

Aus der II. Medizinischen Klinik  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Ebert)

Molekulare Faktoren der Tumorgenese:  
Die Expression von DOK1, MTMR7 und TUSC3  
in kolorektalen Adenomen

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg  
vorgelegt von  
Andreas Merkel

aus  
Mannheim

2020



Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Prof. Dr. med. Matthias Ebert



# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	3
TABELLENVERZEICHNIS .....	7
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>19</b>
1.1 Einführung .....	19
1.2 Biologische Grundlagen der Karzinogenese .....	20
1.2.1 Adenom-Karzinom-Sequenz.....	20
1.2.2 Alternative serratierte Karzinogenese.....	23
1.3 Risikofaktoren für die Adenomentstehung.....	26
1.4 Risikofaktoren für Adenomrezidive und metachrone Adenome .....	28
1.5 Zusammenfassung der Risikofaktoren für kolorektale Adenome .....	29
1.6 Molekulare Marker.....	30
1.6.1 DOK1 .....	31
1.6.2 MTMR7 .....	34
1.6.3 TUSC3.....	36
1.6.4 Zusammenfassung .....	39
1.7 Ziele dieser Arbeit.....	40
<b>2 METHODEN .....</b>	<b>43</b>
2.1 Beschreibung des Kollektivs.....	43
2.2 Polypektomie .....	50
2.3 Konservierung und Probenvorbereitung .....	51
2.4 Geräte und Materialien .....	51
2.5 Immunhistochemie .....	54

2.6	Mikroskopieren .....	56
2.7	Auswertung .....	57
2.8	Statistische Auswertung .....	59
2.8.1	Univariate/Bivariate Datenanalyse.....	60
2.8.2	Multivariate Datenanalyse .....	60
2.9	Ethikvotum.....	60
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>61</b>
3.1	Immunhistochemische Färbungen.....	61
3.1.1	Beispielbilder DOK1 .....	62
3.1.2	Beispielbilder MTMR7.....	63
3.1.3	Beispielbilder TUSC3.....	64
3.2	Univariate/Bivariate Analyse.....	65
3.2.1	Patientenbezogene Faktoren.....	65
3.2.2	Synchrone Polypen.....	72
3.2.3	Nachfolgende Polypen.....	76
3.2.4	Eigenschaften der Polypen.....	89
3.2.5	Vorliegen eines kolorektalen Adenokarzinoms .....	101
3.2.6	Gefärbtes Zellkompartiment .....	103
3.2.7	Gewebetyp .....	107
3.3	Multivariate Analysen .....	109
3.3.1	Nachfolgende Polypen.....	111
3.3.2	Durchmesser .....	121
3.3.3	Lokalisation.....	121
3.3.4	Histologie.....	123
3.3.5	Adenokarzinom.....	126
3.3.6	Alter .....	128
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>131</b>
4.1	DOK1.....	131
4.2	MTMR7.....	135
4.3	TUSC3.....	138
4.4	Weiteres .....	141
4.4.1	Gefärbtes Zellkompartiment .....	141

4.4.2	Adenokarzinom.....	142
4.5	Multivariate Zusammenhänge/Wechselwirkungen .....	143
4.5.1	Nachfolgende Polypen.....	143
4.5.2	Durchmesser .....	144
4.5.3	Histologie.....	145
4.5.4	Alter .....	146
4.5.5	Zusammenfassung .....	146
4.6	Schlussfolgerungen .....	146
4.7	Stärken und Limitationen.....	147
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	153
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	155
7	ANHANG.....	173
7.1	Immunhistochemie-Protokolle .....	173
7.1.1	Immunhistochemie-Protokoll DOK1.....	173
7.1.2	Immunhistochemie-Protokoll MTMR7.....	174
7.1.3	Immunhistochemie-Protokoll TUSC3.....	175
7.2	Analysen nach Resektionsstatus.....	176
7.3	Subanalysen.....	176
7.3.1	Zweitadenome .....	176
7.3.2	Lokales Rezidiv.....	187
7.3.3	Auferstehungsrezidiv .....	198
7.3.4	Größe .....	206
8	TABELLARISCHER ANHANG.....	215
8.1	Vierfelder-Tafeln: Proteinexpression und Geschlecht.....	215
8.2	Vierfelder-Tafeln: Proteinexpression und Zweitadenom .....	216
8.2.1	Polypenbezogen.....	216
8.2.2	Fallbezogen .....	218
8.3	Vierfelder-Tafeln: Proteinexpression und lokales Rezidiv.....	219
8.3.1	Polypenbezogen.....	219

8.3.2	Fallbezogen .....	221
8.4	Vierfelder-Tafeln: Proteinexpression und Auferstehungsrezidiv .....	222
8.4.1	Polypenbezogen .....	222
8.4.2	Fallbezogen .....	224
8.5	Vierfelder-Tafeln: Proteinexpression und Histologie .....	226
8.6	Vierfelder-Tafeln: Art der Färbung und Zweitadenom.....	227
8.6.1	Polypenbezogene Auswertung .....	227
8.6.2	Fallbezogene Auswertung .....	229
8.7	Vierfelder-Tafeln: Art der Färbung und lokales Rezidiv .....	230
8.7.1	Polypenbezogene Auswertung .....	230
8.7.2	Fallbezogene Auswertung .....	231
8.8	Vierfelder-Tafeln: Art der Färbung und Auferstehungsrezidiv .....	233
8.8.1	Polypenbezogene Auswertung .....	233
8.8.2	Fallbezogene Auswertung .....	234
8.9	Vierfelder-Tafeln: Art der Färbung und Histologie .....	235
8.10	Vierfelder-Tafeln: Art der Färbung und Geschlecht.....	236
8.11	Nachfolgende Polypen und Resektionsstatus .....	238
8.11.1	Lokales Rezidiv .....	238
8.11.2	Auferstehungsrezidiv .....	238
8.12	Vierfelder-Tafel: Histologie und Lokalisation .....	238
9	LEBENS LAUF .....	239
10	DANKSAGUNG .....	241



## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABC:	Avidin/Biotin-Enzymkomplex
APC:	Adenomatous polyposis coli
AUC:	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
CIMP:	CpG island methylator phenotype
DAB:	3,3'-Diaminobenzidin
DCC:	Deleted in colorectal carcinoma
DOK1:	Docking Protein 1
EGF(R):	Epidermal growth factor (-Rezeptor)
EMR:	Endoskopische Mukosaresektion
ESD:	Endoskopische Submukosadisektion
HRP:	Meerrettichperoxidase (horseradish peroxidase)
HIEN:	Hochgradige intraepitheliale Neoplasie
H-Score:	Histo-Score
KI:	Konfidenzintervall
KRK/KRKs:	Kolorektales Karzinom/Kolorektale Karzinome
MSI:	Mikrosatelliteninstabilität
MTMR7:	Myotubularin Related Protein 7
NIEN:	Niedriggradige intraepitheliale Neoplasie
OST:	Oligosaccharyltransferase-Komplex
PPAR $\gamma$ :	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma
RAS:	Rat sarcoma

ROC:	Grenzwertoptimierungskurve (receiver operating characteristic)
SCNA:	Somatic copy number alterations
SD:	Standardabweichung (standard deviation)
SE:	Standardfehler (standard error)
SSA:	Sessiles serratiertes Adenom
TGF:	Transforming growth factor
TSA:	Traditionelles serratiertes Adenom
TP53:	Tumor Protein p53
TUSC3:	Tumor Suppressor Candidate 3
UICC:	Union internationale contre le cancer

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Adenom-Karzinom-Sequenz.....	22
Abbildung 2: Zusammenfassung der gemeinsamen Effekte von DOK1, MTMR7 & TUSC3 auf den EGFR-Signalweg .....	31
Abbildung 3: Modell der lokalisationsabhängigen Funktion von DOK1 .....	33
Abbildung 4: Modell der Funktion von MTMR7 und des Einflusses von Insulin .....	36
Abbildung 5: Modell der Funktion von TUSC3.....	37
Abbildung 6: Beispielbilder DOK1 .....	62
Abbildung 7: Beispielbilder MTMR7 .....	63
Abbildung 8: Beispielbilder TUSC3.....	64
Diagramm 1: MTMR7-Expression und Geschlecht.....	66
Diagramm 2: DOK1-Expression und Patientenalter .....	69
Diagramm 3: MTMR7-Expression und Indexalter .....	70
Diagramm 4: TUSC3-Expression und synchrone Polypen .....	73
Diagramm 5: Proteinexpression und synchrone Hyperplasten .....	75
Diagramm 6: MTMR7-Expression und Zweitadenom, polypenbezogen .....	78
Diagramm 7: MTMR7-Expression und Zweitadenom, fallbezogen .....	80
Diagramm 8: MTMR7-Expression und lokales Rezidiv, polypenbezogen.....	83
Diagramm 9: DOK1-Expression und lokales Rezidiv, fallbezogen .....	85
Diagramm 10: TUSC3-Expression und Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen .....	87
Diagramm 11: Proteinexpression und histologischer Subtyp, polypenbezogen .....	91
Diagramm 12: Durchmesser und histologischer Subtyp, polypenbezogen.....	94
Diagramm 13: Proteinexpression und Durchmesser (Grenzwert: 15 mm), polypenbezogen .....	95
Diagramm 14: Proteinexpression und Durchmesser (Grenzwert: 10 mm), polypenbezogen; groß vs klein .....	96

---

Diagramm 15: DOK1- & TUSC3-Expression und Durchmesser (Grenzwert: 20 mm), polypenbezogen; groß vs klein .....	97
Diagramm 16: Proteinexpression und Lokalisation (rechtsseitig: Caecum bis Colon transversum vs linksseitig: linke Flexur bis Rektum), polypenbezogen .....	100
Diagramm 17: Proteinexpression und Auftreten eines kolorektalen Adenokarzinoms, polypenbezogen .....	101
Diagramm 18: Proteinexpression und Gewebetyp, polypenbezogen .....	107
Diagramm 19: ROC-Kurve für Zweitadenom, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, fallbezogen .....	112
Diagramm 20: ROC-Kurve für lokales Rezidiv, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, polypenbezogen .....	114
Diagramm 21: ROC-Kurve für lokales Rezidiv, MTMR7 und TUSC3 im dysplastischen Gewebe als unabhängige Variablen, polypenbezogen.....	115
Diagramm 22: ROC-Kurve für lokales Rezidiv, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, fallbezogen .....	116
Diagramm 23: ROC-Kurve für lokales Rezidiv, DOK1 und MTMR7 im nicht-dysplastischen Gewebe als unabhängige Variablen, fallbezogen .....	117
Diagramm 24: ROC-Kurve für Auferstehungsrezidiv, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, polypenbezogen.....	119
Diagramm 25: ROC-Kurve für Auferstehungsrezidiv, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, fallbezogen .....	120
Diagramm 26: ROC-Kurve für Lokalisation, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, polypenbezogen .....	122
Diagramm 27: ROC-Kurve für Histologie, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, polypenbezogen .....	123
Diagramm 28: ROC-Kurve für Histologie, DOK1 im dysplastischen und MTMR7 im nicht-dysplastischen Gewebe als unabhängige Variablen, polypenbezogen.....	124
Diagramm 29: ROC-Kurve für Histologie, DOK1 im dysplastischen und im nicht-dysplastischen Gewebe als unabhängige Variablen, polypenbezogen .....	125
Diagramm 30: ROC-Kurve für Histologie, DOK1 im dysplastischen und im nicht-dysplastischen Gewebe, sowie MTMR7 im dysplastischen Gewebe als unabhängige Variablen, polypenbezogen .....	126

Diagramm 31: ROC-Kurve für Adenokarzinom, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, fallbezogen .....	128
Diagramm 32: MTMR7-Expression und Zweitadenom, nur tubuläre Polypen .....	177
Diagramm 33: TUSC3-Expression und Zweitadenom, nur serratierte Polypen .....	178
Diagramm 34: Proteinexpression und Zweitadenome, nur junge Patienten (nach Median, Indexalter).....	180
Diagramm 35: MTMR7-Expression und Zweitadenom, nur alte Patienten (nach Median, Patientenalter).....	181
Diagramm 36: DOK1-Expression und Zweitadenom, nur alte Patienten (nach Median, Indexalter).....	182
Diagramm 37: TUSC3-Expression und Zweitadenom, fallbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Patientenalter).....	183
Diagramm 38: MTMR7-Expression und Zweitadenom, fallbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Indexalter).....	184
Diagramm 39: DOK1-Expression und Zweitadenom, fallbezogen, nur alte Patienten (nach Median, Patientenalter).....	185
Diagramm 40: DOK1-Expression und lokales Rezidiv, polypenbezogen, nur tubuläre Polypen.....	187
Diagramm 41: MTMR7-Expression und lokales Rezidiv, polypenbezogen, nur serratierte Polypen .....	188
Diagramm 42: MTMR7-Expression und lokales Rezidiv, polypenbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Patientenalter) .....	190
Diagramm 43: DOK1-Expression und lokales Rezidiv, polypenbezogen, nur alte Patienten (nach Median, Patientenalter) .....	192
Diagramm 44: MTMR7-Expression und lokales Rezidiv, fallbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Indexalter).....	194
Diagramm 45: DOK1-Expression und lokales Rezidiv, fallbezogen, nur alte Patienten (nach Median, Patientenalter).....	196
Diagramm 46: DOK1-Expression und lokales Rezidiv, fallbezogen, nur alte Patienten (nach Median, Indexalter).....	197
Diagramm 47: DOK1-Expression und Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Patientenalter).....	200

---

Diagramm 48: DOK1-Expression und Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Indexalter) .....	201
Diagramm 49: DOK1-Expression und Auferstehungsrezidiv, fallbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Patientenalter) .....	203
Diagramm 50: DOK1-Expression und Auferstehungsrezidiv, fallbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Indexalter).....	204
Diagramm 51: DOK1-Expression und Durchmesser (Grenzwert: 15 mm), polypenbezogen, nur serratierte Polypen .....	208
Diagramm 52: MTMR7-Expression und Durchmesser (Grenzwert: 10 mm), polypenbezogen, nur serratierte Polypen .....	210
Diagramm 53: Proteinexpression und Durchmesser (Grenzwert: 12 mm), polypenbezogen, nur serratierte Polypen .....	212
Diagramm 54: Durchmesser hyperplastisch vs serratiert .....	213

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Molekulare Klassifizierung kolorektaler Karzinome.....	24
Tabelle 2: CMS-Klassifikation: Häufigkeiten und molekulare Eigenschaften der Subtypen .....	25
Tabelle 3: Identifizierte protektive und Risikofaktoren für die Entstehung kolorektaler Adenome .....	28
Tabelle 4: Eigenschaften des Polypenkollektivs .....	47
Tabelle 5: Eigenschaften des Patientenkollektivs .....	49
Tabelle 6: Genutzte Geräte .....	52
Tabelle 7: Genutzte Antikörper .....	52
Tabelle 8: Genutzte Materialien.....	53
Tabelle 9: Faktoren H-Score.....	58
Tabelle 10: Polypenbezogene Statistik Geschlecht.....	66
Tabelle 11: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test MTMR7 dysplastisch x Geschlecht .....	67
Tabelle 12: Korrelation der Proteinmarker mit Patientenalter .....	68
Tabelle 13: Polypenbezogene Statistik Patientenalter .....	69
Tabelle 14: Polypenbezogene Statistik Indexalter .....	70
Tabelle 15: Fallbezogene Statistik Patientenalter .....	71
Tabelle 16: Fallbezogene Statistik Indexalter .....	72
Tabelle 17: Polypenbezogene Statistik Synchrone Polypen.....	74
Tabelle 19: Polypenbezogene Statistik Synchrone Hyperplasten.....	75
Tabelle 20: Polypenbezogene Statistik Zweitadenom .....	79
Tabelle 21: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test MTMR7 nicht-dysplastisch x Zweitadenom, polypenbezogen.....	79
Tabelle 22: Fallbezogene Statistik Zweitadenom .....	81

---

Tabelle 23: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test MTMR7 nicht-dysplastisch x Zweitadenom, fallbezogen.....	81
Tabelle 24: Polypenbezogene Statistik lokales Rezidiv .....	83
Tabelle 25: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test MTMR7 dysplastisch x lokales Rezidiv, polypenbezogen.....	84
Tabelle 26: Fallbezogene Statistik lokales Rezidiv .....	85
Tabelle 27: Polypenbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv .....	87
Tabelle 28: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test TUSC3 dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen .....	88
Tabelle 29: Fallbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv .....	88
Tabelle 30: Histologische Subgruppen des Kollektivs .....	90
Tabelle 31: Polypenbezogene Statistik Histologie .....	92
Tabelle 32: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test DOK1 dysplastisch x Histologie .	92
Tabelle 33: Polypenbezogene Statistik Intraepitheliale Hyperplasie.....	94
Tabelle 35: Polypenbezogene Statistik Größe 15 mm.....	95
Tabelle 36: Polypenbezogene Statistik Größe 10 mm.....	97
Tabelle 37: Polypenbezogene Statistik Größe 20 mm.....	98
Tabelle 38: Einteilung der Lokalisationen der Polypen im Kolon/Rektum .....	99
Tabelle 39: Polypenbezogene Statistik Lokalisation rechtsseitig vs linksseitig.....	100
Tabelle 40: Polypenbezogene Statistik Adenokarzinom .....	102
Tabelle 41: Fallbezogene Statistik Adenokarzinom .....	103
Tabelle 42: Polypenbezogene Einteilung der Polypen nach Art der Färbung.....	104
Tabelle 43: Fallbezogene Einteilung der Polypen nach Art der Färbung.....	104
Tabelle 44: Chi-Quadrat-/Exakter Fisher-Test Art der Färbung x Zweitadenom; polypenbezogen .....	105
Tabelle 45: Chi-Quadrat-/Exakter Fisher-Test Art der Färbung x lokales Rezidiv; polypenbezogen .....	105



Tabelle 46: Chi-Quadrat-/Exakter Fisher-Test Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv; polypenbezogen .....	105
Tabelle 47: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung x Histologie.....	106
Tabelle 48: Chi-Quadrat-/Exakter Fisher-Test Art der Färbung x Geschlecht; polypenbezogen: DOK1 dysplastisch .....	106
Tabelle 49: Polypenbezogene Statistik Gewebetyp.....	108
Tabelle 50: Korrelation der Expressionsniveaus.....	110
Tabelle 51: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage von Zweitadenomen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor.....	111
Tabelle 52: Fallbezogene multiple Regression zur Vorhersage von Zweitadenomen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor.....	112
Tabelle 53: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage von lokalen Rezidiven mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor .....	113
Tabelle 54: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage von Zweitadenomen mit Expressionsniveau von MTMR7 und TUSC3 im dysplastischen Gewebe als Prädiktor .....	114
Tabelle 55: Fallbezogene multiple Regression zur Vorhersage von Zweitadenomen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor.....	116
Tabelle 56: Fallbezogene multiple Regression zur Vorhersage von Zweitadenomen mit Expressionsniveau von DOK1 und MTMR7 im nicht-dysplastischen Gewebe als Prädiktor .....	117
Tabelle 57: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage von Auferstehungsrezidiven mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor.....	118
Tabelle 58: Fallbezogene multiple Regression zur Vorhersage von Auferstehungsrezidiven mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor.....	120
Tabelle 59: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage des Adenomdurchmessers mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor .....	121
Tabelle 60: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage einer linksseitigen Lokalisation mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor .....	122
Tabelle 61: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage einer serratierten Histologie mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor .....	123

---

Tabelle 62: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage einer serratierten Histologie mit Expressionsniveau von DOK1 und MTMR7 als Prädiktor .....	124
Tabelle 63: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage einer serratierten Histologie mit Expressionsniveau von DOK1 als Prädiktor.....	125
Tabelle 64: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage einer serratierten Histologie mit Expressionsniveau von DOK1 und MTMR7 als Prädiktor .....	126
Tabelle 65: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage von Adenokarzinomen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor .....	127
Tabelle 67: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage des Patientenalters bei Entfernung des untersuchten Polypen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor .....	129
Tabelle 68: Fallbezogene multiple Regression zur Vorhersage des Patientenalters bei Entfernung des untersuchten Polypen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor .....	129
Tabelle 69: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage des Patientenalters bei Entfernung des Indexpolypen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor .....	130
Tabelle 70: Fallbezogene multiple Regression zur Vorhersage des Patientenalters bei Entfernung des Indexpolypen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor....	130
Tabelle 71: Polypenbezogene Statistik Resektionsstatus.....	176
Tabelle 72: Polypenbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur tubulär .....	177
Tabelle 73: Polypenbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur serratiert .....	178
Tabelle 74: Polypenbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median).....	179
Tabelle 75: Polypenbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median).....	180
Tabelle 76: Polypenbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median).....	181
Tabelle 77: Polypenbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median).....	182

Tabelle 78: Fallbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median)..... 184

Tabelle 79: Fallbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median)..... 185

Tabelle 80: Fallbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median)..... 186

Tabelle 81: Fallbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median)..... 187

Tabelle 82: Polypenbezogene Statistik lokales Rezidiv, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur tubulär ..... 188

Tabelle 83: Polypenbezogene Statistik lokales Rezidiv, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur serratiert ..... 189

Tabelle 84: Polypenbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median)..... 191

Tabelle 85: Polypenbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median)..... 191

Tabelle 86: Polypenbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median) ..... 192

Tabelle 87: Polypenbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median)..... 193

Tabelle 88: Fallbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median)..... 194

Tabelle 89: Fallbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median)..... 195

Tabelle 90: Fallbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median)..... 196

Tabelle 91: Fallbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median)..... 197

Tabelle 92: Polypenbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur tubulär,..... 198

Tabelle 93: Polypenbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur serratiert ..... 199

---

Tabelle 94: Polypenbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median).....	200
Tabelle 95: Polypenbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median).....	201
Tabelle 96: Polypenbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median) .....	202
Tabelle 97: Polypenbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median).....	202
Tabelle 98: Fallbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median).....	204
Tabelle 99: Fallbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median).....	205
Tabelle 100: Fallbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median) .....	205
Tabelle 101: Fallbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median).....	206
Tabelle 102: Polypenbezogene Statistik Größe 15 mm, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur tubuläre .....	207
Tabelle 103: Polypenbezogene Statistik Größe 10 mm, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur tubuläre .....	207
Tabelle 104: Polypenbezogene Statistik Größe 20 mm (Median des Durchmessers), Subanalyse nach Histologie getrennt: nur tubuläre .....	208
Tabelle 105: Polypenbezogene Statistik Größe 15 mm, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur serratierte .....	209
Tabelle 106: Polypenbezogene Statistik Größe 10 mm, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur serratierte .....	210
Tabelle 107: Polypenbezogene Statistik Größe 20 mm, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur serratierte .....	211
Tabelle 108: Polypenbezogene Statistik Größe 12 mm (Median des Durchmessers), Subanalyse nach Histologie getrennt: nur serratierte .....	212
Tabelle 109: Statistik Durchmesser & Histologie .....	213
Tabelle 110: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test DOK1 dysplastisch x Geschlecht .....	215

Tabelle 111: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test DOK1 nicht-dysplastisch x Geschlecht.....	215
Tabelle 112: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test MTMR7 nicht-dysplastisch x Geschlecht.....	215
Tabelle 113: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 dysplastisch x Geschlecht .....	216
Tabelle 114: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 nicht-dysplastisch x Geschlecht.....	216
Tabelle 115: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test DOK1 dysplastisch x Zweitadenom, polypenbezogen .....	216
Tabelle 116: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test DOK1 nicht-dysplastisch x Zweitadenom, polypenbezogen.....	216
Tabelle 117: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test MTMR7 dysplastisch x Zweitadenom, polypenbezogen.....	217
Tabelle 118: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 dysplastisch x Zweitadenom, polypenbezogen.....	217
Tabelle 119: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 nicht-dysplastisch x Zweitadenom, polypenbezogen.....	217
Tabelle 120: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test DOK1 dysplastisch x Zweitadenom, fallbezogen .....	218
Tabelle 121: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test DOK1 nicht-dysplastisch x Zweitadenom, fallbezogen.....	218
Tabelle 122: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test MTMR7 dysplastisch x Zweitadenom, fallbezogen.....	218
Tabelle 123: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 dysplastisch x Zweitadenom, fallbezogen.....	219
Tabelle 124: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 nicht-dysplastisch x Zweitadenom, fallbezogen.....	219
Tabelle 125: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test DOK1 dysplastisch x lokales Rezidiv, polypenbezogen.....	219
Tabelle 126: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test DOK1 nicht-dysplastisch x lokales Rezidiv, polypenbezogen.....	219

Tabelle 127: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test MTMR7 nicht-dysplastisch x lokales Rezidiv, polypenbezogen .....	220
Tabelle 128: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 dysplastisch x lokales Rezidiv, polypenbezogen.....	220
Tabelle 129: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 nicht-dysplastisch x lokales Rezidiv, polypenbezogen.....	220
Tabelle 130: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test DOK1 dysplastisch x lokales Rezidiv, fallbezogen .....	221
Tabelle 131: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test DOK1 nicht-dysplastisch x lokales Rezidiv, fallbezogen .....	221
Tabelle 132: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test MTMR7 dysplastisch x lokales Rezidiv, fallbezogen .....	221
Tabelle 133: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test MTMR7 nicht-dysplastisch x lokales Rezidiv, fallbezogen .....	221
Tabelle 134: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 dysplastisch x lokales Rezidiv, fallbezogen .....	222
Tabelle 135: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 nicht-dysplastisch x lokales Rezidiv, fallbezogen .....	222
Tabelle 136: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen .....	222
Tabelle 137: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 nicht-dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen .....	223
Tabelle 138: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test MTMR7 dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen .....	223
Tabelle 139: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test MTMR7 nicht-dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen .....	223
Tabelle 140: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test TUSC3 nicht-dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen .....	224
Tabelle 141: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen .....	224
Tabelle 142: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 nicht-dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen .....	224

Tabelle 143: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test MTMR7 dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen .....	225
Tabelle 144: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test MTMR7 nicht-dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen .....	225
Tabelle 145: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test TUSC3 dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen .....	225
Tabelle 146: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test TUSC3 nicht-dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen .....	225
Tabelle 147: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test DOK1 nicht-dysplastisch x Histologie .....	226
Tabelle 148: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test MTMR7 dysplastisch x Histologie .....	226
Tabelle 149: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test MTMR7 nicht-dysplastisch x Histologie .....	226
Tabelle 150: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 dysplastisch x Histologie .....	227
Tabelle 151: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 nicht-dysplastisch x Histologie .....	227
Tabelle 152: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, polypenbezogen .....	227
Tabelle 153: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, polypenbezogen .....	228
Tabelle 154: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, polypenbezogen .....	228
Tabelle 155: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, polypenbezogen .....	228
Tabelle 156: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, fallbezogen .....	229
Tabelle 157: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, fallbezogen .....	229
Tabelle 158: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, fallbezogen .....	229

---

Tabelle 159: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, fallbezogen.....	230
Tabelle 160: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, polypenbezogen .....	230
Tabelle 161: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, polypenbezogen .....	230
Tabelle 162: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, polypenbezogen .....	231
Tabelle 163: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, polypenbezogen .....	231
Tabelle 164: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, fallbezogen .....	231
Tabelle 165: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, fallbezogen .....	232
Tabelle 166: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, fallbezogen .....	232
Tabelle 167: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, fallbezogen .....	232
Tabelle 168: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen.....	233
Tabelle 169: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen.....	233
Tabelle 170: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen.....	233
Tabelle 171: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen.....	234
Tabelle 172: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen.....	234
Tabelle 173: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen.....	234
Tabelle 174: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen.....	235



Tabelle 175: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen.....	235
Tabelle 176: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 dysplastisch: Art der Färbung x Histologie.....	235
Tabelle 177: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Histologie.....	236
Tabelle 178: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Histologie.....	236
Tabelle 179: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 dysplastisch: Art der Färbung x Geschlecht.....	236
Tabelle 180: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Geschlecht .....	237
Tabelle 181: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung x Geschlecht.....	237
Tabelle 182: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Geschlecht.....	237
Tabelle 183: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test Lokales Rezidiv x Resektionsstatus .....	238
Tabelle 184: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test Auferstehungsrezidiv x Resektionsstatus .....	238
Tabelle 185: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test Histologie x Lokalisation.....	238



# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Einführung

Maligne Tumorerkrankungen sind in Deutschland nach Herz-Kreislaufkrankungen noch immer die zweithäufigste Todesursache: 25,3% der Todesfälle im Jahr 2016 waren durch Krebserkrankungen verursacht, insgesamt starben in diesem Jahr 230.725 Menschen in Deutschland an Krebsleiden<sup>1</sup>.

Das kolorektale Karzinom (KRK) stellt hierbei weltweit einen der häufigsten malignen Tumoren dar: Mit einer Inzidenz von mehr als 1,3 Mio. pro Jahr ist es die dritthäufigste Krebsart und mit über 700.000 jährlichen Todesfällen die vierthäufigste Krebstodesursache der Welt. Mehr Krebstode sind weltweit nur durch Lungen-, Leber- und Magenkarzinome bedingt. Geschlechterspezifisch stellt es den dritthäufigsten Krebs des Mannes (hinter Lungen- und Prostatakarzinomen), sowie die vierthäufigste Krebstodesursache des Mannes (hinter Lungen-, Leber- und Magenkarzinomen) und den zweithäufigsten Krebs der Frau (hinter Mammakarzinomen), sowie die dritthäufigste Krebstodesursache der Frau (hinter Mamma- und Lungenkarzinomen) dar<sup>2</sup>.

Über 65% der KRK-Fälle treten in hochentwickelten Nationen auf, fast 50% der Fälle in Europa, Nord- und Südamerika. Die höchsten Inzidenzraten wurden bei Männern in Zentraleuropa und Südkorea beschrieben. Dahingegen sind die Inzidenzraten in den meisten afrikanischen Nationen vergleichsweise niedrig. Weltweit unterscheiden sich nationale Inzidenzraten bis zu 10-fach. Während Inzidenzraten in sich entwickelnden Ländern als steigend beschrieben wurden, stagnierten oder sanken die Raten in bereits hochentwickelten Ländern<sup>2</sup>.

Bei KRKs handelt es sich überwiegend um Adenokarzinome<sup>3</sup>. Die weithin anerkannte Theorie der Adenom-Karzinom-Sequenz beschreibt den Prozess, aus dem die meisten KRKs entstehen. Hierbei besteht eine schrittweise Progression von normaler Kolon-Schleimhaut über hyperproliferatives Epithel und adenomatöse Läsionen bis hin zum invasiven KRK, während der genetische Mutationen akkumulieren<sup>4</sup>.

Kolorektale Adenome werden üblicherweise als obligate Vorgängerläsionen von KRKs angesehen<sup>5</sup>. Diese Sequenz begründet auch die Wichtigkeit von

Früherkennungsmaßnahmen, da durch die Entfernung von Vorgängerkolonien häufig eine maligne Entartung verhindert werden kann<sup>6</sup>.

Diese benignen Tumore werden als sehr häufig beschrieben: Es wird geschätzt, dass ein Drittel bis die Hälfte aller Menschen in westlichen Ländern von kolorektalen Adenomen betroffen ist<sup>7</sup>. In Patientengruppen mit einem Alter von über 70 bis 75 Jahren wurden z.T. auch Prävalenzraten von über 50% berichtet<sup>8</sup>. Während kolorektale Adenome gutartige Läsionen darstellen, besteht die Gefahr eines Fortschreitens zu invasiven KRKs<sup>7</sup>. Obwohl auch kolorektale Adenome selbst Probleme wie Blutungen oder Obstruktionen des Darmtrakts verursachen können<sup>3</sup>, stellt die Möglichkeit eines Fortschreitens zu einem KRK sicherlich die gefürchtetste Komplikation dar. Im Folgenden sollen nun die biologischen Grundlagen der Tumorgenese des Kolons und die zu Grunde liegenden genetischen Veränderungen zusammengefasst werden.

## 1.2 Biologische Grundlagen der Karzinogenese

### 1.2.1 Adenom-Karzinom-Sequenz

Laut Schätzungen entstehen circa 60%<sup>9</sup> der sporadischen Adenokarzinome des Kolons durch bestimmte charakteristische Mutationen, die in der Adenom-Karzinom-Sequenz beschrieben wurden<sup>4</sup> (siehe Abbildung 1). In dieser wurde eine Mutation des *APC*-Gens (adenomatous polyposis coli), welches für ein Tumorsuppressorprotein kodiert, als zentrales Schlüsselereignis gesehen. Dieser Mutation folgen meist andere, wie aktivierende Mutationen des *KRAS*-Onkogens, ein Verlust bzw. eine Mutation von *p53* und ein Verlust des Chromosomenabschnitts 18q. Hierbei scheint jedoch die Akkumulation von Aberrationen für den Progress des Tumors wichtiger zu sein, als die Reihenfolge der einzelnen Veränderungen<sup>4</sup>.

Eine Mutation oder ein Verlust des *APC*-Gens wurde in 40 bis 80 % der kolorektalen Adenome und Karzinome identifiziert<sup>10</sup>. Mutationen konnten ebenfalls schon in Adenomen von 0,5 cm Größe observiert werden, was die Hypothese eines frühen Ereignisses in der Adenom-Karzinom-Sequenz stützt<sup>10</sup>. Keimzellmutationen des *APC*-Gens sind außerdem Ursache für die familiäre adenomatöse Polyposis, einer autosomal-dominanten Erkrankung des Kolons mit multipler Polypenbildung und obligater Entartung<sup>10</sup>.

Aktivierende Mutationen des (Proto-)Onkogens *KRAS* wurden sowohl in großen Adenomen als auch in Karzinomen mit einer Frequenz von je 35 bis 42 % beschrieben<sup>10</sup>. In kleineren Adenomen sind diese Mutationen seltener<sup>10</sup>. *KRAS*-Mutationen imponieren also als frühe Ereignisse der Adenom-Karzinom-Sequenz, die allerdings somit nicht der initiierende Faktor der Tumorgenese zu sein scheinen<sup>10</sup>. Alle karzinogenen *KRAS*-Mutationen betreffen die GTP-bindende Domäne und verringern die GTPase-Aktivität, was eine dauerhafte Aktivität des RAS-Proteins bedingt<sup>10</sup>.

Mutationen oder ein Verlust des *TP53*-Gens, dessen Protein p53 häufig auch als „Wächter des Genoms“ bezeichnet wird und bei DNA-Schäden die Zellproliferation hemmen und die Apoptose der Zelle einleiten kann, wurden mit einer Frequenz von 4 bis 26 % in Adenomen beschrieben<sup>10</sup>. Dahingegen wurden Aberrationen in Adenokarzinomen in 50 bis 75 % identifiziert, was zu der Hypothese geführt hat, dass die Inaktivierung des p53-Proteins mit der Entartung von Adenomen zu Karzinomen assoziiert ist<sup>10</sup>.

Ein Verlust des Chromosomenabschnitts 18q wurde in 10 bis 30 % der frühen Adenome, ca. 60 % der späteren Adenome und ca. 70 % der KRKs beschrieben. Während ursprünglich vermutet wurde, dass das in dieser Region liegende *DCC*-Gen (deleted in colorectal carcinoma) tumorsuppressive Eigenschaften besitzt, wurden mittlerweile andere potenzielle Tumorsuppressoren, wie SMAD2 und SMAD4, auf diesem Chromosomenabschnitt identifiziert<sup>10</sup>.

Die adenomatösen Vorläuferläsionen dieser „klassischen“ Adenom-Karzinom-Sequenz sind tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome mit unterschiedlichen Graden einer intraepithelialen Neoplasie<sup>9</sup>. Die meisten dieser häufig als konventionelle Adenome bezeichneten Läsionen sind tubulärer Architektur<sup>11</sup> und imponieren histologisch mit einem schlauchförmigem Drüsenwachstum. Villöse Adenome hingegen imponieren histologisch mit einem finger- bzw. blattförmigem Wachstum, während tubulovillöse Adenome eine Mischform der beiden Typen darstellen, bei denen der villöse Anteil meist zwischen 25 und 75 % angegeben wird<sup>11</sup>.

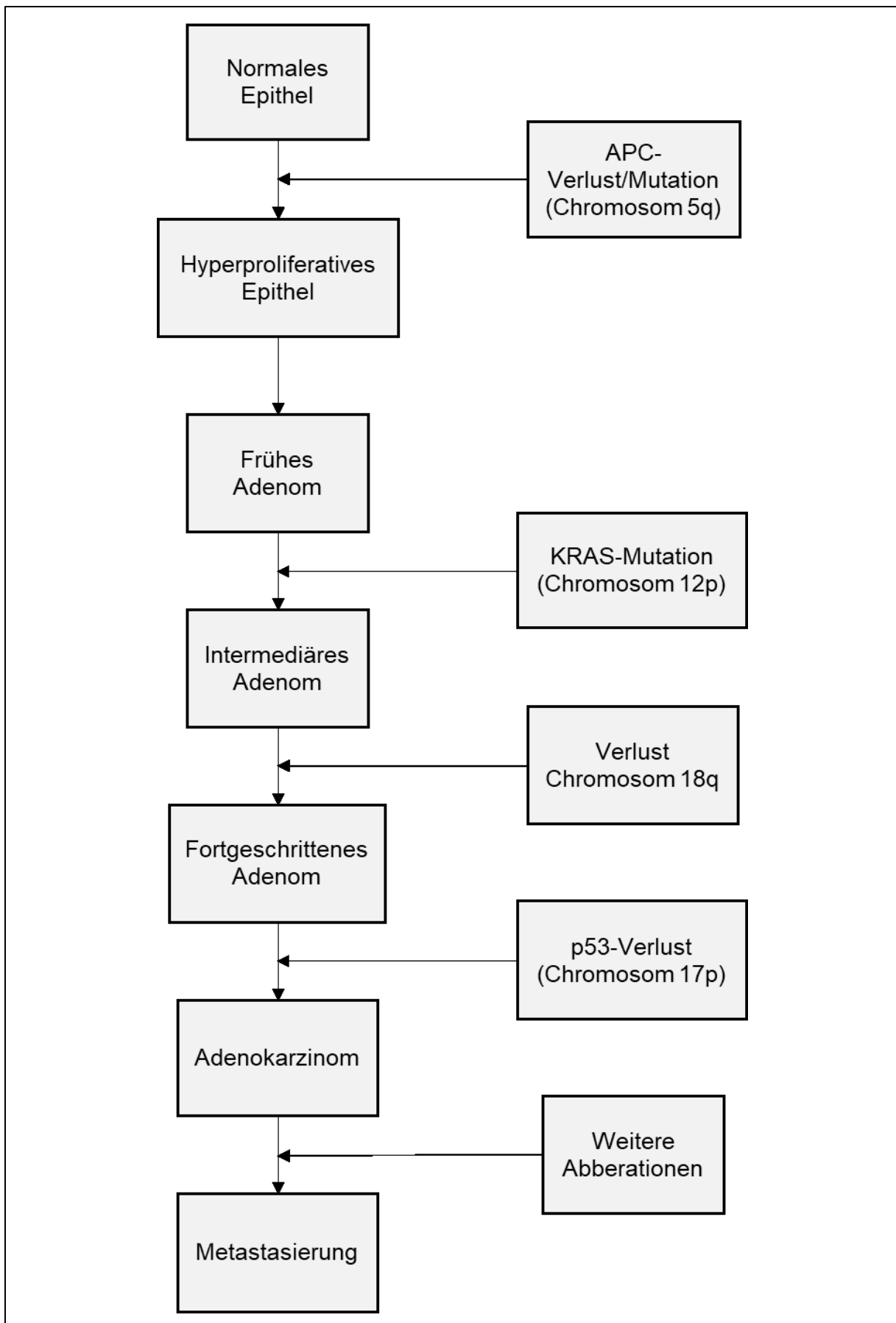


Abbildung 1: Adenom-Karzinom-Sequenz, adaptiert aus: Fearon & Vogelstein (1990)<sup>4</sup>; Während der Progression von normalem Epithel über adenomatöse Läsionen zu kolorektalen Karzinomen und Metastasierung kommt es zur Akkumulation einer Reihe von charakteristischen Mutationen.

### 1.2.2 Alternative serratierte Karzinogenese

Untersuchungen legten nahe, dass neben der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz auch weitere Pfade der Karzinogenese bestehen. Hierbei gibt es eine serratierte Karzinogenese, bei der sogenannte sessile serratierte Adenome (SSA) die Vorläuferläsion darstellen und einen Mischtyp, der Charakteristika der klassischen und der serratierten Karzinogene vereint und bei dem sowohl villöse, als auch sogenannte traditionelle serratierte Adenome (TSA) als Vorläuferläsionen in Betracht kommen<sup>9</sup>.

Anders als bei der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz stellt bei der serratierten Karzinogenese eine Mutation des BRAF-Protoonkogens die zentrale Schlüsselmutation dar<sup>9</sup>. BRAF ist, wie auch KRAS am Signalweg der MAP-Kinase (mitogen-activated protein) beteiligt<sup>12</sup>. BRAF-Mutationen wurden in 75 bis 82 % der SSAs beschrieben, während nur 20 bis 30 % der TSAs hier Mutationen aufwiesen. Bei KRKs wurden solche Mutationen in 5 bis 15 % identifiziert<sup>13</sup>, wobei der in KRKs mit serratierter Histologie beschriebene Anteil an BRAF-Mutationen bei ca. 55 % lag<sup>14</sup>. Weiterhin kommt es zu einer Methylierung von CpG-Inseln in den Promotorregionen verschiedener Gene (z.B. *hMLH1*, *MGMT*, *p16*)<sup>9</sup>. Eine exzessive Methylierung dieser CpG-Inseln (CpG island methylator phenotype, CIMP) wurde in 30 bis 50 % der KRKs beschrieben und wird weiter in eine hochausgeprägte (CIMP-H) und eine niedrigausgeprägte Form (CIMP-L) eingeteilt. CIMP-H wurde in ca. 70 % der SSAs identifiziert<sup>13</sup>. Als dritter zentraler Faktor besteht hierbei, im Gegensatz zur klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz, meist eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI)<sup>9</sup>. APC- und p53-Mutationen oder -Verlust sind hier selten<sup>13</sup>.

Beim Mischtyp stellt eine Mutation von KRAS die zentrale Schlüsselmutation dar. Wie bei der klassischen Karzinogenese liegen auch Mutationen des *APC*- und *TP53*-Gens vor, während der Mikrosatellitenstatus eher geringgradig instabil oder stabil ist<sup>9</sup>. Insgesamt wurde der Anteil an serratierten Polypen mit KRAS-Mutation mit 4 bis 37 % angegeben. Bei genauerer Analyse lag der Anteil bei TSAs jedoch bei 80 %, während bei SSAs der Anteil an Polypen mit KRAS-Mutation mit 0 bis 10 % als sehr selten beschrieben wurde. Es wurde weiterhin berichtet, dass sich Mutationen von KRAS und BRAF in serratierten Polypen weitgehend gegenseitig ausschließen<sup>13</sup>.

Auch wurde beschrieben, dass eine Unterscheidung zwischen der serratierten und der Mischtyp-Karzinogenese relevant sei, da Karzinome, die aus der serratierten

Karzinogenese entstanden sind, eher proximal (rechtsseitig) im Kolon lokalisiert sind, während Karzinome des Mischtyps eher distal (linksseitig) auftreten. Weiterhin hätten Karzinome aus der serratierten Karzinogenese mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von > 70 % eine eher gute Prognose, während Karzinome der Mischtyp-Karzinogenese mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von < 30 % eine eher ungünstigere Prognose hätten<sup>9</sup>.

Kolorektale Adenome können also über verschiedene molekulare Wege zu malignen Tumoren entarten. Die verschiedenen Entstehungswege und Charakteristika der KRKs sind noch einmal in Tabelle 1 dargestellt. Hierbei bildet auch das hereditäre nicht-polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC) eine eigene Gruppe<sup>15</sup>. Auch bei diesem stellen kolorektale Adenome die übliche Vorläuferläsion dar<sup>16</sup>, es tritt jedoch nicht sporadisch auf<sup>13</sup>. Bei diesem Karzinogeneseweg stellen Dysfunktionen von Enzymen, die an der Reparatur von fehlgepaarten Nukleinbasen beteiligt sind, das zentrale Charakteristikum dar<sup>13</sup>.

<b>Charakteristika</b>	<b>„Klassische“ Karzinogenese</b>	<b>Serratierte Karzinogenese</b>	<b>Mischtyp</b>	<b>HNPCC</b>
<i>Vererbung</i>	Sporadisch & hereditär (FAP)	Sporadisch & hereditär <sup>13</sup>	Nur sporadisch	Nur hereditär
<i>Chromosomale Instabilität</i>	Ja	Nein	Ja	Nein
<i>KRAS-Mutation</i>	Ja	Nein	Ja	Ja/Nein
<i>BRAF-Mutation</i>	Nein	Ja	Nein	Nein
<i>MSI-Status</i>	MSS	MSI-H/MSI-L	MSS/MSI-L	MSI-H
<i>CIMP-Status</i>	Negativ	CIMP-H	CIMP-L	Negativ

Tabelle 1: Molekulare Klassifizierung kolorektaler Karzinome, adaptiert aus: Poh et al. (2018)<sup>15</sup>; CIMP: CpG island methylator phenotype; CIMP-H: hochausgeprägter CIMP; CIMP-L: niedrigausgeprägter CIMP, FAP: familiäre adenomatöse Polyposis; HNPCC: hereditäres nicht-polypöse Kolonkarzinom; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; MSI-H: hohe Mikrosatelliteninstabilität; MSI-L: niedrige Mikrosatelliteninstabilität; MSS: Mikrosatellitenstabilität

Für die Einteilung von KRKs kann auch die *consensus molecular subtypes* (CMS) - Klassifikation verwendet werden. Diese ist ein auf der Genexpression der Tumore



aufgebautes Einteilungssystem für KRKs<sup>17</sup>. Hierbei gibt es 4 Subtypen, CMS1 bis CMS4, jeder mit einem charakteristischen molekularbiologischen Profil<sup>18</sup>. Dieser Subtyp wurde auch als prognostischer Faktor identifiziert<sup>17</sup>. Die berichteten Häufigkeiten, sowie die molekularbiologischen Eigenschaften der einzelnen Subtypen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

<b>CMS1</b> <b>„MSI immune“</b>	<b>CMS2</b> <b>„Canonical“</b>	<b>CMS3</b> <b>„Metabolic“</b>	<b>CMS4</b> <b>„Mesenchymal“</b>
14 %	37 %	13 %	23 %
MSI & CIMP hoch, Hypermethylierung	SCNA hoch	Gemischter MSI- Status, SCNA niedrig, CIMP niedrig	SCNA hoch
BRAF-Mutationen		KRAS-Mutationen	
Infiltrierung und Aktivierung des Immunsystems	WNT- und MYC- Aktivierung	Metabolische Deregulation	Stromale Infiltration, TGFβ- Aktivierung, Angiogenese
Niedrigeres Überleben nach Rezidiv			Niedrigeres rezidivfreies und Gesamtüberleben

*Tabelle 2: CMS-Klassifikation: Prozentuale Häufigkeiten und molekulare Eigenschaften der Subtypen, 13 % der Tumoren zeigten gemischte Charakteristika, adaptiert aus: Guinney et al. (2015)<sup>18</sup>; CIMP: CpG island methylator phenotype; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; SCNA: somatic copy number alterations; TGF: transforming growth factor*

Es wurde berichtet, dass eine CMS-Klassifizierung auch für Adenome möglich sei<sup>19</sup>. Hierbei ordnete eine Studie von 2018 2 % der untersuchten Adenome zu CMS1, 13 % zu CMS2 und 73 % zu CMS3 zu. Keines der Adenome wurde zu CMS4 zugeordnet, was dazu passe, dass Adenome keine stromale Infiltration zeigten, so die Autoren. Es wurde berichtet, dass in CMS3 v.a. Adenome mit geringem Entartungsrisiko eingeordnet wurden, wohingegen in CMS2 mehr Adenome mit hohem Entartungsrisiko vorhanden waren. Da eine zu CMS1 und CMS2 passende Genexpression Adenome mit einem erhöhten Entartungsrisiko markieren könnte, passe die Verteilung der CMS-Gruppen bei Adenomen insgesamt zu dem Anteil der Adenome, bei denen eine Entartung zu einem KRK erwartet werde<sup>19</sup>.

Insgesamt könnte also die CMS-Klassifikation, die bislang vorwiegend auf KRKs angewendet wird, möglicherweise auch auf kolorektale Adenome ausgeweitet werden. So könnten weitere Erkenntnisse über die molekularbiologischen Veränderungen in Adenomen und die möglichen prognostischen Effekte erfolgen.

Im Folgenden sollen nun die bekannten Risikofaktoren für die eigentliche Entstehung von kolorektalen Adenomen, die letztendlich den Anfang der Karzinogenese darstellt, erläutert werden. Weiterhin werden auch Risikofaktoren für das Wiederauftreten bzw. die Rezidivwahrscheinlichkeit von kolorektalen Polypen zusammengefasst, da diese wichtige Aussagen zu Prognose und Nachsorge erlauben.

### 1.3 Risikofaktoren für die Adenomentstehung

Es wurde bereits eine Vielzahl von klinischen und verhaltensbezogenen Risikofaktoren für das Auftreten von kolorektalen Adenomen identifiziert.

*Zhan et al. (2017)* untersuchten verhaltensbezogene Faktoren, die mit dem Auftreten großer, flacher Polypen vergesellschaftet sind<sup>20</sup>. Da größere Adenome mit dem gehäuften Auftreten einer high-grade Dysplasie und invasiver Karzinome assoziiert sind<sup>21</sup>, könnten genauere Untersuchungen über deren Risikofaktoren die Prävention von KRKs erheblich verbessern<sup>20</sup>. Die Autoren berichteten, dass fortgeschrittenes Alter, häufiger Nikotinkonsum, täglicher Konsum von rotem Fleisch und eine häufige Defäkation unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten großer, flacher Polypen waren, wohingegen ein häufiger Konsum von Getreide- und Vollkornprodukten als protektiver Faktor identifiziert werden konnte<sup>20</sup>.

Andere Studien berichteten ähnliche ernährungsbezogene Prädiktoren: Als Risikofaktoren für die Entstehung von kolorektalen Adenomen wurden eine fettreiche Diät, eine ballaststoffarme Diät, sowie eine Ernährung, die reich an rotem Fleisch ist, identifiziert<sup>22, 23</sup>. Es wurde jedoch auch argumentiert, dass die Signifikanz einer fettreichen Ernährung als Risikofaktor auf den Konsum roten Fleisches attribuierbar sei<sup>24</sup>. Eine ballaststoffreiche Diät, v.a. der regelmäßige Konsum von Getreide- und Vollkornprodukten wurde als protektiver Faktor identifiziert<sup>25, 26</sup>.

Als weiterer mit der Ernährung assoziierter Risikofaktor für die Adenomentstehung wurden Übergewicht bzw. das Bestehen eines metabolischen Syndroms genannt<sup>23, 27-29</sup>. *Bird et al. (1998)* berichteten auch, dass eine Gewichtszunahme bzw. große

Gewichtsschwankungen im Erwachsenenalter unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung kolorektaler Adenome möglich sind<sup>27</sup>. Es wurde weiterhin gezeigt, dass andere Komponenten des metabolischen Syndroms, wie eine Hypertriglyceridämie<sup>28</sup> oder eine Hyperinsulinämie<sup>30</sup> das Entstehungsrisiko von kolorektalen Adenomen erhöhen.

Rauchen wurde vielfach als Risikofaktor für die Entwicklung von kolorektalen Adenomen und/oder hyperplastischen Polypen beschrieben<sup>23, 26, 31-34</sup>. Hierbei wurde auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung beschrieben, in dem Sinne, dass eine längere Konsumdauer, eine größere Zahl an Zigaretten pro Tag und eine höhere Anzahl an Packungsjahren (engl. *pack years*; Zahl der Raucherjahre x Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen) das Risiko der Entwicklung solcher Läsionen erhöhten<sup>32, 33</sup>. Diese Assoziation wurde besonders stark für größere<sup>32</sup> und Hochrisiko-Adenome<sup>31</sup> beschrieben. Weiterhin war das Risiko für die Entwicklung von Adenomen sowohl bei aktiven, als auch bei ehemaligen Rauchern erhöht<sup>31</sup>, wobei eine längere Abstinenz (> 20 Jahre) diese Risikoerhöhung wieder signifikant reduzierte<sup>33</sup>. Insgesamt wurde Rauchen also als ein wichtiger Faktor für die Entwicklung und das Risikoprofil von kolorektalen Adenomen identifiziert<sup>31</sup>.

Ein fortgeschrittenes Alter wurde ebenfalls durch weitere Studien als Risikofaktor für die kolorektale Adenomentwicklung beschrieben<sup>34-36</sup>. Weiterhin wurde ein männliches Geschlecht als Risikofaktor genannt<sup>34, 35</sup>. Tiermodelle legten nahe, dass männliche Geschlechtshormone die kolorektale Adenomentwicklung förderten, was zu den unterschiedlichen Inzidenzraten in Männern und Frauen beitragen könnte<sup>37</sup>. Neben möglichen Lifestyle-Faktoren scheinen so auch hormonelle Faktoren zu dem höheren Risiko für kolorektale Adenome von Männern zu führen.

Als weiterer protektiver Faktor gegen die Entstehung von (fortgeschrittenen) Adenomen wurde hingegen die regelmäßige Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) beschrieben<sup>23, 26</sup>.

Weiterhin wurde gezeigt, dass körperliche Aktivität invers mit der Häufigkeit kolorektaler Adenome korreliert ist und somit womöglich ebenfalls einen protektiven Faktor darstellt<sup>38</sup>.

Während Alkoholkonsum in der Entwicklung KRKs als Risikofaktor identifiziert wurde<sup>39</sup>, ist seine Rolle in der Entwicklung von kolorektalen Polypen umstritten: Einerseits konnten einige Studien Alkoholkonsum mit einem höheren Risiko für eine Adenomentstehung korrelieren<sup>40-42</sup>, andererseits wurde in anderen keine signifikante Assoziation identifiziert<sup>23, 33, 34, 43</sup>.

Ähnlich ist die Datenlage zum Defäkationsverhalten der Patienten. Während eine positive Assoziation von Obstipation und KRKs berichtet wurde<sup>44</sup>, konnten andere Studien kein Zusammenhang zwischen einer seltenen Defäkation und kolorektalen Adenomen identifizieren<sup>45</sup>.

Die wichtigsten bislang identifizierten protektiven und Risikofaktoren für die Entstehung kolorektaler Adenome sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

<b>Protektive Faktoren</b>	<b>Risikofaktoren</b>
Ernährung: ballaststoffreich, Getreide- & Vollkornprodukte	Ernährung: ballaststoffarm, fettreich, rotes Fleisch
Körperliche Aktivität	Übergewicht & metabolisches Syndrom (inkl. Hypertriglyceridämie & Hyperinsulinämie)
NSAR-Einnahme	Nikotinabusus
	Fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht
Einfluss umstritten: Alkoholkonsum, Defäkationsverhalten	

Tabelle 3: Identifizierte protektive und Risikofaktoren für die Entstehung kolorektaler Adenome

#### 1.4 Risikofaktoren für Adenomrezidive und metachrone Adenome

Adenomrezidive nach einer initialen Polypektomie wurden als häufiges Ereignis beschrieben: Berichtete Rezidivraten reichten bis über 40 %<sup>46, 47</sup>. Neben Risikofaktoren für die eigentliche Entstehung von Adenomen wurden bislang auch verschiedene Faktoren identifiziert, welche mit einer Rezidiventwicklung assoziiert sind. Diese überschneiden sich zum Teil deutlich mit den Risikofaktoren für eine Adenomentstehung.

Identifizierte verhaltensbezogene Risikofaktoren, die mit der Entwicklung von Adenomrezidiven assoziiert sind, waren aktiver oder Ex-Nikotinabusus und ein hoher Fettanteil in der Nahrung<sup>48</sup>. Eine fettarme, ballaststoffreiche Kost hingegen wurde als protektiver Faktor gegen das Wiederauftreten von Adenomen beschrieben<sup>49</sup>. Allerdings gab es auch Studien, die keinen protektiven Charakter einer ballaststoffreichen Diät feststellen konnten<sup>50</sup>.

Nicht beeinflussbare Patientencharakteristika, die mit einer erneute Entwicklung kolorektaler Adenome assoziiert waren, waren v.a. ein fortgeschrittenes Alter der Patienten<sup>51, 52</sup>.

Bezüglich Charakteristika initialer Adenome, die mit einem Wiederauftreten von Polypen assoziiert waren, wurden folgende Faktoren berichtet: Die Anzahl der initialen Adenome sowie deren Lokalisation im Kolon waren Prädiktoren für erneute Adenomentwicklung. Sowohl eine höhere Anzahl synchroner Adenome bei der initialen Untersuchung<sup>46, 51, 52</sup>, als auch eine eher proximale Lokalisation im Kolon erhöhten hierbei das Risiko eines Rezidivs<sup>46</sup>. Ob der Durchmesser bzw. die histologische Subgruppe der initialen Adenome mit einem Wiederauftreten von Polypen assoziiert sind, ist umstritten<sup>46</sup>. Studien zeigten hier unterschiedliche Ergebnisse, die von keinerlei Zusammenhang<sup>53-56</sup> bis zu einer signifikanten Assoziation von Durchmesser und tubulovillöser/villöser Architektur mit dem Auftreten von metachronen Adenomen reichten<sup>57</sup>. Größe und Histologie wurden auch von *Ji et al. (1998)* untersucht: Fortgeschrittene Stadien von Adenomen (Größe > 10 mm, villöse Histologie oder schwere Dysplasie) in der initialen Untersuchung waren mit einem Adenomrezidiv assoziiert<sup>51</sup>.

Auch für bestimmte Faktoren der Polypenentfernung wurden Assoziationen mit einer Rezidiventwicklung identifiziert. So wurden eine unvollständige Resektion<sup>58</sup> sowie eine Resektion in mehreren Stücken (*piecemeal resection*)<sup>59</sup> als Risikofaktoren für Adenomrezidive identifiziert.

### 1.5 Zusammenfassung der Risikofaktoren für kolorektale Adenome

Insgesamt konnte also bereits eine beträchtliche Anzahl von Risikofaktoren für die Entstehung von Adenomen oder Adenomrezidiven identifiziert werden. Bei diesen handelt es sich sowohl um nicht-beeinflussbare Faktoren wie Geschlecht oder Alter,

als auch um beeinflussbare Faktoren und Verhaltensweisen wie Zigarettenkonsum, Adipositas oder Ernährungsgewohnheiten.

Problematisch ist allerdings, dass klinische Entscheidungen bezüglich der Versorgung von KRKs hauptsächlich anhand von anatomischen und histopathologischen Merkmalen getroffen werden, während hier kaum molekulare Marker einen signifikanten Stellenwert besitzen<sup>60</sup>. Ähnlich verhält es sich mit der Versorgung kolorektaler Adenome, wobei hier ein sogar noch größerer Bedarf an Forschung besteht. Molekulare Marker, die einen Einfluss auf das Rezidivrisiko kolorektaler Adenome darstellen, sind bislang weitgehend unbekannt<sup>7</sup>.

Daher soll in dieser Studie die Expression molekularer Marker, bei denen aufgrund bisheriger Studiendaten vermutet wird, dass sie einen Einfluss auf die Entwicklung und den Verlauf von KRKs haben, in kolorektalen Adenomen untersucht werden. Diese Marker, sowie der aktuelle Forschungsstand dazu, werden im nächsten Abschnitt dargestellt. Sie alle besitzen unter anderem einen Einfluss auf die Aktivität des EGF-Rezeptors. Die hier getroffene Auswahl an Proteinmarkern ist jedoch nicht erschöpfend. In jedem Fall gibt es noch eine Vielzahl weiterer, hier nicht untersuchter, molekularer Proteinkandidaten, bei denen eine Untersuchung ihres Einflusses auf die kolorektale Adenom- bzw. Karzinomentstehung vielversprechend sein könnte.

## 1.6 Molekulare Marker

Die drei in dieser Studie untersuchten Proteinmarker sind Docking Protein 1 (DOK1), Myotubularin Related Protein 7 (MTMR7) und Tumor Suppressor Candidate 3 (TUSC3). Wie bereits erwähnt, wirken alle drei Proteine auf den EGF-Rezeptor bzw. dessen stromabwärts liegende Signalkaskade. In Abbildung 2 ist ihr Einfluss auf diese molekularen Prozesse zusammengefasst. Aufgrund dieses gemeinsamen Effekts auf die zelluläre Signalgebung wurden genau diese Marker für die vorliegende Studie ausgewählt. Im Folgenden werden ihr biologischer Hintergrund und der sie betreffende, bisherige Forschungsstand dargestellt.

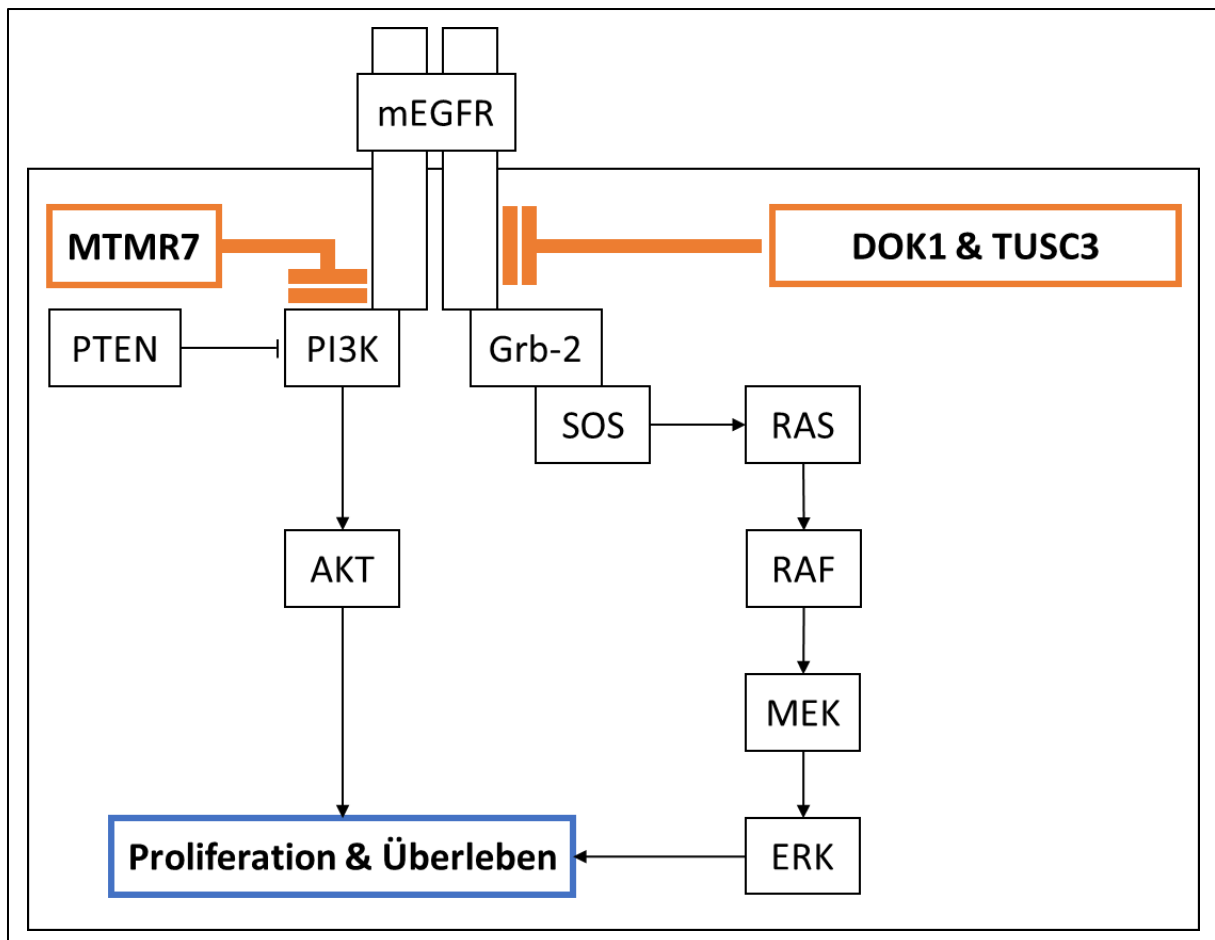


Abbildung 2: Zusammenfassung der gemeinsamen Effekte von DOK1, MTMR7 & TUSC3 auf den EGFR-Signalweg (stark vereinfachtes Schema), adaptiert aus: Hein et al. (2014)<sup>61</sup>; mEGFR: membranständiger EGF-Rezeptor, PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase

### 1.6.1 DOK1

Docking Protein 1 (DOK1) ist ein negativer Regulator des RAS/ERK-Pathways stromabwärts vieler Signalsysteme, wie u.a. des EGF-Rezeptors, bestimmter Zytokin- oder auch Lipopolysaccharidrezeptoren<sup>62, 63</sup>. Es gehört zudem zu einer Proteinfamilie, die Immunrezeptoren beeinflusst und das angeborene Immunsystem hemmt<sup>64</sup>. DOK1 inhibiert zytoplasmatische und Rezeptorproteinkinasen, wie die des ERK-Signalwegs, und kann so Signalwege und Proliferation hemmen<sup>65-67</sup>.

Mausmutanten, denen Dok1 und Dok2 fehlten, zeigten eine erhöhte Anfälligkeit für myeloproliferative Erkrankungen, wie chronische myeloische Leukämien, was auf eine zentrale Funktion der DOK-Proteine für die myeloide Homöostase und die Unterdrückung von Leukämien hindeutet<sup>68-70</sup>. Weiterhin entwickelten Dok1/2/3-Knockout-Mäuse vermehrt aggressive Sarkome<sup>71</sup>. Dahingegen war in Mausmodellen Dok1 positiv mit der Proliferation und Migration von Melanomzellen assoziiert<sup>72</sup>. Außerdem zeigten Mausmodelle, dass Dok1 in Mäusen vor osteopenen Zuständen

schützt<sup>73, 74</sup>. Es wurde auch ein schützender Einfluss von Dok1 und Dok2 gegen entzündliche Erkrankungen des Darms beschrieben<sup>75</sup>.

In humanen Neoplasien wurde der Verlust von DOK1 als häufiger Vorgang beschrieben, der sowohl in nicht-soliden (z.B. Burkitt-Lymphom) als auch in soliden Tumoren (z.B. Lungenkarzinom, Kopf-Hals-Karzinome) auftreten kann<sup>76</sup>. Es wurde berichtet, dass ein *Silencing* des *DOK1*-Gens womöglich zur Entstehung von hepatozellulären Karzinomen beiträgt, da die Häufigkeit einer Methylierung der *DOK1*-Promotorregion in Karzinomen im Vergleich zu normalem Lebergewebe erhöht war<sup>77, 78</sup>. Auch in Magenkarzinomen wurde ein möglicher Einfluss einer Hypermethylierung von *DOK1* beschrieben<sup>79</sup>. In Gliomen wurde DOK1 als wichtiger Regulator der Motilität der Tumorzellen identifiziert<sup>80</sup>. Für Mammakarzinome wurde berichtet, dass eine durch all-trans-Retinsäure verstärkte Expression von DOK1 über eine Aktivierung von Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma (PPAR $\gamma$ ), einem nukleären Hormonrezeptor, der die Transkription verschiedener Gene reguliert<sup>81</sup>, zu einer verminderten Proliferation und einer verstärkten Apoptose der Zellen führte<sup>82</sup>. In Patienten mit akuter myeloischer Leukämie waren verminderte Expressionen von DOK1 und DOK2 mit einer schlechteren Prognose assoziiert<sup>83</sup>. Auch in Burkitt-Lymphomen und chronisch lymphatischer Leukämie wurden Aberrationen von DOK1 beschrieben<sup>84, 85</sup>. DOK1, DOK2 und DOK3 wurden ebenfalls in Lungentumoren als Tumorsuppressoren identifiziert<sup>86</sup>. Es wurde berichtet, dass *DOK1-Silencing* die Zellproliferation förderte und die Zellen gegen Apoptose schützte, was DOK1 als einen zentralen Faktor des stressinduzierten Zelltods zeige<sup>87</sup>. In Ovarialkarzinomen wurden ebenfalls tumorsuppressive Eigenschaften diskutiert<sup>88</sup>.

In Bezug auf KRK sind Daten über den Einfluss von DOK1 weniger eindeutig. *Choi et al. (2018)* vermuteten, dass inaktivierende Mutation im *DOK1*-Gen eine Rolle in der Genese von KRKs spielen könnten<sup>89</sup>. *Friedrich et al. (2016)* berichteten jedoch, dass auch die subzelluläre Lokalisation des DOK1-Proteins entscheidend für dessen Funktion ist<sup>90</sup>. Ein Verlust, sowie eine nukleäre Lokalisation waren mit einer schlechten Prognose für KRK-Patienten assoziiert, während eine zytoplasmatische Lokalisation mit einer Prognoseverbesserung vergesellschaftet war. Funktionell wurde dies darauf zurückgeführt, dass zytoplasmatisch lokalisiertes DOK1 als Aktivator von PPAR $\gamma$  und damit als Inhibitor der Zellproliferation fungierte, während nukleär lokalisiertes DOK1



inaktiv war<sup>90</sup>. Das Modell der Autoren über die lokalisationsabhängige Funktion von DOK1 in KRKs ist in Abbildung 3 zusammengefasst.

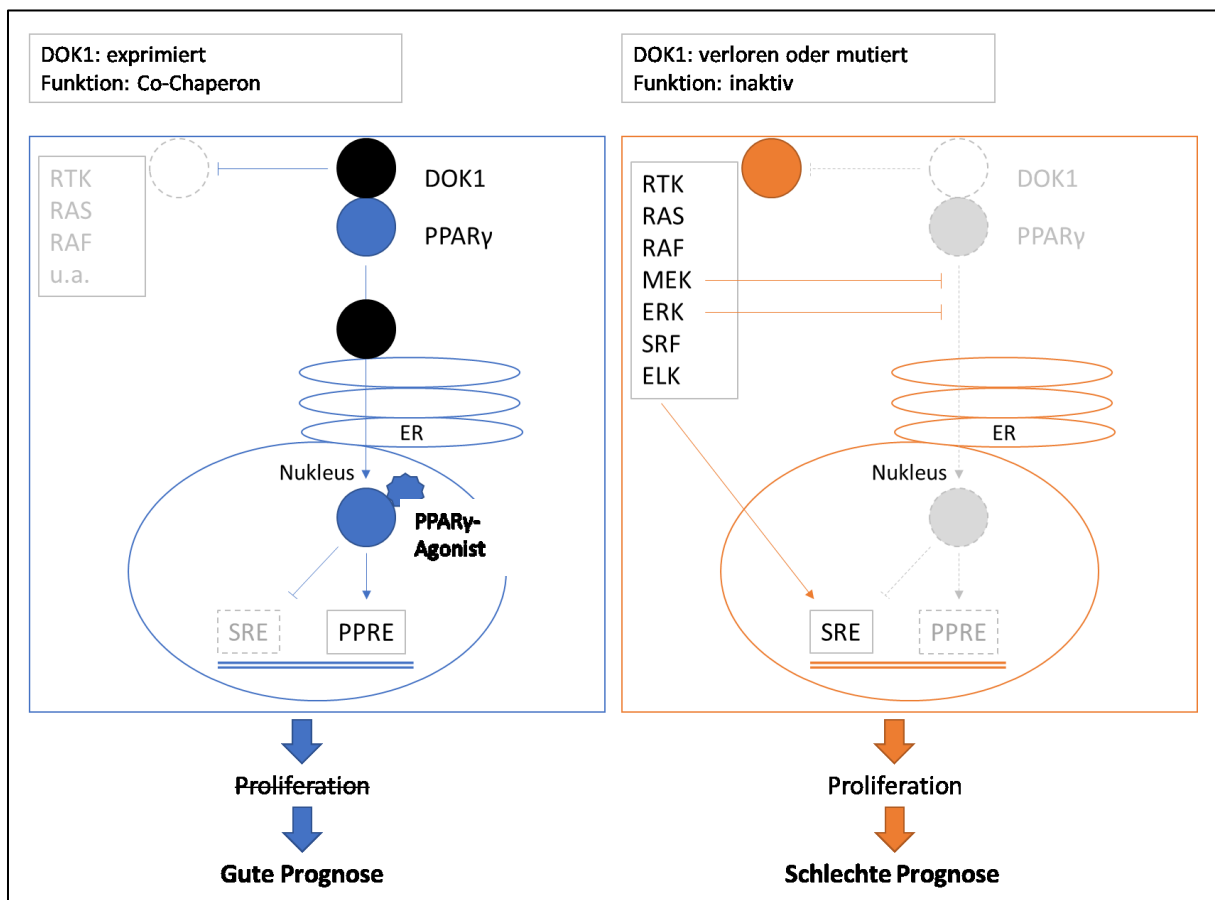


Abbildung 3: Modell der lokalisationsabhängigen Funktion von DOK1, adaptiert aus: Friedrich et al. (2016)<sup>90</sup>; RTK: Rezeptortyrosinkinase, ER: Endoplasmatisches Retikulum, SRF: Serum response factor, SRE: Serum response element, PPAR: Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor

In Zellen mit membranständigen oder zytoplasmatischem DOK1 werden demnach onkogene Signalwege diverser Proteine (RTK, CTK, SMAD, RAS, ELK1 u.a.) gehemmt<sup>90</sup>. DOK1 fungiert als ein Co-Chaperon für die ligandenabhängige Translokation von PPAR $\gamma$  durch das Endoplasmatische Retikulum und die Kernporen in den Zellkern. Dies reduziert die Transkription von SRE und aktiviert die Transkription von PPRE, ein Vorgang, der durch PPAR $\gamma$ -Agonisten noch verstärkt wird<sup>90</sup>. Während SRE Zellen in die G1-S-Phase übertreten lässt, hemmt PPRE die Zellproliferation. Insgesamt wird also die PPAR $\gamma$ -vermittelte Proliferationsinhibition durch DOK1 verstärkt, was die bessere beobachtete Prognose von KRK-Patienten mit zytoplasmatischer DOK-Expression erklären könnte<sup>90</sup>.

Umgekehrt werden in Zellen mit einem DOK1-Verlust oder einer nukleären Lokalisation des Proteins onkogene Signalwege (in Abbildung 3 exemplarisch für den

RAS/ERK1/2-ELK1-SRF-Signalweg visualisiert) nicht gehemmt<sup>90</sup>. Die nukleäre Translokation von PPAR $\gamma$  wird durch MEK1 und ERK1/2 gehemmt, indem der Export ins Zytoplasma und seine Inaktivierung durch Phosphorylierung verstärkt wird. Insgesamt kommt es zu einer verstärkten Transkription von *SRE* und einer verminderten Transkription von *PPRE*, was in einer Zellproliferation resultiert<sup>90</sup>. Dies könnte die schlechtere Prognose von KRK-Patienten mit nukleärer oder fehlender DOK1-Expression bedingen<sup>90</sup>. Diese Ergebnisse könnten auf eine wichtige Rolle von DOK1 und dessen Lokalisation auf den Verlauf kolorektaler Krebserkrankungen hinweisen.

Neben direkten Einflüssen auf die Entwicklung von Tumoren wurde DOK1 auch vielfach als Regulator des Immunsystems identifiziert<sup>91, 92</sup>. So beeinflusst DOK1 die Immunantwort bei bestimmten Infektionen<sup>93-95</sup>, sowie die Ausbildung von NK-<sup>96</sup> und T-Zellen<sup>74, 97-101</sup>. Auch ein Einfluss von DOK1 auf allergische Erkrankungen wurde beschrieben<sup>102, 103</sup>. Außerdem wurde DOK1 mit der Hypertrophie von Adipozyten und somit einer Prädisposition zu Adipositas in Verbindung gebracht<sup>104</sup>.

Die Expression von DOK1 in kolorektalen Adenomen, den Vorgängerläsionen der meisten KRKs, ist jedoch noch weitgehend unerforscht. Die Rolle des Proteins soll deshalb in dieser Arbeit genauer analysiert werden.

### 1.6.2 MTMR7

Myotubularin Related Protein 7 (MTMR7) ist ein Mitglied der Myotubularin-Familie. Zwischen katalytisch aktiven und inaktiven Enzymen dieser Enzymklasse bilden sich üblicherweise Heterodimere, hierbei kommt es zur Bindung von aktivem MTMR6, 7 oder 8 an inaktives MTMR9. Dadurch wird die katalytische Aktivität der aktiven Enzyme gesteigert und ihre Substratspezifität beeinflusst<sup>105</sup>. Rekombinantes MTMR7 dephosphoriliert Phosphatidylinositol-3-Phosphat und Inositol-1,3-Biphosphonat an der D-3-Position<sup>106</sup>. Durch geringere Phosphatidylinositol-3-Phosphat-Spiegel werden die Wachstumsfaktor-abhängigen AKT/ERK-Signalkaskaden gehemmt, was die Proliferation bestimmter Zellen, u.a. KRK-Zellen, inhibiert<sup>107</sup>. MTMR7 ist sowohl im Zytoplasma als auch in Golgi-artigen Vesikeln lokalisiert. Es wurde sowohl eine zytoplasmatische als auch eine membranständige Lokalisation beschrieben<sup>106</sup>.

Eine Expression von MTMR7 wurde in Gehirn-, Leber-, Nieren und Hodengewebe von Mäusen beschrieben<sup>106</sup>, wohingegen Studien, die die Expression und Funktion in kolorektalem Gewebe untersuchen, rar sind.

*Weidner et al. (2016)* identifizierten MTMR7 als einen Inhibitor der Insulin-vermittelten AKT/ERK1/2 Signalübertragung und der Proliferation in KRK-Zellen. Sie berichteten, dass mit steigendem T-Stadium, UICC-Stadium und Grading in KRKs, MTMR7 zunehmend weniger exprimiert war. Die Expression von MTMR7 im Stroma war mit einer schlechteren Prognose assoziiert, während eine Expression im Tumor selbst keinen Zusammenhang zur Prognose zeigte. Insulin verringerte die Konzentration von MTMR7 in KRK-Zellen, außerdem hatten KRK-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ein höheres Risiko für einen Verlust der Expression von MTMR7. Zusammenfassend verringerte MTMR7 die Konzentration von Phosphatidylinositol-3-Phosphat (PI3P), was in einer Hemmung des Wachstumsfaktor-vermitteltem AKT/ERK-Signalwegs und damit einer Hemmung der Proliferation von KRK-Zellen resultierte. Insulin selbst hingegen hemmte die Expression von MTMR7 und verringerte somit dessen inhibitorischen Effekt auf die proliferationsfördernden Signalkaskaden<sup>107</sup>. Abbildung 4 zeigt das Modell der Autoren über die Funktion von MTMR7 und den Einfluss von Insulin.

Weiterhin wurde gezeigt, dass ein *Silencing* von MTMR7 zu einer Zunahme von Proliferation und Differentiation von Myoblasten führte<sup>108</sup>. Auch ein Einfluss von MTMR7 auf eine Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit<sup>109</sup> und ein möglicher Zusammenhang mit dem Auftreten bestimmter familiärer Epilepsieformen<sup>110</sup> wurden beschrieben.

Im Gegensatz zur Expression in KRKs ist die Expression von MTMR7 in kolorektalen Adenomen noch weitgehend unerforscht. Deshalb soll die Rolle des Proteins in diesen Vorläuferläsionen hier genauer analysiert werden.

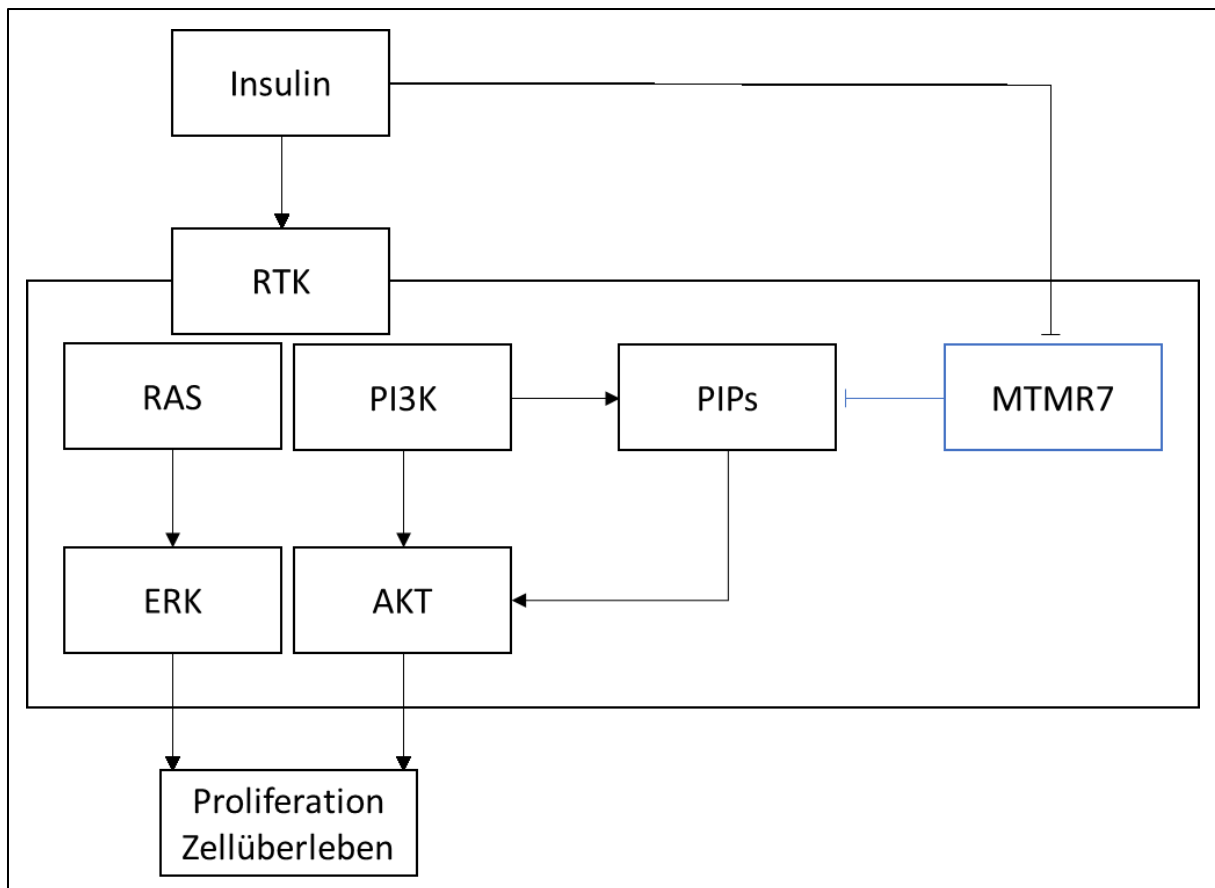


Abbildung 4: Modell der Funktion von MTMR7 und des Einflusses von Insulin, adaptiert aus: Weidner et al. (2016)<sup>107</sup>; PIPs: Phosphatidylinositolphosphate, PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase, RTK: Rezeptortyrosinkinase

### 1.6.3 TUSC3

Tumor Suppressor Candidate 3 (TUSC3) ist als Teil des Oligosaccharyltransferase-Komplexes (OST) in der Zelle im Bereich des Endoplasmatischen Retikulums lokalisiert. Es spielt eine wichtige Rolle bei der N-Glykosylierung von Proteinen<sup>111</sup>.

TUSC3 ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 8 in der Region 8p22 lokalisiert. Erste Hinweise für eine tumorunterdrückende Wirkung von TUSC3 wurden in systematischen Screenings dieses Chromosomenabschnitts gefunden, der in epithelialen Tumor häufig als verloren gegangen beschrieben wurde<sup>111</sup>: Demnach fehlte dieser Abschnitt oft in Mamma-<sup>112</sup>, Prostata-<sup>113</sup>, Lungen- und hepatozellulären<sup>114</sup>, Pankreas-<sup>115</sup> und Blasenkarzinomen<sup>116</sup>, sowie in Chorionkarzinomen<sup>117</sup>.

Außerdem wurde ein Verlust dieses Chromosomenabschnitts in KRKs<sup>114, 118</sup>, sowie eine schlechtere Prognose bei Verlust in KRK-Patienten beschrieben<sup>119</sup>. *Burgermeister et al. (2017)* berichteten, dass ein Verlust von TUSC3-Expression in frühen KRK-Stadien (UICC-Stadium 1-2) mit einer schlechteren Prognose assoziiert

war, was darauf hinweise, dass TUSC3 ein potenziell nutzbarer Marker im Verlauf von KRKs sein könnte<sup>60</sup>. Abbildung 5 zeigt das Modell der Autoren über die Funktion von TUSC3 in KRK-Zellen.

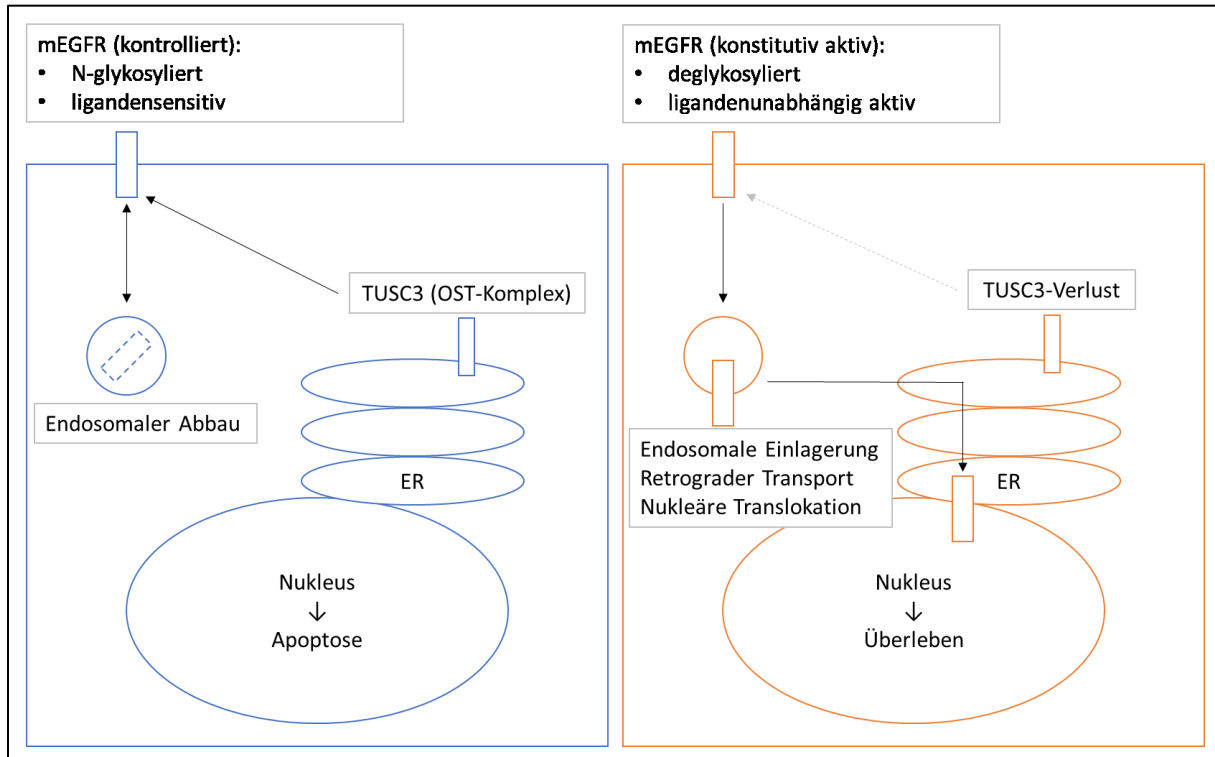


Abbildung 5: Modell der Funktion von TUSC3, adaptiert von: Burgermeister et al. (2017)<sup>60</sup>, ER: Endoplasmatisches Retikulum, mEGFR: membranständiger EGF-Rezeptor, OST: Oligosaccharyltransferase

In normalen Zellen ist TUSC3 demnach ein Teil des OST-Komplexes im endoplasmatischen Retikulum, welcher an der N-Glykosylierung, der Faltung, des Transports, der Insertion von Proteinen in die Zellmembran und deren Sekretion beteiligt ist. Eine korrekte N-Glykosylierung ist auch für die Kontrolle von Ligandensensitivität, sowie einer kontrollierten Membranständigkeit, Internalisierung und eines geregelten Abbaus von Wachstumsfaktorrezeptoren essenziell und limitiert bzw. beendet so deren Signalwirkung. In KRK-Zellen sorgt der Verlust von TUSC3 für eine Veränderung OST-kontrollierter Prozesse, was zu Defekten in der posttranslationalen Modifikation, dem Transport und der Sekretion von Proteinen führt. So kann beispielsweise durch veränderte Retentionszeiten des EGFR an der Zellmembran und eine intrazellulär veränderte Einlagerung des Rezeptors eine dauerhafte Stimulierung des Wachstums induziert werden<sup>60</sup>. Weiterhin kann es durch den retrograden Transport von EGFR vom Golgi-Apparat in den Zellkern zu einer nukleären Akkumulation des Rezeptors kommen, wo er möglicherweise auch

ligandenunabhängig funktionieren und die Transkription von Protoonkogenen aktivieren kann<sup>60</sup>.

Andererseits gab es auch Studien, die eine eher onkogene Wirkung von TUSC3 auf den Verlauf von KRKs beschrieben. *Gu et al. (2016)* berichteten, dass eine Überexpression von TUSC3 eine epithelialen-mesenchymalen Transformation (EMT) von KRK-Zellen induzierte. Sie schlussfolgerten, dass TUSC3 einen Einfluss auf die Proliferation, Aggressivität und die Metastasierung von KRKs hat und dass das Protein hier somit eine onkogene Wirkung ausübt<sup>120</sup>. *Zhu & Dong (2018)* berichteten, dass in ihrer Studie TUSC3 in KRK-Geweben im Gegensatz zu normalem kolorektalem Gewebe überexprimiert war. Weiterhin war eine Überexpression mit einem höheren T-Stadium, sowie Lymphknoten- und Fernmetastasen assoziiert. Sie wurde als unabhängiger prognostischer Faktor für das KRK identifiziert und war mit einem schlechteren Überleben vergesellschaftet<sup>121</sup>.

Eine onkogene Wirkung wurde auch in mehreren Studien über Lungenkrebs beschrieben. Es wurde berichtet, dass TUSC3 in nicht-kleinzelligem Lungenkarzinomzellen (NSCLC) das Tumorwachstum und die epitheliale-mesenchymale Transition (EMT) induziert<sup>122</sup>. Eine Überexpression von TUSC3 war außerdem mit einer schlechteren Prognose von Patienten mit NSCLC, sowie einer verstärkten Proliferation und Metastasierung assoziiert<sup>123</sup>. Dahingegen berichteten *Jeon et al. (2018)*, dass ein Mangel an TUSC3 hier das metastatische Potenzial dieser Tumoren verstärkte<sup>124</sup>. *Peng et al. (2017)* beschrieben eine geringere TUSC3-Expression im Tumorgewebe von NSCLC im Vergleich mit angrenzendem nicht-dysplastischen Gewebe und berichteten, dass TUSC3 die Zellproliferation hemmt, sowie Apoptose und Autophagie in NSCLC-Zellen induziert<sup>125</sup>. Auch die Ergebnisse von *Luo et al. (2018)* legten eine eher tumorsuppressive Wirkung von TUSC3 in NSCLC nahe<sup>126</sup>. Es wurde weiterhin berichtet, dass eine verminderte TUSC3-Expression bei Lungenkarzinomen mit einer schlechteren Differenzierung sowie einem positiven Lymphknotenstatus assoziiert war<sup>127</sup>.

Auch für andere maligne Tumore wurde ein Einfluss eines Verlusts von TUSC3 auf die Aggressivität des Tumors berichtet. Eine verminderte TUSC3-Expression war mit einem schlechteren Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom, sowie einer verstärkten Proliferation, Invasion und Metastasierung des Tumors assoziiert<sup>128</sup>. Es wurde weiterhin berichtet, dass ein Verlust der TUSC3-Expression mit einer

verstärkten Proliferation und Invasion von Prostatakarzinomen einherging<sup>129</sup>. Eine Reduktion der TUSC3-Expression wurde auch in Gliomen beschrieben und war mit einer schlechteren Differenzierung und somit einer erhöhten Malignität der Tumore assoziiert<sup>130</sup>. Andere Studienergebnisse zeigten auch, dass die Expression von TUSC3 in Glioblastomzellen herabgesetzt war und dass eine Überexpression die Proliferation und Invasion der Krebszellen hemmte<sup>131</sup>. Auch in Ovarialkarzinomen wurde eine tumorsuppressive Wirkung<sup>132, 133</sup>, sowie ein prognostischer Effekt auf das Überleben der Patienten<sup>134</sup> beschrieben. Weiterhin wurde auch für orale Plattenepithelkarzinome ein Verlust von TUSC3 im Tumorgewebe aufgezeigt<sup>135</sup>. In Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus konnte eine verminderte Expression von TUSC3 als Prädiktor für eine schlechtere Prognose identifiziert werden<sup>136</sup>. In hepatozellulären Karzinomen war die TUSC3-Expression herabgesetzt und diese verminderte Expression mit einem stärkeren Tumorwachstum und einer schlechteren Prognose assoziiert<sup>137</sup>.

Ein homozygoter Verlust bzw. genetische Variationen von TUSC3 wurde auch in Patienten mit nicht-syndromaler intellektueller Retardierung beschrieben<sup>138-144</sup>. Da die Patienten jedoch keine Krebsanamnese aufwiesen, könnte die Annahme, dass TUSC3 als Tumorsuppressor wirkt, hierdurch entkräftet werden<sup>138</sup>.

Da die Rolle von TUSC3 in der Tumorentstehung also weiterhin kontrovers diskutiert wird, soll in dieser Arbeit die Bedeutung des Proteins in kolorektalen Adenomen untersucht werden, da diese bislang noch weitgehend unerforscht geblieben ist.

#### 1.6.4 Zusammenfassung

Insgesamt liegen für DOK1, TUSC3 und MTMR7 Daten vor, die einen Einfluss auf die Entwicklung von KRKs nahelegen. Eine nukleäre Lokalisation und somit eine Inaktivität oder ein Verlust von DOK1 war in KRK-Patienten mit einer schlechteren Prognose assoziiert<sup>90</sup>. Obwohl MTMR7 funktionell eher tumorsuppressive Funktionen zu besitzen scheint, wurde eine positive Assoziation von MTMR7-Expression im Tumorstroma mit einer schlechteren Prognose für KRK-Patienten beschrieben<sup>107</sup>. Für TUSC3 liegen in Bezug auf KRKs sowohl Daten vor, die eine tumorsuppressive Wirkung im Sinne einer Prognoseverschlechterung bei Verlust nahelegen<sup>60, 119</sup>, als auch Daten, die dem Marker eher eine onkogene Wirkung im Sinne einer Prognoseverschlechterung bei Überexpression zuschreiben<sup>120, 121</sup>.

## 1.7 Ziele dieser Arbeit

Der Einfluss der drei vorgestellten Marker auf kolorektale Adenome, die regelhaft Vorgängerläsionen von KRKs darstellen, ist insgesamt noch weitgehend unbekannt. Deshalb soll in dieser Studie die Expression von DOK1, MTMR7 und TUSC3 in kolorektalen Adenomen und eine mögliche Korrelation dieser Expression mit der Rezidivwahrscheinlichkeit und anderen klinischen bzw. histopathologischen Merkmalen untersucht werden. Da alle drei Marker unter anderem auf die Signalkaskaden stromabwärts von membranständigen Rezeptortyrosinkinasen wie dem EGFR wirken, sollen neben univariaten/bivariaten Analysen auch multivariate Untersuchungen durchgeführt werden, da somit auch der Zusammenhang der Expression verschiedener Marker relevant sein können.

Die Aktivität bzw. Expression des EGFR, auf dessen folgende Signalkaskade die drei Proteine wirken, wurde als wichtiger Faktor für die Entwicklung und die Progression von kolorektalen Adenomen identifiziert. So wurde in einer Studie von 2017 berichtet, dass alle untersuchten Adenome den EGFR exprimierten, während sowohl hyperplastische Polypen als auch umgebende Kolonschleimhaut entweder keine oder eine geringe Expression des Proteins zeigten, was den EGFR als potenten Biomarker identifiziert<sup>145</sup>. Weiterhin wurde ein Gradient einer zunehmenden EGFR-Expression während der kolorektalen Tumorgenese identifiziert, da der Grad einer Überexpression von Adenomen mit niedriggradiger Dysplasie, über Adenome mit hochgradiger Dysplasie bis hin zu kolorektalen Karzinomen als zunehmend beschrieben wurde<sup>145</sup>.

Eine EGFR-Expression<sup>146</sup> bzw. -Überexpression<sup>145</sup> wurde außerdem vermehrt in tubulovillösen im Vergleich zu tubulären Adenomen beschrieben.

In KRKs wurde ebenfalls ein Einfluss dieses Rezeptors identifiziert. Es wurde beschrieben, dass eine Expression des EGFR in KRKs u.a. mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium, aggressiveren Tumoren<sup>147</sup> und einem erhöhten Risiko für Metastasen<sup>148</sup> assoziiert sei.

Der EGFR und sein Signalweg sind also als wichtige Faktoren der kolorektalen Tumorgenese anerkannt. In dieser Studie sollen nun mit DOK1, MTMR7 und TUSC3 Proteinmarker untersucht werden, die, wie in Abbildung 2 dargestellt, u.a. einen



direkten Einfluss auf diese Kaskade ausüben und außerdem bereits als prognostische Faktoren mit Effekten auf den Verlauf von KRKs identifiziert werden konnten.



## 2 METHODEN

### 2.1 Beschreibung des Kollektivs

Insgesamt wurden 93 Polypenproben von 56 Patienten in die Studie miteinbezogen. Alle Patienten wurden zwischen 2005 und 2011 im Universitätsklinikum Mannheim koloskopiert. Das Studienkollektiv bildet sich also aus Patienten, die in der Routinediagnostik und -therapie in Mannheim eine Koloskopie erhalten haben. Während eine Aussage zur Entfernung der Polypen *in toto* aufgrund von Fragmentation des Gewebes im Allgemeinen mikroskopisch nicht immer möglich war, wurde die Frage einer vollständigen Entfernung durch die klinische Beurteilung des endoskopierenden Arztes und/oder die histopathologische Beurteilung beantwortet. Für die Einteilung eines Rezidivs, wurden verschiedene Kategorien gebildet.

1. Ein erneutes Auftreten eines Adenoms im Kolon nach Polypektomie (allerdings nicht im selben Darmabschnitt wie der primär entfernte Polyp) wurde nicht als Rezidiv, sondern als Zweitadenom gewertet.
2. Ein erneutes Auftreten eines Polypen (Adenom oder Hyperplast) im Kolon nach Polypektomie im selben Darmabschnitt (von distal nach proximal: Rektum, Sigma, Colon descendens, linke Flexur, Colon transversum, rechte Flexur, Colon ascendens, Caecum) wurde als lokales Rezidiv gewertet.
3. Ein erneutes Auftreten eines Polypen (Adenom oder Hyperplast) im Kolon nach Polypektomie in direkter Umgebung der Abtragungsstelle/Narbe der primären Polypektomie oder an der gleichen anatomischen Lokalisation, gemessen an der Zentimeterangabe *ab ano*, wurde als Narben- oder Auferstehungsrezidiv bezeichnet.

Die Darmpolypen wurden histologisch klassifiziert. Hierbei wurden tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome mit low-grade oder high-grade Dysplasie, sowie serratierte Adenome (SSAs & TSAs) und hyperplastische Polypen unterschieden. Tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome wurden zu einer Gruppe zusammengefügt, da diese häufig als „konventionelle Adenome“ bezeichneten Läsionen zusammen als Vorläuferläsionen der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz gelten<sup>9</sup> und somit ähnliche molekulare Eigenschaften teilen<sup>11</sup>. Wie in vorangegangenen wissenschaftlichen Arbeiten bereits durchgeführt<sup>20, 149</sup>, wurden

andererseits serratierte Adenome und hyperplastische Polypen aufgrund ihrer relativen histologischen Ähnlichkeit<sup>9</sup> für bestimmte statistische Analysen zusammengefasst und der Gruppe der „konventionellen“ Adenome gegenübergestellt. Insgesamt wurden also, übereinstimmend mit Einteilungen aus der Literatur<sup>150</sup>, SSAs, TSAs und hyperplastische Polypen zur Gruppe der serratierten Läsionen zusammengefasst.

Somit sollte eine Zersplitterung des Datensatzes in zu viele Gruppen vermieden werden, da dies zu Subgruppen mit sehr geringen Fallzahlen geführt hätte, was die statistische Auswertung erschweren würde.

Die pathologische Bewertung der Proben war durch Fachärzte für Pathologie durchgeführt worden und wurde aus den Befunden des Pathologischen Instituts des Universitätsklinikums Mannheim (in Zusammenarbeit) entnommen.

Bei der Auswahl der Proben wurde versucht, den Datensatz anhand von zwei Merkmalen zu balancieren. Das Ziel war es, eine ähnliche Anzahl an Proben mit und ohne lokales Rezidiv in die Stichprobe einzuschließen. Insgesamt wurden 35 Polypen mit und 58 Polypen ohne lokales Rezidiv analysiert. Gleichzeitig sollten die histologischen Subtypen der Polypen ausgeglichen in der Stichprobe enthalten sein. Hier wurden 48 Polypen der tubulär/tubulovillös/villösen Subgruppe und 42 Polypen der serratiert/hyperplastischen Subgruppe analysiert. So konnte erreicht werden, dass verschiedene Untergruppen ähnlich stark in der Stichprobe abgebildet waren.

Neben nachfolgenden Polypen im Sinne von Rezidiven wurden auch zeitgleich bestehende Polypen erfasst. Diese wurden in hyperplastische Läsion und Adenome eingeteilt. Für jeden Polypen wurde also erfasst, ob beim Zeitpunkt der Polypektomie im Kolon oder Rektum des Patienten noch andere Polypen vorhanden und entfernt wurden. Je nach Histologie wurden diese dann als synchrone Hyperplasten bzw. synchrone Adenome bezeichnet, wobei oft auch beide Formen gleichzeitig vertreten waren.

Insgesamt wurden so 93 Polypen von 56 verschiedenen Patienten immunhistochemisch gefärbt, ausgewertet und in die statistische Analyse miteinbezogen. 76 Polypen stellten hierbei Indexfälle dar, d.h. vor der Untersuchung waren bisher keine kolorektalen Polypen beim jeweiligen Patienten bekannt. In Tabelle

4 sind die Charakteristika des Polypenkollektivs noch einmal zusammengefasst, in Tabelle 5 die Charakteristika des Patientenkollektivs.

<b>Charakteristika</b>	<b>Anzahl n</b>
<b>Histologie (Fallzahl)</b>	
hyperplastisch	12
serratiert	30
tubulär	22
tubulovillös	25
villös	1
<b>serratiert-hyperplastisch</b>	
	42
<b>tubulär/tubulovillös/villös</b>	
	48
<b>Lokalisation (Fallzahl)</b>	
rechtes Kolon	43
linkes Kolon	29
Rektum	18
<b>Größe</b>	
Durchmesser, mm	2 – 60 (Median 15; SD 10,90)

<b>Abtragungsstatus (Fallzahl)</b>	
vollständig in einem Stück	67
vollständig fraktioniert	16
fraglich vollständig	4
inkomplett	6
<b>Synchrone Polypen</b>	
synchrone Adenome (Fallzahl)	61
keine synchronen Adenome (Fallzahl)	32
Anzahl synchroner Adenome	0 - 7 (Median 1; SD 1,67)
<b>synchrone Hyperplasten (Fallzahl)</b>	
synchrone Hyperplasten (Fallzahl)	35
keine synchronen Hyperplasten (Fallzahl)	58
Anzahl synchroner Hyperplasten	0 - 7 (Median 0; SD 1,95)
<b>Nachfolgende Polypen</b>	
Zweitadenome (Fallzahl)	38
keine Zweitadenome (Fallzahl)	55
Anzahl Zweitadenome	0 - > 10 (Median 0; Mittelwert nicht berechenbar)

lokales Rezidiv (Fallzahl)	35
kein lokales Rezidiv (Fallzahl)	58
Auferstehungsrezidiv (Fallzahl)	13
kein Auferstehungsrezidiv (Fallzahl)	80
<b>Vorausgegangene Polypen (Fallzahl)</b>	
nein (= Indexuntersuchung)	75
ja	18
<b>Adenokarzinom (Fallzahl)</b>	
vorangegangen	11
synchron	8
nein	74

Tabelle 4: Eigenschaften des Polypenkollektivs

<b>Charakteristika</b>	<b>Anzahl n</b>
<b>Geschlecht (Fallzahl)</b>	
weiblich	23
männlich	33
<b>Alter</b>	
Alter (bei Entfernung des untersuchten Polypen)	38 - 89 Jahre (Mittelwert: 62,52 Jahre; Median: 64 Jahre, SD: 10,79)
Alter (bei Entfernung des ersten bekannten Polypen)	38 - 89 Jahre (Mittelwert: 62,23 Jahre; Median: 62,5 Jahre, SD: 10,68)
<b>Synchrone Polypen (Fallzahl)</b>	
synchrone Polypen allgemein	36
keine synchronen Polypen	20
synchrone Adenome	31
keine synchronen Adenome	25



synchrone Hyperplasten	18
keine synchronen Hyperplasten	38
<b>Nachfolgende Polypen (Fallzahl)</b>	
Zweitadenome	20
keine Zweitadenome	36
<b>lokales Rezidiv</b>	
lokales Rezidiv	19
kein lokales Rezidiv	37
<b>Auferstehungsrezidiv</b>	
Auferstehungsrezidiv	10
kein Auferstehungsrezidiv	46
<b>Vorausgegangene Polypen (Fallzahl)</b>	
nein (=Indexuntersuchung)	46
ja	10
<b>Adenokarzinom (Fallzahl)</b>	
vorangegangen	4
synchron	5
nein	47

Tabelle 5: Eigenschaften des Patientenkollektivs

Insgesamt betrug die Rate von Zweitadenomen 40,9 % und die von lokalen Rezidiven 37,6 %. In der Literatur beschriebene Raten für ein Wiederauftreten von kolorektalen Adenomen zeigen eine große Varianz und sind sowohl von Inklusionskriterien für die Studien als auch von der Definition eines Rezidivs und des Nachbeobachtungszeitraums abhängig. Vorangegangene Arbeiten berichten von Rezidivraten, die von 22 % bis 51 % reichen<sup>46, 47, 51, 52, 151</sup>. Insgesamt befinden sich die in dieser Studie identifizierten Rezidivraten eher im oberen Bereich der vorbeschriebenen Prozentwerte, stimmen aber weitgehend mit den Beobachtungen vorangegangener Studien überein.

47,8 % der untersuchten Adenome befanden sich im rechten Kolon, 32,2 % im linken Kolon und 20,0 % im Rektum. Auch diese Ergebnisse stimmten überwiegend mit Berichten vorangegangener Untersuchungen überein<sup>8, 152</sup>, wobei allerdings v.a. der Anteil sich im Rektum lokalisierter Läsionen in dieser Studie leicht höher liegt. Es ist also möglich, dass sich das hier untersuchte Kollektiv z.T. von den Kollektiven vorangegangener Studien unterscheidet.

Der Median des Durchmessers der Polypen lag bei 15 mm, wobei der kleinste Polyp 2 mm und der größte 60 mm maß (SD 10,9 mm). Einige in der Literatur berichtete Mediane lagen mit 10 bzw. 12 mm etwas unter den in dieser Studie beobachteten Werten, allerdings war auch dort die Variabilität des Durchmessers enorm (0,5 bis 67 mm)<sup>52</sup>. Allerdings wurden auch Mediane berichtet, die mit 20 bzw. 27,5 mm deutlich oberhalb der in dieser Studie beschriebenen Werte lagen<sup>7</sup>.

Insgesamt scheinen die hier beschriebenen Eigenschaften weitestgehend kongruent zu vorbeschriebenen Daten aus der Literatur zu sein, was die Annahme einer ausreichenden Repräsentativität des Kollektivs stützt.

## 2.2 Polypektomie

Alle Polypenproben wurden zwischen 2005 und 2011 durch Koloskopien der Zentralen Interdisziplinären Endoskopie (ZIE) der Universitätsmedizin Mannheim gewonnen. Sowohl Kontroll- bzw. Screeningkoloskopien als auch diagnostisch indizierte Koloskopien bei Verdacht auf Pathologie des Kolons wurden inkludiert. Während Indexuntersuchungen in der Universitätsmedizin Mannheim durchgeführt wurden, erfolgten Nachfolgeuntersuchungen z.T. auch extern. Die Polypektomien wurden

durch anerkannte Standardmethoden durchgeführt. Hierfür bestanden folgende Möglichkeiten:

- Endoskopische Mukosaresektion (EMR)
- Endoskopische Submukosadisektion (ESD)
- Zangenabtragung
- Schlingenabtragung

Das gewonnene Material wurde mittels Formalin (10 % Formaldehyd) fixiert und dann für die histopathologische Untersuchung an das Pathologische Institut des Universitätsklinikums übergeben.

Der Zeitrahmen der Nachsorgeuntersuchungen wurde gemäß der gültigen Nachsorgeempfehlungen angepasst, siehe hierzu die aktuelle S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“<sup>153</sup>.

### 2.3 Konservierung und Probenvorbereitung

An die Formalin-Fixierung schlossen sich eine Entwässerung durch Alkohol und eine Einbettung in Paraffin nach Standardprotokoll des Pathologischen Instituts an. Die Proben wurden im Rahmen der Routinediagnostik pathologisch beurteilt und daraufhin im Gewebearchiv des Pathologischen Instituts des Universitätsklinikums Mannheim gelagert. Für die Untersuchungen dieser Studie wurden aus den Paraffinblöcken dann am Mikrotom (Modell: Leica RM 2145, Hersteller: Leica Microsystems, Wetzlar, DE) Schnitte in einer Stärke von 3 µm hergestellt, welche auf Glasobjektträger (Hersteller: Thermo Fisher Scientific) aufgezogen und für die immunhistochemischen Analysen genutzt wurden.

### 2.4 Geräte und Materialien

Für die immunhistochemischen Untersuchungen und die nachfolgenden mikroskopischen Auswertungen wurden folgende Geräte, Antikörper und Materialien benutzt:

<b>Gerät</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Modell</b>
Mikrotom	Leica Microsystems, Wetzlar, DE	Leica RM 2145
Mikrowelle (Antigendemaskierung)	Siemens, München, DE	HF22024
Durchlichtmikroskop	Leica Microsystems, Wetzlar, DE	Leica DMRE
Farbmikroskopkamera	Leica Microsystems, Wetzlar, DE	Leica DFC450 C

Tabelle 6: Genutzte Geräte

<b>Antikörper</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Produktnummer</b>	<b>Lotnummer</b>	<b>Spezies Wirt</b>
Anti-DOK1 polyklonal	Abcam, Cambridge, GB	ab8112	GR12712-7	Hase
Anti-MTMR7 polyklonal	MyBioSource, San Diego, CA, US	MBS9406043	4926	Hase
Anti-TUSC3 polyklonal	Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, US	SAB4503183	3110978	Hase

Tabelle 7: Genutzte Antikörper

<b>Material</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Produktnummer</b>
Glasobjektträger	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA	10144633CF
Xylol (Isomere) $\geq 98,5$ %	Roth AG, Arlesheim, CH	CN80.2
Laborwassersystem (Aqua destillata)	ELGA LabWater, High Wycombe, GB	-
Ethanol 96 %, vergällt	Roth AG, Arlesheim, CH	T171.4
PBS- (phosphate-buffered saline) Trockensubstanz	Biochrom GmbH, Berlin, DE	L 182-01
Antigendemaskierungs- Lösung, Citrat-basiert	Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA	H-3300
Wasserstoffperoxid 30%	Merck KGaA, Darmstadt, DE	108597
Bovines Serumalbumin	Merck KGaA, Darmstadt, DE	12659
Serum (Ziege)	Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, US	G9023
Sekundär-Antikörper (biotinyliert, Anti-Hase, Wirt: Ziege)	Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA	PI-1000
ABC HRP Kit	Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA	PK-4001
DAB Peroxidase (HRP) Substrate Kit	Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA	SK-4100
Hämatoxylin	Agilent, Santa Clara, CA, USA	CS700
Eindeckmittel	Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, USA	03989
Deckgläser	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA	22X701

Tabelle 8: Genutzte Materialien

## 2.5 Immunhistochemie

Das Expressionsniveau sowie die intrazelluläre Lokalisation der Marker wurden mithilfe von immunhistochemischen Methoden untersucht. Hierfür wurden polyklonale Primärantikörper gegen DOK1, MTMR7 und TUSC3 genutzt. Bei der verwendeten Methode wurde Meerrettichperoxidase (HRP) als Enzym, 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) als Substrat und ein biotinylierter Sekundärantikörper als Bindungsstelle genutzt. Die Protokolle der untersuchten Marker unterschieden sich stellenweise. Generell wurden jedoch folgende Schritte durchlaufen:

1. Entwachsen und Rehydrierung der Proben:
  1. 100% Xylol: 6 min
  2. 90% Xylol: 6 min
  3. 80% Xylol: 6 min
  4. 70% Xylol: 6 min
  5. Aqua destillata: 6 min
2. Antigendemaskierung durch Erhitzen in Citrat-basierter Antigendemaskierungs-Lösung (pH 6,0): Dauer je nach Antikörper (Gerät: Mikrowelle, Hersteller: Siemens, Modell: HF22024)
3. Block mit 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 20 min
4. Block mit Serum der Wirtsspezies des Sekundär-Antikörpers: 60 min
5. Inkubation mit Primär-Antikörper: 20 h bei 4°C
6. Inkubation mit biotinyliertem Sekundär-Antikörper: 60 min
7. Inkubation mit einem Avidin/Biotin-Enzymkomplex mit HRP (ABC): 30 min
8. Inkubation mit Substrat 3,3'-Diaminobenzidin (DAB): Dauer je nach Antikörper
9. Gegenfärbung mit Hämatoxylin: 3 s
10. Auswaschen des Farbstoffs in H<sub>2</sub>O
11. Rehydrierung der Proben:
  1. 70% Xylol: 6 min
  2. 80% Xylol: 6 min
  3. 90% Xylol: 6 min
  4. 100% Xylol: 6 min
12. Lufttrocknen der Proben
13. Auftragen des Eindeckmittels
14. Auflegen eines Deckglases

Alle Schritte wurden unter Raumtemperatur durchgeführt, falls nicht anders angegeben. Bei jeder Färbung wurde eine Negativkontrolle, auf die weder Primär- noch Sekundärantikörper aufgetragen wurde, und eine Negativkontrolle, auf die nur der Sekundärantikörper aufgetragen wurde, mitbehandelt. Auf eine reine Positivkontrolle wurde verzichtet, da es bei jeder Probencharge Proben mit sichtbarer Färbung gab, die damit als Positivkontrolle verwendet werden konnten. So waren DOK1 und TUSC3 beispielsweise erfahrungsgemäß physiologisch in Zellen der Lamina propria und MTMR7 in glatter Muskulatur vorhanden.

Die Anpassungsschritte, die bei der Etablierung der verschiedenen Primärantikörper verändert wurden, waren die Schritte 2, 5 und 8. Die Dauer der Antigendemaskierung wurde von 15 bis 20 min variiert. Ebenfalls variabel war die Verdünnung der Primärantikörper: Die Verdünnungen betragen 1:50 für TUSC3, 1:100 für DOK1 und 1:200 für MTMR7. Als letztes wurde die Dauer der Inkubation mit DAB von 3 min bis 10 min variiert. So konnten für die verschiedenen Antikörper die idealen Färbebedingungen geschaffen und die Ergebnisqualität optimiert werden. Die Immunhistochemie-Protokolle wurden nach Ergebnisqualität angepasst. Die Etablierungsfärbungen wurden aufgrund der besseren Verfügbarkeit und erwarteter vergleichbarer Färbeergebnisse mit humanen Kolonproben an Maus-Kolon begonnen. Die Antikörper waren vom Hersteller auch als Maus-reaktiv deklariert, weshalb ein solches Vorgehen gewählt wurde. Dann wurden die Färbeprotokolle auf humanes Kolonmaterial übertragen, bevor Immunhistochemie an den eigentlichen Polypenproben durchgeführt wurde.

Die Standardzeit in Schritt 2 betrug 15 min. Die Verdünnung des Primärantikörpers wurde nach Herstellerempfehlungen ausgewählt, falls solche nicht verfügbar waren, wurde nach Laborstandard begonnen. Die Zeit in Schritt 8 wurde bei den Etablierungsfärbungen so gewählt, dass makroskopisch eine mittelstarke Färbung des Gewebes erkannt werden konnte. Daraufhin wurde die Reaktion in Aqua destillata gestoppt.

Die Anpassung der Protokolle erfolgte nach mikroskopischer Evaluation des Färbeerfolgs. Da erwartet werden konnte, dass die untersuchten Proteine in gesundem Maus- und Humangewebe vorhanden sein würden, wurde eine zumindest mittelstarke, spezifische Färbung im jeweiligen Kompartiment des untersuchten Proteins (Zytoplasma und/oder Nukleus) erwartet. War die Färbung zu schwach oder

nicht sichtbar, wurden schrittweise die Antigendemaskierungszeit, dann die DAB-Inkubationszeit und schließlich die Primärantikörperkonzentration angehoben. Die Antigendemaskierungszeit wurde auf maximal 20 min, die DAB-Inkubationszeit auf maximal 10 min gesteigert und die Verdünnung der Primärantikörper wurde auf maximal 1:50 reduziert. Zu starke oder unspezifischen Färbungen kamen in der Etablierungsperiode nicht vor. Die Färbungen wurden von Fachärzten für Pathologie auf Eignung überprüft und als adäquat beurteilt. Weiterhin wurden die Färbungen mit den Färbeergebnissen früherer Studien (exemplarisch<sup>90, 107, 121</sup>), sowie dem *Human Protein Atlas*<sup>154</sup> verglichen.

Im Anhang in Kapitel 7.1 finden sich die Immunhistochemie-Protokolle der einzelnen untersuchten Marker im Detail. Auch hier wurden alle Schritte unter Raumtemperatur durchgeführt, falls nicht anders angegeben. Mit diesen Protokollen konnte eine zufriedenstellende Ergebnisqualität in humanen Kolonproben erreicht werden, weshalb sie für die immunhistochemischen Untersuchungen der Adenome genutzt wurden.

## 2.6 Mikroskopieren

Die immunhistochemisch behandelten und gefärbten Adenomproben wurden lichtmikroskopisch begutachtet, um ein adäquates Färbeergebnis zu garantieren und um standardisierte Bilder jedes Adenoms zu erstellen, die dann zur Auswertung herangezogen werden konnten.

Die Proben wurden alle mithilfe desselben Durchlichtmikroskops (Modell: Leica DMRE, Hersteller: Leica Microsystems, Wetzlar, DE) ausgewertet. Zuerst wurde der allgemeine Färbeerfolg und die Gleichmäßigkeit der enzymatischen Färbung in einer Übersichtsvergrößerung von 1:25 begutachtet. Das Gewebe wurde dann in 50-facher Vergrößerung in nicht-dysplastisches Kolongewebe und dysplastisches Gewebe eingeteilt. Hier wurde der eigentliche Polyp als dysplastisches Gewebe und das umgebende, nicht zum Polypen zugehörige Kolonepithel als nicht-dysplastisches Gewebe gewertet.

Je nach Größe und Heterogenität der Probe und Gleichmäßigkeit der Färbung wurde dann mithilfe einer Farbmikroskopkamera (Modell: Leica DFC450 C, Hersteller: Leica Microsystems, Wetzlar, DE) eine adäquate Zahl von repräsentativen Fotos in 50-



facher Vergrößerung gespeichert. Falls die Proben ausreichend klein waren, wurden sie komplett ausgewertet. Eine 50-fache Vergrößerung wurde gewählt, da sie einen optimalen Kompromiss zwischen guter Sichtbarkeit der Färbintensität und gefärbtem Zellkompartiment auf der einen und einem ausreichend großen abgebildeten Abschnitt der Adenomproben auf der anderen Seite bot. Je nach vorhandenem Gewebe wurden sowohl Fotos des dysplastischen als auch des nicht-dysplastischen Kolongewebes gemacht. Je größer und heterogener die Adenomproben und je heterogener die immunhistochemische Färbung, desto mehr Bilder wurden für die Auswertung verwendet. Hierbei wurde versucht, das Verhältnis zwischen verschiedenen Dysplasie- und Färbegraden so genau wie möglich abzubilden, um eine repräsentative Auswahl an Bildern zu schaffen. Dysplastisches und nicht-dysplastisches Gewebe wurden getrennt voneinander begutachtet. Insgesamt wurde versucht, pro Polyp mindestens 5 Bilder des dysplastischen Gewebes und mindestens 2 Bilder des nicht-dysplastischen Gewebes (da nicht-dysplastisches Gewebe meist in geringerem Umfang vorhanden war) aufzunehmen. Die Fotos wurden unter standardisierten Bedingungen mit derselben Mikroskopsoftware (Leica Application Suite 4.12, Hersteller: Leica Microsystems, Wetzlar, DE) aufgenommen. Die Bedingungen für Sättigung, Verstärkung, Belichtungszeit und Gamma waren bei jeder Aufnahme standardisiert (Sättigung: 1-fach, Verstärkung: 1-fach, Belichtungszeit: 20,2 ms, Gamma: 0,6). Weiterhin wurde vor jeder Aufnahme das Histogramm optimal an die jeweiligen Bildverhältnisse angepasst. So konnte insgesamt eine bestmögliche Bildqualität bei gleichzeitiger optimaler Vergleichbarkeit der einzelnen Fotos erreicht werden.

## 2.7 Auswertung

Für die Auswertung der einzelnen Bilder der jeweiligen Antikörper-Färbungen wurde ein Histo-Score (H-Score) entwickelt. Der in dieser Studie verwendete H-Score stellt eine Variante eines regelhaft in der Literatur genutzten H-Scores dar. Vereinfacht gesagt wird letzterer berechnet, indem der Prozentanteil stark gefärbter Zellen mit 3, der Prozentanteil mittelstark gefärbter Zellen mit 2 und der Prozentanteil schwach gefärbter Zellen mit 1 multipliziert wird und die Produkte addiert werden<sup>128, 155, 156</sup>.

Für den in dieser Studie verwendeten H-Score hingegen wurde sowohl die Intensität der Epithelfärbung als auch der Anteil gefärbter Epithelzellen im Bildausschnitt mit einer Zahl zwischen 0 und 3 bewertet. Beide Faktoren wurden dann multipliziert, um

den Bild-H-Score zu erhalten. Die Bewertung der Faktoren erfolgte wie hier beschrieben:

<b>Färbeintensität</b>	0	keine Färbung
	1	schwache Färbung (beige)
	2	mittelstarke Färbung (hellbraun)
	3	starke Färbung (dunkelbraun)

<b>Anteil gefärbter Epithelzellen</b>	0	< 25% gefärbte Epithelzellen
	1	25 - 50% gefärbte Epithelzellen
	2	50 - 75% gefärbte Epithelzellen
	3	> 75% gefärbte Epithelzellen

Tabelle 9: Faktoren H-Score

Eine ähnliche Methodik wurde bereits in vorangegangenen Studien angewandt, es wurden lediglich andere Schwellenwerten für den Anteil gefärbter Epithelzellen verwendet<sup>123, 147</sup>. Die Einteilung der Intensität beinhaltete eine subjektive Einschätzung des Analysten. Jedoch wurde durch Anwendung verschiedener Techniken versucht, die Durchführung so objektiv wie möglich zu gestalten: Bei der Auswertung des ersten Proben-Sets wurden die Intensitäten definiert. Es wurden Beispielbilder für die verschiedenen Färbeintensitäten definiert, mit denen später auszuwertende Fotos dann verglichen wurden, um ein größtmögliches Maß an Konsistenz zu erreichen. Weiterhin wurden auszuwertende Bilder auch untereinander verglichen, um potenzielle Wertungsungenauigkeiten vermeiden zu können. Die Einteilung der Färbeintensitäten wurde zusätzlich mit Einteilungen von erfahrenen Pathologen (Pathologisches Institut, Universitätsmedizin Mannheim) verglichen.

Bei der Kategorisierung des Anteils gefärbter Epithelzellen wurden nicht regelhaft alle abgebildeten Zellen gezählt, stattdessen wurde eine Schätzung der Proportion zur Bewertung verwendet. Zu Beginn der methodischen Etablierung wurden jedoch zu Validierungszwecken an einer Art Trainingskohorte die Ergebnisse einer proportionalen Schätzung mit denen einer exakten Auszählung verglichen. Da hier eine große Übereinstimmung vorlag und weiterhin nicht die exakte Anzahl der

gefärbten Zellen, sondern eine Ordinalskalierung in den H-Score einfließt, erschien die Validität dieser Methode zufriedenstellend.

Durch Multiplikation beider Faktoren (Intensität und Anzahl) wurde der H-Score jedes Bildes errechnet. Mögliche Werte dieses Scores lagen zwischen 0 und 9. Für jedes Adenom und jeden Antikörper wurden dann die Mittelwerte der dysplastischen Bild-H-Scores und der nicht-dysplastischen Bild-H-Scores, sofern entsprechendes Gewebe vorhanden war, gebildet. So wurden pro Adenom zwei H-Scores für jeden der zu untersuchenden Marker gebildet, jeweils einer für das adenomatöse bzw. dysplastische Gewebe und einer für die umgebende nicht-dysplastische Kolonschleimhaut. Mögliche Werte hierfür lagen dementsprechend ebenfalls zwischen 0 und 9. Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei in späteren Abschnitten angegebenen H-Scores immer um die H-Scores des jeweils gesamten Polypens.

Die Bewertung der Färbeintensität und des Anteils gefärbter Epithelzellen wurde unter standardisierten Lichtbedingungen und Monitoreinstellungen an demselben Windows-PC durchgeführt.

## 2.8 Statistische Auswertung

Die Polypen-H-Scores wurden dann zusammen mit den vorhandenen klinischen Daten für die statistische Auswertung verwendet. Die H-Scores waren somit eine Quantifizierung der Expression der einzelnen Marker im dysplastischen bzw. im nicht-dysplastischen Kolonepithel. Hierdurch konnte die Expression der verschiedenen Proteine mit der Ausprägung verschiedener klinischer und pathologischer Parameter (z.B. Anzahl der synchronen/metachronen Adenome, histopathologische Einteilung der Adenome, etc.) verglichen werden. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS 9.4 für Windows (SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt.

Für einige Analysen wurde neben einer polypenbezogenen Auswertung (jeder Polyp einzeln) auch eine fallbezogene Auswertung (alle Polypen, die während einer Sitzung entfernt wurden, kombiniert, d.h. durch Mittelwertbildung der Expressions-Scores) durchgeführt. Die fallbezogene Auswertung bildet so einen adäquaten Kompromiss zwischen einer polypenbezogenen und einer patientenzentrierten Auswertung, bei der alle Polypen eines Patienten zusammengefasst werden würden.

### 2.8.1 Univariate/Bivariate Datenanalyse

Die H-Scores für dysplastisches und nicht-dysplastisches Gewebe wurden getrennt betrachtet. Da die H-Scores ein ordinalverteiltes Merkmal darstellen, wurden für unabhängige Stichproben U-Tests (Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests) und für abhängige Stichproben Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests verwendet. Für die Untersuchung, ob sich die Expression eines Markers in unterschiedlichen klinischen Merkmalen unterscheidet, wurden die Stichproben als unabhängig betrachtet. Für die Untersuchung, ob sich die Expression eines Markers in dysplastischen und nicht-dysplastischen Gewebe eines Adenoms unterscheidet, wurden die Stichproben als abhängig betrachtet.

Weiterhin wurden, wenn Assoziationen zwischen zwei dichotomen Variablen untersucht werden sollten, Chi-Quadrat-Tests bzw., falls diese aufgrund zu niedriger Erwartungswerte nicht verwendet werden sollten, Exakte Fisher-Tests durchgeführt.

### 2.8.2 Multivariate Datenanalyse

Um das Zusammenwirken der Expression verschiedener Marker zu quantifizieren, wurden neben der univariaten/bivariaten Datenanalyse auch multivariate Analysen durchgeführt. Hierfür wurden, je nach Kategorie der abhängigen Variable, logistische (für diskrete/binäre abhängige Variablen) bzw. lineare (für stetige abhängige Variablen) Regressionsanalysen verwendet.

## 2.9 Ethikvotum

Diese Studie wurde durch die Ethikkommission II der Universität Heidelberg (Medizinische Fakultät Mannheim) ethisch begutachtet und freigegeben (Ethikvotum: 2016-541N-MA).

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Immunhistochemische Färbungen

Die Ergebnisse der immunhistochemisch gefärbten Polypen sollen in diesem Abschnitt präsentiert werden. Hierfür werden Ausschnitte der analysierten Originalbilder und die dazugehörigen Bild-H-Scores als Beispiele genutzt. Um eine optimale Sichtbarkeit der gefärbten Zellen zu ermöglichen, wurden die Bilder nicht im Originalformat, sondern als Zuschnitte abgebildet. Obwohl versucht wurde repräsentative Ausschnitte zu generieren, kann es so vorkommen, dass sich der Bildscore des zugeschnittenen Bilds und der Bildscore des Originalformats leicht unterscheiden würde. Für die Grundlagen der Berechnung der H-Scores, siehe Kapitel 2.7.

## 3.1.1 Beispielbilder DOK1

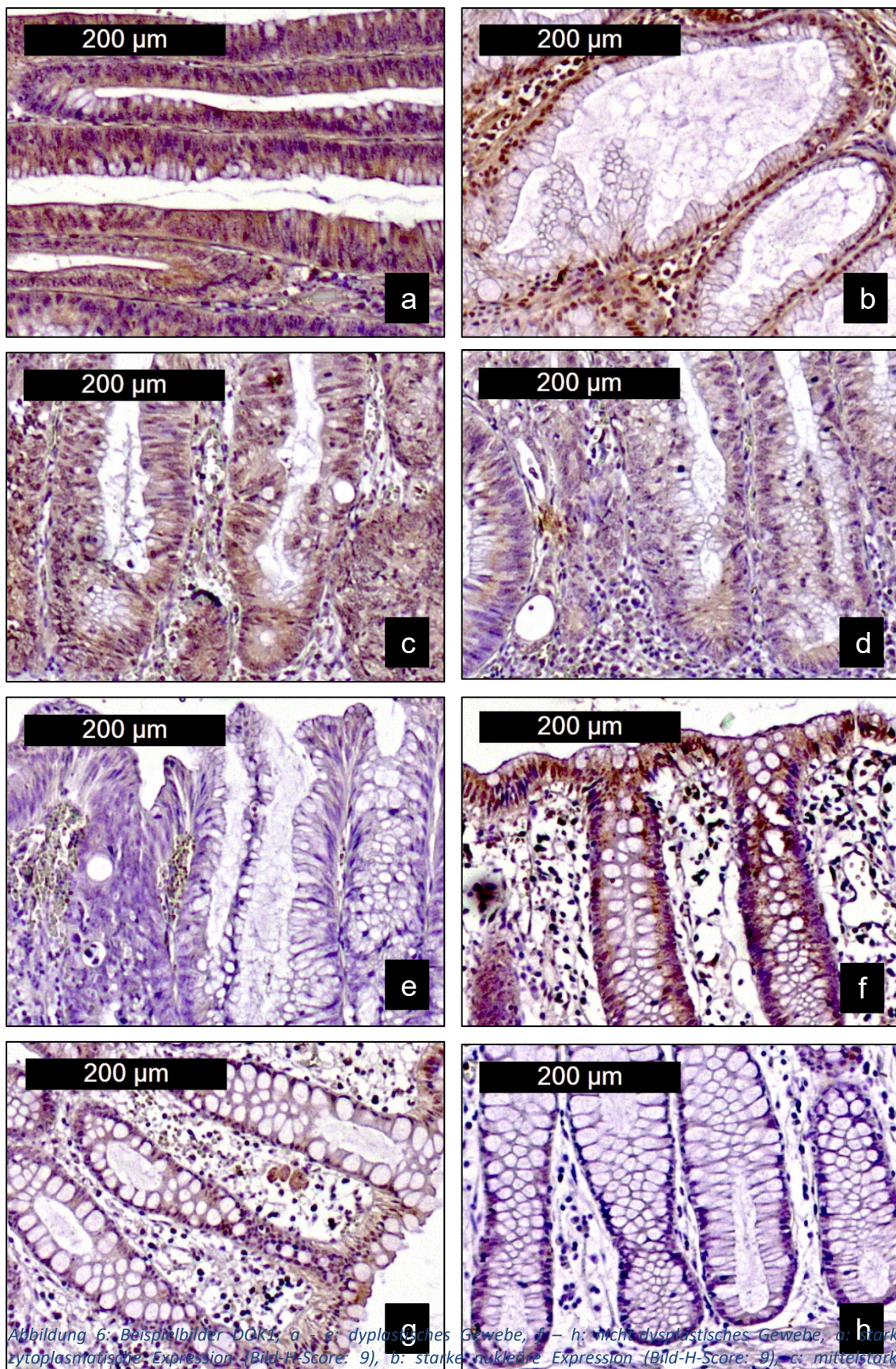


Abbildung 6: Beispielbilder DOK1, a – e: dysplastisches Gewebe, f – h: nicht-dysplastisches Gewebe, a: starke zytoplasmatische Expression (Bild-H-Score: 9), b: starke nukleäre Expression (Bild-H-Score: 9), c: mittelstarke zytoplasmatische Expression (Bild-H-Score: 6), d: schwache bis mittelstarke zytoplasmatische Expression (Bild-H-Score: 3), e: weitgehend fehlende Expression (Bild-H-Score: 0), f: mittelstarke bis starke zytoplasmatische Expression (Bild-H-Score: 6), g: mittelstarke zytoplasmatische Expression (Bild-H-Score: 4), h: fehlende Expression (Bild-H-Score: 0)

3.1.2 Beispielbilder MTMR7

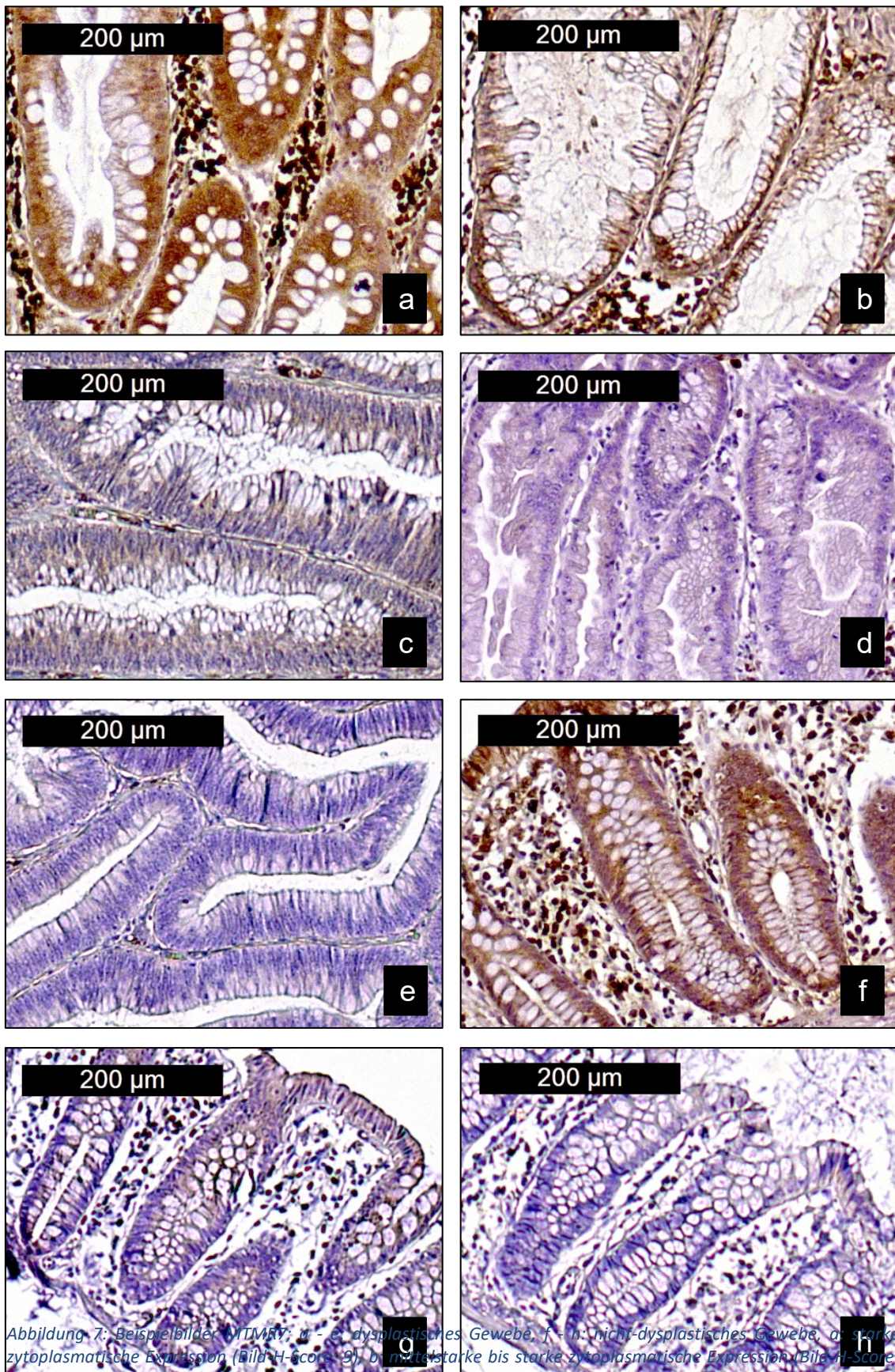


Abbildung 7: Beispielbilder MTMR7; a - e: dysplastisches Gewebe, f - h: nicht-dysplastisches Gewebe, a: starke zytoplasmatische Expression (Bild-H-Score: 9), b: mittelstarke bis starke zytoplasmatische Expression (Bild-H-Score: 6), c: schwache bis mittelstarke zytoplasmatische Expression (Bild-H-Score: 3), d: schwache bis fehlende zytoplasmatische Expression (Bild-H-Score: 2), e: weitgehend fehlende Expression (Bild-H-Score: 1), f: starke zytoplasmatische Expression (Bild-H-Score: 9), g: schwache bis mittelstarke zytoplasmatische Expression (Bild-H-Score: 3), h: weitgehend fehlende Expression (Bild-H-Score: 1)

## 3.1.3 Beispielbilder TUSC3

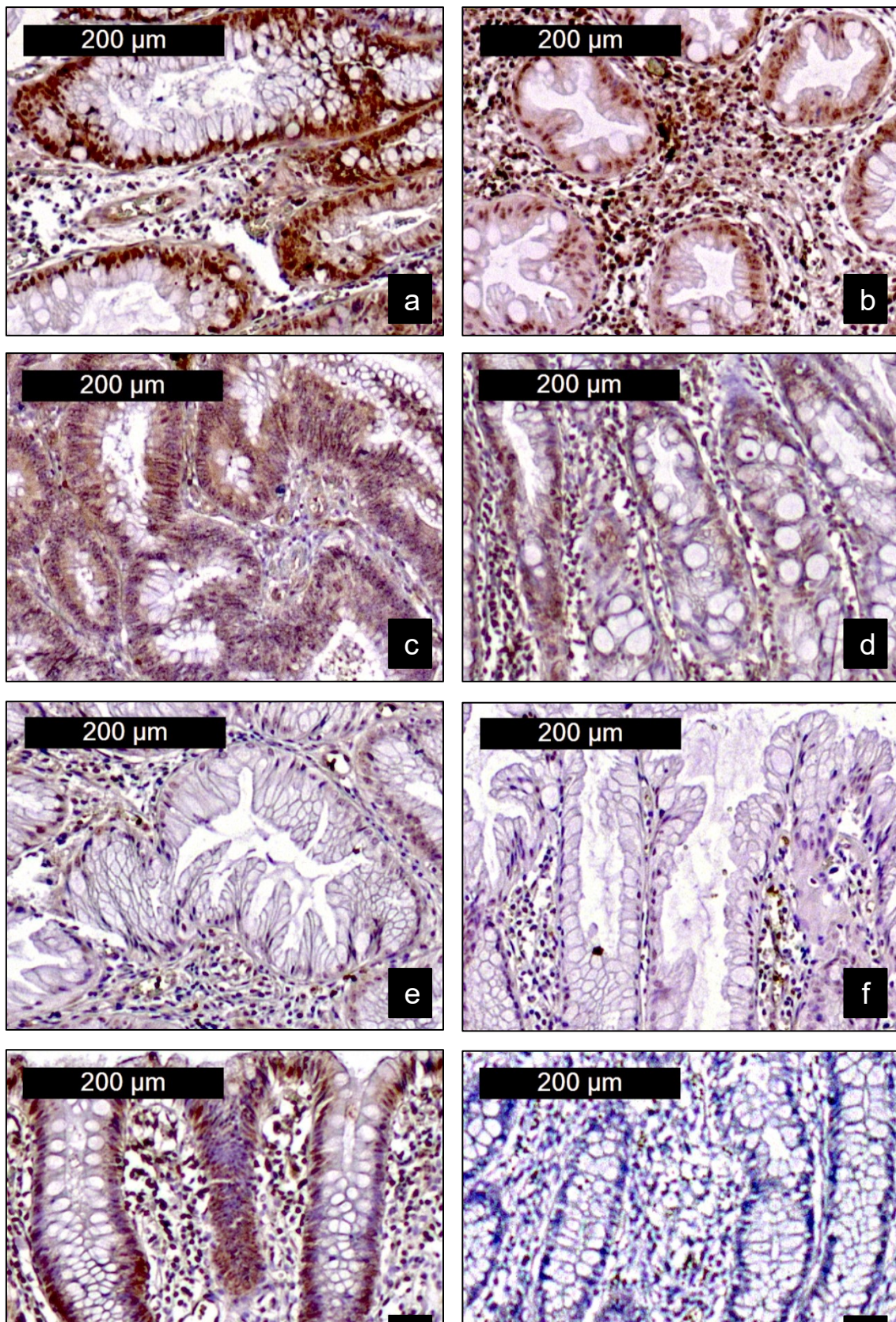


Abbildung 8: Beispielbilder TUSC3; a - f: dysplastisches Gewebe, g - h: nicht-dysplastisches Gewebe, a: starke nukleäre Expression (Bild-H-Score: 9), b: mittelstarke nukleäre Expression (Bild-H-Score: 6), c: mittelstarke zytoplasmatische Expression (Bild-H-Score: 6), d: schwache bis mittelstarke zytoplasmatische Expression (Bild-H-Score: 4), e: schwache bis fehlende zytoplasmatische Expression (Bild-H-Score: 1), f: fehlende Expression (Bild-H-Score: 0), g: mittelstarke bis starke nukleäre Expression (Bild-H-Score: 6), h: fehlende Expression (Bild-H-Score: 0)



## 3.2 Univariate/Bivariate Analyse

Für die univariate/bivariate Datenanalyse wurden in allen Analysen bis auf die Testung nach Gewebetyp (dysplastisches vs nicht-dysplastisches Gewebe eines Polypen) die Stichproben als unabhängig betrachtet. Daher wurden hier U-Tests (Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests) durchgeführt. Für einige Subanalysen wurden außerdem Chi-Quadrat-Tests bzw. Exakte Fisher-Tests durchgeführt. Im Folgenden werden erst die Assoziation der Expression der drei in dieser Studie untersuchten Marker mit verschiedenen klinischen Merkmalen analysiert. Dann soll die Expression der Marker im dysplastischen Gewebe mit jener im nicht-dysplastischen, die Polypen umgebenden Gewebe verglichen werden. Hierfür wurden die Stichproben (dysplastisches und nicht-dysplastisches Gewebe jeweils eines Polypen) als verbundene Stichproben betrachtet, weshalb hier Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests verwendet wurden.

### 3.2.1 Patientenbezogene Faktoren

#### 3.2.1.1 Geschlecht

Insgesamt wurden 55 Polypen von männlichen und 38 Polypen von weiblichen Patienten untersucht.

Im dysplastischen Gewebe männlicher Patienten war die Expression von MTMR7 signifikant höher als die von weiblichen Patienten (Median: 1,75 vs 1,20; SD 1,90 vs 1,18;  **$p = 0,0318$** , siehe Diagramm 1). Im nicht-dysplastischen Gewebe konnte allerdings kein signifikanter Unterschied erkannt werden (Median: 1,17 vs 1,00; SD 2,20 vs 1,85;  $p = 0,4483$ ). Bei der Expression von DOK1 wurde weder im dysplastischen (Median: 3,17 vs 3,80; SD 1,74 vs 2,31;  $p = 0,3795$ ) noch im nicht-dysplastischen (Median: 4,00 vs 3,00; SD 2,24 vs 2,49;  $p = 0,6781$ ) Gewebe, eine signifikante Assoziation erkannt, ebenso verhielt es sich bei TUSC3 im dysplastischen (Median: 3,40 vs 3,50; SD 1,92 vs 1,94;  $p = 0,4244$ ) und im nicht-dysplastischen (Median: 3,33 vs 3,50, SD 2,38 vs 2,44;  $p = 0,6965$ ) Gewebe.

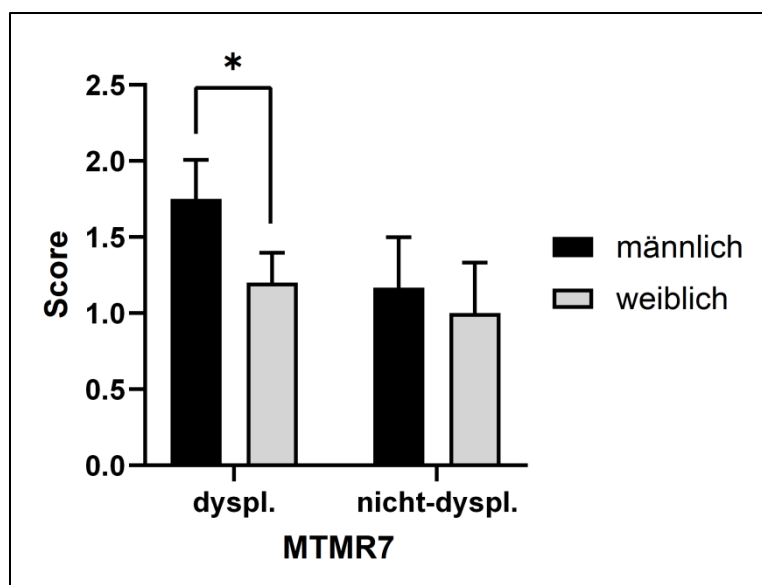


Diagramm 1: MTMR7-Expression und Geschlecht: männlich vs weiblich; dysplastisch: Score: 1,75 vs 1,20; SE 0,26 vs 0,20;  $p = 0,0318$ ;  $n = 91$  (55 vs 36), nicht-dysplastisch: Score: 1,17 vs 1,00; SE 0,33 vs 0,33;  $p = 0,4483$ ;  $n = 75$  (44 vs 31); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		männlich ( $n = 55$ )		weiblich ( $n = 38$ )		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,17	1,74	3,80	2,31	0,3795
	nicht-dysplastisch	4,00	2,24	3,00	2,49	0,6781
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,75	1,90	1,20	1,18	<b>0,0318*</b>
	nicht-dysplastisch	1,17	2,20	1,00	1,85	0,4483
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,40	1,92	3,50	1,94	0,4244
	nicht-dysplastisch	3,33	2,38	3,50	2,44	0,6965

Tabelle 10: Polypenbezogene Statistik Geschlecht, *DOK1* dysplastisch:  $n = 88$  (52 vs 36), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 76$  (43 vs 33), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 91$  (55 vs 36), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 75$  (44 vs 31), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 89$  (53 vs 36), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 80$  (46 vs 34); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

Bei einer Einteilung der Expression der einzelnen Marker in zwei Gruppen (starke Expression vs schwache Expression) anhand des jeweiligen Medians der Histo-Scores konnte für MTMR7 im dysplastischen Gewebe ebenfalls eine Abhängigkeit gezeigt werden (siehe Tabelle 11). Für MTMR7 im nicht-dysplastischen Gewebe, sowie DOK1 und TUSC3 zeigten diese Analysen wieder keine signifikanten Ergebnisse, die Vierfelder-Tafeln hierzu finden sich im tabellarischen Anhang, Kapitel 8.1.

		<i>Geschlecht</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		männlich	weiblich	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>MTMR7 Expression dysplastisch</i>	hoch	33	13	<b>46</b>	<b>0,0258*</b>
	niedrig	22	23	<b>45</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>55</b>	<b>36</b>	<b>91</b>	

*Tabelle 11: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test MTMR7 dysplastisch x Geschlecht, n = 91; Legende: fett: p < 0,1, \*: p < 0,05*

### 3.2.1.2 Alter

Das Alter der Patienten bei der Entfernung des untersuchten Polypen (folgend als „Patientenalter“ bezeichnet) reichte von 38 bis 89 Jahren (Mittelwert: 61,58 Jahre; Median: 62 Jahre; SD: 10,27 Jahre). Betrachtete man das Alter der Patienten bei entdecktem Indexpolypen (folgend als „Indexalter“ bezeichnet) fand sich die gleiche Altersspanne, allerdings (da nicht alle untersuchten Polypen Indexpolypen darstellten) leicht geringere Werte der Lage- und Streumaße (Mittelwert: 61,24 Jahre; Median: 61 Jahre; SD: 10,13 Jahre). Für die Untersuchung ob die Expression der Marker mit dem Alter der Patienten assoziiert war, wurde die Altersspanne anhand der Streuungsmaße in verschiedene Gruppen eingeteilt. Ebenso wurden sowohl patientenbezogene als auch fallbezogene Analysen durchgeführt.

Zwischen dem Alter der Patienten in Jahren bei der Entfernung des untersuchten Polypen und der Expression der Marker im Gewebe konnten keine signifikanten Korrelationen identifiziert werden. Die Koeffizienten nach Spearman sind in Tabelle 12 aufgelistet.

<b>Marker</b>	<b>Korrelation mit Patientenalter: Koeffizient nach Spearman</b>	<b>p-Wert</b>
DOK1 dysplastisch (n = 88)	0,0386	0,7214
DOK1 nicht-dysplastisch (n = 76)	-0,0890	0,4447
MTMR7 dysplastisch (n = 91)	0,0950	0,3705
MTMR7 nicht-dysplastisch (n = 75)	-0,0758	0,5181
TUSC3 dysplastisch (n = 89)	0,0376	0,7266
TUSC3 nicht-dysplastisch (n = 80)	0,0255	0,8222

Tabelle 12: Korrelation der Proteinmarker mit Patientenalter

### *Polypenbezogene Auswertung:*

Nach Teilung der Patienten in zwei Altersgruppen bei Polypektomie des untersuchten Polypen anhand des Medians (jung: < 62 Jahre; alt: ≥ 62 Jahre) konnte eine signifikant stärkere Expression von DOK1 im dysplastischen Gewebe der älteren Patientengruppe im Vergleich zur jüngeren aufgezeigt werden (Median: 3,65 vs 2,29; SD 1,64 vs 2,23; **p = 0,0469**; siehe Diagramm 2). Für das Alter bei Entfernung des Indexpolypen konnte für MTMR7 im nicht-dysplastischen Gewebe ein Trend zu einer niedrigeren Expression in der älteren Altersgruppe im Vergleich zu jüngeren Patienten identifiziert werden (Median: 1,00 vs 2,00; SD 1,71 vs 2,35; **p = 0,0544**; siehe Diagramm 3). Für die anderen Expressionsniveaus konnten in dieser Analyse keine signifikanten Assoziationen identifiziert werden.

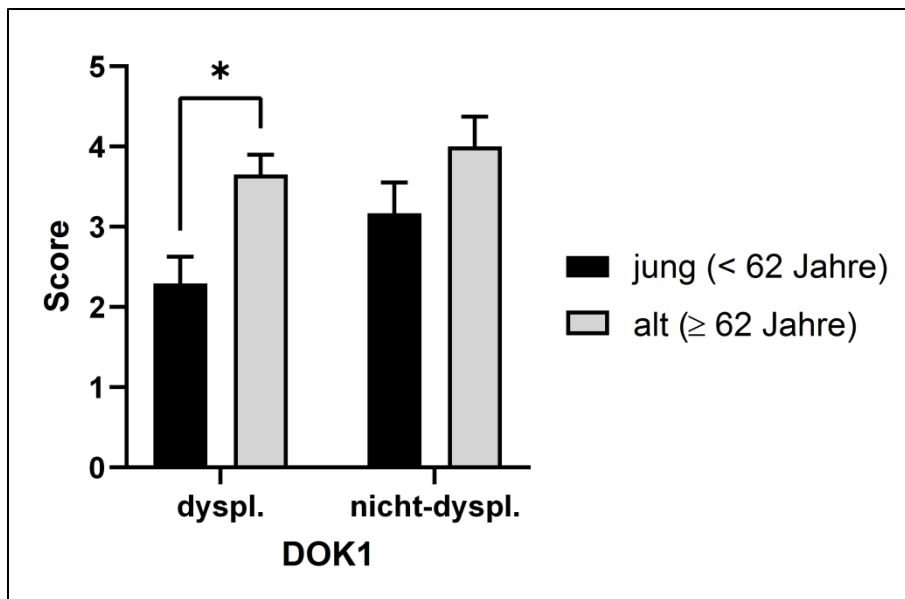


Diagramm 2: DOK1-Expression und Patientenalter, jung vs alt; dysplastisch: Score: 2,29 vs 3,65; SE: 0,34 vs 0,25;  $p = 0,0469$ ;  $n = 88$  (44 vs 44), nicht-dysplastisch: Score: 3,17 vs 4,00; SE: 0,39 vs 0,37;  $p = 0,5557$ ;  $n = 76$  (40 vs 36); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		jung (< 62 Jahre, $n = 46$ )		alt (≥ 62 Jahre, $n = 47$ )		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
DOK1	dysplastisch	2,29	2,23	3,65	1,64	<b>0,0469*</b>
	nicht-dysplastisch	3,17	2,44	4,00	2,24	0,5557
MTMR7	dysplastisch	1,20	1,96	1,71	1,44	0,3439
	nicht-dysplastisch	1,17	2,31	1,00	1,75	0,3701
TUSC3	dysplastisch	3,40	2,12	3,45	1,73	0,3429
	nicht-dysplastisch	3,25	2,52	3,33	2,27	0,5593

Tabelle 13: Polypenbezogene Statistik Patientenalter, DOK1 dysplastisch:  $n = 88$  (44 vs 44), DOK1 nicht-dysplastisch:  $n = 76$  (40 vs 36), MTMR7 dysplastisch:  $n = 91$  (45 vs 46), MTMR7 nicht-dysplastisch:  $n = 75$  (38 vs 37), TUSC3 dysplastisch:  $n = 89$  (45 vs 44), TUSC3 nicht-dysplastisch:  $n = 80$  (42 vs 38); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

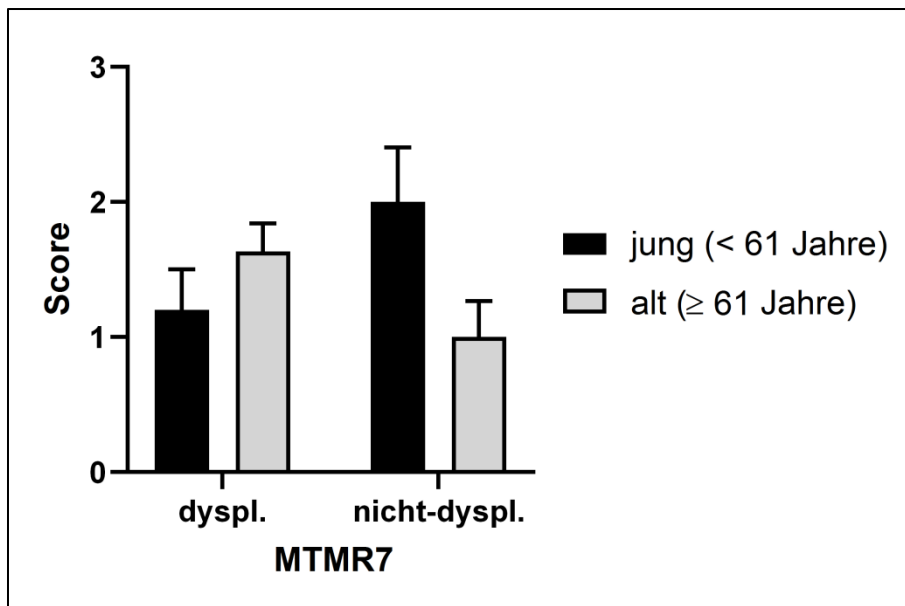


Diagramm 3: MTMR7-Expression und Indexalter, jung vs alt; dysplastisch: Score: 1,20 vs 1,63; SE: 0,30 vs 0,21;  $p = 0,6671$ ;  $n = 91$  (43 vs 48), nicht-dysplastisch: Score: 2,00 vs 1,00; SE: 0,40 vs 0,27;  $p = 0,0544$ ;  $n = 75$  (34 vs 41); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		<i>jung (&lt; 61 Jahre,</i> <i>n = 43)</i>		<i>alt (≥ 61 Jahre,</i> <i>n = 50)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	2,93	2,27	3,45	1,69	0,2645
	nicht-dysplastisch	4,00	2,45	4,00	2,26	0,7544
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,20	1,97	1,63	1,45	0,6671
	nicht-dysplastisch	2,00	2,35	1,00	1,71	<b>0,0544</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,00	2,12	3,55	1,75	0,4351
	nicht-dysplastisch	3,25	2,57	3,33	2,25	0,8621

Tabelle 14: Polypenbezogene Statistik Indexalter, DOK1 dysplastisch:  $n = 88$  (42 vs 46), DOK1 nicht-dysplastisch:  $n = 76$  (36 vs 40), MTMR7 dysplastisch:  $n = 91$  (43 vs 48), MTMR7 nicht-dysplastisch:  $n = 75$  (34 vs 41), TUSC3 dysplastisch:  $n = 89$  (43 vs 46), TUSC3 nicht-dysplastisch:  $n = 80$  (38 vs 42); Legende: fett:  $p < 0,1$

*Fallbezogene Auswertung:*

Hier waren Mittelwert und Median geringgradig verändert, sowohl für das Alter der Patienten bei der Entfernung des untersuchten Polypen (Mittelwert: 62,41 Jahre; Median: 64 Jahre; SD: 10,90 Jahre) als auch für das Alter der Patienten bei entdecktem Indexpolypen (Mittelwert: 62,10 Jahre; Median: 62 Jahre, SD: 10,79 Jahre). Für keinen der Marker konnten in dieser Analyse signifikanten Assoziationen zwischen Expressionsniveau und Altersgruppe identifiziert werden.

		<i>jung (&lt; 64 Jahre, n = 30)</i>		<i>alt (≥ 64 Jahre, n = 31)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,48	1,95	3,45	1,55	0,5201
	nicht-dysplastisch	4,00	2,40	4,00	2,00	0,9290
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,68	1,99	1,86	1,43	0,7731
	nicht-dysplastisch	2,00	2,50	1,00	1,92	0,3726
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,55	1,86	3,43	1,63	0,8941
	nicht-dysplastisch	3,58	2,35	4,00	1,96	0,8691

*Tabelle 15: Fallbezogene Statistik Patientenalter, DOK1 dysplastisch: n = 60 (30 vs 30), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 53 (27 vs 26), MTMR7 dysplastisch: n = 60 (30 vs 30), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 52 (26 vs 26), TUSC3 dysplastisch: n = 60 (30 vs 30), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 54 (28 vs 26)*

		<i>jung (&lt; 62 Jahre, n = 27)</i>		<i>alt (≥ 62 Jahre, n = 34)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,45	1,91	3,50	1,59	0,2464
	nicht-dysplastisch	4,00	2,34	4,00	2,09	0,9006
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,60	2,00	1,80	1,48	0,5875
	nicht-dysplastisch	2,00	2,58	1,00	1,86	0,3105
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,50	1,88	3,57	1,64	0,7833
	nicht-dysplastisch	3,58	2,19	4,00	2,15	0,7483

*Tabelle 16: Fallbezogene Statistik Indexalter, DOK1 dysplastisch: n = 60 (27 vs 33), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 53 (25 vs 28), MTMR7 dysplastisch: n = 60 (27 vs 33), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 52 (24 vs 28), TUSC3 dysplastisch: n = 60 (27 vs 33), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 54 (26 vs 28)*

### 3.2.2 Synchrone Polypen

Synchrone Polypen wurden hier definiert als Polypen, die während derselben Koloskopie entdeckt wurden wie der in dieser Studie analysierte Polyp. Insgesamt waren bei 69 der untersuchten Polypen synchrone Polypen vorhanden, bei 24 Polypen handelte es sich um singuläre Ereignisse. TUSC3 zeigte sowohl im dysplastischen (Median 3,80 vs 3,00; SD 1,73 vs 1,97; **p = 0,0905**) als auch im nicht-dysplastischen (Median 4,00 vs 3,00; SD 2,15 vs 2,43; **p = 0,0742**; siehe Diagramm 4) Gewebe einen Trend zur stärkeren Expression in Polypen, bei denen keine synchronen Polypen vorhanden waren im Gegensatz zu Polypen mit synchronen Polypen. Für andere Marker konnte keine signifikante Assoziation identifiziert werden.



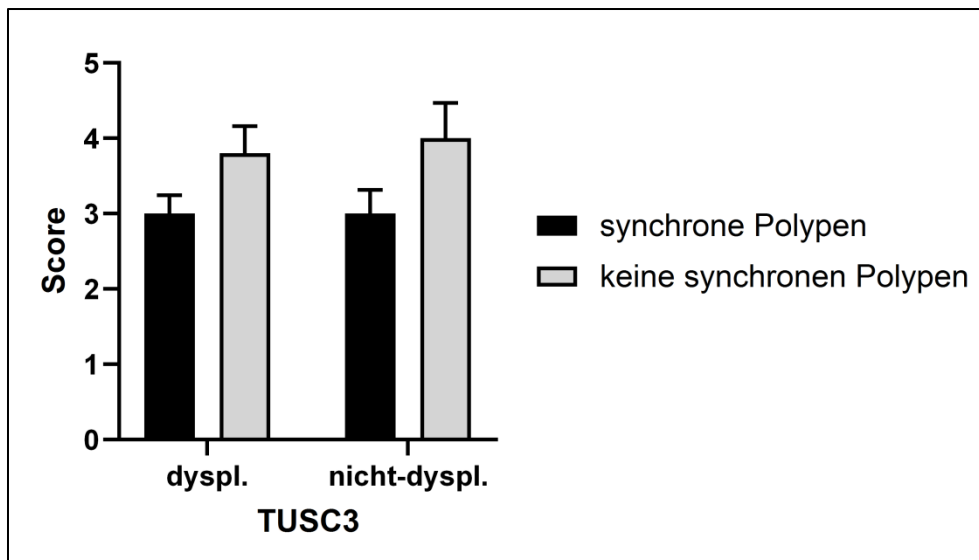


Diagramm 4: TUSC3-Expression und synchrone Polypen, synchrone Polypen vs keine synchronen Polypen; dysplastisch: Score: 3,00 vs 3,80; SE: 0,24 vs 0,36;  $p = 0,0905$ ;  $n = 89$  (66 vs 23), nicht-dysplastisch: Score: 3,00 vs 4,00; SE: 0,32 vs 0,47;  $p = 0,0742$ ;  $n = 80$  (59 vs 21); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		ja (n = 69)		nein (n = 24)		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
DOK1	dysplastisch	3,00	2,07	3,80	1,73	0,1713
	nicht-dysplastisch	4,00	2,33	3,17	2,41	0,8084
MTMR7	dysplastisch	1,20	1,91	1,80	0,88	0,4395
	nicht-dysplastisch	1,00	2,28	1,50	1,19	0,7732
TUSC3	dysplastisch	3,00	1,97	3,80	1,73	<b>0,0905</b>
	nicht-dysplastisch	3,00	2,43	4,00	2,15	<b>0,0742</b>

Tabelle 17: Polypenbezogene Statistik Synchrone Polypen, DOK1 dysplastisch:  $n = 88$  (65 vs 23), DOK1 nicht-dysplastisch:  $n = 76$  (56 vs 20), MTMR7 dysplastisch:  $n = 91$  (68 vs 23), MTMR7 nicht-dysplastisch:  $n = 85$  (56 vs 19), TUSC3 dysplastisch:  $n = 89$  (66 vs 23), TUSC3 nicht-dysplastisch:  $n = 80$  (59 vs 21); Legende: fett:  $p < 0,1$

In dieser Kategorie wurden außerdem zwei verschiedene Formen synchroner Polypen unterschieden: Synchrone adenomatöse Läsionen (bei 61 Polypen vorhanden) und synchrone hyperplastische Läsionen (bei 35 Polypen vorhanden). Für diese Subgruppen wurden ebenfalls Analysen durchgeführt. Für die Expression der Marker und das Vorhandensein synchroner adenomatöser Läsionen konnten keine signifikanten Zusammenhänge identifiziert werden.

		<i>ja (n = 61)</i>		<i>nein (n = 32)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,20	2,12	3,80	1,74	0,4444
	nicht-dysplastisch	4,00	2,42	3,67	2,23	0,9183
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,20	1,88	1,80	1,32	0,1978
	nicht-dysplastisch	1,00	2,33	1,25	1,44	0,9553
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,00	1,98	3,80	1,79	0,1034
	nicht-dysplastisch	3,00	2,45	4,00	2,25	0,1727

*Tabelle 18: Polypenbezogene Statistik Synchroner Adenome, DOK1 dysplastisch: n = 88 (57 vs 31), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 76 (48 vs 28), MTMR7 dysplastisch: n = 91 (60 vs 31), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 75 (49 vs 26), TUSC3 dysplastisch: n = 89 (58 vs 31), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 80 (51 vs 29)*

Dahingegen konnten zwischen dem Expressionsniveau der Marker und dem Vorhandensein synchroner hyperplastischer Polypen mehrere signifikante Unterschiede aufgezeigt werden: Das Expressionsniveau von MTMR7 im dysplastischen Gewebe (Median 1,80 vs 0,92; SD 1,54 vs 1,95;  $p = 0,0207$ ), von TUSC3 im nicht-dysplastischen Gewebe (Median 4,00 vs 2,33; SD 2,28 vs 2,36;  $p = 0,0170$ ) und von DOK1 im dysplastischen (Median 3,82 vs 1,92; SD 1,85 vs 1,76;  $p < 0,0001$ ) sowie im nicht-dysplastischen (Median 4,05 vs 2,33; SD 2,22 vs 2,31;  $p = 0,0099$ ; siehe Diagramm 5) Gewebe waren signifikant höher in Polypen ohne synchrone hyperplastische Läsionen im Gegensatz zu Polypen mit synchronen hyperplastischen Läsionen, eine gleichgerichtete Tendenz bestand auch für die Expression von TUSC3 im dysplastischen Gewebe (Median 3,60 vs 2,90; SD 1,97 vs 1,79;  $p = 0,0738$ ).

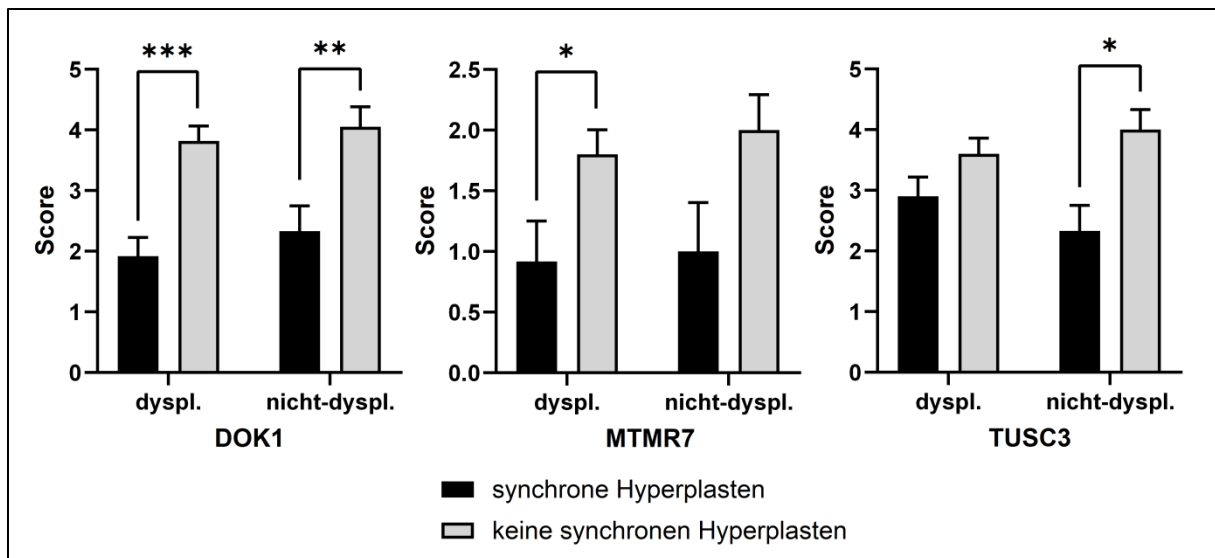


Diagramm 5: Proteinexpression und synchrone Hyperplasten, Hyperplasten vs keine Hyperplasten; DOK1: dysplastisch: Score: 1,92 vs 3,82; SE: 0,31 vs 0,25;  $p = 0,0001$ ;  $n = 88$  (32 vs 56), nicht-dysplastisch: Score: 2,33 vs 4,05; SE: 0,41 vs 0,33;  $p = 0,0099$ ;  $n = 76$  (31 vs 45), MTMR7: dysplastisch: Score: 0,92 vs 1,80; SE: 0,33 vs 0,20;  $p = 0,0207$ ;  $n = 91$  (34 vs 57), nicht-dysplastisch: Score: 1,00 vs 2,00; SE: 0,40 vs 0,29;  $p = 0,1144$ ;  $n = 75$  (30 vs 45), TUSC3: dysplastisch: Score: 2,90 vs 3,60; SE: 0,32 vs 0,26;  $p = 0,0738$ ;  $n = 89$  (32 vs 57), nicht-dysplastisch: Score: 2,33 vs 4,00; SE: 0,42 vs 0,33;  $p = 0,0170$ ;  $n = 80$  (32 vs 48); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		<i>ja</i> ( $n = 35$ )		<i>nein</i> ( $n = 58$ )		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	1,92	1,76	3,82	1,85	<b>&lt;0,0001***</b>
	nicht-dysplastisch	2,33	2,31	4,05	2,22	<b>0,0099**</b>
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,92	1,95	1,80	1,54	<b>0,0207*</b>
	nicht-dysplastisch	1,00	2,21	2,00	1,96	0,1144
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	2,90	1,79	3,60	1,97	<b>0,0738</b>
	nicht-dysplastisch	2,33	2,36	4,00	2,28	<b>0,0170*</b>

Tabelle 19: Polypenbezogene Statistik Synchrone Hyperplasten, DOK1 dysplastisch:  $n = 88$  (32 vs 56), DOK1 nicht-dysplastisch:  $n = 76$  (31 vs 45), MTMR7 dysplastisch:  $n = 91$  (34 vs 57), MTMR7 nicht-dysplastisch:  $n = 75$  (30 vs 45), TUSC3 dysplastisch:  $n = 89$  (32 vs 57), TUSC3 nicht-dysplastisch:  $n = 80$  (32 vs 48); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$

### 3.2.3 Nachfolgende Polypen

In dieser Kategorie wurden, wie im Methodikteil beschrieben, drei verschiedene Formen des Wiederauftretens von Polypen untersucht. Aufgrund dieser Einteilung ist jedes Auferstehungsrezidiv auch ein lokales Rezidiv. Nachfolgende Polypen wurden in dieser Studie nicht systematisch auf die Expression der drei Proteinmarker untersucht, ihr Auftreten wurde lediglich für statistische Analysen der untersuchten Polypen registriert.

Für einfache Zweitadenome wurden alle vorhandenen Polypen in die Analyse inkludiert. Für lokale Rezidive und Auferstehungsrezidive wurden jedoch Polypen exkludiert, deren Abtragungsstatus nicht sicher vollständig war, um hier echte Rezidive (eine Neuentstehung von dysplastischem Gewebe) von einer unvollständigen Resektion mit konsekutivem Wachstum des verbliebenen dysplastischen Gewebes trennen zu können. Allerdings konnte im Studienkollektiv durch Exakte Fisher-Tests weder für lokale Rezidive (Exakter Fisher-Test:  $p = 0,7377$ , siehe tabellarischer Anhang, Tabelle 183) noch für Auferstehungsrezidive (Exakter Fisher-Test:  $p = 0,1432$ , siehe tabellarischer Anhang, Tabelle 184) ein Zusammenhang zwischen ihrem Auftreten und einem sicher vollständigen Abtragungsstatus identifiziert werden. Da eine unvollständige Entfernung einen bekannten Risikofaktor für die Entwicklung eines lokalen Rezidivs darstellt<sup>58</sup>, wäre eine Assoziation zu erwarten. Möglich ist allerdings, dass hier die Fallzahl für Polypen mit unvollständigem oder unklarem Abtragungsstatus für ein signifikantes Ergebnis zu gering war ( $n = 10$ ). Deshalb wurde eine Exklusion unvollständig entfernter Polypen bzw. Polypen mit unklarem Abtragungsstatus trotz fehlender Signifikanz als sinnvoll erachtet. So wurden 10 der 93 Polypen aufgrund des Abtragungsstatus exkludiert (4 mit fraglich unvollständigem, 6 mit unvollständigem Abtragungsstatus).

Außerdem wurden die Analysen sowohl polypenbezogen (jeder Polyp einzeln) als auch fallbezogen (alle Polypen, die während einer Sitzung entfernt wurden, kombiniert, d.h. durch Mittelwertbildung der Expressions-Scores) durchgeführt. So können sowohl Aussagen zur Assoziation vom Expressionsniveau der Marker mit der Neubildung von Adenomen als auch zu Fragestellungen bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeit von Patienten getroffen werden, da bei Letzterem eine polypenbezogene Betrachtung verzerrend wirken würde. Die fallbezogene Auswertung bildet auch hier einen idealen

Kompromiss zwischen einer polypenbezogenen und einer patientenzentrierten Auswertung.

Da für einzelne der Parameter auch Assoziationen zum Patientenalter und der Histologie der Polypen identifiziert wurden, wurden ebenfalls Subanalysen, bei denen das Kollektiv nach Patientenalter bzw. Polypenhistologie getrennt wurden, durchgeführt.

### 3.2.3.1 Zweitadenome

Als Zweitadenome wurden adenomatöse Polypen (somit keine hyperplastischen Läsionen) bezeichnet, die nach der Entfernung des untersuchten Polypen, allerdings nicht im selben Darmabschnitt, auftraten, also kein „lokales“ Rezidiv darstellen. Insgesamt wurden bei 38 Polypen nachfolgende Zweitadenome identifiziert, während bei 55 Polypen keine folgenden Adenome gefunden wurden. Die letzten untersuchten Polypen wurden im März 2011 entfernt, während die Identifizierung von Zweitadenomen zuletzt im März 2018 aktualisiert wurde. Es lag also für jeden Polypen eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 7 Jahren vor. Hiermit wurde bei allen Polypen, außer bei einzelnen kleinen (< 1 cm) hyperplastischen Polypen und Adenomen ohne höhergradige intraepitheliale Neoplasie, bis zur Zeit der Überprüfung auf Zweitadenome sicher eine Kontrollendoskopie durchgeführt, da in diesen Fällen das empfohlene Intervall für eine Folgekoloskopie bei maximal 3 Jahren liegt<sup>153</sup>. V.a. bei kleinen hyperplastischen Polypen und Adenomen wäre es theoretisch möglich, dass bis zur Überprüfung auf Zweitadenome noch keine Kontrollendoskopie durchgeführt wurde, da hier das empfohlene Intervall bei bis zu 10 Jahren liegen kann<sup>153</sup>. Bei den in dieser Studie untersuchten Adenomen waren aber bei allen kleinen Polypen entweder weitere Faktoren vorhanden, aufgrund derer das Kontrollintervall verkürzt wurde (z.B. synchrone größere Polypen, HIEN) oder die Polypektomie war vor 2008 durchgeführt worden, sodass bei allen untersuchten Polypen bis zur Überprüfung auf Zweitadenome eine Kontrollendoskopie durchgeführt worden ist.

#### *Polypenbezogene Auswertung:*

Für MTMR7 konnte eine signifikante Assoziation zwischen der Expression des Markers im nicht-dysplastischen Gewebe und dem Auftreten von Zweitadenomen nachgewiesen werden: In diesem Gewebe war MTMR7 in Polypen mit positivem

Zweitadenom signifikant weniger exprimiert als bei Polypen ohne Folgeadenom (Median 0,86 vs 1,67; SD 1,92 vs 2,10;  $p = 0,0144$ ; siehe Diagramm 6). Auch bei der Auswertung dieses Markers im dysplastischen Gewebe konnte zumindest eine gleichgerichtete Tendenz identifiziert werden (Median 1,20 vs 1,75; SD 1,59 vs 1,76;  $p = 0,0704$ ). Sowohl für TUSC3 im dysplastischen (mit vs ohne Zweitadenom: Median 3,29 vs 3,63; SD 1,99 vs 1,91;  $p = 0,6530$ ) und nicht-dysplastischen (mit vs ohne Zweitadenom: Median 2,88 vs 4,00; SD 2,24 vs 2,45;  $p = 0,1134$ ) als auch für DOK1 im dysplastischen (mit vs ohne Zweitadenom: Median 3,58 vs 3,10; SD 1,94 vs 2,04;  $p = 0,8437$ ) und nicht-dysplastischen (mit vs ohne Zweitadenom: Median 4,00 vs 4,00; SD 2,28 vs 2,39;  $p = 0,9870$ ) konnte keine Assoziation zwischen der Expression im Gewebe und dem Auftreten eines Zweitadenoms nachgewiesen werden.

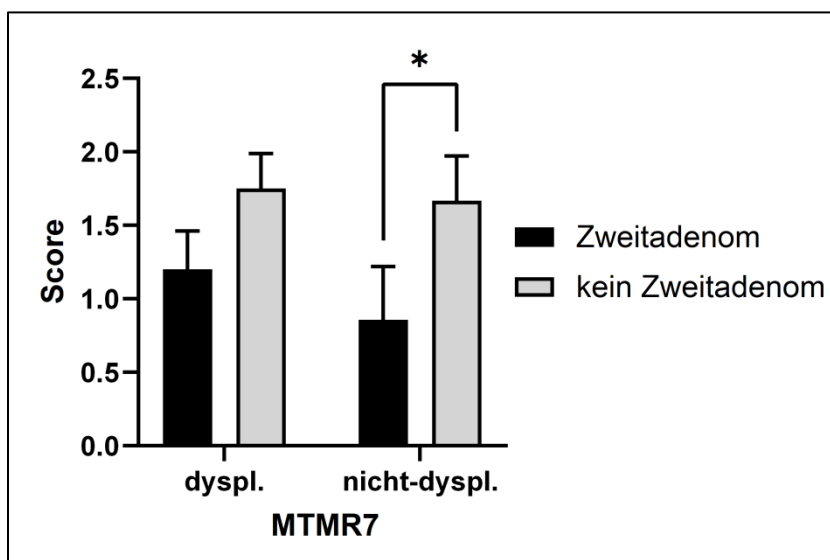


Diagramm 6: MTMR7-Expression und Zweitadenom, polypenbezogen; Zweitadenom vs kein Zweitadenom; dysplastisch: Score: 1,20 vs 1,75; SE: 0,26 vs 0,24;  $p = 0,0704$ ;  $n = 91$  (37 vs 54), nicht-dysplastisch: Score: 0,86 vs 1,67; SE: 0,36 vs 0,31;  $p = 0,0144$ ;  $n = 75$  (28 vs 47); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		<i>ja (n = 38)</i>		<i>nein (n = 55)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,58	1,94	3,10	2,04	0,8437
	nicht-dysplastisch	4,00	2,28	4,00	2,39	0,9870
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,20	1,59	1,75	1,76	<b>0,0704</b>
	nicht-dysplastisch	0,86	1,92	1,67	2,10	<b>0,0144*</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,29	1,99	3,63	1,91	0,6530
	nicht-dysplastisch	2,88	2,24	4,00	2,45	0,1134

Tabelle 20: Polypenbezogene Statistik Zweitadenom, *DOK1* dysplastisch:  $n = 88$  (34 vs 54), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 76$  (27 vs 49), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 91$  (37 vs 54), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 75$  (28 vs 47), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 89$  (35 vs 54), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 80$  (30 vs 50); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

Auch bei Einteilung des Expressionsniveaus in zwei Gruppen anhand des jeweiligen Medians und konsekutivem Chi-Quadrat-Test konnte eine Abhängigkeit zumindest für *MTMR7* im nicht-dysplastischen Gewebe bestätigt werden (siehe Tabelle 21). Die Vierfelder-Tafeln für *MTMR7* im dysplastischen Gewebe sowie für *DOK1* und *TUSC3* finden sich im tabellarischen Anhang, Kapitel 8.2.1.

		<i>Zweitadenom</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>MTMR7</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	hoch	13	35	<b>48</b>	<b>0,0144*</b>
	niedrig	15	12	<b>27</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>28</b>	<b>47</b>	<b>75</b>	

Tabelle 21: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *MTMR7* nicht-dysplastisch x Zweitadenom, polypenbezogen,  $n = 75$ ; Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

Weiterhin wurden nach Histologie und Patientenalter getrennte Subanalysen durchgeführt. Diese finden sich im Anhang in Kapitel 7.3.1.1.

*Fallbezogene Auswertung:*

Hierbei wurden die 93 Polypen so zusammengefasst, dass Polypen, die zum selben Zeitpunkt (während derselben Koloskopie) entfernt worden waren, als ein Fall gewertet wurden. Hierzu wurden die Mittelwerte der Scores gebildet. Insgesamt konnten so 61 Fälle (22 mit und 39 ohne Zweitadenom) unterschieden werden. Bei dieser Analyse konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Für MTMR7 zeigten jedoch sowohl die Expression im dysplastischen als auch im nicht-dysplastischen Gewebe in Fällen mit positivem Zweitadenom eine Tendenz zur geringeren Ausprägung als in Fällen ohne Folgeadenome (dysplastisch: Median 1,03 vs 1,92; SD 1,41 vs 1,82;  $p = 0,0685$ ; nicht-dysplastisch: Median 0,90 vs 1,88; SD 2,21 vs 2,24;  $p = 0,0510$ ; siehe Diagramm 7). Wie schon in der polypenbezogenen Auswertung konnte sowohl für TUSC3 im dysplastischen (mit vs ohne Zweitadenom: Median 3,50 vs 3,60; SD 1,91 vs 1,66;  $p = 0,7389$ ) als auch nicht-dysplastischen (mit vs ohne Zweitadenom: Median 2,75 vs 4,00; SD 2,17 vs 2,12;  $p = 0,2072$ ) als auch für DOK1 im dysplastischen (mit vs ohne Zweitadenom: Median 3,83 vs 3,40; SD 1,86 vs 1,72;  $p = 0,4475$ ) als auch nicht-dysplastischen (mit vs ohne Zweitadenom: Median 4,00 vs 3,83; SD 1,99 vs 2,30;  $p = 0,6956$ ) keine Assoziation zwischen der Expression im Gewebe und dem Auftreten eines Zweitadenoms nachgewiesen werden.

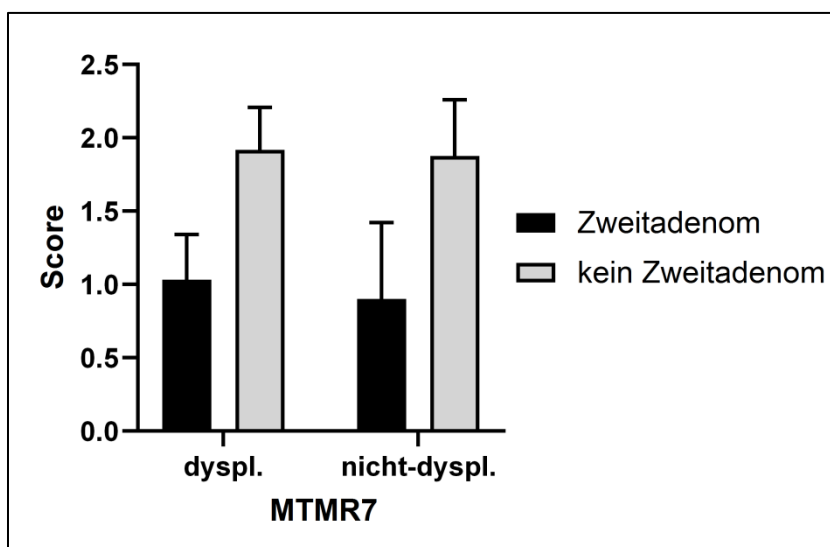


Diagramm 7: MTMR7-Expression und Zweitadenom, fallbezogen; Zweitadenom vs kein Zweitadenom; dysplastisch: Score: 1,03 vs 1,92; SE: 0,31 vs 0,29;  $p = 0,0685$ ;  $n = 60$  (21 vs 39), nicht-dysplastisch: Score: 0,90 vs 1,88; SE: 0,52 vs 0,38;  $p = 0,0510$ ;  $n = 52$  (18 vs 34); jeweils Median und Standardfehler abgebildet



		<i>ja (n = 22)</i>		<i>nein (n = 39)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,83	1,86	3,40	1,72	0,4475
	nicht-dysplastisch	4,00	1,99	3,83	2,30	0,6956
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,03	1,41	1,92	1,82	<b>0,0685</b>
	nicht-dysplastisch	0,90	2,21	1,88	2,24	<b>0,0510</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,50	1,91	3,60	1,66	0,7389
	nicht-dysplastisch	2,75	2,17	4,00	2,12	0,2072

Tabelle 22: Fallbezogene Statistik Zweitadenom, *DOK1* dysplastisch:  $n = 60$  (21 vs 39), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 43$  (17 vs 36), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 60$  (21 vs 39), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 52$  (18 vs 34), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 60$  (21 vs 39), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 54$  (19 vs 35); Legende: fett:  $p < 0,1$

Bei Einteilung des Expressionsniveaus in zwei Gruppen anhand des jeweiligen Medians und konsekutivem Exaktem Fisher-Test konnte ebenfalls eine Tendenz zu einer höheren Expression von *MTMR7* im nicht-dysplastischen Gewebe von Polypen ohne Zweitadenom im Vergleich zu Polypen mit Zweitadenom identifiziert werden (siehe Tabelle 23).

		<i>Zweitadenom</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>MTMR7</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	hoch	6	20	<b>26</b>	<b>0,0803</b>
	niedrig	12	14	<b>26</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>18</b>	<b>34</b>	<b>52</b>	

Tabelle 23: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *MTMR7* nicht-dysplastisch x Zweitadenom, fallbezogen,  $n = 52$ ; Legende: fett:  $p < 0,1$

Die übrigen Vierfelder-Tafeln finden sich im tabellarischen Anhang, Kapitel 8.2.2.

Weiterhin wurden nach Patientenalter getrennte Subanalysen durchgeführt. Diese finden sich im Anhang in Kapitel 7.3.1.2.

### 3.2.3.2 Lokale Rezidive

Als lokales Rezidiv wurden Polypen (Adenome & hyperplastische Polypen) gewertet, die im selben Darmabschnitt wie der untersuchte Polyp entdeckt wurden. Für diese Auswertung wurden Polypen, die fraglich unvollständig oder unvollständig abgetragen worden waren, wie bereits eingehend erwähnt, exkludiert. So wurden von 93 Polypen (35 mit und 58 ohne lokales Rezidiv) 83 (32 mit und 51 ohne lokales Rezidiv) in die Analyse inkludiert.

#### *Polypenbezogene Auswertung:*

Für MTMR7 wurde im nicht-dysplastischen Gewebe ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Expression des Markers und dem Auftreten eines lokalen Rezidivs identifiziert: In diesem Gewebetyp war die Expression von MTMR7 in Polypen mit lokalem Rezidiv signifikant geringer als in Polypen ohne lokales Rezidiv (Median 1,00 vs 1,83; SD 1,12 vs 2,40;  $p = 0,0362$ ; siehe Diagramm 8). Für die Expression im dysplastischen Gewebe konnte eine gleichgerichtete Tendenz nachgewiesen werden (Median 1,20 vs 1,88; SD 1,55 vs 1,80;  $p = 0,0597$ ). Sowohl für TUSC3 im dysplastischen (mit vs ohne lokales Rezidiv: Median 3,50 vs 3,50; SD 1,86 vs 1,96;  $p = 0,5482$ ) und im nicht-dysplastischen (mit vs ohne lokales Rezidiv: Median 3,33 vs 4,00; SD 2,20 vs 2,43;  $p = 0,4522$ ) als auch für DOK1 im dysplastischen (mit vs ohne lokales Rezidiv: Median 3,83 vs 3,37; SD 2,11 vs 1,96;  $p = 0,8187$ ) und im nicht-dysplastischen (mit vs ohne lokales Rezidiv: Median 4,05 vs 4,00; SD 2,70 vs 2,17;  $p = 0,3857$ ) Gewebe konnte keine Assoziation zwischen der Expression der Marker und dem Auftreten eines lokalen Rezidivs nachgewiesen werden.

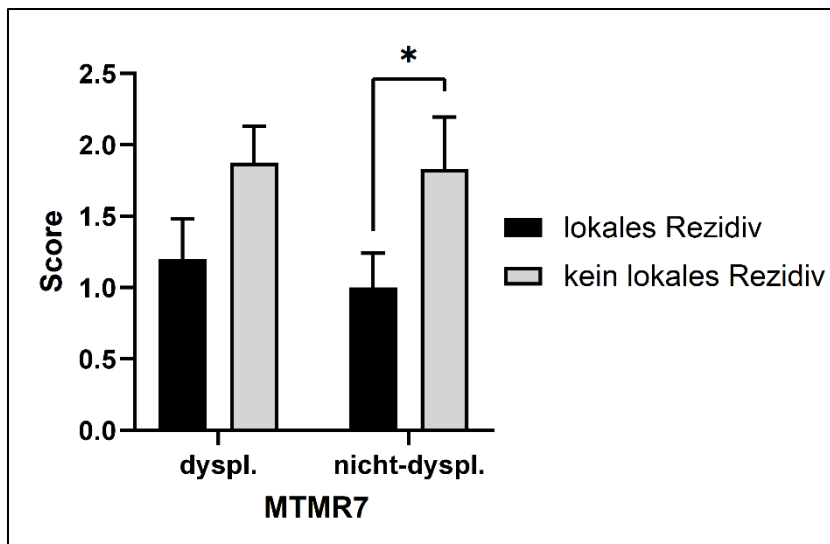


Diagramm 8: MTMR7-Expression und lokales Rezidiv, polypenbezogen; lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv; dysplastisch: Score: 1,20 vs 1,88; SE: 0,28 vs 0,25;  $p = 0,0597$ ;  $n = 81$  (31 vs 50), nicht-dysplastisch: Score: 1,00 vs 1,83; SE: 0,24 vs 0,36;  $p = 0,0362$ ;  $n = 66$  (22 vs 44); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		<i>ja</i> ( $n = 32$ )		<i>nein</i> ( $n = 51$ )		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,83	2,11	3,37	1,96	0,8187
	nicht-dysplastisch	4,05	2,70	4,00	2,17	0,3857
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,20	1,55	1,88	1,80	<b>0,0597</b>
	nicht-dysplastisch	1,00	1,12	1,83	2,40	<b>0,0362*</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,50	1,86	3,50	1,96	0,5482
	nicht-dysplastisch	3,33	2,20	4,00	2,43	0,4522

Tabelle 24: Polypenbezogene Statistik lokales Rezidiv, *DOK1* dysplastisch:  $n = 78$  (28 vs 50), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 67$  (21 vs 46), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 81$  (31 vs 50), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 66$  (22 vs 44), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 79$  (29 vs 50), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 60$  (23 vs 47); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

Wie bei der Analyse auf Zweitadenome, wurde auch hier das Expressionsniveau anhand des Medians in zwei Gruppen geteilt (hoch vs niedrig). Hierbei konnte im dysplastischen Gewebe zumindest eine tendenziell niedrigere Expression von MTMR7 in Polypen mit lokalem Rezidiv im Vergleich zu Polypen ohne lokales Rezidiv identifiziert werden (siehe Tabelle 25).

		<i>Lokales Rezidiv</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>MTMR7 Expression dysplastisch</i>	hoch	12	29	<b>41</b>	<b>0,0914</b>
	niedrig	19	21	<b>40</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>31</b>	<b>50</b>	<b>81</b>	

Tabelle 25: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *MTMR7 dysplastisch x lokales Rezidiv, polypenbezogen, n = 81*; Legende: fett:  $p < 0,1$

Die übrigen Vierfelder-Tafeln finden sich im tabellarischen Anhang, Kapitel 8.3.1.

Weiterhin wurden nach Histologie und Patientenalter getrennte Subanalysen durchgeführt. Diese finden sich im Anhang in Kapitel 7.3.2.1.

#### *Fallbezogene Auswertung:*

Nach Zusammenfassen mit Mittelwertbildung der Adenome, die während derselben Koloskopie entnommen wurden, wurden 56 Fälle (19 mit und 37 ohne lokales Rezidiv) analysiert. Für DOK1 konnte sowohl im dysplastischen auch im nicht-dysplastischen Gewebe in Fällen mit einem identifizierten lokalen Rezidiv eine signifikant höhere Expression im Vergleich zu Fällen ohne lokales Rezidiv aufgezeigt werden (dysplastisch: Median 4,62 vs 3,00; SD 1,80 vs 1,72;  $p = 0,0391$ ; nicht-dysplastisch: Median 5,00 vs 3,17; SD 2,22 vs 2,13;  $p = 0,0346$ ; siehe Diagramm 9). Weder für *MTMR7* im dysplastischen (mit vs ohne lokales Rezidiv: Median 1,30 vs 1,83; SD 1,31 vs 1,90;  $p = 0,1726$ ) und im nicht-dysplastischen (mit vs ohne lokales Rezidiv: Median 1,00 vs 1,83; SD 1,29 vs 2,58;  $p = 0,1486$ ) noch für *TUSC3* im dysplastischen (mit vs ohne lokales Rezidiv: Median 3,59 vs 3,20; SD 1,62 vs 1,80;  $p = 0,2508$ ) und im nicht-dysplastischen (mit vs ohne lokales Rezidiv: Median 4,00 vs 3,67; SD 1,92 vs 2,24;  $p = 0,6247$ ) Gewebe konnte eine Assoziation zwischen der Expression der Marker und dem Auftreten eines lokalen Rezidivs nachgewiesen werden.

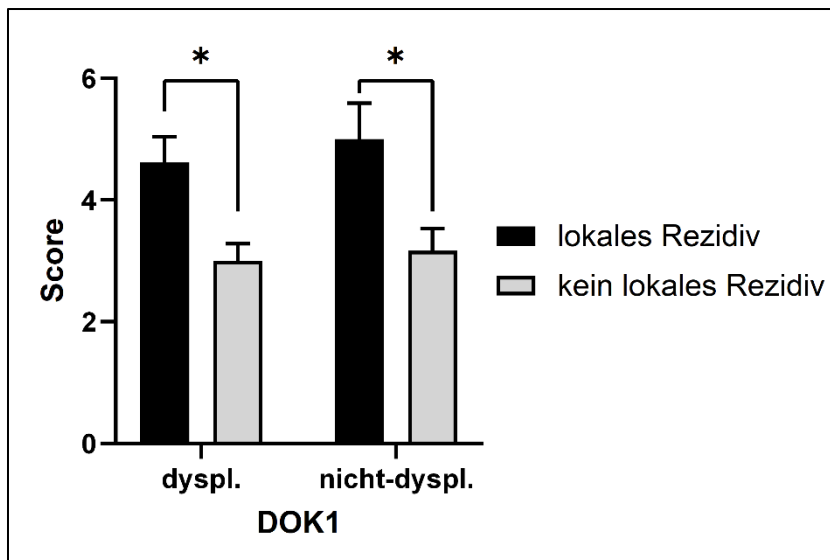


Diagramm 9: DOK1-Expression und lokales Rezidiv, fallbezogen; lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv; dysplastisch: Score: 4,62 vs 3,00; SE: 0,42 vs 0,28;  $p = 0,0391$ ;  $n = 55$  (18 vs 37), nicht-dysplastisch: Score: 5,00 vs 3,17; SE: 0,59 vs 0,37;  $p = 0,0346$ ;  $n = 48$  (lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv: 14 vs 34); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		<i>ja</i> ( $n = 19$ )		<i>nein</i> ( $n = 37$ )		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	4,62	1,80	3,00	1,72	<b>0,0391*</b>
	nicht-dysplastisch	5,00	2,22	3,17	2,13	<b>0,0346*</b>
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,30	1,31	1,83	1,90	0,1726
	nicht-dysplastisch	1,00	1,29	1,83	2,58	0,1486
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,59	1,62	3,20	1,80	0,2508
	nicht-dysplastisch	4,00	1,92	3,67	2,24	0,6247

Tabelle 26: Fallbezogene Statistik lokales Rezidiv, DOK1 dysplastisch:  $n = 55$  (18 vs 37), DOK1 nicht-dysplastisch:  $n = 48$  (14 vs 34), MTMR7 dysplastisch:  $n = 55$  (18 vs 37), MTMR7 nicht-dysplastisch:  $n = 47$  (15 vs 32), TUSC3 dysplastisch:  $n = 55$  (18 vs 37), TUSC3 nicht-dysplastisch:  $n = 49$  (15 vs 34); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

Bei Einteilung des Expressionsniveaus in zwei Gruppen anhand des jeweiligen Medians und konsekutivem Exaktem Fisher-Test konnten keine signifikanten Abhängigkeiten identifiziert werden. Die Vierfelder-Tafeln finden sich im tabellarischen Anhang, Kapitel 8.3.2.

Weiterhin wurden nach Patientenalter getrennte Subanalysen durchgeführt. Diese finden sich im Anhang in Kapitel 7.3.2.2.

### 3.2.3.3 Auferstehungsrezidiv

Als Auferstehungsrezidiv wurden Polypen (Adenome & hyperplastische Polypen)) gewertet, die entweder direkt an die Narbe des entfernten, untersuchten Polypen angrenzend gelegen waren oder bei denen die koloskopische Streckenangabe *ab ano* in cm exakt übereinstimmten. Auch für diese Auswertung wurden Polypen, die fraglich unvollständig oder unvollständig abgetragen worden waren, exkludiert, um diesen potenziellen Confounder zu eliminieren. So wurden von 93 Polypen (13 mit und 80 ohne Auferstehungsrezidiv) 83 (10 mit und 73 ohne Auferstehungsrezidiv) in die Analyse inkludiert.

#### *Polypenbezogene Auswertung:*

Für TUSC3 konnte eine signifikant höhere Expression im dysplastischen Gewebe von Polypen mit Auferstehungsrezidiv im Gegensatz zu Polypen ohne Auferstehungsrezidiv identifiziert werden (Median 4,09 vs 3,20; SD 1,79 vs 1,95;  $p = 0,0480$ ; siehe Diagramm 10). Im nicht-dysplastischen Gewebe konnte für TUSC3 keine signifikante Assoziation nachgewiesen werden (mit vs ohne Auferstehungsrezidiv: Median 4,00 vs 3,50; SD 2,36 vs 2,45;  $p = 0,8599$ ). Weder für MTMR7 im dysplastischen (mit vs ohne Auferstehungsrezidiv: Median 1,30 vs 1,60; SD 1,95 vs 1,79;  $p = 0,9313$ ) und im nicht-dysplastischen (mit vs ohne Auferstehungsrezidiv: Median 1,25 vs 1,00; SD 2,21 vs 2,20;  $p = 0,9552$ ) noch für DOK1 im dysplastischen (mit vs ohne Auferstehungsrezidiv: Median 4,40 vs 3,33; SD 1,24 vs 2,07;  $p = 0,1784$ ) und im nicht-dysplastischen (mit vs ohne Auferstehungsrezidiv: Median 4,50 vs 4,00; SD 1,63 vs 2,40;  $p = 0,5231$ ) Gewebe konnte eine Assoziation zwischen der Expression der Marker und dem Auftreten eines lokalen Rezidivs nachgewiesen werden.

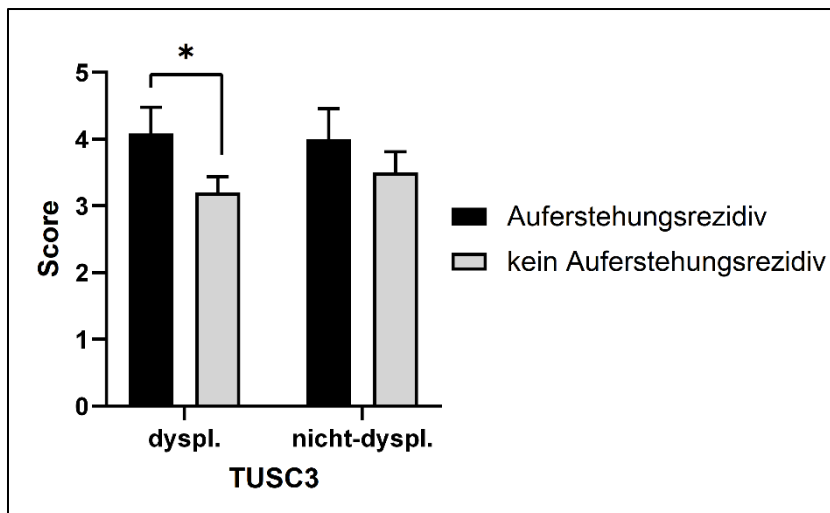


Diagramm 10: TUSC3-Expression und Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen; Auferstehungsrezidiv vs kein Auferstehungsrezidiv; dysplastisch: Score: 4,09 vs 3,20; SE: 0,39 vs 0,23;  $p = 0,0480$ ;  $n = 79$  (10 vs 69), nicht-dysplastisch: Score: 4,00 vs 3,50; SE: 0,46 vs 0,31;  $p = 0,8599$ ;  $n = 70$  (7 vs 63); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		<i>ja</i> ( $n = 10$ )		<i>nein</i> ( $n = 73$ )		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	4,40	1,24	3,33	2,07	0,1784
	nicht-dysplastisch	4,50	1,63	4,00	2,40	0,5231
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,30	1,95	1,60	1,79	0,9313
	nicht-dysplastisch	1,25	2,21	1,00	2,20	0,9552
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	4,09	1,79	3,20	1,95	<b>0,0480*</b>
	nicht-dysplastisch	4,00	2,36	3,50	2,45	0,8599

Tabelle 27: Polypenbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, *DOK1* dysplastisch:  $n = 78$  (9 vs 69), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 67$  (6 vs 61), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 81$  (10 vs 71), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 66$  (6 vs 60), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 79$  (10 vs 69), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 70$  (7 vs 63); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

Bei Einteilung des Expressionsniveaus in zwei Gruppen anhand des jeweiligen Medians und konsekutivem Exaktem Fisher-Test konnte für TUSC3 im dysplastischen Gewebe zumindest eine Tendenz zu einer höheren Expression bei Polypen mit Auferstehungsrezidiv gezeigt werden (siehe Tabelle 27). Die Vierfelder-Tafeln für TUSC3 im nicht-dysplastischen Gewebe sowie für DOK1 und MTMR7 finden sich im tabellarischen Anhang, Kapitel 8.4.1.

		<i>Auferstehungsrezidiv</i>			<i>Exakter Fisher-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>TUSC3 Expression dysplastisch</i>	hoch	8	33	<b>41</b>	<b>0,0894</b>
	niedrig	2	36	<b>38</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>10</b>	<b>69</b>	<b>79</b>	

Tabelle 28: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *TUSC3* dysplastisch x *Auferstehungsrezidiv*, polypenbezogen,  $n = 79$ ;

Legende: fett:  $p < 0,1$

Weiterhin wurden nach Histologie und Patientenalter getrennte Subanalysen durchgeführt. Diese finden sich im Anhang in Kapitel 7.3.3.1.

#### *Fallbezogene Auswertung:*

Nach Zusammenfassen mit Mittelwertbildung der Adenome, die während derselben Koloskopie entnommen wurden, wurden 56 Fälle (9 mit und 47 ohne *Auferstehungsrezidiv*) analysiert. In der fallbezogenen Auswertung konnten keine signifikanten Assoziationen identifiziert werden.

		<i>ja (n = 9)</i>		<i>nein (n = 47)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,83	1,26	3,40	1,87	0,2648
	nicht-dysplastisch	5,00	1,64	4,00	2,32	0,5885
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,40	1,43	1,78	1,81	0,6086
	nicht-dysplastisch	1,25	1,36	1,50	2,41	0,7488
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	4,17	0,78	3,16	1,86	0,1086
	nicht-dysplastisch	4,00	1,40	3,67	2,25	0,6468

Tabelle 29: Fallbezogene Statistik *Auferstehungsrezidiv*, *DOK1* dysplastisch:  $n = 55$  (9 vs 46), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 48$  (5 vs 43), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 55$  (9 vs 46), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 47$  (6 vs 41), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 55$  (9 vs 46), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 49$  (7 vs 42)



Bei Einteilung des Expressionsniveaus in zwei Gruppen anhand des jeweiligen Medians und konsekutivem Exaktem Fisher-Test konnten keine signifikanten Abhängigkeiten identifiziert werden. Die Vierfelder-Tafeln finden sich im tabellarischen Anhang, Kapitel 8.4.2.

Weiterhin wurden nach Patientenalter getrennte Subanalysen durchgeführt. Diese finden sich im Anhang in Kapitel 7.3.3.2.

### 3.2.4 Eigenschaften der Polypen

#### 3.2.4.1 Histologischer Subtyp

Von 93 Polypen wurden 90 in die den histologischen Subtyp betreffenden Analysen inkludiert. Die genaue Einteilung ist in Tabelle 30 abgebildet. Das Kollektiv enthielt neben klassisch tubulären und serratierten Adenomen auch 2 gemischte Adenome mit teils tubulärer, teils serratierter Histologie, sowie ein tubuläres Adenom mit HIEN und Anteilen eines Adenokarzinoms. Diese 3 Polypen wurden für die Untersuchungen bezüglich Histologie exkludiert.

Nach der zuvor beschriebenen Einteilung in eine tubulär-villös-tubulovillöse Gruppe (im Folgenden kurz: „tubulovillöse Gruppe“) und eine hyperplastisch-serratierte Gruppe (im Folgenden kurz: „serratierte Gruppe“) waren so 48 bzw. 42 Polypen in die jeweilige Gruppe eingeordnet.

<b>Histologie</b>	<b>Anzahl n</b>
Tubulär, NIEN	17
Villös, NIEN	1
Tubulovillös, NIEN	18
Tubulär, HIEN	5
Villös, HIEN	0
Tubulosvillös, HIEN	7
<b>Tubulär-villös-tubulovillöse Gruppe</b>	<b>48</b>
Serratiert, NIEN	22
Serratiert, HIEN	1
Serratiert, o.n.A.	7
Hyperplastisch	12
<b>Hyperplastisch-serratierte Gruppe</b>	<b>42</b>
<i>Gemischt (tubulär &amp; serratiert)</i>	<i>2 (exkludiert)</i>
<i>Tubulär, HIEN, Adenokarzinom-Anteile</i>	<i>1 (exkludiert)</i>

*Tabelle 30: Histologische Subgruppen des Kollektivs, NIEN: niedriggradige intraepitheliale Neoplasie, HIEN: hochgradige intraepitheliale Neoplasie, o.n.A: ohne nähere Angabe*

Es konnte gezeigt werden, dass die Expression von DOK1 im dysplastischen Gewebe in der Gruppe der tubulären Adenome signifikant stärker war als in der Gruppe der serratierten Adenome (Median 3,67 vs 1,98; SD 1,58 vs 2,26;  $p = 0,0026$ ; siehe Diagramm 11). Die Expression von DOK1 im nicht-dysplastischen Gewebe zeigte hier keinen signifikanten Unterschied (tubulär vs serratiert: Median 4,00 vs 3,33; SD 2,13 vs 2,54;  $p = 0,3852$ ). Für MTMR7 konnte im nicht-dysplastischen Gewebe eine Tendenz zu einer schwächeren Expression in der tubulären Gruppe gegenüber der serratierten Gruppe identifiziert werden (Median 1,00 vs 1,00; SD 1,14 vs 2,55;  $p =$

**0,0837**; siehe Diagramm 11). Sowohl für MTMR7 im dysplastischen (tubulär vs serratiert: Median 1,33 vs 1,40; SD 1,42 vs 2,04;  $p = 0,9967$ ) als auch für TUSC3 im dysplastischen (tubulär vs serratiert: Median 3,45 vs 3,00; SD 1,66 vs 2,23;  $p = 0,2248$ ) und im nicht-dysplastischen (tubulär vs serratiert: Median 3,50 vs 3,00; SD 2,13 vs 2,66;  $p = 0,3144$ ) Gewebe konnte keine Assoziation zwischen der Expression der Marker und der histologischen Gruppe nachgewiesen werden.

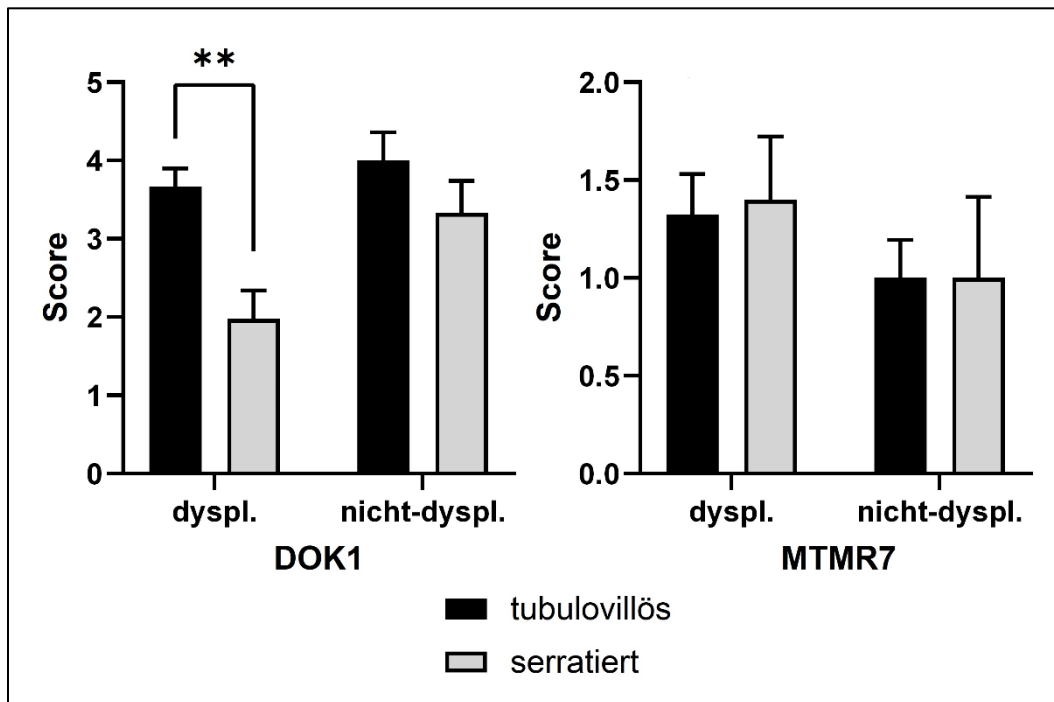


Diagramm 11: Proteinexpression und histologischer Subtyp, polypenbezogen; tubulovillös vs serratiert; DOK1: dysplastisch: Score: 3,67 vs 1,98; SE: 0,23 vs 0,37;  $p = 0,0026$ ;  $n = 85$  (47 vs 38), nicht-dysplastisch: Score: 4,00 vs 3,33; SE: 0,36 vs 0,41;  $p = 0,3852$ ;  $n = 74$  (35 vs 39), MTMR7: dysplastisch: Score: 1,33 vs 1,40; SE: 0,21 vs 0,32;  $p = 0,9967$ ;  $n = 88$  (48 vs 40), nicht-dysplastisch: Score: 1,00 vs 1,00; SE: 0,19 vs 0,41;  $p = 0,0837$ ;  $n = 73$  (35 vs 38); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		<i>tubulovillös (n = 48)</i>		<i>serratiert (n = 42)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,67	1,58	1,98	2,26	<b>0,0026**</b>
	nicht-dysplastisch	4,00	2,13	3,33	2,54	0,3852
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,33	1,42	1,40	2,04	0,9967
	nicht-dysplastisch	1,00	1,14	1,00	2,55	<b>0,0837</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,45	1,66	3,00	2,23	0,2248
	nicht-dysplastisch	3,50	2,13	3,00	2,66	0,3144

Tabelle 31: Polypenbezogene Statistik Histologie, *DOK1* dysplastisch: n = 85 (47 vs 38), *DOK1* nicht-dysplastisch: n = 74 (35 vs 39), *MTMR7* dysplastisch: n = 88 (48 vs 40), *MTMR7* nicht-dysplastisch: n = 73 (35 vs 38), *TUSC3* dysplastisch: n = 86 (48 vs 38), *TUSC3* nicht-dysplastisch: n = 77 (37 vs 40); Legende: fett: p < 0,1, \*: p < 0,05, \*\*: p < 0,01

Auch bei Einteilung des Expressionsniveaus in zwei Gruppen anhand des jeweiligen Medians und konsekutivem Chi-Quadrat-Test konnte für *DOK1* im dysplastischen Gewebe zumindest eine Tendenz für ein höheres Expressionsniveau in der Gruppe der tubulovillösen Polypen bestätigt werden (siehe Tabelle 32).

		<i>Histologie</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		tubulovillös	serratiert	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	27	14	<b>41</b>	<b>0,0587</b>
	niedrig	20	24	<b>44</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>47</b>	<b>38</b>	<b>85</b>	

Tabelle 32: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *DOK1* dysplastisch x Histologie, n = 85; Legende: fett: p < 0,1

Die übrigen Vierfeldertafeln finden sich im tabellarischen Anhang, Kapitel 8.5.

### 3.2.4.2 Grad der intraepithelialen Neoplasie

Bei insgesamt 71 Polypen wurde vom pathologischen Untersucher der Grad der intraepithelialen Neoplasie angegeben. Bei 58 Polypen lag eine niedriggradige intraepitheliale Neoplasie (NIEN), bei 13 eine hochgradige intraepitheliale Neoplasie

(HIEN) vor. Für keinen der drei untersuchten Marker konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Expression im Gewebe und dem Grad der intraepithelialen Neoplasie nachgewiesen werden.

		<i>NIEN (n = 58)</i>		<i>HIEN (n = 13)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,50	1,92	3,80	1,37	0,7740
	nicht-dysplastisch	4,50	2,18	3,00	2,19	0,2505
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,71	1,77	2,17	1,21	0,8641
	nicht-dysplastisch	2,00	2,23	1,00	1,08	0,3749
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,63	1,84	4,00	1,91	0,7210
	nicht-dysplastisch	4,00	2,34	4,50	2,03	0,6909

*Tabelle 33: Polypenbezogene Statistik Intraepitheliale Hyperplasie, DOK1 dysplastisch: n = 70 (57 vs 13), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 55 (45 vs 10), MTMR7 dysplastisch: n = 71 (58 vs 13), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 54 (43 vs 11), TUSC3 dysplastisch: n = 71 (58 vs 13), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 58 (47 vs 11)*

### 3.2.4.3 Größe

Bei 90 Polypen war der Durchmesser in Millimeter bekannt. Der größte Polyp durchmaß 60 mm, der kleinste 2 mm. Das arithmetische Mittel war für den Durchmesser nicht berechenbar, da in einigen Fällen die pathologische Größenangabe lediglich „< 10 mm“ war. Der Median für den Durchmesser betrug 15 mm. Der Durchmesser der Polypen war signifikant mit der histologischen Subgruppe assoziiert, in dem Sinne, dass die Polypen der tubulären Gruppe signifikant größer waren als die der serratierten Subgruppe (Median: 20 mm vs 12 mm, SD 11,65 mm vs 8,63 mm; **p = 0,0016**; siehe Diagramm 12).

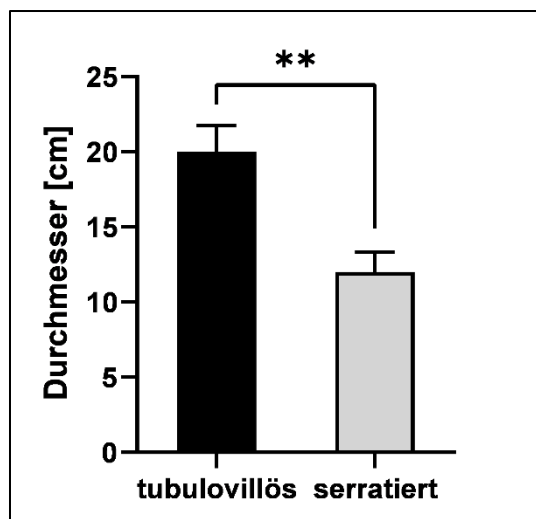


Diagramm 12: Durchmesser und histologischer Subtyp, polypenbezogen; tubulovillös vs serratiert; Durchmesser (mm): 20 vs 12; SE (mm): 1,74 vs 1,33;  $p = 0,0016$ ;  $n = 87$  (45 vs 42); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

	tubulovillös (n = 45)		serratiert (n = 42)		U-Test
	Median (mm)	SD (cm)	Median (mm)	SD (mm)	p-Wert
<b>Durchmesser</b>	20	11,65	12	8,63	<b>0,0016**</b>

Tabelle 34: Statistik Durchmesser & Histologie, n = 87; Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$

Bei einer Unterteilung in große und kleine Polypen anhand des Medians (klein:  $< 15$  mm,  $n = 42$ ; groß:  $\geq 15$  mm,  $n = 48$ ), konnte für die Expression von TUSC3 im dysplastischen Gewebe eine signifikant stärkere Expression in großen Polypen als in kleinen Polypen identifiziert werden (Median 3,63 vs 2,75; SD 1,64 vs 2,14;  $p = 0,0492$ ; siehe Diagramm 13). Ebenso konnte bei DOK sowohl für die Expression im dysplastischen Gewebe als auch im nicht-dysplastischen Gewebe eine Tendenz zu einer stärkeren Expression bei großen Polypen als bei kleinen Polypen identifiziert werden (dysplastisch: Median 3,73 vs 2,33; SD 1,81 vs 2,14;  $p = 0,0540$ ; nicht-dysplastisch: Median 4,00 vs 3,00; SD 2,09 vs 2,53;  $p = 0,0551$ ; siehe Diagramm 13).

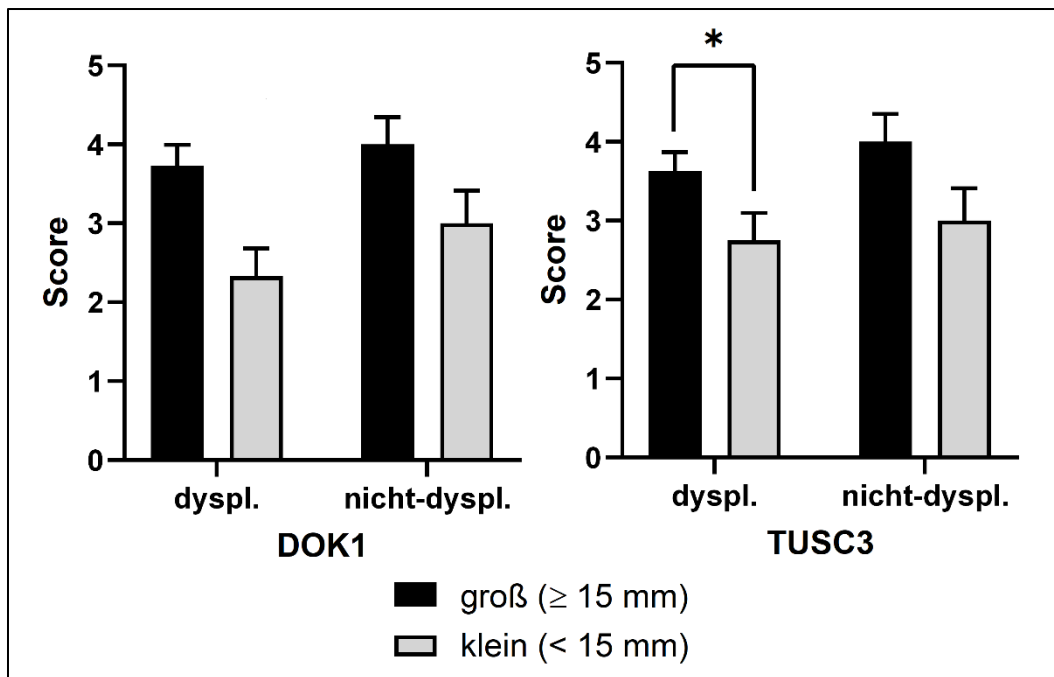


Diagramm 13: Proteinexpression und Durchmesser (Grenzwert: 15 mm), polypenbezogen; groß vs klein; DOK1: dysplastisch: Score: 3,73 vs 2,33; SE: 0,26 vs 0,35;  $p = 0,0540$ ;  $n = 86$  (48 vs 38), nicht-dysplastisch: Score: 4,00 vs 3,00; SE: 0,34 vs 0,42;  $p = 0,0551$ ;  $n = 74$  (37 vs 37), TUSC3: dysplastisch: Score: 3,63 vs 2,75; SE: 0,24 vs 0,35;  $p = 0,0492$ ;  $n = 86$  (48 vs 38), nicht-dysplastisch: Score: 4,00 vs 3,00; SE: 0,35 vs 0,41;  $p = 0,1798$ ;  $n = 78$  (39 vs 39); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		groß ( $\geq 15$ mm, $n = 48$ )		klein ( $< 15$ mm, $n = 42$ )		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
DOK1	dysplastisch	3,73	1,81	2,33	2,14	<b>0,0540</b>
	nicht-dysplastisch	4,00	2,09	3,00	2,53	<b>0,0551</b>
MTMR7	dysplastisch	1,68	1,44	1,20	1,93	0,3386
	nicht-dysplastisch	1,33	1,44	1,00	2,51	0,7473
TUSC3	dysplastisch	3,63	1,64	2,75	2,14	<b>0,0492*</b>
	nicht-dysplastisch	4,00	2,19	3,00	2,56	0,1798

Tabelle 35: Polypenbezogene Statistik Größe 15 mm, DOK1 dysplastisch:  $n = 86$  (48 vs 38), DOK1 nicht-dysplastisch:  $n = 74$  (37 vs 37), MTMR7 dysplastisch:  $n = 88$  (48 vs 40), MTMR7 nicht-dysplastisch:  $n = 73$  (35 vs 38), TUSC3 dysplastisch:  $n = 86$  (48 vs 38), TUSC3 nicht-dysplastisch:  $n = 78$  (39 vs 39); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

Neben der Unterteilung anhand des Medians wurden auch weitere in der Literatur häufig verwendete Grenzwerte angewandt.

Bei einem Grenzwert von 10 mm (klein: < 10 mm, n = 16; groß: ≥ 10 mm, n = 74), der beispielsweise in der *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom* einen wichtigen Marker zur Polypennachsorge darstellt<sup>153</sup>, war die Expression von TUSC3 in großen Polypen signifikant stärker als in kleinen, sowohl im dysplastischen (Median: 3,55 vs 1,25; SD 1,83 vs 1,89;  $p = 0,0104$ ) als auch im nicht-dysplastischen (Median 4,00 vs 1,50; SD 2,35 vs 2,03;  $p = 0,0070$ ; siehe Diagramm 14) Gewebe. Sowohl für MTMR7 im dysplastischen Gewebe (Median 1,55 vs 0,85; SD 1,72 vs 1,36;  $p = 0,0909$ ), als auch für DOK1 im dysplastischen Gewebe (Median 3,50 vs 2,17; SD 1,98 vs 1,89;  $p = 0,0833$ ; siehe Diagramm 14) bestand ebenfalls zumindest eine Tendenz für eine stärkere Expression in großen Polypen im Vergleich zu kleinen Polypen.

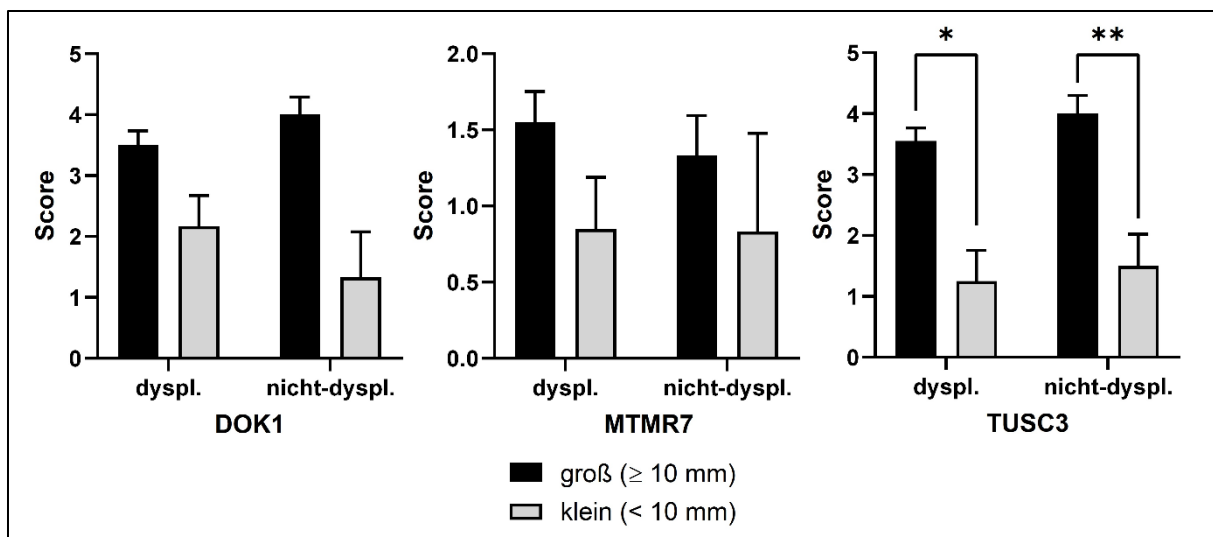


Diagramm 14: Proteinexpression und Durchmesser (Grenzwert: 10 mm), polypenbezogen; groß vs klein; DOK1: dysplastisch: Score: 3,50 vs 2,17; SE: 0,23 vs 0,51;  $p = 0,0833$ ;  $n = 86$  (72 vs 14), nicht-dysplastisch: Score: 4,00 vs 1,33; SE: 0,29 vs 0,74;  $p = 0,1524$ ;  $n = 74$  (61 vs 13), MTMR7: dysplastisch: Score: 1,55 vs 0,85; SE: 0,20 vs 0,34;  $p = 0,0909$ ;  $n = 88$  (72 vs 16), nicht-dysplastisch: Score: 1,33 vs 0,83; SE: 0,26 vs 0,64;  $p = 0,3134$ ;  $n = 73$  (59 vs 14), TUSC3: dysplastisch: Score: 3,55 vs 1,25; SE: 0,22 vs 0,51;  $p = 0,0104$ ;  $n = 86$  (72 vs 14), nicht-dysplastisch: Score: 4,00 vs 1,50; SE: 0,30 vs 0,52;  $p = 0,0070$ ;  $n = 78$  (63 vs 15); jeweils Median und Standardfehler abgebildet



		groß ( $\geq 10$ mm, $n = 74$ )		klein ( $< 10$ mm, $n = 16$ )		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,50	1,98	2,17	1,89	<b>0,0833</b>
	nicht-dysplastisch	4,00	2,27	1,33	2,68	0,1524
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,55	1,72	0,85	1,36	<b>0,0909</b>
	nicht-dysplastisch	1,33	2,01	0,83	2,41	0,3134
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,55	1,83	1,25	1,89	<b>0,0104*</b>
	nicht-dysplastisch	4,00	2,35	1,50	2,03	<b>0,0070**</b>

Tabelle 36: Polypenbezogene Statistik Größe 10 mm, *DOK1* dysplastisch:  $n = 86$  (72 vs 14), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 74$  (61 vs 13), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 73$  (59 vs 14), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 88$  (72 vs 16), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 86$  (72 vs 14), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 79$  (63 vs 15); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$

Bei einem Grenzwert von 20 mm (klein:  $< 20$  mm,  $n = 58$ ; groß:  $\geq 20$  mm,  $n = 32$ ), ein ebenfalls in der Literatur verwendetes Limit<sup>20</sup>, war sowohl die Expression von *DOK1* (Median 4,02 vs 2,33; SD 1,52 vs 2,11;  $p = 0,0044$ ) als auch die von *TUSC3* (Median 3,67 vs 3,00; SD 1,62 vs 2,01;  $p = 0,0487$ ; siehe Diagramm 15) im dysplastischen Gewebe in großen Polypen signifikant stärker exprimiert als in kleinen.

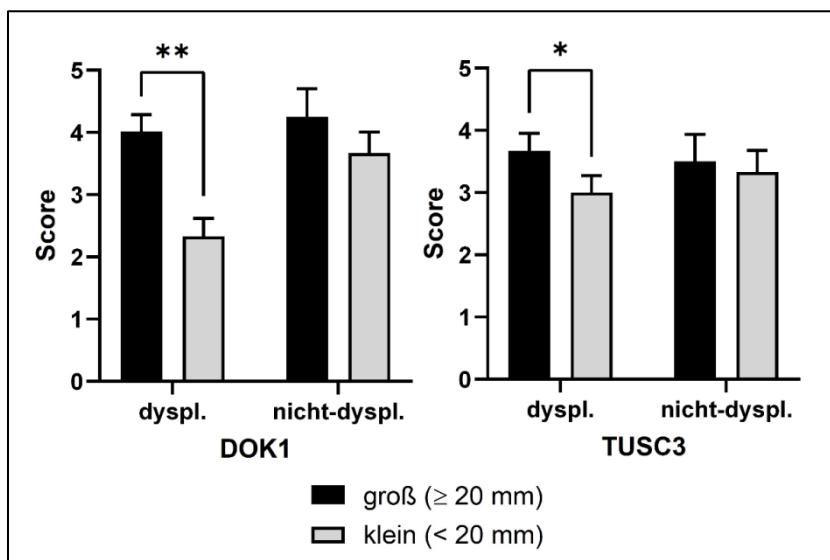


Diagramm 15: *DOK1*- & *TUSC3*-Expression und Durchmesser (Grenzwert: 20 mm), polypenbezogen; groß vs klein; *DOK1*: dysplastisch: Score: 4,02 vs 2,33; SE: 0,27 vs 0,29;  $p = 0,0044$ ;  $n = 86$  (32 vs 54), nicht-dysplastisch: Score: 4,25 vs 3,67; SE: 0,45 vs 0,34;  $p = 0,2355$ ;  $n = 74$  (24 vs 50), *TUSC3*: dysplastisch: Score: 3,67 vs 3,00; SE: 0,29 vs 0,27;  $p = 0,0487$ ;  $n = 86$  (32 vs 54), nicht-dysplastisch: Score: 3,50 vs 3,33; SE: 0,43 vs 0,34;  $p = 0,8010$ ;  $n = 78$  (25 vs 53); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		groß ( $\geq 20$ mm, $n = 32$ )		klein ( $< 20$ mm, $n = 58$ )		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	4,02	1,52	2,33	2,11	<b>0,0044**</b>
	nicht-dysplastisch	4,25	2,22	3,67	2,41	0,2355
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,70	1,46	1,23	1,80	0,4165
	nicht-dysplastisch	1,00	1,27	1,25	2,31	0,1516
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,67	1,62	3,00	2,01	<b>0,0487*</b>
	nicht-dysplastisch	3,50	2,17	3,33	2,51	0,8010

Tabelle 37: Polypenbezogene Statistik Größe 20 mm, *DOK1* dysplastisch:  $n = 86$  (32 vs 54), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 74$  (24 vs 50), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 88$  (32 vs 56), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 73$  (23 vs 50), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 86$  (32 vs 54), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 78$  (25 vs 53); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$

Es muss jedoch festgehalten werden, dass diese Zusammenhänge allerdings auch dadurch verzerrt werden können, da Polypen der tubulären Gruppe einen signifikant größeren Durchmesser hatten als die der serratierten Gruppe. Dies trifft vermutlich besonders bei *DOK1* zu, da bei der Untersuchung zum Zusammenhang zwischen *DOK1*-Expression und histologischer Subgruppe ebenfalls eine statistisch signifikante Assoziation vorlag.

Deshalb wurden auch nach Histologie getrennte Subanalysen durchgeführt. Die Analysen wurden mithilfe der Grenzwerte für die Einteilung in kleine bzw. große Polypen aus der Hauptanalyse durchgeführt. Zusätzlich wurde auch je eine Analyse mithilfe des Medians des Durchmessers in der Gruppe der serratierten bzw. tubulären Adenome durchgeführt. Die Analysen finden sich im Anhang in Kapitel 7.3.4.

#### 3.2.4.4 Lokalisation

Es wurden 9 Abschnitte des Kolons und des Rektums unterschieden. Von distal nach proximal waren dies: Rektum, Sigma, Colon descendens, linke Flexur, Colon transversum, rechte Flexur, Colon ascendens und Caecum. Diese Abschnitte wurden anhand des Cannon-Böhm-Punktes in rechtes und linkes Kolon geteilt: Caecum bis Colon transversum wurden zum rechten Kolon, linke Flexur bis Rektum zum linken Kolon gezählt. Von 90 Polypen konnte die Lokalisation erfasst werden, diese ist in

Tabelle 38 abgebildet. Insgesamt lagen 43 Polypen im rechten Kolon und 47 im linken Kolon.

<b>Lokalisation</b>	<b>Anzahl n</b>
Caecum	8
Colon descendens	19
Rechte Flexur	8
Colon transversum	8
<b>Rechtes Kolon</b>	<b>43</b>
Linke Flexur	1
Colon ascendens	12
Colon sigmoideum	16
Rektum	18
<b>Linkes Kolon</b>	<b>47</b>

*Tabelle 38: Einteilung der Lokalisationen der Polypen im Kolon/Rektum*

Es konnte für alle drei Marker eine signifikant stärkere Expression im nicht-dysplastischen Gewebe von Polypen des rechten Kolons im Vergleich zu Polypen des linken Kolons gezeigt werden (DOK1: Mittelwert 4,50 vs 3,00; SD 2,22 vs 2,28;  $p = 0,0091$ ; MTMR7: Mittelwert 2,00 vs 1,00; SD 1,81 vs 2,30;  $p = 0,0104$ ; TUSC3: Mittelwert 4,00 vs 2,67; SD 2,26 vs 2,34;  $p = 0,0045$ ; siehe Diagramm 16). Für keinen der 3 Marker konnte eine signifikante Assoziation zwischen der Expression im dysplastischen Gewebe und der Lokalisation im Darm identifiziert werden.

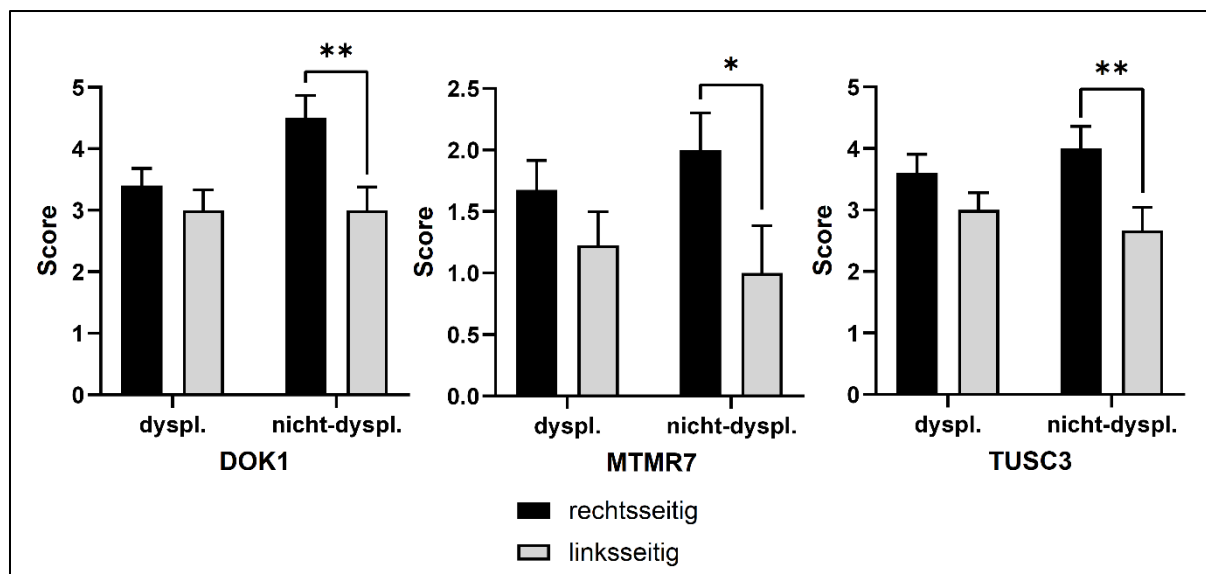


Diagramm 16: Proteinexpression und Lokalisation (rechtsseitig: Caecum bis Colon transversum vs linksseitig: linke Flexur bis Rektum), polypenbezogen, DOK1: dysplastisch: Score: 3,40 vs 3,00; SE: 0,28 vs 0,33;  $p = 0,6255$ ;  $n = 85$  (42 vs 43), nicht-dysplastisch: Score: 4,50 vs 3,00; SE: 0,36 vs 0,38;  $p = 0,0091$ ;  $n = 74$  (37 vs 37), MTMR7: dysplastisch: Score: 1,68 vs 1,23; SE: 0,24 vs 0,27;  $p = 0,1442$ ;  $n = 88$  (42 vs 46), nicht-dysplastisch: Score: 2,00 vs 1,00; SE: 0,30 vs 0,38;  $p = 0,0104$ ;  $n = 72$  (36 vs 36), TUSC3: dysplastisch: Score: 3,60 vs 3,00; SE: 0,31 vs 0,28;  $p = 0,1281$ ;  $n = 86$  (42 vs 44), nicht-dysplastisch: Score: 4,00 vs 2,67; SE: 0,36 vs 0,38;  $p = 0,0045$ ;  $n = 78$  (39 vs 39); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		rechts ( $n = 43$ )		links ( $n = 47$ )		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
DOK1	dysplastisch	3,40	1,82	3,00	2,17	0,6255
	nicht-dysplastisch	4,50	2,22	3,00	2,28	<b>0,0091**</b>
MTMR7	dysplastisch	1,68	1,56	1,23	1,86	0,1442
	nicht-dysplastisch	2,00	1,81	1,00	2,30	<b>0,0104*</b>
TUSC3	dysplastisch	3,60	2,00	3,00	1,86	0,1281
	nicht-dysplastisch	4,00	2,26	2,67	2,34	<b>0,0045**</b>

Tabelle 39: Polypenbezogene Statistik Lokalisation rechtsseitig vs linksseitig, DOK1 dysplastisch:  $n = 85$  (42 vs 43), DOK1 nicht-dysplastisch:  $n = 74$  (37 vs 37), MTMR7 dysplastisch:  $n = 88$  (42 vs 46), MTMR7 nicht-dysplastisch:  $n = 72$  (36 vs 36), TUSC3 dysplastisch:  $n = 86$  (42 vs 44), TUSC3 nicht-dysplastisch:  $n = 78$  (39 vs 39); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$

### 3.2.5 Vorliegen eines kolorektalen Adenokarzinoms

#### *Polypenbezogene Auswertung:*

Bei 19 von 93 Polypen konnte ein kolorektales Adenokarzinom des Kolons in der Anamnese identifiziert werden. Bei 11 davon wurde das Karzinom vor der Entfernung des untersuchten Polypen (> 30 Tage zuvor) entdeckt, bei 8 Tumoren wurde es gleichzeitig entdeckt (Intervall  $\leq 30$  Tage). Es wurden keine Adenokarzinome, die über 30 Tage nach der Entfernung des untersuchten Polypen entdeckt wurden, identifiziert. Polypenbezogen konnte für keinen der drei Marker ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Expression im Gewebe und dem Auftreten eines Adenokarzinoms nachgewiesen werden; siehe Diagramm 17.

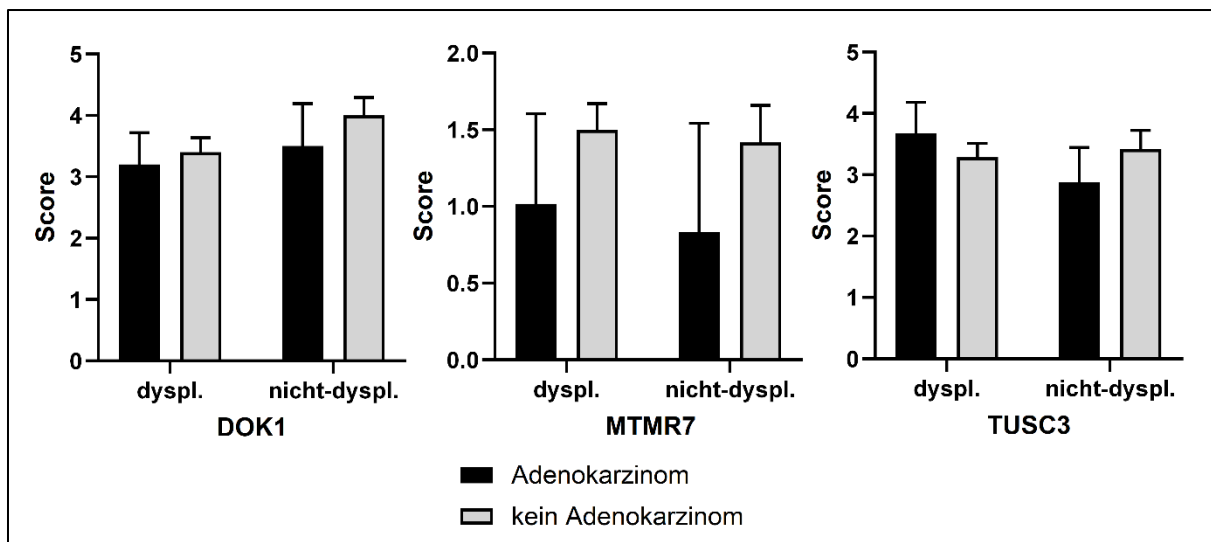


Diagramm 17: Proteinexpression und Auftreten eines kolorektalen Adenokarzinoms, polypenbezogen; Adenokarzinom vs kein Adenokarzinom; DOK1: dysplastisch: Score: 3,20 vs 3,40; SE: 0,52 vs 0,23;  $p = 0,9779$ ;  $n = 88$  (15 vs 73), nicht-dysplastisch: Score: 3,50 vs 4,00; SE: 0,69 vs 0,29;  $p = 0,6527$ ;  $n = 76$  (14 vs 62) MTMR7: dysplastisch: Score: 1,02 vs 1,50; SE: 0,59 vs 0,17;  $p = 0,7231$ ;  $n = 91$  (18 vs 73), nicht-dysplastisch: Score: 0,83 vs 1,42; SE: 0,71 vs 0,24;  $p = 0,1461$ ;  $n = 75$  (15 vs 60), TUSC3: dysplastisch: Score: 3,68 vs 3,29; SE: 0,50 vs 0,22;  $p = 0,7688$ ;  $n = 89$  (16 vs 73), nicht-dysplastisch: Score: 2,88 vs 3,42; SE: 0,57 vs 0,30;  $p = 0,7495$ ;  $n = 80$  (16 vs 64); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		<i>ja (n = 19)</i>		<i>nein (n = 74)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,20	2,01	3,40	2,00	0,9779
	nicht-dysplastisch	3,50	2,59	4,00	2,30	0,6527
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,02	2,49	1,50	1,46	0,7231
	nicht-dysplastisch	0,83	2,75	1,42	1,88	0,1461
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,68	2,02	3,29	1,92	0,7688
	nicht-dysplastisch	2,88	2,27	3,42	2,44	0,7495

*Tabelle 40: Polypenbezogene Statistik Adenokarzinom, DOK1 dysplastisch: n = 88 (15 vs 73), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 76 (14 vs 62), MTMR7 dysplastisch: n = 91 (18 vs 73), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 75 (15 vs 60), TUSC3 dysplastisch: n = 89 (16 vs 73), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 80 (16 vs 64)*

#### *Fallbezogene Auswertung:*

Nach Zusammenfassung zu Fällen konnte bei 10 von 61 Fällen ein Adenokarzinom des Kolons identifiziert werden. Bei jeweils 5 davon wurde das Karzinom vor der Entfernung des untersuchten Polypen (> 30 Tage zuvor) bzw. gleichzeitig entdeckt ( $\leq$  30 Tage zuvor oder danach). Auch fallbezogen konnte für keinen der drei Marker ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Expression im Gewebe und dem Auftreten eines Adenokarzinoms nachgewiesen werden.

		<i>ja (n = 10)</i>		<i>nein (n = 51)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,21	1,86	3,50	1,75	0,6199
	nicht-dysplastisch	3,50	2,11	4,00	2,22	0,7652
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,11	2,63	1,81	1,50	0,8427
	nicht-dysplastisch	0,97	3,49	1,50	1,98	0,6649
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,88	1,51	3,27	1,78	0,4391
	nicht-dysplastisch	4,50	1,91	4,00	2,21	0,4292

*Tabelle 41: Fallbezogene Statistik Adenokarzinom, DOK1 dysplastisch: n = 60 (10 vs 50), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 53 (8 vs 45), MTMR7 dysplastisch: n = 60 (10 vs 50), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 52 (8 vs 44), TUSC3 dysplastisch: n = 60 (10 vs 50), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 54 (9 vs 45)*

### 3.2.6 Gefärbtes Zellkompartiment

Neben der immunhistochemischen Färbeintensität wurde auch die Art der Färbung analysiert. Hierbei wurde identifiziert in welchem Zellkompartiment die immunhistochemische Färbung führend war: Im Nukleus oder im Zytoplasma. Diese Unterscheidung wurde für TUSC3 und DOK1 gemacht, bei MTMR7 waren alle Färbungen ausschließlich im Zytoplasma führend. Bei Diskrepanzen der Färbart einzelner Bild-Scores eines Polypen wurde der Gesamt-Score des Bildes als die Färbart festgelegt, die häufiger in den Bildscores vertreten war. Da eine nukleäre Färbung insgesamt seltener als eine zytoplasmatische identifiziert wurde, wurde bei gleicher Anzahl nukleärer und zytoplasmatischer Bildscores eines Polypen der Gesamt-Score als nukleär gewertet. Für fallbezogenen Analysen, bei der Polypen, die zeitgleich polypektomiert worden waren, zusammengefasst wurden, wurde, wenn Diskrepanzen bezüglich der Färbart vorlagen, ebenso verfahren. Wenngleich es hierdurch eine gewisse Überrepräsentation nukleärer Färbeergebnisse zu erwarten war, wurde bewusst so verfahren, um besonders in Hinblick auf DOK1, bei dem eine nukleäre Lokalisation durch vorangegangene Studien als prognostisch relevant eingestuft worden war<sup>90</sup>, Fälle mit nukleären Färbungen hervorzuheben und besser analysieren zu können.

Eine zytoplasmatische Färbung war sowohl für TUSC3 als auch für DOK1 in beiden Gewebetypen häufiger als eine nukleäre. Wie durch die Methodik zu erwarten, lag der Anteil an nukleären Färbungen bei einer fallbezogenen Auswertung höher als bei der polypenbezogenen Auswertung.

<i>Art der Färbung</i>		<i>zytoplasmatisch</i>	<i>nukleär</i>
<i>DOK1</i>	dysplastisch (n = 83)	75	8
	nicht-dysplastisch (n = 75)	74	1
<i>TUSC3</i>	dysplastisch (n = 86)	57	29
	nicht-dysplastisch (n = 75)	42	33

Tabelle 42: Polypenbezogene Einteilung der Polypen nach Art der Färbung für DOK1 und TUSC3

<i>Art der Färbung</i>		<i>zytoplasmatisch</i>	<i>nukleär</i>
<i>DOK1</i>	dysplastisch (n = 58)	52	6
	nicht-dysplastisch (n = 52)	51	1
<i>TUSC3</i>	dysplastisch (n = 57)	37	20
	nicht-dysplastisch (n = 52)	26	26

Tabelle 43: Fallbezogene Einteilung der Polypen nach Art der Färbung für DOK1 und TUSC3

### 3.2.6.1 Nachfolgende Polypen

Für diese Kategorie wurden erneut eine polypenbezogene und eine fallbezogene Analyse durchgeführt, für die Analyse der lokalen und Auferstehungsrezidive wurden unvollständig entfernte Polypen wieder exkludiert.

Sowohl in der polypenbezogenen als auch in der fallbezogenen Auswertung konnte weder für TUSC3 noch für DOK1 eine statistisch signifikante Assoziation zwischen gefärbtem Zellkompartiment und nachfolgenden Polypen (Zweitadenom, lokales Rezidiv, Auferstehungsrezidiv) identifiziert werden. Daher werden die Ergebnisse in verkürzter Form dargestellt. Die vollständigen Vierfeldertafeln finden sich im tabellarischen Anhang, Kapitel 8.6 - 8.8.



Auswertung nach Zweitadenom			<u>Chi-Quadrat-Test / Exakter Fisher -Test</u>	
			p-Wert (polypenbezogen)	p-Wert (fallbezogen)
Art der Färbung	DOK1	dysplastisch	0,7046	1,0000
		nicht-dysplastisch	0,3600	0,3269
	TUSC3	dysplastisch	<u>0,3799</u>	<u>0,4325</u>
		nicht-dysplastisch	<u>0,3622</u>	<u>0,7675</u>

Tabella 44: Chi-Quadrat-/Exakter Fisher-Test Art der Färbung x Zweitadenom; polypenbezogen: DOK1 dysplastisch: n = 83, DOK1 nicht-dysplastisch: n = 75, TUSC3 dysplastisch: n = 86, TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 75; fallbezogen: DOK1 dysplastisch: n = 58, DOK1 nicht-dysplastisch: n = 52, TUSC3 dysplastisch: n = 57, TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 52

Auswertung nach lokalem Rezidiv			<u>Chi-Quadrat-Test / Exakter Fisher -Test</u>	
			p-Wert (polypenbezogen)	p-Wert (fallbezogen)
Art der Färbung	DOK1	dysplastisch	0,7070	1.0000
		nicht-dysplastisch	1,0000	0,2979
	TUSC3	dysplastisch	<u>0,4023</u>	<u>0,5188</u>
		nicht-dysplastisch	<u>0,1916</u>	<u>0.3551</u>

Tabella 45: Chi-Quadrat-/Exakter Fisher-Test Art der Färbung x lokales Rezidiv; polypenbezogen: DOK1 dysplastisch: n = 73, DOK1 nicht-dysplastisch: n = 66, TUSC3 dysplastisch: n = 76, TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 67; fallbezogen: DOK1 dysplastisch: n = 53, DOK1 nicht-dysplastisch: n = 47, TUSC3 dysplastisch: n = 52, TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 47

Auswertung nach Auferstehungsrezidiv			<u>Chi-Quadrat-Test / Exakter Fisher -Test</u>	
			p-Wert (polypenbezogen)	p-Wert (fallbezogen)
Art der Färbung	DOK1	dysplastisch	1,0000	1,0000
		nicht-dysplastisch	1,0000	1,0000
	TUSC3	dysplastisch	0,7368	0,7192
		nicht-dysplastisch	1,0000	1,0000

Tabella 46: Chi-Quadrat-/Exakter Fisher-Test Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv; polypenbezogen: DOK1 dysplastisch: n = 73, DOK1 nicht-dysplastisch: n = 66, TUSC3 dysplastisch: n = 76, TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 67; fallbezogen: DOK1 dysplastisch: n = 53, DOK1 nicht-dysplastisch: n = 47, TUSC3 dysplastisch: n = 52, TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 47

## 3.2.6.2 Histologie

Für die Färbart von TUSC3 im dysplastischen Gewebe konnte eine signifikante Assoziation gezeigt werden, in dem Sinne, dass eine nukleäre Färbung eher häufiger in der Gruppe der serratierten Polypen war, während eine zytoplasmatische Färbung verstärkt in der Gruppe der tubulären Polypen identifiziert werden konnte (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,0400$ ). Ansonsten konnten keine relevanten Assoziationen zwischen der Art der Färbung und dem histologischen Subtyp der Polypen festgestellt werden.

		Histologie			Chi-Quadrat-Test
		tubulovillös	serratiert	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>dysplastisch:</i> <i>Art der</i> <i>Färbung</i>	zytoplasmatisch	35	19	<b>54</b>	<b>0,0400*</b>
	nukleär	12	17	<b>29</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>47</b>	<b>36</b>	<b>83</b>	

Tabelle 47: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3* dysplastisch: Art der Färbung x Histologie,  $n = 83$ ; Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

Die übrigen Vierfeldertafeln finden sich in tabellarischen Anhang, Kapitel 8.9.

## 3.2.6.3 Geschlecht

Es konnten keine signifikanten Assoziationen zwischen der Art der Färbung und dem Geschlecht der Patienten identifiziert werden. Die vollständigen Vierfeldertafeln finden sich im tabellarischen Anhang, Kapitel 8.10.

Auswertung nach Geschlecht			<u>Chi-Quadrat-Test / Exakter Fisher -Test</u>
			p-Wert (polypenbezogen)
<i>Art der</i> <i>Färbung</i>	<i>DOK1</i>	dysplastisch	0,7069
		nicht-dysplastisch	1,0000
	<i>TUSC3</i>	dysplastisch	<u>0,9522</u>
		nicht-dysplastisch	<u>0,3665</u>

Tabelle 48: Chi-Quadrat-/Exakter Fisher-Test Art der Färbung x Geschlecht; polypenbezogen: *DOK1* dysplastisch:  $n = 83$ , *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 75$ , *TUSC3* dysplastisch:  $n = 86$ , *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 75$

### 3.2.7 Gewebetyp

Da für die untersuchten Marker ein Einfluss auf die Signalübertragung in der Zelle und somit auf die Entwicklung von Tumoren beschrieben worden war, wurden hier auch Analysen über das Expressionsniveau der Marker in verschiedenen Gewebetypen, dem dysplastischen Gewebe der Hyperplasten bzw. Adenome und dem nicht-dysplastischen Gewebe der umgebenden Schleimhaut, durchgeführt. Hierfür wurden jeweils die Werte des dysplastischen und des nicht-dysplastischen Gewebes eines Polypen verglichen, die Expressionsniveaus in den verschiedenen Gewebetypen wurden also als verbundene Stichproben behandelt. Es wurden deshalb Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben angewandt.

Es konnte eine signifikant stärkere Expression von DOK1 und TUSC3 im nicht-dysplastischen Gewebe im Vergleich zum dysplastischen Gewebe identifiziert werden (DOK1: 4,00 vs 3,40; SD 2,30 vs 2,07;  $p = 0,0093$ ; TUSC3: 3,50 vs 3,30; SD 2,39 vs 2,00;  $p = 0,0024$ ; siehe Diagramm 18) Für MTMR7 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Expression in beiden Gewebetypen aufgezeigt werden (nicht-dysplastisch vs dysplastisch: 1,00 vs 1,25; SD 2,07 vs 1,69;  $p = 0,5550$ ).

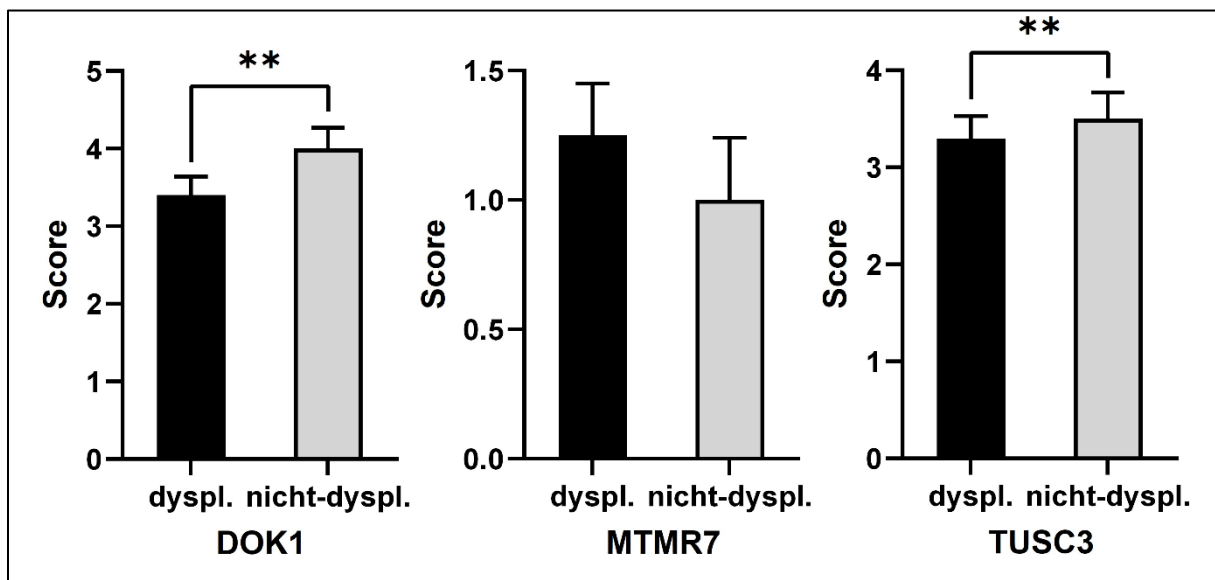


Diagramm 18: Proteinexpression und Gewebetyp, polypenbezogen, verbundene Stichproben; dysplastisch vs nicht-dysplastisch; DOK1: Score: 3,40 vs 4,00; SE: 0,24 vs 0,27;  $p = 0,0093$ ;  $n = 72$ ; MTMR7: Score: 1,25 vs 1,00; SE: 0,20 vs 0,24;  $p = 0,5550$ ;  $n = 73$ ; TUSC3: Score: 3,30 vs 3,50; SE: 0,23 vs 0,27;  $p = 0,0024$ ;  $n = 76$ ; jeweils Median und Standardfehler abgebildet

	<i>dysplastisch</i>			<i>nicht-dysplastisch</i>			<i>Wilcoxon-Test</i>
	Mittelwert	Media n	SD	Mittelwert	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i> (n = 72)	3,18	3,40	2,07	3,71	4,00	2,30	<b>0,0093**</b>
<i>MTMR7</i> (n = 73)	1,83	1,25	1,69	1,93	1,00	2,07	0,5550
<i>TUSC3</i> (n = 76)	3,23	3,30	2,00	3,81	3,50	2,39	<b>0,0024**</b>

Tabelle 49: Polypenbezogene Statistik Gewebetyp, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, DOK1: n = 72, MTMR7: n = 73, TUSC3: n = 76; Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$

### 3.3 Multivariate Analysen

Für die multivariaten statistischen Tests wurden je nach Beschaffenheit der abhängigen Variable (stetig bzw. diskret/kategorial) lineare bzw. logistische Regressionsanalysen durchgeführt.

Vor Durchführung der Regressionsanalysen wurden die Expressions-Scores auf Korrelation geprüft. Da hier z.T. signifikante Korrelationen vorlagen, könnte die Aussagekraft der folgenden Analysen eingeschränkt sein. Die Korrelationskoeffizienten nach Spearman, sowie die zugehörigen p-Werte sind in Tabelle 50 dargestellt.

Die Güte der Modelle wurde für lineare Regressionen am  $R^2$ , für logistische Regressionen am AUC-Wert (*area under the curve* – Fläche unter der Kurve) der ROC-Kurve (*receiver operating characteristic* – Grenzwertoptimierungskurve) gemessen. Ab  $R^2 \geq 0,7$  bzw.  $AUC \geq 0,7$  wurde ein Modell als aussagekräftig beurteilt und hier präsentiert. Die Entscheidung ob eine Variable in ein Modell inkludiert wurde, wurde durch *forward*, *backward* oder *stepwise*-Prozeduren automatisiert von SAS 9.4 getroffen, abhängig davon, bei welcher Prozedur das aussagekräftigste Modell entstand, wobei ein  $p$ -Wert  $\leq 0,1$  das Inklusions- bzw. ein  $p$ -Wert  $> 0,1$  das Exklusionskriterium darstellte. Bei einzelnen Analysen wurde die Inklusion auch manuell durchgeführt, wenn hierdurch aussagekräftige Modelle erstellt werden konnten und/oder dies medizinisch oder biologisch als sinnvoll erachtet wurde.

Im Folgenden sind nun für jede abhängige Variable sowohl ein Modell mit allen sechs unabhängigen Variablen (DOK1, MTMR7 & TUSC3, jeweils dysplastisch und nicht-dysplastisch) als auch, falls möglich, mit so ausgewählten Variablen, dass ein möglichst aussagekräftiges und medizinisch sinnvolles Modell entsteht, dargestellt. Für abhängige Variablen bei denen es sinnvoll war, wurden polypenbezogene und fallbezogene Analysen durchgeführt. Sofern bei Inklusion von unabhängigen Variablen nur eine in ein Modell inkludiert wurde, wurde dieses Modell nicht präsentiert, da es sich somit nicht um ein multivariates Modell handeln würde und univariate/bivariate Analysen bereits im vorangegangenen Abschnitt behandelt wurden.

	<i>DOK1</i> dysplastisch	<i>DOK1</i> dysplastisch	<i>DOK1</i> nicht- dysplastisch	<i>MTMR7</i> dysplastisch	<i>MTMR7</i> nicht- dysplastisch	<i>TUSC3</i> dysplastisch	<i>TUSC3</i> nicht- dysplastisch
<i>DOK1</i> dysplastisch	1,0000						
<i>DOK1</i> nicht- dysplastisch	0,7173 <b>(&lt; 0,0001***)</b>	1,0000					
<i>MTMR7</i> dysplastisch	0,2915 <b>(0,0059**)</b>	0,2085 <b>(0,0746)</b>	1,0000				
<i>MTMR7</i> nicht- dysplastisch	0,0371 (0,7589)	0,2787 <b>(0,0186*)</b>	0,7061 <b>(&lt; 0,0001***)</b>	1,0000			
<i>TUSC3</i> dysplastisch	0,3066 <b>(0,0037)</b>	0,4529 <b>(&lt; 0,0001)</b>	0,3839 <b>(0,0002***)</b>	0,2887 <b>(0,0146*)</b>	1,0000		
<i>TUSC3</i> nicht- dysplastisch	0,2547 <b>(0,0264*)</b>	0,5283 <b>(&lt; 0,0001***)</b>	0,3022 <b>(0,0072**)</b>	0,4431 <b>(&lt; 0,0001***)</b>	0,7460 <b>(&lt; 0,0001***)</b>	1,0000	

Tabella 50: Korrelation der Expressionsniveaus, Korrelationskoeffizienten nach Spearman, p-Werte in Klammern, *DOK1* dysplastisch: n = 88, *DOK1* nicht-dysplastisch: n = 76, *MTMR7* dysplastisch: n = 91, *MTMR7* nicht-dysplastisch: n = 75, *TUSC3* dysplastisch: n = 89, *TUSC3* nicht-dysplastisch: n = 80  
 Legende: fett: p < 0,1, \*: p < 0,05, \*\*: p < 0,01, \*\*\*: p < 0,001

### 3.3.1 Nachfolgende Polypen

#### 3.3.1.1 Zweitadenome

##### *Polypenbezogene Auswertung:*

Für die Kategorie der Zweitadenome konnte kein signifikanter Einfluss eines Expressionsniveaus auf die Wahrscheinlichkeit eines Zweitadenoms identifiziert werden. Ein Modell mit allen Marker-Variablen als unabhängige Variablen erreichte eine AUC von 0,6991.

		<i>Odds Ratio</i>	<i>KI</i>	<i>Koeffizient</i>	<i>SE</i>	<i>p-Wert</i>
<i>DOK1</i>	dysplastisch	0,948	0,577 - 1,557	-0,0538	0,2532	0,8316
	nicht-dysplastisch	1,207	0,758 - 1,924	0,1885	0,2378	0,4278
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,612	0,302 - 1,243	-0,4903	0,3610	0,1744
	nicht-dysplastisch	1,060	0,603 - 1,863	0,0584	0,2877	0,8390
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	1,248	0,772 - 2,018	0,2215	0,2453	0,3665
	nicht-dysplastisch	0,728	0,465 - 1,141	-0,3171	0,2292	0,1666

*Tabelle 51: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage von Zweitadenomen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor, AUC = 0,6991, Modell für Zweitadenom = ja, n = 65 (Zweitadenom vs kein Zweitadenom: 21 vs 44)*

##### *Fallbezogene Auswertung:*

Hier konnten keine signifikanten Einflüsse in der multivariaten Analyse festgestellt werden, ein Modell mit allen Marker-Variablen erreichte eine AUC von 0,7313 (siehe Diagramm 19).

		Odds Ratio	KI	Koeffizient	SE	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	0,814	0,409 - 1,623	-0,2054	0,3518	0,5593
	nicht-dysplastisch	1,524	0,855 - 2,717	0,4214	0,2950	0,1531
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,617	0,283 - 1,343	-0,4836	0,3970	0,2232
	nicht-dysplastisch	1,066	0,582 - 1,952	0,0640	0,3086	0,8356
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	1,438	0,713 - 2,904	0,3636	0,3584	0,3103
	nicht-dysplastisch	0,543	0,282 - 1,044	-0,6113	0,3338	<b>0,0670</b>

Tabelle 52: Fallbezogene multiple Regression zur Vorhersage von Zweitadenomen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor, AUC = 0,7313, Modell für Zweitadenom = ja, n = 48 (Zweitadenom vs kein Zweitadenom: 15 vs 33); Legende: fett:  $p < 0,1$

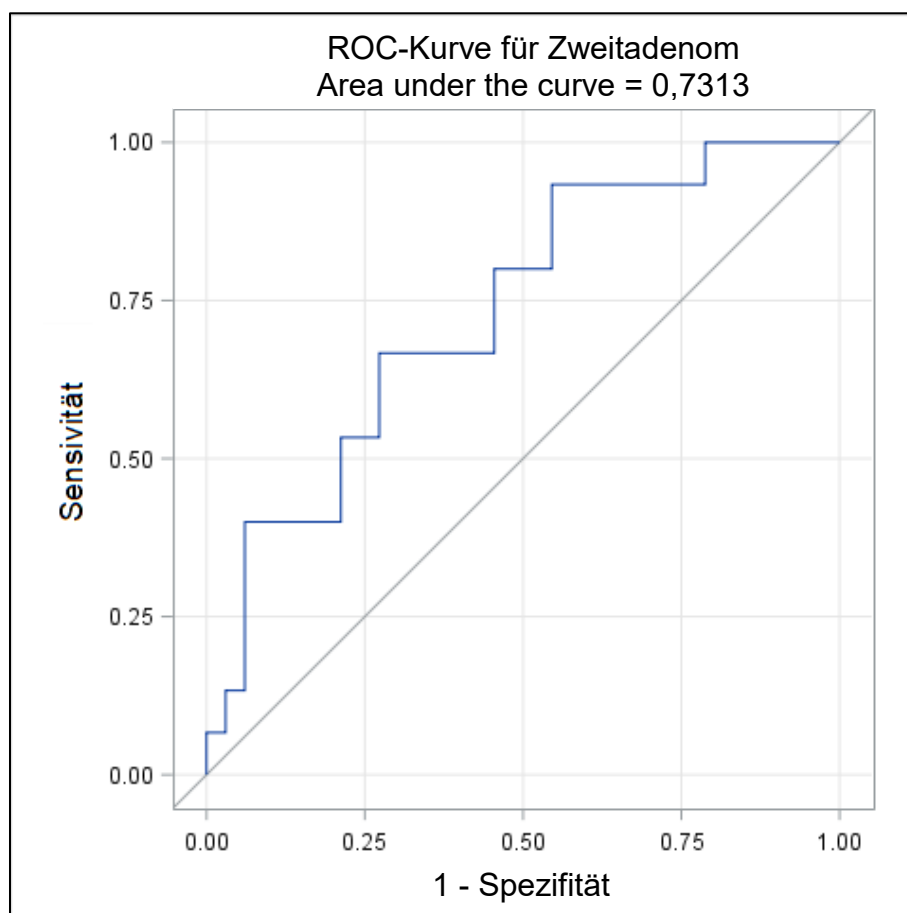


Diagramm 19: ROC-Kurve für Zweitadenom, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, fallbezogen, n = 48 (Zweitadenom vs kein Zweitadenom: 15 vs 33)



## 3.3.1.2 Lokales Rezidiv

*Polypenbezogene Auswertung:*

Für die Kategorie der lokalen Rezidive erreichte ein Modell mit allen Variablen eine AUC von 0,7823 (siehe Diagramm 20).

		<i>Odds Ratio</i>	<i>KI</i>	<i>Koeffizient</i>	<i>SE</i>	<i>p-Wert</i>
<i>DOK1</i>	dysplastisch	0,674	0,340 - 1,338	-0,3940	0,3496	0,2597
	nicht- dysplastisch	1,534	0,804 - 2,927	0,4277	0,3298	0,1946
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,610	0,236 - 1,578	-0,4937	0,4845	0,3083
	nicht- dysplastisch	0,658	0,244 - 1,779	-0,4183	0,5073	0,4096
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	1,760	0,923 - 3,356	0,5653	0,3294	<b>0,0861</b>
	nicht- dysplastisch	0,722	0,394 - 1,322	-0,3257	0,3088	0,2916

*Tabelle 53: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage von lokalen Rezidiven mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor, AUC = 0,7823, Modell für lokales Rezidiv = ja, n = 56 (lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv: 14 vs 42); Legende: fett:  $p < 0,1$*

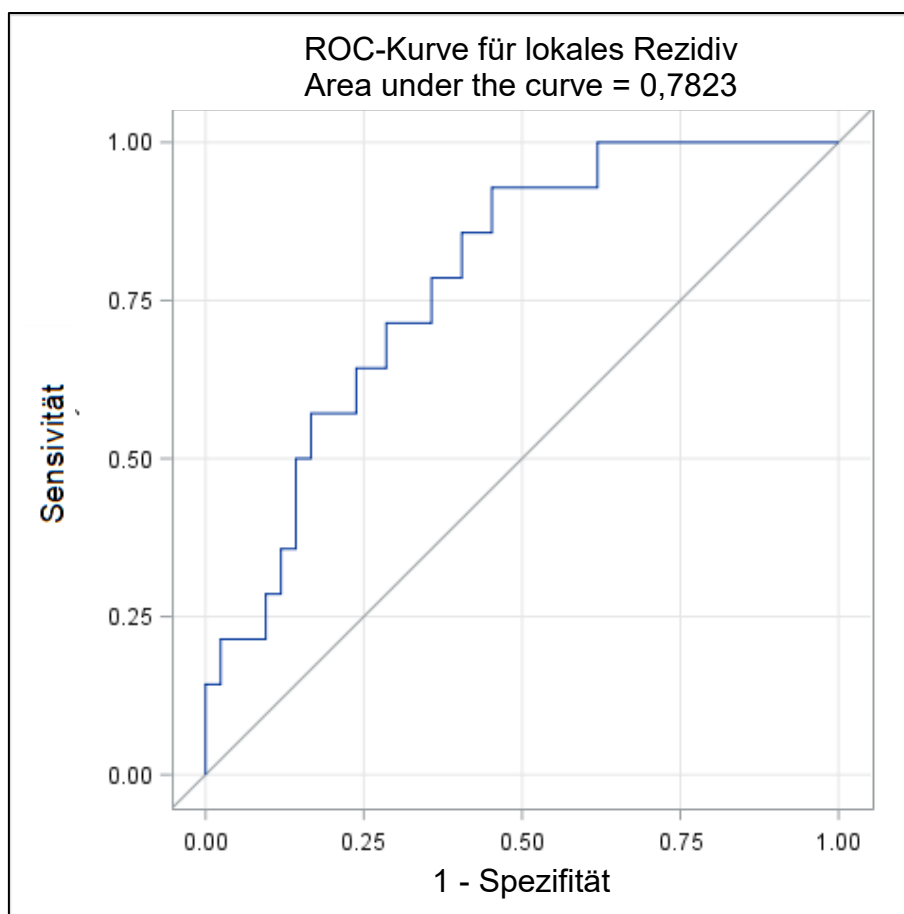


Diagramm 20: ROC-Kurve für lokales Rezidiv, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, polypenbezogen,  $n = 56$  (lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv: 14 vs 42)

Weiterhin konnte ein aussagekräftiges Modell mit einer AUC von 0,7645 durch die Inklusion der Expressionsniveaus von MTMR7 und TUSC3 im dysplastischen Gewebe erstellt werden, wobei der Einfluss von MTMR7 auch signifikant war. MTMR7 verringerte die Wahrscheinlichkeit eines lokalen Rezidivs, während TUSC3 sie eher erhöhte (nicht-signifikant) (siehe Diagramm 21).

		Odds Ratio	KI	Koeffizient	SE	p-Wert
MTMR7	dysplastisch	0,429	0,220 - 0,836	-0,8463	0,3404	<b>0,0129*</b>
TUSC3	dysplastisch	1,359	0,935 - 1,976	0,3069	0,1910	0,1080

Tabelle 54: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage von lokalen Rezidiven mit Expressionsniveau von MTMR7 und TUSC3 im dysplastischen Gewebe als Prädiktor, AUC = 0,7645, Modell für lokales Rezidiv = ja, Selektionsmethode: forward,  $n = 56$  (lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv: 14 vs 42); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

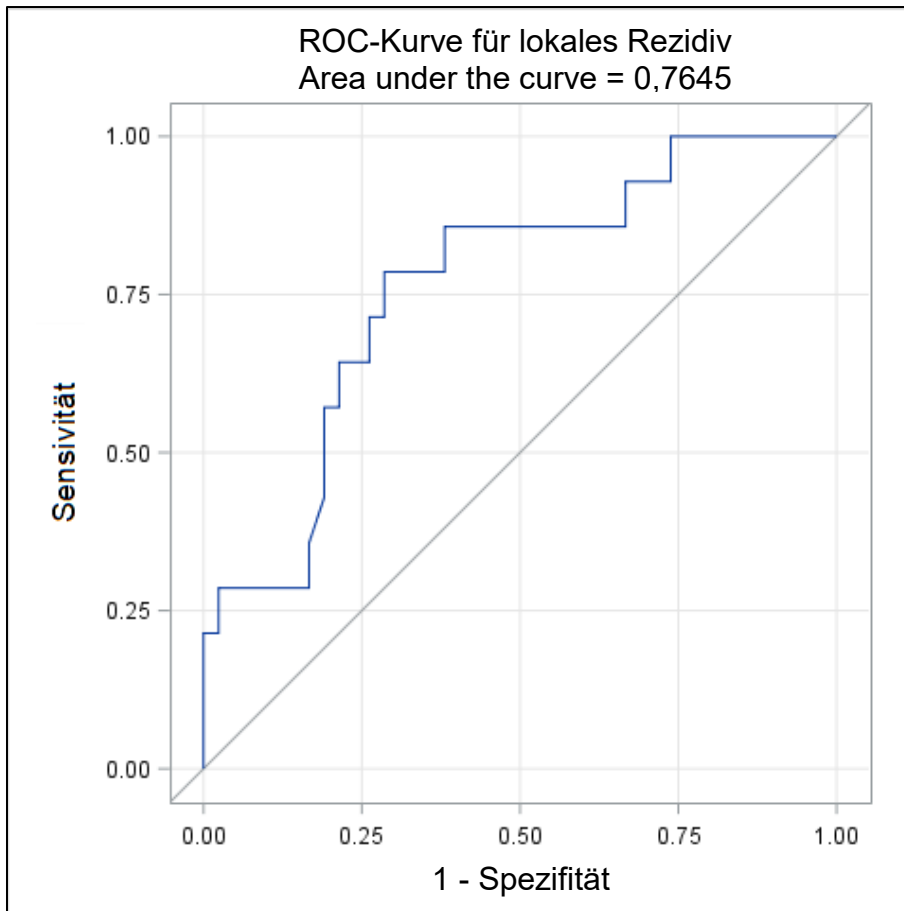


Diagramm 21: ROC-Kurve für lokales Rezidiv, MTMR7 und TUSC3 im dysplastischen Gewebe als unabhängige Variablen, polypenbezogen,  $n = 56$  (lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv: 14 vs 42)

**Fallbezogene Auswertung:**

Ein Modell mit allen Marker-Variablen erreichte eine AUC von 0,7983 (siehe Diagramm 22).

		Odds Ratio	KI	Koeffizient	SE	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	0,548	0,228 - 1,317	-0,6009	0,4472	0,1791
	nicht-dysplastisch	2,392	1,001 - 5,715	0,8722	0,4443	<b>0,0496*</b>
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,978	0,422 - 2,268	-0,0223	0,4293	0,9585
	nicht-dysplastisch	0,495	0,181 - 1,351	-0,7033	0,5123	0,1698
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	2,025	0,870 - 4,714	0,7057	0,4311	0,1016
	nicht-dysplastisch	0,591	0,279 - 1,249	-0,5261	0,3820	0,1685

Tabelle 55: Fallbezogene multiple Regression zur Vorhersage von lokalen Rezidiven mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor, AUC = 0,7983, Modell für lokales Rezidiv = ja, n = 43 (lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv: 11 vs 32); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

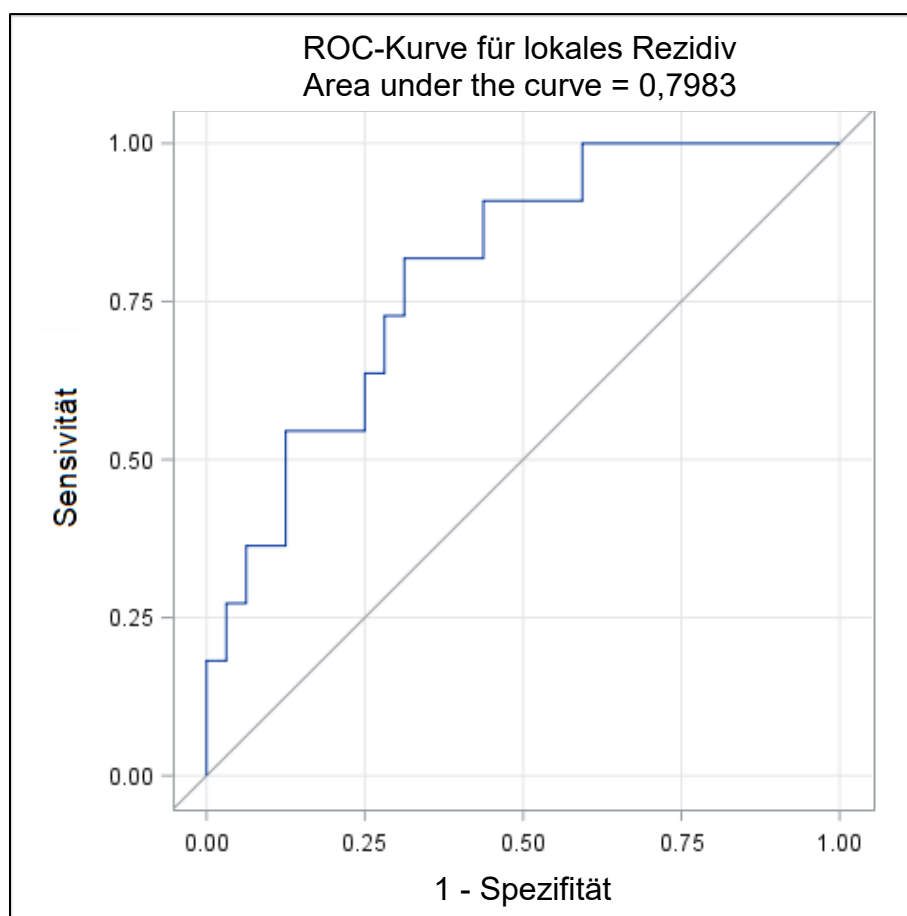


Diagramm 22: ROC-Kurve für lokales Rezidiv, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, fallbezogen, n = 43 (lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv: 11 vs 32)

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass ein Modell mit dem Expressionsniveau von MTMR7 und DOK1 eine AUC von 0,7868 besitzt und dass die beiden Marker im nicht-dysplastischen Gewebe eine signifikante bzw. für MTMR7 tendenzielle Vorhersagekraft in Bezug auf das Auftreten eines lokalen Rezidivs haben. MTMR7 verringerte die Wahrscheinlichkeit eines lokalen Rezidivs, während DOK1 sie erhöhte (siehe Diagramm 23).

		<i>Odds Ratio</i>	<i>KI</i>	<i>Koeffizient</i>	<i>SE</i>	<i>p-Wert</i>
<i>DOK1</i>	nicht-dysplastisch	1,619	1,096 - 2,391	0,4818	0,1990	<b>0,0155*</b>
<i>MTMR7</i>	nicht-dysplastisch	0,571	0,326 - 1,000	-0,5608	0,2863	<b>0,0501</b>

Tabelle 56: Fallbezogene multiple Regression zur Vorhersage von lokalen Rezidiven mit Expressionsniveau von DOK1 und MTMR7 im nicht-dysplastischen Gewebe als Prädiktor, AUC = 0,7983, Modell für lokales Rezidiv = ja, Selektionsmethode: manuell, n = 46 (lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv: 14 vs 32); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

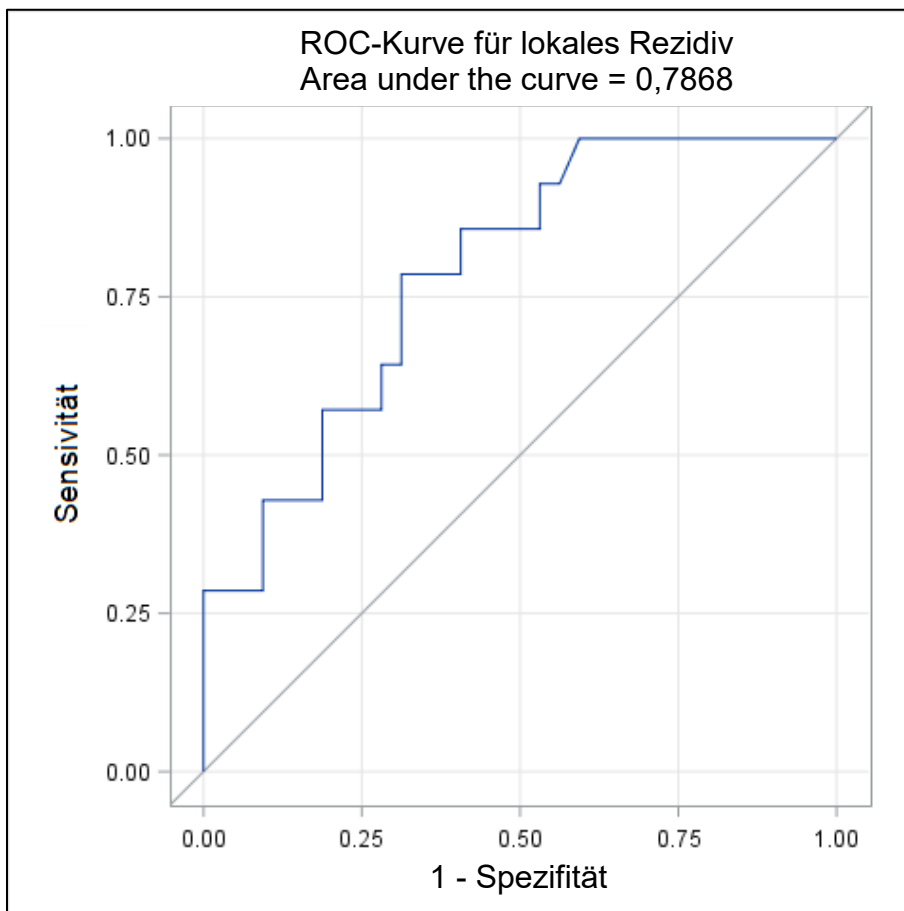


Diagramm 23: ROC-Kurve für lokales Rezidiv, DOK1 und MTMR7 im nicht-dysplastischen Gewebe als unabhängige Variablen, fallbezogen, n = 46 (lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv: 14 vs 32)

## 3.3.1.3 Auferstehungsrezidiv

*Polypenbezogene Auswertung:*

Für die Kategorie der Auferstehungsrezidive konnte kein signifikanter Einfluss eines Expressionsniveaus auf die Wahrscheinlichkeit eines Zweitadenoms identifiziert werden, das Modell mit allen Marker-Variablen erreichte eine AUC von 0,7933 (siehe Diagramm 24).

		<i>Odds Ratio</i>	<i>KI</i>	<i>Koeffizient</i>	<i>SE</i>	<i>p-Wert</i>
<i>DOK1</i>	dysplastisch	1,666	0,559 - 4,964	0,5102	0,5572	0,3598
	nicht-dysplastisch	0,614	0,184 - 2,048	-0,4879	0,6148	0,4274
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,293	0,059 - 1,466	-1,2278	0,8216	0,1351
	nicht-dysplastisch	1,907	0,628 - 5,794	0,6457	0,5669	0,2547
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	2,354	0,749 - 7,391	0,8559	0,5839	0,1427
	nicht-dysplastisch	0,590	0,177 - 1,964	-0,5273	0,6135	0,3900

*Tabelle 57: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage von Auferstehungsrezidiven mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor, AUC = 0,7933, Auferstehungsrezidiv = ja, n = 56 (lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv: 4 vs 52)*

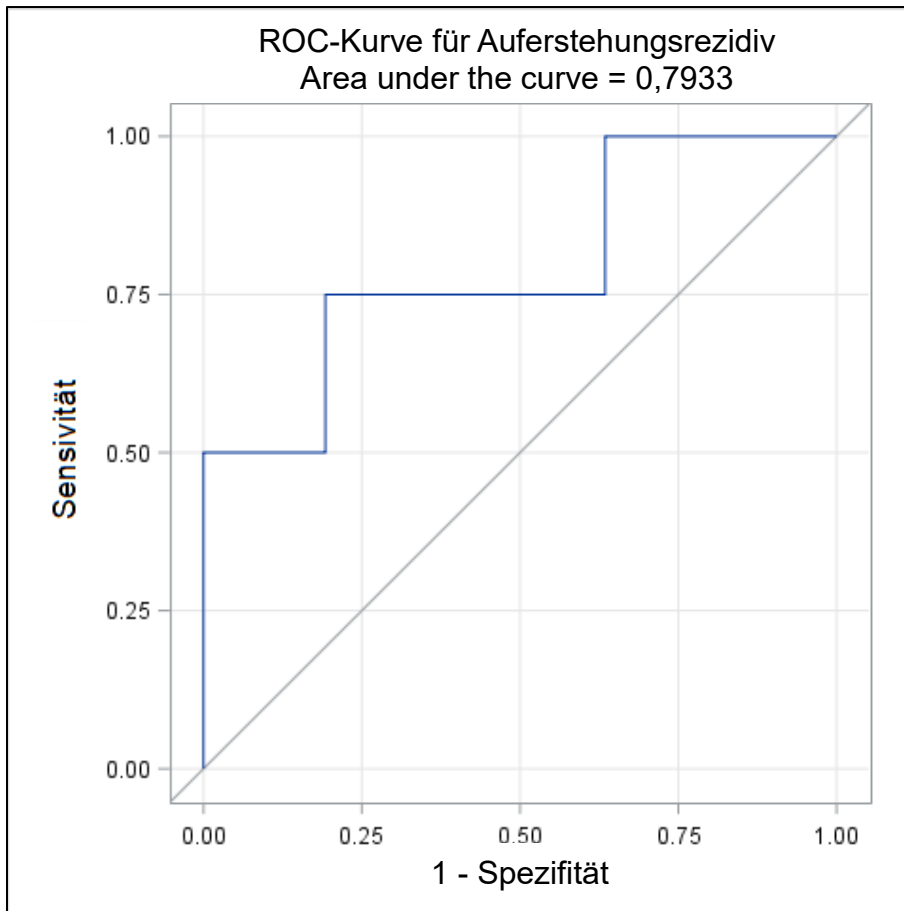


Diagramm 24: ROC-Kurve für Auferstehungsrezidiv, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, polypenbezogen,  $n = 56$  (lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv: 4 vs 52)

#### *Fallbezogene Auswertung:*

Für die Kategorie der Auferstehungsrezidive konnte ebenfalls kein signifikanter Einfluss eines Expressionsniveaus auf die Wahrscheinlichkeit eines Zweitadenoms identifiziert werden, ein Modell mit allen Marker-Variablen erreichte eine AUC von 0,8654 (siehe Diagramm 25).

		Odds Ratio	KI	Koeffizient	SE	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	1,336	0,366 - 4,879	0,2899	0,6608	0,6608
	nicht-dysplastisch	0,852	0,268 - 2,706	-0,1607	0,5899	0,7853
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,555	0,165 - 1,871	-0,5880	0,6196	0,3427
	nicht-dysplastisch	1,264	0,394 - 4,060	0,2346	0,5952	0,6935
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	2,983	0,700 - 12,710	1,0928	0,7396	0,1395
	nicht-dysplastisch	0,482	0,123 - 1,883	-0,7299	0,6954	0,2939

Tabelle 58: Fallbezogene multiple Regression zur Vorhersage von Auferstehungsrezidiven mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor, AUC = 0,8654, Auferstehungsrezidiv = ja, n = 43 (lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv: 4 vs 39)

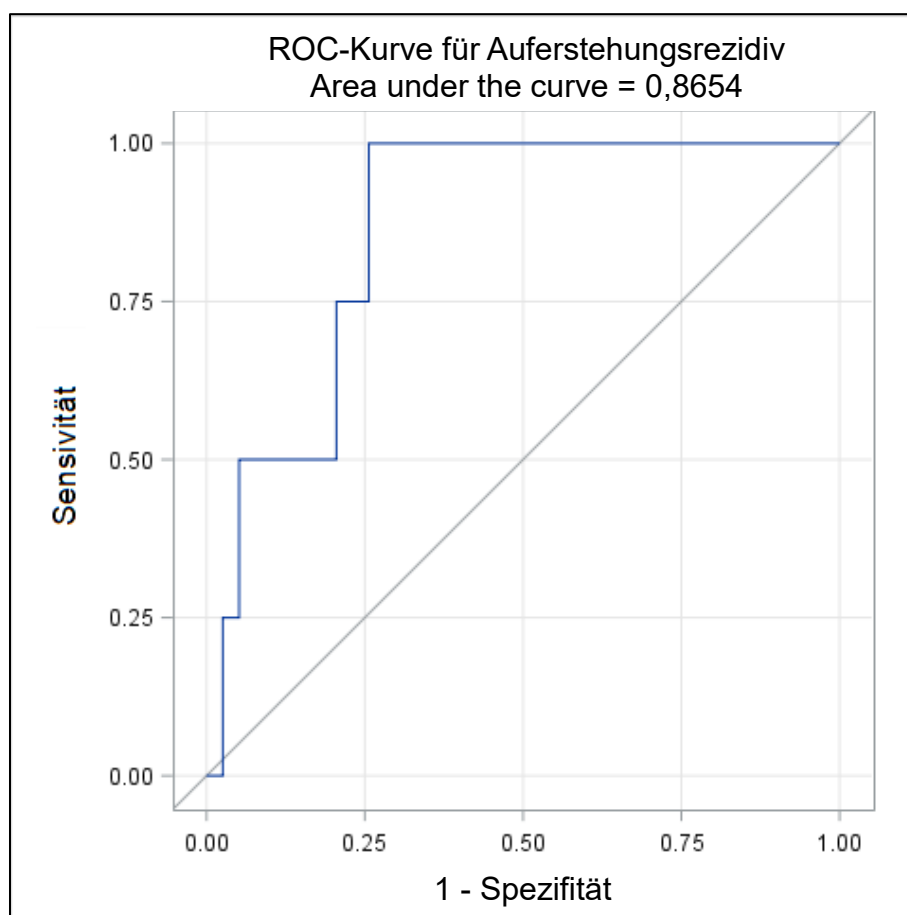


Diagramm 25: ROC-Kurve für Auferstehungsrezidiv, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, fallbezogen, n = 43 (lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv: 4 vs 39)



### 3.3.2 Durchmesser

In der multivariaten Analyse konnten keine aussagekräftigen Modelle mit dem Durchmesser der Polypen als abhängige Variable identifiziert werden. Ein Modell mit allen Marker-Variablen erreichte ein  $R^2$  von 0,2955 bzw. ein adjusted  $R^2$  von 0,2200. Es wurden allerdings signifikante Einflüsse von MTMR7 und TUSC3 identifiziert: Die TUSC3-Expression im dysplastischen Gewebe zeigte einen positiven Einfluss auf den Durchmesser der Polypen, im Sinne von größeren Läsionen bei stärkerer Expression, während die MTMR7- und TUSC3-Expression im nicht-dysplastischen Gewebe den Durchmesser, im Sinne von kleineren Läsionen bei stärkerer Expression, negativ beeinflussten.

		<i>Koeffizient</i>	<i>SE</i>	<i>p-Wert</i>
<i>DOK1</i>	dysplastisch	1,2156	0,8710	0,1683
	nicht-dysplastisch	0,0508	0,8042	0,9499
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,3173	1,2168	0,2836
	nicht-dysplastisch	-1,8069	0,9904	<b>0,0734</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	1,8929	0,8287	<b>0,0262*</b>
	nicht-dysplastisch	-1,5266	0,7113	<b>0,0362*</b>

*Tabelle 59: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage des Adenomdurchmessers mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor,  $R^2 = 0,2955$ , adjusted  $R^2 = 0,2200$ , F-Wert = 3,92 ( $p = 0,0025$ ),  $n = 63$ ; Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$*

### 3.3.3 Lokalisation

Ein multivariates Modell mit allen Marker-Variablen und der Lokalisation im Kolon (rechts vs links) als abhängige Variable erreichte eine AUC von 0,7606 (siehe Diagramm 26). Andere aussagekräftige multivariate Modelle wurden nicht identifiziert.

		Odds Ratio	KI	Koeffizient	SE	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	1,286	0,790 - 2,092	0,2513	0,2485	0,3119
	nicht-dysplastisch	0,626	0,394 - 0,993	-0,4687	0,2356	<b>0,0466*</b>
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,960	0,520 - 1,772	-0,0410	0,3129	0,8958
	nicht-dysplastisch	1,055	0,630 - 1,765	0,0534	0,2627	0,8389
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	0,959	0,599 - 1,536	-0,0421	0,2404	0,8611
	nicht-dysplastisch	0,877	0,591 - 1,302	-0,1311	0,2017	0,5157

Tabelle 60: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage einer linksseitigen Lokalisation mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor, AUC = 0,7606, n = 63 (linksseitig vs rechtsseitig: 29 vs 34); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

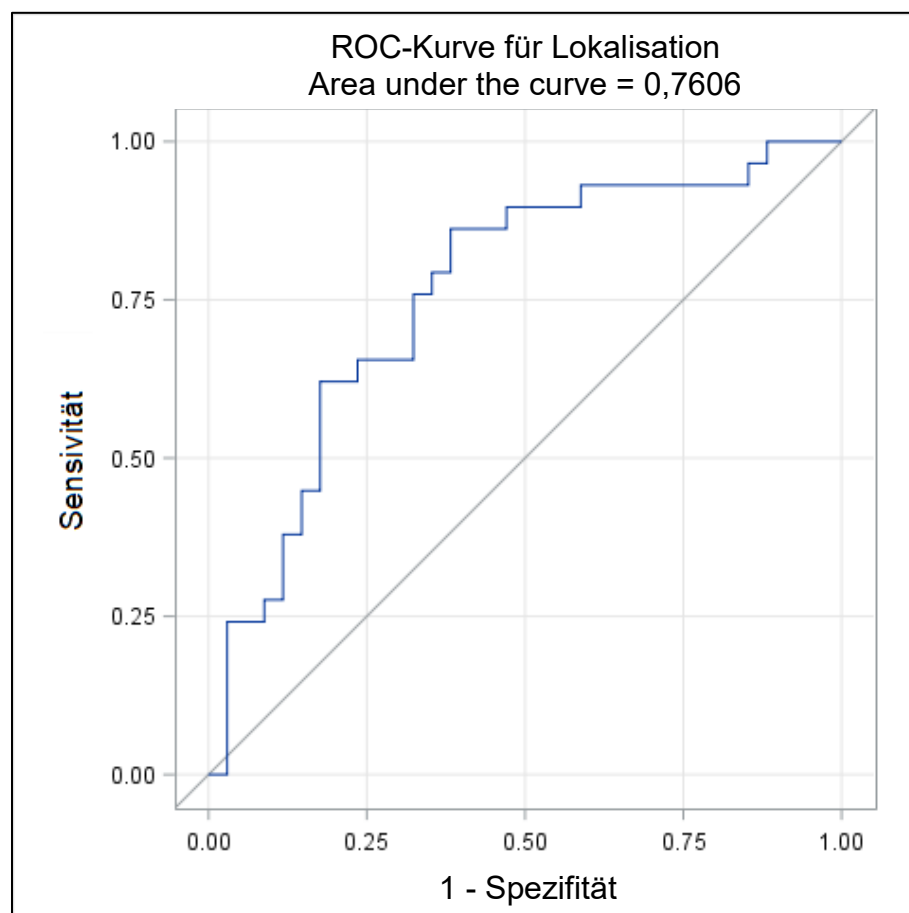


Diagramm 26: ROC-Kurve für Lokalisation, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, polypenbezogen, n = 63 (linksseitig vs rechtsseitig: 29 vs 34)

## 3.3.4 Histologie

Ein Modell mit allen Marker-Variablen und der Histologie der Polypen als abhängige Variable erreichte eine AUC von 0,8061 (siehe Diagramm 27).

		<i>Odds Ratio</i>	<i>KI</i>	<i>Koeffizient</i>	<i>SE</i>	<i>p-Wert</i>
<i>DOK1</i>	dysplastisch	0,497	0,276 - 0,895	-0,6998	0,3002	<b>0,0197*</b>
	nicht- dysplastisch	1,585	0,898 - 2,795	0,4605	0,2896	0,1118
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,931	0,429 - 2,018	-0,0720	0,3950	0,8554
	nicht- dysplastisch	1,777	0,841 - 3,753	0,5747	0,3816	0,1321
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	0,936	0,568 - 1,543	-0,0657	0,2549	0,7965
	nicht- dysplastisch	0,785	0,486 - 1,269	-0,2419	0,2451	0,3238

Tabelle 61: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage einer serratierten Histologie mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor, AUC = 0,8061, n = 63 (serratiert vs tubulovillös: 33 vs 30); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

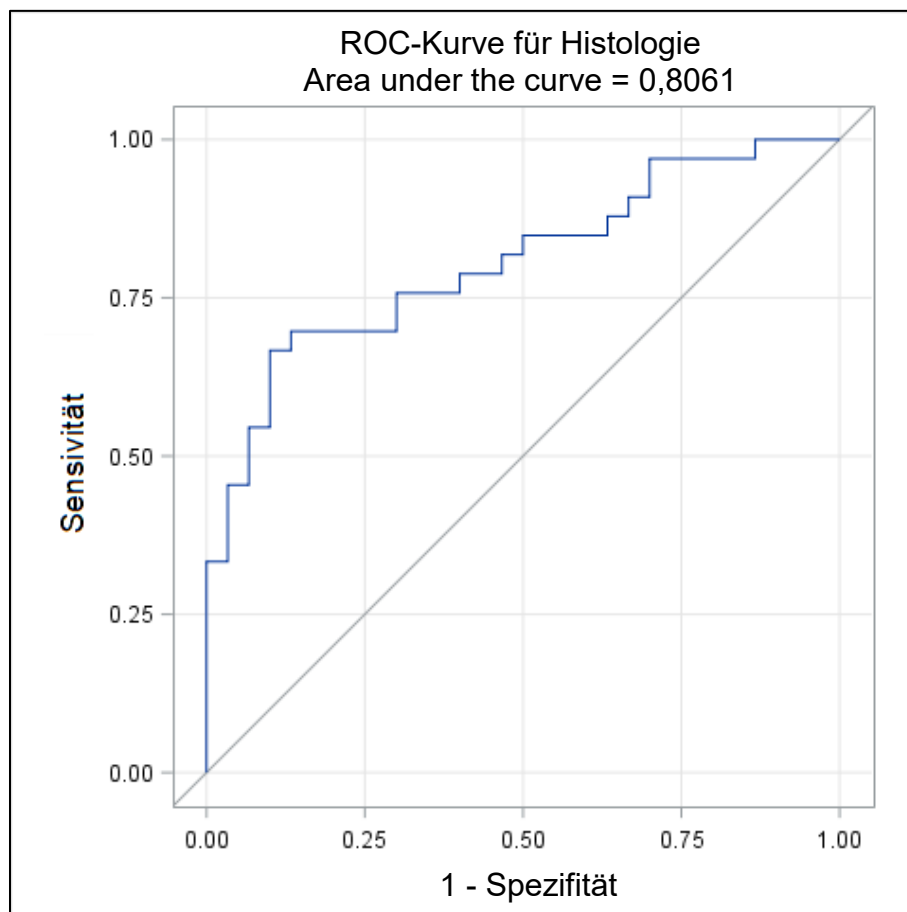


Diagramm 27: ROC-Kurve für Histologie, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, polypenbezogen, n = 63 (serratiert vs tubulovillös: 33 vs 30)

Durch Inklusion von dem Expressionsniveau von DOK1 im dysplastischen und MTMR7 im nicht-dysplastischen Gewebe erreichte ein Modell mit der Histologie als abhängige Variable eine AUC von 0,7707 (siehe Diagramm 28). Hierbei beeinflusste DOK1 die Histologie eher zum tubulären Subtyp, während MTMR7 eher zu einer serratierten Histologie führte.

		Odds Ratio	KI	Koeffizient	SE	p-Wert
DOK1	dysplastisch	0,638	0,472 - 0,861	-0,4495	0,1532	<b>0,0033**</b>
MTMR7	nicht-dysplastisch	1,581	1,060 - 2,358	0,4582	0,2039	<b>0,0247*</b>

Tabelle 62: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage einer serratierten Histologie mit Expressionsniveau von DOK1 und MTMR7 als Prädiktor, AUC = 0,7707, Selektionsmethode: forward, n = 63 (serratiert vs tubulovillös: 33 vs 30);  
Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$

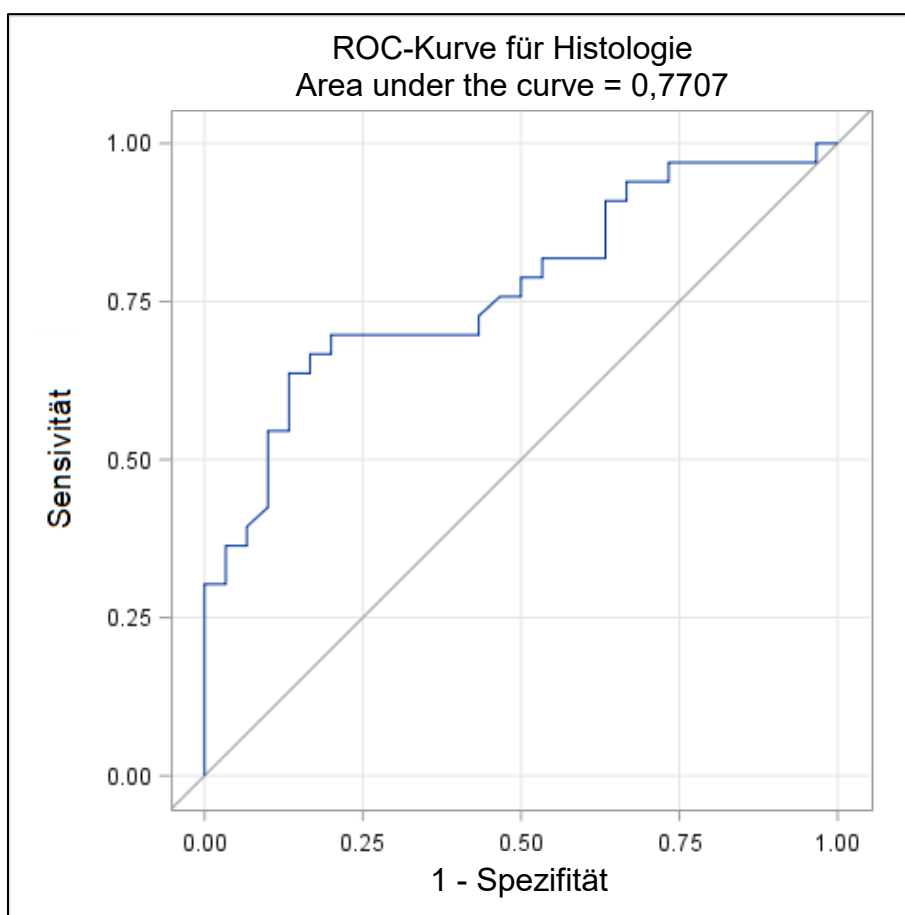


Diagramm 28: ROC-Kurve für Histologie, DOK1 im dysplastischen und MTMR7 im nicht-dysplastischen Gewebe als unabhängige Variablen, polypenbezogen, n = 63 (serratiert vs tubulovillös: 33 vs 30)

Weiterhin konnte durch manuelle Inklusion der Variablen ein aussagekräftiges Modell mit dem Expressionsniveau von DOK1 in beiden Gewebearten als unabhängige Variablen und der histologischen Subgruppe der Adenome als abhängige Variable identifiziert werden. Hier erhöhte ein höheres Expressionsniveau von DOK1 im

dysplastischen Gewebe die Chance auf eine tubuläre Histologie, während DOK1 im nicht-dysplastischen Gewebe die Wahrscheinlichkeit reduzierte (siehe Diagramm 29).

		Odds Ratio	KI	Koeffizient	SE	p-Wert
<b>DOK1</b>	dysplastisch	0,426	0,265 - 0,685	-0,8537	0,2428	<b>0,0004***</b>
	nicht-dysplastisch	1,634	1,110 - 2,407	0,4912	0,1976	<b>0,0129*</b>

Tabelle 63: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage einer serratierten Histologie mit Expressionsniveau von DOK1 als Prädiktor, AUC = 0,7731, Selektionsmethode: manuell, n = 70 (serratiert vs tubulovillös: 35 vs 35); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$

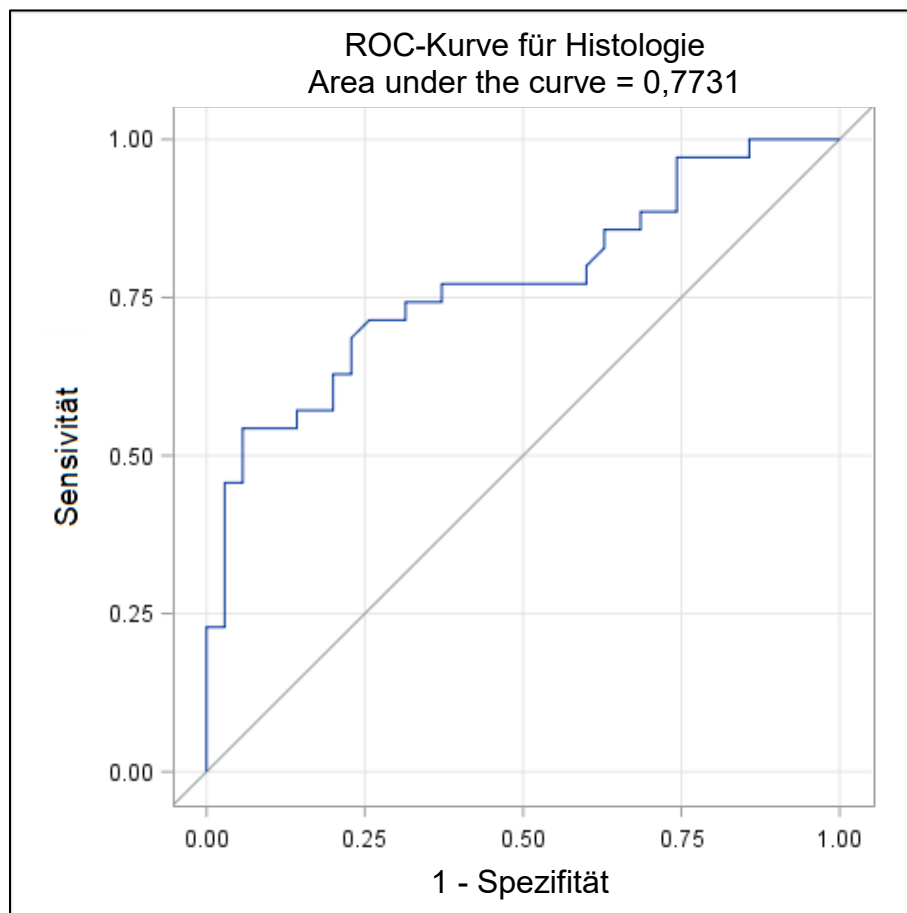


Diagramm 29: ROC-Kurve für Histologie, DOK1 im dysplastischen und im nicht-dysplastischen Gewebe als unabhängige Variablen, polypenbezogen, n = 70 (serratiert vs tubulovillös: 35 vs 35)

Wenn noch die Expression von MTMR7 im dysplastischen Gewebe in die Analyse mitaufgenommen wurde, blieb der Einfluss von DOK1 signifikant, außerdem erhöhte MTMR7 die Wahrscheinlichkeit für eine serratierte Histologie tendenziell (siehe Diagramm 30).

		<i>Odds Ratio</i>	<i>KI</i>	<i>Koeffizient</i>	<i>SE</i>	<i>p-Wert</i>
<i>DOK1</i>	dysplastisch	0,389	0,234 - 0,646	-0,9454	0,2592	<b>0,0003***</b>
	nicht-dysplastisch	1,653	1,109 - 2,462	0,5023	0,2033	<b>0,0135*</b>
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,431	0,943 - 2,170	0,3581	0,2126	<b>0,0921</b>

Tabelle 64: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage einer serratierten Histologie mit Expressionsniveau von *DOK1* und *MTMR7* als Prädiktor,  $AUC = 0,7873$ , Selektionsmethode: manuell,  $n = 70$  (serratiert vs tubulovillös: 35 vs 35);  
Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$

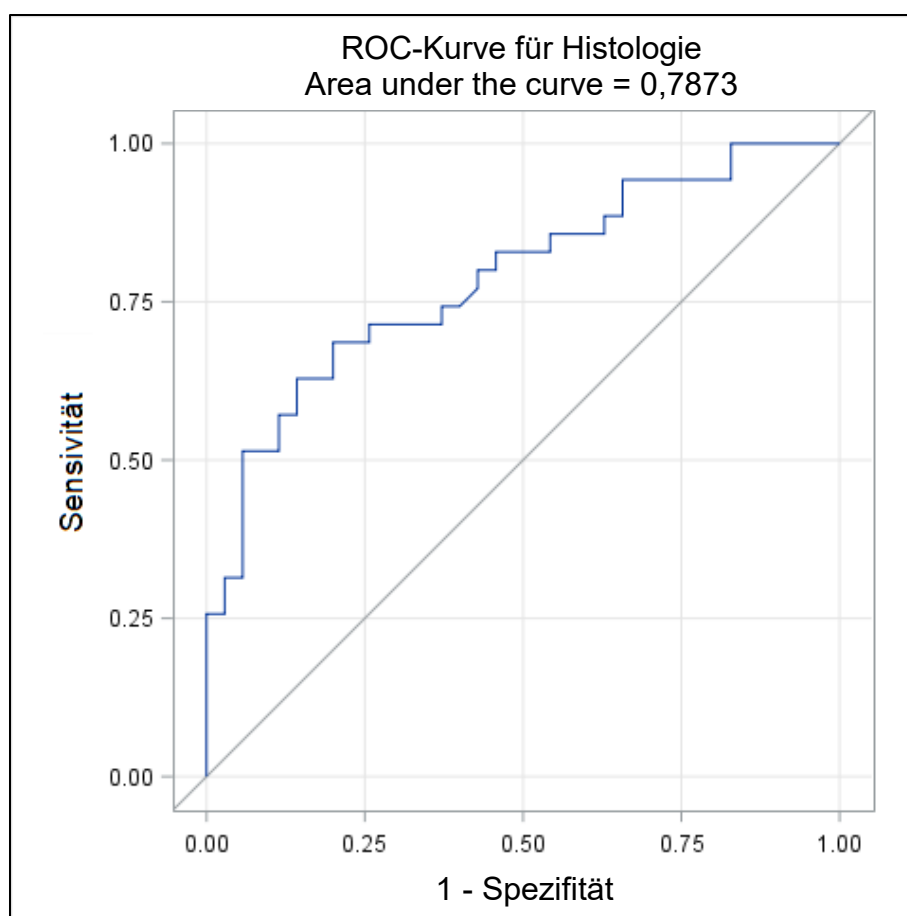


Diagramm 30: ROC-Kurve für Histologie, *DOK1* im dysplastischen und im nicht-dysplastischen Gewebe, sowie *MTMR7* im dysplastischen Gewebe als unabhängige Variablen, polypenbezogen,  $n = 70$  (serratiert vs tubulovillös: 35 vs 35)

### 3.3.5 Adenokarzinom

Wie in der univariaten/bivariaten Analyse, konnten auch multivariate Untersuchungen mittels logistischer Regression keinen aussagekräftigen Zusammenhang zwischen dem Expressionsniveau der Marker und der Wahrscheinlichkeit eines Adenokarzinoms des Kolons finden (polypen- und fallbezogen), die AUC lag bei 0,5582 für die polypenbezogene und bei 0,7108 für die fallbezogene Analyse (siehe Diagramm 31).

		<i>Odds Ratio</i>	<i>KI</i>	<i>Koeffizient</i>	<i>SE</i>	<i>p-Wert</i>
<i>DOK1</i>	dysplastisch	0,943	0,521 - 1,708	-0,0582	0,3029	0,8476
	nicht- dysplastisch	0,975	0,569 - 1,670	-0,0253	0,2746	0,9266
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,218	0,574 - 2,586	0,1973	0,3841	0,6076
	nicht- dysplastisch	0,925	0,497 - 1,724	-0,0778	0,3175	0,8065
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	0,917	0,512 - 1,643	-0,0866	0,2973	0,7710
	nicht- dysplastisch	1,037	0,641 - 1,678	0,0363	0,2456	0,8826

Tabelle 65: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage von Adenokarzinomen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor, AUC = 0,5582, Adenokarzinom = ja, n = 65 (Adenokarzinom vs kein Adenokarzinom: 10 vs 55)

		<i>Odds Ratio</i>	<i>KI</i>	<i>Koeffizient</i>	<i>SE</i>	<i>p-Wert</i>
<i>DOK1</i>	dysplastisch	0,489	0,188 - 1,269	-0,7163	0,487	0,1413
	nicht- dysplastisch	1,220	0,617 - 2,414	0,1988	0,3482	0,5680
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,433	0,590 - 3,481	0,3595	0,4530	0,4274
	nicht- dysplastisch	0,775	0,357 - 1,684	-0,2543	0,3955	0,5203
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	1,533	0,627 - 3,747	0,4272	0,4559	0,3487
	nicht- dysplastisch	0,797	0,375 - 1,694	-0,2264	0,3844	0,5559

Tabelle 66: Fallbezogene multiple Regression zur Vorhersage von Adenokarzinomen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor, AUC = 0,7108, Adenokarzinom = ja, n = 48 (Adenokarzinom vs kein Adenokarzinom: 7 vs 41)

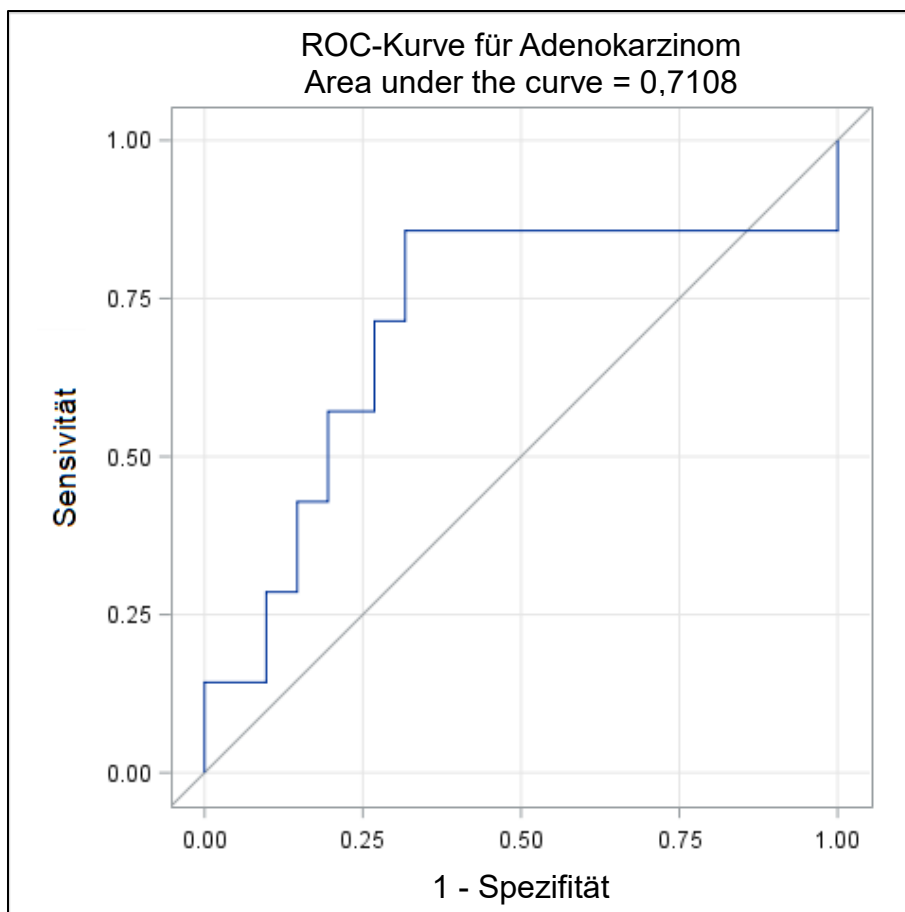


Diagramm 31: ROC-Kurve für Adenokarzinom, alle Marker-Variablen als unabhängige Variablen, fallbezogen,  $n = 48$  (Adenokarzinom vs kein Adenokarzinom: 7 vs 41)

### 3.3.6 Alter

Sowohl für das Alter bei Entfernung des untersuchten Polypen als auch für das Alter bei Indexuntersuchung konnten keine aussagekräftigen multivariaten Modelle identifiziert werden.



		<i>Koeffizient</i>	<i>SE</i>	<i>p-Wert</i>
<i>DOK1</i>	dysplastisch	0,1963	1,0173	0,8477
	nicht-dysplastisch	-1,3360	0,9372	0,1594
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	2,1293	1,3288	0,1145
	nicht-dysplastisch	-2,1970	1,0984	<b>0,0502</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	-0,2620	0,9631	0,7865
	nicht-dysplastisch	1,4185	0,8345	<b>0,0945</b>

Tabella 67: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage des Patientenalters bei Entfernung des untersuchten Polypen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor,  $R^2 = 0,1578$ , adjusted  $R^2 = 0,0707$ , F-Wert = 1,81 ( $p = 0,1128$ ),  $n = 65$ ; Legende: fett:  $p < 0,1$

		<i>Koeffizient</i>	<i>SE</i>	<i>p-Wert</i>
<i>DOK1</i>	dysplastisch	0,7091	1,5351	0,6466
	nicht-dysplastisch	-1,4659	1,2013	0,2293
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	2,3560	1,5506	0,1363
	nicht-dysplastisch	-2,2301	1,2620	<b>0,0847</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	-0,3741	1,4796	0,8017
	nicht-dysplastisch	1,7108	1,1873	0,1572

Tabella 68: Fallbezogene multiple Regression zur Vorhersage des Patientenalters bei Entfernung des untersuchten Polypen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor,  $R^2 = 0,1771$ , adjusted  $R^2 = 0,0567$ , F-Wert = 1,47 ( $p = 0,2122$ ),  $n = 48$ ; Legende: fett:  $p < 0,1$

		Koeffizient	SE	p-Wert
DOK1	dysplastisch	0,3241	1,0062	0,7485
	nicht-dysplastisch	-1,4238	0,9270	0,1300
MTMR7	dysplastisch	1,9825	1,3143	0,1369
	nicht-dysplastisch	-2,0041	1,0864	<b>0,0702</b>
TUSC3	dysplastisch	-0,2637	0,9526	0,7829
	nicht-dysplastisch	1,4448	0,8253	<b>0,0853</b>

Tabelle 69: Polypenbezogene multiple Regression zur Vorhersage des Patientenalters bei Entfernung des Indexpolypen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor,  $R^2 = 0,1557$ , adjusted  $R^2 = 0,0683$ , F-Wert = 1,78 ( $p = 0,1187$ ),  $n = 65$ ; Legende: fett:  $p < 0,1$

		Koeffizient	SE	p-Wert
DOK1	dysplastisch	0,8996	1,5191	0,5570
	nicht-dysplastisch	-1,6130	1,1888	0,1823
MTMR7	dysplastisch	2,1487	1,5345	0,1689
	nicht-dysplastisch	-2,0029	1,2489	0,1165
TUSC3	dysplastisch	-0,4044	1,4642	0,7838
	nicht-dysplastisch	1,7922	1,1749	0,1349

Tabelle 70: Fallbezogene multiple Regression zur Vorhersage des Patientenalters bei Entfernung des Indexpolypen mit Expressionsniveau aller Marker als Prädiktor,  $R^2 = 0,1774$ , adjusted  $R^2 = 0,0570$ , F-Wert = 1,47 ( $p = 0,2112$ ),  $n = 48$

## 4 DISKUSSION

In dieser Studie wurde die Expression von drei Proteinen in kolorektalen Adenomen untersucht, bei denen frühere Untersuchungen bereits einen Einfluss auf die Entstehung und Prognose von KRKs gezeigt haben: DOK1, MTMR7 und TUSC3. Bei diesen Markern konnte bisher eine tumorsuppressive Wirkung in der kolorektalen Karzinogenese identifiziert werden. Ein Verlust der Proteinexpression war mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert. In dieser Studie sollte nun die Expression der Marker in Adenomen und deren Korrelation und Abhängigkeit zu klinischen Variablen untersucht werden, um so Rückschlüsse auf deren Funktion in der Adenom-Karzinom-Sequenz ziehen zu können. So sollte identifiziert werden, ob die Proteinexpression bereits in Vorläuferläsionen von KRKs herabgesetzt ist und ob man durch eine Expressionsanalyse Aussagen über die Rezidivwahrscheinlichkeit treffen kann. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchungen für jeden einzelnen Marker zusammengefasst und interpretiert. Danach werden anhand der Ergebnisse der multivariaten Untersuchung mögliche Einflüsse der Expressionsniveaus der Marker in Kombination thematisiert.

### 4.1 DOK1

Für DOK1 konnte eine signifikante Assoziation zum Patientenalter bei Polypentfernung identifiziert werden. So war die Expression von DOK1 im dysplastischen Gewebe bei älteren Patienten ( $\geq 62$  Jahre) signifikant höher als bei jüngeren Patienten. Ein Verlust bzw. eine herabgesetzte Expression von DOK1 im Gewebe könnte also eine frühere Polypenbildung bzw. ein schnelleres Wachstum, damit eine möglicherweise aggressivere Tumorbiologie und eine konsekutiv schnellere koloskopische Entfernung bedingen. Eine Kausalität kann hier jedoch nicht bewiesen werden, da die Untersuchungen mit unterschiedlichen Indikationen (z.B. Screening, Kontrolle, Karzinomverdacht) und damit zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgten. Es ist so z.B. unklar, ob die eher jüngeren Patienten mit eher niedriger DOK1-Expression auf Grund von klinischen Symptomen untersucht wurden. Ein Zusammenhang zwischen DOK1 und dem Alter von Patienten mit kolorektalen Adenomen und Karzinomen wurde bisher nicht beschrieben. Dennoch stützt diese Beobachtung die Vermutung, dass DOK1 eine tumorsuppressive Wirkung in Adenomen besitzt.

Weiterhin konnte eine signifikant stärkere Expression von DOK1 im dysplastischen und im nicht-dysplastischen Gewebe von Polypen identifiziert werden, bei denen keine synchronen Hyperplasten vorlagen. Auch diese Beobachtung stützt die Annahme, dass DOK1 bereits in nicht-malignen Läsionen des Kolons eine tumorsuppressive Wirkung zeigt. Auch könnte DOK1 als früher Verlust im Sinne einer Feldkanzerisierung betroffen sein. Als Feldkanzerisierung wird ein Prozess verstanden, bei dem Zellen in einem Gewebe oder Organ so transformieren, dass genetisch veränderte aber histologisch normal wirkende Zellen der Entwicklung einer Neoplasie vorangehen bzw. gleichzeitig mit ihr bestehen<sup>157</sup>. Histologisch normale Zellen häufen also Mutationen an, die für eine Entartung prädestinieren. Dieses Konzept kann folglich die Entstehung multipler synchroner Tumore in einem Organ wie dem Kolon erklären<sup>15</sup>. Die Expression von DOK1 könnte, da ein Zusammenhang mit dem Auftreten synchroner benigner Läsionen des Darms identifiziert werden konnte, auch bereits in histologisch normal erscheinender Mukosa des Kolons vermindert sein, was DOK1 als Vorsorgeparameter interessant machen würde. Gegen diesen Zusammenhang mit dem Auftreten synchroner Läsionen spricht, dass diese Assoziation nur bei hyperplastischen Läsionen und nicht bei adenomatösen Läsionen beobachtet werden konnte. Bezieht man allerdings die Falschklassifizierungsrate sessiler serratierter Adenome als hyperplastische Läsionen, die bis zu 30 % betragen kann<sup>153</sup>, mit in die Betrachtung ein, könnte dies einen Hinweis auf die besondere Rolle von DOK1 in der serratierten Karzinogenese darstellen. Für diesen Weg der Karzinogenese konnte bisher allerdings allenfalls ein sehr begrenzter Grad einer Feldkanzerisierung identifiziert werden<sup>15</sup>.

Für eine mögliche Rolle von DOK1 in der serratierten Karzinogenese spricht hingegen auch, dass im dysplastischen Gewebe der serratiert/hyperplastischen Subgruppe eine signifikant niedrigere Expression von DOK1 im Vergleich zur tubulär/tubulovillös/villösen Subgruppe identifiziert werden konnte. Dies ist wahrscheinlich eine Folge der unterschiedlichen genetischen Entstehungswege der verschiedenen Subgruppen kolorektaler Polypen. DOK1 fungiert u.a. als Inhibitor des RAS-Proteines<sup>90</sup>. In der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz, bei der tubulovillöse Adenome die Vorläuferläsion darstellen<sup>9</sup>, stellen RAS-Mutationen eine häufige Abberation dar<sup>4</sup>, während diese Mutationen in der serratierten Karzinogenese weniger typisch sind<sup>15</sup>. In der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz scheint auch ein hohes Expressionsniveau von DOK1 die Entwicklung von adenomatösen Läsionen nicht

verhindern zu können, womöglich aufgrund von Mutationen im *KRAS*-Gen. In der serratierten Karzinogenese mit häufig intaktem *KRAS*-Gen, aber mutiertem BRAF abwärts des *KRAS* im EGFR-Signalweg, ist die tumorsuppressive Wirkung von DOK1 möglicherweise stärker. So würde erst eine verminderte Expression die Tumorgenese erlauben, was die schwächere Expression im Kollektiv der serratierten Polypen erklären könnte. Eventuell führen aber auch BRAF-Mutationen zu einem Verlust von DOK1. Es muss jedoch hierbei beachtet werden, dass die Gruppe der serratierten Polypen sowohl sessile SSAs, die überwiegend durch BRAF-Mutationen charakterisiert sind<sup>158</sup>, als auch TSAs, bei denen *KRAS*-Mutationen häufig sind<sup>9, 13</sup>, beinhaltet. Diese Hypothesen könnte dementsprechend eher auf die Gruppe der SSAs zutreffen.

Bezüglich eines Effektes auf die Rezidivwahrscheinlichkeit konnte in einer fallbezogenen Auswertung eine signifikant höhere Expression von DOK1 (im dysplastischen und im nicht-dysplastischen Gewebe) in Fällen mit einem nachfolgenden lokalen Rezidiv im Vergleich zu Fällen ohne lokales Rezidiv gezeigt werden. Im nicht-dysplastischen Gewebe wurde ein gleichgerichteter Zusammenhang auch in einer nach Histologie getrennten Subanalyse in der Gruppe der tubulären Polypen, sowie in nach Patientenalter getrennten Analysen in der Gruppe der älteren Patienten identifiziert. Diese Ergebnisse sprechen, im Gegensatz zu den vorab diskutierten Beobachtungen eher gegen eine tumorsuppressive Wirkung von DOK1 in kolorektalen Adenomen, stünde jedoch im Einklang mit der bereits erwähnten Theorie der Feldkanzerisierung. Allerdings konnte nur in der fallbezogenen Analyse hier eine Signifikanz identifiziert werden, eine polypenbezogene Analyse ergab keine signifikante Assoziation. Weitere Untersuchungen sollten durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob DOK1 als prädiktiver Marker für das Auftreten metachroner Adenome geeignet sein könnte.

Auch bezüglich der Größe der Polypen konnte eine signifikante Assoziation beobachtet werden: Im dysplastischen Gewebe größerer Polypen war die Proteinexpression von DOK1 signifikant höher als in kleineren Polypen ( $\geq 20$  mm). Dieser Zusammenhang wurde aber wahrscheinlich durch den signifikant größeren Durchmesser von tubulären im Vergleich zu serratierten Polypen bedingt, in denen DOK1, wie oben beschrieben, als stärker identifiziert wurde. Deshalb sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um zu überprüfen ob DOK1 auch einen

kausalen Effekt auf die Größe von kolorektalen Polypen hat. Dies würde jedoch möglicherweise ebenfalls gegen eine tumorsuppressive Funktion von DOK1 sprechen.

Wie auch bei MTMR7 und TUSC3 konnte eine signifikant niedrigere Expression von DOK1 im nicht-dysplastischen Gewebe des linken Kolons im Vergleich zum rechten Kolon identifiziert werden. Es wurde bereits berichtet, dass die Proteinexpression verschiedener Gene mit der Lokalisation innerhalb des Kolons (z.B. rechts vs links) assoziiert ist<sup>159</sup>. Die Ergebnisse dieser Studie deuten auch bezüglich der hier untersuchten Proteine DOK1, MTMR7 und TUSC3 auf eine unterschiedliche Proteinausstattung innerhalb des Kolons hin. Die geringere Expression dieser drei Proteine könnte auch zu dem Umstand beitragen, dass die Häufigkeit von KRKs im Darm nach distal ansteigt (Rektum 50 %, Colon sigmoideum: 30 % Colon transversum und Colon descendens: 10 %, Caecum und Colon ascendens: 10 %<sup>3</sup>). Da die Lokalisation der Polypen nicht signifikant mit der histologischen Subgruppe assoziiert war (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,1681$ , siehe tabellarischer Anhang, Tabelle 185), ist ein verfälschender Einfluss des histologischen Typs der Polypen auf den Zusammenhang zwischen Proteinexpression und Polypenlokalisierung unwahrscheinlich. Allerdings muss festgehalten werden, dass die einzelnen Subgruppen der serratierten Polypen unterschiedliche Verteilungen im Darmtrakt aufweisen. Während hyperplastische Polypen<sup>13, 160</sup> und TSAs<sup>13, 161</sup> vorwiegend im linksseitigen Kolon bzw. Rektum auftreten, sind SSAs überwiegend im rechten Kolon lokalisiert<sup>13, 160</sup>. Dies sollte bei der Interpretation dieser Ergebnisse beachtet werden.

Allgemein konnte im dysplastischen Gewebe der Polypen im Vergleich zum umliegenden nicht-dysplastischen Gewebe eine signifikant niedrigere Expression von DOK1 identifiziert werden. Dies stärkt die Hypothese einer tumorsuppressiven Wirkung von DOK1 auf die Tumorgenese im Kolon. Es impliziert außerdem, dass der Verlust von DOK1 ein eher frühes Ereignis in der Adenom-Karzinom-Sequenz darstellt, da die Expression bereits in Adenomen herabgesetzt zu sein scheint.

Insgesamt stützen die Ergebnisse die These einer tumorsuppressiven Wirkung von DOK1 in der Entwicklung kolorektaler Tumore, wenngleich die Ergebnisse in dieser Hinsicht besonders bei Betrachtung der Expression bei Rezidiven nicht konsistent sind. DOK1 zeigt so eine vermehrte Expression in Polypen mit lokalem Rezidiv sowie in großen Läsionen. DOK1 weist bereits in benignen Vorläuferläsionen eine verminderte Expression auf, was auf eine frühe Rolle in der Karzinogenese hinweisen

könnte. Die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse hinsichtlich der Rolle von DOK1 könnten möglicherweise auch auf eine sich ändernde Bedeutung des Proteins im Laufe der Progression von Adenomen hindeuten. Insgesamt können die hier aufgeführten Resultate somit zu einem genaueren Verständnis der molekularen Karzinogenese und der Funktion von Proteinen der DOK-Familie beitragen.

#### 4.2 MTMR7

Für MTMR7 konnte eine signifikante Assoziation zwischen der Expression im dysplastischen Gewebe und dem Geschlecht der Patienten identifiziert werden. So war die Expression in Polypen männlicher Patienten signifikant höher als die in Polypen weiblicher Patienten. Sowohl unterschiedliche Lebensgewohnheiten als auch geschlechterabhängige Faktoren könnten diesen Unterschied bedingen. Beispielweise könnte der bereits in der Literatur beschriebene Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Typ-II-Diabetes und einem erhöhten Risiko für einen MTMR7-Verlust<sup>107</sup> hier bei unterschiedlichen Anteilen an Typ-II-Diabetikern zwischen den Geschlechtern einen Einfluss haben. Da in dieser Studie das Vorliegen eines Diabetes mellitus bei den Patienten nicht erfasst wurde, ist keine genauere Interpretation dieses Ergebnisses möglich. Nichtsdestotrotz wurden in vorangegangenen Studien Unterschiede der kolorektalen Tumorgenese zwischen Männern und Frauen beschrieben: Tiermodelle legten nahe, dass männliche Geschlechtshormone sowohl die Adenomentstehung<sup>37</sup> als auch die Entwicklung von KRKs<sup>162</sup> fördern könnten. Andererseits wurde auch berichtet, dass in Männern höhere Testosteronlevel mit einem geringeren Risiko für das Entstehen eines KRKs assoziiert waren<sup>163</sup>. Insgesamt sind also weitere Studien, die auch mögliche beeinflussende Begleiterkrankungen und -faktoren, wie einen bestehenden Diabetes mellitus miteinbeziehen, nötig, um einen kausalen Einfluss des Geschlechts auf die Expression von MTMR7 zu identifizieren oder ausschließen zu können.

Es konnte außerdem eine signifikant stärkere Expression von MTMR7 im dysplastischen Gewebe von Polypen identifiziert werden, bei denen keine synchronen Hyperplasten vorlagen. Ebenso wie bei DOK1 stärkt dies die Annahme einer tumorsuppressiven Wirkung in der Entwicklung kolorektaler Tumoren. Außerdem impliziert dies einen eher frühen Verlust von MTMR7 in der Karzinogenese schon in Vorgängerläsionen von Karzinomen, da ein Verlust bzw. eine Herabregulation von MTMR7 mit dem Auftreten multipler synchroner Läsionen assoziiert war. Auch ein

früher Verlust von MTMR7 im Sinne einer Feldkanzerisierung ist möglich. Gegen diese Annahmen spricht, dass, ähnlich wie bei DOK1, diese statistische Signifikanz nur bei hyperplastischen, nicht aber bei adenomatösen Läsionen beobachtet werden konnte. Wie bereits im korrespondierenden Abschnitt bei DOK1 beschrieben, kann dies jedoch auch durch die Falschklassifizierungsrate sessiler serratierter Adenome bedingt sein und somit auf eine wichtigere Rolle von MTMR7 in der serratierten Karzinogenese hinweisen.

Im nicht-dysplastischen Gewebe von Polypen bei denen nachfolgende Zweitadenome entdeckt wurden, konnte eine signifikant niedrigere MTMR7-Expression nachgewiesen werden als im Gewebe von Polypen ohne Zweitadenom. In nach Patientenalter bei Entfernung des Indexpolypen getrennten Analysen konnte dieser Zusammenhang auch in der Gruppe der jungen Patienten bestätigt werden. Für die Expression im dysplastischen Gewebe bestand zumindest eine gleichgerichtete Tendenz, die in einer nach Patientenalter getrennten Subanalyse in der Gruppe der älteren Patienten auch Signifikanz erreichte. Eine gleichgerichtete signifikante Assoziation bestand auch für die MTMR7-Expression im nicht-dysplastischen Gewebe und dem Auftreten eines lokalen Rezidivs: Das Gewebe um Polypen mit einem lokalen Rezidiv wies eine signifikant niedrigere Expression von MTMR7 auf, in einer nach Histologie getrennten Subanalyse wurde in der Gruppe der serratierten Läsionen hier ebenfalls Signifikanz erreicht. Auch für das dysplastische Gewebe lag in der Hauptanalyse zumindest eine gleichgerichtete Tendenz vor. Dies impliziert eine tumorsuppressive Wirkung von MTMR7 bereits im Stadium benigner Läsionen wie Adenomen. Ein Verlust von MTMR7 im nicht-dysplastischen Kolonepithel scheint stimulierend auf eine erneute lokale Adenomentstehung zu wirken. Dies könnte dem Marker einen prädiktiven Wert verleihen, weshalb weitere, wenn möglich prospektive, Untersuchungen hierzu folgen sollten.

Ein Verlust von MTMR7 ist also scheinbar bereits früh in der Adenom-Karzinom-Sequenz möglich. Da allerdings auch eine Assoziation zwischen einem MTMR7-Verlust und dem Tumorstadium bzw. der Prognose von KRK-Patienten bereits identifiziert werden konnte<sup>107</sup>, scheint der genaue Zeitpunkt des Verlustes von MTMR7 nicht festgeschrieben und eventuell auch nicht zwingend notwendig zu sein. Allerdings macht der Zusammenhang der MTMR7-Expression und dem Auftreten von Zweitadenomen den Marker als möglichen Nachsorgeparameter interessant, da



beispielsweise ein Verlust ein engeres Nachsorgeintervall implizieren könnte. Weitere Untersuchungen hierzu sollten durchgeführt werden, um molekulare prädiktive Marker identifizieren und in Zukunft klinisch nutzen zu können.

Wie bei den beiden anderen Markern war die Expression im nicht-dysplastischen Gewebe von Polypen des rechten Kolons signifikant höher als im nicht-dysplastischen Gewebe von Polypen des linken Kolons. Wie bei DOK1 deutet dies auf eine von der Lokalisation abhängige Proteinausstattung des Kolons hin und bietet einen möglichen Erklärungsansatz für das häufigere Auftreten von KRKs in distaleren Abschnitten des Kolons bzw. im Rektum.

Neben signifikanten Ergebnissen, lagen auch nicht-signifikante statistische Trends ( $p < 0,1$ ) vor: Es bestand die Tendenz für eine niedrigere Expression im nicht-dysplastischen Umgebungsgewebe von tubulär/tubulovillös/villösen im Vergleich zu serratiert/hyperplastischen Polypen vor. Die unterschiedlichen Karzinogenesewege, die den unterschiedlichen histologischen Subtypen zugeordnet sind, könnten hierfür die Erklärung bieten. Dementsprechend wäre ein MTMR7-Verlust eher in der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz des tubulovillösen Pfades zu erwarten. Weiterhin war die MTMR7-Expression im dysplastischen Gewebe von großen Polypen ( $\geq 10$  mm) tendenziell höher als in kleineren Polypen. Diese Assoziation kann jedoch durch den signifikanten Zusammenhang zwischen Polypdurchmesser und histologischem Subtyp (und damit auch unterschiedlichen Karzinogenesewegen) beeinflusst worden sein. Es bleibt zukünftigen Untersuchungen vorbehalten, hier mögliche Zusammenhänge aufzudecken.

Im Gegensatz zu DOK1 und TUSC3 konnte im die Polypen umgebenden nicht-dysplastischen Gewebe keine höhere Expression als im dysplastischen Gewebe identifiziert werden. Dies widerspricht der Hypothese, dass MTMR7 als Tumorsuppressor wirkt bzw. zumindest der These, dass der Marker bereits so früh in der Adenom-Karzinom-Sequenz verloren geht. Wie schon die Ergebnisse von *Weidner et al. (2016)*<sup>107</sup> implizieren, könnte ein MTMR7-Verlust ein eher spätes Ereignis zu sein: Entweder könnte das Protein erst bei bereits bestehender Malignität verloren gehen oder sein Verlust spielt eventuell nur eine untergeordnete Rolle bei der Progression von Adenomen, unabhängig von seiner Rolle bei der Rezidiventstehung.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse dieser Studie jedoch für eine tumorsuppressive Wirkung von MTMR7 im Kolon, auch bereits auf der Stufe benigner Vorläuferläsionen. Andererseits scheint der Verlust von MTMR7 häufig erst auf der Stufe eines Karzinoms zu geschehen und damit ein eher spätes Ereignis, das einen Effekt auf den Verlauf und die Prognose maligner Tumore des Kolons besitzt, als ein frühes Geschehen, was die Tumorgenese einleitet, zu sein. Dennoch bietet MTMR7 Potenzial als Marker für die Abschätzung eines Rezidivrisikos.

### 4.3 TUSC3

Für TUSC3 konnte eine signifikante stärkere Expression im nicht-dysplastischen Gewebe um Polypen ohne synchrone Hyperplasten identifiziert werden. Eine gleichgerichtete Tendenz bestand auch im dysplastischen Gewebe und ebenfalls für die Expression in beiden Gewebetypen in Bezug auf synchrone Polypen (Hyperplasten + Adenome). Ebenso wie bei DOK1 und MTMR7 spricht dies für eine tumorsuppressive Wirkung von TUSC3 bereits in benignen kolorektalen Läsionen, da ein Verlust bzw. eine Herabregulation mit dem Auftreten synchroner Polypen assoziiert war. Wie auch bei den anderen beiden Markern kann TUSC3 so auch als frühes Ereignis im Sinne einer Feldkanzerisierung verloren gehen.

Bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeit wurde auch ein signifikanter Einfluss von TUSC3 gezeigt: In der polypenbezogenen Auswertung konnte im dysplastischen Gewebe von Polypen mit folgendem Auferstehungsrezidiv eine höhere Expression identifiziert werden als in Polypen ohne ein solches Rezidiv. In der Literatur wird eine inkomplette Resektion für einen bedeutsamen Teil der lokalen Adenomrezidive bzw. Post-Koloskopie-KRKs verantwortlich gemacht<sup>58, 164, 165</sup>. Eine inkomplette Resektion stellt somit einen wichtigen Prädiktor für Auferstehungsrezidive dar. Eine mögliche Erklärung für die höhere Expression von TUSC3 in Adenomen mit folgendem Auferstehungsrezidiv könnte ein anderes, beispielsweise flacheres, Wachstumsmuster dieser Polypen mit hoher TUSC3-Expression sein, die deren Resektion erschwert und zu einer höheren Rate an pathologisch inkomplett resezierten Polypen geführt haben. Allerdings zeigte sich für TUSC3 im nicht-dysplastischen Gewebe eine signifikant höhere Expression für vollständig resezierte Polypen (siehe Anhang, Tabelle 71), was diese These eher entkräftet, auch wenn zur Beurteilung des Resektionsstatus nicht immer pathologische Befunde vorlagen. Für

die TUSC3-Expression im dysplastischen Gewebe konnte keine signifikante Assoziation zu der Vollständigkeit der Resektion identifiziert werden (siehe Anhang, Tabelle 71).

Eine weitere Möglichkeit den Zusammenhang zwischen der TUSC3-Expression und dem Auftreten eines Auferstehungsrezidivs zu erklären wäre, anstatt einer tumorsuppressiven Wirkung von TUSC3, ein eher onkogenes Potenzial anzunehmen. Eine onkogene Wirkung von TUSC3 in der kolorektalen Karzinogenese wurde, ebenso wie eine tumorsuppressive<sup>60</sup>, bereits in der Literatur beschrieben<sup>120</sup>. Für beide Effekte sind also hinweisende Ergebnisse vorhanden. Die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich der Rolle von TUSC3 könnten allerdings, ähnlich wie bei DOK1, auch auf eine sich ändernde Bedeutung von TUSC3 im Laufe der Progression von Adenomen hindeuten. In jedem Fall sollte der Wert des Markers TUSC3 für die Vorhersage von metachronen Polypen durch weitere Studien näher untersucht werden. Da in dieser Studie auch als hyperplastische Läsionen klassifizierte metachrone Polypen als Auferstehungsrezidiv klassifiziert werden konnten, sollten in folgenden Untersuchungen hyperplastische Läsionen und Adenome getrennt begutachtet werden, um präzisere Aussagen treffen zu können. Insgesamt war die Fallzahl der Polypen mit einem Auferstehungsrezidiv hier jedoch relativ klein, was bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse beachtet werden muss.

Weiterhin wurde im Gewebe von Polypen > 10 mm Durchmesser eine höhere Expression von TUSC3 in beiden Gewebetypen identifiziert. Auch mit einem Trennwert zwischen großen und kleinen Adenomen bei 15 mm und 20 mm konnte im dysplastischen Gewebe dieser Zusammenhang erkannt werden. Diese Assoziation könnte auch den Zusammenhang zwischen TUSC3-Expression und Auftreten eines Auferstehungsrezidivs erklären, da größere Adenome möglicherweise schwerer zu entfernen sind als kleinere und somit das Risiko für Narbenrezidive steigt. Der oben beschriebene signifikante Zusammenhang zwischen TUSC3-Expression und Abtragungsstatus widerspricht dieser These allerdings. Warum eine stärkere TUSC3-Expression mit einem größeren Polypendurchmesser einhergeht, bleibt diskussionswürdig. Eine denkbare Erklärung könnte auch hier eine mögliche onkogene Wirkung des Markers sein, in dem Sinne, dass eine stärkere Expression ein stärkeres Polypenwachstum induziert, während eine herabgesetzte Expression mit langsamerem oder allgemein weniger Wachstum einhergeht. Eine weitere Möglichkeit

ist die oben bereits beschriebene Hypothese einer sich im Laufe der Adenomprogression ändernden Funktion von TUSC3.

Auch für TUSC3 konnte eine signifikant niedrigere Expression im nicht-dysplastischen Gewebe um Polypen, die im linken Kolon polypektomiert worden waren, im Gegensatz zum nicht-dysplastischen Gewebe bei rechtsseitig gelegenen Polypen identifiziert werden. Wie bei den anderen Markern spricht dies für eine von der Lokalisation abhängige Proteinausstattung innerhalb des Kolons. Auch das häufigere Auftreten von Karzinomen im linken Kolon und Rektum könnte hierdurch bedingt werden, sofern man für TUSC3 eine tumorsuppressive Wirkung annimmt.

Weiterhin konnte ein statistischer Trend zur Assoziation zwischen gefärbtem Zellkompartiment und Histologie der Polypen beobachtet werden: Im dysplastischen Gewebe wiesen Polypen der tubulär/tubulovillös/villösen Subgruppe eher eine zytoplasmatische Färbung auf, während Polypen der serratiert/hyperplastischen Subgruppe eher nukleär gefärbt waren. Da unterschiedliche Tumorgenesewege zu unterschiedlichen histologischen Subtypen führen, könnte dies auf eine unterschiedliche Funktion bzw. Aktivität von TUSC3 je nach Lokalisation in der Zelle hindeuten, wie es beispielsweise für DOK1 bereits berichtet wurde<sup>90</sup>. Um diese hier nicht signifikante Tendenz näher zu untersuchen, sind in jedem Fall weitere Untersuchungen nötig.

Auch für TUSC3 konnte eine signifikant geringere Expression im dysplastischen Tumorgewebe im Vergleich zum umgebenden nicht-dysplastischen Gewebe identifiziert werden. Dies stärkt die Hypothese einer tumorsuppressiven Wirkung von TUSC3 im Kolon. Außerdem stützt es die Annahme, dass der Verlust von TUSC3 ein frühes Ereignis in der Adenom-Karzinom-Sequenz darstellt, da die Expression bereits in Adenomen erniedrigt zu sein scheint.

Passend zur Studienlage liefert auch diese Untersuchung sowohl Daten für die Wirkung von TUSC3 als Tumorsuppressor und auch als Onkogen in der kolorektalen Karzinogenese. Insgesamt überwiegen zwar Hinweise für eine tumorsuppressive Wirkung in der Entstehung kolorektaler Adenome, allerdings sind weitere Untersuchungen nötig, um die genauen Effekte von TUSC3 zu identifizieren, da diese möglicherweise kontext- und zeitabhängig (im Sinne eines Fortschreitens in Richtung Malignom) sein könnten. Dennoch stellt TUSC3 einen möglichen prädiktiven Marker

in der Vor- und Nachsorge kolorektaler Adenome und Karzinome dar, der die Durchführung weiterer Studien bedingen sollte.

#### 4.4 Weiteres

Neben den signifikanten Ergebnissen, die auf eine Assoziation zwischen den Markern und klinischen Merkmalen hinweisen, gab es auch nicht-signifikante Ergebnisse, die im Folgenden diskutiert werden sollen.

##### 4.4.1 Gefärbtes Zellkompartiment

Für die Art der Färbung von DOK1 und TUSC3, also zytoplasmatisch oder nukleär führend, konnte (abgesehen von einem signifikanten Zusammenhang zwischen nukleärer Färbung und einer serratierten Histologie bei TUSC3) keine signifikanten Assoziationen identifiziert werden. Für MTMR7 wurden hier keine nukleär führenden Färbungen festgestellt.

Da für TUSC3 bisher keine Untersuchungen zwischen intrazellulärer Expression des Proteins und dessen Funktion vorliegen, widerspricht der in dieser Studie fehlende Zusammenhang nicht dem Stand der Literatur. Stattdessen implizieren die Ergebnisse, zumindest in benignen Läsionen des Kolons, keinen Einfluss der intrazellulären Kompartimentierung von TUSC3 auf die hier untersuchten Parameter. Allerdings könnte die Assoziation zwischen einer nukleären Expression und einer serratierten Histologie auch auf eine unterschiedliche Funktion von TUSC3 abhängig von der Lokalisation der intrazellulären Expression hindeuten. Da sowohl im dysplastischen (zytoplasmatisch vs nukleär: 57 vs 29) als auch im nicht-dysplastischen (zytoplasmatisch vs nukleär: 42 vs 33) Gewebe für beide Färbarten ausreichend Polypen vorhanden waren, ist es nicht unwahrscheinlich, dass die intrazelluläre Lokalisation von TUSC3 tatsächlich dessen Funktion beeinflusst. Weitere Studien sollten sich mit der Funktion des Markers abhängig von der intrazellulären Kompartimentierung befassen und hierbei auch besonderes Augenmerk auf den Zusammenhang mit dem histologischen Subtyp kolorektaler Polypen legen, um die hier beobachtete Tendenz zu überprüfen.

Für den Einfluss der intrazellulären Lokalisation von DOK1 auf dessen Funktion in Adenomen liegen bisher ebenso keine Untersuchungen vor, wohl aber für den Einfluss der Lokalisation auf dessen Funktion in KRKs: *Friedrich et al. (2016)* berichteten, dass

nukleäres DOK1 inaktiv war und somit seine tumorsuppressive Wirkung in KRKs nicht ausführen konnte<sup>90</sup>. In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der intrazellulären Kompartimentierung und klinischen Merkmalen (und damit der Funktion des Markers) nachgewiesen werden. Allerdings war der Anteil an nukleären Färbungen sehr gering, sowohl im dysplastischen (zytoplasmatisch vs nukleär: 75 vs 8) als auch im nicht-dysplastischen (zytoplasmatisch vs nukleär: 74 vs 1) Gewebe. Dies könnte implizieren, dass eine nukleäre Translokation von DOK1 im Stadium benigner Vorläuferläsionen noch sehr gering ist und erst im Stadium maligner Tumore geschieht. Hierfür spricht auch, dass nukleäre Färbungen im nicht-dysplastischen Gewebe noch seltener als im dysplastischen Gewebe waren. Allerdings könnte der geringe Anteil nukleärer Färbungen auch durch eine unpassende Auswahl der Polypen anhand noch nicht bekannter Kriterien bedingt sein. In jedem Fall sollte der Einfluss der Lokalisation von DOK1 auf dessen Funktion durch weitere Studien genauer untersucht werden, besonders im Hinblick auf die Wirkung einer nukleären Translokation in benignen Läsionen des Kolons.

#### 4.4.2 Adenokarzinom

Obwohl für DOK1<sup>90</sup>, MTMR7<sup>107</sup> und TUSC3<sup>60</sup> ein prognostischer Einfluss auf den Verlauf von KRKs nachgewiesen wurde, konnte in dieser Studie keine Assoziation zwischen der Expression der Marker und dem Auftreten eines kolorektalen Adenokarzinoms in der Anamnese der Patienten identifiziert werden. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses muss jedoch Folgendes beachtet werden.

Die Anzahl der Polypen (n = 19) bzw. der Patienten (n = 9), bei denen ein KRK vorlag oder vorgelegen hatte, war im Vergleich zur Stichprobengesamtheit und auch absolut relativ gering. Dies war möglich, da das Vorliegen eines Adenokarzinoms in der Anamnese kein Auswahlkriterium für einzuschließende Polypen war und somit die inkludierten Patienten eher zufällig KRKs in der Vorgeschichte aufwiesen. Weiterhin war der Nachbeobachtungszeitraum nach Polypektomie nicht so standardisiert, dass mit völliger Sicherheit nachfolgende Karzinome ausgeschlossen werden konnten, beispielsweise bei Umzug der Patienten oder Nachsorge in einem anderen Zentrum. Somit könnte die absolute Anzahl auszuwertender Polypen mit Adenokarzinom für eine statistische Signifikanz zu gering gewesen sein, obwohl tatsächlich eine Assoziation zwischen Expressionsniveau der Marker und Auftreten eines Adenokarzinoms bestehen könnte.

Außerdem lagen alle hier identifizierten KRKs zeitlich vor oder gleichzeitig zur Polypektomie der untersuchten Polypen. Somit konnte ohnehin kein Einfluss der Expression der Marker auf die Wahrscheinlichkeit einer späteren Entwicklung eines malignen Tumors gezeigt werden, da keine nachfolgenden KRKs in der Stichprobe identifiziert werden konnten. Auch dies resultiert aus dem eher zufälligen Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von KRKs. Diese Studie fungiert somit eher als Übersichtsarbeit über die Effekte der drei Marker auf die Adenomentwicklung und deren Einfluss auf Adenomrezidive. Für eine genauere Betrachtung des Einflusses des Expressionsniveaus auf die Entwicklungswahrscheinlichkeit von KRKs sind andere Studiendesigns und gezielt hierauf abgezielte Untersuchungen notwendig. Da jedoch bereits Evidenz für Effekte der Marker auf die Karzinogenese bestehen, bergen solche Untersuchungen enormes Potenzial, um den eigentlichen prädiktiven bzw. prognostischen Wert von DOK1, MTMR7 und TUSC3 in der Karzinomvorsage zu identifizieren.

#### 4.5 Multivariate Zusammenhänge/Wechselwirkungen

Während durch univariate/bivariate Untersuchungen die Effekte einzelner Marker untersucht werden können, bieten multivariate Regressionen sowohl die Möglichkeit, die Interaktion der Effekte mehrerer Parameter auf eine abhängige Variable zu untersuchen, als auch diese Effekte zu quantifizieren. Aus den hier durchgeführten logistischen und linearen Regressionen können so einige Schlussfolgerungen gezogen werden.

##### 4.5.1 Nachfolgende Polypen

Für Zweitadenome und Auferstehungsrezidive konnten keine signifikanten Einflüsse der Proteinmarker erstellt werden konnten, allerdings wurden z.T. AUC-Werte von deutlich über 0,7 und damit tendenziell aussagekräftige Modelle identifiziert. Für eine fallbezogene Analyse mit dem Auftreten eines Zweitadenoms als abhängige Variable und allen sechs Markervariablen (jeweils dysplastischer und nicht-dysplastischer H-Score für die drei Proteinmarker) als unabhängige Variablen wurde ein AUC-Wert von 0,7313, sowie ein statistischer Trend für TUSC3 im nicht-dysplastischen Gewebe im Sinne einer geringeren Odds Ratio für das Auftreten eines Zweitadenoms bei höherer TUSC3-Expression erreicht. Dies könnte zumindest eine gewisse Aussagekraft der untersuchten Proteine in der Vorhersage von Zweitadenomen stützen. Für

Untersuchungen mit allen sechs Markervariablen als unabhängige Variablen und dem Auftreten eines Auferstehungsrezidivs konnten sogar noch höhere AUC-Werte identifiziert werden: ein Wert von 0,7933 in einer polypenbezogenen und ein Wert von 0,8654 in einer fallbezogenen Analyse. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass die Fallzahl der in diese Analysen inkludierten Polypen bzw. Fälle mit einem Auferstehungsrezidiv mit jeweils 4 (bei jeweils 56 Polypen bzw. 43 inkludierten Fällen) sehr gering war, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse gefährden könnte.

Für die Kategorie der lokalen Rezidive hingegen konnte fallbezogen ein gemeinsamer Effekt auf das Auftreten eines lokalen Rezidivs für die DOK1- und MTMR7-Expression im nicht-dysplastischen Gewebe identifiziert werden. Während DOK1 die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs erhöhte, verminderte MTMR7 diese. Wie auch in der univariaten/bivariaten Analyse, erschien DOK1 hier eher mit onkogener Wirkung, während MTMR7 eher tumorsuppressiv wirkte. Da beide Marker auf Signalkaskaden, wie den RAS/ERK-Signalweg wirken, sind Interaktionen durchaus zu erwarten. Genauere Aussagen können durch diese Studie allerdings schwer getroffen werden. Da das Expressionsniveau der Marker im nicht-dysplastischen Gewebe allerdings auch im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen wertvoll sein kann, sollten weitere Studien zu beiden Markern erfolgen, um deren prädiktiven Wert in der Rezidivvorhersage zu evaluieren, sowohl einzeln als auch zusammen als Kombinationswert. Weiterhin muss für die Analyse des Interaktionspotenzials beider Marker weitere Grundlagenforschung betrieben werden. Für TUSC3 konnten hier in den multivariaten Analysen keine signifikanten Effekte auf das Auftreten lokaler Rezidive identifiziert werden, allerdings wurde in einer polypenbezogenen Analyse mit allen sechs Markervariablen ein zumindest statistischer Trend für die TUSC3-Expression im Sinne einer erhöhten Odds Ratio für das Auftreten eines lokalen Rezidivs bei höherer Expression im dysplastischen Gewebe erkannt.

#### 4.5.2 Durchmesser

Obwohl signifikante Einflüsse mehrerer Proteinmarker identifiziert werden konnten, war es insgesamt nicht möglich ein aussagekräftiges Modell zu schaffen. So konnte ein Effekt zwischen der Expression von MTMR7 im nicht-dysplastischen Gewebe und TUSC3 in beiden Gewebetypen und dem Durchmesser der Polypen identifiziert werden. Eine stärkere Expression beider Marker im nicht-dysplastischen Gewebe war mit kleineren Polypen assoziiert, während TUSC3 im dysplastischen Gewebe einen



positiven Effekt auf die Polypengröße besaß. Im nicht-dysplastischen Gewebe scheint also die tumorsuppressive Wirkung der Marker, im Polypengewebe eine eher onkogene Wirkung zu überwiegen. Für TUSC3 entspricht diese Ambivalenz auch der Datenlage in der Literatur, in der die Rolle des Markers immer noch kontrovers diskutiert wird<sup>60, 120</sup>. Da sowohl MTMR7 als auch TUSC3 auf Rezeptortyrosinkinase-Signalwege wie den RAS/ERK-Pfad wirken, sind auch hier Interaktionen der beiden Marker untereinander nicht unwahrscheinlich. Aufgrund der Tatsache, dass das zugehörige Regressionsmodell allerdings nur eine geringe Aussagekraft in Form eines geringen  $R^2$ -Wertes besitzt, sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden. DOK1 zeigte in der multivariaten Auswertung keine signifikanten Einflüsse auf den Durchmesser der Polypen.

#### 4.5.3 Histologie

Als multivariate Analyse konnte hier für das Expressionsniveau von DOK1 in beiden Gewebetypen ein Einfluss auf den histologischen Subtyp der Polypen aufgezeigt werden. Interessanterweise steigerte ein höheres Expressionsniveau des Markers im dysplastischen Gewebe die Wahrscheinlichkeit einer tubulären Histologie, während ein höheres Expressionsniveau des Markers im nicht-dysplastischen Gewebe die Wahrscheinlichkeit für eine serratierte Histologie erhöhte. Dieser Zustand lässt sich möglicherweise mit den unterschiedlichen Tumorgenesewegen der unterschiedlichen Histologietypen erklären. Wie in der univariaten/bivariaten Datenanalyse ist eine niedrigere DOK1-Expression im dysplastischen Gewebe eher mit einer serratierten Histologie assoziiert, womöglich weil hier KRAS im Gegensatz zu tubulären Adenomen häufig nicht mutiert ist und deshalb ein anderer onkogener bzw. weniger tumorsuppressiver Stimulus für eine Tumorgenese nötig ist. Im nicht-dysplastischen Gewebe scheint hingegen ein niedriges Expressionsniveau eher mit einer tubulären Histologie assoziiert zu sein. Über die beeinflussenden Faktoren kann hier mit Verweis auf die unterschiedliche molekulare Genese der histologischen Subtypen nur spekuliert werden. Auch eine höhere MTMR7-Expression war in einem multivariaten Modell mit Inklusion von DOK1 eher mit einer serratierten Histologie assoziiert, was möglicherweise ebenfalls auf Unterschiede der Tumorgenese zwischen Polypen mit serratierten bzw. tubulärer Histologie zurückgeführt werden kann. Weitere Untersuchungen sollten folgen. TUSC3 zeigte in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die Histologie der Polypen.

#### 4.5.4 Alter

In der multivariaten Analyse konnten keine signifikanten Einflüsse identifiziert werden. Für MTMR7 und TUSC3 im nicht-dysplastischen Gewebe konnten jedoch sowohl für das Alter der Patienten bei Indexpolypektomie als auch bei Polypektomie des untersuchten Polypen statistische Tendenzen identifiziert werden. Ein höheres Expressionsniveau von MTMR7 war mit einem niedrigeren Alter, ein höheres Expressionsniveau von TUSC3 mit einem höheren Alter assoziiert. Da jedoch die Aussagekraft der entsprechenden Regressionsmodelle mit geringen  $R^2$ -Werten sehr begrenzt war, sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden. Aussagen zu einer onkogenen oder tumorsuppressiven Wirkung der Marker sind so am ehesten nicht möglich. Weitere Untersuchungen sollten auch hierzu folgen. DOK1 zeigte in der multivariaten Auswertung weder signifikante Einflüsse in Bezug auf das Alter der Patienten noch konnten statistische Tendenzen hierzu identifiziert werden.

#### 4.5.5 Zusammenfassung

Insgesamt sind die Aussagen der multivariaten Datenanalysen bisher noch begrenzt. Für einige klinische Parameter konnten gemeinsame Effekte mehrerer Marker bzw. eines Markers in beiden Gewebetypen identifiziert werden. Da DOK1, MTMR7 und TUSC3 u.a. alle den EGFR-Signalweg beeinflussen, sind durchaus Interaktionen zwischen den Markern zu erwarten, die sich in klinischen Effekten widerspiegeln könnten. Diese Studie zeigt einige Bereiche auf, in denen Interaktionen zwischen den Markern Effekte auf klinische Parameter haben können. Besonders ein möglicher Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit könnte in Zukunft klinisch nutzbar werden. Weitere Grundlagenforschung ist notwendig, um die molekularen Grundlagen dieser Interaktionen zu klären, weitere klinische Forschung, um die hier aufgezeigten Effekte zu verifizieren und zu quantifizieren. So könnten in Zukunft Kombinationen von Markern identifiziert werden, deren Aussagekraft über die der einzelnen Faktoren hinausgeht.

#### 4.6 Schlussfolgerungen

Für alle drei Marker – DOK1, MTMR7 und TUSC3 – liegen Ergebnisse vor, die einen Einfluss auf die kolorektale Tumorgenese bereits in benignen Vorläuferläsionen wahrscheinlich machen. Bei allen drei Proteinen scheinen tumorsuppressive

Wirkungen zu überwiegen. Besonders bei DOK1 und TUSC3 scheint ein Verlust häufig ein frühes Ereignis in der Tumorentstehung zu sein, während die Ergebnisse dieser Arbeit einen MTMR7-Verlust eher als ein späteres Ereignis klassifizieren konnten. Für alle Marker sind prognostische Einflüsse bei kolorektalen Karzinomen bekannt. Dementsprechend bieten die Proteine Potenzial, bereits in benignen Läsionen als prädiktive Marker genutzt zu werden. So wurden hier bei DOK1 und TUSC3 in Hinblick auf Rezidive auch eher zu Onkogenen passende Assoziationen identifiziert, während bei MTMR7 eine tumorsuppressive Wirkung zu überwiegen schien. Weiterhin schienen auch Kombinationen von Markern, v.a. von DOK1 und MTMR7 ein gewisses prädiktives Potenzial in der Vorhersage von Rezidiven zu besitzen. Durch diese Zusammenhänge könnten nach Entfernung kolorektaler Polypen durch Expressionsanalysen Aussagen zu klinischen Parametern und prognostischen Faktoren und damit dem weiteren Verlauf, wie z.B. bezüglich sinnvoller Nachsorgeintervalle, getroffen werden. Weiterhin können die Ergebnisse dieser Arbeit helfen, molekulare Wege der Tumorgenese genauer verstehen zu können. Hierdurch können potenzielle Zielproteine für eine zielgerichtete Therapie identifiziert werden, die schlussendlich die Therapieregime bei kolorektalen Tumoren beeinflussen und die Prognose von Karzinomen verbessern könnten. So könnte ein Beitrag zur Reduktion der enormen sozioökonomischen Belastung des KRKs geleistet werden.

Diese Studie fungiert als Übersichtsarbeit über den Einfluss von DOK1, MTMR7 und TUSC3 in kolorektalen Adenomen. Gezielte Studien zu den einzelnen Markern sollten folgen, um die in dieser Studie identifizierten Assoziationen zu verifizieren. So könnten die Marker in Zukunft als diagnostische und therapeutische Marker interessant werden.

Nichtsdestotrotz stellen die drei untersuchten Proteine sicher keine exklusiven Risikofaktoren für Adenome und KRKs dar. Gewiss existieren noch viele weitere Proteinkandidaten, die prädiktiv und prognostisch für den Verlauf kolorektaler Adenome nutzbar sein könnten.

#### 4.7 Stärken und Limitationen

Diese Studie stellt eine der ersten zu allen drei Markern und deren Expression in benignen Vorläuferläsionen von KRKs dar. Während für alle Marker bereits Daten über die Expression und deren Funktion in Karzinomen vorliegen, sind die Expression und

die Folge eines eventuellen Verlusts von DOK1, MTMR7 und TUSC3 in kolorektalen Adenomen bisher weitgehend unerforscht. Auch insgesamt gibt es bisher nur wenige Daten über molekulare Risikofaktoren für Adenomrezidive. Diese Studie beginnt diese Lücke zu schließen und stellt deshalb eine wegweisende Untersuchung auf dem Weg zur Identifikation molekularer Faktoren in der Entstehung von KRKs und deren Vorläuferläsionen dar.

Eine weitere große Stärke der Studie ist die Tatsache, dass drei verschiedene Marker untersucht wurden. Da alle Marker beispielsweise u.a. Effekte auf die EGFR-Signalkaskaden besitzen und somit Interaktionen zu erwarten sind, kann diese Untersuchung mehr Daten über die kombinierte Funktion der Marker in der Tumorgenese liefern als Einzeluntersuchungen es könnten. Auf diese Weise sind multivariate Analysen über den gemeinsamen Einfluss von DOK1, MTMR7 und TUSC3 auf verschiedene klinische Parameter möglich. So können neben möglichen molekularen Parametern für Vor- und Nachsorge auch Parameterkombinationen mit prädiktivem Potenzial identifiziert werden. Diese Studie ist somit auch eine der ersten, die molekulare Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven identifiziert und dadurch helfen kann, die Darmkrebsvorsorge weiter zu verbessern.

Auch der Umstand, dass in dieser Studie gezielt Analysen über die Einflüsse der Marker auf verschiedene histologische Subtypen kolorektaler Adenome durchgeführt wurden, stellt eine Stärke dar. Auf diese Weise kann diese Arbeit helfen, die Biologie der Tumorgenese verschiedener Polypentypen weiter zu erforschen.

Allerdings besitzt diese Studie auch einige Limitationen, die ihre Aussagekraft begrenzen. Ein Faktor sind Einzelheiten der Methodik. Im Gegensatz zu anderen Studien mit vergleichbaren Methoden wurde die mikroskopische Auswertung der immunhistochemischen Färbungen nicht von mehreren Personen, sondern nur von einem Analysten vorgenommen. Dies verstärkt den Einfluss von dessen subjektiver Einschätzung bei ohnehin schon vorhandenem Charakter einer subjektiv beeinflussten Analyseverfahren (Färbeintensität beurteilen vs z.B. Zellzählung). Außerdem war die auswertende Person kein Facharzt für Pathologie. Während dies die interne Validität der Bewertung der H-Scores durchaus beeinflussen kann, wurde darauf geachtet, dass alle weiteren pathologischen Tätigkeiten (Aufbereitung der Proben, histologische Klassifizierung etc.) durch ausgebildetes pathologisches Fachpersonal durchgeführt wurden. Außerdem wurden sowohl die immunhistochemischen Färbungen als auch

die Auswertungen mit einem Facharzt für Pathologie rückgesprochen, sodass hieraus entstandene potenzielle Fehlerquellen so weit wie möglich reduziert werden konnten. Zudem sollte die interne Vergleichbarkeit der H-Scores untereinander aufgrund stetiger Vergleiche innerhalb des Kollektivs dennoch gewährleistet sein.

Weiterhin wurden die Polypenproben in mehreren Chargen von der Pathologie für die Immunhistochemie vorbereitet. Während die Zusammensetzung der ersten Chargen noch willkürlich war, wurden darauffolgende Sets so geordert, dass eine balancierte Stichprobengesamtheit (z.B. tubulär vs serratiert) entstand. Hiermit war die Auswahl der Proben nicht mehr verblindet und die Entstehung mehrerer Fehlerquellen war potenziell möglich. Beispielsweise wären so eine nicht nur auf gewünschte Merkmale fixierte Balancierung der Proben oder auch eine Beeinflussung der mikroskopischen Analyse bei Bekanntheit der Eigenschaften der jeweiligen untersuchten Probe möglich, wenngleich dies insgesamt nur einen kleinen Teil der Fälle betraf. Weiterhin kann es, da die Chargen aus Kapazitätsgründen auch nacheinander den immunhistochemischen Methoden unterzogen worden waren, auch zu objektiven Unterschieden in der Färbung kommen, wenn Färbeschritte marginal unterschiedlich durchgeführt worden waren oder Materialien für die immunhistochemische Untersuchung neu nachbestellt werden mussten und somit womöglich anders zusammengesetzt waren. Um diese Fehlerquelle so weit wie möglich zu beseitigen, wurde allerdings bei neuen Reagenzien oder Materialien vor der Realisierung immunhistochemischer Methoden an Polypen des Kollektivs immer eine erneute Validierung in Form von Testfärbungen an Probegewebe durchgeführt. Zudem existierte immer auch der Abgleich gegen mitgefärbte Positivkontrollen.

Eine weitere methodische Unsicherheit resultiert aus der Tatsache, dass für den Abtragungsstatus der Polypen, sofern kein pathologisches Urteil hierzu vorhanden war, a.e. der makroskopisch angegebene Abtragungsstatus des koloskopierenden Arztes für die Analysen verwendet wurde. Dies besetzt die Angabe einer vollständigen Abtragung mit einem höheren Maß an Unsicherheit und könnte insbesondere die Analysen für lokale Rezidive und Auferstehungsrezidive beeinflussen. Insgesamt war die Anzahl der Proben mit unsicherem Abtragungsstatus jedoch sehr gering. Ein weiteres Problem der Abtragung betrifft die Schwierigkeit der genauen Lokalisation von Rezidiven im Darm, da übliche Messungen wie die Zentimeterangabe *ab ano* variieren können und häufig Markierungen bzw. Narben der Schleimhaut nach einer

gewissen Zeit koloskopisch nur noch schwer bis gar nicht mehr aufgefunden werden können.

Weitere Limitationen gehen von der zum Teil als veraltet angesehenen histologischen Einteilung der Polypen in eine tubuläre und serratierte Gruppe aus. Mittlerweile wurden mehrere molekulare Karzinogenesewege identifiziert, die zwar primär für maligne Läsionen, aber auch für deren benigne Vorläuferläsionen gelten<sup>9</sup>. In dieser Studie wurden außerdem nur zwei histologische Untergruppen gebildet, obwohl es selbstverständlich weit mehr Histologien in der pathologischen Befundung gibt. Ein mögliches Potenzial für eine verfälschende Beeinflussung der Ergebnisse stammt sicherlich auch von der Entscheidung hyperplastische, formal nicht-adenomatöse Läsionen der Gruppe der serratierten Polypen zuzuweisen. Hyperplastische Läsionen gehören zu den nicht-neoplastischen Prozessen. Da bei (kleinen) hyperplastischen Läsionen auch kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von KRKs besteht<sup>153</sup>, kann die Zuordnung zur Gruppe der serratierten Adenome zu anderen Ergebnissen führen. Die Entscheidung für eine Zuordnung zu dieser Gruppe wurde aus folgenden Gründen dennoch getroffen: Zum einen zählen hyperplastische Polypen formal zu den serratierten Läsionen<sup>153</sup>. Zum anderen wurden, wie schon erläutert, vor 2010 häufig sessile serratierte Läsionen als hyperplastische Polypen klassifiziert und die Fehlklassifizierungsrate mit 30 % beschrieben<sup>153</sup>. Da die meisten in diese Studie inkludierten Polypen vor 2010 polypektomiert und befundet worden waren, war zu erwarten, dass ein gewisser Teil der ursprünglich als hyperplastische Polypen bezeichneten Läsionen nach heutiger Definition als sessile serratierte Adenome kategorisiert werden sollte. Aus diesem Grund wurden alle in dieser Studie inkludierten hyperplastischen Polypen vor Beginn der Analysen erneut von einem Facharzt für Pathologie auf richtige histologische Zuordnung geprüft und der histologische Status bei Bedarf korrigiert. Dennoch wurde eine Zuordnung hyperplastischer Polypen zur Gruppe der serratierten Läsionen als sinnvoll erachtet, u.a. auch weil mit dieser Methodik übereinstimmend zur Literatur gearbeitet wurde, in der eine solche Zuordnung ebenfalls nicht unüblich ist<sup>20</sup>.

Eine weitere eventuell einschränkende Wirkung auf die Aussagekraft der Studie liegt in den verwendeten Untersuchungstechniken. Mithilfe der Immunhistochemie wurde lediglich die Expression auf Proteinniveau untersucht. Untersuchungen von Genen, DNA-Methylierung oder Ähnlichem wurden nicht durchgeführt. Um hierzu nähere

Daten erheben zu können, müssten die in dieser Studie verwendeten Methoden um andere erweitert und ergänzt werden. Allerdings sind auch die Methoden dieser Studie durchaus ausreichend, um Aussagen zur Expression und Funktion der hier analysierten Marker treffen zu können, da v.a. der Verlust von Tumorsuppressoren auf Proteinebene für einen Funktionsverlust steht.

Insgesamt gäbe es also durch weitere Untersuchungen Potenzial, die Aussagekraft der Ergebnisse zu steigern. Dennoch stellt diese Studie einen wichtigen Schritt in der Analyse molekularer Prädiktoren in der kolorektalen Tumorgenese und des prognostischen Verlaufs kolorektaler Adenome dar. Zudem konnten die in KRKs bereits charakterisierten Proteine DOK1, MTMR7 und TUSC3 in deren Vorläuferläsionen analysiert werden, was wichtige Erkenntnisse über den Zeitpunkt des Verlusts dieser Tumorsuppressoren in der Karzinogenese liefert. Die Ergebnisse dieser Untersuchung liefern wertvolle Informationen zu klinisch relevanten Forschungsbereichen.





## 5 ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung:** Eine der sozioökonomisch bedeutsamsten Tumorerkrankungen ist das kolorektale Karzinom, dessen Vorläuferläsion meist das kolorektale Adenom darstellt. Während bisher v.a. klinische Risikofaktoren für die Entstehung und Prognose kolorektaler Adenome und Karzinome bekannt sind, sind molekulare prädiktive Faktoren besonders in benignen Läsionen bisher weitgehend unbekannt. In dieser Studie wurden die drei molekularen Marker DOK1, MTMR7 und TUSC3 in kolorektalen Polypen untersucht. Diese Proteine beeinflussen zelluläre Signalkaskaden, die Zellproliferation und -überleben bedingen und haben somit Einfluss auf die Tumorentwicklung.

**Methoden:** Für die Untersuchungen wurden die Expressionsniveaus der einzelnen Proteine in einem Set von 93 kolorektalen Polypen durch immunhistochemische Methoden und mikroskopische Auswertung analysiert und mit klinischen Angaben zu Patienten, Polypen und Prognose auf Assoziationen untersucht.

**Ergebnisse:** Für alle drei Marker konnten tumorsuppressive Eigenschaften in kolorektalen Polypen identifiziert werden. DOK1 und TUSC3 waren im dysplastischen Gewebe der Polypen signifikant weniger stark exprimiert als im umgebenden nicht-dysplastischen Epithel. DOK1 war außerdem signifikant weniger stark in serratierten Läsionen im Vergleich zu tubulären Adenomen exprimiert. MTMR7 war in Fällen, bei denen sich im Verlauf ein lokales Rezidiv entwickelte, signifikant weniger stark exprimiert als in Fällen ohne Rezidiv. DOK1 und TUSC3 waren in einigen Subanalysen signifikant stärker in Fällen mit lokalem Rezidiv exprimiert als in Fällen ohne Rezidiv. Multivariate Regressionsanalysen zeigten zum Teil Interaktionen zwischen dem Expressionsniveau der untersuchten Proteine.

**Diskussion:** Die Ergebnisse zeigen Einflüsse aller drei Proteine auf die Entstehung und den Verlauf kolorektaler Adenome. Da in früheren Untersuchungen bereits für alle Proteine ein Einfluss auf die Prognose von kolorektalen Karzinomen gezeigt werden konnte, scheint besonders für DOK1 und TUSC3 ein früher Verlust bereits in benignen Läsionen des Kolons häufig. Ein Verlust von MTMR7 scheint hingegen ein eher späteres Ereignis in der Karzinogenese zu sein. Insgesamt imponieren DOK1 und MTMR7 als Proteine mit tumorsuppressiver Wirkung, während für TUSC3 auch onkogene Einflüsse identifiziert werden konnten, was mit der ambivalenten

Studienlage zu diesem Marker übereinstimmt. Alle drei Marker besitzen prognostische Aussagekraft, die sie als potenziell diagnostisch und therapeutisch nutzbare Faktoren interessant machen könnte.

Schlussfolgerungen: DOK1, MTMR7 und TUSC3 scheinen die Entwicklung und den Verlauf von kolorektalen Adenomen deutlich zu beeinflussen. Um die Marker und deren Wirkung in der kolorektalen Tumorgenese genauer klassifizieren zu können, sollten weitere Studien zur Funktion und zum klinischen Einfluss der Faktoren durchgeführt werden. So können wichtige Erkenntnisse zu molekularen Karzinogenesewegen getroffen werden, die die Diagnostik und Therapie kolorektaler Läsionen beeinflussen und die Prognose von Patienten verbessern könnten.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Statistisches Bundesamt: *Todesursachen*. 2019. Online:  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>, Stand: 29.01.2019
2. Stewart, BW, Wild, CP: *World Cancer Report 2014*, Lyon; International Agency for Research on Cancer, 2014.
3. Herold, G: *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung*, Köln; Herold, 2019.
4. Fearon, ER, Vogelstein, B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61: 759-767, 1990.
5. Schatzkin, A, Freedman, LS, Dawsey, SM, Lanza, E: Interpreting precursor studies: what polyp trials tell us about large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst*, 86: 1053-1057, 1994.
6. Brenner, H, Stock, C, Hoffmeister, M: Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*, 348: g2467, 2014.
7. Fiedler, D, Heselmeyer-Haddad, K, Hirsch, D, Hernandez, LS, Torres, I, Wangsa, D, Hu, Y, Zapata, L, Rueschoff, J, Belle, S, Ried, T, Gaiser, T: Single-cell genetic analysis of clonal dynamics in colorectal adenomas indicates CDX2 gain as a predictor of recurrence. *Int J Cancer*, 2018.
8. Neugut, AI, Jacobson, JS, De Vivo, I: Epidemiology of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2: 159-176, 1993.
9. Tannapfel, A, Neid, M, Aust, D, Baretton, G: Entstehung kolorektaler Karzinome. *Dtsch Arztebl International*, 107: 760-766, 2010.
10. Leslie, A, Carey, FA, Pratt, NR, Steele, RJ: The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg*, 89: 845-860, 2002.
11. Langner, C: Serrated and non-serrated precursor lesions of colorectal cancer. *Dig Dis*, 33: 28-37, 2015.
12. Snover, DC, Jass, JR, Fenoglio-Preiser, C, Batts, KP: Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol*, 124: 380-391, 2005.

13. Noffsinger, AE: Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol*, 4: 343-364, 2009.
14. Sakamoto, N, Feng, Y, Stolfi, C, Kurosu, Y, Green, M, Lin, J, Green, ME, Sentani, K, Yasui, W, McMahon, M, Hardiman, KM, Spence, JR, Horita, N, Greenson, JK, Kuick, R, Cho, KR, Fearon, ER: BRAF(V600E) cooperates with CDX2 inactivation to promote serrated colorectal tumorigenesis. *Elife*, 6, 2017.
15. Poh, A, Chang, HS, Tan, KY, Sam, XX, Khoo, A, Choo, SN, Nga, ME, Wan, WK: Extent of field change in colorectal cancers with BRAF mutation. *Singapore Med J*, 59: 139-143, 2018.
16. Jass, JR: Pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann N Y Acad Sci*, 910: 62-73; discussion 73-64, 2000.
17. Okita, A, Takahashi, S, Ouchi, K, Inoue, M, Watanabe, M, Endo, M, Honda, H, Yamada, Y, Ishioka, C: Consensus molecular subtypes classification of colorectal cancer as a predictive factor for chemotherapeutic efficacy against metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*, 9: 18698-18711, 2018.
18. Guinney, J, Dienstmann, R, Wang, X, de Reynies, A, Schlicker, A, Soneson, C, Marisa, L, Roepman, P, Nyamundanda, G, Angelino, P, Bot, BM, Morris, JS, Simon, IM, Gerster, S, Fessler, E, De Sousa, EMF, Missiaglia, E, Ramay, H, Barras, D, Homicsko, K, Maru, D, Manyam, GC, Broom, B, Boige, V, Perez-Villamil, B, Laderas, T, Salazar, R, Gray, JW, Hanahan, D, Tabernero, J, Bernards, R, Friend, SH, Laurent-Puig, P, Medema, JP, Sadanandam, A, Wessels, L, Delorenzi, M, Kopetz, S, Vermeulen, L, Tejpar, S: The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*, 21: 1350-1356, 2015.
19. Komor, MA, Bosch, LJ, Bounova, G, Bolijn, AS, Delis-van Diemen, PM, Rausch, C, Hoogstrate, Y, Stubbs, AP, de Jong, M, Jenster, G, van Grieken, NC, Carvalho, B, Wessels, LF, Jimenez, CR, Fijneman, RJ, Meijer, GA: Consensus molecular subtype classification of colorectal adenomas. *J Pathol*, 246: 266-276, 2018.
20. Zhan, T, Hahn, F, Hielscher, T, Bilge, A, Gruger, J, Weers, J, Betge, J, Gaiser, T, Kahler, G, Ebert, MP, Belle, S: Multiple behavioral factors are associated with occurrence of large, flat colorectal polyps. *Int J Colorectal Dis*, 32: 575-582, 2017.

21. Zhan, T, Hahn, F, Hielscher, T, Betge, J, Kahler, G, Ebert, MP, Belle, S: Frequent co-occurrence of high-grade dysplasia in large flat colonic polyps (>20 mm) and synchronous polyps. *BMC Gastroenterol*, 15: 82, 2015.
22. Giovannucci, E, Stampfer, MJ, Colditz, G, Rimm, EB, Willett, WC: Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. *J Natl Cancer Inst*, 84: 91-98, 1992.
23. Fu, Z, Shrubsole, MJ, Smalley, WE, Wu, H, Chen, Z, Shyr, Y, Ness, RM, Zheng, W: Lifestyle factors and their combined impact on the risk of colorectal polyps. *Am J Epidemiol*, 176: 766-776, 2012.
24. Giovannucci, E, Rimm, EB, Stampfer, MJ, Colditz, GA, Ascherio, A, Willett, WC: Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res*, 54: 2390-2397, 1994.
25. Peters, U, Sinha, R, Chatterjee, N, Subar, AF, Ziegler, RG, Kulldorff, M, Bresalier, R, Weissfeld, JL, Flood, A, Schatzkin, A, Hayes, RB: Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet*, 361: 1491-1495, 2003.
26. Lieberman, DA, Prindiville, S, Weiss, DG, Willett, W: Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA*, 290: 2959-2967, 2003.
27. Bird, CL, Frankl, HD, Lee, ER, Haile, RW: Obesity, weight gain, large weight changes, and adenomatous polyps of the left colon and rectum. *Am J Epidemiol*, 147: 670-680, 1998.
28. Lee, GE, Park, HS, Yun, KE, Jun, SH, Kim, HK, Cho, SI, Kim, JH: Association between BMI and metabolic syndrome and adenomatous colonic polyps in Korean men. *Obesity (Silver Spring)*, 16: 1434-1439, 2008.
29. Ben, Q, An, W, Jiang, Y, Zhan, X, Du, Y, Cai, QC, Gao, J, Li, Z: Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology*, 142: 762-772, 2012.
30. Yoon, YS, Keum, N, Zhang, X, Cho, E, Giovannucci, EL: Hyperinsulinemia, insulin resistance and colorectal adenomas: A meta-analysis. *Metabolism*, 64: 1324-1333, 2015.
31. Botteri, E, Iodice, S, Raimondi, S, Maisonneuve, P, Lowenfels, AB: Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 134: 388-395, 2008.

32. Zahm, SH, Cocco, P, Blair, A: Tobacco smoking as a risk factor for colon polyps. *Am J Public Health*, 81: 846-849, 1991.
33. Shrubsole, MJ, Wu, H, Ness, RM, Shyr, Y, Smalley, WE, Zheng, W: Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps. *Am J Epidemiol*, 167: 1050-1058, 2008.
34. Erhardt, JG, Kreichgauer, HP, Meisner, C, Bode, JC, Bode, C: Alcohol, cigarette smoking, dietary factors and the risk of colorectal adenomas and hyperplastic polyps--a case control study. *Eur J Nutr*, 41: 35-43, 2002.
35. Brenner, H, Hoffmeister, M, Stegmaier, C, Brenner, G, Altenhofen, L, Haug, U: Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut*, 56: 1585-1589, 2007.
36. Strul, H, Kariv, R, Leshno, M, Halak, A, Jakubowicz, M, Santo, M, Umansky, M, Shirin, H, Degani, Y, Revivo, M, Halpern, Z, Arber, N: The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol*, 101: 255-262, 2006.
37. Amos-Landgraf, JM, Heijmans, J, Wielenga, MC, Dunkin, E, Krentz, KJ, Clipson, L, Ederveen, AG, Groothuis, PG, Mosselman, S, Muncan, V, Hommes, DW, Shedlovsky, A, Dove, WF, van den Brink, GR: Sex disparity in colonic adenomagenesis involves promotion by male hormones, not protection by female hormones. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111: 16514-16519, 2014.
38. Wolin, KY, Yan, Y, Colditz, GA: Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 104: 882-885, 2011.
39. Bagnardi, V, Blangiardo, M, La Vecchia, C, Corrao, G: A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer*, 85: 1700-1705, 2001.
40. Shin, A, Hong, CW, Sohn, DK, Chang Kim, B, Han, KS, Chang, HJ, Kim, J, Oh, JH: Associations of cigarette smoking and alcohol consumption with advanced or multiple colorectal adenoma risks: a colonoscopy-based case-control study in Korea. *Am J Epidemiol*, 174: 552-562, 2011.
41. Ben, Q, Wang, L, Liu, J, Qian, A, Wang, Q, Yuan, Y: Alcohol drinking and the risk of colorectal adenoma: a dose-response meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*, 24: 286-295, 2015.

42. Park, YM, Cho, CH, Kim, SH, Lee, JE: Alcohol intake, smoking, and colorectal adenoma. *J Cancer Prev*, 19: 137-143, 2014.
43. Riboli, E, Cornee, J, Macquart-Moulin, G, Kaaks, R, Casagrande, C, Guyader, M: Cancer and polyps of the colorectum and lifetime consumption of beer and other alcoholic beverages. *Am J Epidemiol*, 134: 157-166, 1991.
44. Roberts, MC, Millikan, RC, Galanko, JA, Martin, C, Sandler, RS: Constipation, laxative use, and colon cancer in a North Carolina population. *Am J Gastroenterol*, 98: 857-864, 2003.
45. Dukas, L, Platz, EA, Colditz, GA, Willet, WC, Giovannucci, EL: Bowel movement, use of laxatives and risk of colorectal adenomatous polyps among women (United States). *Cancer Causes Control*, 11: 907-914, 2000.
46. Bonithon-Kopp, C, Piard, F, Fenger, C, Cabeza, E, O'Morain, C, Kronborg, O, Faivre, J: Colorectal adenoma characteristics as predictors of recurrence. *Dis Colon Rectum*, 47: 323-333, 2004.
47. Neugut, AI, Jacobson, JS, Ahsan, H, Santos, J, Garbowski, GC, Forde, KA, Treat, MR, Wayne, J: Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas: a prospective study. *Gastroenterology*, 108: 402-408, 1995.
48. Jacobson, JS, Neugut, AI, Murray, T, Garbowski, GC, Forde, KA, Treat, MR, Wayne, JD, Santos, J, Ahsan, H: Cigarette smoking and other behavioral risk factors for recurrence of colorectal adenomatous polyps (New York City, NY, USA). *Cancer Causes Control*, 5: 215-220, 1994.
49. Sansbury, LB, Wanke, K, Albert, PS, Kahle, L, Schatzkin, A, Lanza, E: The effect of strict adherence to a high-fiber, high-fruit and -vegetable, and low-fat eating pattern on adenoma recurrence. *Am J Epidemiol*, 170: 576-584, 2009.
50. Alberts, DS, Martinez, ME, Roe, DJ, Guillen-Rodriguez, JM, Marshall, JR, van Leeuwen, JB, Reid, ME, Ritenbaugh, C, Vargas, PA, Bhattacharyya, AB, Earnest, DL, Sampliner, RE: Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. *N Engl J Med*, 342: 1156-1162, 2000.
51. Ji, JS, Choi, KY, Lee, WC, Lee, BI, Park, SH, Choi, H, Kim, BW, Chae, HS, Park, YM, Park, YJ: Endoscopic and histopathologic predictors of recurrence of colorectal adenoma on lowering the miss rate. *Korean J Intern Med*, 24: 196-202, 2009.

52. Pommergaard, HC, Burcharth, J, Rosenberg, J, Raskov, H: Advanced age is a risk factor for proximal adenoma recurrence following colonoscopy and polypectomy. *Br J Surg*, 103: e100-105, 2016.
53. Winawer, SJ, Zauber, AG, O'Brien, MJ, Ho, MN, Gottlieb, L, Sternberg, SS, Wayne, JD, Bond, J, Schapiro, M, Stewart, ET, et al.: Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*, 328: 901-906, 1993.
54. van Stolk, RU, Beck, GJ, Baron, JA, Haile, R, Summers, R: Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. The Polyp Prevention Study Group. *Gastroenterology*, 115: 13-18, 1998.
55. Martinez, ME, Sampliner, R, Marshall, JR, Bhattacharyya, AK, Reid, ME, Alberts, DS: Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas. *Gastroenterology*, 120: 1077-1083, 2001.
56. Noshirwani, KC, van Stolk, RU, Rybicki, LA, Beck, GJ: Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 51: 433-437, 2000.
57. Yang, G, Zheng, W, Sun, QR, Shu, XO, Li, WD, Yu, H, Shen, GF, Shen, YZ, Potter, JD, Zheng, S: Pathologic features of initial adenomas as predictors for metachronous adenomas of the rectum. *J Natl Cancer Inst*, 90: 1661-1665, 1998.
58. Pellise, M, Burgess, NG, Tutticci, N, Hourigan, LF, Zanati, SA, Brown, GJ, Singh, R, Williams, SJ, Raftopoulos, SC, Ormonde, D, Moss, A, Byth, K, P'Ng, H, Mahajan, H, McLeod, D, Bourke, MJ: Endoscopic mucosal resection for large serrated lesions in comparison with adenomas: a prospective multicentre study of 2000 lesions. *Gut*, 66: 644-653, 2017.
59. Seo, JY, Chun, J, Lee, C, Hong, KS, Im, JP, Kim, SG, Jung, HC, Kim, JS: Novel risk stratification for recurrence after endoscopic resection of advanced colorectal adenoma. *Gastrointest Endosc*, 81: 655-664, 2015.
60. Burgermeister, E, Hode, P, Betge, J, Gutting, T, Merkel, A, Wu, W, Tanzer, M, Mossner, M, Nowak, D, Magdeburg, J, Ruckert, F, Sticht, C, Breitkopf-Heinlein, K, Schulte, N, Hartel, N, Belle, S, Post, S, Gaiser, T, Heppner, BI, Behrens, HM, Rocken, C, Ebert, MPA: Epigenetic silencing of tumor



- suppressor candidate 3 confers adverse prognosis in early colorectal cancer. *Oncotarget*, 8: 84714-84728, 2017.
61. Hein, AL, Ouellette, MM, Yan, Y: Radiation-induced signaling pathways that promote cancer cell survival (review). *Int J Oncol*, 45: 1813-1819, 2014.
62. Mashima, R, Hishida, Y, Tezuka, T, Yamanashi, Y: The roles of Dok family adapters in immunoreceptor signaling. *Immunol Rev*, 232: 273-285, 2009.
63. Burgermeister, E, Friedrich, T, Hitkova, I, Regel, I, Einwachter, H, Zimmermann, W, Rocken, C, Perren, A, Wright, MB, Schmid, RM, Seger, R, Ebert, MP: The Ras inhibitors caveolin-1 and docking protein 1 activate peroxisome proliferator-activated receptor gamma through spatial relocalization at helix 7 of its ligand-binding domain. *Mol Cell Biol*, 31: 3497-3510, 2011.
64. Shinohara, H, Inoue, A, Toyama-Sorimachi, N, Nagai, Y, Yasuda, T, Suzuki, H, Horai, R, Iwakura, Y, Yamamoto, T, Karasuyama, H, Miyake, K, Yamanashi, Y: Dok-1 and Dok-2 are negative regulators of lipopolysaccharide-induced signaling. *J Exp Med*, 201: 333-339, 2005.
65. Songyang, Z, Yamanashi, Y, Liu, D, Baltimore, D: Domain-dependent function of the rasGAP-binding protein p62Dok in cell signaling. *J Biol Chem*, 276: 2459-2465, 2001.
66. Shinohara, H, Yasuda, T, Yamanashi, Y: Dok-1 tyrosine residues at 336 and 340 are essential for the negative regulation of Ras-Erk signalling, but dispensable for rasGAP-binding. *Genes Cells*, 9: 601-607, 2004.
67. Zhao, M, Janas, JA, Niki, M, Pandolfi, PP, Van Aelst, L: Dok-1 independently attenuates Ras/mitogen-activated protein kinase and Src/c-myc pathways to inhibit platelet-derived growth factor-induced mitogenesis. *Mol Cell Biol*, 26: 2479-2489, 2006.
68. Coppin, E, De Grandis, M, Pandolfi, PP, Arcangeli, ML, Aurrand-Lions, M, Nunes, JA: Dok1 and Dok2 Proteins Regulate Cell Cycle in Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *J Immunol*, 196: 4110-4121, 2016.
69. Yasuda, T, Shirakata, M, Iwama, A, Ishii, A, Ebihara, Y, Osawa, M, Honda, K, Shinohara, H, Sudo, K, Tsuji, K, Nakauchi, H, Iwakura, Y, Hirai, H, Oda, H, Yamamoto, T, Yamanashi, Y: Role of Dok-1 and Dok-2 in myeloid homeostasis and suppression of leukemia. *J Exp Med*, 200: 1681-1687, 2004.

70. Niki, M, Di Cristofano, A, Zhao, M, Honda, H, Hirai, H, Van Aelst, L, Cordon-Cardo, C, Pandolfi, PP: Role of Dok-1 and Dok-2 in leukemia suppression. *J Exp Med*, 200: 1689-1695, 2004.
71. Mashima, R, Honda, K, Yang, Y, Morita, Y, Inoue, A, Arimura, S, Nishina, H, Ema, H, Nakauchi, H, Seed, B, Oda, H, Yamanashi, Y: Mice lacking Dok-1, Dok-2, and Dok-3 succumb to aggressive histiocytic sarcoma. *Lab Invest*, 90: 1357-1364, 2010.
72. Hosooka, T, Noguchi, T, Nagai, H, Horikawa, T, Matozaki, T, Ichihashi, M, Kasuga, M: Inhibition of the motility and growth of B16F10 mouse melanoma cells by dominant negative mutants of Dok-1. *Mol Cell Biol*, 21: 5437-5446, 2001.
73. Kajikawa, S, Taguchi, Y, Hayata, T, Ezura, Y, Ueta, R, Arimura, S, Inoue, JI, Noda, M, Yamanashi, Y: Dok-3 and Dok-1/-2 adaptors play distinctive roles in cell fusion and proliferation during osteoclastogenesis and cooperatively protect mice from osteopenia. *Biochem Biophys Res Commun*, 498: 967-974, 2018.
74. Kashiwada, M, Cattoretti, G, McKeag, L, Rouse, T, Showalter, BM, Al-Alem, U, Niki, M, Pandolfi, PP, Field, EH, Rothman, PB: Downstream of tyrosine kinases-1 and Src homology 2-containing inositol 5'-phosphatase are required for regulation of CD4+CD25+ T cell development. *J Immunol*, 176: 3958-3965, 2006.
75. Waseda, M, Arimura, S, Shimura, E, Nakae, S, Yamanashi, Y: Loss of Dok-1 and Dok-2 in mice causes severe experimental colitis accompanied by reduced expression of IL-17A and IL-22. *Biochem Biophys Res Commun*, 478: 135-142, 2016.
76. Saulnier, A, Vaissiere, T, Yue, J, Siouda, M, Malfroy, M, Accardi, R, Creveaux, M, Sebastian, S, Shahzad, N, Gheit, T, Hussain, I, Torrente, M, Maffini, FA, Calabrese, L, Chiesa, F, Cuenin, C, Shukla, R, Fathallah, I, Matos, E, Daudt, A, Koifman, S, Wunsch-Filho, V, Menezes, AM, Curado, MP, Zaridze, D, Boffetta, P, Brennan, P, Tommasino, M, Herceg, Z, Sylla, BS: Inactivation of the putative suppressor gene DOK1 by promoter hypermethylation in primary human cancers. *Int J Cancer*, 130: 2484-2494, 2012.
77. Araujo, OC, Rosa, AS, Fernandes, A, Niel, C, Villela-Nogueira, CA, Pannain, V, Araujo, NM: RASSF1A and DOK1 Promoter Methylation Levels in

- Hepatocellular Carcinoma, Cirrhotic and Non-Cirrhotic Liver, and Correlation with Liver Cancer in Brazilian Patients. *PLoS One*, 11: e0153796, 2016.
78. Lambert, MP, Paliwal, A, Vaissiere, T, Chemin, I, Zoulim, F, Tommasino, M, Hainaut, P, Sylla, B, Scoazec, JY, Tost, J, Herceg, Z: Aberrant DNA methylation distinguishes hepatocellular carcinoma associated with HBV and HCV infection and alcohol intake. *J Hepatol*, 54: 705-715, 2011.
79. Balassiano, K, Lima, S, Jenab, M, Overvad, K, Tjonneland, A, Boutron-Ruault, MC, Clavel-Chapelon, F, Canzian, F, Kaaks, R, Boeing, H, Meidtner, K, Trichopoulou, A, Laglou, P, Vineis, P, Panico, S, Palli, D, Grioni, S, Tumino, R, Lund, E, Bueno-de-Mesquita, HB, Numans, ME, Peeters, PH, Ramon Quiros, J, Sanchez, MJ, Navarro, C, Ardanaz, E, Dorronsoro, M, Hallmans, G, Stenling, R, Ehrnstrom, R, Regner, S, Allen, NE, Travis, RC, Khaw, KT, Offerhaus, GJ, Sala, N, Riboli, E, Hainaut, P, Scoazec, JY, Sylla, BS, Gonzalez, CA, Herceg, Z: Aberrant DNA methylation of cancer-associated genes in gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Cancer Lett*, 311: 85-95, 2011.
80. Barrett, A, Evans, IM, Frolov, A, Britton, G, Pellet-Many, C, Yamaji, M, Mehta, V, Bandopadhyay, R, Li, N, Brandner, S, Zachary, IC, Frankel, P: A crucial role for DOK1 in PDGF-BB-stimulated glioma cell invasion through p130Cas and Rap1 signalling. *J Cell Sci*, 127: 2647-2658, 2014.
81. Krishnan, A, Nair, SA, Pillai, MR: Biology of PPAR gamma in cancer: a critical review on existing lacunae. *Curr Mol Med*, 7: 532-540, 2007.
82. Ding, X, Wang, W, Wang, M, Wu, J, Yao, F: DOK1/PPARgamma pathway mediates anti-tumor ability of all-trans retinoic acid in breast cancer MCF-7 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 487: 189-193, 2017.
83. He, PF, Xu, ZJ, Zhou, JD, Li, XX, Zhang, W, Wu, DH, Zhang, ZH, Lian, XY, Yao, XY, Deng, ZQ, Lin, J, Qian, J: Methylation-associated DOK1 and DOK2 down-regulation: Potential biomarkers for predicting adverse prognosis in acute myeloid leukemia. *J Cell Physiol*, 233: 6604-6614, 2018.
84. Lee, S, Huang, H, Niu, Y, Tommasino, M, Lenoir, G, Sylla, BS: Dok1 expression and mutation in Burkitt's lymphoma cell lines. *Cancer Lett*, 245: 44-50, 2007.
85. Lee, S, Roy, F, Galmarini, CM, Accardi, R, Michelon, J, Viller, A, Cros, E, Dumontet, C, Sylla, BS: Frameshift mutation in the Dok1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Oncogene*, 23: 2287-2297, 2004.

86. Berger, AH, Niki, M, Morotti, A, Taylor, BS, Socci, ND, Viale, A, Brennan, C, Szoke, J, Motoi, N, Rothman, PB, Teruya-Feldstein, J, Gerald, WL, Ladanyi, M, Pandolfi, PP: Identification of DOK genes as lung tumor suppressors. *Nat Genet*, 42: 216-223, 2010.
87. Siouda, M, Yue, J, Shukla, R, Guillermier, S, Herceg, Z, Creveaux, M, Accardi, R, Tommasino, M, Sylla, BS: Transcriptional regulation of the human tumor suppressor DOK1 by E2F1. *Mol Cell Biol*, 32: 4877-4890, 2012.
88. Mercier, PL, Bachvarova, M, Plante, M, Gregoire, J, Renaud, MC, Ghani, K, Tetu, B, Bairati, I, Bachvarov, D: Characterization of DOK1, a candidate tumor suppressor gene, in epithelial ovarian cancer. *Mol Oncol*, 5: 438-453, 2011.
89. Choi, EJ, Lee, JH, Kim, MS, Song, SY, Yoo, NJ, Lee, SH: Intratumoral Heterogeneity of Somatic Mutations for NRIP1, DOK1, ULK1, ULK2, DLGAP3, PARD3 and PRKCI in Colon Cancers. *Pathol Oncol Res*, 24: 827-832, 2018.
90. Friedrich, T, Sohn, M, Gutting, T, Janssen, KP, Behrens, HM, Rocken, C, Ebert, MPA, Burgermeister, E: Subcellular compartmentalization of docking protein-1 contributes to progression in colorectal cancer. *EBioMedicine*, 8: 159-172, 2016.
91. Downer, EJ, Johnston, DG, Lynch, MA: Differential role of Dok1 and Dok2 in TLR2-induced inflammatory signaling in glia. *Mol Cell Neurosci*, 56: 148-158, 2013.
92. Inoue, A, Yasuda, T, Yamamoto, T, Yamanashi, Y: Dok-1 is a positive regulator of IL-4 signalling and IgE response. *J Biochem*, 142: 257-263, 2007.
93. Alvarez de Celis, H, Gomez, CP, Descoteaux, A, Duplay, P: Dok proteins are recruited to the phagosome and degraded in a GP63-dependent manner during *Leishmania major* infection. *Microbes Infect*, 17: 285-294, 2015.
94. De Simone, M, Spagnuolo, L, Lore, NI, Cigana, C, De Fino, I, Broman, KW, Iraqi, FA, Bragonzi, A: Mapping genetic determinants of host susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *BMC Genomics*, 17: 351, 2016.
95. Lahmidi, S, Yousefi, M, Dridi, S, Duplay, P, Pearson, A: Dok-1 and Dok-2 Are Required To Maintain Herpes Simplex Virus 1-Specific CD8(+) T Cells in a Murine Model of Ocular Infection. *J Virol*, 91, 2017.

96. Celis-Gutierrez, J, Boyron, M, Walzer, T, Pandolfi, PP, Jonjic, S, Olive, D, Dalod, M, Vivier, E, Nunes, JA: Dok1 and Dok2 proteins regulate natural killer cell development and function. *EMBO J*, 33: 1928-1940, 2014.
97. Besin, G, Yousefi, M, Saba, I, Klinck, R, Pandolfi, PP, Duplay, P: Dok-1 overexpression promotes development of gammadelta natural killer T cells. *Eur J Immunol*, 42: 2491-2504, 2012.
98. Dong, S, Corre, B, Foulon, E, Dufour, E, Veillette, A, Acuto, O, Michel, F: T cell receptor for antigen induces linker for activation of T cell-dependent activation of a negative signaling complex involving Dok-2, SHIP-1, and Grb-2. *J Exp Med*, 203: 2509-2518, 2006.
99. Laroche-Lefebvre, C, Yousefi, M, Daudelin, JF, Charpentier, T, Tarrab, E, Klinck, R, Lamarre, A, Labrecque, N, Stager, S, Duplay, P: Dok-1 and Dok-2 Regulate the Formation of Memory CD8+ T Cells. *J Immunol*, 197: 3618-3627, 2016.
100. Martelli, MP, Boomer, J, Bu, M, Bierer, BE: T cell regulation of p62(dok) (Dok1) association with Crk-L. *J Biol Chem*, 276: 45654-45661, 2001.
101. Yasuda, T, Bundo, K, Hino, A, Honda, K, Inoue, A, Shirakata, M, Osawa, M, Tamura, T, Nariuchi, H, Oda, H, Yamamoto, T, Yamanashi, Y: Dok-1 and Dok-2 are negative regulators of T cell receptor signaling. *Int Immunol*, 19: 487-495, 2007.
102. Lee, CM, Jung, ID, Noh, KT, Lee, JS, Park, JW, Heo, DR, Park, JH, Chang, JH, Choi, IW, Kim, JS, Shin, YK, Park, SJ, Han, MK, Lee, CG, Cho, WK, Park, YM: An essential regulatory role of downstream of kinase-1 in the ovalbumin-induced murine model of asthma. *PLoS One*, 7: e34554, 2012.
103. Mashima, R, Arimura, S, Kajikawa, S, Oda, H, Nakae, S, Yamanashi, Y: Dok adaptors play anti-inflammatory roles in pulmonary homeostasis. *Genes Cells*, 18: 56-65, 2013.
104. Hosooka, T, Noguchi, T, Kotani, K, Nakamura, T, Sakaue, H, Inoue, H, Ogawa, W, Tobimatsu, K, Takazawa, K, Sakai, M, Matsuki, Y, Hiramatsu, R, Yasuda, T, Lazar, MA, Yamanashi, Y, Kasuga, M: Dok1 mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and obesity through modulation of PPAR-gamma phosphorylation. *Nat Med*, 14: 188-193, 2008.
105. Zou, J, Zhang, C, Marjanovic, J, Kisseleva, MV, Majerus, PW, Wilson, MP: Myotubularin-related protein (MTMR) 9 determines the enzymatic activity,

- substrate specificity, and role in autophagy of MTMR8. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109: 9539-9544, 2012.
106. Mochizuki, Y, Majerus, PW: Characterization of myotubularin-related protein 7 and its binding partner, myotubularin-related protein 9. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100: 9768-9773, 2003.
107. Weidner, P, Sohn, M, Gutting, T, Friedrich, T, Gaiser, T, Magdeburg, J, Kienle, P, Ruh, H, Hopf, C, Behrens, HM, Rocken, C, Hanoch, T, Seger, R, Ebert, MP, Burgermeister, E: Myotubularin-related protein 7 inhibits insulin signaling in colorectal cancer. *Oncotarget*, 7: 50490-50506, 2016.
108. Yuan, Z, Chen, Y, Zhang, X, Zhou, X, Li, M, Chen, H, Wu, M, Zhang, Y, Mo, D: Silencing myotubularin related protein 7 enhances proliferation and early differentiation of C2C12 myoblast. *Biochem Biophys Res Commun*, 484: 592-597, 2017.
109. Sanchez-Juan, P, Bishop, MT, Aulchenko, YS, Brandel, JP, Rivadeneira, F, Struchalin, M, Lambert, JC, Amouyel, P, Combarros, O, Sainz, J, Carracedo, A, Uitterlinden, AG, Hofman, A, Zerr, I, Kretzschmar, HA, Laplanche, JL, Knight, RS, Will, RG, van Duijn, CM: Genome-wide study links MTMR7 gene to variant Creutzfeldt-Jakob risk. *Neurobiol Aging*, 33: 1487.e1421-1488, 2012.
110. Baulac, S, Gourfinkel-An, I, Couarch, P, Depienne, C, Kaminska, A, Dulac, O, Baulac, M, LeGuern, E, Nabbout, R: A novel locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus in French families. *Arch Neurol*, 65: 943-951, 2008.
111. Vasickova, K, Horak, P, Vanhara, P: TUSC3: functional duality of a cancer gene. *Cell Mol Life Sci*, 75: 849-857, 2018.
112. Tirkkonen, M, Tanner, M, Karhu, R, Kallioniemi, A, Isola, J, Kallioniemi, OP: Molecular cytogenetics of primary breast cancer by CGH. *Genes Chromosomes Cancer*, 21: 177-184, 1998.
113. Bova, GS, Carter, BS, Bussemakers, MJ, Emi, M, Fujiwara, Y, Kyprianou, N, Jacobs, SC, Robinson, JC, Epstein, JI, Walsh, PC, et al.: Homozygous deletion and frequent allelic loss of chromosome 8p22 loci in human prostate cancer. *Cancer Res*, 53: 3869-3873, 1993.
114. Emi, M, Fujiwara, Y, Nakajima, T, Tsuchiya, E, Tsuda, H, Hirohashi, S, Maeda, Y, Tsuruta, K, Miyaki, M, Nakamura, Y: Frequent loss of heterozygosity for loci

- on chromosome 8p in hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, and lung cancer. *Cancer Res*, 52: 5368-5372, 1992.
115. Bashyam, MD, Bair, R, Kim, YH, Wang, P, Hernandez-Boussard, T, Karikari, CA, Tibshirani, R, Maitra, A, Pollack, JR: Array-based comparative genomic hybridization identifies localized DNA amplifications and homozygous deletions in pancreatic cancer. *Neoplasia*, 7: 556-562, 2005.
116. Takle, LA, Knowles, MA: Deletion mapping implicates two tumor suppressor genes on chromosome 8p in the development of bladder cancer. *Oncogene*, 12: 1083-1087, 1996.
117. Ahmed, MN, Kim, K, Haddad, B, Berchuck, A, Qumsiyeh, MB: Comparative genomic hybridization studies in hydatidiform moles and choriocarcinoma: amplification of 7q21-q31 and loss of 8p12-p21 in choriocarcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 116: 10-15, 2000.
118. Fujiwara, Y, Emi, M, Ohata, H, Kato, Y, Nakajima, T, Mori, T, Nakamura, Y: Evidence for the presence of two tumor suppressor genes on chromosome 8p for colorectal carcinoma. *Cancer Res*, 53: 1172-1174, 1993.
119. Takanishi, DM, Jr., Kim, SY, Kelemen, PR, Yaremko, ML, Kim, AH, Ramesar, JE, Horrigan, SK, Montag, A, Michelassi, F, Westbrook, CA: Chromosome 8 Losses in Colorectal Carcinoma: Localization and Correlation With Invasive Disease. *Mol Diagn*, 2: 3-10, 1997.
120. Gu, Y, Wang, Q, Guo, K, Qin, W, Liao, W, Wang, S, Ding, Y, Lin, J: TUSC3 promotes colorectal cancer progression and epithelial-mesenchymal transition (EMT) through WNT/beta-catenin and MAPK signalling. *J Pathol*, 239: 60-71, 2016.
121. Zhu, YF, Dong, M: Expression of TUSC3 and its prognostic significance in colorectal cancer. *Pathol Res Pract*, 214: 1497-1503, 2018.
122. Feng, S, Zhai, J, Lu, D, Lin, J, Dong, X, Liu, X, Wu, H, Roden, AC, Brandi, G, Tavolari, S, Bille, A, Cai, K: TUSC3 accelerates cancer growth and induces epithelial-mesenchymal transition by upregulating claudin-1 in non-small-cell lung cancer cells. *Exp Cell Res*, 373: 44-56, 2018.
123. Gu, Y, Pei, X, Ren, Y, Cai, K, Guo, K, Chen, J, Qin, W, Lin, M, Wang, Q, Tang, N, Cheng, Z, Ding, Y, Lin, J: Oncogenic function of TUSC3 in non-small cell lung cancer is associated with Hedgehog signalling pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1863: 1749-1760, 2017.

124. Jeon, YJ, Kim, T, Park, D, Nuovo, GJ, Rhee, S, Joshi, P, Lee, BK, Jeong, J, Suh, SS, Grotzke, JE, Kim, SH, Song, J, Sim, H, Kim, Y, Peng, Y, Jeong, Y, Garofalo, M, Zanesi, N, Kim, J, Liang, G, Nakano, I, Cresswell, P, Nana-Sinkam, P, Cui, R, Croce, CM: miRNA-mediated TUSC3 deficiency enhances UPR and ERAD to promote metastatic potential of NSCLC. *Nat Commun*, 9: 5110, 2018.
125. Peng, Y, Cao, J, Yao, XY, Wang, JX, Zhong, MZ, Gan, PP, Li, JH: TUSC3 induces autophagy in human non-small cell lung cancer cells through Wnt/beta-catenin signaling. *Oncotarget*, 8: 52960-52974, 2017.
126. Luo, J, Zhu, H, Jiang, H, Cui, Y, Wang, M, Ni, X, Ma, C: The effects of aberrant expression of LncRNA DGCR5/miR-873-5p/TUSC3 in lung cancer cell progression. *Cancer Med*, 2018.
127. Yu, X, Zhang, K, Liu, F, Zhang, J, Zhai, C, Cao, L, Song, X, Wang, Y, Li, B, Sun, H, Du, J: Tumor suppressor candidate 3 as a novel predictor for lymph node metastasis in lung cancer patients. *Oncol Lett*, 12: 5099-5105, 2016.
128. Fan, X, Zhang, X, Shen, J, Zhao, H, Yu, X, Chen, Y, Zhuang, Z, Deng, X, Feng, H, Wang, Y, Peng, L: Decreased TUSC3 Promotes Pancreatic Cancer Proliferation, Invasion and Metastasis. *PLoS One*, 11: e0149028, 2016.
129. Horak, P, Tomasich, E, Vanhara, P, Kratochvilova, K, Anees, M, Marhold, M, Lemberger, CE, Gerschpacher, M, Horvat, R, Sibilia, M, Pils, D, Krainer, M: TUSC3 loss alters the ER stress response and accelerates prostate cancer growth in vivo. *Sci Rep*, 4: 3739, 2014.
130. Yuan, J, Yu, X, Wang, A, Li, Y, Liu, F, Wang, Y, Sun, S, Bing, X, Liu, Y, Du, J: Tumor suppressor candidate 3: A novel grading tool and predictor of clinical malignancy in human gliomas. *Oncol Lett*, 15: 5655-5661, 2018.
131. Jiang, Z, Guo, M, Zhang, X, Yao, L, Shen, J, Ma, G, Liu, L, Zhao, L, Xie, C, Liang, H, Wang, H, Zhu, M, Hu, L, Song, Y, Shen, H, Lin, Z: TUSC3 suppresses glioblastoma development by inhibiting Akt signaling. *Tumour Biol*, 37: 12039-12047, 2016.
132. Kratochvilova, K, Horak, P, Esner, M, Soucek, K, Pils, D, Anees, M, Tomasich, E, Drafi, F, Jurtikova, V, Hampl, A, Krainer, M, Vanhara, P: Tumor suppressor candidate 3 (TUSC3) prevents the epithelial-to-mesenchymal transition and inhibits tumor growth by modulating the endoplasmic reticulum stress response in ovarian cancer cells. *Int J Cancer*, 137: 1330-1340, 2015.



133. Vanhara, P, Horak, P, Pils, D, Anees, M, Petz, M, Gregor, W, Zeillinger, R, Krainer, M: Loss of the oligosaccharyl transferase subunit TUSC3 promotes proliferation and migration of ovarian cancer cells. *Int J Oncol*, 42: 1383-1389, 2013.
134. Pils, D, Horak, P, Vanhara, P, Anees, M, Petz, M, Alfanz, A, Gugerell, A, Wittinger, M, Gleiss, A, Auner, V, Tong, D, Zeillinger, R, Braicu, EI, Sehouli, J, Krainer, M: Methylation status of TUSC3 is a prognostic factor in ovarian cancer. *Cancer*, 119: 946-954, 2013.
135. Ribeiro, IP, Marques, F, Caramelo, F, Pereira, J, Patricio, M, Prazeres, H, Ferrao, J, Juliao, MJ, Castelo-Branco, M, de Melo, JB, Baptista, IP, Carreira, IM: Genetic gains and losses in oral squamous cell carcinoma: impact on clinical management. *Cell Oncol (Dordr)*, 37: 29-39, 2014.
136. Yu, X, Zhang, J, Zhong, H, Liu, F, Liang, N, Wang, Y, Meng, X, Du, J: Decreased Tumor Suppressor Candidate 3 Predicts Poor Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Med Sci*, 13: 963-969, 2016.
137. Sheng, XR, Xing, SG, Wang, RD, Chen, K, Jia, WD: Low levels of tumor suppressor candidate 3 predict poor prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther*, 11: 909-917, 2018.
138. Garshasbi, M, Hadavi, V, Habibi, H, Kahrizi, K, Kariminejad, R, Behjati, F, Tzschach, A, Najmabadi, H, Ropers, HH, Kuss, AW: A defect in the TUSC3 gene is associated with autosomal recessive mental retardation. *Am J Hum Genet*, 82: 1158-1164, 2008.
139. Khan, MA, Rafiq, MA, Noor, A, Ali, N, Ali, G, Vincent, JB, Ansar, M: A novel deletion mutation in the TUSC3 gene in a consanguineous Pakistani family with autosomal recessive nonsyndromic intellectual disability. *BMC Med Genet*, 12: 56, 2011.
140. Piovani, G, Savio, G, Traversa, M, Pilotta, A, De Petro, G, Barlati, S, Magri, C: De novo 1Mb interstitial deletion of 8p22 in a patient with slight mental retardation and speech delay. *Mol Cytogenet*, 7: 25, 2014.
141. Al-Amri, A, Saegh, AA, Al-Mamari, W, El-Asrag, ME, Ivorra, JL, Cardno, AG, Inglehearn, CF, Clapcote, SJ, Ali, M: Homozygous single base deletion in TUSC3 causes intellectual disability with developmental delay in an Omani family. *Am J Med Genet A*, 170: 1826-1831, 2016.

142. Garshasbi, M, Kahrizi, K, Hosseini, M, Nouri Vahid, L, Falah, M, Hemmati, S, Hu, H, Tzschach, A, Ropers, HH, Najmabadi, H, Kuss, AW: A novel nonsense mutation in TUSC3 is responsible for non-syndromic autosomal recessive mental retardation in a consanguineous Iranian family. *Am J Med Genet A*, 155a: 1976-1980, 2011.
143. Loddo, S, Parisi, V, Doccini, V, Filippi, T, Bernardini, L, Brovedani, P, Ricci, F, Novelli, A, Battaglia, A: Homozygous deletion in TUSC3 causing syndromic intellectual disability: a new patient. *Am J Med Genet A*, 161a: 2084-2087, 2013.
144. Zhang, MJ, Xing, LX, Cui, M, Yang, X, Shi, JG, Li, J, Zhang, KJ, Zheng, ZJ, Zhang, FC, Li, JL, Gao, XC: Association of TUSC3 gene polymorphisms with non-syndromic mental retardation based on nuclear families in the Qinba mountain area of China. *Genet Mol Res*, 14: 5022-5030, 2015.
145. Williet, N, Petcu, CA, Rinaldi, L, Cottier, M, Del Tedesco, E, Clavel, L, Dumas, O, Jarlot, C, Bouarioua, N, Roblin, X, Peoc'h, M, Phelip, JM: The level of epidermal growth factor receptors expression is correlated with the advancement of colorectal adenoma: validation of a surface biomarker. *Oncotarget*, 8: 16507-16517, 2017.
146. Porebska, I, Harlozinska, A, Bojarowski, T: Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas. *Tumour Biol*, 21: 105-115, 2000.
147. Spano, JP, Lagorce, C, Atlan, D, Milano, G, Domont, J, Benamouzig, R, Attar, A, Benichou, J, Martin, A, Morere, JF, Raphael, M, Penault-Llorca, F, Breau, JL, Fagard, R, Khayat, D, Wind, P: Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol*, 16: 102-108, 2005.
148. Radinsky, R, Risin, S, Fan, D, Dong, Z, Bielenberg, D, Bucana, CD, Fidler, IJ: Level and function of epidermal growth factor receptor predict the metastatic potential of human colon carcinoma cells. *Clin Cancer Res*, 1: 19-31, 1995.
149. Kahi, CJ, Hewett, DG, Norton, DL, Eckert, GJ, Rex, DK: Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9: 42-46, 2011.
150. Geramizadeh, B, Robertson, S: Serrated Polyps of Colon and Rectum: a Clinicopathologic Review. *J Gastrointest Cancer*, 48: 291-298, 2017.

151. Brand, L, Munding, J, Pox, CP, Ziebarth, W, Reiser, M, Huppe, D, Schmiegel, W, Reinacher-Schick, A, Tannapfel, A: ss-Catenin, Cox-2 and p53 immunostaining in colorectal adenomas to predict recurrence after endoscopic polypectomy. *Int J Colorectal Dis*, 28: 1091-1098, 2013.
152. Gerharz, CD, Gabbert, H, Krummel, F: Age-dependent shift-to-the-right in the localization of colorectal adenomas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 411: 591-598, 1987.
153. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe. *Kolorektales Karzinom. Langversion. 2.1, 2019*, AWMF-Registernummer: 021/007OL. Online: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales\\_Karzinom/Version\\_2/LL\\_KRK\\_Langversion\\_2.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf), Stand: 26.10.2019.
154. Uhlen, M: *The Human Protein Atlas*. 2019. Online: <https://www.proteinatlas.org>, Stand: 26.10.2019
155. Ishibashi, H, Suzuki, T, Suzuki, S, Moriya, T, Kaneko, C, Takizawa, T, Sunamori, M, Handa, M, Kondo, T, Sasano, H: Sex steroid hormone receptors in human thymoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 2309-2317, 2003.
156. Goulding, H, Pinder, S, Cannon, P, Pearson, D, Nicholson, R, Snead, D, Bell, J, Elston, CW, Robertson, JF, Blamey, RW, et al.: A new immunohistochemical antibody for the assessment of estrogen receptor status on routine formalin-fixed tissue samples. *Hum Pathol*, 26: 291-294, 1995.
157. Dakubo, GD, Jakupciak, JP, Birch-Machin, MA, Parr, RL: Clinical implications and utility of field cancerization. *Cancer Cell Int*, 7: 2, 2007.
158. De Palma, FDE, D'Argenio, V, Pol, J, Kroemer, G, Maiuri, MC, Salvatore, F: The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*, 11, 2019.
159. Noble, CL, Abbas, AR, Cornelius, J, Lees, CW, Ho, GT, Toy, K, Modrusan, Z, Pal, N, Zhong, F, Chalasani, S, Clark, H, Arnott, ID, Penman, ID, Satsangi, J, Diehl, L: Regional variation in gene expression in the healthy colon is dysregulated in ulcerative colitis. *Gut*, 57: 1398-1405, 2008.
160. Carr, NJ, Mahajan, H, Tan, KL, Hawkins, NJ, Ward, RL: Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case

- series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *J Clin Pathol*, 62: 516-518, 2009.
161. Chetty, R, Hafezi-Bakhtiari, S, Serra, S, Colling, R, Wang, LM: Traditional serrated adenomas (TSAs) admixed with other serrated (so-called precursor) polyps and conventional adenomas: a frequent occurrence. *J Clin Pathol*, 68: 270-273, 2015.
162. Roshan, MH, Tambo, A, Pace, NP: The role of testosterone in colorectal carcinoma: pathomechanisms and open questions. *Epma j*, 7: 22, 2016.
163. Lin, JH, Zhang, SM, Rexrode, KM, Manson, JE, Chan, AT, Wu, K, Tworoger, SS, Hankinson, SE, Fuchs, C, Gaziano, JM, Buring, JE, Giovannucci, E: Association between sex hormones and colorectal cancer risk in men and women. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11: 419-424.e411, 2013.
164. Belderbos, TD, Pullens, HJ, Leenders, M, Schipper, ME, Siersema, PD, van Oijen, MG: Risk of post-colonoscopy colorectal cancer due to incomplete adenoma resection: A nationwide, population-based cohort study. *United European Gastroenterol J*, 5: 440-447, 2017.
165. Oh, DM, Lee, JK, Kim, H, Park, CK, Jung, JK, Kim, DJ, Chung, YJ, Kim, TH, Park, MI, Park, JP: Local Recurrence and Its Risk Factor after Incomplete Resection of Colorectal Advanced Adenomas: A Single Center, Retrospective Study. *Korean J Gastroenterol*, 70: 33-38, 2017.

## 7 ANHANG

### 7.1 Immunhistochemie-Protokolle

#### 7.1.1 Immunhistochemie-Protokoll DOK1

1. Entwachsen und Rehydrierung der Proben:
  1. 100% Xylol: 6 min
  2. 90% Xylol: 6 min
  3. 80% Xylol: 6 min
  4. 70% Xylol: 6 min
  5. Aqua destillata: 6 min
2. Antigendemaskierung durch Erhitzen in Demaskierungs-Lösung: 20 min
3. Waschen in PBS: 3 x 2 min
4. Block mit 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/PBS: 20 min
5. Waschen in PBS: 3 x 2 min
6. Block mit 5% Ziegen-Serum/1%BSA/PBS: 60 min
7. Entfernen überflüssiger Flüssigkeit
8. Inkubation mit 1:100 verdünntem Primär-Antikörper/5% Ziegen-Serum/1%BSA/PBS: 20 h bei 4°C
9. Inkubation mit 1:500 biotinyliertem anti-Hase Ziegen-IgG/1%BSA/PBS: 60 min
10. Inkubation mit ABC-Lösung: 30 min
11. Inkubation mit 3,3'-Diaminobenzidin (DAB): 10 min
12. Gegenfärbung mit Hämatoxylin: 3 s
13. Auswaschen des Farbstoffs mit H<sub>2</sub>O
14. Rehydrierung der Proben:
  1. 70% Xylol: 6 min
  2. 80% Xylol: 6 min
  3. 90% Xylol: 6 min
  4. 100% Xylol: 6 min
15. Lufttrocknen der Proben
16. Auftragen des Eindeckmittels
17. Auflegen eines Deckglases

---

### 7.1.2 Immunhistochemie-Protokoll MTMR7

1. Entwachsen und Rehydrierung der Proben:
  1. 100% Xylol: 6 min
  2. 90% Xylol: 6 min
  3. 80% Xylol: 6 min
  4. 70% Xylol: 6 min
  5. Aqua destillata: 6 min
2. Antigendemaskierung durch Erhitzen in Demaskierungs-Lösung: 15 min
3. Waschen in PBS: 3 x 2 min
4. Block mit 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/PBS: 20 min
5. Waschen in PBS: 3 x 2 min
6. Block mit 5% Ziegen-Serum/1%BSA/PBS: 60 min
7. Entfernen überflüssiger Flüssigkeit
8. Inkubation mit 1:200 verdünntem Primär-Antikörper/5% Ziegen-Serum/1%BSA/PBS: 20 h bei 4°C
9. Inkubation mit 1:500 biotinyliertem anti-Hase Ziegen-IgG/1%BSA/PBS: 60 min
10. Inkubation mit ABC-Lösung: 30 min
11. Inkubation mit 3,3'-Diaminobenzidin (DAB): 3 min
12. Gegenfärbung mit Hämatoxylin: 3 s
13. Auswaschen des Farbstoffs mit H<sub>2</sub>O
14. Rehydrierung der Proben:
  1. 70% Xylol: 6 min
  2. 80% Xylol: 6 min
  3. 90% Xylol: 6 min
  4. 100% Xylol: 6 min
15. Lufttrocknen der Proben
16. Auftragen des Eindeckmittels
17. Auflegen eines Deckglases

### 7.1.3 Immunhistochemie-Protokoll TUSC3

1. Entwachsen und Rehydrierung der Proben:
  1. 100% Xylol: 6 min
  2. 90% Xylol: 6 min
  3. 80% Xylol: 6 min
  4. 70% Xylol: 6 min
  5. Aqua destillata: 6 min
2. Antigendemaskierung durch Erhitzen in Demaskierungs-Lösung: 20 min
3. Waschen in PBS: 3 x 2 min
4. Block mit 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/PBS: 20 min
5. Waschen in PBS: 3 x 2 min
6. Block mit 5% Ziegen-Serum/1%BSA/PBS: 60 min
7. Entfernen überflüssiger Flüssigkeit
8. Inkubation mit 1:50 verdünntem Primär-Antikörper/5% Ziegen-Serum/1%BSA/PBS: 20 h bei 4°C
9. Inkubation mit 1:500 biotinyliertem anti-Hase Ziegen-IgG/1%BSA/PBS: 60 min
10. Inkubation mit ABC-Lösung: 30 min
11. Inkubation mit 3,3'-Diaminobenzidin (DAB): 10 min
12. Gegenfärbung mit Hämatoxylin: 3 s
13. Auswaschen des Farbstoffs mit H<sub>2</sub>O
14. Rehydrierung der Proben:
  1. 70% Xylol: 6 min
  2. 80% Xylol: 6 min
  3. 90% Xylol: 6 min
  4. 100% Xylol: 6 min
15. Lufttrocknen der Proben
16. Auftragen des Eindeckmittels
17. Auflegen eines Deckglases

## 7.2 Analysen nach Resektionsstatus

Für alle drei Marker wurden ebenfalls Analysen durchgeführt, die das Expressionsniveau im Gewebe abhängig von der Vollständigkeit der Resektion des Polypen untersuchten. Die Ergebnisse dieser Analysen finden sich in Tabelle 71.

		<i>vollständig</i> (n = 83)		<i>nicht vollständig</i> (n = 10)		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,45	1,73	1,92	1,54	<b>0,0565</b>
	nicht-dysplastisch	4,00	2,13	2,33	2,07	<b>0,0891</b>
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,60	1,92	0,58	1,03	<b>0,0252*</b>
	nicht-dysplastisch	1,00	2,35	0,67	1,11	0,1248
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,50	2,00	2,25	2,05	0,4278
	nicht-dysplastisch	3,50	2,34	1,67	2,33	<b>0,0399*</b>

Tabelle 71: Polypenbezogene Statistik Resektionsstatus, *DOK1* dysplastisch: n = 88 (78 vs 10), *DOK1* nicht-dysplastisch: n = 76 (67 vs 9), *MTMR7* dysplastisch: n = 91 (81 vs 10), *MTMR7* nicht-dysplastisch: n = 75 (66 vs 9), *TUSC3* dysplastisch: n = 89 (79 vs 10), *TUSC3* nicht-dysplastisch: n = 80 (70 vs 10); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

## 7.3 Subanalysen

### 7.3.1 Zweitadenome

#### 7.3.1.1 Polypenbezogene Auswertung

##### *Histologie*

Bei einer Analyse nach Histologie getrennt, konnten folgende Assoziationen festgestellt werden: In tubulären Adenomen konnte für *MTMR7*, passend zu den Ergebnissen der Hauptanalysen, sowohl im dysplastischen (mit vs ohne Zweitadenom: Median 1,10 vs 1,78; SD 1,78 vs 1,12;  $p = 0,0981$ ) als auch im nicht-dysplastischen (mit vs ohne Zweitadenom: Median 0,50 vs 1,25; SD 1,24 vs 1,06;  $p = 0,0832$ ; siehe Diagramm 32) Gewebe von tubulären Adenomen eine Tendenz für eine höhere Expression in Polypen ohne Zweitadenom im Vergleich zu Polypen mit Zweitadenom festgestellt werden.



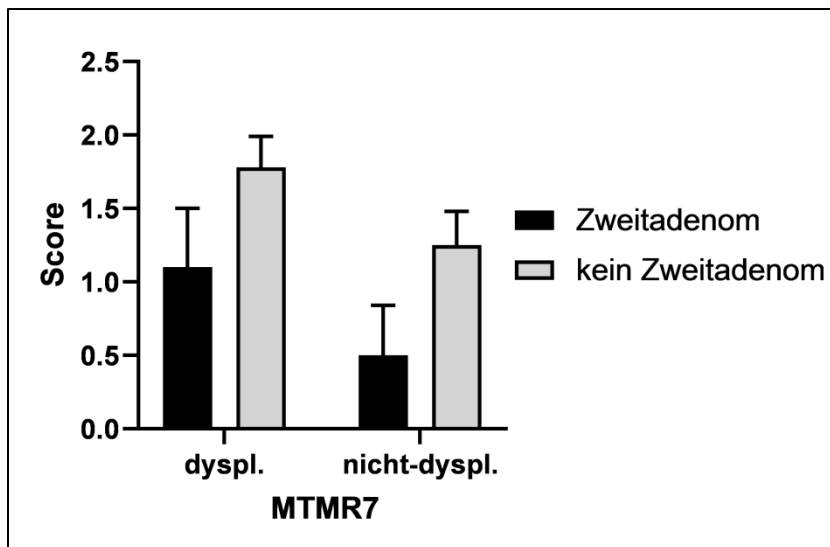


Diagramm 32: MTMR7-Expression und Zweitadenom, nur tubuläre Polypen; Zweitadenom vs kein Zweitadenom; dysplastisch: Score: 1,10 vs 1,78; SE: 0,40 vs 0,21;  $p = 0,0981$ ;  $n = 48$  (20 vs 28), nicht-dysplastisch: Score: 0,50 vs 1,25; SE: 0,34 vs 0,23;  $p = 0,0832$ ;  $n = 35$  (13 vs 22); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		<i>ja</i> ( $n = 20$ )		<i>nein</i> ( $n = 28$ )		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,83	1,32	3,30	1,76	0,4034
	nicht-dysplastisch	4,83	1,85	3,00	2,24	0,1384
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,10	1,78	1,78	1,12	<b>0,0981</b>
	nicht-dysplastisch	0,50	1,24	1,25	1,06	<b>0,0832</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,34	1,81	3,67	1,57	0,9249
	nicht-dysplastisch	3,00	2,09	4,00	2,19	0,7017

Tabelle 72: Polypenbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur tubulär, *DOK1* dysplastisch:  $n = 47$  (19 vs 28), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 35$  (12 vs 23), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 48$  (20 vs 28), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 35$  (13 vs 22), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 48$  (20 vs 28), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 37$  (13 vs 24); Legende: fett:  $p < 0,1$

In der Gruppe der serratierten Läsion konnten hingegen keine relevanten Assoziationen zwischen der Expression von MTMR7 und dem Auftreten eines Zweitadenoms identifiziert werden. Allerdings bestand für TUSC3 im nicht-dysplastischen Gewebe eine Tendenz für eine stärkere Expression in Polypen ohne Zweitadenom im Vergleich zu Polypen mit Zweitadenom (Median 3,50 vs 2,58; SD 2,79 vs 2,21;  $p = 0,0701$ ; siehe Diagramm 33).

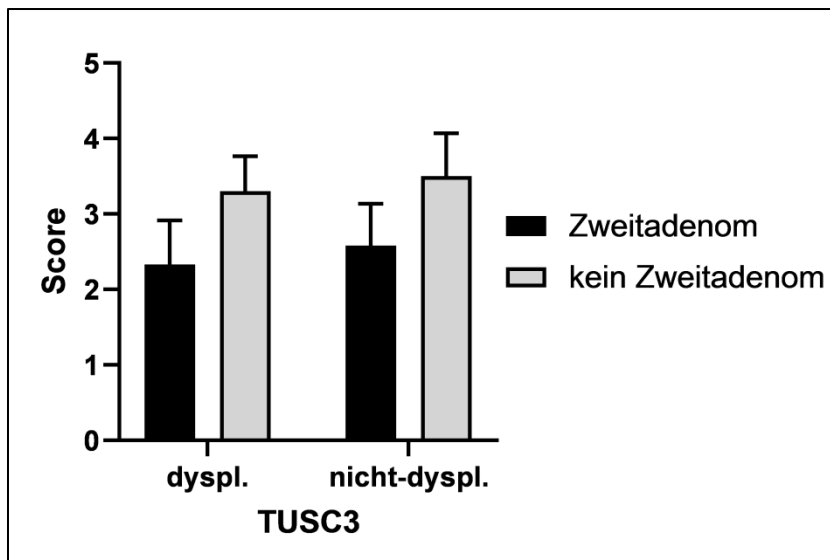


Diagramm 33: TUSC3-Expression und Zweitadenom, nur serratierte Polypen; Zweitadenom vs kein Zweitadenom; dysplastisch: Score: 2,33 vs 3,30; SE: 0,58 vs 0,46;  $p = 0,3099$ ;  $n = 38$  (24 vs 14), nicht-dysplastisch: Score: 2,58 vs 3,50; SE: 0,55 vs 0,57;  $p = 0,0701$ ;  $n = 40$  (24 vs 16); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		<i>ja</i> ( $n = 17$ )		<i>nein</i> ( $n = 25$ )		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	0,83	2,08	2,29	2,34	0,2313
	nicht-dysplastisch	3,00	2,46	4,00	2,60	0,5149
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,60	1,42	1,40	2,33	0,3390
	nicht-dysplastisch	1,00	2,33	2,00	2,65	0,1014
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	2,33	2,17	3,30	2,27	0,3099
	nicht-dysplastisch	2,58	2,21	3,50	2,79	<b>0,0701</b>

Tabelle 73: Polypenbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur serratiert, *DOK1* dysplastisch:  $n = 38$  (14 vs 24), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 39$  (15 vs 24), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 40$  (16 vs 24), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 38$  (15 vs 23), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 38$  (14 vs 24), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 40$  (16 vs 24); Legende: fett:  $p < 0,1$

### Patientenalter

Für eine Analyse nach Patientenalter bei Entfernung des analysierten Polypen (kurz: „Patientenalter“) bzw. bei Indexpolypentfernung (kurz: „Indexalter“) wurde das Polypenkollektiv anhand der Mediane (Patientenalter: 62 Jahre bzw. Indexalter: 61 Jahre) jeweils in zwei Subgruppen unterteilt. Hier konnten folgende Assoziationen

identifiziert werden: Bei Einteilung anhand des Patientenalters konnte in der Gruppe der jungen Patienten keine signifikanten Assoziationen zwischen dem Expressionsniveau der Marker und dem Auftreten eines Zweitadenoms festgestellt werden.

Patientenalter < 62 Jahre		<i>ja (n = 15)</i>		<i>nein (n = 31)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	2,08	2,15	2,29	2,30	0,5367
	nicht-dysplastisch	2,00	1,89	4,17	2,55	0,1883
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,86	2,04	1,23	1,94	0,3910
	nicht-dysplastisch	0,75	2,83	2,00	2,16	0,1161
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,00	2,05	3,63	2,16	0,5628
	nicht-dysplastisch	2,67	2,41	3,50	2,53	0,1478

*Tabelle 74: Polypenbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median), DOK1 dysplastisch: n = 44 (14 vs 30), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 40 (10 vs 30), MTMR7 dysplastisch: n = 45 (15 vs 30), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 38 (9 vs 29), TUSC3 dysplastisch: n = 45 (15 vs 30), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 42 (11 vs 31)*

Dahingegen konnte bei Einteilung anhand des Indexalters in der Gruppe der jungen Patienten für MTMR7 eine signifikant höhere und für DOK1 eine tendenziell höhere Expression im nicht-dysplastischen Gewebe von Polypen ohne Zweitadenom im Vergleich zu Polypen mit Zweitadenom identifiziert werden (MTMR7: Median 2,00 vs 0,75; SD 2,15 vs 2,83; **p = 0,0357**; DOK1: Median 4,50 vs 2,00; SD 2,52 vs 1,89; **p = 0,0827**; siehe Diagramm 34).

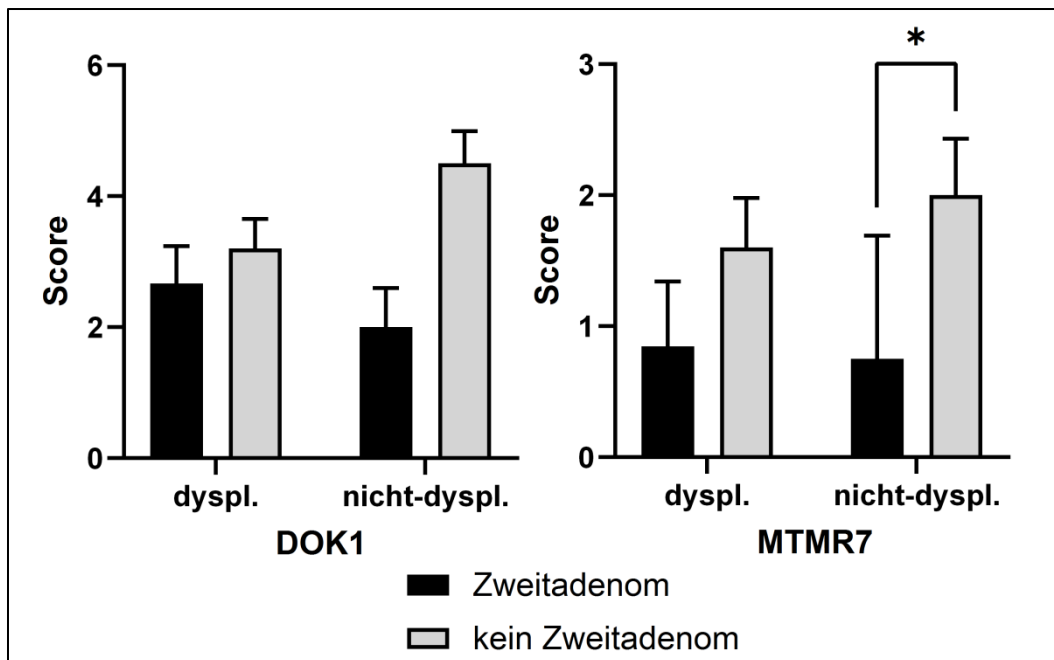


Diagramm 34: Proteinexpression und Zweitadenome, nur junge Patienten (nach Median, Indexalter); Zweitadenom vs kein Zweitadenom; DOK1: dysplastisch: Score: 2,67 vs 3,20; SE: 0,57 vs 0,45;  $p = 0,5811$ ;  $n = 42$  (15 vs 27), nicht-dysplastisch: Score: 2,00 vs 4,50; SE: 0,60 vs 0,49;  $p = 0,0827$ ;  $n = 36$  (10 vs 26), MTMR7: dysplastisch: Score: 0,85 vs 1,60; SE: 0,50 vs 0,38;  $p = 0,1987$ ;  $n = 43$  (16 vs 27), nicht-dysplastisch: Score: 0,75 vs 2,00; SE: 0,94 vs 0,43;  $p = 0,0357$ ;  $n = 34$  (9 vs 25); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

Indexalter < 61 Jahre		ja ( $n = 16$ )		nein ( $n = 27$ )		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
DOK1	dysplastisch	2,67	2,20	3,20	2,34	0,5811
	nicht-dysplastisch	2,00	1,89	4,50	2,52	<b>0,0827</b>
MTMR7	dysplastisch	0,85	1,98	1,60	1,96	0,1987
	nicht-dysplastisch	0,75	2,83	2,00	2,15	<b>0,0357*</b>
TUSC3	dysplastisch	2,93	1,98	3,60	2,21	0,5130
	nicht-dysplastisch	2,67	2,41	4,00	2,57	0,1103

Tabelle 75: Polypenbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median), DOK1 dysplastisch:  $n = 42$  (15 vs 27), DOK1 nicht-dysplastisch:  $n = 36$  (10 vs 26), MTMR7 dysplastisch:  $n = 43$  (16 vs 27), MTMR7 nicht-dysplastisch:  $n = 34$  (9 vs 25), TUSC3 dysplastisch:  $n = 43$  (16 vs 27), TUSC3 nicht-dysplastisch:  $n = 38$  (11 vs 27); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

Bei Trennung nach Patientenalter konnte in der Gruppe der alten Patienten für MTMR7 im dysplastischen Gewebe eine signifikant höhere und im nicht-dysplastischen Gewebe eine tendenziell höhere Expression im Gewebe von Polypen ohne

Zweitadenom im Vergleich mit Polypen mit Zweitadenom festgestellt werden (dysplastisch: Median 1,90 vs 1,20; SD 1,53 vs 1,24;  $p = 0,0473$ ; nicht-dysplastisch: Median 1,50 vs 0,97; SD 2,04 vs 1,38;  $p = 0,0950$ ; siehe Diagramm 35).

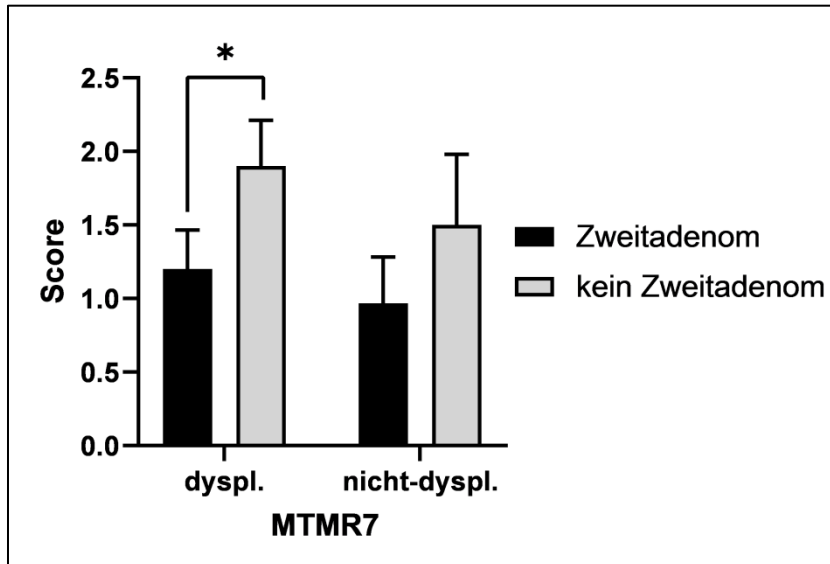


Diagramm 35: MTMR7-Expression und Zweitadenom, nur alte Patienten (nach Median, Patientenalter); Zweitadenom vs kein Zweitadenom; dysplastisch: Score: 1,20 vs 1,90; SE: 0,27 vs 0,31;  $p = 0,0473$ ;  $n = 46$  (22 vs 24), nicht-dysplastisch: Score: 0,97 vs 1,50; SE: 0,32 vs 0,48;  $p = 0,0950$ ;  $n = 37$  (19 vs 18); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

Patientenalter $\geq 62$ Jahre		<i>ja</i> ( $n = 23$ )		<i>nein</i> ( $n = 24$ )		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,82	1,72	3,45	1,60	0,9906
	nicht-dysplastisch	4,05	2,29	3,33	2,17	0,1759
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,20	1,24	1,90	1,53	<b>0,0473*</b>
	nicht-dysplastisch	0,97	1,38	1,50	2,04	<b>0,0950</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,39	1,95	3,60	1,56	0,8136
	nicht-dysplastisch	3,00	2,16	4,00	2,35	0,1781

Tabelle 76: Polypenbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median), *DOK1* dysplastisch:  $n = 44$  (20 vs 24), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 36$  (17 vs 19), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 46$  (22 vs 24), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 37$  (19 vs 18), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 44$  (20 vs 24), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 38$  (19 vs 19); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

Dahingegen konnte bei Einteilung anhand des Indexalters in der Gruppe der alten Patienten lediglich für *DOK1* eine tendenziell höhere Expression in Polypen mit

Zweitadenom im Vergleich zu Polypen ohne Zweitadenom identifiziert werden (Median 4,05 vs 3,00; SD 2,29 vs 2,14;  $p = 0,0943$ ; siehe Diagramm 36).

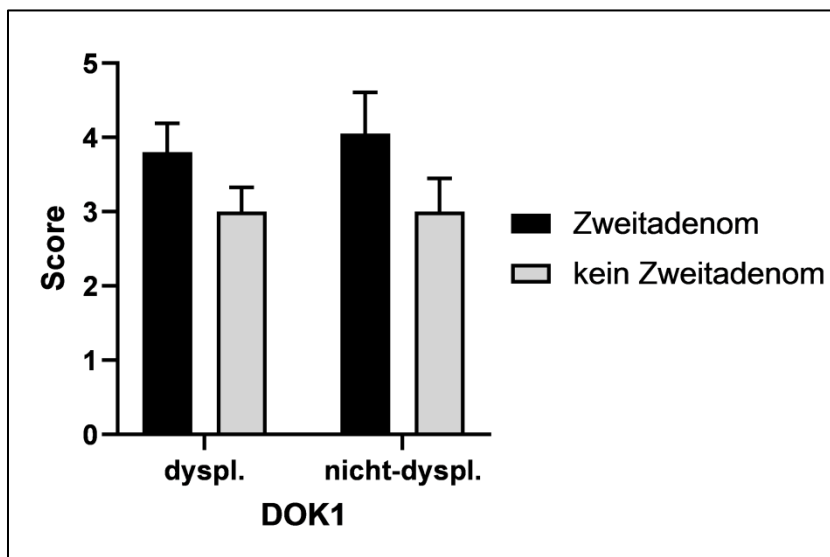


Diagramm 36: DOK1-Expression und Zweitadenom, nur alte Patienten (nach Median, Indexalter); Zweitadenom vs kein Zweitadenom; dysplastisch: Score: 3,80 vs 3,00; SE: 0,39 vs 0,33;  $p = 0,7888$ ;  $n = 48$  (19 vs 27), nicht-dysplastisch: Score: 4,05 vs 3,00; SE: 0,56 vs 0,45;  $p = 0,0678$ ;  $n = 40$  (Zweitadenom vs kein Zweitadenom: 17 vs 23); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

Indexalter $\geq$ 61 Jahre		ja ( $n = 22$ )		nein ( $n = 28$ )		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
DOK1	dysplastisch	3,80	1,70	3,00	1,71	0,7888
	nicht-dysplastisch	4,05	2,29	3,00	2,14	<b>0,0678</b>
MTMR7	dysplastisch	1,20	1,26	1,75	1,56	0,1895
	nicht-dysplastisch	0,97	1,38	1,00	1,95	0,3227
TUSC3	dysplastisch	3,50	1,99	3,67	1,59	0,9911
	nicht-dysplastisch	3,00	2,16	4,00	2,35	0,3233

Tabelle 77: Polypenbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median), DOK1 dysplastisch:  $n = 46$  (19 vs 27), DOK1 nicht-dysplastisch:  $n = 40$  (17 vs 23), MTMR7 dysplastisch:  $n = 48$  (21 vs 27), MTMR7 nicht-dysplastisch:  $n = 43$  (19 vs 22), TUSC3 dysplastisch:  $n = 46$  (19 vs 27), TUSC3 nicht-dysplastisch:  $n = 44$  (19 vs 23); Legende: fett:  $p < 0,1$

## 7.3.1.2 Fallbezogene Auswertung

*Patientenalter*

Für eine nach Patientenalter bzw. Indexalter getrennte Subanalyse wurde das Polypenkollektiv anhand der Mediane (Patientenalter: 64 Jahre; Indexalter: 62 Jahre) jeweils in zwei Subgruppen unterteilt. Hier konnten folgende Assoziationen identifiziert werden: Bei Einteilung anhand des Patientenalters konnte in der Gruppe der jungen Patienten lediglich eine Tendenz für eine niedrigere Expression von TUSC3 im nicht-dysplastischen Gewebe um Polypen mit Zweitadenom im Vergleich zu Polypen ohne Zweitadenom festgestellt werden (Median 2,56 vs 4,00; SD 2,40 vs 2,23;  $p = 0,0926$ ; siehe Diagramm 37).

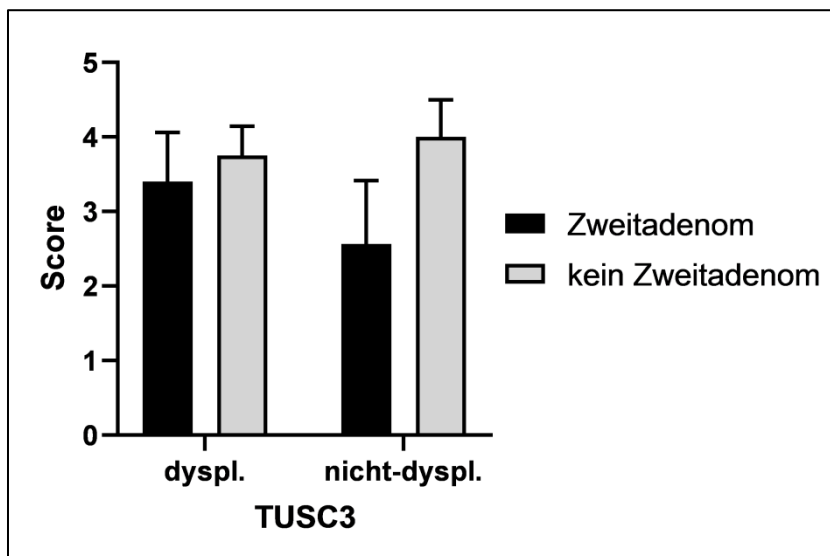


Diagramm 37: TUSC3-Expression und Zweitadenom, fallbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Patientenalter); Zweitadenom vs kein Zweitadenom; dysplastisch: Score: 3,40 vs 3,75; SE: 0,66 vs 0,39;  $p = 0,3773$ ;  $n = 30$  (9 vs 21), nicht-dysplastisch: Score: 2,56 vs 4,00; SE: 0,85 vs 0,50;  $p = 0,0926$ ;  $n = 28$  (8 vs 20); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

Patientenalter < 64 Jahre		<i>ja</i> (n = 9)		<i>nein</i> (n = 21)		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	4,20	2,21	3,45	1,88	0,8209
	nicht- dysplastisch	2,00	2,11	4,58	2,46	0,2335
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,86	1,69	1,83	2,07	0,1604
	nicht- dysplastisch	0,58	3,17	2,00	2,27	0,1165
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,40	1,98	3,75	1,80	0,3773
	nicht- dysplastisch	2,56	2,40	4,00	2,23	<b>0,0926</b>

Tabelle 78: Fallbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median), *DOK1* dysplastisch: n = 30 (9 vs 21), *DOK1* nicht-dysplastisch: n = 27 (7 vs 20), *MTMR7* dysplastisch: n = 30 (9 vs 21), *MTMR7* nicht-dysplastisch: n = 26 (7 vs 19), *TUSC3* dysplastisch: n = 30 (9 vs 21), *TUSC3* nicht-dysplastisch: n = 28 (8 vs 20); Legende: fett: p < 0,1

Dahingegen konnte bei Einteilung anhand des Indexalters in der Gruppe der jungen Patienten für *MTMR7* in beiden Gewebetypen eine tendenziell höhere Expression in Polypen ohne Zweitadenom im Vergleich zu Polypen mit Zweitadenom identifiziert werden (dysplastisch: Median 1,90 vs 0,83; SD 2,12 vs 1,60; **p = 0,0795**; nicht-dysplastisch: Median 2,00 vs 0,54; SD 2,33 vs 3,02; **p = 0,0534**; siehe Diagramm 38).

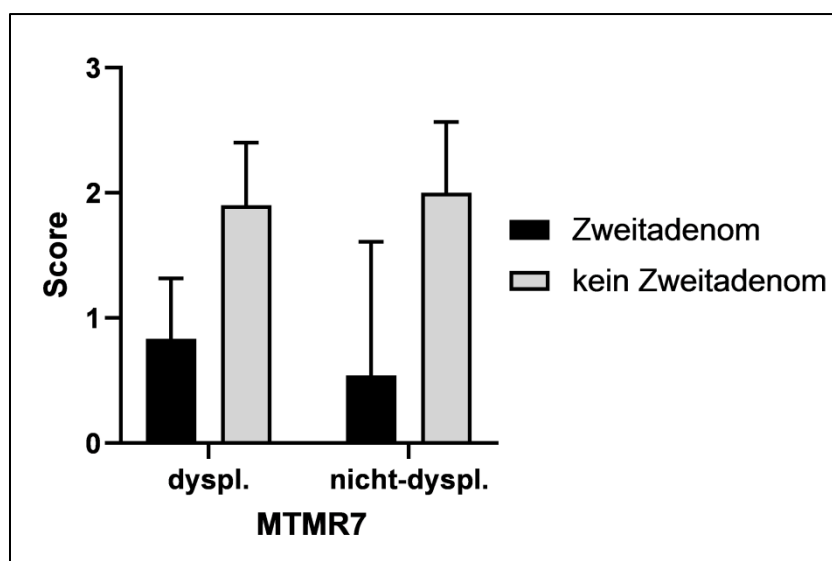


Diagramm 38: *MTMR7*-Expression und Zweitadenom, fallbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Indexalter); Zweitadenom vs kein Zweitadenom; dysplastisch: Score: 0,83 vs 1,90; SE: 0,48 vs 0,50; p = 0,0795; n = 29 (11 vs 18), nicht-dysplastisch: Score: 0,54 vs 2,00; SE: 1,07 vs 0,57; p = 0,0534; n = 25 (8 vs 17); jeweils Median und Standardfehler abgebildet



Indexalter < 62 Jahre		<i>ja</i> (n = 11)		<i>nein</i> (n = 18)		<i>U-Test/ t-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	4,20	2,08	3,43	1,79	0,3930
	nicht-dysplastisch	3,00	2,14	4,58	2,39	0,3168
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,83	1,60	1,90	2,12	<b>0,0795</b>
	nicht-dysplastisch	0,54	3,02	2,00	2,33	<b>0,0534</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,40	1,81	3,68	1,82	0,4858
	nicht-dysplastisch	2,67	2,32	4,00	1,99	0,1348

Tabelle 79: Fallbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median), *DOK1* dysplastisch: n = 29 (11 vs 18), *DOK1* nicht-dysplastisch: n = 26 (8 vs 18), *MTMR7* dysplastisch: n = 29 (11 vs 18), *MTMR7* nicht-dysplastisch: n = 25 (8 vs 17), *TUSC3* dysplastisch: n = 29 (11 vs 18), *TUSC3* nicht-dysplastisch: n = 27 (9 vs 18); Legende: fett: p < 0,1

Bei Trennung nach Patientenalter konnte in der Gruppe der alten Patienten eine Tendenz für eine höhere Expression von *DOK1* im nicht-dysplastischen Gewebe um Polypen mit Zweitadenom im Vergleich zu Polypen ohne Zweitadenom identifiziert werden (Median 4,53 vs 3,33; SD 1,64 vs 2,09; **p = 0,0534**; siehe Diagramm 39).

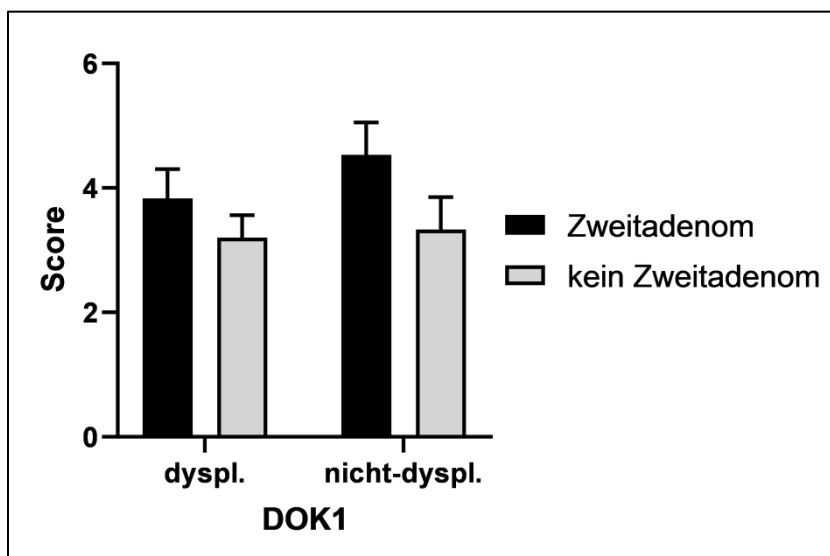


Diagramm 39: *DOK1*-Expression und Zweitadenom, fallbezogen, nur alte Patienten (nach Median, Patientenalter); Zweitadenom vs kein Zweitadenom; dysplastisch: Score: 3,83 vs 3,20; SE: 0,47 vs 0,52; p = 0,4210; n = 30 (9 vs 21), nicht-dysplastisch: Score: 4,53 vs 3,33; SE: 0,85 vs 0,52; p = 0,0534; n = 28 (8 vs 20); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

Patientenalter $\geq$ 64 Jahre		<i>ja</i> ( <i>n</i> = 13)		<i>nein</i> ( <i>n</i> = 18)		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,83	1,61	3,20	1,54	0,4210
	nicht- dysplastisch	4,53	1,64	3,33	2,09	<b>0,0534</b>
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,22	1,23	1,96	1,52	0,2040
	nicht- dysplastisch	0,97	1,48	1,50	2,21	0,3087
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,59	1,85	3,23	1,50	0,6875
	nicht- dysplastisch	3,33	1,97	4,00	2,02	0,7748

Tabelle 80: Fallbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median), *DOK1* dysplastisch: *n* = 30 (12 vs 18), *DOK1* nicht-dysplastisch: *n* = 26 (10 vs 16), *MTMR7* dysplastisch: *n* = 30 (12 vs 18), *MTMR7* nicht-dysplastisch: *n* = 26 (11 vs 15), *TUSC3* dysplastisch: *n* = 30 (12 vs 18), *TUSC3* nicht-dysplastisch: *n* = 26 (11 vs 15); Legende: fett:  $p < 0,1$

Bei Trennung nach Indexalter konnten in der Gruppe der alten Patienten keine signifikanten Assoziationen festgestellt werden.

Indexalter $\geq$ 62 Jahre		<i>ja</i> ( <i>n</i> = 11)		<i>nein</i> ( <i>n</i> = 21)		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,83	1,68	3,40	1,62	0,7673
	nicht- dysplastisch	4,05	1,72	3,33	2,23	0,1153
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,70	1,15	1,92	1,57	0,4724
	nicht- dysplastisch	0,98	1,46	1,50	2,10	0,5617
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,59	2,02	3,25	1,54	0,7353

	nicht-dysplastisch	3,04	2,06	4,00	2,32	0,6875
--	--------------------	------	------	------	------	--------

Tabelle 81: Fallbezogene Statistik Zweitadenom, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median), DOK1 dysplastisch: n = 31 (10 vs 21), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 27 (9 vs 18), MTMR7 dysplastisch: n = 31 (10 vs 21), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 27 (10 vs 17), TUSC3 dysplastisch: n = 31 (10 vs 21), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 27 (10 vs 17)

### 7.3.2 Lokales Rezidiv

#### 7.3.2.1 Polypenbezogene Auswertung

##### Histologie

Bei einer Analyse nach Histologie getrennt, konnten folgende Assoziationen festgestellt werden: In der Gruppe der tubulären Adenome konnten im Gegensatz zur Hauptanalyse für MTMR7 keine Assoziationen bezüglich lokalen Rezidiven festgestellt werden. Stattdessen zeigte sich für DOK1 im nicht-dysplastischen Gewebe eine signifikant stärkere Expression in Polypen mit lokalem Rezidiv im Vergleich zu Polypen ohne lokales Rezidiv (Median 6,00 vs 3,00; SD 2,51 vs 1,70;  $p = 0,0110$ ; siehe Diagramm 40).

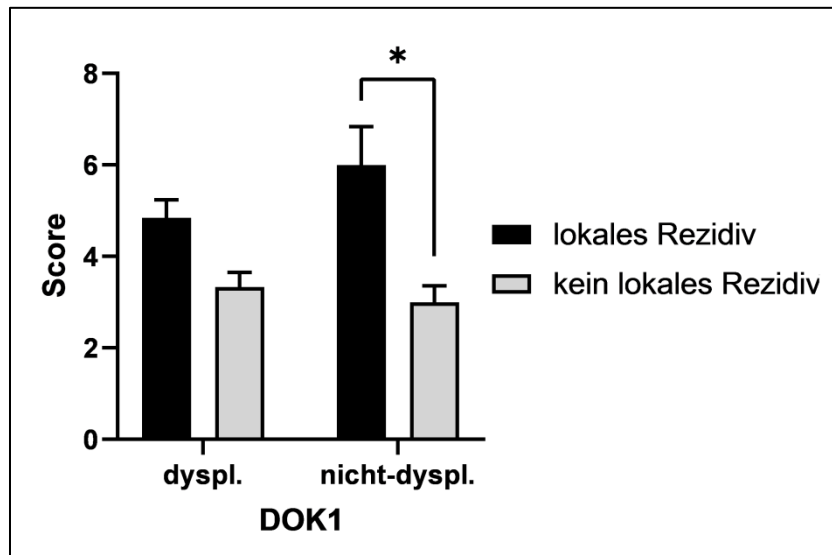


Diagramm 40: DOK1-Expression und lokales Rezidiv, polypenbezogen, nur tubuläre Polypen; lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv; dysplastisch: Score: 4,85 vs 3,33; SE: 0,39 vs 0,32;  $p = 0,1313$ ;  $n = 43$  (16 vs 27), nicht-dysplastisch: Score: 6,00 vs 3,00; SE: 0,84 vs 0,35;  $p = 0,0110$ ;  $n = 32$  (9 vs 23); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		ja (n = 17)		nein (n = 27)		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
DOK1	dysplastisch	4,85	1,57	3,33	1,64	0,1313

	nicht-dysplastisch	6,00	2,51	3,00	1,70	<b>0,0110*</b>
MTMR7	dysplastisch	1,20	1,75	1,60	1,22	0,4400
	nicht-dysplastisch	0,75	0,91	1,00	1,16	0,3647
TUSC3	dysplastisch	3,50	1,76	3,00	1,49	0,2418
	nicht-dysplastisch	4,00	2,14	3,33	2,18	0,5297

Tabelle 82: Polypenbezogene Statistik lokales Rezidiv, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur tubulär, DOK1 dysplastisch: n = 43 (16 vs 27), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 32 (9 vs 23), MTMR7 dysplastisch: n = 44 (17 vs 27), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 32 (10 vs 22), TUSC3 dysplastisch: n = 44 (17 vs 27), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 33 (9 vs 24); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

Für die Gruppe der serratierten Läsionen hingegen konnten ähnliche Assoziationen wie in der Hauptanalyse festgestellt werden: Für MTMR7 im nicht-dysplastischen Gewebe konnte eine signifikant stärkere Expression, für MTMR7 im dysplastischen Gewebe zumindest eine Tendenz zur stärkeren Expression in Läsionen ohne lokales Rezidiv im Vergleich zu Läsionen mit lokalem Rezidiv identifiziert werden (nicht-dysplastisch: Median 2,75 vs 1,00; SD 2,99 vs 1,29;  $p = 0,0435$ ; dysplastisch: Median 2,40 vs 1,20; SD 2,75 vs 1,00;  $p = 0,0727$ ; siehe Diagramm 41).

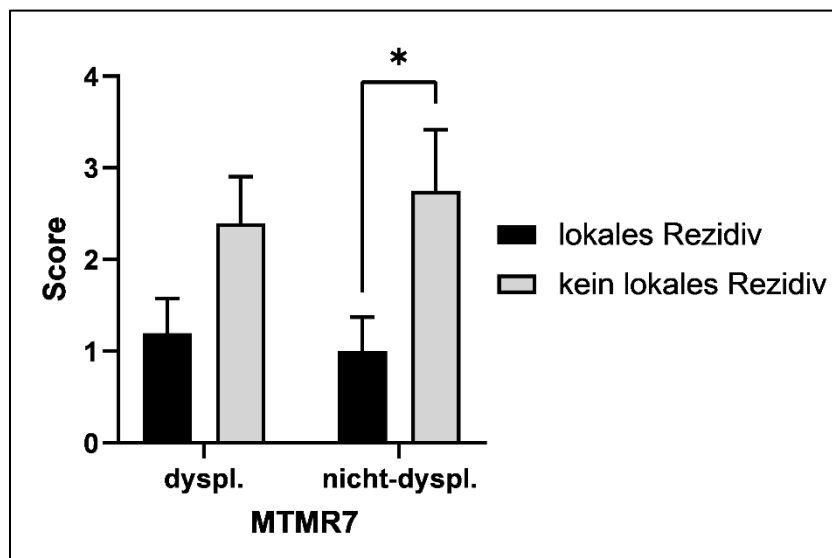


Diagramm 41: MTMR7-Expression und lokales Rezidiv, polypenbezogen, nur serratierte Polypen; lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv; dysplastisch: Score: 1,20 vs 2,40; SE: 0,38 vs 0,51;  $p = 0,0727$ ; n = 34 (13 vs 21), nicht-dysplastisch: Score: 1,00 vs 2,75; SE: 0,37 vs 0,67;  $p = 0,0435$ ; n = 32 (12 vs 20); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

	ja (n = 14)	nein (n = 22)	U-Test
--	-------------	---------------	--------

		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	1,00	2,14	2,75	2,38	0,2408
	nicht-dysplastisch	3,00	2,57	4,50	2,54	0,4759
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,20	1,36	2,40	2,32	<b>0,0727</b>
	nicht-dysplastisch	1,00	1,29	2,75	2,99	<b>0,0435*</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,50	2,07	4,00	2,46	0,7505
	nicht-dysplastisch	2,75	2,16	5,33	2,75	0,1227

Tabelle 83: Polypenbezogene Statistik lokales Rezidiv, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur serratiert, *DOK1* dysplastisch: n = 32 (11 vs 21), *DOK1* nicht-dysplastisch: n = 33 (12 vs 21), *MTMR7* dysplastisch: n = 34 (13 vs 21), *MTMR7* nicht-dysplastisch: n = 32 (12 vs 20), *TUSC3* dysplastisch: n = 32 (11 vs 21), *TUSC3* nicht-dysplastisch: n = 34 (13 vs 21);  
Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

### *Patientenalter*

Bei einer Analyse nach Patientenalter bzw. Indexalter getrennt konnten folgende Assoziationen festgestellt werden: Bei Teilung nach Median des Patientenalters konnte lediglich für *MTMR7* im nicht-dysplastischen Gewebe von jungen Patienten die in der Hauptanalyse identifizierte Assoziation durch eine tendenziell niedrigere Expression in Polypen mit lokalem Rezidiv im Vergleich zu Polypen ohne lokales Rezidiv reproduziert werden (Median 1,00 vs 2,33; SD 0,82 vs 2,59;  $p = 0,0703$ , siehe Diagramm 42). Ebenso war es bei Teilung anhand des Medians bei Indexalter (gleiche Lage- und Streuungsmaße, siehe Tabelle 85).

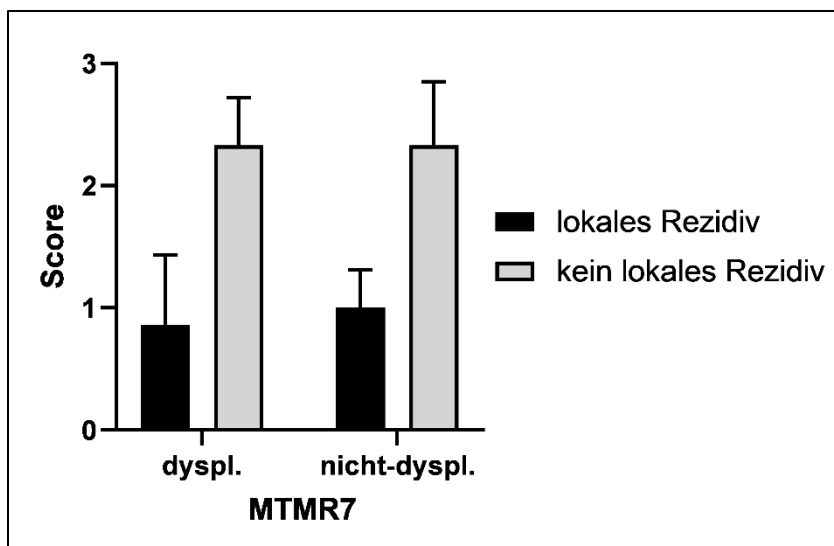


Diagramm 42: MTMR7-Expression und lokales Rezidiv, polypenbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Patientenalter) (für nicht-dysplastisch identisch bei Indexalter); lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv; dysplastisch: Score: 0,86 vs 2,33; SE: 0,57 vs 0,39;  $p = 0,1437$ ;  $n = 40$  (13 vs 27), nicht-dysplastisch: Score: 1,00 vs 2,33; SE: 0,31 vs 0,52;  $p = 0,0703$ ;  $n = 32$  (7 vs 25); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

Patientenalter < 63 Jahre		<i>ja</i> ( $n = 13$ )		<i>nein</i> ( $n = 28$ )		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,17	2,15	3,20	2,35	0,7261
	nicht-dysplastisch	2,50	2,44	4,42	2,43	0,6107

<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,86	2,06	2,33	2,04	0,1437
	nicht-dysplastisch	1,00	0,82	2,33	2,59	<b>0,0703</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,50	1,81	3,67	2,30	0,7835
	nicht-dysplastisch	4,00	2,25	4,00	2,52	0,7418

Tabelle 84: Polypenbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median), *DOK1* dysplastisch:  $n = 39$  (12 vs 27), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 34$  (8 vs 26), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 40$  (13 vs 27), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 32$  (7 vs 25), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 40$  (13 vs 27), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 36$  (9 vs 27); Legende: fett:  $p < 0,1$

Indexalter < 62 Jahre		<i>ja</i> ( $n = 14$ )		<i>nein</i> ( $n = 27$ )		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,67	2,17	2,77	2,33	0,9643
	nicht-dysplastisch	2,50	2,44	4,42	2,43	0,6107
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,85	2,00	1,97	2,00	0,1471
	nicht-dysplastisch	1,00	0,82	2,33	2,59	<b>0,0703</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,45	1,75	3,67	2,33	0,7983
	nicht-dysplastisch	4,00	2,25	4,00	2,52	0,7418

Tabelle 85: Polypenbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median), *DOK1* dysplastisch:  $n = 39$  (13 vs 26), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 34$  (8 vs 26), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 40$  (14 vs 26), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 32$  (7 vs 25), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 40$  (14 vs 26), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 36$  (9 vs 27); Legende: fett:  $p < 0,1$

Bei Trennung nach Patientenalter konnte in der Gruppe der alten Patienten lediglich für *DOK1* im nicht-dysplastischen Gewebe eine tendenziell höhere Expression im Gewebe von Polypen mit lokalem Rezidiv im Vergleich mit Polypen ohne lokales Rezidiv festgestellt werden (Median 6,00 vs 3,67; SD 2,82 vs 1,70;  $p = 0,0753$ ; siehe Diagramm 43). Dieselbe Assoziation und dieselben Lage- und Streuungsmaße von *DOK1* im nicht-dysplastischen Gewebe galten bei Trennung nach Indexalter (siehe Tabelle 87).

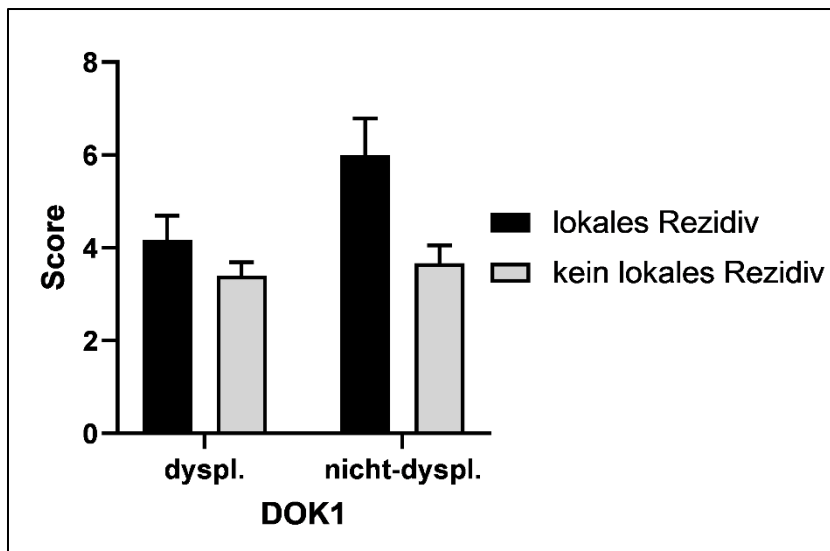


Diagramm 43: DOK1-Expression und lokales Rezidiv, polypenbezogen, nur alte Patienten (nach Median, Patientenalter) (für nicht-dysplastisch identisch bei Indexalter); lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv; dysplastisch: Score: 4,17 vs 3,40; SE: 0,52 vs 0,29;  $p = 0,5581$ ;  $n = 39$  (16 vs 23), nicht-dysplastisch: Score: 6,00 vs 3,67; SE: 0,78 vs 0,38;  $p = 0,0753$ ;  $n = 33$  (13 vs 20); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

Patientenalter $\geq 63$ Jahre		ja ( $n = 19$ )		nein ( $n = 23$ )		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
DOK1	dysplastisch	4,17	2,09	3,40	1,38	0,5581
	nicht-dysplastisch	6,00	2,82	3,67	1,70	<b>0,0753</b>
MTMR7	dysplastisch	1,30	1,12	1,75	1,50	0,2157
	nicht-dysplastisch	1,00	1,25	1,50	2,06	0,2782
TUSC3	dysplastisch	3,55	1,96	3,00	1,51	0,5204
	nicht-dysplastisch	2,88	2,24	3,67	2,38	0,3805

Tabelle 86: Polypenbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median), DOK1 dysplastisch:  $n = 39$  (16 vs 23), DOK1 nicht-dysplastisch:  $n = 33$  (13 vs 20), MTMR7 dysplastisch:  $n = 41$  (18 vs 23), MTMR7 nicht-dysplastisch:  $n = 34$  (15 vs 19), TUSC3 dysplastisch:  $n = 39$  (16 vs 23), TUSC3 nicht-dysplastisch:  $n = 34$  (14 vs 20); Legende: fett:  $p < 0,1$

Indexalter $\geq 62$ Jahre		ja ( $n = 18$ )		nein ( $n = 24$ )		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
DOK1	dysplastisch	3,83	2,11	3,45	1,44	0,8511



	nicht-dysplastisch	6,00	2,82	3,67	1,70	<b>0,0753</b>
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,40	1,13	1,88	1,60	0,2223
	nicht-dysplastisch	1,00	1,25	1,50	2,06	0,2782
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,60	2,02	3,10	1,51	0,5733
	nicht-dysplastisch	2,88	2,24	3,67	2,38	0,3805

*Tabelle 87: Polypenbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median), DOK1 dysplastisch: n = 39 (15 vs 24), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 33 (13 vs 20), MTMR7 dysplastisch: n = 41 (17 vs 24), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 34 (15 vs 19), TUSC3 dysplastisch: n = 39 (15 vs 24), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 34 (14 vs 20); Legende: fett: p < 0,1*

### 7.3.2.2 Fallbezogene Auswertung

#### *Patientenalter*

Bei Einteilung der Polypen in zwei Gruppen anhand des Medians des Patientenalters konnten folgende Ergebnisse beobachtet werden: In der Gruppe der jungen Patienten konnten keine signifikanten Assoziationen festgestellt werden.

Patientenalter < 63,5 Jahre		<i>ja</i> (n = 7)		<i>nein</i> (n = 21)		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	4,83	1,72	3,40	1,95	0,1173
	nicht-dysplastisch	5,00	2,51	3,92	2,45	0,5179
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,86	1,61	1,83	2,10	0,1443
	nicht-dysplastisch	1,00	0,88	2,00	2,69	0,1243
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	4,17	1,09	3,60	2,05	0,3811
	nicht-dysplastisch	5,00	1,70	3,58	2,42	0,7372

Tabelle 88: Fallbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median), *DOK1* dysplastisch: n = 28 (7 vs 21), *DOK1* nicht-dysplastisch: n = 25 (5 vs 20), *MTMR7* dysplastisch: n = 28 (7 vs 21), *MTMR7* nicht-dysplastisch: n = 24 (9 vs 15), *TUSC3* dysplastisch: n = 28 (7 vs 21), *TUSC3* nicht-dysplastisch: n = 26 (6 vs 20)

Dahingegen konnte bei Einteilung anhand des Indexalters in der Gruppe der jungen Patienten für *MTMR7*, sowohl im dysplastischen als auch im nicht-dysplastischen Gewebe, eine tendenziell höhere Expression in Polypen ohne lokales Rezidiv im Vergleich zu Polypen mit lokalem Rezidiv identifiziert werden (dysplastisch: Median 1,98 vs 0,83; SD 2,18 vs 1,43;  $p = 0,0687$ ; nicht-dysplastisch: Median 2,98 vs 0,88; SD 2,77 vs 0,80;  $p = 0,0676$ ; siehe Diagramm 44).

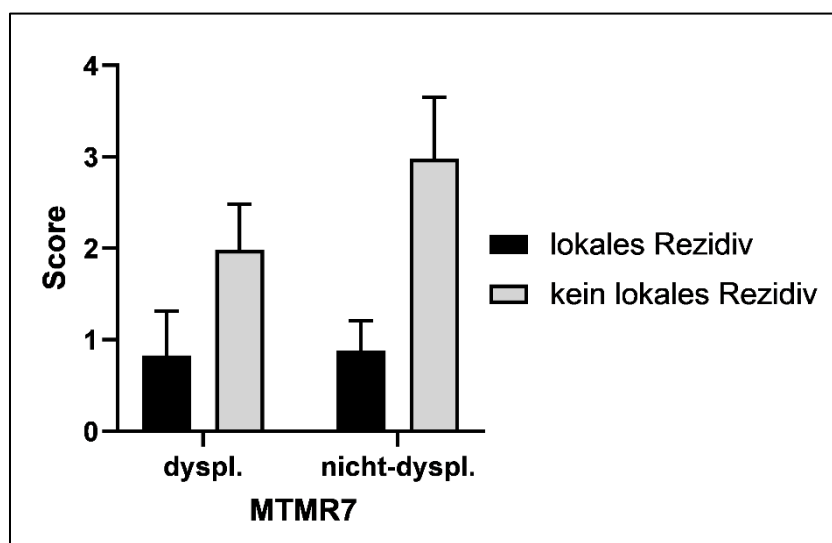


Diagramm 44: *MTMR7*-Expression und lokales Rezidiv, fallbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Indexalter); lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv; dysplastisch: Score: 0,83 vs 1,98; SE: 0,48 vs 0,50;  $p = 0,0687$ ; n = 28 (9 vs 19), nicht-dysplastisch: Score: 0,88 vs 2,98; SE: 0,33 vs 0,67;  $p = 0,0676$ ; n = 23 (6 vs 17); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

Indexalter < 62,5 Jahre		<i>ja</i> (n = 9)		<i>nein</i> (n = 19)		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	4,83	2,00	3,40	1,95	0,1154
	nicht-dysplastisch	3,69	2,40	3,92	2,37	0,6644
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,83	1,43	1,98	2,18	<b>0,0687</b>
	nicht-dysplastisch	0,88	0,80	2,98	2,77	<b>0,0676</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,50	1,51	3,60	2,06	0,7491
	nicht-dysplastisch	4,00	2,00	3,58	2,20	0,9275

*Tabelle 89: Fallbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median), DOK1 dysplastisch: n = 28 (9 vs 19), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 24 (6 vs 18), MTMR7 dysplastisch: n = 28 (9 vs 19), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 23 (6 vs 17), TUSC3 dysplastisch: n = 28 (9 vs 19), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 25 (7 vs 18); Legende: fett:  $p < 0,1$*

Bei Trennung nach Patientenalter und nach Indexalter konnte in der Gruppe der alten Patienten, wie auch in der Hauptanalyse, für DOK1 im nicht-dysplastischen Gewebe eine signifikant höhere Expression in Polypen mit lokalem Rezidiv im Vergleich zu Polypen ohne lokales Rezidiv identifiziert werden (Trennung nach Patientenalter: Median 5,00 vs 3,00; SD 2,15 vs 1,54;  $p = 0,0124$ ; siehe Diagramm 45; Trennung nach Indexalter: Median 5,50 vs 3,00; SD 1,99 vs 1,84;  $p = 0,0089$ ; siehe Diagramm 46).

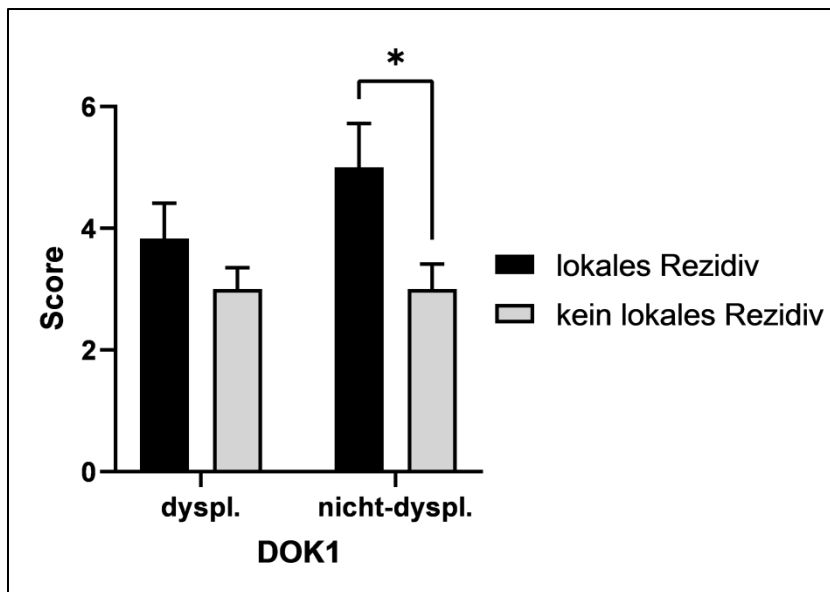


Diagramm 45: DOK1-Expression und lokales Rezidiv, fallbezogen, nur alte Patienten (nach Median, Patientenalter); lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv; dysplastisch: Score: 3,83 vs 3,00; SE: 0,58 vs 0,35;  $p = 0,2171$ ;  $n = 27$  (11 vs 16), nicht-dysplastisch: Score: 5,00 vs 3,00; SE: 0,72 vs 0,41;  $p = 0,0124$ ;  $n = 23$  (9 vs 14); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

Patientenalter $\geq 63,5$ Jahre		ja ( $n = 12$ )		nein ( $n = 16$ )		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
DOK1	dysplastisch	3,83	1,92	3,00	1,39	0,2171
	nicht-dysplastisch	5,00	2,15	3,00	1,54	<b>0,0124*</b>
MTMR7	dysplastisch	1,80	1,13	1,80	1,64	0,5536
	nicht-dysplastisch	0,98	1,46	1,00	2,36	0,6393
TUSC3	dysplastisch	3,57	1,92	3,02	1,48	0,4015
	nicht-dysplastisch	3,33	2,12	3,67	2,02	0,7048

Tabelle 90: Fallbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median), DOK1 dysplastisch:  $n = 27$  (11 vs 16), DOK1 nicht-dysplastisch:  $n = 23$  (9 vs 14), MTMR7 dysplastisch:  $n = 27$  (11 vs 16), MTMR7 nicht-dysplastisch:  $n = 23$  (10 vs 13), TUSC3 dysplastisch:  $n = 27$  (11 vs 16), TUSC3 nicht-dysplastisch:  $n = 23$  (9 vs 14); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

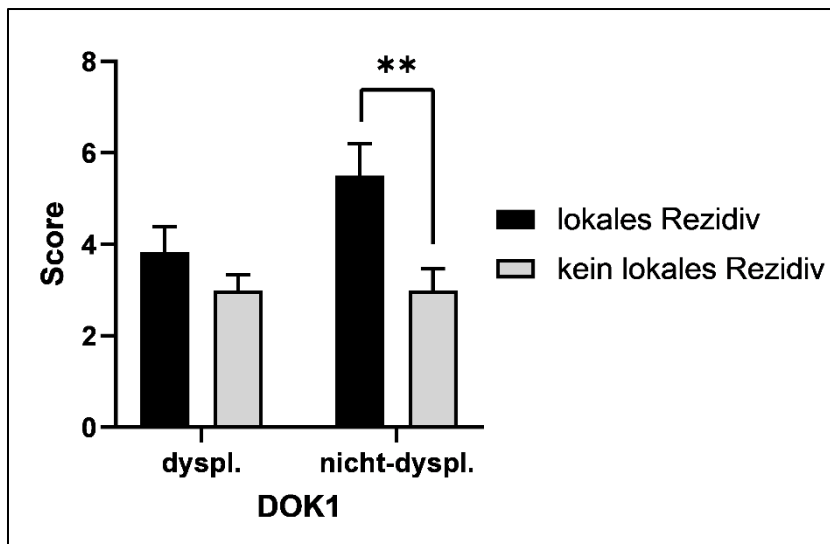


Diagramm 46: DOK1-Expression und lokales Rezidiv, fallbezogen, nur alte Patienten (nach Median, Indexalter); lokales Rezidiv vs kein lokales Rezidiv; dysplastisch: Score: 3,83 vs 3,00; SE: 0,56 vs 0,34;  $p = 0,1647$ ;  $n = 27$  (9 vs 18), nicht-dysplastisch: Score: 5,50 vs 3,00; SE: 0,70 vs 0,46;  $p = 0,0089$ ;  $n = 24$  (8 vs 16); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

Indexalter $\geq 62,5$ Jahre		<i>ja</i> ( $n = 10$ )		<i>nein</i> ( $n = 18$ )		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,83	1,67	3,00	1,44	0,1647
	nicht-dysplastisch	5,50	1,99	3,00	1,84	<b>0,0089**</b>
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	2,00	1,07	1,68	1,57	0,7575
	nicht-dysplastisch	1,00	1,52	1,00	2,21	0,8570
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,60	1,76	3,02	1,53	0,1984
	nicht-dysplastisch	3,92	1,98	3,67	2,37	0,5394

Tabelle 91: Fallbezogene Statistik Lokales Rezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median), DOK1 dysplastisch:  $n = 27$  (9 vs 18), DOK1 nicht-dysplastisch:  $n = 24$  (8 vs 16), MTMR7 dysplastisch:  $n = 27$  (9 vs 18), MTMR7 nicht-dysplastisch:  $n = 24$  (9 vs 15), TUSC3 dysplastisch:  $n = 27$  (9 vs 18), TUSC3 nicht-dysplastisch:  $n = 24$  (8 vs 16); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$

### 7.3.3 Auferstehungsrezidiv

#### 7.3.3.1 Polypenbezogene Auswertung

##### *Histologie*

Bei einer Analyse nach Histologie getrennt, konnten keine signifikanten Assoziationen festgestellt werden.

		<i>ja (n = 5)</i>		<i>nein (n = 39)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	5,17	0,81	3,50	1,66	0,1071
	nicht-dysplastisch	5,00	2,08	4,00	2,22	0,4756
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,20	1,50	1,50	1,43	0,5291
	nicht-dysplastisch	1,00	1,00	1,00	1,11	0,7186
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,50	1,43	3,00	1,61	0,1337
	nicht-dysplastisch	3,33	0,94	3,33	2,21	0,8499

*Tabelle 92: Polypenbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur tubulär, DOK1 dysplastisch: n = 43 (4 vs 39), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 32 (3 vs 29), MTMR7 dysplastisch: n = 44 (5 vs 39), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 32 (3 vs 29), TUSC3 dysplastisch: n = 44 (5 vs 39), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 33 (2 vs 31)*

		<i>ja (n = 4)</i>		<i>nein (n = 32)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,33	1,20	2,23	2,45	0,4579
	nicht-dysplastisch	4,00	1,53	4,00	2,63	0,7536
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	2,67	1,06	1,68	2,22	0,5919
	nicht-dysplastisch	1,50	1,61	1,00	2,78	0,7448
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	4,09	1,31	3,30	2,38	0,3179
	nicht-dysplastisch	3,67	0,97	3,25	2,76	0,9786

*Tabelle 93: Polypenbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur serratiert, DOK1 dysplastisch: n = 32 (4 vs 28), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 33 (3 vs 30), MTMR7 dysplastisch: n = 34 (4 vs 30), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 32 (3 vs 29), TUSC3 dysplastisch: n = 32 (4 vs 28), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 34 (4 vs 30)*

### *Patientenalter*

Bei einer Analyse nach Patientenalter bzw. Indexalter getrennt konnte für junge Patienten eine tendenziell höhere Expression von DOK1 im dysplastischen Gewebe von Polypen mit Auferstehungsrezidiv im Vergleich zu Polypen ohne Auferstehungsrezidiv festgestellt werden (Trennung nach Patientenalter: Median 5,17 vs 2,33; SD 0,57 vs 2,28; **p = 0,0744**; siehe Diagramm 47; Trennung nach Indexalter: Median 5,17 vs 2,33; SD 0,57 vs 2,26; **p = 0,0606**; siehe Diagramm 48).

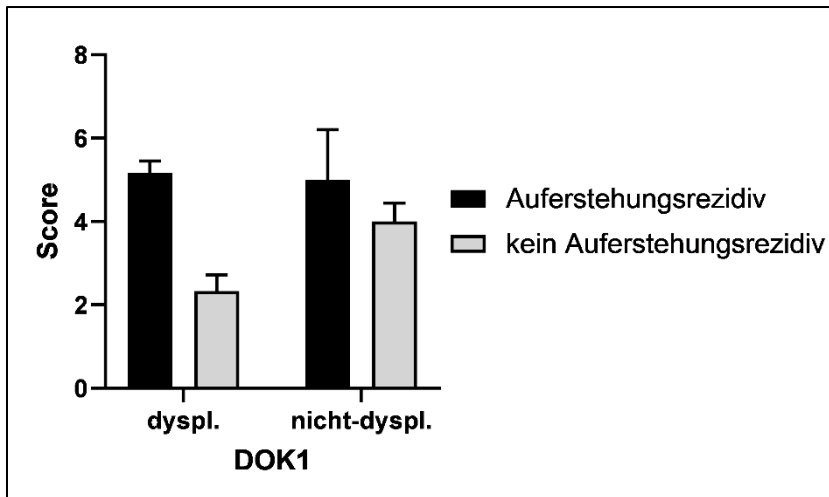


Diagramm 47: DOK1-Expression und Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Patientenalter); Auferstehungsrezidiv vs kein Auferstehungsrezidiv; dysplastisch: Score: 5,17 vs 2,33; SE: 0,28 vs 0,39;  $p = 0,0744$ ;  $n = 39$  (4 vs 35), nicht-dysplastisch: Score: 5,00 vs 4,00; SE: 1,20 vs 0,44;  $p = 0,6922$ ;  $n = 34$  (3 vs 31); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

Patientenalter < 63 Jahre		<i>ja</i> ( $n = 5$ )		<i>nein</i> ( $n = 36$ )		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	5,17	0,57	2,33	2,28	<b>0,0744</b>
	nicht-dysplastisch	5,00	2,08	4,00	2,47	0,6922
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,86	1,53	1,60	2,12	0,5118
	nicht-dysplastisch	1,00	1,00	2,00	2,50	0,2984
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	5,13	1,31	3,67	2,17	0,1576
	nicht-dysplastisch	4,00	1,68	4,00	2,50	0,9315

Tabelle 94: Polypenbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median), DOK1 dysplastisch:  $n = 39$  (4 vs 35), DOK1 nicht-dysplastisch:  $n = 34$  (3 vs 31), MTMR7 dysplastisch:  $n = 40$  (5 vs 35), MTMR7 nicht-dysplastisch:  $n = 32$  (3 vs 29), TUSC3 dysplastisch:  $n = 40$  (5 vs 35), TUSC3 nicht-dysplastisch:  $n = 36$  (3 vs 33); Legende: fett:  $p < 0,1$



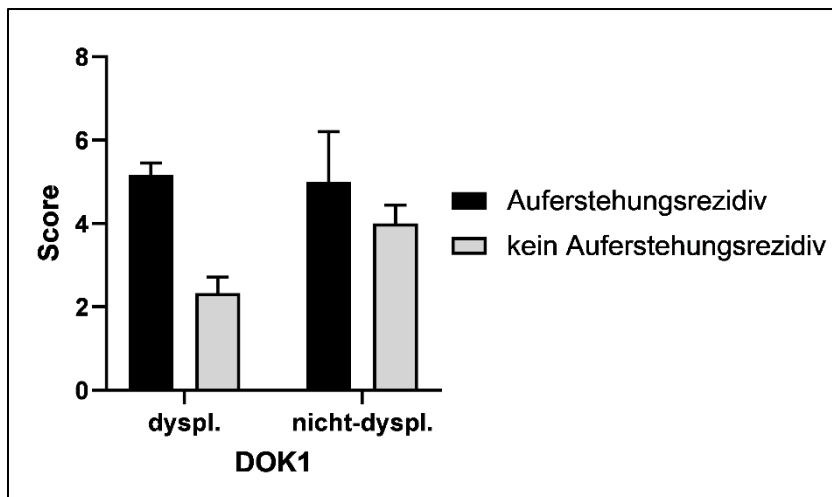


Diagramm 48: DOK1-Expression und Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Indexalter); Auferstehungsrezidiv vs kein Auferstehungsrezidiv; dysplastisch: Score: 5,17 vs 2,33; SE: 0,28 vs 0,38;  $p = 0,0606$ ;  $n = 39$  (Auferstehungsrezidiv vs kein Auferstehungsrezidiv: 4 vs 35), nicht-dysplastisch: Score: 5,00 vs 4,00; SE: 1,20 vs 0,44;  $p = 0,6922$ ;  $n = 34$  (3 vs 31); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

Indexalter < 62 Jahre		ja (n = 5)		nein (n = 36)		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
DOK1	dysplastisch	5,17	0,57	2,33	2,26	<b>0,0606</b>
	nicht-dysplastisch	5,00	2,08	4,00	2,47	0,6922
MTMR7	dysplastisch	0,86	1,53	1,25	2,07	0,6227
	nicht-dysplastisch	1,00	1,00	2,00	2,50	0,2984
TUSC3	dysplastisch	5,13	1,31	3,60	2,16	0,1350
	nicht-dysplastisch	4,00	1,68	4,00	2,50	0,9315

Tabelle 95: Polypenbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median), DOK1 dysplastisch:  $n = 39$  (4 vs 35), DOK1 nicht-dysplastisch:  $n = 34$  (3 vs 31), MTMR7 dysplastisch:  $n = 40$  (5 vs 35), MTMR7 nicht-dysplastisch:  $n = 32$  (3 vs 29), TUSC3 dysplastisch:  $n = 40$  (5 vs 35), TUSC3 nicht-dysplastisch:  $n = 36$  (3 vs 33); Legende: fett:  $p < 0,1$

Bei Trennung nach Patientenalter und Indexalter konnte in der Gruppe der alten Patienten keine signifikanten Assoziationen festgestellt werden.

Patientenalter ≥ 63 Jahre		<i>ja (n = 5)</i>		<i>nein (n = 37)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,83	1,07	3,65	1,76	0,7367
	nicht-dysplastisch	4,00	1,53	4,00	2,37	0,6822
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	2,00	1,03	1,63	1,40	0,3904
	nicht-dysplastisch	1,50	1,61	1,00	1,79	0,3272
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,60	1,26	3,00	1,73	0,1926
	nicht-dysplastisch	3,67	0,97	3,17	2,44	0,7682

Tabelle 96: Polypenbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median), *DOK1* dysplastisch: n = 39 (5 vs 34), *DOK1* nicht-dysplastisch: n = 33 (3 vs 30), *MTMR7* dysplastisch: n = 41 (5 vs 36), *MTMR7* nicht-dysplastisch: n = 34 (3 vs 31), *TUSC3* dysplastisch: n = 39 (5 vs 34), *TUSC3* nicht-dysplastisch: n = 34 (4 vs 30)

Indexalter ≥ 62 Jahre		<i>ja (n = 5)</i>		<i>nein (n = 37)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,83	1,07	3,65	1,78	0,7367
	nicht-dysplastisch	4,00	1,53	4,00	2,37	0,6822
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	2,00	1,03	1,71	1,50	0,5098
	nicht-dysplastisch	1,50	1,61	1,00	1,79	0,3272
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,60	1,26	3,10	1,74	0,2565
	nicht-dysplastisch	3,67	0,97	3,17	2,44	0,7682

Tabelle 97: Polypenbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median), *DOK1* dysplastisch: n = 39 (5 vs 34), *DOK1* nicht-dysplastisch: n = 33 (3 vs 30), *MTMR7* dysplastisch: n = 41 (5 vs 36), *MTMR7* nicht-dysplastisch: n = 34 (3 vs 31), *TUSC3* dysplastisch: n = 39 (5 vs 34), *TUSC3* nicht-dysplastisch: n = 34 (4 vs 30)

## 7.3.3.2 Fallbezogene Auswertung

*Patientenalter*

Bei Einteilung der Polypen in zwei Gruppen anhand des Medians des Patientenalters bzw. Indexalters konnten folgende Ergebnisse beobachtet werden: In der Gruppe der jungen Patienten konnte in beiden Analysen eine tendenziell höhere Expression von DOK1 im dysplastischen Gewebe von Polypen mit Auferstehungsrezidiv im Vergleich zu Polypen ohne Auferstehungsrezidiv festgestellt werden (Trennung nach Patientenalter: Median 4,83 vs 3,40; SD 0,99 vs 1,97;  $p = 0,0672$ ; siehe Diagramm 49; Trennung nach Indexalter: Median 4,83 vs 3,40; SD 0,99 vs 2,01;  $p = 0,0629$ ; siehe Diagramm 50).

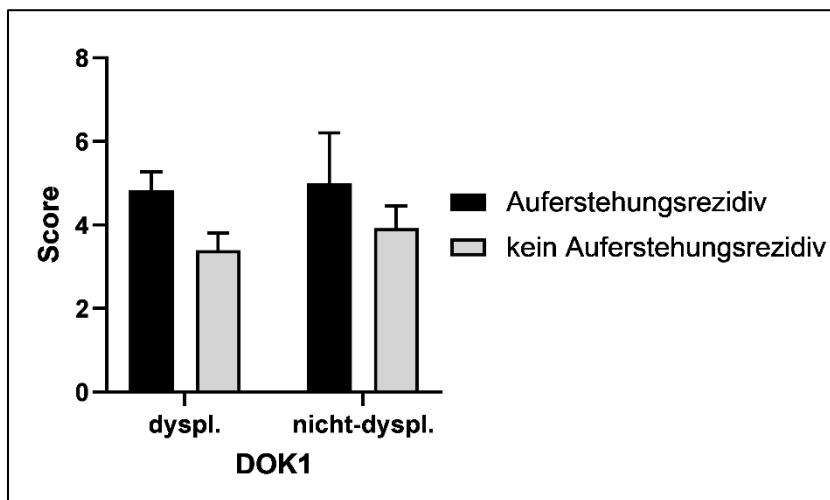


Diagramm 49: DOK1-Expression und Auferstehungsrezidiv, fallbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Patientenalter); Auferstehungsrezidiv vs kein Auferstehungsrezidiv; dysplastisch: Score: 4,83 vs 3,40; SE: 0,44 vs 0,41;  $p = 0,0672$ ;  $n = 28$  (5 vs 23), nicht-dysplastisch: Score: 5,00 vs 3,92; SE: 1,20 vs 0,53;  $p = 0,7061$ ;  $n = 25$  (3 vs 22); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

Patientenalter < 63,5 Jahre		<i>ja</i> (n = 5)		<i>nein</i> (n = 23)		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	4,83	0,99	3,40	1,97	<b>0,0672</b>
	nicht-dysplastisch	5,00	2,08	3,92	2,50	0,7061
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,86	1,82	1,83	2,06	0,2668
	nicht-dysplastisch	1,00	1,00	2,00	2,62	0,2031
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	4,17	0,87	3,60	1,99	0,3221
	nicht-dysplastisch	5,00	1,63	3,58	2,37	0,6180

Tabelle 98: Fallbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median), *DOK1* dysplastisch: n = 28 (5 vs 23), *DOK1* nicht-dysplastisch: n = 25 (3 vs 22), *MTMR7* dysplastisch: n = 28 (5 vs 23), *MTMR7* nicht-dysplastisch: n = 24 (3 vs 21), *TUSC3* dysplastisch: n = 28 (5 vs 23), *TUSC3* nicht-dysplastisch: n = 26 (4 vs 22);  
Legende: fett: p < 0,1

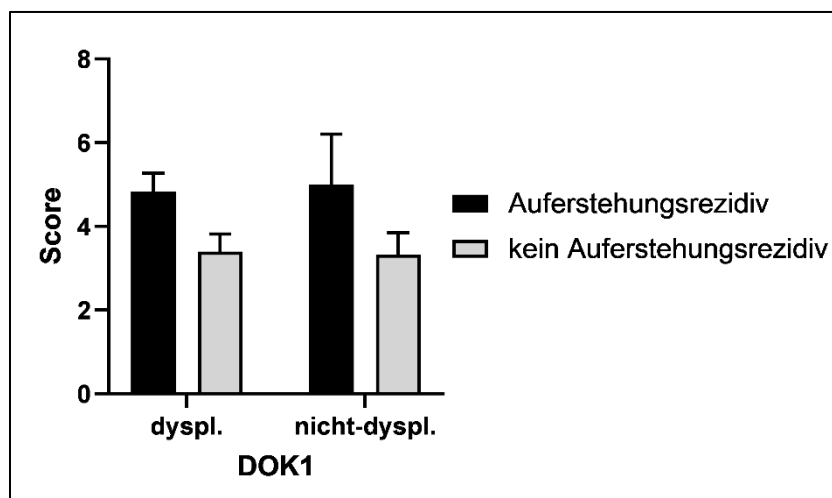


Diagramm 50: *DOK1*-Expression und Auferstehungsrezidiv, fallbezogen, nur junge Patienten (nach Median, Indexalter); Auferstehungsrezidiv vs kein Auferstehungsrezidiv; dysplastisch: Score: 4,83 vs 3,40; SE: 0,44 vs 0,42; p = 0,0629; n = 28 (5 vs 23), nicht-dysplastisch: Score: 5,00 vs 3,33; SE: 1,20 vs 0,52; p = 0,6621; n = 24 (Auferstehungsrezidiv vs kein Auferstehungsrezidiv: 3 vs 21); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

Indexalter < 62,5 Jahre		<i>ja</i> (n = 5)		<i>nein</i> (n = 23)		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	4,83	0,99	3,40	2,01	<b>0,0629</b>
	nicht-dysplastisch	5,00	2,08	3,33	2,40	0,6621
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	0,86	1,82	1,83	2,11	0,4354
	nicht-dysplastisch	1,00	1,00	2,00	2,68	0,2160
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	4,17	0,87	3,11	1,99	0,2187
	nicht-dysplastisch	5,00	1,63	3,17	2,19	0,5035

Tabelle 99: Fallbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur junge Patienten (nach Median), *DOK1* dysplastisch: n = 28 (5 vs 23), *DOK1* nicht-dysplastisch: n = 24 (3 vs 21), *MTMR7* dysplastisch: n = 28 (5 vs 23), *MTMR7* nicht-dysplastisch: n = 23 (3 vs 20), *TUSC3* dysplastisch: n = 28 (5 vs 23), *TUSC3* nicht-dysplastisch: n = 25 (4 vs 21); Legende: fett: p < 0,1

Bei Trennung nach Patientenalter und Indexalter konnten in der Gruppe der alten Patienten keine signifikanten Assoziationen festgestellt werden.

Patientenalter ≥ 63,5 Jahre		<i>ja</i> (n = 4)		<i>nein</i> (n = 24)		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,48	1,04	3,40	1,71	0,6820
	nicht-dysplastisch	4,00	1,41	4,00	2,18	0,7423
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	2,13	0,82	1,60	1,54	0,5166
	nicht-dysplastisch	1,50	1,61	1,00	2,07	0,3341
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	4,05	0,76	3,00	1,75	0,2192
	nicht-dysplastisch	3,33	0,89	3,67	2,16	1,0000

Tabelle 100: Fallbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Patientenalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median), *DOK1* dysplastisch: n = 27 (4 vs 23), *DOK1* nicht-dysplastisch: n = 23 (2 vs 21), *MTMR7* dysplastisch: n = 27 (4 vs 23), *MTMR7* nicht-dysplastisch: n = 23 (3 vs 20), *TUSC3* dysplastisch: n = 27 (4 vs 23), *TUSC3* nicht-dysplastisch: n = 23 (3 vs 20)

Indexalter $\geq$ 62,5 Jahre		<i>ja</i> (n = 4)		<i>nein</i> (n = 24)		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,48	1,04	3,40	1,62	0,6326
	nicht-dysplastisch	4,00	1,41	4,00	2,30	0,8338
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	2,13	0,82	1,75	1,49	0,5616
	nicht-dysplastisch	1,50	1,61	1,00	2,02	0,3794
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	4,05	0,76	3,20	1,75	0,3392
	nicht-dysplastisch	3,33	0,89	4,00	2,35	0,8956

*Tabelle 101: Fallbezogene Statistik Auferstehungsrezidiv, Subanalyse nach Indexalter getrennt: nur alte Patienten (nach Median), DOK1 dysplastisch: n = 27 (4 vs 23), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 24 (2 vs 22), MTMR7 dysplastisch: n = 27 (4 vs 23), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 24 (3 vs 21), TUSC3 dysplastisch: n = 27 (4 vs 23), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 24 (3 vs 21)*

#### 7.3.4 Größe

Bei nach Histologie getrennter Analyse konnten in der Gruppe der tubulären Adenome keine signifikanten Assoziationen zwischen Durchmesser der Läsionen und Expression der Marker identifiziert werden. Dies galt für eine Unterteilung in große und kleine Polypen bei 10 mm, 15 und 20 mm Durchmesser. 20 mm Durchmesser stellte in der Gruppe der tubulären Adenome auch den Median dar.

		<i>groß</i> ( $\geq 15$ mm, <i>n</i> = 31)		<i>klein</i> (< 15 mm, <i>n</i> = 14)		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,80	1,59	3,27	1,58	0,4109
	nicht-dysplastisch	4,00	2,11	3,67	2,38	0,6945
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,40	1,44	1,25	1,02	0,9804
	nicht-dysplastisch	0,92	1,03	2,00	1,30	0,1520
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,50	1,44	2,73	1,84	0,2291
	nicht-dysplastisch	3,50	1,89	3,50	2,58	0,8479

*Tabelle 102: Polypenbezogene Statistik Größe 15 mm, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur tubuläre, DOK1 dysplastisch: n = 45 (31 vs 14), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 33 (23 vs 10), MTMR7 dysplastisch: n = 45 (31 vs 14), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 33 (22 vs 11), TUSC3 dysplastisch: n = 45 (31 vs 14), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 35 (23 vs 12)*

		<i>groß</i> ( $\geq 10$ mm, <i>n</i> = 37)		<i>klein</i> (< 10 mm, <i>n</i> = 8)		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,80	1,61	2,77	1,29	0,1716
	nicht-dysplastisch	3,67	2,21	4,00	2,07	0,9398
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,25	1,33	1,46	1,31	0,9408
	nicht-dysplastisch	1,00	1,04	2,00	1,60	0,4076
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,29	1,53	2,83	1,90	0,7550
	nicht-dysplastisch	3,75	2,11	3,00	2,23	0,5765

*Tabelle 103: Polypenbezogene Statistik Größe 10 mm, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur tubuläre, DOK1 dysplastisch: n = 45 (37 vs 8), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 33 (28 vs 5), MTMR7 dysplastisch: n = 45 (37 vs 8), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 33 (27 vs 6), TUSC3 dysplastisch: n = 45 (37 vs 8), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 35 (28 vs 7)*

		groß ( $\geq 20$ mm, $n = 25$ )		klein ( $< 20$ mm, $n = 20$ )		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	3,83	1,51	3,27	1,65	0,2044
	nicht-dysplastisch	3,75	2,29	4,00	2,02	0,4251
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,50	1,54	1,25	0,98	0,7402
	nicht-dysplastisch	0,75	1,07	1,67	1,23	0,2409
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,67	1,47	2,90	1,65	0,1044
	nicht-dysplastisch	3,42	2,10	4,00	2,20	0,8946

Tabelle 104: Polypenbezogene Statistik Größe 20 mm (Median des Durchmessers), Subanalyse nach Histologie getrennt: nur tubuläre, *DOK1* dysplastisch:  $n = 45$  (25 vs 20), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 33$  (18 vs 15), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 45$  (25 vs 20), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 33$  (18 vs 15), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 45$  (25 vs 20), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 25$  (18 vs 17)

Dahingegen konnten in der Gruppe der serratierten Läsionen mehrere signifikante Assoziationen zwischen Expressionsniveau der Marker und Größe identifiziert werden. Bei Unterteilung der Größe bei 15 mm konnte für *DOK1* im nicht-dysplastischen Gewebe von großen Polypen eine tendenziell höhere Expression festgestellt werden als im Gewebe von kleinen Polypen (Median 4,50 vs 2,00; SD 2,08 vs 2,66;  $p = 0,0915$ ; siehe Diagramm 51).

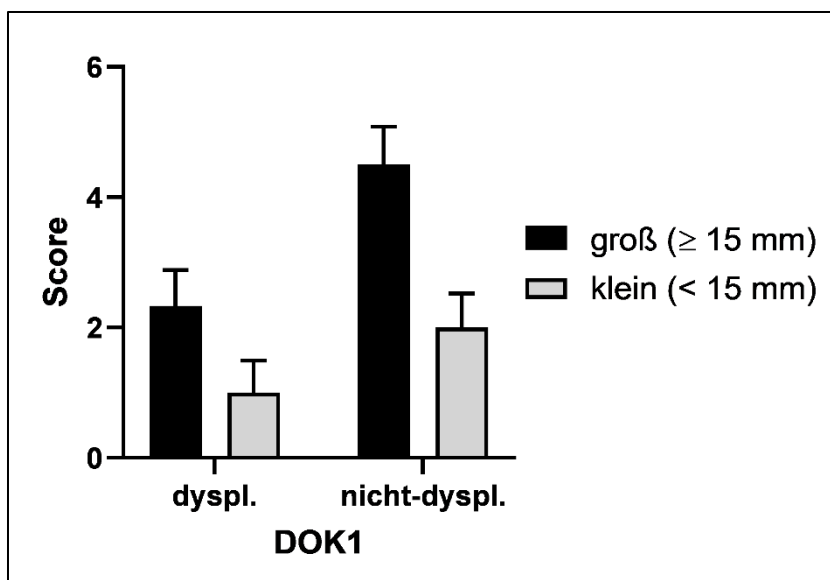


Diagramm 51: *DOK1*-Expression und Durchmesser (Grenzwert: 15 mm), polypenbezogen, nur serratierte Polypen; groß vs klein; dysplastisch: Score: 2,33 vs 1,00; SE: 0,55 vs 0,49;  $p = 0,4024$ ;  $n = 38$  (15 vs 23), nicht-dysplastisch: Score: 4,50 vs 2,00; SE: 0,58 vs 0,52;  $p = 0,0915$ ;  $n = 39$  (groß vs klein: 13 vs 26); jeweils Median und Standardfehler abgebildet



		<i>groß (≥ 15 mm, n = 15)</i>		<i>klein (&lt; 15 mm, n = 27)</i>		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	2,33	2,14	1,00	2,36	0,4024
	nicht-dysplastisch	4,50	2,08	2,00	2,66	<b>0,0915</b>
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	2,00	1,48	0,83	2,34	0,2389
	nicht-dysplastisch	2,00	1,61	1,00	2,92	0,1550
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,60	1,99	2,50	2,39	0,2374
	nicht-dysplastisch	4,00	2,73	2,58	2,59	0,2220

*Tabelle 105: Polypenbezogene Statistik Größe 15 mm, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur serratierte, DOK1 dysplastisch: n = 38 (15 vs 23), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 39 (13 vs 26), MTMR7 dysplastisch: n = 40 (15 vs 25), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 38 (12 vs 26), TUSC3 dysplastisch: n = 38 (15 vs 23), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 40 (14 vs 26);  
Legende: fett:  $p < 0,1$*

Bei Unterteilung der Größe bei 10 mm Durchmesser konnte für MTMR7 im dysplastischen und für TUSC3 sowohl im dysplastischen als auch im nicht-dysplastischen Gewebe eine signifikant höhere Expression in großen im Vergleich zu kleinen Polypen identifiziert werden (MTMR7: Median 1,88 vs 0,50; SD 2,09 vs 1,40;  **$p = 0,0434$** , TUSC3 dysplastisch: Median 3,60 vs 0,79; SD 2,15 vs 0,38;  **$p = 0,0016$** , TUSC3 nicht-dysplastisch: Median 3,75 vs 0,83; SD 2,62 vs 1,14;  **$p = 0,0047$** ; siehe Diagramm 52) Auch für MTMR7 im nicht-dysplastischen Gewebe konnte zumindest eine gleichgerichtete Tendenz festgestellt werden (Median 1,75 vs 0,67; SD 2,44 vs 2,99;  **$p = 0,0517$** ).

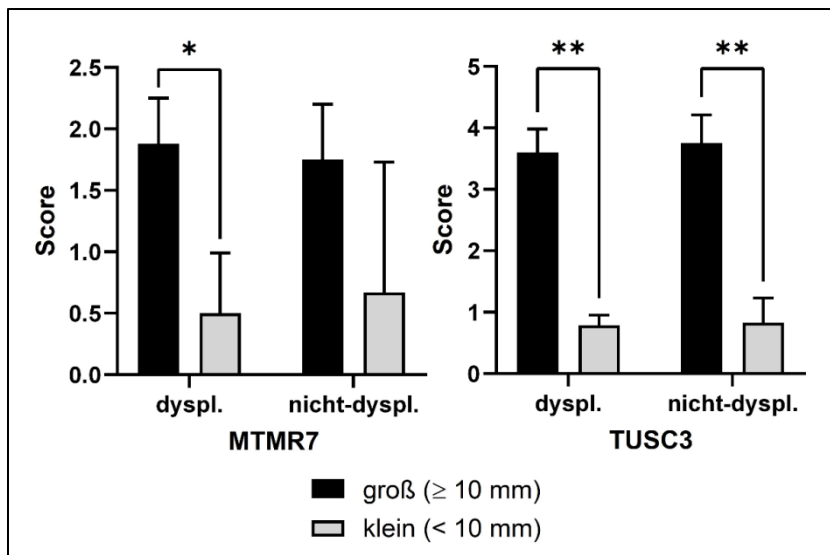


Diagramm 52: MTMR7-Expression und Durchmesser (Grenzwert: 10 mm), polypenbezogen, nur serratierte Polypen; groß vs klein; MTMR7: dysplastisch: Score: 1,88 vs 0,50; SE: 0,37 vs 0,49;  $p = 0,0434$ ;  $n = 40$  (32 vs 8), nicht-dysplastisch: Score: 1,75 vs 0,67; SE: 0,45 vs 1,06;  $p = 0,0517$ ;  $n = 38$  (30 vs 8), TUSC3: dysplastisch: Score: 3,60 vs 0,79; SE: 0,38 vs 0,16;  $p = 0,0016$ ;  $n = 38$  (32 vs 6), nicht-dysplastisch: Score: 3,75 vs 0,83; SE: 0,46 vs 0,40;  $p = 0,0047$ ;  $n = 40$  (32 vs 8); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		groß ( $\geq 10$ mm, $n = 34$ )		klein ( $< 10$ mm, $n = 8$ )		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	2,29	2,24	0,75	2,28	0,2532
	nicht-dysplastisch	4,00	2,37	1,00	3,04	0,1684
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,88	2,09	0,50	1,40	<b>0,0434*</b>
	nicht-dysplastisch	1,75	2,44	0,67	2,99	<b>0,0517</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,60	2,15	0,79	0,38	<b>0,0016**</b>
	nicht-dysplastisch	3,75	2,62	0,83	1,14	<b>0,0047**</b>

Tabelle 106: Polypenbezogene Statistik Größe 10 mm, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur serratierte, *DOK1* dysplastisch:  $n = 38$  (32 vs 6), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 39$  (31 vs 8), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 40$  (32 vs 8), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 38$  (30 vs 8), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 38$  (32 vs 6), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 40$  (32 vs 8); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$

Bei Teilung der Größe bei 20 mm Durchmesser konnten dagegen keine signifikanten Assoziationen festgestellt werden.

		<i>groß</i> ( $\geq 20$ mm, $n = 5$ )		<i>klein</i> ( $< 20$ mm, $n = 37$ )		<i>U-Test</i>
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	4,20	1,98	1,50	2,27	0,2701
	nicht-dysplastisch	4,00	2,11	3,17	2,62	0,8168
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	2,67	1,10	1,20	2,14	0,3145
	nicht-dysplastisch	1,17	1,57	1,00	2,65	0,8669
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,60	2,30	3,00	2,25	0,6497
	nicht-dysplastisch	2,75	2,48	3,00	2,70	0,4486

*Tabelle 107: Polypenbezogene Statistik Größe 20 mm, Subanalyse nach Histologie getrennt: nur serratierte, DOK1 dysplastisch: n = 38 (5 vs 33), DOK1 nicht-dysplastisch: n = 39 (5 vs 34), MTMR7 dysplastisch: n = 40 (5 vs 35), MTMR7 nicht-dysplastisch: n = 38 (4 vs 34), TUSC3 dysplastisch: n = 38 (5 vs 33), TUSC3 nicht-dysplastisch: n = 40 (5 vs 35)*

Bei Teilung der Größe anhand des Medians des Durchmessers in der Subgruppe der serratierten Läsionen, der bei 12 mm lag, konnte für TUSC3 im nicht-dysplastischen Gewebe großer Polypen eine signifikant und für MTMR7 im nicht-dysplastischen Gewebe großer Polypen eine tendenziell höhere Expression im Vergleich zu kleinen Polypen identifiziert werden (TUSC3: Median 4,00 vs 1,75; SD 2,67 vs 2,36; **p = 0,0480**; MTMR7: Median 2,00 vs 0,86; SD 2,19 vs 3,05; **p = 0,0531**; siehe Diagramm 53).

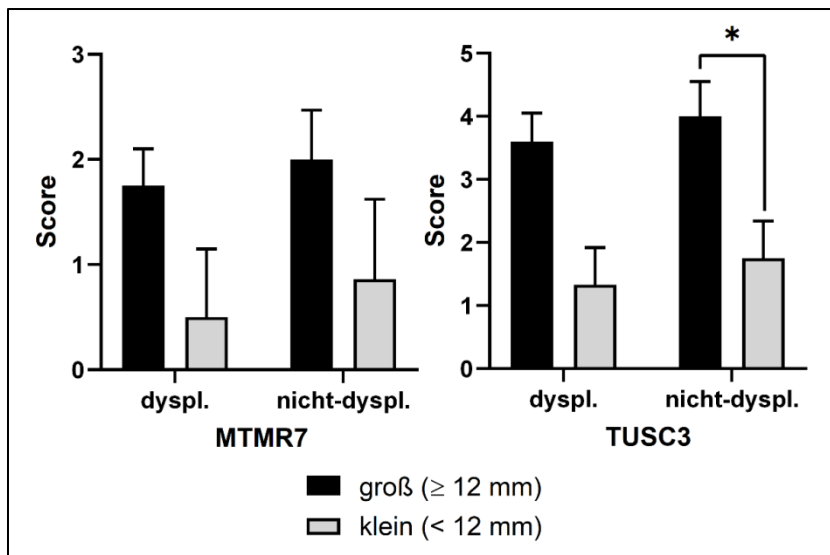


Diagramm 53: Proteinexpression und Durchmesser (Grenzwert: 12 mm), polypenbezogen, nur serratierte Polypen; groß vs klein; MTMR7: dysplastisch: Score: 1,75 vs 0,50; SE: 0,35 vs 0,65;  $p = 0,4323$ ;  $n = 40$  (25 vs 15), nicht-dysplastisch: Score: 2,00 vs 0,86; SE: 0,47 vs 0,76;  $p = 0,0531$ ;  $n = 38$  (22 vs 16), TUSC3: dysplastisch: Score: 3,60 vs 1,33; SE: 0,45 vs 0,59;  $p = 0,2177$ ;  $n = 38$  (25 vs 13), nicht-dysplastisch: Score: 4,00 vs 1,75; SE: 0,55 vs 0,59;  $p = 0,0480$ ;  $n = 40$  (24 vs 16); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

		groß ( $\geq 12$ mm, $n = 25$ )		klein ( $< 12$ mm, $n = 17$ )		U-Test
		Median	SD	Median	SD	p-Wert
<i>DOK1</i>	dysplastisch	2,33	2,08	0,67	2,62	0,3473
	nicht-dysplastisch	4,00	2,20	1,17	2,89	0,1187
<i>MTMR7</i>	dysplastisch	1,75	1,75	0,50	2,51	0,4323
	nicht-dysplastisch	2,00	2,19	0,86	3,05	<b>0,0531</b>
<i>TUSC3</i>	dysplastisch	3,60	2,27	1,33	2,12	0,2177
	nicht-dysplastisch	4,00	2,67	1,75	2,36	<b>0,0480*</b>

Tabelle 108: Polypenbezogene Statistik Größe 12 mm (Median des Durchmessers), Subanalyse nach Histologie getrennt: nur serratierte, *DOK1* dysplastisch:  $n = 38$  (25 vs 13), *DOK1* nicht-dysplastisch:  $n = 39$  (23 vs 16), *MTMR7* dysplastisch:  $n = 40$  (25 vs 15), *MTMR7* nicht-dysplastisch:  $n = 38$  (22 vs 16), *TUSC3* dysplastisch:  $n = 38$  (25 vs 13), *TUSC3* nicht-dysplastisch:  $n = 40$  (24 vs 16); Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$

Insgesamt scheinen also die in der Hauptanalyse identifizierten Assoziationen hauptsächlich durch Zusammenhänge in der Subgruppe der serratierten Läsionen bedingt. In dieser Gruppe könnten die Assoziationen zwischen Expressionsniveau der Marker und Größe allerdings auch durch unterschiedliche Größen und Expressionsstärken zwischen serratierten Adenomen und hyperplastischen Polypen zustande gekommen sein. Es konnte hierbei ein hochsignifikant größerer

Durchmesser in serratierten Adenomen im Vergleich zu hyperplastischen Polypen festgestellt werden (Median 14,5 mm vs 9,5 mm; SD 9,02 mm vs 3,46 mm;  $p < 0,0001$ ; siehe Diagramm 54).

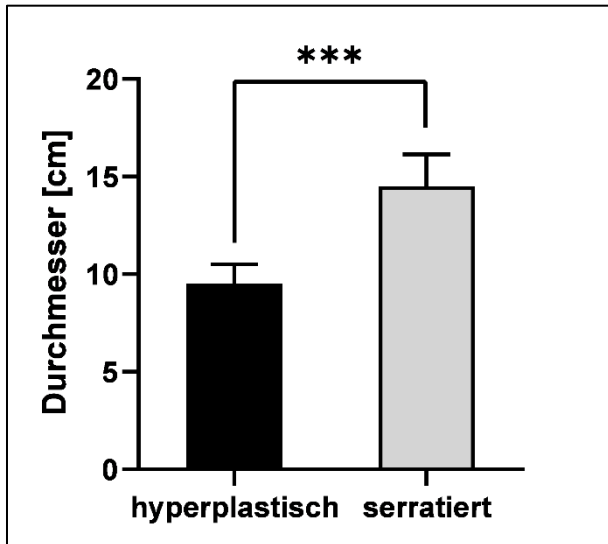


Diagramm 54: Durchmesser hyperplastisch vs serratiert: Durchmesser (mm): 9,5 vs 14,5; SE: 1,00 vs 1,65;  $p < 0,0001$ ;  $n = 42$  (12 vs 30); jeweils Median und Standardfehler abgebildet

	<i>hyperplastisch (n = 12)</i>		<i>serratiert (n = 30)</i>		<i>U-Test</i>
	Median (mm)	SD (cm)	Median (mm)	SD (mm)	p-Wert
<i>Durchmesser</i>	9,5	3,46	14,5	9,02	<b>&lt; 0,0001***</b>

Tabelle 109: Statistik Durchmesser & Histologie,  $n = 42$ ; Legende: fett:  $p < 0,1$ , \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$

Somit ist der Zusammenhang zwischen Größe und Expressionsniveau in der Gruppe der serratierten Läsionen möglicherweise überwiegend auf die unterschiedlichen Größen von Adenomen und Hyperplasten zurückzuführen.



## 8 TABELLARISCHER ANHANG

### 8.1 Vierfelder-Tafeln: Proteinexpression und Geschlecht

		<i>Geschlecht</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		männlich	weiblich	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	25	19	<b>44</b>	0,6646
	niedrig	27	17	<b>44</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>52</b>	<b>36</b>	<b>88</b>	

*Tabelle 110: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test DOK1 dysplastisch x Geschlecht, n = 88*

		<i>Geschlecht</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		männlich	weiblich	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	hoch	24	16	<b>40</b>	0,5259
	niedrig	19	17	<b>36</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>43</b>	<b>33</b>	<b>76</b>	

*Tabelle 111: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test DOK1 nicht-dysplastisch x Geschlecht, n = 76*

Hinweis: Die Vierfelder-Tafel *MTMR7 dysplastisch x Geschlecht* findet sich im Volltext in Kapitel 3.2.1 als Tabelle 11.

		<i>Geschlecht</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		männlich	weiblich	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>MTMR7</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	hoch	31	17	<b>48</b>	0,1653
	niedrig	13	14	<b>27</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>44</b>	<b>31</b>	<b>75</b>	

*Tabelle 112: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test MTMR7 nicht-dysplastisch x Geschlecht, n = 75*

		Geschlecht			Chi-Quadrat-Test
		männlich	weiblich	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	27	19	<b>46</b>	0,8650
	niedrig	26	17	<b>43</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>53</b>	<b>36</b>	<b>89</b>	

Tabelle 113: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3 dysplastisch* x *Geschlecht*, n = 89

		Geschlecht			Chi-Quadrat-Test
		männlich	weiblich	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	hoch	24	18	<b>42</b>	0,9458
	niedrig	22	16	<b>38</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>46</b>	<b>34</b>	<b>80</b>	

Tabelle 114: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3 nicht-dysplastisch* x *Geschlecht*, n = 80

## 8.2 Vierfelder-Tafeln: Proteinexpression und Zweitadenom

### 8.2.1 Polypenbezogen

		Zweitadenom			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	18	26	<b>44</b>	0,6615
	niedrig	16	28	<b>44</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>34</b>	<b>54</b>	<b>88</b>	

Tabelle 115: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *DOK1 dysplastisch* x *Zweitadenom, polypenbezogen*, n = 88

		Zweitadenom			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	hoch	15	25	<b>40</b>	0,7047
	niedrig	12	24	<b>36</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>27</b>	<b>49</b>	<b>76</b>	

Tabelle 116: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *DOK1 nicht-dysplastisch* x *Zweitadenom, polypenbezogen*, n = 76



		Zweitadenom			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>MTMR7</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	15	31	<b>46</b>	0,1139
	niedrig	22	23	<b>45</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>37</b>	<b>54</b>	<b>91</b>	

Tabelle 117: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *MTMR7 dysplastisch* x *Zweitadenom*, polypenbezogen, n = 91

Hinweis: Die Vierfelder-Tafel *MTMR7 nicht-dysplastisch* x *Zweitadenom*, polypenbezogen findet sich im Volltext in Kapitel 3.2.3.1 als Tabelle 21.

		Zweitadenom			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	17	29	<b>46</b>	0,6360
	niedrig	18	25	<b>43</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>35</b>	<b>54</b>	<b>89</b>	

Tabelle 118: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3 dysplastisch* x *Zweitadenom*, polypenbezogen, n = 89

		Zweitadenom			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	hoch	13	29	<b>42</b>	0,2035
	niedrig	17	21	<b>38</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>30</b>	<b>50</b>	<b>80</b>	

Tabelle 119: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3 nicht-dysplastisch* x *Zweitadenom*, polypenbezogen, n = 80

## 8.2.2 Fallbezogen

		Zweitadenom			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	12	18	<b>30</b>	0,4168
	niedrig	9	21	<b>30</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>21</b>	<b>39</b>	<b>60</b>	

Tabelle 120: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *DOK1 dysplastisch* x *Zweitadenom*, fallbezogen, n = 60

		Zweitadenom			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	hoch	10	18	<b>28</b>	0,5481
	niedrig	7	18	<b>25</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>17</b>	<b>36</b>	<b>53</b>	

Tabelle 121: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *DOK1 nicht-dysplastisch* x *Zweitadenom*, fallbezogen, n = 53

		Zweitadenom			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>MTMR7</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	8	22	<b>30</b>	0,1760
	niedrig	13	17	<b>30</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>21</b>	<b>39</b>	<b>60</b>	

Tabelle 122: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *MTMR7 dysplastisch* x *Zweitadenom*, fallbezogen, n = 60

Hinweis: Die Vierfelder-Tafel *MTMR7 nicht-dysplastisch* x *Zweitadenom*, fallbezogen findet sich im Volltext in Kapitel 3.2.3.1 als Tabelle 23.

		Zweitadenom			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	10	20	<b>30</b>	0,7866
	niedrig	11	19	<b>30</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>21</b>	<b>39</b>	<b>60</b>	

Tabelle 123: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3* dysplastisch x Zweitadenom, fallbezogen, n = 60

		Zweitadenom			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	hoch	8	20	<b>28</b>	0,2909
	niedrig	11	15	<b>26</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>19</b>	<b>35</b>	<b>54</b>	

Tabelle 124: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3* nicht-dysplastisch x Zweitadenom, fallbezogen, n = 54

### 8.3 Vierfelder-Tafeln: Proteinexpression und lokales Rezidiv

#### 8.3.1 Polypenbezogen

		Lokales Rezidiv			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	16	23	<b>39</b>	0,3451
	niedrig	12	27	<b>39</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>28</b>	<b>50</b>	<b>78</b>	

Tabelle 125: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *DOK1* dysplastisch x lokales Rezidiv, polypenbezogen, n = 78

		Lokales Rezidiv			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	hoch	12	25	<b>37</b>	0,8310
	niedrig	9	21	<b>30</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>21</b>	<b>46</b>	<b>67</b>	

Tabelle 126: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *DOK1* nicht-dysplastisch x lokales Rezidiv, polypenbezogen, n = 67

Hinweis: Die Vierfelder-Tafel *MTMR7 dysplastisch x lokales Rezidiv, polypenbezogen* findet sich im Volltext in Kapitel 3.2.3.2 als Tabelle 25.

		<i>Lokales Rezidiv</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>MTMR7 Expression nicht-dysplastisch</i>	hoch	12	32	<b>44</b>	0,1396
	niedrig	10	12	<b>22</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>22</b>	<b>44</b>	<b>66</b>	

Tabelle 127: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *MTMR7 nicht-dysplastisch x lokales Rezidiv, polypenbezogen, n = 66*

		<i>Lokales Rezidiv</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>TUSC3 Expression dysplastisch</i>	hoch	16	25	<b>41</b>	0,6574
	niedrig	13	25	<b>38</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>29</b>	<b>50</b>	<b>79</b>	

Tabelle 128: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3 dysplastisch x lokales Rezidiv, polypenbezogen, n = 79*

		<i>Lokales Rezidiv</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>TUSC3 Expression nicht-dysplastisch</i>	hoch	11	25	<b>36</b>	0,6731
	niedrig	12	22	<b>34</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>23</b>	<b>47</b>	<b>70</b>	

Tabelle 129: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3 nicht-dysplastisch x lokales Rezidiv, polypenbezogen, n = 70*

8.3.2 Fallbezogen

		<i>Lokales Rezidiv</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	12	16	<b>28</b>	0,1030
	niedrig	6	21	<b>27</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>18</b>	<b>37</b>	<b>55</b>	

Tabelle 130: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *DOK1 dysplastisch x lokales Rezidiv*, fallbezogen, n = 55

		<i>Lokales Rezidiv</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	hoch	10	16	<b>26</b>	0,1235
	niedrig	4	18	<b>22</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>14</b>	<b>34</b>	<b>48</b>	

Tabelle 131: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *DOK1 nicht-dysplastisch x lokales Rezidiv*, fallbezogen, n = 48

		<i>Lokales Rezidiv</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>MTMR7</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	8	20	<b>28</b>	0,5036
	niedrig	10	17	<b>27</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>18</b>	<b>37</b>	<b>55</b>	

Tabelle 132: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *MTMR7 dysplastisch x lokales Rezidiv*, fallbezogen, n = 55

		<i>Lokales Rezidiv</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>MTMR7</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	hoch	6	18	<b>24</b>	0,2989
	niedrig	9	14	<b>23</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>15</b>	<b>32</b>	<b>47</b>	

Tabelle 133: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *MTMR7 nicht-dysplastisch x lokales Rezidiv*, fallbezogen, n = 47

		<i>Lokales Rezidiv</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	11	17	<b>28</b>	0,2911
	niedrig	7	20	<b>27</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>18</b>	<b>37</b>	<b>55</b>	

Tabelle 134: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3* dysplastisch x lokales Rezidiv, fallbezogen, n = 55

		<i>Lokales Rezidiv</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	hoch	8	17	<b>25</b>	0,8297
	niedrig	7	17	<b>24</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>15</b>	<b>34</b>	<b>49</b>	

Tabelle 135: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3* nicht-dysplastisch x lokales Rezidiv, fallbezogen, n = 49

#### 8.4 Vierfelder-Tafeln: Proteinexpression und Auferstehungsrezidiv

##### 8.4.1 Polypenbezogen

		<i>Auferstehungsrezidiv</i>			<i>Exakter Fisher-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	7	32	<b>39</b>	0,1536
	niedrig	2	37	<b>39</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>9</b>	<b>69</b>	<b>78</b>	

Tabelle 136: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *DOK1* dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen, n = 78

		Auferstehungsrezidiv			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> Expression nicht-dysplastisch	Hoch	4	33	<b>37</b>	0,6839
	Niedrig	2	28	<b>30</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>6</b>	<b>61</b>	<b>67</b>	

Tabelle 137: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *DOK1 nicht-dysplastisch x Auferstehungsrezidiv*, polypenbezogen, n = 67

		Auferstehungsrezidiv			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>MTMR7</i> Expression dysplastisch	hoch	4	37	<b>41</b>	0,5187
	niedrig	6	34	<b>40</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>10</b>	<b>71</b>	<b>81</b>	

Tabelle 138: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *MTMR7 dysplastisch x Auferstehungsrezidiv*, polypenbezogen, n = 81

		Auferstehungsrezidiv			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>MTMR7</i> Expression nicht-dysplastisch	Hoch	5	39	<b>44</b>	0,6549
	Niedrig	1	21	<b>22</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>6</b>	<b>60</b>	<b>66</b>	

Tabelle 139: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *MTMR7 nicht-dysplastisch x Auferstehungsrezidiv*, polypenbezogen, n = 66

Hinweis: Die Vierfelder-Tafel *TUSC3 dysplastisch x Auferstehungsrezidiv* findet sich im Volltext in Kapitel 3.2.3.3 als Tabelle 28.

		<i>Auferstehungsrezidiv</i>			<i>Exakter Fisher-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	Hoch	4	32	<b>36</b>	1,0000
	Niedrig	3	31	<b>34</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>7</b>	<b>63</b>	<b>70</b>	

*Tabelle 140: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test TUSC3 nicht-dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen, n = 70*

#### 8.4.2 Fallbezogen

		<i>Auferstehungsrezidiv</i>			<i>Exakter Fisher-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>Expression</i> <i>dysplastisch</i>	hoch	6	22	<b>28</b>	0,4688
	niedrig	3	24	<b>27</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>9</b>	<b>46</b>	<b>55</b>	

*Tabelle 141: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen, n = 55*

		<i>Auferstehungsrezidiv</i>			<i>Exakter Fisher-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>Expression</i> <i>nicht-dysplastisch</i>	Hoch	3	23	<b>26</b>	1,0000
	Niedrig	2	20	<b>22</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>5</b>	<b>43</b>	<b>48</b>	

*Tabelle 142: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 nicht-dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen, n = 48*



		Auferstehungsrezidiv			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>MTMR7</i> Expression dysplastisch	hoch	4	24	<b>28</b>	0,7287
	niedrig	5	22	<b>27</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>9</b>	<b>46</b>	<b>55</b>	

Tabelle 143: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *MTMR7* dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen, n = 55

		Auferstehungsrezidiv			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>MTMR7</i> Expression nicht-dysplastisch	Hoch	3	21	<b>24</b>	1,0000
	Niedrig	3	20	<b>23</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>6</b>	<b>41</b>	<b>47</b>	

Tabelle 144: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *MTMR7* nicht-dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen, n = 47

		Auferstehungsrezidiv			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> Expression dysplastisch	hoch	7	21	<b>28</b>	0,1430
	niedrig	2	25	<b>27</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>9</b>	<b>46</b>	<b>55</b>	

Tabelle 145: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *TUSC3* dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen, n = 55

		Auferstehungsrezidiv			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> Expression nicht-dysplastisch	Hoch	4	21	<b>25</b>	1,0000
	Niedrig	3	21	<b>24</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>7</b>	<b>42</b>	<b>49</b>	

Tabelle 146: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *TUSC3* nicht-dysplastisch x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen, n = 49

## 8.5 Vierfelder-Tafeln: Proteinexpression und Histologie

Hinweis: Die Vierfelder-Tafel *DOK1 dysplastisch x Histologie* findet sich im Volltext in Kapitel 3.2.4.1 als Tabelle 32.

		Histologie			Chi-Quadrat-Test
		tubulovillös	serratiert	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> Expression nicht- dysplastisch	hoch	19	19	<b>38</b>	0,6323
	niedrig	16	20	<b>36</b>	
	<b>Gesamt</b> <b>t</b>	<b>35</b>	<b>39</b>	<b>74</b>	

Tabelle 147: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *DOK1 nicht-dysplastisch x Histologie*, n = 74

		Histologie			Chi-Quadrat-Test
		tubulovillös	serratiert	Gesamt	p-Wert
<i>MTMR7</i> Expression dysplastisch	hoch	24	20	<b>44</b>	1,0000
	niedrig	24	20	<b>44</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>48</b>	<b>40</b>	<b>88</b>	

Tabelle 148: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *MTMR7 dysplastisch x Histologie*, n = 88

		Histologie			Chi-Quadrat-Test
		tubulovillös	serratiert	Gesamt	p-Wert
<i>MTMR7</i> Expression nicht- dysplastisch	hoch	20	26	<b>46</b>	0,3187
	niedrig	15	12	<b>27</b>	
	<b>Gesamt</b> <b>t</b>	<b>35</b>	<b>38</b>	<b>73</b>	

Tabelle 149: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *MTMR7 nicht-dysplastisch x Histologie*, n = 73

		Histologie			Chi-Quadrat-Test
		tubulovillös	serratiert	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> Expression dysplastisch	hoch	25	18	<b>43</b>	0,6641
	niedrig	23	20	<b>43</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>48</b>	<b>38</b>	<b>86</b>	

Tabelle 150: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3* dysplastisch x Histologie, n = 86

		Histologie			Chi-Quadrat-Test
		tubulovillös	serratiert	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> Expression nicht-dysplastisch	hoch	21	18	<b>39</b>	0,3026
	niedrig	16	22	<b>38</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>37</b>	<b>40</b>	<b>77</b>	

Tabelle 151: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3* nicht-dysplastisch x Histologie, n = 77

## 8.6 Vierfelder-Tafeln: Art der Färbung und Zweitadenom

### 8.6.1 Polypenbezogene Auswertung

		Zweitadenom			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> dysplastisch: Art der Färbung	zytoplasmatisch	28	47	<b>75</b>	0,7046
	nukleär	2	6	<b>8</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>30</b>	<b>53</b>	<b>83</b>	

Tabelle 152: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *DOK1* dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, polypenbezogen, n = 83

		Zweitadenom			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>nicht-dysplastisch:</i> <i>Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	26	48	<b>74</b>	0,3600
	nukleär	1	0	<b>1</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>27</b>	<b>48</b>	<b>75</b>	

Tabelle 153: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, polypenbezogen, n = 75*

		Zweitadenom			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>dysplastisch:</i> <i>Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	20	37	<b>57</b>	0,3799
	nukleär	13	16	<b>29</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>33</b>	<b>53</b>	<b>86</b>	

Tabelle 154: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, polypenbezogen, n = 86*

		Zweitadenom			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>nicht-dysplastisch:</i> <i>Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	17	25	<b>42</b>	0,3622
	Nukleär	10	23	<b>33</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>27</b>	<b>48</b>	<b>75</b>	

Tabelle 155: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, polypenbezogen, n = 75*

8.6.2 Fallbezogene Auswertung

		Zweitadenom			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1 dysplastisch: Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	18	34	<b>52</b>	1,0000
	nukleär	2	4	<b>6</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>20</b>	<b>38</b>	<b>58</b>	

Tabelle 156: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, fallbezogen, n = 58

		Zweitadenom			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	16	35	<b>51</b>	0,3269
	Nukleär	1	0	<b>1</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>17</b>	<b>35</b>	<b>52</b>	

Tabelle 157: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, fallbezogen, n = 52

		Zweitadenom			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	11	26	<b>37</b>	0,4325
	nukleär	8	12	<b>20</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>19</b>	<b>38</b>	<b>57</b>	

Tabelle 158: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, fallbezogen, n = 57

		Zweitadenom			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> nicht-dysplastisch: Art der Färbung	zytoplasmatisch	9	17	<b>26</b>	0,7675
	Nukleär	8	18	<b>26</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>17</b>	<b>35</b>	<b>52</b>	

Tabelle 159: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3* nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Zweitadenom, fallbezogen, n = 52

## 8.7 Vierfelder-Tafeln: Art der Färbung und lokales Rezidiv

### 8.7.1 Polypenbezogene Auswertung

		Lokales Rezidiv			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> dysplastisch: Art der Färbung	zytoplasmatisch	23	42	<b>65</b>	0,7070
	nukleär	2	6	<b>8</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>25</b>	<b>48</b>	<b>73</b>	

Tabelle 160: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *DOK1* dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, polypenbezogen, n = 73

		Lokales Rezidiv			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> nicht-dysplastisch: Art der Färbung	zytoplasmatisch	21	44	<b>65</b>	1,0000
	Nukleär	0	1	<b>1</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>21</b>	<b>45</b>	<b>66</b>	

Tabelle 161: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *DOK1* nicht-dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, polypenbezogen, n = 66

		Lokales Rezidiv			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>dysplastisch:</i> <i>Art der</i> <i>Färbung</i>	zytoplasmatisch	17	32	<b>49</b>	0,4023
	nukleär	12	15	<b>27</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>29</b>	<b>47</b>	<b>76</b>	

Tabelle 162: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3* dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, polypenbezogen, n = 76

		Lokales Rezidiv			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>nicht-dysplastisch:</i> <i>Art der</i> <i>Färbung</i>	zytoplasmatisch	14	21	<b>35</b>	0,1916
	Nukleär	8	24	<b>32</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>22</b>	<b>45</b>	<b>67</b>	

Tabelle 163: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3* nicht-dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, polypenbezogen, n = 67

### 8.7.2 Fallbezogene Auswertung

		Lokales Rezidiv			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>dysplastisch:</i> <i>Art der</i> <i>Färbung</i>	zytoplasmatisch	16	31	<b>47</b>	1,0000
	nukleär	2	4	<b>6</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>18</b>	<b>35</b>	<b>53</b>	

Tabelle 164: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *DOK1* dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, fallbezogen, n = 53

		Lokales Rezidiv			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> nicht-dysplastisch: Art der Färbung	zytoplasmatisch	13	33	<b>46</b>	0,2979
	Nukleär	1	0	<b>1</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>14</b>	<b>33</b>	<b>47</b>	

Tabelle 165: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *DOK1* nicht-dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, fallbezogen, n = 47

		Lokales Rezidiv			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> dysplastisch: Art der Färbung	zytoplasmatisch	10	22	<b>32</b>	0,5188
	nukleär	8	12	<b>20</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>18</b>	<b>34</b>	<b>52</b>	

Tabelle 166: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3* dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, fallbezogen, n = 52

		Lokales Rezidiv			Chi-Quadrat-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> nicht-dysplastisch: Art der Färbung	zytoplasmatisch	8	14	<b>22</b>	0,3551
	Nukleär	6	19	<b>25</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>14</b>	<b>33</b>	<b>47</b>	

Tabelle 167: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3* nicht-dysplastisch: Art der Färbung x lokales Rezidiv, fallbezogen, n = 47



8.8 Vierfelder-Tafeln: Art der Färbung und Auferstehungsrezidiv

8.8.1 Polypenbezogene Auswertung

		<i>Auferstehungsrezidiv</i>			<i>Exakter Fisher-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>DOK1 dysplastisch: Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	8	57	<b>65</b>	1,0000
	nukleär	1	7	<b>8</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>9</b>	<b>64</b>	<b>73</b>	

Tabelle 168: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen, n = 73

		<i>Auferstehungsrezidiv</i>			<i>Exakter Fisher-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	6	59	<b>65</b>	1,0000
	Nukleär	0	1	<b>1</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>6</b>	<b>60</b>	<b>66</b>	

Tabelle 169: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen, n = 66

		<i>Auferstehungsrezidiv</i>			<i>Exakter Fisher-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	6	43	<b>49</b>	0,7368
	nukleär	4	23	<b>27</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>10</b>	<b>66</b>	<b>76</b>	

Tabelle 170: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen, n = 76

		Auferstehungsrezidiv			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3</i> <i>nicht-dysplastisch:</i> <i>Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	3	32	<b>35</b>	1,0000
	Nukleär	3	29	<b>32</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>6</b>	<b>61</b>	<b>67</b>	

Tabelle 171: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, polypenbezogen, n = 67*

### 8.8.2 Fallbezogene Auswertung

		Auferstehungsrezidiv			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>dysplastisch:</i> <i>Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	8	39	<b>47</b>	1,0000
	nukleär	1	5	<b>6</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>9</b>	<b>44</b>	<b>53</b>	

Tabelle 172: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *DOK1 dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen, n = 53*

		Auferstehungsrezidiv			Exakter Fisher-Test
		ja	nein	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1</i> <i>nicht-dysplastisch:</i> <i>Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	5	41	<b>46</b>	1,0000
	Nukleär	0	1	<b>1</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>5</b>	<b>42</b>	<b>47</b>	

Tabelle 173: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen, n = 47*

		<i>Auferstehungsrezidiv</i>			<i>Exakter Fisher-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	5	27	<b>32</b>	0,7192
	nukleär	4	16	<b>20</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>9</b>	<b>43</b>	<b>52</b>	

Tabelle 174: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen, n = 52

		<i>Auferstehungsrezidiv</i>			<i>Exakter Fisher-Test</i>
		ja	nein	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	3	19	<b>22</b>	1,0000
	Nukleär	3	22	<b>25</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>6</b>	<b>41</b>	<b>47</b>	

Tabelle 175: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Auferstehungsrezidiv, fallbezogen, n = 47

### 8.9 Vierfelder-Tafeln: Art der Färbung und Histologie

		<i>Histologie</i>			<i>Exakter Fisher-Test</i>
		tubulovillös	serratiert	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>DOK1 dysplastisch: Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	45	28	<b>73</b>	0,1183
	nukleär	2	5	<b>7</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>47</b>	<b>33</b>	<b>80</b>	

Tabelle 176: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 dysplastisch: Art der Färbung x Histologie, n = 80

		Histologie			Exakter Fisher-Test
		tubulovillös	serratiert	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	34	38	<b>72</b>	0,4795
	Nukleär	1	0	<b>1</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>35</b>	<b>38</b>	<b>73</b>	

Tabelle 177: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Histologie*, n = 73

Hinweis: Die Vierfelder-Tafel *TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung x Histologie, polypenbezogen* findet sich im Volltext in Kapitel 3.2.6.2 als Tabelle 47.

		Histologie			Chi-Quadrat-Test
		tubulovillös	serratiert	Gesamt	p-Wert
<i>TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	20	19	<b>39</b>	0,8130
	nukleär	16	17	<b>33</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>36</b>	<b>36</b>	<b>72</b>	

Tabelle 178: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test *TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Histologie*, n = 72

### 8.10 Vierfelder-Tafeln: Art der Färbung und Geschlecht

		Geschlecht			Exakter Fisher-Test
		männlich	weiblich	Gesamt	p-Wert
<i>DOK1 dysplastisch: Art der Färbung</i>	zytoplasmatisch	46	29	<b>75</b>	0,7069
	nukleär	4	4	<b>8</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>50</b>	<b>33</b>	<b>83</b>	

Tabelle 179: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test *DOK1 dysplastisch: Art der Färbung x Geschlecht*, n = 83

		Geschlecht			Exakter Fisher-Test
		männlich	weiblich	Gesamt	p-Wert
DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung	zytoplasmatisch	41	33	<b>74</b>	1,0000
	Nukleär	1	0	<b>1</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>42</b>	<b>33</b>	<b>75</b>	

Tabelle 180: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test DOK1 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Geschlecht, n = 75

		Geschlecht			Chi-Quadrat-Test
		männlich	weiblich	Gesamt	p-Wert
TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung	zytoplasmatisch	35	22	<b>57</b>	0,9522
	nukleär	18	11	<b>29</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>53</b>	<b>33</b>	<b>86</b>	

Tabelle 181: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 dysplastisch: Art der Färbung x Geschlecht, n = 86

		Geschlecht			Chi-Quadrat-Test
		männlich	weiblich	Gesamt	p-Wert
TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung	zytoplasmatisch	26	16	<b>42</b>	0,3665
	nukleär	17	16	<b>33</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>43</b>	<b>32</b>	<b>75</b>	

Tabelle 182: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test TUSC3 nicht-dysplastisch: Art der Färbung x Geschlecht, n = 75

## 8.11 Nachfolgende Polypen und Resektionsstatus

### 8.11.1 Lokales Rezidiv

		<i>Resektionsstatus</i>			<i>Exakter Fisher-Test</i>
		vollständig	nicht vollständig	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>Lokales Rezidiv</i>	ja	32	3	<b>35</b>	0,7377
	nein	51	7	<b>58</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>83</b>	<b>10</b>	<b>93</b>	

Table 183: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test Lokales Rezidiv x Resektionsstatus, n = 93

### 8.11.2 Auferstehungsrezidiv

		<i>Resektionsstatus</i>			<i>Exakter Fisher-Test</i>
		vollständig	nicht vollständig	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>Lokales Rezidiv</i>	ja	10	3	<b>13</b>	0,1432
	nein	73	7	<b>80</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>83</b>	<b>10</b>	<b>93</b>	

Table 184: Vierfelder-Tafel mit Exaktem Fisher-Test Auferstehungsrezidiv x Resektionsstatus, n = 93

## 8.12 Vierfelder-Tafel: Histologie und Lokalisation

		<i>Lokalisation</i>			<i>Chi-Quadrat-Test</i>
		rechtsseitig	linksseitig	<b>Gesamt</b>	p-Wert
<i>Histologie</i>	tubulovillös	18	27	<b>45</b>	0,1681
	serratiert	23	19	<b>42</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>41</b>	<b>46</b>	<b>87</b>	

Table 185: Vierfelder-Tafel mit Chi-Quadrat-Test Histologie x Lokalisation, n = 87

## 9 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Merkel, Andreas  
Geburtsdatum: 17.08.1993  
Geburtsort: Mannheim  
Familienstand: Ledig  
Vater: Dr. Günter Merkel  
Mutter: Dr. Heike Rehder-Merkel

### SCHULISCHER WERDEGANG

08.1999 – 07.2003      Grundschule, Schillerschule, 67454 Haßloch  
09.2003 – 03.2012      Abitur, Hannah-Arendt-Gymnasium, 67454 Haßloch

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

10.2012                  Beginn des Studiums, Fach Medizin, an der Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim  
09.2014                  1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
10.2015                  Beginn des Studiums, Fach Health Economics, an der Universität Heidelberg  
10.2017                  2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
03.2019                  Abschluss des Studiums, Fach Health Economics, M.Sc.  
06.2019                  3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Abschluss des Studiums, Fach Medizin, Staatsexamen





## 10 DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater Herrn Professor Ebert danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die einzigartige Möglichkeit es zu bearbeiten und für seine wegweisende Leitung im Verlauf dieses Projekts, ohne welche eine so effektive Bearbeitung nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Betreuerin Frau Dr. Burgermeister danke ich für ihre wertvolle Leitung und Hilfestellung im Verlaufe der Arbeit und die Möglichkeit das Thema in einer so modernen und ergebnisfördernden Umgebung durchführen zu können.

Besonderen Dank schulde ich auch Herrn Tobias Gutting für seine essenzielle Leitung und Hilfe sowohl bei praktischen Tätigkeiten als auch für seine wertvollen Hilfestellungen bei der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit. Wenn Fragen oder Hindernisse beim Bearbeiten des Themas aufkamen, stand seine Tür immer offen.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, die mir mit ihrer Unterstützung und Erfahrung eine große Hilfe bei der Durchführung der Versuche waren. Besonderer Dank gilt hier auch Herrn David Fink für die stets gute Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung im Laufe unserer Arbeit.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Belle für die Bereitstellung der umfangreichen klinischen Daten und seiner Hilfe bei klinischen Fragestellungen.

Großer Dank gilt ebenfalls Herrn Professor Gaiser und den Mitarbeitern vom pathologischen Institut des Universitätsklinikum Mannheims für das Aufbereiten der pathologischen Proben, deren Bereitsstellung, sowie der wertvollen Hilfestellung bei pathologischen Fragestellungen.

Ebenfalls danke ich der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim und vor allem Frau Dr. Hetjens für die große Hilfe bei der Durchführung der statistischen Untersuchung.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung im Laufe dieses Projekts. Hier zu nennen ist vor allem auch Herr Dominik Hubach für seine hilfreichen Korrekturen des Manuskripts. Besonderer Dank gilt auch meiner Partnerin Tamara für den jahrelangen Rückhalt. Auf sie konnte ich mich immer verlassen.

Danke.

Andreas Merkel