter zur Messung der Adipositas und dessen Einfluss auf das onkologische Outcome bei Patienten mit Kolorektalen Karzinom, wie z.B. das Taille zu Hüfte Verhältnis, der Hüftumfang [29, 92] oder die Messung des viszeralen, subkutanen und totalen Fettanteils mittels CT-Scans [94, 104], wurden ebenfalls untersucht, da angenommen wurde, dass speziell viszerale, abdominelle Adipositas einen stärkeren Einfluss auf das Outcome der Patienten hat als der BMI Wert [29, 31, 92, 94, 104].

Ob sich diese Parameter jedoch besser als Maß für Adipositas sowie als prognostischer Parameter eignen ist momentan nicht hinreichend geklärt [89].

Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns musste auf die Bestimmung von Parametern, wie dem Taille zu Hüfte Verhältnis verzichtet werden. Aus der Patientenakte konnte die Größe und das präoperative Gewicht der eingeschlossenen Patienten erhoben und somit der präoperative BMI Wert berechnet werden. Außerdem ist die Verwendung des BMI Wertes in der Vergleichsliteratur weit verbreitet, so dass auch in dieser Analyse der BMI Wert als Maß für Adipositas, Über- und Untergewicht benutzt wurde.

4.1.2 Verwendung des präoperativen Gewichtsverlustes

Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns konnte lediglich ein dokumentierter Gewichtsverlust der Patientenakte entnommen werden, wodurch eventuell teilweise Patienten mit einem Gewichtsverlust nicht exakt erfasst wurden.

Gewichtsverlust ist ein Teil der Unterernährung und Mangelernährung [62]. Auf Grund der Mangelernährung sind viele Tumorpatienten immungeschwächt [109]. Das Immunsystem nimmt eine wichtige Rolle in der Karzinomabwehr und –kontrolle ein, indem Tumorzellen erkannt und eine weitere Entwicklung minimiert wird [110-112]. Da ein Gewichtsverlust das Immunsystem und damit die Karzinomabwehr beeinflussen kann, wurde in der vorliegenden Arbeit ein präoperativer Gewichtsverlust als Prognosefaktor bei Patienten mit einem Kolorektalen Karzinom untersucht.

4.2 Demografische Daten des Gesamtkollektives

Im untersuchten Patientenkollektiv wiesen 54% ein Kolonkarzinom und 46% ein Rektumkarzinom auf. 57% der Patienten waren männlich und 43% waren weiblich mit einem Altersmedian von 68 Jahren. Die demografischen Daten stimmen mit bereits publizierten Daten überein [1, 32, 100, 101, 113, 114].

Der mittlere BMI Wert war bei $25,9 \frac{kg}{m^2}$, welcher ebenfalls so in vergleichbaren Studien beobachtet wurde [32, 95, 115]

4.3 Einfluss des BMI Wertes

4.3.1 BMI Gruppen des Gesamtkollektives

Die größte Gruppe der Studie war die Gruppe der normalgewichtigen Patienten (40%). In einer Gesundheitsberichterstattung des Bundes von 2012 konnte für die Normalbevölkerung in Deutschland eine entsprechende Verteilung beobachtet werden [116]. Ähnliche Studien konnten unsere Verteilung ebenfalls bestätigen [32, 33, 43, 96, 117].

4.3.2 Kolonkarzinom

4.3.2.1 Demografische Daten

Die Aufteilung der Patienten mit einem Kolonkarzinom in definierte BMI Gruppen zeigte eine nahezu identische Verteilung wie im Gesamtkollektiv und entspricht vergleichbaren Studien [25, 29, 33, 38, 98, 118].

Untergewichtige Patienten waren häufiger weiblich (84,6%) als männlich (15,4%), während präadipöse und adipöse Patienten häufiger männlich als weiblich waren. Betrachtet man die Normalbevölkerung in Deutschland, so ergab sich eine entsprechende Verteilung [119], die auch in vergleichbaren Untersuchungen zu finden war [30, 32, 38, 95, 99, 118, 120, 121].

Bei der Einschätzung des präoperativen Gesundheitszustandes der Patienten zeigten adipöse Patienten häufiger einen höheren ASA und CCI Score im Vergleich zu den anderen Gruppen als Hinweis für eine erhöhte Anzahl bzw. Wichtigkeit von Komorbiditäten bei adipösen Patienten [32, 122].

Untergewichtige Patienten zeigten häufiger fortgeschrittene Tumorstadien im Vergleich zur Referenzgruppe, wie bereits in publizierten Studien beschrieben wurde [32].

4.3.2.2 Präoperativer Gewichtsverlust unter den einzelnen BMI Gruppen

Unsere Daten zeigen keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI Wert der Patienten und dem präoperativen Gewichtsverlust. Untergewichtige Patienten (23%) gaben jedoch im Vergleich zu adipösen Patienten (10%) doppelt so häufig einen präoperativen Gewichtsverlust an, auch publizierte Daten legen diese Hypothese nahe und bestätigten diese Beobachtung. [99, 120, 123].

4.3.2.3 Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen BMI Wert

In mehreren Metaanalysen, die den Einfluss des BMI Wertes auf das onkologische Outcome der Patienten mit Kolorektalen Karzinom untersucht haben, wurde gezeigt, dass der Einfluss des BMI Wertes vom Zeitpunkt der Messung abhängig ist und dementsprechend zu unterschiedlichen Ergebnissen führt [28, 39, 44, 80, 88, 89]. In dieser Untersuchung wird der Einfluss des präoperativen BMI Wertes, also der BMI Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. stationären Aufnahme verwendet.

4.3.2.3.1 Auftreten von Rezidiven

Während des Nachuntersuchungszeitraums von im Median 45 Monaten entwickelten 12,7% der Patienten mit einem Kolonkarzinom ein Rezidiv.

In der S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom 2014 wurde das Fünf- Jahresrisiko für ein Lokalrezidiv mit 3-24% und für metachrone Fernmetastasen mit 25% angegeben [9]. In vergleichbaren Analysen [25, 120, 121] traten mehr Rezidive auf als in unserer Untersuchung, wobei ein längeres Follow up und fortgeschrittene Tumorstadien zu berücksichtigen sind [9, 124, 125].

Bei untergewichtigen Patienten traten mit 23,1% am häufigsten Rezidive auf, während in den anderen drei Gruppen 10,5% bis 13,5% der Patienten ein Rezidiv entwickelten. In unserer Analyse hatten untergewichtige Patienten häufiger ein pT4 und pN2 Tumorstadium, was ein möglicher Grund für die vermehrten Rezidive in dieser Gruppe darstellen könnte. Derzeit existieren in der Literatur keine Vergleichszahlen zu den Rezidivraten unter den verschiedenen BMI Gruppen.

In allen vier Gruppen traten am häufigsten Lebermetastasen, gefolgt von Lungenmetastasen auf. Diese Verteilung korreliert gut mit veröffentlichten Daten aus der Vergleichsliteratur [6, 19, 20].

Eine Peritonealcarcinose trat nur bei normalgewichtigen (21,1%), präadipösen (9,5%) und adipösen (12,5%) Patienten auf. In der Literatur wurde beschrieben, dass 4-19% der Patienten mit einem Kolonkarzinom eine metachrone Peritonealkarzinose entwickeln [126, 127].

4.3.2.3.2 Tumorfreies- und Gesamtüberleben

24,4% der Patienten mit einem Kolonkarzinom verstarben während des Nachuntersuchungszeitraums. In ähnlichen Studien verstarben mehr Patienten [29, 38, 53, 54, 57, 95, 98, 121], was durch einen längeren Nachbeobachtungszeitraum und die fehlende Selektion der Tumorstadien begründet sein kann. Daten mit vergleichbaren Sterbedaten liegen ebenfalls vor [120].

Bezüglich des Gesamtüberlebens gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den BMI Gruppen. Präadipöse Patienten wiesen mit einem Fünf-Jahresgesamtüberleben von 83% das beste und untergewichtige Patienten mit einem Fünf-Jahresgesamtüberleben von 72% das schlechteste Gesamtüberleben auf. Vergleichbare publizierte Daten zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen den BMI Gruppen [25, 30, 118, 120].

Bei Chin et al wiesen untergewichtige Patienten ebenfalls das schlechteste Gesamtüberleben auf, während bezüglich des tumorfreien Überlebens kein Unterschied zur Referenzgruppe zu beobachten war [99], was darauf schließen lässt, dass untergewichtige Patienten möglicherweise an anderen Ursachen versterben.

Betrachtet man die Fünf-Jahresgesamtüberlebensdaten der Vergleichsliteratur, so gab es bei adipösen Patienten mit 64,8% vergleichbare Daten, jedoch auch Arbeiten mit deutlich schlechteren Fünf-Jahresüberlebensraten, als im eigenen Patientengut [30, 118]. Stellt man die histologischen Tumormerkmale dieser Untersuchungen mit unserem Patientengut gegenüber, so wurden nur Patienten mit einem AJCC Stadium II und III berücksichtigt und es lag häufiger bereits eine Lymphknotenmetastasierung vor.

In unserer Studie wiesen adipöse Patienten mit 87% ein gutes Zwei-Jahresgesamtüberleben auf, während sie mit 68% das schlechteste Fünf-Jahresgesamtüberleben zeigten. Folglich versterben adipöse Patienten vor allem in den drei bis fünf Jahren nach Tumordiagnose. Da das tumorfreie Überleben der adipösen Patienten mit einem Fünf- Jahres tumorfreien Überleben von 86% besser ist als das Fünf- Jahres tumorfreie Überleben der normalgewichtigen Patienten (80%), lässt darauf schließen, dass bei adipösen Patienten andere Todesursachen in den Vordergrund rücken. Eine erhöhte Sterblichkeit unter adipösen Patienten wurde bereits in der Literatur beschrieben [128-130], da Adipositas die Entwicklung von Fettstoffwechselstörungen und einer arteriellen Hypertonie begünstigt, was wiederum die Entstehung von Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen fördert und die Mortalität erhöhen [131-133]. Zudem wurde bereits von Campbell et al gezeigt, dass adipöse Patienten mit einem Kolorektalen Karzinom vor allem an kardiovaskuläre Erkrankungen versterben und nicht an Tumorrezidiven [33].

Der Vergleich der einzelnen BMI Gruppen mit der Referenzgruppe zeigte ein signifikant besseres Gesamtüberleben der präadipösen Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten.

In ähnlichen Analysen wiesen präadipöse Patienten ebenfalls ein signifikant besseres Gesamtüberleben auf verglichen mit normalgewichtigen Patienten [99, 101]. Möglicherweise verfügen präadipöse Patienten über mehr metabolische Reserven, die benötigt werden, um Nebenwirkungen einer aggressiven Tumortherapie zu kompensieren.

Unsere Daten zum tumorfreien Überleben zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den BMI Gruppen, allerdings war ein Trend zu beobachten. Betrachtet man die untergewichtigen Patienten im Vergleich zu den anderen BMI Gruppen, so zeigte sich im Vergleich zu den präadipösen und adipösen Patienten ein signifikanter Unterschied und im Vergleich zur Referenzgruppe ein deutlicher Trend.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Resultate zeigen, dass untergewichtige Patienten mit einem Fünf- Jahres tumorfreien Überleben von 61,5% ein signifikant schlechteres tumorfreies Überleben aufwiesen, verglichen mit den anderen Gruppen, die ein Fünf- Jahres tumorfreies Überleben von 80% bis 86% hatten.

Beim Vergleich mit der bereits publizierten Literatur, müssen die verschiedenen Definitionen bezüglich des tumorfreien Überlebens berücksichtigt werden, welche häufig nicht einheitlich gebraucht werden.

Unsere Ergebnisse unterstützen bereits publizierte Daten [30, 95, 118].

Da untergewichtige Patienten bzgl. des Fünf- Jahres Gesamtüberlebens keinen Unterschied zur Referenzgruppe zeigten, jedoch einen Unterschied mit Trend zur Signifikanz bzgl. des Fünf- Jahres tumorfreien Überlebens zur Referenzgruppe hatten, kann man darauf schließen, dass das Überleben untergewichtiger Patienten v.a. durch tumorassoziierte Faktoren bestimmt wird. In unserer Analyse wiesen untergewichtige Patienten häufiger ein pT4 Tumorstadium und ein pN2 Tumorstadium auf. Karzinome im fortgeschrittenen Stadium haben generell eine schlechtere Prognose als Frühkarzinome [134, 135], was das schlechtere tumorfreie Überleben untergewichtiger Patienten erklären könnte. Ob vor allem untergewichtige Patienten eine aggressive Tumorbiologie mit schneller Entwicklung eines fortgeschrittenen Karzinoms aufweisen, oder ob die Patienten mit einem fortgeschrittenen Karzinom eher Gewicht verlieren und dadurch untergewichtig werden, kann, bedingt durch das retrospektive Studiendesign, abschließend nicht geklärt werden. Festzuhalten ist, dass in dieser Arbeit untergewichtige Patienten häufiger einen ungewollten Gewichtsverlust angegeben haben als die restlichen BMI Gruppen. Auch in anderen Studien wurde bereits vermutet, dass untergewichtige Patienten auf Grund von Gewichtsverlust und einem Karzinomprogress ein erhöhtes Risiko haben zu versterben [39, 96, 120, 136].

Weitere Daten zeigen, dass besonders in hohen Tumorstadien untergewichtige Patienten ein schlechteres Outcome hatten [98]. Es wird vermutet, dass Untergewicht ein Marker für verminderte biologische Reserven sein kann und diese Patienten nicht genügend Kompensationsmechanismen haben, um der fortgeschrittenen Tumorerkrankung entgegen zu wirken [98].

Zudem wird angenommen, dass Kachexie ein fortgeschrittenes Tumorstadium und einen aggressiven Tumortyp widerspiegelt und folglich untergewichtige Patienten ein schlechteres Outcome haben [137].

Im Gegensatz dazu zeichnet sich, besonders bei bereits metastasierten Karzinomen, Präadipositas und Adipositas als protektiver Faktor aus, da diese Patienten vermutlich mehr Ressourcen haben, um den Auswirkungen der Tumorerkrankung entgegen zu wirken [98, 101, 137].

Adipöse Patienten zeigen eine andere Volumenverteilung sowie Elimination und Verteilung von Medikamenten und daraus resultierend eine andere Effizienz und Toxizität einer chemotherapeutischen Therapie im Vergleich zu normalgewichtigen oder untergewichtigen Patienten auf [30, 137]. Diese Faktoren haben ebenfalls Einfluss auf den Verlauf und das Outcome einer Tumorerkrankung [137].

Zu berücksichtigen ist, dass in unserer Analyse nur 13 von 488 Patienten (2,7%) untergewichtig waren, und so in der relativ kleinen Gruppe Ereignisse stärker gewichtet sein können, als bei größeren Gruppen.

4.3.3 Rektumkarzinom

4.3.3.1 Demografische Daten

Die Einteilung des Kollektivs in definierte BMI Gruppen ergab eine ähnliche Verteilung wie im Gesamtkollektiv, welche repräsentativ war für die Gruppenverteilung der deutschen Normalbevölkerung [116] und auch in anderen Analysen so vertreten waren [33].

Das Geschlechterverhältnis in der Referenzgruppe war nahezu ausgeglichen, während bei den präadipösen und adipösen Patienten deutlich mehr männliche Patienten vertreten waren (ca. 70% männlich und 30% weiblich). Vergleichbare Analysen konnten diese Verteilung bestätigen [31, 32, 136, 138].

Bezüglich des ASA Scores und des CCI Scores gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den BMI Gruppen, obwohl untergewichtige und adipöse Patienten prozentual häufiger einen höheren ASA und CCI Score im Vergleich zu den anderen BMI Gruppen hatten und somit vermehrt Komorbiditäten und einen schlechteren Gesundheitszustand aufwiesen, was auch bereits in der Vergleichsliteratur beschrieben wurde [92, 105].

Bezüglich der Tumorcharakteristika gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den BMI Gruppen, wobei untergewichtige Patienten häufiger ein fortgeschrittenes Karzinom aufwiesen. Diese Daten korrelieren gut mit der Vergleichsliteratur [92, 138].

4.3.3.2 Präoperativer Gewichtsverlust unter den einzelnen BMI Gruppen

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den BMI Werten der Patienten und des präoperativen Gewichtsverlustes. In allen BMI Gruppen hatten annähernd gleich viele Patienten einen präoperativen Gewichtsverlust (9% bis 14%).

In der Vergleichsliteratur sind höhere prozentuale Gewichtsverluste zu finden, wobei sich die Patientenkollektive unterschieden [32, 139, 140].

4.3.3.3 Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen BMI Wert

4.3.3.3.1 Auftreten von Rezidiven

Insgesamt entwickelten 17,7% der Patienten mit einem Rektumkarzinom ein Rezidiv. In vergleichbaren Analysen traten mehr Rezidive auf, als im eigenen Patientengut [103, 140]. Unterschiedliche Populationen, Patientenkollektivgrößen, Zeitpunkte der BMI Messung und die gemeinsame Auswertung von Kolon- und Rektumkarzinomen als Kolorektale Karzinome sind bei der Interpretation der höheren Rezidivraten zu berücksichtigen.

Untergewichtige und normalgewichtige Patienten bekamen gleich häufig ein Rezidiv (14%), während präadipöse Patienten (21,9%) und adipöse Patienten (16,3%) häufiger ein Rezidiv entwickelten.

You et al zeigten, dass bei Patienten mit einem tiefen Rektumkarzinom mit steigendem BMI Wert vermehrt Lokalrezidive auftraten [141].

Es gibt auch gegensätzliche Ergebnisse, die zeigen, dass Patienten mit einem BMI <30 häufiger Lokalrezidive entwickeln als Patienten mit einem BMI \geq 30 [105, 106], während sich die metachrone Fernmetastasierung unter den Gruppen nicht unterschied [105].

18,2 % der adipösen Patienten mit einem Tumorrezidiv entwickelten eine Peritonealcarcinose, während bei den präadipösen Patienten nur 3,2% mit einem Rezidiv eine Peritonealcarcinose zeigten. Die Vergleichsdaten für das Auftreten einer Peritonealcarcinose variieren in der Literatur von 2% bis 19% [127].

In einer vergleichbaren Analyse mit kleinem Patientenkollektiv (263 Patienten) aus Japan, zeigten insgesamt 13% der Patienten mit einem Rezidiv eine Peritonealcarcinose [103].

4.3.3.3.2 Tumorfreies- und Gesamtüberleben

Während des Nachuntersuchungszeitraums von im Durchschnitt 45 Monaten verstarben insgesamt 17,7% der Patienten mit einem Rektumkarzinom. Es gibt sowohl Studien, in denen weniger Patienten verstarben [142], als auch Studien in denen mehr Patienten verstarben [57]. Bei beiden Analysen sind methodische Unterschiede zu berücksichtigen.

Bei den untergewichtigen Patienten verstarben doppelt so viele Patienten (42,9%) wie in der Referenzgruppe (20%). Die Anzahl der verstorbenen Präadipösen ähnelt denen der Referenzgruppe (18,1%), während bei den adipösen Patienten nur halb so viele Patienten verstarben (11,6%).

Die erhöhte Sterblichkeit bei untergewichtigen Patienten ist eventuell durch einen bereits fortgeschrittenen Krankheitsverlauf und Komorbiditäten bedingt [95, 136]. Adipöse Patienten hingegen scheinen metabolische Reserven zu haben, um den körperlichen Stress einer Karzinomerkrankung besser zu überstehen. Tumorbedingte Symptome wie z.B. Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit [6, 7, 143] werden von adipösen Patienten vermutlich besser toleriert.

Das Gesamtüberleben der Patienten unterschied sich in den verschiedenen BMI Gruppen nicht signifikant voneinander, was auch so bereits in der Vergleichsliteratur beschrieben wurde [31, 89, 106, 136, 138, 144], auch wenn teilweise andere BMI Einteilungen verwendet wurden [31, 106, 144].

Es gab auch Studien, die zeigten, dass Patienten mit einem BMI Wert $\geq 30 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ ein besseres Gesamtüberleben hatten, als Patienten mit einem BMI Wert $< 30 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ [105, 139], wobei unterschiedlich lange Follow up Zeiten zu berücksichtigen sind.

Beim Vergleich der einzelnen BMI Gruppen untereinander hatten untergewichtige Patienten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu adipösen Patienten und einen Trend im Vergleich zu präadipösen Patienten.

Bezüglich des Ein- Jahresgesamtüberleben zeigte sich, dass untergewichtige Patienten mit 86% bereits ein deutlich schlechteres Ein- Jahresgesamtüberleben aufwiesen im Vergleich zu den restlichen Gruppen (96%).

Auch das Zwei- (71%) und Fünf- (57%) Jahresgesamtüberleben untergewichtiger Patienten ist deutlich schlechter als das der anderen BMI Gruppen.

Bei Meyerhad et al hatten untergewichtige Patienten mit 53,1% ebenfalls das Schlechteste Fünf- Jahresgesamtüberleben [136]. Die Fünf- Jahresgesamtüberleben der anderen BMI Gruppen waren deutlich schlechter als im eigenen Patientengut [136]. Im Unterschied zu unserer Untersuchung wurden nur Patienten mit einem Rektumkarzinom und AJCC II/III eingeschlossen [136]. In unserer Untersuchung wiesen adipöse Patienten mit 89% das beste Fünf- Jahresgesamtüberleben auf.

In der Vergleichsliteratur werden ähnliche Fünf- Jahresgesamtüberlebensdaten für adipöse Patienten angegeben [138, 144].

Das bessere Gesamtüberleben adipöser Patienten im Vergleich zu untergewichtigen Patienten könnte, wie bereits oben erwähnt, durch ausreichende, metabolische Reserven adipöser Patienten erklärt werden.

Bezüglich des tumorfreien Überlebens zeigte sich wiederum kein signifikanter Unterschied, auch im separaten Vergleich der einzelnen Gruppen zwischen den BMI Gruppen.

Vergleichbare Studien wiesen gleiche Ergebnisse auf [31, 105, 106, 136, 138, 141, 144], wobei auch hierbei teilweise unterschiedliche Definitionen und andere BMI Einteilungen verwendet wurden.

Untergewichtige Patienten müssen bei der Interpretation kritisch betrachtet werden, da nur sieben Patienten mit einem Rektumkarzinom untergewichtig waren, und nur ein Patient ein Rezidiv entwickelte. Da die untergewichtigen Patienten ein schlechtes Gesamtüberleben zeigten, aber im Vergleich zu den anderen Gruppen ein ähnliches tumorfreies Überleben haben, bestärkt dies die Theorie, dass bei untergewichtigen Patienten andere Todesursachen relevant sind.

Präadipöse und adipöse Patienten wiesen mit 76% und 74% ein etwas schlechteres Fünf- Jahres tumorfreies Überleben als die Patienten der Referenzgruppe (81%) auf. In der Vergleichsliteratur werden teilweise geringere Fünf- Jahres tumorfreie Überlebensdaten beschrieben [136, 138].

Auffällig ist, dass adipöse Patienten ein gutes Zwei- Jahres tumorfreies Überleben von 90% hatten, während das Fünf- Jahres tumorfreie Überleben nur noch 74% betrug. Dies zeigt, dass adipöse Patienten vor allem in den zwei bis fünf Jahren nach Karzinomerkrankung ein Rezidiv entwickeln, bzw. an den Folgen der Tumorerkrankung versterben. Vergleichsarbeiten berichten vom Auftreten der Tumorrezidive innerhalb der ersten beiden Jahren in 70-80% [6, 9, 18, 143]. Da die Rate der Rezidive unter den adipösen Patienten sich nicht wesentlich von der Quote der Rezidive in der Referenzgruppe unterscheiden, beruht der Unterschied vor allem im zeitlichen Auftreten eines Rezidivs. Möglicherweise werden bei adipösen Patienten Rezidive erst später, in einem nicht mehr kurativ behandelbaren Stadium, diagnostiziert. Unter anderem stellt die Abdomen Sonografie zur Diagnostik von Lebermetastasen ein Nachsorgeverfahren beim Kolorektalen Karzinom dar [6, 9, 18, 143]. Durch den erhöhten abdominellen Fettanteil bei adipösen Patienten ist eine Abdomen Sonografie erschwert [145], was als möglicher Grund für das spätere Erkennen von Rezidiven zu bedenken ist. Im Frühstadium können metachrone Lebermetastasen in kurativer Absicht reseziert werden, was ein Überlebensvorteil für die Patienten darstellt [9, 143, 146], während im fortgeschrittenem Stadium meist nur noch eine palliative Therapie möglich ist [9, 18].

Seishima et al kamen zu gegensätzlichen Ergebnissen, in dem adipöse Patienten ein signifikant besseres Fünf- Jahres tumorfreies Überleben aufwiesen im Vergleich zu nicht adipösen Patienten [103]. Zu berücksichtigen ist eine andere BMI Einteilung, eine andere Definition des tumorfreien Überlebens, sowie eine kleine Studienpopulation (263 Patienten) dieser Analyse

4.4 Einfluss des präoperativen Gewichtsverlustes

4.4.1 Kolonkarzinom

4.4.1.1 Demografische Daten

Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom gaben 13,3% einen präoperativen Gewichtsverlust an. Die Häufigkeit eines Gewichtsverlustes bei Tumorerkrankungen ist u.a. vom Tumorstadium und der Tumorlokalisation abhängig und schwankt in der Literatur von 10-90% [78, 147-149].

In der Vergleichsliteratur wurde mit Angaben bis zu 80% generell häufiger ein Gewichtsverlust beim Kolorektalen Karzinom beschrieben als im eigenen Patientengut [63, 115, 139, 140, 150]. Keine Selektion der Tumorstadien, unterschiedliche Definition von Gewichtsverlust und verschiedene Therapieregime [63, 115, 140] sind mögliche Erklärungen für die Differenz der Ergebnisse.

Der mediane Gewichtsverlust lag in unserem Kollektiv bei 6 kg, was in der publizierten Literatur ebenfalls so gefunden wurde [120, 151].

Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes der Patienten wurde der ASA und CCI Score bestimmt, welcher sich zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied, auch wenn Patienten mit Gewichtsverlust prozentual häufiger einen höheren CCI Score zeigten im Vergleich zu Patienten ohne Gewichtsverlust. In der Literatur ist bereits beschrieben, dass ein Gewichtsverlust mit einer erhöhten Morbidität einhergeht [148, 152], auch wenn derzeit keine vergleichbaren Studien vorliegen, die ebenfalls den ASA und CCI Score der Patienten bestimmt haben. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im UICC Stadium, auch wenn Patienten mit einem Gewichtsverlust häufiger ein UICC II Stadium hatten im Vergleich zu Patienten ohne Gewichtsverlust, die häufiger im UICC I Stadium reseziert wurden.

Patienten mit einem Gewichtsverlust wiesen prozentual häufiger ein lokal fortgeschrittenes Karzinom auf und unterschieden sich bzgl. des pT Stadiums signifikant von Patienten ohne Gewichtsverlust.

Diese Ergebnisse konnten ebenfalls in einer publizierten Studie [140], sowie bei anderen Karzinomerkrankungen [78, 149, 153] beobachtet werden.

4.4.1.2 Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen Gewichtsverlust

4.4.1.2.1 Auftreten von Rezidiven

Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust entwickelten etwas häufiger ein Rezidiv im Vergleich zu Patienten ohne Gewichtsverlust (17% vs. 12%).

An Vergleichsergebnissen über den Einfluss eines präoperativen Gewichtsverlustes auf das Auftreten von Rezidiven bei Patienten mit einem Kolonkarzinom liegen momentan keine Studien vor.

4.4.1.2.2 Tumorfrees- und Gesamtüberleben

In beiden Gruppen verstarben mit 28% (mit Gewichtsverlust) und 24% (ohne Gewichtsverlust) annähernd gleich viele Patienten.

In einer vergleichbaren Studie, welche Kolorektale Karzinome inklusive UICC Stadium IV gemeinsam ausgewertet hat, verstarben deutlich mehr Patienten mit Gewichtsverlust im Vergleich zu Patienten ohne Gewichtsverlust [140].

Bezüglich des Gesamtüberlebens gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, auch wenn Patienten ohne präoperativem Gewichtsverlust ein besseres Ein- (91%) und Zwei- (88%) Jahresüberleben im Vergleich zu Patienten mit präoperativem Gewichtsverlust (84% und 80%) hatten. Dies bedeutet, dass besonders in den ersten Jahren nach Tumordiagnose Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust ein etwas schlechteres Überleben zeigen als Patienten ohne Gewichtsverlust.

Auch wenn es momentan nur wenige Vergleichsstudien mit einigen Unterschieden [78, 123] zu der zu Grunde liegenden Analyse gibt, so wurden dennoch unsere Ergebnisse bestätigt.

Ebenfalls im tumorfreien Überleben gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, wobei ein deutlicher Trend zu beobachten war. Patienten mit Gewichtsverlust wiesen mit einem Fünf- Jahres tumorfreien Überleben von 74% ein schlechteres Fünf- Jahres tumorfreies Überleben auf, als Patienten ohne Gewichtsverlust (84%). Vergidis et al konnten unsere Ergebnisse bestätigen und erreichten dort statistische Signifikanz [123].

4.4.2 Rektumkarzinom

4.4.2.1 Demografische Daten

11,4% der Patienten mit einem Rektumkarzinom gaben einen präoperativen Gewichtsverlust an, was geringer ist als in der Vergleichsliteratur beschrieben wurde [63, 115, 140].

Bezüglich des ASA und CCI Scores gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, obwohl Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust prozentual häufiger einen höheren ASA Score im Vergleich zu Patienten ohne präoperativem Gewichtsverlust zeigten, bei annähernd identischer Verteilung des CCI Scores. Dies zeigt, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Komorbiditäten nicht relevant unterscheiden, aber dass Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust, entsprechend einem häufig höheren ASA Score, einen schlechteren präoperativen Gesundheitszustand haben im Vergleich zu Patienten ohne Gewichtsverlust.

Publizierten Daten zu Folge haben Patienten mit einem Gewichtsverlust vermehrt Komorbiditäten [148, 152]

Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust wiesen häufiger pT3 und pT4 Tumore auf, was bei Tumorerkrankungen mit assoziiertem Gewichtsverlust bekannt ist [78, 149], auch wenn sich die Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden.

4.4.2.2 Das onkologische Outcome abhängig vom präoperativen Gewichtsverlust

4.4.2.2.1 Auftreten von Rezidiven

Patienten mit präoperativem Gewichtsverlust entwickelten mit 23% etwas häufiger ein Rezidiv im Vergleich zu Patienten ohne präoperativem Gewichtsverlust (17%).

Patienten mit Gewichtsverlust haben häufig eine Tumorkachexie. Studien zeigten, dass Patienten mit einer Tumorkachexie schlechter auf eine chemotherapeutische Behandlung ansprechen, was eine mögliche Ursache für die vermehrten Rezidive darstellen könnte [154, 155].

4.4.2.2.2 Tumorfrees- und Gesamtüberleben

Mit 26% verstarben während des Nachuntersuchungszeitraumes mehr Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust als Patienten ohne einem präoperativen Gewichtsverlust (17%). Zu dem verstarben doppelt so viele Patienten mit Gewichtsverlust tumorbedingt im Vergleich zu Patienten ohne Gewichtsverlust (15% vs. 7%). Derzeit existieren keine Vergleichszahlen.

Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust wiesen ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben auf verglichen mit Patienten ohne präoperativen Gewichtsverlust.

Das Ein- und Zwei- Jahresgesamtüberleben der beiden Gruppen war annähernd gleich, während das Fünf- Jahresgesamtüberleben der Patienten mit Gewichtsverlust 68% und der Patienten ohne Gewichtsverlust 82% betrug.

Bezüglich des tumorfreien Überlebens gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei auch hier ein Trend zu beobachten war, hinsichtlich eines schlechteren tumorfreien Überlebens der Patienten mit Gewichtsverlust. Sowohl das Ein-, Zwei-, und Fünf- Jahre tumorfreie Überleben der Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust war mit 85%, 73% und 69% schlechter als das Ein-, Zwei-, und Fünf- Jahre tumorfreie Überleben der Patienten ohne präoperativem Gewichtsverlust mit 93%, 87% und 79%.

In der Vergleichsliteratur konnten unsere Ergebnisse bestätigt werden [156-158]. Andreyev et al untersuchten den Einfluss des Gewichtsverlustes bei Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten Tumoren des Gastrointestinaltraktes u.a. auf das onkologische Outcome der Patienten und zeigten, dass Patienten mit einem fortgeschrittenem Kolorektalen Karzinom und Gewichtsverlust ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten ohne Gewichtsverlust hatten [63].

Gewichtsverlust bei Patienten mit einem Karzinom ist meistens mit einem Verlust der Muskelmasse verbunden und führt somit zur Sarkopenie [148, 157, 159] und einem schlechteren Überleben der Patienten [160].

Durch den Verlust von Muskelmasse sind die Patienten körperlich inaktiv [73, 78], was sich ebenfalls negativ auf das onkologische Outcome auswirken kann [79].

Durch den Gewichtsverlust verbunden mit einem Verlust von Muskelmasse kann über die Aktivierung von Zytokinen [73, 74] und einem Hyperinsulinismus [76, 77] der Karzinomprogress fortschreiten, was das schlechtere Gesamtüberleben und tumorfreie Überleben der Patienten mit einem Gewichtsverlust erklären könnte.

4.5 Kolorektale Karzinome

4.5.1 Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs

In unserer Studie stellten die verschiedenen BMI Gruppen keinen signifikanten Einflussfaktor für das Auftreten eines Rezidivs dar. Präadipöse Patienten hatten ein erhöhtes Risiko und adipöse Patienten ein geringeres Risiko im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten ein Rezidiv zu entwickeln.

Vrieling et al publizierten 2010 eine Metaanalyse in welcher u.a. der Einfluss des BMI Wertes vor, zum Zeitpunkt und nach der Diagnose eines Kolorektalen Karzinoms auf Rezidive und das Überleben diskutiert wurde. Hierbei zeigte sich, dass es derzeit nur wenig Publikationen zu diesem Thema gibt und auf Grund der Heterogenität der verschiedenen Studien es schwierig ist, eine Zusammenfassung der Ergebnisse mit Schlussfolgerung zu finden [28].

Min et al kamen zu den gleichen Ergebnissen wie in unserer Analyse, wobei eine unterschiedliche BMI Einteilung verwendet wurde [101]. Patienten mit einem BMI $\geq 23 \frac{kg}{m^2}$ hatten ein geringeres Risiko für das Auftreten eines Rezidiv [101].

In der Vergleichsliteratur existieren derzeit gegensätzliche Ergebnisse, sodass adipöse Patienten ein höheres Risiko haben, ein Rezidiv zu entwickeln im Vergleich zu normalgewichtige Patienten, auch wenn in allen Studien, wie auch bei uns, keine statistische Signifikanz erreicht wurde [28, 32, 104, 161]. Mehrere methodische Unterschiede sind zu berücksichtigen, wie eine andere BMI Einteilung [32, 104, 161], kleinere Gruppengrößen [161], unterschiedliche Tumorstadien [161] und die Verwendung anderer Einflussfaktoren in der Cox Regression [32, 104, 161].

Betrachtet man in der Vergleichsliteratur nur Patienten mit einem Kolonkarzinom, so zeigten sich ebenfalls gegensätzliche Ergebnisse, im Vergleich zu unserer Analyse, mit einem geringeren Risiko für präadipöse Patienten und einem erhöhten Risiko für adipöse Patienten ein Rezidiv zu entwickeln [95, 99, 120, 121]. Gleiches gilt für Patienten mit einem Rektumkarzinom [31, 136].

Bei Meyerhardt et al hatten adipöse Männer mit einem Rektumkarzinom ein höheres Risiko ein Rezidiv zu entwickeln, während adipöse Frauen ein geringeres Risiko aufwiesen [136], was die Autoren durch die unterschiedliche Beckenanatomie begründeten.

Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust hatten ein signifikant höheres Risiko ein Rezidiv zu entwickeln.

Derzeit gibt es keine Studien, die den Einfluss eines präoperativen Gewichtsverlustes auf das Auftreten von Rezidiven bei Patienten mit einem Kolorektalen Karzinom untersucht haben, jedoch konnte bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom gezeigt werden, dass Patienten mit einem Gewichtsverlust früher Rezidive entwickeln im Vergleich zu Patienten ohne Gewichtsverlust [162]. Viele Patienten mit Gewichtsverlust sind unterernährt und immungeschwächt, sodass die Karzinomkontrolle durch das Immunsystem reduziert ist, was möglicherweise das erhöhte Rezidivrisiko bedingen kann [68].

Zudem neigen Patienten mit Gewichtsverlust zu vermehrten Nebenwirkungen bei der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie [78, 158], sodass diese eventuell durch mangelnde Compliance der Patienten nicht durchgeführt werden kann.

4.5.2 Unabhängige Risikofaktoren für die Gesamtmortalität

In unserer Studie hatten präadipöse Patienten ein statistisch signifikant geringeres Risiko zu versterben im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten. Adipöse Patienten zeigten ebenfalls ein geringeres Risiko zu versterben, auch wenn keine statistische Signifikanz, sondern nur ein deutlicher Trend erreicht wurde.

Derzeit existieren mehrere Metaanalysen, die den Einfluss des BMI Wertes auf die Mortalität bei Patienten mit einem Kolorektalen Karzinom analysiert haben [28, 39, 44, 80, 88, 89, 122]. Auf Grund der Heterogenität der verschiedenen Studien ist es schwierig, eine einheitliche Aussage und Schlussfolgerung zu treffen [28], zu dem muss der Zeitpunkt der BMI Messung beachtet werden [39, 44, 80, 89], sowie die verschiedenen Einflussfaktoren der Cox Regression [40, 88, 101, 163].

Unsere Ergebnisse werden in der Vergleichsliteratur bestätigt [32, 39, 40, 88, 101, 142, 163].

Somit scheint Präadipositas ein protektiver Faktor bezüglich der Mortalität nach einem Kolorektalen Karzinom zu sein. Dies konnte v.a. auch für höhere Tumorstadien beobachtet werden [93, 98]. Möglicherweise benötigen Patienten mit einem höheren Tumorstadium mehr metabolische Reserven, um die aggressive Therapie zu überleben, welche bei präadipösen und adipösen Patienten vorhanden sind [93].

Zudem können Patienten mit einem höheren BMI Wert Begleitsymptome, wie z.B. einen Gewichtsverlust, besser kompensieren als Patienten mit einem niedrigen BMI Wert [93].

Die Theorie, dass übergewichtige Patienten in der Normalbevölkerung eine erhöhte Mortalität haben und eine erhöhte Inzidenz für manche Erkrankungen, aber bei diesen Erkrankungen ein besseres Outcome im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten zeigen, wird auch als ‚Obesity Paradox‘ in der Literatur beschrieben und kann in dieser Arbeit bestätigt werden [164, 165].

Das ‚Obesity Paradox‘ wurde bereits für mehrere Erkrankungen, wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen [164], Diabetes [166], chronisch obstruktive Lungenerkrankung [167] und Karzinome [168, 169] analysiert [164, 170, 171] und verschiedene Erklärungsmodelle diskutiert.

Zum einen wird vermutet, dass adipöse Patienten ausreichend metabolische Reserven und Körperfett haben, um die Folgen einer Erkrankung besser zu verkraften als normalgewichtige Patienten [164, 172].

Zum anderen werden methodische Fehler, wie z.B. die Verwendung des BMI Wertes als Maß für Adipositas, unpassende Studiendesigns und das Fehlen von wichtigen Einflussfaktoren in der Auswertung diskutiert [164].

Rehnan et al untersuchten das ‚Obesity Paradox‘ für Patienten mit einem Kolorektalen Karzinom und diskutierten mögliche Gründe für dieses Phänomen [171]. Es wird angenommen, dass Tumore von adipösen Patienten weniger aggressiv sind, dass sie besser auf die Therapie ansprechen, und dass adipöse Patienten durch energetische Reserven krankheitsassoziierten Stress besser verkraften [171].

In der Vergleichsliteratur existieren auch Studien, die zeigen, dass adipöse Patienten ein erhöhtes Risiko haben zu versterben, wobei der BMI Wert weit vor Tumordiagnose bestimmt wurde und geografische Unterschiede sowie unterschiedliche Tumorstadien beachtet werden müssen [39, 44, 80, 89].

Der Einfluss von verschiedenen Hormonen [38, 43, 44, 46, 48], Zytokinen [44, 45, 47] und molekularen Markern [53-55, 135], die bei adipösen Patienten das Outcome negativ modifizieren, werden derzeit analysiert und diskutiert, konnten abschließend aber noch nicht geklärt werden.

Festzuhalten ist, dass in unserer Analyse Präadipositas und Adipositas, gemessen am BMI Wert der Patienten, unabhängige Einflussfaktoren für ein längeres Überleben beim Kolorektalen Karzinoms sind.

Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust hatten ein tendenziell höheres Risiko zu versterben im Vergleich zu Patienten ohne präoperativen Gewichtsverlust.

Zurzeit gibt es nur sehr wenige Studien, die den Einfluss eines Gewichtsverlustes auf das onkologische Outcome bei Patienten mit einem Kolorektalen Karzinom untersucht haben, jedoch konnten unsere Ergebnisse bestätigt werden [32, 148, 157, 173].

Es wurde bereits beschrieben, dass Unterernährung, verbunden mit Gewichtsverlust, eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit einer Tumorerkrankung zur Folge hat [148, 149, 174-178].

Ein präoperativer Gewichtsverlust kann sowohl Zeichen eines fortgeschrittenen, aggressiven Karzinoms sein, als auch durch Begleitsymptome, wie Schmerzen, Übelkeit, Diarrhoe und Appetitverlust bedingt sein [63, 147, 179].

Auch in unserer Studie wurden Patienten mit Gewichtsverlust erst in höheren Tumorstadien diagnostiziert, was einen möglichen Grund für das erhöhte Mortalitätsrisiko darstellt.

Der Gewichtsverlust führt häufig zur Schwächung des Immunsystems [109], was vermehrte Infektionen zur Folge haben kann [78].

Bei vielen Karzinomkrankungen bedingt der Gewichtsverlust eine Tumorkachexie [180]. Patienten, die an einem Karzinom erkrankt sind, verlieren häufig mehr Muskelmasse als Fettgewebe [178, 180], was den physischen Zustand der Patienten schwächt, so dass diese körperlich inaktiv sind [22, 149]. Alle Faktoren können wiederum eine erhöhte Mortalität bedingen.

4.5.3 Zukunftsaussichten

Entsprechend unseren Daten und publizierten Studien wirkt sich ein präoperativer Gewichtsverlust negativ auf das onkologische Outcome aus. Somit sollten modifizierende Maßnahmen analysiert werden, die einem präoperativen Gewichtsverlust entgegenwirken und dadurch möglicherweise einen positiven Einfluss auf das onkologische Outcome der Patienten mit einem Kolorektalen Karzinom haben.

Der Benefit von Nahrungsergänzungen, parenteraler Ernährung und Ernährungsberatung für Patienten mit einem Gewichtsverlust im Rahmen einer Tumorerkrankung werden diskutiert, konnten jedoch abschließend noch nicht geklärt werden.

Die American Gastroenterological Association [181] und die American Society of Parenteral and Enteral Nutrition [182] vertreten identische Positionen, dass eine parenterale Ernährung nicht routinemäßig bei Tumorpatienten angewandt werden und kritisch hinterfragt werden sollte [181, 182].

Eine präoperative parenterale Ernährung zeigte jedoch einen größeren Nutzen für den Patienten im Vergleich zu einer parenterale Ernährung im Rahmen einer Chemotherapie [149]. Eine parenterale Ernährung wurde bisher eher bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen während einer chemotherapeutischen Behandlung durchgeführt [183-188] und zeigte sowohl einen positiven [187, 188] als auch keinen Benefit [183, 185, 186] bzgl. des Überlebens.

Eine Nahrungsergänzung [189], der Einsatz von hochkalorischen Ernährungsgetränken, Nahrungsunterstützung durch Proteinzufuhr [149, 190, 191] und eine Ernährungsberatung [192] hatten einen positiven Einfluss auf das Überleben bei unterernährten Patienten, sowie bei der Durchführung einer Chemotherapie.

Ob eine unterstützende parenterale Ernährung, eine Nahrungsergänzung oder Ernährungsberatung bei Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust einen Überlebensvorteil bringt, wurde bisher noch nicht untersucht, sollte jedoch in weiteren prospektiven Studien insbesondere für die entsprechende Subgruppe analysiert werden.

4.6 Limitationen und Stärken der Analyse

Zu den Stärken dieser Analyse zählt die getrennte Auswertung eines großen Patientenkollektives nach Tumorlokalisation (Rektum- und Kolonkarzinome), da bereits in vorherigen Analysen gezeigt wurde, dass es lokalisationspezifische Unterschiede gibt, welche berücksichtigt werden sollten [81, 134, 163, 193]. Zudem wurden Patienten mit einem UICC Stadium IV und tumorpositiven Resektionsrändern aus der Analyse ausgeschlossen, womit eine Homogenisierung des Patientenguts erreicht werden konnte. Trotz des retrospektiven Studiendesigns konnten die zu erhebenden Parameter vollständig der Patientenakte entnommen werden.

Die vorliegende Analyse ist durch ihr retrospektives Studiendesign in Ihrer Aussage limitiert. Somit konnte als Maß für die Gewichtsklassen lediglich der BMI verwendet werden.

In der verfügbaren Literatur werden teilweise alternative Parameter wie die zentrale Adipositas und das Taille zu Hüfte Verhältnis als Maß für Adipositas empfohlen, da diese informativer seien und sich besser eignen würde [23].

In vergleichbaren Untersuchungen ist jedoch der BMI weit verbreitet und im klinischen Alltag unkompliziert anwendbar, was den BMI für die vorliegende Arbeit als geeigneten Parameter ergab.

Des Weiteren konnten andere Parameter, die ebenfalls einen Einfluss auf das onkologische Outcome der Patienten zeigten, wie z.B. die physische Aktivität der Patienten, auf Grund des retrospektiven Studiendesigns nicht ermittelt werden.

Trotz des großen Gesamtkollektives, war die Subgruppe der untergewichtigen Patienten verhältnismäßig klein, was wiederum die Aussagefähigkeit einschränkt.

5 Zusammenfassung

In der zu Grunde liegenden Arbeit wurde der Einfluss des präoperativen BMI-Wertes und Gewichtsverlustes auf das onkologische Outcome nach onkologischer Darmresektion bei Patienten mit einem Kolorektalen Karzinom (UICC 0-III) analysiert.

Hierzu wurde eine Access - Datenbank aufgebaut und sämtliche retrospektiv verfügbaren Parameter der Patienten, die in den Jahren von 2004 bis 2014 am Universitätsklinikum Tübingen in der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie eine onkologische Darmresektion auf Grund eines Adenokarzinoms bzw. muzinösen Adenokarzinoms des Kolons oder Rektums erhalten haben, pseudonymisiert archiviert. Ergänzend folgte eine standardisierte Telefonbefragung der Patienten zur Erfassung des aktuellen Gesundheitszustandes. Die statistische Auswertung zum Einfluss des präoperativen BMI-Wertes bzw. des präoperativen Gewichtsverlustes (Definition: ≥ 3 kg) erfolgte getrennt für Patienten mit einem Kolon- bzw. Rektumkarzinom im UICC Stadium 0-III mit einer R0 Resektion.

Bei Patienten mit einem **Kolonkarzinom** zeigte sich zwischen den **BMI Gruppen** bzgl. des Gesamtüberlebens kein signifikanter Unterschied. Beim Vergleich einzelner BMI Gruppen zueinander wiesen präadipöse Patienten ein signifikant besseres Gesamtüberleben auf als normalgewichtige Patienten, was zeigt, dass Präadipositas ein protektiver Faktor hinsichtlich des Überlebens sein könnte.

Das tumorfreie Überleben unterschied sich nicht signifikant zwischen den BMI Gruppen, wobei ein Trend zu beobachten war, hinsichtlich eines besseren tumorfreien Überlebens adipöser und präadipöser Patienten im Vergleich zu untergewichtigen Patienten.

Bei Patienten mit einem **Rektumkarzinom** zeigte sich sowohl bzgl. des tumorfreien Überlebens, als auch des Gesamtüberlebens kein signifikanter Unterschied zwischen den **BMI Gruppen**. Vergleicht man einzelne BMI Gruppen miteinander, so wiesen adipöse Patienten ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu untergewichtigen Patienten auf. Das tumorfreie Überleben unterschied sich nicht signifikant zwischen den BMI Gruppen.

In der **Cox Regressions-Analyse** zeigte sich, dass der **BMI Wert** keinen Einfluss auf das Auftreten eines Tumorrezidivs hat. Während der BMI Wert bzgl. der Gesamtmortalität einen Einfluss aufwies, in dem präadipöse und adipöse Patienten ein geringeres Risiko hatten zu versterben im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten.

Patienten mit einem **Kolonkarzinom** zeigten bei **präoperativem Gewichtsverlust** ein schlechteres Gesamtüberleben, dies jedoch nicht statistisch signifikant.

Bezüglich des tumorfreien Überlebens konnte ein Trend hinsichtlich eines schlechteren tumorfreien Überlebens der Patienten mit Gewichtsverlust beobachtet werden.

Bei Patienten mit einem **Rektumkarzinom** hatten Patienten mit einem **präoperativen Gewichtsverlust** ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten ohne präoperativen Gewichtsverlust. Auch bezüglich des tumorfreien Überlebens war ein Trend hinsichtlich eines schlechteren tumorfreien Überlebens der Patienten mit Gewichtsverlust zu sehen.

In der **Cox Regressions-Analyse** hatten Patienten mit einem **präoperativen Gewichtsverlust** ein höheres Risiko ein Rezidiv zu entwickeln und zu versterben im Vergleich zu Patienten ohne präoperativen Gewichtsverlust.

Der BMI Wert kann als Einflussfaktor bzgl. der Gesamtmortalität gewertet werden, da präadipöse und adipöse Patienten ein geringeres Risiko hatten zu versterben.

Patienten mit einem präoperativen Gewichtsverlust zeigten ein schlechteres onkologisches Outcome als Patienten ohne Gewichtsverlust, so dass ein präoperativer Gewichtsverlust einen negativen prognostischen Faktor darstellen könnte.

6 Anhang

6.1 Registerkarten

Therapiemaßnahmen nach Resektion	KH-Aufenthalt	Histopathologischer Befund	Komplikationen	Follow up	Labor	Blutprodukte	
Stammdaten	CCI	Risikofaktoren	Medikamente	Symptomatik	Staging	Therapiemaßnahmen vor Resektion	Resektion

Patienten Nr:

Geburtsdatum: [dd.mm.yyyy]

Sex: ▾

Körpergröße: [m]

Gewicht: [kg]

BMI: [kg/m²]

Abbildung 35: Registerkarte: Stammdaten

Therapiemaßnahmen nach Resektion	KH-Aufenthalt	Histopathologischer Befund	Komplikationen	Follow up	Labor	Blutprodukte	
Stammdaten	CCI	Risikofaktoren	Medikamente	Symptomatik	Staging	Therapiemaßnahmen vor Resektion	Resektion

Herz-Kreislauf-System

MI / KHK

HI

periphere vaskuläre Krankheit

cerebrovaskuläre Krankheit

Nervensystem

Demenz

Hemiplegie

Urogenitaltrakt

Niereninsuffizienz

Bewegungsapparat

chronische Entzündung des Bindegewebe

Maligne Krankheiten

solider Tumor

Metastasen solide Tumore

Leukämie

Lymphom

AIDS

Stoffwechselkrankheiten

Diabetes mellitus ohne Endorganschaden

Diabetes mellitus mit Endorganschaden

Gastrointestinaltrakt

Ulcus

milde Leberkrankheit

moderate/schwere Leberkrankheit

Respirationstrakt

chronische pulmonale Krankheit

CCI Score:

Abbildung 36: Registerkarte: CCI

Therapiemaßnahmen nach Resektion		KH-Aufenthalt		Histopathologischer Befund		Komplikationen		Follow up		Labor		Blutprodukte	
Stammdaten	CCI	Risikofaktoren		Medikamente		Symptomatik		Staging		Therapiemaßnahmen vor Resektion		Resektion	

Herz-Kreislauf-System

 Rhythmusstörung
 Hypertonie
 Thrombose /Embolie

frühere Radiatio:

frühere Chemotherapie

Zweitmalignom

Anzahl:

 Oropharynx
 Schilddrüse
 Thymus
 Lunge
 Brust
 Magen
 Dünndarm
 Pankreas
 Haut
 Andere

frühere abdominelle OP

 Hämorrhoiden
 Gynäkologisch
 Urologisch
 Harnblase/Harnwege
 GIT
 Andere

Familie mit CRC

Anzahl:

 Grad 1
 Grad 2
 Grad 3

Gastrointestinaltrakt

 Hepatitis A
 Hepatitis B
 Hepatitis C
 Leberzirrhose
 Reflux
 Ulcus
 Sprue
 Laktoseintoleranz
 Divertikulose

CED: [mm]
EM:

 FAP
 HNPCC

Suchtananese

 Nikotin
 Alkohol

ASA-Score:

Abbildung 37: Registerkarte: Risikofaktoren

Therapiemaßnahmen nach Resektion		KH-Aufenthalt		Histopathologischer Befund		Komplikationen		Follow up		Labor		Blutprodukte	
Stammdaten	CCI	Risikofaktoren		Medikamente		Symptomatik		Staging		Therapiemaßnahmen vor Resektion		Resektion	

Gerinnungsaktive Medikamente +

 ASS
 Marcumar
 Clopidogrel
 Heparin
 NHM
 Andere

Umstellung:

Zeitspanne: [d]

Weitere Medikamente +

 Antihypertensiva
 orale Antidiabetika
 Insulin
 Lipidsenker
 Immunsuppressiva

Abbildung 38: Registerkarte: Medikamente

Therapiemaßnahmen nach Resektion		KH-Aufenthalt		Histopathologischer Befund		Komplikationen		Follow up		Labor		Blutprodukte	
Stammdaten	CCI	Risikofaktoren		Medikamente		Symptomatik		Staging		Therapiemaßnahmen vor Resektion		Resektion	

perale Blutung

 Anämie
 Schmerzen
 Ileus
 Druckgefühl
 Meteorismus
 Nachtschweiß
 Fieber
 Leistungsabfall
 Appetitverlust
 Gewichtsverlust

Gesamt: [kg]
Gewichtsverlust 4Wo: [kg]

Stuhlauffälligkeiten:

Symptombdauer:

Abbildung 39: Registerkarte: Symptomatik

Therapiemaßnahmen nach Resektion		KH-Aufenthalt		Histopathologischer Befund		Komplikationen	Follow up	Labor	Blutprodukte
Stammdaten	CCI	Risikofaktoren	Medikamente	Symptomatik	Staging	Therapiemaßnahmen vor Resektion			Resektion

Erstdiagnose

Datum: [dd.mm.yyyy]

Art Diagnosestellung:

Verfahren Diagnosestellung:

präoperative Pankoloskopie:

Tumor

Tumorlokalisierung:

Tumorlokalisierung Rektum/Sigmoideum:

Abstand Tumorunterrand zur Linea Dentata: [cm]

Abstand Tumorunterrand zur Anokutanlinie: [cm]

Biopsie

Biopsie präoperativ

Histopathologisches Ergebnis:

Grading:

Staging

cT:

cN:

cM:

Abbildung 40: Registerkarte: Staging

Therapiemaßnahmen nach Resektion		KH-Aufenthalt		Histopathologischer Befund		Komplikationen	Follow up	Labor	Blutprodukte
Stammdaten	CCI	Risikofaktoren	Medikamente	Symptomatik	Staging	Therapiemaßnahmen vor Resektion			Resektion

neoadjuvante Therapie

neoadjuvante Therapie:

Radiatio

Strahlendosis: [Gray]

Chemotherapie

Abbruch Therapie:

Notfall OP

Bridging:

Grund:

Abbildung 41: Registerkarte: Therapiemaßnahmen vor Resektion

Therapiemaßnahmen nach Resektion		KH-Aufenthalt		Histopathologischer Befund		Komplikationen	Follow up	Labor	Blutprodukte
Stammdaten	CCI	Risikofaktoren	Medikamente	Symptomatik	Staging	Therapiemaßnahmen vor Resektion			Resektion

OP

Datum: [dd.mm.yyyy]

Wochentag:

Tageszeit:

Schnitt: [Uhrzeit, 00:00]

Naht: [Uhrzeit, 00:00]

OP Technik:

Art der Hauptresektion:

Art der simultanen Zweitresektion:

TME:

Stoma:

Intraoperativer Schnellschnitt

HIPEC

Notfall Resektion

Notfallresektion

Anastomose

Anzahl:

Technik der 1.:

Technik der 2.:

Technik der 3.:

Abbildung 42: Registerkarte: Resektion

Stammdaten	CCI	Risikofaktoren	Medikamente	Symptomatik	Staging	Therapiemaßnahmen vor Resektion	Resektion
Therapiemaßnahmen nach Resektion		KH-Aufenthalt	Histopathologischer Befund	Komplikationen	Follow up	Labor	Blutprodukte

adjuvante Therapie

Adjuvante Therapie

Adjuvant RT
Adjuvant RT Dosis: [Gray]

Adjuvant Chemo

additive Therapie

additive Therapie

additive RT
additive RT Dosis: [Gray]

additive Chemo

Abbruch Chemo:

Metastasen

RFA

Resektion:

Art postoperative Thromboseprophylaxe:

Abbildung 43: Registerkarte: Therapiemaßnahmen nach Resektion

Stammdaten	CCI	Risikofaktoren	Medikamente	Symptomatik	Staging	Therapiemaßnahmen vor Resektion	Resektion
Therapiemaßnahmen nach Resektion		KH-Aufenthalt	Histopathologischer Befund	Komplikationen	Follow up	Labor	Blutprodukte

KH-Aufenthalt

Aufnahmedatum: [dd.mm.yyyy]

Entlassungsdatum: [dd.mm.yyyy]

Aufenthaltsdauer auf Normalstation: [d]

Aufenthaltsdauer auf Intensivstation: [d]

Abbildung 44: Registerkarte: Krankenhausaufenthalt

Stammdaten	CCI	Risikofaktoren	Medikamente	Symptomatik	Staging	Therapiemaßnahmen vor Resektion	Resektion
Therapiemaßnahmen nach Resektion		KH-Aufenthalt	Histopathologischer Befund	Komplikationen	Follow up	Labor	Blutprodukte

pT

p Klassifikation

pT:

pT einfach:

pT_mehrfach:

pT4:

pN

pN:

Anzahl LK-Befall:

Anzahl resezierte LK:

pM

BRA PLE
 OSS PER
 LYM ADR
 HEP PUL

andere Lokalisation:

Tumormakroskopie

Größe: [cm]

stenosierend
 polypös/exophytisch
 schlüsselförmig/exulzeriert
 Tumorperforation

Tumorhistologie

Tumorhistologie:

Entzündung
 Desmoplasie

Differenzierungsgrad

G:

Residualtumor

R:

Resektion

Resektion: [cm]

Richtung:

Regressionsgrad

Becker:

Dworak:

Infiltration

Lymphangiosis carcinomatosa
 Angio-/Veneninvasion
 Perineuralscheideninfiltration

Zweitumor

pT:

pG:

Tumorhisto:

UICC Stadium:

[7. Auflage, T0 unter UICC0]

MERCURY Score:

Abbildung 45: Registerkarte: Histopathologischer Befund

Intraoperative Komplikationen
 Intraoperative Verletzungen: keine

Postoperative Komplikationen [innerhalb 6 Wochen postOP]
 Post-OP Komplikationen
 AccoridianSeverityClassification Weitere

Gastrointestinaltrakt Colitis/Enteritis: no complication Cl. difficile: no complication Ileus: no complication Rektumschämie: no complication Pankreatitis: no complication Rektovaginale Fistel: no complication Leberversagen: no complication	Respirationstrakt pulm. Komplikation: no complicati Lungenembolie: no complicati	Infektionen Wundinfektion: no complication Abszess intraabdominal: no complication Peritonitis: severe: organ s Anastomosen/Nahtinsuffizienz: no complication Faszien dehiscenz: no complication Sepsis: no complication
Blutungskomplikationen Blutung: no complication Anämie/Verbrauchs-koagulopathie: moderate compli	Herz-Kreislauf-System Kardiopulm. Dekompensation: no complicati Arterielle Embolie: no complicati Mesenterialvenenthrombose: no complicati tiefe Beinvenenthrombose: no complicati Herzrhythmusstörung: no complicati Hypertensive Krise: no complicati MI: no complicati	Nervensystem Schlaganfall/TIA: no complication Delirium: no complication Periphere Nervenläsion: no complication
Urogenitaltrakt Harnverhalt: no complication HWI: no complication akutes Nierenversagen: no complication	Decubitus: no complicati Andere Komplikationen: no complicati	schlimmste Komplikation: Peritonitis

Abbildung 46: Registerkarte: Komplikationen

Stammdaten	CCI	Risikofaktoren	Medikamente	Symptomatik	Staging	Therapiemaßnahmen vor Resektion	Resektion
Therapiemaßnahmen nach Resektion		KH-Aufenthalt	Histopathologischer Befund	Komplikationen	Follow up	Labor	Blutprodukte
Präoperativ [1-3d PräOP]		Postoperativ [1-3d PostOP]			Rezidiv - Tumormarker		
BB		BB			CEA: 2		
Hb: 16 [niedrigster Wert]		Hb: 11 [niedrigster Wert]			Entlasswert HB: 11		
Leukozyten: 17360 [höchster Wert]		Leukozyten: 19480 [höchster Wert]					
Thrombozyten: 538000		Thrombozyten: 403000					
Entzündungsparameter		Entzündungsparameter					
LDH: 2		LDH: 2					
CRP:		CRP: 28					
Gerinnung		Gerinnung					
Quick: 72		Quick: 34					
PTT: 30		PTT: 52					
Tumormarker		Tumormarker [bis 6 Monate postOP]					
CEA:		CEA:					

Abbildung 47: Registerkarte: Labor

Stammdaten	CCI	Risikofaktoren	Medikamente	Symptomatik	Staging	Therapiemaßnahmen vor Resektion	Resektion
Therapiemaßnahmen nach Resektion		KH-Aufenthalt	Histopathologischer Befund	Komplikationen	Follow up	Labor	Blutprodukte
<input type="checkbox"/> Präoperative Bluttransfusionen		<input type="checkbox"/> Intraoperative Bluttransfusionen		<input checked="" type="checkbox"/> Postoperative Bluttransfusionen [1-7d nach OP]			
				EK: 13			
				TK: 0			
				FFP: 0			

Abbildung 48: Registerkarte: Blutprodukte

6.2 Anschreiben & Fragebogen der standardisierten Nachuntersuchung



Klinik für Allgemeine Chirurgie • Hoppe-Seyler-Str. 3 • 72076 Tübingen

An
XXX



Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral-
und Transplantationschirurgie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. A. Königsrainer

Dr. med. Claudius Felch
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen

Telefon: +49-7071-20-83387
+49-7071-20-86811 (Zentrale)
Telefax: +49-7071-20-5307
Email: claudius.felch@med.uni-tuebingen.de

Tübingen, den

Telefonische Patientenbefragung zu Ihrer Operation wegen eines Darmtumors

Sehr geehrte Frau XXX / Sehr geehrter Herr XXX

vor einiger Zeit wurden Sie wegen eines Darmtumors am Universitätsklinikum Tübingen behandelt.

Die Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie möchte nun im Rahmen einer Studie den Gesundheitszustand aller wegen Darmkrebs operierten Patienten erfragen. Hierzu führen wir in den folgenden Monaten eine Umfrage durch. Ziel ist es diese Informationen in einer Datenbank zu sammeln, wissenschaftlich auszuwerten und gegebenenfalls anonymisiert zu publizieren und für weitere Studien zu nutzen. Die Ergebnisse der Umfrage werden gemeinsam mit den Daten Ihrer Krankenakte ausgewertet. Dies kann uns wichtige Informationen liefern, um zukünftig die Darmkrebstherapie weiter zu verbessern.

Aus diesem Grund möchten wir oder Mitarbeiter unseres Teams (Tanja Skibnewski, Ricarda Spahlinger) Sie in der Zeit von Mai bis Dezember 2015 telefonisch kontaktieren und Ihnen ein paar wenige Fragen zu ihrem Gesundheitszustand stellen. Die Fragen liegen dem Schreiben als Fragebogen bei. Ihre Mitarbeit ist selbstverständlich freiwillig. Alle gemachten

Universitätsklinikum Tübingen
Anwalt des öffentlichen Rechts
StB Tübingen
Gelsenerweg 3 • 72076 Tübingen
Tel. 07071029-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuern-Nr. 5615509402
USt-Id-DE 146 889 674

Aufsichtsrat
Hermut Schrade (Vorsitzender)
Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Barth-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Jana Luntz

Baden-Württembergische Bank Stuttgart
BLZ 600 501 01 Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE 41 6005 0101 7477 5037 93
BIC (SWIFT-Code): SOLADE33000
Kreissparkasse Tübingen
BLZ 641 500 20 Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE 79 6415 0020 0000 0141 44
BIC (SWIFT-Code): SOLADE31TUB

Seite 1 von 2

Abbildung 49: Anschreiben, Teil 1



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN



Angaben werden streng vertraulich behandelt, pseudonymisiert verwaltet und nicht an Dritte weitergereicht. Nehmen Sie an der Befragung nicht teil, entstehen Ihnen keinerlei Nachteile.

Sollten Sie eine schriftliche Befragung bevorzugen, senden wir Ihnen gerne einen frankierten Rückumschlag zu. Wenn Sie die Beantwortung der Fragen Ihrem Hausarzt oder einem anderen betreuenden Arzt übertragen möchten, benötigen wir von Ihnen eine Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht. Diese liegt diesem Schreiben ebenfalls bei (Informationen zum Datenschutz und Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht). Auf expliziten Wunsch Ihrerseits, können Sie die Studienergebnisse durch uns erfragen.

Für Ihre Mithilfe möchten wir uns schon im Voraus ganz herzlich bedanken und stehen Ihnen selbstverständlich auch persönlich unter der oben aufgeführten Telefonnummer oder Email-Adresse zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Claudius Falch

PD Dr. med. Andreas Kirschniak

Patienten ID _____ *(wird von uns ausgefüllt)*

Ist bei Ihnen bzw. bei Ihrem Angehörigen die Tumorerkrankung wieder aufgetreten?

- Nein
 Ja, und zwar ..

[Die folgenden Fragen müssen Sie nur ausfüllen, wenn bei Ihnen die Tumorerkrankung erneut aufgetreten ist.]

Wann ist die Tumorerkrankung wieder aufgetreten?

Wie wurde die erneute Tumorerkrankung festgestellt?

- Beschwerden
 Intraoperativ
 Nachsorge
 Unbekannt

Wo ist die Tumorerkrankung wieder aufgetreten?

- Darm
 Bauchfell
 Andere
 Leber
 Lunge

Wurde die erneute Tumorerkrankung behandelt?

- Nein
 Ja, und zwar ..

Wie wurde die erneute Tumorerkrankung behandelt?

- | | |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Operation | <input type="checkbox"/> Chemotherapie |
| <input type="checkbox"/> Strahlentherapie | <input type="checkbox"/> Chemotherapie und
Strahlentherapie |
| <input type="checkbox"/> Andere _____ | |

Wie ist Ihr Gesundheitszustand oder der Ihres Angehörigen?

- Kein Tumor
- Tumor (Metastase oder Wiederauftreten des Darmkrebs)
- Verstorben
- Unbekannt

[Die folgenden Fragen beziehen sich auf Patienten, die bereits verstorben sind.]

Wann ist Ihr Angehöriger verstorben?

_____._____._____. [dd.mm.yyyy]

Woran ist Ihr Angehöriger verstorben?

- Tumorbedingt (Metastase oder Wiederauftreten des Darmkrebs)
- Andere Ursache
- Unbekannt

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung. Sie haben uns sehr geholfen!



7 Literaturverzeichnis

1. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html.
Zentrum für Krebsregisterdaten. 08.06.2016.
2. Greten, H., *Innere Medizin*. Thieme: Stuttgart New York, 2005. **1218**: p. S.758.
3. Caliskan, C., et al., *Negative prognostic factors in colorectal carcinoma: An analysis of 448 patients*. Indian Journal of Surgery, 2010. **72**(3): p. 243-248.
4. <http://www.dkfz.de/de/presse/download/Grafiken-Darmkrebs-Zahlen.pdf>.
Deutsches Krebsforschungszentrum. 08.06.2016.
5. Renz-Polster, H. and S. Krautzig, *Basislehrbuch Innere Medizin*. 5. Auflage. Urban&Fischer, München 2013. ISBN 978-3-437-41114-4.
6. Herold, G., *Innere Medizin*. 2013, Köln: Eigenverlag. S.490-495.
7. R. Keller, H.-P. Bruch, and R. Czymek, *Kolonkarzinom*. Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date 6 2008: p. 407.
8. Cunningham, D., et al., *Colorectal cancer*. Lancet, 2010. **375**(9719): p. 1030-47.
9. *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2014*.
10. Jasperson, K.W., et al., *Hereditary and familial colon cancer*. Gastroenterology, 2010. **138**(6): p. 2044-2058.
11. Ning, Y., L. Wang, and E. Giovannucci, *A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies*. Obesity Reviews, 2010. **11**(1): p. 19-30.
12. Maksimović, S., *[Survival rates of patients with mucinous adenocarcinoma of the colorectum]*. Medicinski arhiv, 2006. **61**(1): p. 26-29.
13. WITTEKIND, C., *UICC (INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER): TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage, Berlin ua. Springer-Verlag.
14. Kopp, I., W. Müller, and W. Lorenz, *8. Rundbrief: Die zentrale Rolle von Outcome in Leitlinien und Disease-Management Programmen*. 2003.
15. Wintner, L.M., et al., *Verwendung und Nutzen von Patient-Reported Outcomes in der onkologischen Behandlung: eine Übersicht*. Wiener klinische Wochenschrift, 2012. **124**(9-10): p. 293-303.
16. Yamazaki, T., et al., *What is the risk factor for metachronous colorectal carcinoma?* Diseases of the colon & rectum, 1997. **40**(8): p. 935-938.
17. Hermanek Jr, P., et al., *[Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group]*. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin, 1994. **65**(4): p. 287-297.
18. Eckardt, V.F. and G. Bernhard, *Nachsorge beim kolorektalen Karzinom-Eine Analyse von Effektivität und Kosten*. Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A, 1997. **94**(8): p. 456-461.
19. Arnold, D., et al., *Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen bei kolorektalem Primärtumor*. Oncology Research and Treatment, 2009. **32**(Suppl. 2): p. 7-12.
20. Rau, B., et al. *Chirurgie der Lungenmetastasen extrapulmonaler Primärtumore*. in *Schweizerisches Medizin-Forum*. 2002.

21. Meyerhardt, J.A., et al., *Physical activity and male colorectal cancer survival*. Archives of internal medicine, 2009. **169**(22): p. 2102-2108.
22. Meyerhardt, J.A., et al., *Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis*. Journal of clinical oncology, 2006. **24**(22): p. 3527-3534.
23. Haydon, A.M., et al., *Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer*. Gut, 2006. **55**(1): p. 62-67.
24. Boyle, T., et al., *Lifestyle factors associated with survival after colorectal cancer diagnosis*. British journal of cancer, 2013. **109**(3): p. 814-822.
25. Serrano, M.J.G.-O., et al., *Is body mass index a prognostic factor of survival in colonic cancer? A multivariate analysis*. Cirugía Española (English Edition), 2011. **89**(3): p. 152-158.
26. Nagel, J. and B. Göke, *Colorectal carcinoma screening in patients with type 2 diabetes mellitus*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2006. **44**(11): p. 1153-1165.
27. de Groot, V., et al., *How to measure comorbidity: a critical review of available methods*. Journal of clinical epidemiology, 2003. **56**(3): p. 221-229.
28. Vrieling, A. and E. Kampman, *The role of body mass index, physical activity, and diet in colorectal cancer recurrence and survival: a review of the literature*. The American journal of clinical nutrition, 2010: p. ajcn. 29005.
29. Prizment, A.E., et al., *Survival of women with colon cancer in relation to precancer anthropometric characteristics: the Iowa Women's Health Study*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2010. **19**(9): p. 2229-2237.
30. Meyerhardt, J.A., et al., *Influence of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with colon carcinoma*. Cancer, 2003. **98**(3): p. 484-495.
31. Clark, W., et al., *Quantitative measures of visceral adiposity and body mass index in predicting rectal cancer outcomes after neoadjuvant chemoradiation*. Journal of the American College of Surgeons, 2013. **216**(6): p. 1070-1081.
32. Walter, V., et al., *Prognostic relevance of prediagnostic weight loss and overweight at diagnosis in patients with colorectal cancer*. The American journal of clinical nutrition, 2016. **104**(4): p. 1110-1120.
33. Campbell, P.T., et al., *Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort*. Journal of clinical oncology, 2011. **30**(1): p. 42-52.
34. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. The Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-578.
35. Moghaddam, A.A., M. Woodward, and R. Huxley, *Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2007. **16**(12): p. 2533-2547.
36. Ma, Y., et al., *Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies*. PloS one, 2013. **8**(1): p. e53916.

37. Larsson, S.C. and A. Wolk, *Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies*. The American journal of clinical nutrition, 2007. **86**(3): p. 556-565.
38. Sinicrope, F.A., et al., *Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors*. Clinical cancer research, 2010. **16**(6): p. 1884-1893.
39. Lee, J., et al., *Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies*. PloS one, 2015. **10**(3): p. e0120706.
40. Volkova, E., et al., *Association of angiopoietin-2, C-reactive protein and markers of obesity and insulin resistance with survival outcome in colorectal cancer*. British journal of cancer, 2011. **104**(1): p. 51-59.
41. Colangelo, L.A., et al., *Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2002. **11**(4): p. 385-391.
42. Murphy, T.K., et al., *Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study*. American journal of epidemiology, 2000. **152**(9): p. 847-854.
43. Fedirko, V., et al., *Pre-diagnostic anthropometry and survival after colorectal cancer diagnosis in Western European populations*. International Journal of Cancer, 2014. **135**(8): p. 1949-1960.
44. Parekh, N., U. Chandran, and E.V. Bandera, *Obesity in cancer survival*. Annual review of nutrition, 2012. **32**: p. 311-342.
45. Renehan, A.G., D.L. Roberts, and C. Dive, *Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms*. Archives of physiology and biochemistry, 2008. **114**(1): p. 71-83.
46. Birmingham, J.M., et al., *Novel mechanism for obesity-induced colon cancer progression*. Carcinogenesis, 2009. **30**(4): p. 690-697.
47. Fantuzzi, G., *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2005. **115**(5): p. 911-919.
48. Hausman, G. and R. Richardson, *Adipose tissue angiogenesis*. Journal of animal science, 2004. **82**(3): p. 925-934.
49. Barb, D., et al., *Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence*. The American journal of clinical nutrition, 2007. **86**(3): p. 858S-866S.
50. Ogunwobi, O.O. and I.L. Beales, *Adiponectin stimulates proliferation and cytokine secretion in colonic epithelial cells*. Regulatory peptides, 2006. **134**(2): p. 105-113.
51. Kaaks, R. and A. Lukanova, *Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I*. Proceedings of the Nutrition Society, 2001. **60**(1): p. 91-106.
52. Hursting, S.D., et al., *Reducing the weight of cancer: mechanistic targets for breaking the obesity-carcinogenesis link*. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2008. **22**(4): p. 659-669.
53. Ogino, S., et al., *A cohort study of p27 localization in colon cancer, body mass index, and patient survival*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2009. **18**(6): p. 1849-1858.

54. Ogino, S., et al., *p21 expression in colon cancer and modifying effects of patient age and body mass index on prognosis*. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2009. **18**(9): p. 2513-2521.
55. Ogino, S., et al., *A cohort study of STMN1 expression in colorectal cancer: body mass index and prognosis*. *The American journal of gastroenterology*, 2009. **104**(8): p. 2047-2056.
56. Slattery, M.L., et al., *Diet, activity, and lifestyle associations with p53 mutations in colon tumors*. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2002. **11**(6): p. 541-548.
57. Pelsler, C., et al., *Prediagnostic lifestyle factors and survival after colon and rectal cancer diagnosis in the National Institutes of Health (NIH)-AARP Diet and Health Study*. *Cancer*, 2014. **120**(10): p. 1540-1547.
58. Team, W.G.N.I. and W.H. Organization, *Surveillance of chronic disease risk factors: country level data and comparable estimates*. 2005.
59. Mensink, G.B., et al., *Übergewicht und adipositas in deutschland*. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 2013. **56**(5-6): p. 786-794.
60. Organization, W.H., *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. 2000: World Health Organization.
61. database, W.H.O.G. and o.b.m.i.B. classification. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html 29.06.2016 11:35Uhr.
62. Pirlich, M., A. Schwenk, and M. Müller, *DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus*. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 2003. **28**(Sup. 1): p. 10-25.
63. Andreyev, H., et al., *Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?* *European Journal of Cancer*, 1998. **34**(4): p. 503-509.
64. Bozzetti, F., et al., *Relationship between nutritional status and tumor growth in humans*. *Tumori*, 1994. **81**(1): p. 1-6.
65. Burden, S., et al., *Nutritional status of preoperative colorectal cancer patients*. *Journal of human nutrition and dietetics*, 2010. **23**(4): p. 402-407.
66. van der Schaaf, M.K., et al., *The influence of preoperative weight loss on the postoperative course after esophageal cancer resection*. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2014. **147**(1): p. 490-495.
67. Matsuo, K., et al., *Weight change pattern and survival outcome of women with endometrial cancer*. *Annals of surgical oncology*, 2016. **23**(9): p. 2988-2997.
68. Hynes, O., et al., *The impact of pre-and post-operative weight loss and body mass index on prognosis in patients with oesophageal cancer*. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2017.
69. Berghmans, T., M. Paesmans, and J.-P. Sculier, *Prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: a review of conventional, metabolic and new biological variables*. *Therapeutic advances in medical oncology*, 2011. **3**(3): p. 127-138.
70. Kodner, I., et al., *Colon, rectum and anus*. *Principles of surgery*. 7th ed., New York, McGraw-Hill Co, 1999.

71. Miyamoto, Y., et al., *Negative impact of skeletal muscle loss after systemic chemotherapy in patients with unresectable colorectal cancer*. PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0129742.
72. Barret, M., et al., *Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer*. Nutrition and cancer, 2014. **66**(4): p. 583-589.
73. Roubenoff, R., *Physical activity, inflammation, and muscle loss*. Nutrition reviews, 2007. **65**(s3).
74. McSorley, S.T., et al., *The relationship between tumour stage, systemic inflammation, body composition and survival in patients with colorectal cancer*. Clinical Nutrition, 2017.
75. Srikanthan, P., A.L. Hevener, and A.S. Karlamangla, *Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III*. PLoS one, 2010. **5**(5): p. e10805.
76. Kohara, K., *Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research*. Endocrine, 2014. **45**(1): p. 15-25.
77. Sridhar, S.S. and P.J. Goodwin, *Insulin–insulin-like growth factor axis and colon cancer*. 2009, American Society of Clinical Oncology.
78. Dewys, W.D., et al., *Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients*. The American journal of medicine, 1980. **69**(4): p. 491-497.
79. Je, Y., et al., *Association between physical activity and mortality in colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies*. International journal of cancer, 2013. **133**(8): p. 1905-1913.
80. Wu, S., et al., *Association of obesity and overweight with overall survival in colorectal cancer patients: a meta-analysis of 29 studies*. Cancer Causes & Control, 2014. **25**(11): p. 1489-1502.
81. Li, M., et al., *Colorectal cancer or colon and rectal cancer?* Oncology, 2007. **73**(1-2): p. 52-57.
82. Andreoni, B., et al., *Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients*. World journal of surgical oncology, 2007. **5**(1): p. 73.
83. Lee, Y.-C., et al., *Differences in survival between colon and rectal cancer from SEER data*. PloS one, 2013. **8**(11): p. e78709.
84. <http://www.dimdi.de/static/de/index.html>. 21.08.2016 12:10.
85. <https://de.wikipedia.org/wiki/Body-Mass-Index>. 15.06.2016 13:40
86. Strasberg, S.M., D.C. Linehan, and W.G. Hawkins, *The accordion severity grading system of surgical complications*. Annals of surgery, 2009. **250**(2): p. 177-186.
87. Punt, C.J., et al., *Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials*. Journal of the National Cancer Institute, 2007. **99**(13): p. 998-1003.
88. Schlesinger, S., et al., *Postdiagnosis body mass index and risk of mortality in colorectal cancer survivors: a prospective study and meta-analysis*. Cancer causes & control, 2014. **25**(10): p. 1407-1418.
89. Parkin, E., et al., *Excess adiposity and survival in patients with colorectal cancer: a systematic review*. Obesity Reviews, 2014. **15**(5): p. 434-451.

90. Wirth, A. and H. Hauner, *Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*. 2013: Springer-Verlag.
91. Saß, A.C., Lampert, Ziese, Kurth, *Gesundheit in Deutschland, Gesundheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und Destatis*. 2015.
92. Wang, N., et al., *Prediagnosis body mass index and waist-hip circumference ratio in association with colorectal cancer survival*. International Journal of Cancer, 2017. **140**(2): p. 292-301.
93. Kocarnik, J.M., et al., *Relationship of prediagnostic body mass index with survival after colorectal cancer: Stage-specific associations*. International journal of cancer, 2016. **139**(5): p. 1065-1072.
94. Yamamoto, N., et al., *Impact of body mass index and visceral adiposity on outcomes in colorectal cancer*. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology, 2012. **8**(4): p. 337-345.
95. Dignam, J.J., et al., *Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 2006. **98**(22): p. 1647-1654.
96. Baade, P.D., et al., *The impact of body mass index and physical activity on mortality among patients with colorectal cancer in Queensland, Australia*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2011.
97. Batty, G., et al., *Obesity and overweight in relation to organ-specific cancer mortality in London (UK): findings from the original Whitehall study*. International journal of obesity, 2005. **29**(10): p. 1267-1274.
98. Hines, R.B., et al., *Effect of comorbidity and body mass index on the survival of African-American and Caucasian patients with colon cancer*. Cancer, 2009. **115**(24): p. 5798-5806.
99. Chin, C.-C., et al., *Role of body mass index in colon cancer patients in Taiwan*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(31): p. 4191-8.
100. Liu, D., et al., *Association of body mass index and smoking on outcome of Chinese patients with colorectal cancer*. World journal of surgical oncology, 2013. **11**(1): p. 1.
101. Min, Y.W., et al., *Overweight is associated with a favorable survival in patients with colorectal cancer: a prospective cohort study in an Asian population*. Annals of surgical oncology, 2012. **19**(11): p. 3460-3464.
102. Singh, A., et al., *Laparoscopic colorectal cancer surgery in obese patients*. Colorectal Disease, 2011. **13**(8): p. 878-883.
103. Seishima, R., et al., *Obesity was associated with a decreased postoperative recurrence of rectal cancer in a Japanese population*. Surgery today, 2014. **44**(12): p. 2324-2331.
104. Rickles, A.S., et al., *Visceral obesity and colorectal cancer: are we missing the boat with BMI?* Journal of Gastrointestinal Surgery, 2013. **17**(1): p. 133-143.
105. Ballian, N., et al., *Body mass index does not affect postoperative morbidity and oncologic outcomes of total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma*. Annals of surgical oncology, 2010. **17**(6): p. 1606-1613.

106. Aytac, E., et al., *Impact of obesity on operation performed, complications, and long-term outcomes in terms of restoration of intestinal continuity for patients with mid and low rectal cancer*. Diseases of the Colon & Rectum, 2013. **56**(6): p. 689-697.
107. Prentice, A.M. and S.A. Jebb, *Beyond body mass index*. Obesity reviews, 2001. **2**(3): p. 141-147.
108. Frankenfield, D.C., et al., *Limits of body mass index to detect obesity and predict body composition*. Nutrition, 2001. **17**(1): p. 26-30.
109. Van Cutsem, E. and J. Arends, *The causes and consequences of cancer-associated malnutrition*. European Journal of Oncology Nursing, 2005. **9**: p. S51-S63.
110. Philpott, M. and L.R. Ferguson, *Immunonutrition and cancer*. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2004. **551**(1): p. 29-42.
111. Finn, O., *Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer*. Annals of oncology, 2012. **23**(suppl_8): p. viii6-viii9.
112. Valdés-Ramos, R. and A.D. Benítez-Arciniega, *Nutrition and immunity in cancer*. British Journal of Nutrition, 2007. **98**(S1): p. S127-S132.
113. Moghimi-Dehkordi, B., A. Safaee, and M.R. Zali, *Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients*. International journal of colorectal disease, 2008. **23**(7): p. 683-688.
114. Barnes, B. and K. Kraywinkel, *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2017.
115. Laake, I., et al., *Pre-diagnostic body mass index and weight change in relation to colorectal cancer survival among incident cases from a population-based cohort study*. BMC cancer, 2016. **16**(1): p. 402.
116. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=97653090&nummer=768&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=76265158. 20.01.2017 11:40.
117. Maskarinec, G., et al., *Excess body weight and colorectal cancer survival: the multiethnic cohort*. Cancer Causes & Control, 2015. **26**(12): p. 1709-1718.
118. Alipour, S., et al., *Body mass index and body surface area and their associations with outcomes in stage II and III colon cancer*. Journal of gastrointestinal cancer, 2013. **44**(2): p. 203-210.
119. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=XWD_100&OPINDEX=1&HANDLER=XS_ROTATE_ADVANCED&DATACUBE=XWD_128&D.000=PAGE&D.001=PAGE&D.002=PAGE&D.003=DOWN&D.371=PAGE&D.470=ACROSS, 20.01.2017 13:15.
120. Meyerhardt, J.A., et al., *Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from Cancer and Leukemia Group B 89803*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(25): p. 4109-4115.

121. Sinicrope, F.A., et al., *Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy*. Cancer, 2013. **119**(8): p. 1528-1536.
122. Whitlock, K., et al., *The association between obesity and colorectal cancer*. Gastroenterology research and practice, 2012. **2012**.
123. Vergidis, J., et al., *Impact of weight changes after the diagnosis of stage III colon cancer on survival outcomes*. Clinical colorectal cancer, 2016. **15**(1): p. 16-23.
124. Secco, G., et al., *Factors influencing incidence and extension of metachronous liver metastases of colorectal adenocarcinoma. A multivariate analysis*. Hepato-gastroenterology, 1996. **44**(16): p. 1057-1062.
125. Pietra, N., et al., *Risk factors of local recurrence of colorectal cancer: a multivariate study*. Hepato-gastroenterology, 1998. **45**(23): p. 1573-1578.
126. Russell, A.H., et al., *Adenocarcinoma of the proximal colon sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone*. Cancer, 1984. **53**(2): p. 360-367.
127. Koppe, M.J., et al., *Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies*. Annals of surgery, 2006. **243**(2): p. 212-222.
128. Adams, K.F., et al., *Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(8): p. 763-778.
129. Katzmarzyk, P., I. Janssen, and C. Ardern, *Physical inactivity, excess adiposity and premature mortality*. Obesity reviews, 2003. **4**(4): p. 257-290.
130. Berrington de Gonzalez, A., et al., *Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(23): p. 2211-2219.
131. Wilson, P.W., et al., *Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience*. Archives of internal medicine, 2002. **162**(16): p. 1867-1872.
132. Abdullah, A., et al., *The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Diabetes research and clinical practice, 2010. **89**(3): p. 309-319.
133. Collaboration, E.R.F., *Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies*. The Lancet, 2011. **377**(9771): p. 1085-1095.
134. Roncucci, L., et al., *Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry*. European Journal of Cancer, 1996. **32**(2): p. 295-302.
135. Zlobec, I. and A. Lugli, *Prognostic and predictive factors in colorectal cancer: A critical review*. Journal of clinical pathology, 2008.
136. Meyerhardt, J.A., et al., *Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from Intergroup Trial 0114*. Journal of clinical oncology, 2004. **22**(4): p. 648-657.

137. Simkens, L.H., et al., *Influence of body mass index on outcome in advanced colorectal cancer patients receiving chemotherapy with or without targeted therapy*. European Journal of Cancer, 2011. **47**(17): p. 2560-2567.
138. Denost, Q., et al., *Short-and long-term impact of body mass index on laparoscopic rectal cancer surgery*. Colorectal Disease, 2013. **15**(4): p. 463-469.
139. Healy, L.A., et al., *Impact of obesity on surgical and oncological outcomes in the management of colorectal cancer*. International journal of colorectal disease, 2010. **25**(11): p. 1293-1299.
140. Daniel, C., et al., *Severe obesity prior to diagnosis limits survival in colorectal cancer patients evaluated at a large cancer centre*. British journal of cancer, 2016. **114**(1): p. 103-109.
141. You, J.-F., et al., *Effect of body mass index on the outcome of patients with rectal cancer receiving curative anterior resection: disparity between the upper and lower rectum*. Annals of surgery, 2009. **249**(5): p. 783-787.
142. Jafarabadi, M.A., et al., *Does the prognosis of colorectal cancer vary with tumor site? Gastroenterology and Hepatology from bed to bench*, 2011. **4**(4): p. 199.
143. Liersch T., B.H., Langer C., *Rektumkarzinom*. Allgemeine- und Vizeralchirurgie, Up2Date 1, 2007.
144. Chern, H., et al., *Effects of obesity in rectal cancer surgery*. Journal of the American College of Surgeons, 2010. **211**(1): p. 55-60.
145. Smereczyński, A., K. Kołaczyk, and E. Bernatowicz, *Intra-abdominal fat. Part I. The images of the adipose tissue localized beyond organs*. Journal of Ultrasonography, 2015. **15**(62): p. 318.
146. Kato, T., et al., *Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions*. Diseases of the Colon and Rectum, 2003. **46**(10 Suppl): p. S22-31.
147. Drissi, M., et al., *Nutrition care in patients with cancer: A retrospective multicenter analysis of current practice—Indications for further studies?* Clinical Nutrition, 2015. **34**(2): p. 207-211.
148. Thoresen, L., et al., *Nutritional status of patients with advanced cancer: the value of using the subjective global assessment of nutritional status as a screening tool*. Palliative medicine, 2002. **16**(1): p. 33-42.
149. Huhmann, M.B. and R.S. Cunningham, *Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss*. The lancet oncology, 2005. **6**(5): p. 334-343.
150. Brown, S., et al., *Risk factors and operative mortality in surgery for colorectal cancer*. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 1991. **73**(5): p. 269.
151. Martin, L., et al., *Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index*. Journal of clinical oncology, 2013. **31**(12): p. 1539-1547.
152. Ottery, F.D., *Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology*. Nutrition, 1996. **12**(1): p. S15-S19.

153. Ravasco, P., et al., *Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life*. Supportive Care in Cancer, 2004. **12**(4): p. 246-252.
154. van Eys, J., *Effect of nutritional status on response to therapy*. Cancer research, 1982. **42**(2 Supplement): p. 747s-753s.
155. Tisdale, M., *Cancer cachexia*. British journal of cancer, 1991. **63**(3): p. 337.
156. Pan, Y.-P., et al., *Relationship between pre-treatment nutritional status, serum glutamine, arginine levels and clinicopathological features in Taiwan colorectal cancer patients*. Asia Pacific journal of clinical nutrition, 2015. **24**(4): p. 598-604.
157. Meyerhardt, J.A., et al., *Association of weight change after colorectal cancer diagnosis and outcomes in the Kaiser Permanente Northern California Population*. 2017, AACR.
158. Lin, J., et al., *Severe weight loss during preoperative chemoradiotherapy compromises survival outcome for patients with locally advanced rectal cancer*. Journal of cancer research and clinical oncology, 2016. **142**(12): p. 2551-2560.
159. Ottery, F.D., *Cancer cachexia: prevention, early diagnosis, and management*. Cancer practice, 1994. **2**(2): p. 123-131.
160. Shachar, S.S., et al., *Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review*. European Journal of Cancer, 2016. **57**: p. 58-67.
161. Scarpa, M., et al., *Obesity is a risk factor for multifocal disease and recurrence after colorectal cancer surgery: a case-control study*. Anticancer research, 2014. **34**(10): p. 5735-5741.
162. Mal, F., et al., *Pre-operative predictive factors of early recurrence after resection of adenocarcinoma of the esophagus and cardia*. Gastroenterologie clinique et biologique, 2005. **29**(12): p. 1275-1278.
163. Asghari-Jafarabadi, M., et al., *Site-specific evaluation of prognostic factors on survival in Iranian colorectal cancer patients: a competing risks survival analysis*. Asian Pac j cancer prev, 2009. **10**(5): p. 815-21.
164. Banack, H.R. and J.S. Kaufman, *The obesity paradox: understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease*. Preventive medicine, 2014. **62**: p. 96-102.
165. Dixon, J.B. and G.W. Lambert, *The obesity paradox—a reality that requires explanation and clinical interpretation*. Atherosclerosis, 2013. **226**(1): p. 47-48.
166. Carnethon, M.R., et al., *Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes*. Jama, 2012. **308**(6): p. 581-590.
167. Landbo, C., et al., *Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1999. **160**(6): p. 1856-1861.
168. Yoon, H.H., et al., *Prognostic impact of body mass index stratified by smoking status in patients with esophageal adenocarcinoma*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(34): p. 4561-4567.
169. Hakimi, A.A., et al., *An epidemiologic and genomic investigation into the obesity paradox in renal cell carcinoma*. Journal of the National Cancer Institute, 2013. **105**(24): p. 1862-1870.

170. McAuley, P.A. and S.N. Blair, *Obesity paradoxes*. Journal of sports sciences, 2011. **29**(8): p. 773-782.
171. Renehan, A.G., *The 'obesity paradox' and survival after colorectal cancer: true or false? (Retraction of vol 25, pg 1419, 2014)*. CANCER CAUSES & CONTROL, 2015. **26**(8): p. 1203-1203.
172. Oreopoulos, A., et al., *Effect of obesity on short-and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis*. Obesity, 2008. **16**(2): p. 442-450.
173. Stapley, S., et al., *The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records*. British journal of cancer, 2006. **95**(10): p. 1321.
174. Correia, M.I.T. and D.L. Waitzberg, *The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis*. Clinical nutrition, 2003. **22**(3): p. 235-239.
175. Douglas, E. and D.C. McMillan, *Towards a simple objective framework for the investigation and treatment of cancer cachexia: the Glasgow Prognostic Score*. Cancer treatment reviews, 2014. **40**(6): p. 685-691.
176. Mitry, E., et al., *Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials*. Annals of Oncology, 2004. **15**(7): p. 1013-1017.
177. Ross, P., et al., *Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers?* British journal of cancer, 2004. **90**(10): p. 1905.
178. Tisdale, M.J., *Biology of cachexia*. Journal of the National Cancer Institute, 1997. **89**(23): p. 1763-1773.
179. Nitenberg, G. and B. Raynard, *Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas*. Critical reviews in oncology/hematology, 2000. **34**(3): p. 137-168.
180. Cravo, M., L. Gloria, and I. Claro, *Metabolic responses to tumour disease and progression: tumour–host interaction*. Clinical nutrition, 2000. **19**(6): p. 459-465.
181. Association, A.G., *American Gastroenterological Association medical position statement: parenteral nutrition*. Gastroenterology, 2001. **121**(4): p. 966.
182. Cober, M., C. Robinson, and D. Adams, *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2002. **26**: p. SA-138.
183. Shamberger, R., et al., *A prospective, randomized study of adjuvant parenteral nutrition in the treatment of sarcomas: results of metabolic and survival studies*. Surgery, 1984. **96**(1): p. 1-13.
184. Serrou, B., et al., *Follow-up of a randomized trial for oat cell carcinoma evaluating the efficacy of peripheral intravenous nutrition (PIVN) as adjunct treatment*, in *Adjuvant Therapies of Cancer*. 1982, Springer. p. 246-253.

185. Popp, M., et al., *A prospective randomized study of adjuvant parenteral nutrition in the treatment of advanced diffuse lymphoma: influence on survival*. Surgery, 1981. **90**(2): p. 195-203.
186. Nixon, D., et al., *Total parenteral nutrition as an adjunct to chemotherapy of metastatic colorectal cancer*. Cancer treatment reports, 1981. **65**: p. 121-128.
187. Muscaritoli, M., et al., *Parenteral nutrition in advanced cancer patients*. Critical reviews in oncology/hematology, 2012. **84**(1): p. 26-36.
188. Howard, L., *Home parenteral and enteral nutrition in cancer patients*. Cancer, 1993. **72**(S11): p. 3531-3541.
189. Dobrila-Dintinjana, R., et al., *Nutritional support in patients with colorectal cancer during chemotherapy: does it work?* Hepato-gastroenterology, 2013. **60**(123): p. 475-480.
190. Milne, A.C., J. Potter, and A. Avenell, *Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition*. Cochrane Database Syst Rev, 2005. **2**(2).
191. Baldwin, C. and C.E. Weekes, *Dietary advice for illness-related malnutrition in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2008. **1**(2).
192. Ravasco, P., I. Monteiro-Grillo, and M. Camilo, *Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy*. The American journal of clinical nutrition, 2012. **96**(6): p. 1346-1353.
193. Nelson, R.L., et al., *The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma*. Cancer, 1997. **80**(2): p. 193-197.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Doktorarbeit wurde in der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von PD Dr. med. Andreas Kirschniak (Doktorvater) und Dr. med. Claudius Falch (Betreuer) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Andreas Kirschniak (Doktorvater), Dr. med. Claudius Falch (Betreuer) und Ricarda Spahlinger (Mitdoktorandin).

Die Erstellung der Access Datenbank erfolgte nach Einarbeitung durch Pirmin Storz (Arzt) durch Ricarda Spahlinger und mich.

Die patientenbezogenen Daten aus dem klinikinternen EDV- System (SAP, KIS, i.s.h. med.) wurden zu gleichen Teilen von Ricarda Spahlinger und mir erhoben und in die Access Datenband eingegeben. Ergänzende Informationen wurden von der Blutbank des Universitätsklinikums Tübingen (Herr Tobias Vetter) eingeholt.

Die durchgeführte Nachuntersuchung erfolgte durch Ricarda Spahlinger und mich. Zusätzliche Informationen bezüglich des onkologischen Status der Patienten wurden von Frau Trilling (Klinisches Krebsregister, Südwestdeutsches Tumorzentrum) übermittelt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen, in Absprache mit PD Dr. med. Andreas Kirschniak und Dr. med. Claudius Falch.

Ich versichere, die Doktorarbeit selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mit angegebenen Quellen, verwendet zu haben.

Schotten, 11.04.2018

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. Andreas Kirschniak für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Dr. med. Claudius Falch danke ich für die Übernahme der Betreuung meiner Dissertation. Die hervorragende fachliche Beratung und Unterstützung, sowie die wertvollen Kommentare haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin danke ich den ärztlichen und wissenschaftlichen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Chirurgische Technologie und Training“ für die herzliche Aufnahme und Hilfe.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die statistische Beratung bedanke ich mich bei Frau Diplom-Statistikerin Aline Naumann.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, die mich während des gesamten Studiums und der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt, aufgemuntert und begleitet hat.

Ein herzliches Dankeschön geht an meinen Lebenspartner Denis Berdajs, der mich allzeit unterstützte, aufbaute und mir den Rücken freihielt, so dass ich die notwendige Zeit und Ausdauer zur Fertigstellung dieser Arbeit hatte.

Zuletzt gilt mein Dank allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben und hier nicht namentlich erwähnt wurden.