

Behandlungsergebnisse des kolorektalen Karzinoms des
Darmkrebszentrums Schwäbisch Gmünd
- eine retrospektive Analyse der Jahre 2005-2012 -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Schmidt, Madeleine Kristin Franziska

2015

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. H. Hebart

2. Berichterstatter:

Professor Dr. H.-G. Kopp

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie.....	1
1.2. Ätiologie.....	2
1.3. Molekulare Pathogenese und Histopathologie.....	2
1.4. Symptomatik.....	4
1.5. Diagnostik.....	4
1.5.1. Früherkennung.....	4
1.5.2. Tumormarker CEA.....	5
1.6. Tumorlokalisation und Tumorausbreitung.....	6
1.7. Klassifizierungen.....	7
1.7.1. Tumorstadieneinteilung.....	7
1.7.2. Differenzierungsgrad.....	8
1.7.3. Residualtumorklassifikation.....	8
1.8. Prognosefaktoren.....	9
1.9. Therapie des kolorektalen Karzinoms.....	10
1.9.1. Chirurgische Therapie.....	10
1.9.2. Adjuvante Therapie.....	11
1.9.2.1. Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms.....	11
1.9.2.2. Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom.....	13
1.9.3. Therapeutische Vorgehen bei Metastasierung und palliative Therapie.....	16
1.9.3.1. Systemische Chemotherapie.....	16
1.9.3.2. Metastasenresektion.....	18
1.10. Zielsetzung.....	20
2. Material und Methoden	21
2.1. Patientenkollektiv.....	21
2.2. Datenerhebung.....	21
2.3. Statistische Analyse.....	23

3. Ergebnisse	25
3.1. Grundcharakteristika	25
3.1.1. Altersverteilung.....	27
3.1.2. Geschlechterverteilung.....	28
3.1.3. TNM-Klassifikation	28
3.1.3.1. T-Kategorie.....	29
3.1.3.2. Lymphknotenbefall/ N-Kategorie	29
3.1.3.3. Primäre Metastasierung/ M-Kategorie	30
3.1.4. UICC-Stadium	31
3.1.5. Differenzierungsgrad	31
3.1.6. Tumormarker CEA bei Diagnosestellung.....	32
3.2. Perioperative Therapie	32
3.2.1. Adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom	32
3.2.1.1. Anwendung der adjuvanten Chemotherapie.....	32
3.2.1.2. Eingesetztes Chemotherapeutikum	34
3.2.2. Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom	35
3.2.2.1. Anwendung der perioperativen Therapie	35
3.2.2.2. Tumorresponse	38
3.3. Rezidivanalyse	40
3.4. Metastasenmanagement.....	44
3.4.1. Synchron und metachrone Metastasierung	44
3.4.2. Primäre und sekundäre Metastasenresektion.....	45
3.5. Überlebensanalyse.....	47
3.5.1. Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben.....	48
3.5.1.1. Überleben in Abhängigkeit der Tumorlokalisation	48
3.5.1.2. Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts	50
3.5.1.3. Überleben in Abhängigkeit des Tumorstadiums	52
3.5.1.4. Überleben in Abhängigkeit des Alters.....	56
3.5.1.5. Überleben in Abhängigkeit des präoperativen CEA- Wertes.....	61
3.5.1.6. Überleben in Abhängigkeit des Auftretens eines Rezidives	64

3.5.1.7. Überleben in Abhängigkeit des therapeutischen Vorgehens	67
3.5.1.7.1. Adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom	67
3.5.1.7.2. Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom	70
3.5.1.8. Überleben in Abhängigkeit einer Metastasenresektion	71
3.5.2. Rezidivfreies Überleben	74
3.5.2.1. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Tumorlokalisation	74
3.5.2.2. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts	76
3.5.2.3. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Tumorstadiums	76
3.5.3. Überleben ab Rezidiv	79
3.5.3.1. Überleben nach metachroner Metastasierung (ab Rezidiv) im Vergleich zum Überleben nach synchroner Metastasierung	79
4. Diskussion	83
4.1. Grundcharakteristika	83
4.2. Perioperative Therapie	87
4.2.1. Adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom	87
4.2.2. Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom	88
4.3. Rezidivanalyse	89
4.4. Überlebensanalyse	92
4.4.1. Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben	92
4.4.2. Rezidivfreies Überleben und Überleben nach Progression	100
4.5. Metastasenanalyse	101
5. Zusammenfassung	103
6. Literaturverzeichnis	105
7. Erklärung zum Eigenanteil	120
8. Danksagung	121
9. Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIO	Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie
ARO	Arbeitsgemeinschaft für Radiologische Onkologie
APC	Adenomatous-polyposis-coli-Protein
AZ	Allgemeinzustand
BRAF	serine/threonine-protein kinase B-Raf
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie
CEA	Carcinoembryonale Antigen
CIN	Chromosomal instability pathway
CT	Computertomographie
DDS	krankheitsspezifisches Überleben (disease specific survival)
DFS	rezidivfreies Überleben (disease free survival)
d.h.	das heißt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
et al.	et alii
EGF(R)	epidermal-growth-factor - (receptor)
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	fäkaler Okkultblut-Test
FOLFIRI	Folinsäure(FOL), Fluoruracil(F), Irinotecan(IRI)
FOLFOX	Folinsäure(FOL), Fluoruracil(F), Oxaliplatin(OX)
5-FU	5-Fluoruracil
G	Grading
Gy	Gray
HGIN	hochgradige intraepitheliale Neoplasie
HNPCC	hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom
ICD	International Statistical Classification of Diseases
IEN	Intraepitheliale Neoplasie
Inc.	Incorporate
J	Jahre

k.A.	keine Angabe
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene (= k-ras; K-RAS)
KRK	kolorektales Karzinom
LGIN	leichtgradige intraepitheliale Neoplasie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosateliteninstabilität
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
n	Anzahl
OP	Operation
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
OSP	Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart
p (-Wert)	statistische Signifikanz (probability)
R	Residual
RAS	rat sarcoma oncogene
RChT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
RFA	Radiofrequenzablation
S.	Seite
SSA	sessile serratierte Adenome
TSA	traditionelle serratierte Adenome
TME	Totale Mesorektale Excision (total mesorectal excision)
(p)TNM	(pathologisch) Tumor, Lymphknoten (Nodes), Metastasen
TP53	Tumorsuppressorgen des p53-Proteins
u.a.	unter anderem
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UICC	Union Internationale Contre le Cancrum
V.	Vena
v.a.	vor allem
VEGF	vascular endothelial growth factor
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
XELOX	Xeloda® (Capecitabin) und Oxaliplatin

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom (KRK) stellt weltweit die dritthäufigste Krebserkrankung sowie die vierthäufigste Ursache eines krebsbedingten Todes dar. Jährlich versterben ca. 600.000 Menschen durch das KRK. Aufgeteilt nach Geschlecht ist das KRK bei Männern nach dem Prostata- und Lungenkarzinom die dritthäufigste, bei Frauen nach dem Brustkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung (1, 2). In Deutschland erkranken jährlich etwa 63.000 Menschen an einem KRK, wobei das Risiko mit zunehmendem Alter stetig ansteigt. Über die Hälfte der Erkrankten sind bei Diagnosestellung 70 Jahre und älter, nur 10% der Patienten sind jünger als 55 Jahre. Zwischen 1980 und 2004 ist die altersstandardisierte Erkrankungsrate bei Männern um 45% und bei Frauen um 25% gestiegen, die Raten haben aber seit Ende der 1990er-Jahre nicht mehr weiter zugenommen. Die altersstandardisierten Sterberaten dagegen nehmen bei Frauen schon seit 1980 um insgesamt 35%, bei Männern um 20% ab. Zusammen mit der demografischen Entwicklung kommt es dadurch zum stetigen Anstieg der Prävalenz (3).

Die Erkrankungsrate zeigt regional jedoch große Unterschiede: In Industrienationen sind die höchsten Inzidenzraten zu verzeichnen, in Entwicklungsländer in Asien und Afrika dagegen die niedrigsten. Jedoch zeigt sich auch in diesen Ländern eine steigende Inzidenz, was an der Annäherung des Lebensstils an den der westlichen Nationen liegen könnte (4, 5).

1.2. Ätiologie

Es können drei Risikogruppen unterschieden werden:

1. Personen mit einem individuell gesteigerten Risiko für ein sporadisches KRK. Es kommt in ca. 65% der Fälle vor, die Betroffenen sind zumeist älter als 50 Jahre. Ca. 25% aller Patienten mit KRK weisen eine familiäre Belastung ohne klaren Vererbungsmodus auf. So ist das Risiko ca. 1,7fach erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung, wenn ein erstgradig Verwandter an einem KRK erkrankt ist.
2. Mögliche oder nachgewiesene Anlageträger für ein hereditäres KRK. Ihr Anteil beträgt weniger als 10% aller Betroffenen. Man unterscheidet die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC) oder Lynchsyndrom.
3. Risikopersonen mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung wie der Colitis ulcerosa. Ihr Anteil beträgt weniger als 1% (6).

Besonders beim sporadisch auftretendem KRK scheint eine Fehlernährung mit fett- und fleischreicher (v.a. rotes Fleisch) sowie ballaststoffarmer Kost das Risiko, an einem KRK zu erkranken, zu erhöhen. Des Weiteren stellen Bewegungsmangel, Übergewicht sowie Nikotin- und Alkoholkonsum weitere Risikofaktoren dar. Eine ballaststoffreiche Kost sowie eine regelmäßige körperliche Aktivität kann dagegen das Risiko für ein kolorektales Karzinom senken (7, 8, 9).

1.3. Molekulare Pathogenese und Histopathologie

Adenome sind benigne intraepitheliale Neoplasien (IEN) der kolorektalen Mukosa, die ein tubuläres, villöses oder tubulovillöses Wachstum aufweisen können. Je nach Ausmaß der Veränderungen werden IEN histologisch in niedriggradig (LGIEN) oder hochgradig (HGIEN) unterteilt. Ende der 80-er Jahre konnte in einem molekulargenetischen Stufenmodell, der sogenannten „Adenom-Karzinom-Sequenz“, gezeigt werden, dass sich sporadische KRK histopathologisch aus Adenomen entwickeln. Ursächlich dafür ist die

Akkumulation sporadischer Mutationen. Dabei betrifft die sogenannte Schlüsselmutation das APC-Gen, das hierdurch inaktiviert wird. Es folgt eine Aktivierung verschiedener Onkogene, z.B. KRAS, sowie die Inaktivierung des p53-Tumorsuppressorgens (10).

Wird eine IEN nicht entfernt, proliferieren die Adenomzellen weiter und es kann zur Infiltration der Submucosa, also zu einem invasiven Karzinom kommen.

Mit zunehmender Größe und Anzahl sowie zunehmender villöser Architektur nimmt das Auftreten einer HGIEN oder eines invasiven Karzinoms im Adenom zu. Adenome treten mehrheitlich sporadisch auf, jedoch finden sie sich auch bei der familiären adenomatösen Polyposiserkrankung. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand entstehen ca. 60% der sporadischen KRK in der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz (11). Dieser auf der Mehrschritt-Tumorgene basierende Entstehungsweg wird aufgrund der chromosomalen Instabilität auch „chromosomal instability pathway“ (CIN) genannt. Eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI), entstanden durch eine Mutation der DNA-Mismatch-Reparatur-Gene mit nachfolgenden Fehlern bei der DNA-Replikation, findet sich bei diesem Karzinogeneseweg jedoch nicht, sodass es sich hier um Karzinome vom mikrosatellitenstabilen Typ handelt.

Ca. 15% aller sporadischen KRK weisen dagegen eine MSI auf, welche auf dem sogenannten serratierten Karzinogeneseweg entstanden ist (12). Vorläuferläsionen dieses Karzinogeneseweges stellen serratierte Läsionen dar. Dazu gehören hyperplastische Polypen, das „sessile serratierte Adenom“ (SSA), das „traditionelle serratierte Adenom“ (TSA) sowie gemischte Polypen, die sich aus konventionellen Adenomen und serratierten Läsionen zusammensetzen. Bei der serratierten Karzinogenese liegt die Schlüsselmutation im BRAF-Gen, wobei es zu Hypermethylierung einer Reihe von Genen in der Promoter-Region von Tumorsuppressorgenen oder DNA-Reparaturgenen kommt. Insbesondere SSA stellen Vorläuferläsionen sporadischer Karzinome mit hoher MSI (MSI-H) dar. Diese sind meist proximal/rechtsseitig im Kolon lokalisiert und haben sich als prognostisch günstig gezeigt. Diese sporadische MSI-H KRK müssen von den hereditären

MSI-H KRK beim Lynch-Syndrom (HNPCC) abgegrenzt werden. Letzteren liegt eine Keimbahnmutation in einem der DNA-Reparaturgene zugrunde (13).

Für das TSA wird ein molekularer Mischtyp angenommen, der Merkmale sowohl der klassischen Adenom-Karzinom Sequenz als auch des serratierten Wegs zeigt (14,15).

Histopathologisch handelt es sich bei bis zu 90% der KRK um Adenokarzinome. 5 bis 10% sind muzinöse Adenokarzinome und in 1% der Fälle handelt es sich um Siegelringzellkarzinome. Daneben kommen, wenn auch selten, das adenosquamöse, das kleinzellige, das undifferenzierte Karzinom sowie Plattenepithelkarzinome vor. Das neuroendokrine Karzinom ist ebenfalls sehr selten und findet sich zu 80% in der Appendix (16).

1.4. Symptomatik

Beim KRK kommt es meist relativ spät zum Auftreten von Symptomen. Die meisten Patienten mit frühen Tumorstadien weisen keinerlei Symptome auf.

Obwohl durch Screeningmaßnahmen (s.u.) eine höhere Anzahl an frühen, asymptomatischen Tumorstadien diagnostiziert werden konnte, wird die Mehrzahl der KRK erst nach dem Auftreten von Symptomen diagnostiziert. Symptome äußern sich typischerweise durch Änderungen des Stuhlverhaltens mit neu auftretender Obstipation und/oder Diarrhoe, durch Bauchschmerzen, Blutbeimengungen im Stuhl, Gewichtsabnahme oder durch einen Abfall der körperlichen Leistungsfähigkeit, z.B. in Folge einer Eisenmangelanämie.

In fortgeschrittenen Stadien äußert sich der Tumor oftmals als Ileus bis hin zur Darmperforation (17, 18, 19).

1.5. Diagnostik

1.5.1. Früherkennung

Das KRK ist einer Früherkennung gut zugänglich. So kann die Erkrankung durch Screeningmethoden nicht nur in einem frühen, heilbaren Stadium erkannt werden, sondern auch bei Entdeckung und Entfernung von Polypen im Sinne einer Primärprävention verhindert werden. Schätzungen gehen davon aus, dass

über 30% aller KRK durch Screeningmaßnahmen der asymptomatischen Bevölkerung diagnostiziert werden (20). Diese haben typischerweise ein niedrigeres Stadium und unabhängig vom Staging eine bessere Prognose als Patienten, bei denen aufgrund bereits eingetretener Symptome ein KRK diagnostiziert wurde (21).

Der Goldstandard zur Früherkennung eines KRK stellt die komplette Koloskopie dar. Durch die Koloskopie können Adenome und nicht blutende Karzinome mit hoher Sensitivität (95%) und Spezifität (100%) erkannt werden, zudem bietet sie als einziges Verfahren die Möglichkeit der Diagnose und der endoskopischen Therapie von präneoplastischen Läsionen im gesamten Kolon (11). Durch Polypektomie von Adenomen wird sowohl eine Senkung der Inzidenzrate als auch der KRK-bedingten Mortalität erreicht (22, 23, 24). Auch bei regelmäßiger ein- bis zweijährlicher Anwendung des Tests auf okkultes fäkales Blut (FOBT) kann die Mortalität des KRK um 15-33% gesenkt werden, jedoch liegt seine Sensitivität für KRK nur bei 30-35%, für Adenome sogar nur bei 10-15%. Ein positiver FOBT oder ein bereits bestehender Karzinomverdacht erfordert immer eine anschließende Koloskopie, da nur mit dieser ein sicherer Ausschluss eines KRK erfolgen kann (6).

Die Vorsorgekoloskopie ab dem 55. Lebensjahr gehört seit 2002 zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland. Bei unauffälligem Befund sollte diese nach 10 Jahren wiederholt werden. Bei Ablehnung der Koloskopie sollte alle fünf Jahre eine Sigmoidoskopie, kombiniert mit einem jährlichen FOBT, erfolgen.

1.5.2. Tumormarker CEA

Das Carcinoembryonale Antigen (CEA) ist ein Glykoprotein aus der Immunglobulinsuperfamilie. Über 90% der KRK exprimieren CEA. Es dient als interzelluläres Adhäsionsmolekül zur Aggregation von Kolonkarzinomzellen. Da es jedoch auch bei chronischen Lebererkrankungen und bei Rauchern erhöht sein kann, hat es eine geringe Spezifität und eignet sich somit nicht als Screeningparameter zur Tumorsuche. CEA wird vielmehr als Verlaufsparmeter für die Tumornachsorge nach R0- Resektion verwendet (25). Dabei hat es die

größte Sensitivität (80%) in der Erkennung von Lebermetastasen (26). Auch ein präoperativ erhöhter CEA-Wert, der sich nach vermeintlicher RO-Resektion nicht normalisiert, deutet auf eine Tumorpersistenz mit nachfolgend nötiger Reevaluation hin.

1.6. Tumorlokalisierung und Tumorausbreitung

Die Unterscheidung zwischen Kolon- und Rektumkarzinom wird mit dem starren Rektoskop durchgeführt. Als Kolonkarzinome gelten Tumore, die mehr als 16 cm von der Anokutanlinie entfernt sind. Rektumkarzinome dagegen sind Tumore, deren unterer Rand 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist. Rektumkarzinome werden weiter unterteilt in Karzinome des oberen Drittels (16-12 cm ab Anokutanlinie), des mittleren Drittels (12-6 cm ab Anokutanlinie) und des unteren Drittels (<6 cm ab Anokutanlinie). Beim Kolonkarzinom finden sich mit über 45% die meisten Karzinome im Colon sigmoideum, gefolgt von Colon ascendens (17%) und Coecum (12,5%). Beim Rektumkarzinom ist mit über 82% das mittlere und untere Drittel betroffen. Mehrfachkarzinome kommen nur in 2 bis 3% der Fälle vor (16).

Die Ausdehnung des Tumors über den Primarius hinaus erfolgt entweder per continuitatem in das parakolische und pararektale Fettgewebe, oder es erfolgt über den Einbruch in Lymphbahnen oder Blutgefäße eine lymphogene und hämatogene Ausbreitung. Dabei stellt die lymphogene Ausbreitung in die regionären Lymphknoten die häufigste Metastasierungsart dar. Da der Lymphabstrom entlang der arteriellen Versorgung des Darmes erfolgt, ist der Befall der regionären Lymphknoten abhängig von der Lokalisation des Tumors. Der Lymphabfluss von Karzinomen des Kolons erfolgt zunächst über perikolische Lymphknoten, beim Rektumkarzinom erfolgt er in die im Mesorektum gelegenen perirektalen Lymphknoten. Anschließend werden Lymphknoten entlang den versorgenden Arterien zentralwärts befallen. Bei der hämatogenen Metastasierung stellt entsprechend dem venösen Abfluss über das Pfortadersystem die Leber mit 70-80% das häufigste Metastasierungsorgan dar. Zweithäufigster Metastasierungsorgan ist die Lunge mit 10-35%, gefolgt von Skelett, Nebenniere und Gehirn (6). In fortgeschrittenen Stadien findet sich

häufig auch eine peritoneale Aussaat. Bei tiefsitzenden Rektumtumoren, deren venöser Abfluss über die V. cava erfolgt, ist auch eine direkte Metastasierung in die Lunge möglich.

Aufgrund der anatomischen Besonderheit des Rektums sind Lokalrezidive des Rektums sehr viel häufiger als beim Kolonkarzinom (26).

1.7. Klassifizierungen

1.7.1. Tumorstadieneinteilung

In Europa hat sich die Stadieneinteilung der „Union International Contre le Cancer“ (UICC), die sich aus der TNM-Klassifikation der UICC ergibt, durchgesetzt. Die 7. Auflage der TNM-Klassifikation erschien 2010 (27). Die TNM-Klassifikation ergibt sich aus der Invasionstiefe des Primärtumors (T), des regionären Lymphknotenstatus (N) sowie dem Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Durch das Hinzufügen von Ziffern zu diesen drei Komponenten wird die Ausbreitung der Tumorerkrankung definiert, so reicht T von Stadium T0, ohne Anhalt für einen Primärtumor, bis Stadium T4, bei welchem der Tumor das viszerale Peritoneum perforiert bzw. direkt in andere Organe oder Strukturen infiltriert hat. Bei N0 bestehen keine regionären Lymphknotenmetastasen, bei N1 bestehen Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten, bei N2 in ≥ 4 regionären Lymphknoten. Fernmetastasen werden mit M1 bezeichnet. Dabei gelten auch Lymphknotenmetastasen entlang der Aorta als Fernmetastasen. Für das TNM-System gibt es eine klinische Klassifikation (cTNM), welche auf vor der Therapie erhobenen Befunden, insbesondere Endosonographie, CT und MRT, beruht, sowie eine pathologische Klassifikation (pTNM), welche nach Resektion und histologischer Aufarbeitung erfolgt. Ein nach neoadjuvanter Therapie erhobenes Tumorstadium wird durch das Präfix „y“ gekennzeichnet (ypTNM/ yTNM) (26, 27). Die Einstufung des KRK in ein Tumorstadium bestimmt einerseits die weitere Therapie und stellt andererseits den derzeit wichtigsten Prognosefaktor des KRK dar.

Im angloamerikanischen Sprachraum erfolgt noch häufig die Stadieneinteilung entsprechend dem nach Dr. Cuthbert Dukes beschriebenen Einteilungssystem, der Dukes-Klassifikation (Dukes 1932). Tabelle 1 stellt die Stadiengruppierung nach UICC, TNM-Klassifikation und Dukes dar.

Tabelle 1: Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms nach UICC basierend auf dem TNM-System

UICC	Definition	TNM			Dukes
0	Carcinoma in situ	Tis	N0	M0	A
I	Ia: Beschränkung auf Mukosa und Submucosa	T1	N0	M0	A
	Ib: Infiltration Muscularis propria	T2	N0	M0	A
II	Ila: Infiltration der Subserosa	T3	N0	M0	B
	Ilb: Infiltration anderer Organe oder Strukturen	T4	N0	M0	B
III	Befall regionaler Lymphknoten	T1-4	N1-2	M0	C
IV	Fernmetastasen	T1-4	N1-2	M1	D

1.7.2. Differenzierungsgrad

Adenokarzinome werden auf Grund des Grades der strukturellen Atypie in vier Differenzierungsgrade, G1 bis G4, eingeteilt (WHO 2000). Dabei steht G1 für gut differenzierte Karzinome, G2 für mäßige differenzierte Karzinome und G3 für schlecht differenzierte Karzinome. Bei der Klassifikation G4 handelt es sich um undifferenzierte Karzinome.

Muzinöse Adenokarzinome und Siegelringkarzinome werden als gering differenzierte Karzinome eingestuft (G3) (6).

1.7.3. Residualtumorklassifikation

Das Verbleiben von Tumorgewebe und damit der Tumorstatus nach erfolgter Therapie wird durch die R-Klassifikation beschrieben. Dabei werden lokoregionär verbliebene Tumorrreste als auch Tumorrreste in Form belassener

Fernmetastasen berücksichtigt. Die R-Klassifikation beruht auf klinischen als auch pathologischen Befunden. Dabei bedeutet R0, dass kein Residualtumor nach Therapie mehr vorliegt, R1 dagegen der mikroskopische, R2 der makroskopische Nachweis von einem Residualtumor (28).

1.8. Prognosefaktoren

Die Prognose des KRK wird durch verschiedene Faktoren bestimmt, von denen der wichtigste derzeit das pathologische Tumorstadium nach dem TNM-System darstellt (29). Zusätzlich zu der Anzahl befallener Lymphknoten stellt die Anzahl der untersuchten Lymphknoten, unabhängig davon ob es nodal positive oder negative Stadien sind, einen entscheidenden unabhängigen Prognosefaktor dar. Die Anzahl resezierter Lymphknoten korreliert signifikant mit dem rezidivfreien Überleben als auch dem Gesamtüberleben (30, 31, 32, 33, 34). Darüber hinaus stellt der Residualtumorstatus (R-Klassifikation) einen weiteren wichtigen Prognosefaktor dar (35, 36), ebenso die Invasion venöser (V) und/oder lymphatischer (L) Gefäße sowie eine perineurale Tumordinfiltration (37). Auch der präoperative CEA-Wert hat unabhängig vom Tumorstadium prognostische Bedeutung, so fand u.a. Thirunavukarasu et al. in seiner Studie ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko bei präoperativ erhöhtem CEA-Wert (>5 ng/ml) (38). Ebenso prognostische Bedeutungen haben der Differenzierungsgrad (39, 40) sowie insbesondere beim Rektumkarzinom der zirkumferentielle Resektionsrand (41, 42) sowie der Tumorregressionsgrad nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (RChT) (43).

Vor allem in den letzten Jahren sind zunehmend molekulare Marker als Prognosefaktoren in den Fokus geraten. So konnte in der PETACC-3-Studie der Mikrosatellitenstatus als unabhängiger prognostischer Faktor im Stadium II identifiziert werden (44). In großen Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass Patienten, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) aufwiesen, eine bessere Prognose haben als Patienten mit stabilen Mikrosatelliten (45). Jedoch ist eine hohe Mikrosatelliteninstabilität als prädiktiver Marker nicht eindeutig geklärt. Studien weisen darauf hin, dass die Patienten mit MSI-H, die eine adjuvante Therapie erhielten, geringere

Überlebensraten aufweisen als diejenigen ohne Chemotherapie (46, 47). Ob man Patienten im Stadium II auf MSI testen sollte, um dann bei diagnostiziertem MSI-H aufgrund der besseren Prognose keine Chemotherapie zu geben, ist derzeit noch eine individuelle Entscheidung.

1.9. Therapie des kolorektalen Karzinoms

Generell stehen für die Therapie des KRK drei Modalitäten zur Verfügung: die chirurgische Therapie, die Chemotherapie und die Strahlentherapie.

Bei jedem KRK, sofern keine schweren Kontraindikationen vorliegen, sollte eine chirurgische Resektion des Primärtumors erfolgen. Auch bei Vorliegen von synchronen Metastasen mit asymptomatischem Primärtumor sollte bei allgemeiner Operabilität eine palliative Primärtumorresektion diskutiert werden, da in Studien nachgewiesen wurde, dass die Entfernung des Primärtumors mit einem längeren Gesamt- und progressionsfreien Überleben assoziiert ist. Zudem reduziert die Resektion des Primärtumors das Auftreten von Komplikationen des Primärtumors wie z.B. Ileus und damit verbundenen Notfalloperationen (48, 49).

Da das Rezidivrisiko mit zunehmender Tumordinfiltrationstiefe und zunehmendem Befall der regionären Lymphknoten ansteigt, reicht bei Vorhandensein dieser Faktoren eine alleinige chirurgische Therapie nicht mehr aus, eine Zusatztherapie mittels Chemo- und/oder Strahlentherapie wird notwendig.

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten ist das Lokalrezidivrisiko beim Rektumkarzinom höher als beim Kolonkarzinom, sodass sich die Therapiestrategien bei den zwei Entitäten unterscheiden. Daher erfolgt im Abschnitt der adjuvanten Therapie eine getrennte Beschreibung von Kolon- und Rektumkarzinom.

1.9.1. Chirurgische Therapie

Voraussetzung für eine Kuration ist eine komplette chirurgische Resektion (R0) des tumortragenden Darmabschnitts einschließlich der lokalen Lymphknoten.

Das Ausmaß der Darmresektion wird durch die Resektion der jeweiligen versorgenden Gefäße und des hierdurch definierten Lymphabflussgebietes bestimmt. Standard beim Kolonkarzinom ist je nach Lokalisation des Tumors die Hemikolektomie, Transversumresektion oder eine erweiterte Hemikolektomie bei flexurnahen Karzinomen. Beim Rektumkarzinom im unteren und mittleren Drittel stellt die totale mesorektale Exzision das operative Standardverfahren dar, im oberen Drittel die partielle Mesorektumexzision.

Nur bei Frühkarzinomen (pT1, L0, V0, G1-2) kann eine lokale, endoskopische Tumorexzision erfolgen (16).

Zur exakten Beurteilung eines Lymphknotenbefalls wird die histopathologische Aufarbeitung von mindestens 12 Lymphknoten gefordert. Es konnte in vielen Studien eine positive Korrelation zwischen Anzahl der entfernten Lymphknoten und dem Überleben der Patienten festgestellt werden (30, 31, 50).

1.9.2. Adjuvante Therapie

1.9.2.1. Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

Beim Kolonkarzinom muss die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie geprüft werden. Ziel einer adjuvanten Chemotherapie ist es, disseminierte Tumorzellen zu eliminieren, um ein Tumorrezidiv zu verhindern (51). Mit der adjuvanten Chemotherapie sollte frühzeitig, möglichst innerhalb acht Wochen nach Tumorresektion, begonnen werden (52).

Voraussetzung für eine adjuvante Chemotherapie ist zum einen eine R0-Situation nach chirurgischer Resektion des Primärtumors und zum anderen das Fehlen von Fernmetastasen. Zudem dürfen keine Kontraindikationen vorliegen. Kontraindikationen stellen reduzierter Allgemeinzustand (<2 nach WHO), unkontrollierte Infektion, Leberzirrhose Child B und C, schwere KHK oder Herzinsuffizienz, prä-/terminale Niereninsuffizienz, eingeschränkte Knochenmarkfunktion, das Unvermögen am Teilnehmen regelmäßiger Kontrolluntersuchungen sowie andere Begleiterkrankungen, die die Lebenserwartung einschränken, dar. Das Alter stellt per se keine Kontraindikation dar und hat somit keinen prädikativen Wert (53).

Die Entscheidung, ob eine adjuvante Chemotherapie indiziert ist, ergibt sich aus der adäquaten pathologischen Stadieneinteilung nach UICC. Bei Patienten im Stadium UICC I wird aufgrund der ausgezeichneten Prognose eine adjuvante Chemotherapie nicht empfohlen.

Im Stadium UICC II ist der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nicht eindeutig gesichert. Im Falle vorhandener Risikofaktoren sollte jedoch eine adjuvante Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Aufgrund einer schlechteren Prognose gelten nach den aktuellen S3-Leitlinien folgende Situation als Risikofaktoren: pT4-Tumore, Tumorperforation-/einriss, Operation unter Notfallbedingungen sowie zu geringe Anzahl an untersuchten Lymphknoten (<12) (32, 54, 55). In den NCCN-Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) von 02/2014 zählen T4-Tumore, untersuchte Lymphknoten <12, G3/4 (außer bei MSI-H-Tumoren), Perforation, Ileus sowie Infiltration in regionäre Venen- oder Lymphgefäße (L1, V1) zu den Risikofaktoren, bei denen eine adjuvante Chemotherapie empfohlen wird (56).

Aufgrund der Ergebnisse der QUASAR-Studie, in der im Behandlungsarm der adjuvanten Chemotherapie ein absoluter Überlebensvorteil von ca. 3,6% im Vergleich zur alleinigen operativen Therapie beobachtet wurde, ist der Nutzen einer Chemotherapie auch bei Patienten im Stadium UICC II ohne Risikofaktoren nicht vollkommen auszuschließen (57). Auch bei diesen Patienten kann in Einzelfällen unter Abwägung der Risiken eine adjuvante Chemotherapie in Betracht kommen. Falls bei einem Patienten im UICC-Stadium II die Entscheidung zu einer Chemotherapie fällt, kann eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen erfolgen. Eine Kombination mit Oxaliplatin ergab in diesem Stadium keinen Überlebensvorteil (58).

Im Stadium UICC III stellt die adjuvante Chemotherapie die Standardtherapie dar. Es konnte ein signifikanter Überlebensvorteil (15-20%) für Patienten im UICC-Stadium III mit adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation gezeigt werden (59). Bevorzugt werden sollte eine Oxaliplatin-haltige Chemotherapie, welche mit einem infusionalem 5-FU-Regime kombiniert wird. Die Empfehlung basiert auf den Daten der Ergebnisse der internationalen, multizentrischen MOSAIC-Studie. Die Studienergebnisse zeigten, dass durch

eine Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/Folinsäure eine signifikante Verbesserung sowohl des krankheitsfreien- als auch Gesamtüberlebens gegenüber einer alleinigen 5-FU/Folinsäure Therapie für Patienten im UICC-Stadium III erreicht wird (60). Die infusionale Applikationsform von 5-FU/Folinsäure ist den Bolusschemata aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils zu bevorzugen (61, 62).

Auch die Kombination von Oxaliplatin mit dem oralen 5-FU-Prodrug Capecitabine (XELOX) im Vergleich zur alleinigen 5-FU/ Folinsäure Therapie erreichte in der XELOXA-Studie vergleichbare Ergebnisse wie die MOSAIC-Studie, sodass XELOX eine neue Option für die Therapie im UICC Stadium III darstellt. Die beiden Therapieregime FOLFOX und XELOX gelten als äquivalent wirksam und gelten im Stadium III als Standard (63).

Bisher galt, dass die Kombinationschemotherapie von Oxaliplatin mit 5-FU/Folinsäure bei Patienten, die älter als 70 Jahre waren, keinen eindeutigen Benefit gegenüber einer alleinigen 5-FU/Folinsäure Therapie erbrachte (64, 65). Jedoch konnte Haller et al. in seiner Studie zeigen, dass auch Patienten > 70 Jahre im Vergleich zur alleinigen 5-FU/Folinsäure Therapie mit dem XELOX-Regime ein vergleichbar verbessertes rezidivfreies Überleben zeigten als jüngere Patienten < 70 Jahre. Damit kann nun auch älteren Patienten ein Oxaliplatin-haltiges Regime empfohlen werden (66).

Bei Kontraindikationen gegen Oxaliplatin wird eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen empfohlen. Dabei sollte Capecitabine gegenüber der infusionalen Applikationsform der Vorzug gegeben werden (67).

1.9.2.2. Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom

Aufgrund der größeren Lokalrezidivrate des Rektumkarzinoms nimmt hier die Strahlentherapie einen großen Stellenwert in der perioperativen Therapie ein. Ebenso wie beim Kolonkarzinom ist aber auch die Chemotherapie für die Reduktion der Metastasierung von wesentlicher Bedeutung. Beim Rektumkarzinom bestimmt neben dem UICC-Stadium die Höhenlokalisation die Wahl der perioperativen Therapie.

Beim Rektumkarzinom im oberen Drittel gibt es unterschiedliche Auffassungen, für gewöhnlich wird eine adjuvante Therapie analog dem Kolonkarzinom durchgeführt (siehe oben). Eine Senkung der Lokalrezidivrate konnte hier durch zusätzliche Strahlentherapie in der holländischen TME-Studie nicht nachgewiesen werden (68).

Dagegen nimmt beim Rektumkarzinom des mittleren und unteren Drittels die neoadjuvante Radiochemotherapie (RChT) eine große Rolle ein. Um das Therapiekonzept an das Tumorstadium anzupassen, ist eine präzise präoperative Diagnostik nötig. Wichtig zur Planung des Therapiekonzeptes ist v.a. die Infiltration des Tumors durch die Darmwand sowie die Detektion von regionären Lymphknotenmetastasen. Je nach Verfügbarkeit soll ein Schnittbildverfahren wie CT oder MRT gegebenenfalls in Kombination mit der Endosonographie zum Einsatz kommen. Vorteil des MRT ist die gute Beurteilbarkeit der Eindringtiefe von Tumoren in die Darmwandschichten des Rektums (insbesondere Differenzierung von T2- versus T3/4-Tumoren) sowie die präzise Darstellung des Abstands des Tumors vom Rand der mesorektalen Faszie. Der zirkumferentielle Resektionsrand stellt einen entscheidenden Prognosefaktor für ein Lokalrezidiv dar (16, 41).

Im Stadium UICC I wird keine perioperative Therapie empfohlen, hier stellt die alleinige chirurgische Therapie die Therapie der Wahl dar.

Im UICC-Stadium II und III ist eine neoadjuvante Therapie indiziert. Diese kann entweder als Kurzzeitbestrahlung (5x5 Gy) oder als kombinierte Radiochemotherapie (45 bis 50,4 Gy in 25 bis 28 Fraktionen in Kombination mit 5-FU) erfolgen. Die alleinige neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung stellt eine Option dar, wenn kein Downsizing des Tumors angestrebt wird. Bei T4-Tumoren, T3-Tumoren mit enger Lagebeziehung zur mesorektalen Faszie sowie bei tief sitzenden Tumoren mit dem Ziel des Schließmuskelerhalts soll der kombinierten RChT der Vorzug gegeben werden, da in diesen Situationen ein Downsizing erwünscht ist, um eine höhere Rate an R0-Resektionen zu erreichen (69). Zudem wurde durch die präoperative RChT im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie eine signifikant verminderte Rate an Lokalrezidiven festgestellt (70, 71). Eine alleinige Chemotherapie sollte nur bei

Kontraindikationen für eine Strahlentherapie, z.B. bei Vorbestrahlung im kleinen Becken im Rahmen eines Prostata- oder Zervixkarzinoms, erfolgen.

Die neoadjuvante RChT ist der adjuvanten RChT zu bevorzugen. In den 2012 veröffentlichten Resultaten der 11-Jahresanalyse der deutschen CAO/ARO/AIO-94 Studie von Sauer et al. konnte weiterhin gezeigt werden, dass durch eine neoadjuvante RChT im Vergleich zur adjuvanten RChT die Rate an Lokalrezidiven signifikant vermindert werden kann (7,1% gegenüber 10,1%). Zudem traten zum einem im Arm der neoadjuvanten Gruppe weniger akute und chronische Grad III/IV-Nebenwirkungen auf, zum anderen kann durch das Downsizing der neoadjuvanten Therapie die Rate an sphinktererhaltender Operationsverfahren erhöht werden (72, 73). Das Intervall vom Ende der RChT bis zur Operation soll 4-6 Wochen betragen.

Falls im Stadium II und III keine neoadjuvante Therapie erfolgt ist (z.B. wenn im präoperativen Staging das Tumorstadium unterschätzt wurde), sollte die RChT adjuvant 4-6 Wochen nach der operativen Therapie erfolgen.

Eine adjuvante Chemotherapie ist nach neoadjuvanter Radiochemotherapie unabhängig vom Tumorstadium indiziert. Bislang gilt hier die 5-FU-Monotherapie als Standard.

Das Gesamtüberleben hängt im Wesentlichen vom Auftreten von Fernmetastasen ab. Die Frage ob eine verminderte Rate an Fernmetastasen und somit eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine Kombinationschemotherapie mit Oxaliplatin und 5-FU zu erreichen ist, hat aktuell die Phase-III-Studie (CAO/ARO/AIO-04) der German Rectal Cancer Study Group zum Thema. Bisherige Ergebnisse zeigten durch Kombination von 5-FU mit Oxaliplatin eine verbesserte Rate an pathologischen kompletten Remissionen (ypT0, ypN0) bei vergleichbarer Toxizität. Ob auch der primäre Endpunkt, das verbesserte krankheitsfreie Überleben, durch eine intensivierete Systemtherapie zu erreichen ist, wird das weitere Follow-up dieser Studie zeigen (74).

1.9.3. Therapeutische Vorgehen bei Metastasierung und palliative Therapie

Ca. 35% aller Patienten mit KRK haben bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen, bei ca. 22% der Patienten mit initialem Stadium II oder III treten im Verlauf ihrer Erkrankung metachrone Lokalrezidive oder Fernmetastasen auf (75, 76). Bei Auftreten von Fernmetastasen gibt es zwei wichtige Säulen der Therapie. Zum einen die chirurgische Metastasenresektion, welche die einzig kurative Methode für Patienten mit metastasiertem KRK darstellt. Jedoch ist bei ca. 80% der Patienten mit hepatisch metastasiertem KRK eine kurative Metastasenresektion nicht möglich, hier hat die systemische Therapie mit palliativem Therapieansatz eine große Bedeutung.

1.9.3.1. Systemische Chemotherapie

Für die systemische Chemotherapie stehen Fluoropyrimidine (als Infusion oder oral), Oxaliplatin und Irinotecan zur Verfügung. Als zielgerichtete Therapie kommen Cetuximab oder Panitumumab („Epidermal Growth Factor Receptor“ (EGFR)-Antikörper, Tyrosinkinase-Inhibitor) sowie Bevacizumab („Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF)-Antikörper) und Aflibercept (rekombinantes humanes Fusionsprotein, VEGF-Inhibitor) als Angiogenesehemmer zum Einsatz. Auch der orale Multi-Kinase-Inhibitor Regorafenib ist seit August 2013 zur Behandlung des metastasierten KRK zugelassen, welcher nach Versagen von zwei Vortherapien bzw. einer anti-VEGF- und einer anti-EGFR-Therapie oder bei Patienten, die für diese Therapien nicht geeignet sind, empfohlen wird. Liegen entweder nicht resektable Metastasen vor, bestehen keine tumorspezifischen Symptome oder weist der Patient schwere Komorbiditäten auf, die ein operatives Vorgehen nicht zulassen, steht die palliative, weniger intensive Chemotherapie mit dem Ziel der Überlebensverlängerung unter Erhalt bzw. Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund. Dabei kann bereits initial eine Kombinationstherapie mit 5-FU/Folinsäure und Oxaliplatin oder Irinotecan erfolgen, aber auch eine sequentielle Therapie, also der Beginn mit einer Fluoropyrimidin-Monotherapie gefolgt von einer Kombinationstherapie, stellt eine gültige Behandlungsoption dar (77, 78). Bei einer Fluoropyrimidin-

Monotherapie sollte der oralen Form der Vorzug gegeben werden (79). Die palliative Therapie beinhaltet meist die Resektion des Primärtumors zu Sicherung der Darmpassage, wobei Studien auf die Möglichkeit hindeuten, dass im Falle eines nicht-stenosierenden Primärtumors und bei fehlender Blutungsanämie eine Resektion nicht zwangsläufig erfolgen muss (80). In der kürzlich veröffentlichten französischen FFCD-9601-Studie (Phase III) konnte jedoch gezeigt werden, dass die Entfernung des Primärtumors bei Patienten mit KRK und synchronen Metastasen mit einem längeren Gesamt- und progressionsfreien Überleben assoziiert ist (48).

Liegen potentiell respektable Metastasen vor, so ist eine Konversionstherapie, also der Versuch, durch eine intensive Chemotherapie ein Downsizing und damit eine Resektabilität der Metastasen zu erreichen, indiziert. Ebenso soll diese bei bereits vorliegenden tumorspezifischen Symptomen oder Organkomplikationen sowie bei raschem Progress, sofern es der Allgemeinzustand erlaubt, erfolgen (54).

Der Therapiestandard einer intensiven Chemotherapie besteht sowohl in der Erstlinientherapie als auch Zweitlinientherapie in einem kombinierten Chemotherapieregime, das um einen gegen den EGFR oder den VEGF gerichteten Antikörper ergänzt wird. Durch die sequentielle Anwendung der neuen Kombinationstherapien konnte in den letzten 10 Jahren die Prognose von Patienten mit metastasiertem KRK mit einem medianen Überleben von über 20 Monaten deutlich verbessert werden, so dass ein signifikanter Prozentsatz dieser Patienten heutzutage über zwei Jahre lebt (81). Bereits in der Erstlinientherapie sollte eine möglichst effektive Therapie zum Einsatz kommen, da hier deutlich größere Ansprechraten und progressionsfreie Zeiten erreicht werden als in den folgenden Therapielinien (82).

Die Kombinationschemotherapie besteht aus einer Kombination von 5-FU mit Oxaliplatin (FOLFOX) oder mit Irinotecan (FOLFIRI). Eine gleichwertige Alternative zum infusionalem 5-FU/Folinsäure-Regime stellt die Kombination von Oxaliplatin mit Capecitabine (CAPOX) dar (83).

Durch die Hinzunahme von Bevacizumab zu einem irinotecanhaltigen Regime konnte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und

des Gesamtüberlebens verzeichnet werden (84). Ein verlängertes progressionsfreies Überleben konnte auch bei Bevacizumab in Kombination mit FOLFOX oder CAPOX nachgewiesen werden (85, 86).

Als weitere biologische Therapien stehen die gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichteten Antikörper Cetuximab (chimär) und Panitumumab (vollhumanisiert) zur Verfügung. Jedoch muss vor Therapiebeginn mit diesen Substanzen der Mutationsstatus im RAS-Onkogen bestimmt werden, da Patienten mit aktivierenden Mutationen im RAS-Onkogen, welche sich bei etwa 52 % aller KRK finden, nicht auf eine anti-EGFR-gerichtete Therapie ansprechen. Beide Antikörper sind nur bei nachgewiesenem RAS-Wildtyp zugelassen (81, 87, 88).

Unlängst wurden die Ergebnisse der deutsch-österreichischen Phase-III-Studie FIRE-3 zur Erstlinientherapie des metastasierten KRK vorgestellt, in welcher Cetuximab und Bevacizumab jeweils in Kombination mit dem FOLFIRI-Regime verglichen wurde. Dabei war FOLFIRI plus Cetuximab beim Gesamtüberleben signifikant um 3,7 Monate überlegen, nicht jedoch beim Ansprechen und progressionsfreien Überleben (89). In der kürzlich publizierte amerikanischen Phase-3-Studie CAL/SWOG 80405 konnte dieses Ergebnis nicht bestätigt werden (90). Danach zeigte sich in der Erstlinientherapie kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen einer Chemotherapie mit FOLFIRI/FOLFOX plus Cetuximab und FOLFIRI/FOLFOX plus Bevacizumab. Auch das progressionsfreie Überleben ergab mit 10,8 Monaten bei Bevacizumab plus FOLFIRI/FOLFOX und 10,4 Monaten bei Cetuximab plus FOLFIRI/FOLFOX keinen Unterschied in beiden Gruppen.

Somit stehen beide monoklonale Antikörper zur Erstlinientherapie beim metastasierten KRK zur Verfügung, die Auswahl sollte das Risiko der verschiedenen Nebenwirkungen berücksichtigen.

1.9.3.2. Metastasenresektion

Liegen primär resektable Metastasen vor, meist solitäre Lungen- oder Lebermetastasen, ist eine primäre Metastasenresektion und damit ein prinzipiell kurativer Ansatz möglich (91). Eine chirurgische Intervention sollte bei Lungen-

oder Lebermetastasen immer in Erwägung gezogen werden, da Patienten nach kompletter Resektion von Metastasen eine im Vergleich zu nicht metastasenresezierten Patienten, signifikant verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate, teilweise über 40%, aufweisen (92, 93, 94). Jedoch ist nur bei 10-20% der Patienten mit hepatischer Metastasierung zum Zeitpunkt der Metastasenmanifestation eine Resektion möglich. Limitierend für die Metastasenresektion sind neben der anatomischen Lage meist eine multifokale Ausdehnung der Metastasen und Komorbiditäten der Patienten (z.B. Leberzirrhose) (95).

Bei primär nicht resektablen Metastasen besteht durch eine neoadjuvante intensivierete Chemotherapie (s.o.) die Möglichkeit, durch Downsizing eine Resektabilität der Metastasen zu erreichen. Dieses Vorgehen wird im Gegensatz zur primären Resektion, bei der direkt nach Diagnosestellung der Metastasen eine Resektion erfolgt, als sekundäre Metastasenresektion bezeichnet. Ziel ist nicht das Erreichen einer klinisch kompletten Remission, sondern die Möglichkeit einer R0-Resektion. Deshalb soll unter laufender Chemotherapie die Möglichkeit einer R0-Resektabilität regelmäßig geprüft werden und Patienten, sobald eine Resektion möglich erscheint, einer Operation zugeführt werden. Patienten mit sekundärer hepatischer Metastasenresektion zeigen vergleichbare Überlebensraten wie Patienten mit bereits initial resezierten Metastasen (96).

In letzter Zeit sind zunehmend lokale Ablationsmethoden wie die Kryotherapie oder Radiofrequenzablation (RFA) eingesetzt worden, um eine lokale Destruktion des Tumors zu erreichen. Die chirurgische Metastasenresektion stellt noch immer die Methode der Wahl dar, jedoch erweist sich die RFA als eine potentiell kurative Option bei Patienten mit Kontraindikationen für eine chirurgische Metastasenresektion. Zudem erhöht sie die Wahrscheinlichkeit für eine chirurgische Metastasenresektion bei Patienten, bei denen initial die Metastasen als nicht resektabel eingestuft wurden (97). Die RFA ist sowohl perkutan, laparoskopisch als auch offen chirurgisch möglich und wird bei Tumoren bis 5 cm Durchmesser angewandt (98).

Ob ein Patient mit limitierten und sicher resezierbaren Lebermetastasen von einer begleitende Chemotherapie profitiert, ist nicht eindeutig geklärt und ist Gegenstand aktueller Diskussion. Eine Tendenz zu verlängertem krankheitsfreien Überleben sowie Gesamtüberleben konnte bei Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie beobachtet werden (99, 100, 101).

1.10. Zielsetzung

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, die Versorgungssituation und die Behandlungsqualität von Patienten mit kolorektalem Karzinom, die zwischen den Diagnosejahren 2005-2012 im Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd behandelt wurden, zu erfassen.

Dazu werden patienten- und behandlungsspezifische Parameter wie die Verteilung des Alters und des Geschlechtes, des Tumorstadiums sowie des Differenzierungsgrades untersucht. Weiterhin werden die Höhe des präoperativen CEA-Wertes, die Rezidivrate sowie die Anzahl und Art einer durchgeführten adjuvanten Therapie analysiert und Patienten mit metastasiertem Tumorleiden auf die Durchführung einer Metastasenresektion geprüft. Ferner erfolgt die Untersuchung der postoperativen Überlebenschancen nach der Methode nach Kaplan-Meier. Dabei wird der Einfluss auf das Überleben verschiedener Faktoren wie Alter, Geschlecht, Lokalisation, Tumorstadium, Rezidiv, Höhe des CEA-Wertes sowie Behandlungsstrategie analysiert.

Um einen Vergleich der Versorgungssituation und Behandlungsqualität des Stauferklinikums zu erhalten, wurden die eigenen Ergebnisse denen des Qualitätsberichts 2013 des Onkologischen Schwerpunkts Stuttgart (OSP) sowie Ergebnissen internationaler Studien gegenübergestellt und kritisch bewertet.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Grundlage dieser retrospektiven Studie sind Daten von 547 konsekutiven Patienten mit KRK, die im Zeitraum zwischen Januar 2005 und Dezember 2012 im Stauferklinikum behandelt wurden. Ab dem Jahre 2007, in dem das Stauferklinikum den Status eines DKG-zertifizierten Darmkrebszentrums erlangte, wurden die Patienten mit KRK in einer prospektiv geführten Tumornachsorge registriert. Die Diagnosejahrgänge 2005 und 2006 wurden durch einen Suchlauf nach ICD-Code C18 und C19 selektioniert.

Es erfolgte eine getrennte Betrachtung von Kolon- und Rektumkarzinomen, da sich v.a. die Konzepte der multimodalen Therapie in einigen Punkten unterscheiden.

2.2. Datenerhebung

Alle erhobenen Daten wurden anonymisiert elektronisch gespeichert und zur weiteren Datenverarbeitung in das Microsoft Excel Format überführt.

Ein großer Anteil der Patientendaten wurde bis 2007 den schriftlichen Krankenakten und ab 2007 der Siemens medico-basierten elektronischen Krankenakte des Stauferklinikums Schwäbisch Gmünd entnommen. Analysiert wurden insbesondere Arztbriefe, OP-Berichte, histologische bzw. pathologische Befunde, radiologische Berichte und Laborbefunde, zusätzlich erfolgte das Studium von klinikinternen ambulanten Akten. Bei fehlenden Daten (insbesondere zur Ermittlung des Gesamtüberlebens) wurde versucht, weitere Informationen von betreuenden Hausärzten und/oder die Nachsorge durchführenden Internisten zu ermitteln, falls die Patienten nach Beendigung der Chemotherapie im weiteren Verlauf nicht mehr am Stauferklinikum betreut wurden.

Folgende Parameter wurden bei der Datenerhebung erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- TNM-Klassifikation und Tumorstadium nach UICC
- Lokalisation von synchronen Metastasen
- Grading
- CEA-Wert

Die präoperativ ermittelten CEA-Werte wurden in drei Risikogruppen unterteilt: CEA-Wert im Normbereich (≤ 5 ng/ml), CEA-Wert intermediär erhöht (5-10 ng/ml), CEA-Wert stark erhöht (> 10 ng/ml).

- Rezidivrate und deren Lokalisation
- Stadiengerechte Anwendung der adjuvanten Therapie beim Kolonkarzinom und Art des gewählten Chemotherapeutikums
- Stadiengerechte Anwendung der perioperativen Therapie beim Rektumkarzinom
- Tumorresponse des Rektumkarzinoms auf neoadjuvante Therapie
- Primäre oder sekundäre Metastasenresektion bei synchroner und metachroner Metastasierung
- Vitalstatus

Ermittelt wurde der aktuelle Patientenstatus (lebend/verstorben). Im Falle eines Todes wurde auch die Todesursache festgehalten. Diese wurde in Hinblick auf eine mögliche Tumorabhängigkeit hin überprüft.

2.3. Statistische Analyse

Die deskriptiven statistischen Analysen wurden mit der SPSS 22.0 ® Software (SPSS Inc. Chicago, USA) durchgeführt. Die Daten für die deskriptive Statistik wurden mit Median, Maximum, Minimum, sowie Häufigkeiten und Prozentsätzen ausgewertet.

Die graphische Darstellung der postoperativen Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgte nach der Methode nach Kaplan-Meier. Hierfür wurde die Statistiksoftware JMP® Version 11 (JMP, Start Statistic, SAS Institute Inc.) verwendet. Eine Überlebenskurve, beginnend mit 100%, gibt für jeden Zeitpunkt des Beobachtungszeitraumes den Prozentsatz der Überlebenden in der jeweiligen Kohorte an. Die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate sind ausgewählte Zeitpunkte der Überlebenskurve. Falls die Fallzahl der untersuchten Gruppen klein war, wurde das 95%-Konfidenzintervall mit angegeben. Ferner wurde, wenn möglich, der Median der Überlebenszeit mit 95%-Konfidenzintervall angegeben. Mit diesem Verfahren ist auch der Vergleich der Überlebensraten zwischen Gruppen möglich, dabei wurde der Log-Rank-Test angewendet. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Vergleichen mit $p < 0,05$ festgelegt.

Ermittelt wurde das krankheitsspezifische Überleben, das progressionsfreie Überleben als auch das Überleben nach Progression der Patienten.

Beim krankheitsspezifischem Überleben (DSS=disease specific survival) wurden nur Todesfälle durch die Tumorerkrankung als Zielereignis berücksichtigt. Auch Patienten, die an postoperativen Komplikationen verstarben, wurden als tumorbedingte Todesfälle gewertet. Sämtliche andere Todesfälle bzw. die letzte lebende Beobachtung wurde als Zensierung gewertet.

Um die eigenen Überlebensanalyse mit den Daten des OSP Stuttgarts zu vergleichen, wurde zusätzlich zum krankheitsspezifischem Überleben für die Faktoren Lokalisation, Alter, Geschlecht und Stadium auch das Gesamtüberleben (OS= overall survival) ermittelt. Hierbei wurden tumor- und nicht tumorbedingte Todesfälle als Zielereignis gewertet.

Für das krankheitsspezifische Überleben als auch Gesamtüberleben wurde die Überlebenszeit vom Tag der Primärtumoroperation (bzw. Erstdiagnose bei nicht operierten Patienten) bis zum tumorbedingten Tod des Patienten oder bis zum Tode aufgrund anderer Ursachen bzw. Tag der letzten lebenden Beobachtung gezählt.

Als weiteres Zielereignis wurde der Zeitpunkt des ersten Auftretens eines erneuten Tumornachweises zur Bestimmung des rezidivfreien Überlebens („disease free survival“, DFS) ermittelt, hierbei wurde die Überlebenszeit vom Tag der Tumorfreiheit (meist OP-Datum) bis zum Datum der Diagnosestellung des Rezidivs in Monaten gezählt. Dabei konnte es sich um Lokalrezidive, Lymphknotenrezidive oder Fernmetastasen handeln. Voraussetzung war eine vorherige R0-Resektion des Primärtumors und eine Nachbeobachtungszeit > 4 Monate. Durch das Rezidivdatum ließ sich auch das Überleben nach Progression ermitteln, hier wurde die Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Rezidives bis zum Tode des Patienten bzw. bis zum Tag des letzten Follow-up gezählt.

Die Nachbeobachtung aller Patienten erfolgte mindestens bis zum 15.6.2013 (Datum der letzten Erfassung), falls ein Überleben darüber hinaus dokumentiert war, z.B. durch einen aktuellen Arztbrief, wurde das Datum der letzten Erfassung entsprechend aktualisiert. Für die Fälle, bei denen eine Zeitangabe nur in Monat und Jahr erhoben werden konnte, wurde jeweils der 15. des Monats angenommen, um den statistischen Fehler möglichst klein zu halten.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des „Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie“ der Universität Tübingen in Anspruch genommen.

3. Ergebnisse

3.1. Grundcharakteristika

Grundlage der eigenen retrospektiven Studie sind Daten von 547 konsekutiven Patienten mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom, die im Zeitraum zwischen Januar 2005 und Dezember 2012 im Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd behandelt wurden.

Der onkologische Schwerpunkt Stuttgart e.V. (OSP Stuttgart) analysierte Daten von 5321 Patienten mit kolorektalem Karzinom, die im Zeitraum zwischen Januar 2004 und Dezember 2011 in den dazugehörigen Stuttgarter Kliniken behandelt wurden.

Tabelle 2 fasst die Grundcharakteristika des eigenen Kollektivs sowie die des Patientenguts des OSP Stuttgart zusammen.

Tabelle 2: Prozentuale Verteilung der Grundcharakteristika im Stauferklinikum und im OSP Stuttgart

		Stauferklinikum		OSP Stuttgart	
		Kolon	Rektum	Kolon	Rektum
Anzahl		356 (65,1%)	191 (34,9%)	3482 (65,4%)	1839 (34,6%)
Alter [J]		74	71	71	67
Geschlecht	♂	56,2%	69,6%	54,3%	61,8%
	♀	43,8%	30,4%	45,7%	38,2%
T-Kategorie	T1	8,2%	14,9%	11,8%	14,5%
	T2	12,3%	20,8%	14,8%	24,8%
	T3	46,3%	45,5%	57,5%	53,5%
	T4	33,1%	13,6%	16%	7,2%
N-Kategorie	N0	48,1%	66,9%	56,1%	57,5%
	N+	51,9%	33,1%	43,9%	42,5%
M-Kategorie	M0	75,2%	77%	76,9%	80,3%
	M1	24,8%	23%	23,1%	19,6%
UICC-Stadium	I	17%	27,7%	21,7%	30,5%
	II	28,6%	23,6%	30,4%	23,5%
	III	29,5%	22,5%	26,2%	26,8%
	IV	24,9%	23%	21,7%	19,2%
Differenzierungsgrad	G1	0,6%	0,5%	3,1%	3,2%
	G2	56,2%	67%	56,7%	62%
	G3	41,6%	25,1%	34,2%	28,5%
	G4	0,8%	1%	0,3%	0,1%
	k.A.	0,8%	6,3%	5,6%	6,1%

3.1.1. Altersverteilung

Die häufigste Altersgruppe stellte im eigenen Patientengut die Gruppe der 75-79-Jährigen dar (19,9%). Mehr als die Hälfte der Betroffenen (62%) war 70 Jahre und älter, nur etwa 9,1% der Patienten erkrankte vor dem 55. Lebensjahr. Das Patientenalter variierte im gesamten Patientengut von 28 bis 94 Jahren. Das mediane Durchschnittsalter lag beim Kolonkarzinom bei $74 \pm 10,9$ Jahren, beim Rektumkarzinom bei 71 ± 12 Jahren. Das mediane Durchschnittsalter aller Patienten, die am Stauferklinikum an einem KRK behandelt wurden, betrug 73 Jahre, wobei Frauen mit im Schnitt 74,5 Jahren ein höheres Erkrankungsalter aufwiesen als männliche Patienten mit 73 Jahren.

Abbildung 1 stellt die Altersverteilung im eigenen Gesamtkollektiv dar.

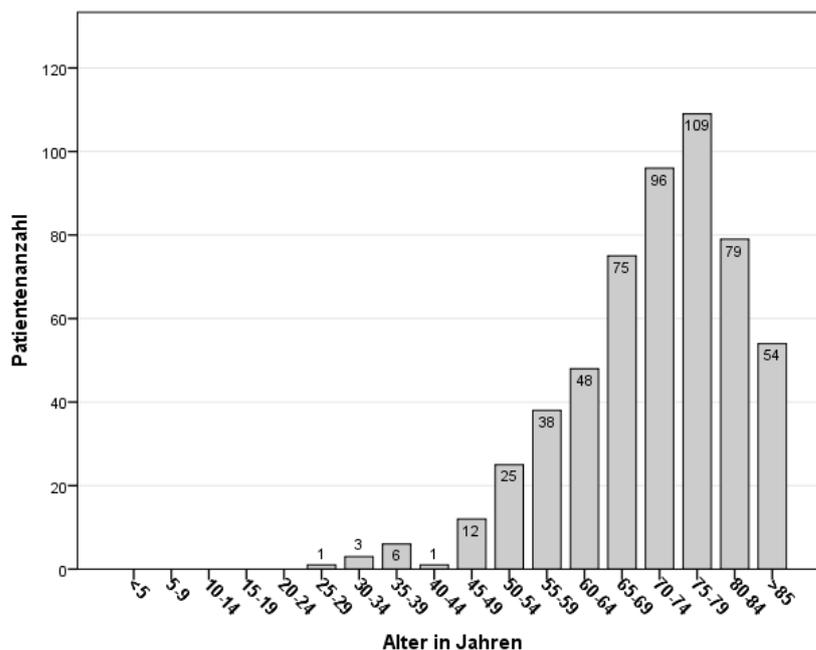


Abbildung 1: Verteilung des Patientenalters bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms

Im Vergleich zur Analyse des OSP Stuttgart liegt das mediane Durchschnittsalter in der Stauferklinik sowohl beim Kolonkarzinom als auch beim Rektumkarzinom höher.

So liegt das mediane Durchschnittsalter bei Kolonkarzinompatienten im Stauferklinikum um 3 Jahre höher als beim OSP Stuttgart (74 Jahre vs. 71 Jahre). Dies spiegelt sich auch in dem Anteil an Patienten wider, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 70 Jahre oder älter waren. So liegt dieser im Stauferklinikum mit 66,6% deutlich höher als mit 55,3% beim OSP.

Beim Rektumkarzinom liegt das mediane Durchschnittsalter im Stauferklinikum um 4 Jahre höher als im OSP Stuttgart (71 Jahre vs. 67 Jahre). So sind im Stauferklinikum beim Rektumkarzinom 52,9% der Patienten 70 Jahre oder älter, in Stuttgart dagegen sind es nur 42,3% der Patienten.

3.1.2. Geschlechterverteilung

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich in beiden Entitäten ein höherer Männeranteil. Beim Kolonkarzinom überwog der Männeranteil den der Frauen um den Faktor 1,3 (56,2% vs. 43,8%), beim Rektumkarzinom überwiegt der Unterschied mehr, hier ergab sich eine Geschlechtsrelation von 2,3 (69,6% Männer vs. 30,4% Frauen). Auch in der Auswertung des OSP Stuttgart lag sowohl beim Kolon- als auch bei Rektumkarzinom ein höherer Männeranteil vor. Hier überwog beim Kolonkarzinom der Männeranteil die Frauen um den Faktor 1,2 (54% vs. 46%), beim Rektumkarzinom um den Faktor 1,6 (61,8% vs. 38,2%).

3.1.3. TNM-Klassifikation

Ausgewertet wurde sowohl beim Kolon- als auch beim Rektumkarzinom die postoperative histopathologische TNM-Klassifikation. Bei den an einem kolorektalen Karzinom erkrankten Patienten (n=547) erfolgte bei 9,1% (n=52) der Patienten aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes keine chirurgische Resektion des Primärtumors. In solchen Fällen erfolgte eine rein palliative Therapie, so z.B. die Anlage eines vorgeschalteten Anus praeter, eine palliative Chemotherapie oder auch rein symptomorientierte Maßnahmen.

Demnach entspricht die Anzahl der histopathologischen Untersuchungen und damit auch die (p)T- und (p)N-Kategorie nicht denen des Gesamtkollektives. Beim Rektumkarzinom ist zu beachten, dass ein Teil der Patienten eine

neoadjuvante Therapie erhielt, was teilweise zu einer Änderung des vorbestehenden klinischen UICC-Stadiums geführt hat. Entscheidend für die Studie war die postoperative, histopathologische Klassifizierung.

3.1.3.1. T-Kategorie

Bei 341 der an einem Kolonkarzinom erkrankten Patienten und 154 der an einem Rektumkarzinom erkrankten Patienten konnte eine histopathologische T-Klassifizierung erfolgen. Die T-Kategorie 3 war bei beiden Entitäten die am häufigsten vorkommende Tumorkategorie. Auch beim OSP-Stuttgart war das T3-Stadium das dominierende T-Stadium.

Im Vergleich zum OSP Stuttgart zeigt sich im Stauferklinikum beim Kolonkarzinom ein höherer Anteil an T4-Tumoren (33,1% vs. 16%) und ein geringerer Anteil an den frühen Stadien T1 und T2. Beim Rektumkarzinom zeigen sich im Stauferklinikum ebenso ein höherer Anteil an T4-Tumoren sowie ein geringerer Anteil an T2- und T3-Tumoren, T1-Tumore fanden sich beim Rektumkarzinom bei beiden Tumorzentren in ähnlichem Verhältnis (siehe Tabelle 2).

3.1.3.2. Lymphknotenbefall/ N-Kategorie

Bei 341 an Kolonkarzinom und 154 an Rektumkarzinom erkrankten Patienten konnte eine histopathologische N-Klassifizierung erfolgen.

Beim Kolonkarzinom konnte im eigenen Patientengut bei 51,9% der Patienten eine primäre Lymphknotenmetastasierung histopathologisch nachgewiesen werden, 48,1% der Patienten dagegen zeigten keinen Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose. Mit 43,9% wurde im Patientengut des OSP Stuttgart bei deutlich weniger Patienten ein primärer Lymphknotenbefall diagnostiziert, dagegen zeigten mit 56,1% mehr Patienten einen nodal-negativen Lymphknotenstatus. Somit wurden im Stauferklinikum beim Kolonkarzinom mehr nodal-positive Tumorstadien diagnostiziert.

Beim Rektumkarzinom konnten in der eigenen Analyse bei 66,9% keine Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose nachgewiesen werden. Ein primär positiver Nodalstatus bestand dagegen histopathologisch bei 33,1% der

Patienten. In Stuttgart wurden im Vergleich zum eigenen Patientengut mehr nodal-positive Tumorstadien diagnostiziert (42,5% vs. 33,1%, siehe Tabelle 2).

3.1.3.3. Primäre Metastasierung/ M-Kategorie

Die Klassifikation des Metastasierungsstatus bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms beruht auf klinischen Diagnostikmethoden wie Röntgen-Thorax, Abdomen-Ultraschall, Magnetresonanz- und Computertomographie, sodass, im Gegensatz zur T- und N-Kategorie, auch bei Patienten, die keiner Tumorresektion unterzogen wurden, der Metastasierungsstatus ausgewertet werden konnte. Bei den Patienten mit kolorektalem Karzinom ohne Tumorresektion (n=52) war bei 51 Patienten der Metastasierungsstatus bekannt.

Im eigenen Patientengut befanden sich 75,2% der Patienten bei Erstdiagnose eines Kolonkarzinoms in einem metastasenfremen Stadium, während bei 24,8% der Patienten bereits synchrone Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorlagen. Die Ergebnisse des primären Metastasierungsstatus beim Kolonkarzinom des OSP Stuttgart waren mit den Zahlen der vorliegenden Analyse vergleichbar.

Im Falle einer primären Metastasierung traten in der durchgeführten Untersuchung in 55,8% der Fälle hepatische Metastasen auf, 19,8% der Patienten wiesen eine extrahepatische Metastasierung auf, wobei es sich neben paraaortalem Lymphknotenbefall (n=2) und pulmonalen Filiae (n=2) größtenteils um primäre peritoneale Metastasen (n=11) handelte. In 24,4% der Fälle wurde eine hepatische und extrahepatische Metastasierung diagnostiziert. Beim Rektumkarzinom befanden sich bei Diagnosestellung in der eigenen Analyse 77% in einem metastasenfremen Stadium, 23% der Patienten wiesen bei Erstdiagnose bereits Metastasen auf. Die Untersuchung des OSP Stuttgart erbrachte beim Rektumkarzinom mit 19,6% weniger Patienten mit primärer Metastasierung als in der eigenen Analyse mit 23% (siehe Tabelle 2).

Beim Rektumkarzinom wurde im eigenen Patientengut in 47,7% der Fälle eine hepatische Metastasierung diagnostiziert, 15,9% der Patienten wiesen eine extrahepatische Metastasierung auf. Betroffen war hier das Peritoneum (n=2),

die Lunge (n=3), das Ovar (n=1) sowie die Nebenniere (n=1). Bei 36,4% der Patienten mit synchronen Metastasen traten hepatische und extrahepatische Metastasen auf.

3.1.4. UICC-Stadium

Entscheidend für die Ermittlung des UICC-Stadiums war die pTNM-Klassifikation. Bei Patienten die aufgrund einer palliativen Situation keine operative Therapie erhielten, wurde die klinische (c)TNM-Klassifikation gewertet. Dies waren v.a. Patienten im UICC-Stadium IV, bei denen nur der Metastasierungsstatus, nicht aber die pT-/pN- Kategorie bekannt war.

Vergleicht man die Verteilung der einzelnen UICC-Stadien der eigenen Untersuchung mit der des OSP Stuttgart, so ist das etwas häufigere Auftreten eines metastasierten Stadiums im Stauferklinikum auffällig (24,9% vs. 21,7% beim Kolonkarzinom bzw. 23% vs. 19,2% beim Rektumkarzinom). Im Gegensatz dazu befanden sich in der Analyse des OSP Stuttgart bei beiden Entitäten geringfügig mehr Patienten im prognostisch günstigen UICC-Stadium I. Die Stadien II und III zeigen im Vergleich eine ähnliche Verteilung. In Tabelle 2 ist die Verteilung der UICC-Stadien der eigenen Untersuchung als auch der des OSP Stuttgart ersichtlich.

3.1.5. Differenzierungsgrad

In der eigenen Studie kamen gut differenzierte Karzinome (G1) als auch undifferenzierte Tumoren (G4) sowohl beim Kolon- als auch beim Rektumkarzinom nur sehr selten vor (0,5% bis 1%, siehe Tabelle 2). Am häufigsten kamen bei beiden Entitäten mäßig differenzierte Karzinome (G2) vor. Schlecht differenzierte Karzinome fanden sich am zweithäufigsten, wobei diese Gruppe beim Kolonkarzinom mit 41,6% häufiger zu finden war als beim Rektumkarzinom mit 25,1%.

Wie in Tabelle 2 ersichtlich, waren die Daten des OSP Stuttgart mit den Zahlen der vorliegenden Analyse vergleichbar. Auch hier kamen die Differenzierungsgrade G1 und G4 nur selten vor, wenn auch gut differenzierte Tumore etwas häufiger diagnostiziert wurden. Ebenso wie in der eigenen

Analyse sind in den Daten des OSP mäßig differenzierte Tumoren die häufigste Gruppe, gefolgt von schlecht differenzierten Tumoren.

3.1.6. Tumormarker CEA bei Diagnosestellung

Beim Kolonkarzinom wurde in 77,7% der Fälle bei Erstdiagnose eine CEA-Bestimmung durchgeführt, beim Rektumkarzinom in 86,3% der Fälle.

Der CEA-Wert lag bei Diagnosestellung beim Kolon- als auch beim Rektumkarzinom bei knapp einem Viertel der Patienten (24,8% beim Kolonkarzinom, 25,1% beim Rektumkarzinom) über der oberen Referenzgrenze, d.h. sie wiesen einen erhöhten Wert $> 10 \mu\text{g/l}$ auf. Einen CEA-Wert im Normbereich ($< 5 \mu\text{g/l}$) wiesen beim Kolonkarzinom 43,4%, beim Rektumkarzinom 42,3% der Patienten auf. Einen CEA-Wert im diagnostischen Graubereich zwischen $5-10 \mu\text{g/l}$ wurde beim Kolonkarzinom bei 9,9% der Patienten, beim Rektumkarzinom bei 22,2% der Patienten diagnostiziert.

3.2. Perioperative Therapie

Voraussetzung für die Auswertung war eine R0-Resektion des Primärtumors. Nicht tumorresezierte Patienten im Stadium II und III wurden nicht gewertet.

Beim Kolonkarzinom wurde die Häufigkeit der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie, die im UICC-Stadium III bei allen Patienten und beim UICC-Stadium II bei Patienten mit Risikofaktoren indiziert ist, analysiert. Zusätzlich wurde die Wahl des eingesetzten Chemotherapeutikums untersucht.

Analog hierzu wurde beim Rektumkarzinom die Häufigkeit der Durchführung einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten RChT untersucht.

Bei beiden Karzinomen wurden im Falle einer fehlenden adjuvanten Therapie die Gründe hierfür erfasst.

3.2.1. Adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom

3.2.1.1. Anwendung der adjuvanten Chemotherapie

Die Anwendung der adjuvanten Chemotherapie in Abhängigkeit des UICC-Stadiums im Stauferklinikum als auch im OSP Stuttgart veranschaulicht

Tabelle 3. Im Stauferklinikum erhielten im UICC-Stadium III 39,8% der Patienten (n=41) keine Zusatztherapie, in 60,2% der Fälle erfolgte in diesem Stadium der leitliniengerechte Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie. In der Untersuchung des OSP Stuttgart erhielten mit 53,1% weniger Patienten im UICC-Stadium III eine adjuvante Chemotherapie.

Im UICC-Stadium II erhielten im Stauferklinikum 14,9 % der Patienten (n=15) mit kurativ reseziertem Kolonkarzinom eine adjuvante Chemotherapie. Diese 15 Patienten wiesen alle einen Risikofaktor auf, der eine adjuvante Therapie rechtfertigt. Meist war dies eine T4-Kategorie des Primärtumors.

Auch im UICC-Stadium II erhielten Patienten des OSP Stuttgart mit 7,1% seltener eine adjuvante Chemotherapie.

Tabelle 3: Stadienabhängige prozentuale Verteilung der adjuvanten Chemotherapie

	Stauferklinikum	OSP Stuttgart
UICC II	14,9% (15/101)	7,1% (68/962)
UICC III	60,2% (62/103)	53,1% (441/830)

Fasst man alle Patienten des UICC-Stadium II mit Risikofaktoren und des UICC-Stadium III zusammen (n=132) und prüft diese auf eine postoperative Chemotherapie, kann der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie bei allen Patienten mit prinzipieller Indikation dargestellt werden.

Im Stauferklinikum zeigt sich, dass bei 41,7% der Patienten (n=55) trotz Indikation keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde. In der Mehrzahl der Fälle, in 58,4% (n=77), erfolgte eine adjuvante Therapie. Davon befanden sich 47% (n=62) im UICC-Stadium III und 11,4% (n=15) im „UICC-Stadium II mit Risikofaktoren“ (siehe Abbildung 2).

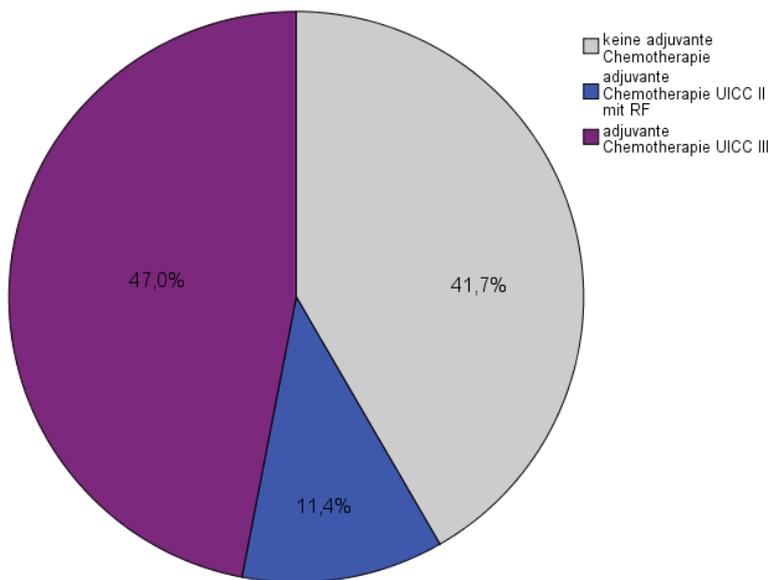


Abbildung 2: Relative Häufigkeit der adjuvanten Chemotherapie im Stauferklinikum

In Tabelle 4 sind die Gründe und deren Häufigkeit für eine nicht durchgeführte adjuvante Chemotherapie im Stauferklinikum dargestellt.

Tabelle 4: Gründe für nicht durchgeführte adjuvante Chemotherapie

Gründe	Häufigkeit (n)
Reduzierter AZ	25,5% (14)
Ablehnung	36,4% (20)
Postoperativer Tod	16,4% (9)
Postoperative Komplikationen	5,5% (3)
Abbruch auf Wunsch des Patienten bei UAW	3,6% (2)
Chemotherapie bei anderer Neoplasie	1,8% (1)
unbekannt	10,9% (6)

3.2.1.2. Eingesetztes Chemotherapeutikum

Im Stadium UICC II erhielten wie oben beschrieben 14,9% eine adjuvante Chemotherapie. Unter diesen war Capecitabine die am häufigsten eingesetzte Substanz mit 46,7% (n=7), gefolgt von einer Kombinationschemotherapie mit FOLFOX bei vier Patienten (26,7%) und 5-FU/Folinsäure bei drei Patienten

(20%). Ein Patient (6,7%) erhielt im Diagnosejahr 2006 als adjuvante Therapie eine Kombinationschemotherapie mit FOLFIRI im Rahmen einer Studie.

Im Stadium UICC III war mit 61,3% (n=38) FOLFOX die am meisten verabreichte Therapiekombination, gefolgt von 5-FU/Folinsäure mit 19,4% (n=12). Das orale Chemotherapeutikum Capecitabine wurde in 16% der Fälle (n=10) eingesetzt. Auch im Stadium UICC III wurde bei zwei Patienten im Jahr 2006 FOLFIRI im Rahmen einer Studie verabreicht.

3.2.2. Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom

3.2.2.1. Anwendung der perioperativen Therapie

Gewertet wurden für die Analyse der perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms nur Patienten mit einer Lokalisation des Rektumkarzinoms im unteren und mittleren Drittel. Patienten mit Lokalisation im oberen Drittel wurden ausgeschlossen, da diese im Falle einer Zusatztherapie eine adjuvante Chemotherapie analog dem Kolonkarzinom erhielten.

Die Bestrahlung erfolgte 5-mal wöchentlich, bis zu einer Gesamtdosis von 45-50 Gy. Die Chemotherapie wurde in der 1. und 5. Bestrahlungswoche mit einer 5-FU Monotherapie in einer Dosis von 1000 mg/m²/Tag als 120-stündige Dauerinfusion durchgeführt. Im Diagnosejahr 2007 erfolgte im Rahmen einer Studie (Erlanger Studienprotokoll) bei zwei Patienten eine neoadjuvante RChT und adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX.

Die adjuvante Chemotherapie erfolgte in fast allen Fällen mit 4 Zyklen 5-FU, wenige wurden alternativ mit Capecitabine adjuvant therapiert. Acht Patienten erhielten keine adjuvante Therapie, bei weiteren drei Patienten wurde die adjuvante Therapie frühzeitig abgebrochen.

Zunächst erfolgt die Veranschaulichung der perioperativen Therapie in Abhängigkeit des postoperativen UICC-Stadiums. Hierbei gilt zu beachten, dass in der adjuvant therapierten Gruppe die histologische Klassifikation zum Zeitpunkt der Operation ermittelt wurde, also zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die neoadjuvant behandelten Patienten hingegen unterliegen einem anderen Vorgehen: Bei diesen Patienten ist die histologische Klassifikation zwar ebenfalls zum Zeitpunkt der Tumoroperation erfolgt, aber

eben nicht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, und somit erst nach vorangegangener Radiochemotherapie. Unter dieser Vorbehandlung ist es teilweise zu einer Änderung des vorbestehenden klinischen UICC-Stadiums gekommen. Die Gruppe der primär operierten, adjuvant therapierten Patienten enthält also entsprechend dem Studiendesign nur Patienten im UICC-Stadium II und III, wohingegen die Gruppe der neoadjuvanten Therapie die UICC-Stadien 0 bis III aufweist. Im Stauferklinikum kam es in sechs Fällen zu einer kompletten pathologischen Remission (entspricht ypT0, ypN0, M0; UICC 0). In der Analyse des OSP wurde ein UICC-Stadium 0 nach neoadjuvanter Therapie nicht dokumentiert.

Im Stadium UICC I sind die Daten der beiden Behandlungszentren vergleichbar.

Im Stadium II (n=23) erhielten im Stauferklinikum 69,7% der Patienten eine neoadjuvante Therapie, dagegen nur ein Patient (3%) eine adjuvante RChT.

27,3% der Patienten (n=9) erhielten in diesem Stadium keine perioperative Therapie. Ein Vergleich zur Untersuchung des OSP Stuttgart zeigt, dass im Stauferklinikum häufiger eine perioperative Therapie im UICC Stadium II durchgeführt wurde.

Im Stadium III war die Gruppe ohne perioperative Therapie sowohl im Stauferklinikum als auch in der Untersuchung des OSP die Größte mit 46,4% (n=13) bzw. 37,6% (n=134). 39,3% (n=11) erhielten im Stauferklinikum im Stadium III eine neoadjuvante Therapie, wie auch im Stadium II macht hier die Gruppe der adjuvant therapierten Patienten die kleinste Gruppe mit 14,3% (n=4) aus. Im Vergleich zu der Analyse des OSP zeigt sich im UICC-Stadium II und III eine deutlich niedrigere Rate an adjuvanten RChT (14,3% vs. 30,1%). In Tabelle 5 sind die Krankheitsstadien im Therapiemethodenvergleich dargestellt.

Tabelle 5: Prozentuale Verteilung der perioperativen Therapie beim Rektumkarzinom nach Tumorstadium im Vergleich (Neoadjuvant= neoadjuvante RChT/RT; Adjuvant= adjuvante RChT/RT)

		Stauferklinikum	OSP Stuttgart
UICC I	Neoadjuvant	27,5% (14/51)	25% (122/504)
	Adjuvant	0% (0/51)	0% (0/504)
	Keine	72,5% (37/51)	75% (378/504)
UICC II	Neoadjuvant	69,7% (23/33)	37,9% (118/311)
	Adjuvant	3% (1/33)	18,6% (58/311)
	Keine	27,3% (9/33)	43,4% (135/311)
UICC III	Neoadjuvant	39,3% (11/28)	32,3% (115/356)
	Adjuvant	14,3% (4/28)	30,1% (107/356)
	Keine	46,4% (13/28)	37,6% (134/356)

Nachfolgend wurden alle Patienten mit prä- oder postoperativ diagnostizierten UICC-Stadien II und III zusammengefasst (n=81) und auf eine perioperative Therapie geprüft. Damit kann der Einsatz einer perioperativen Therapie bei allen Patienten mit prinzipieller Indikation dargestellt werden.

Die Analyse ergab, dass im Stauferklinikum bei 27,1% der Patienten (n=22) trotz Indikation keine perioperative Therapie durchgeführt wurde. In der Mehrzahl der Fälle, bei 66,7% (n=54), wurde eine neoadjuvante Therapie mittels RChT oder RT durchgeführt. Dagegen erfolgte der Einsatz der adjuvanten RChT in 6,2% der Fälle (n=5). In der Analyse des OSP Stuttgart wurde in 40,3% der Fälle (269/667) keine perioperative Therapie durchgeführt, mit 34,9% erfolgte der Einsatz einer neoadjuvanten RChT seltener als im Stauferklinikum. Dagegen wurde mit 24,7% häufiger eine adjuvante RChT durchgeführt.

Tabelle 6 veranschaulicht die prozentuale Verteilung der perioperativen Therapie für Patienten mit prinzipieller Indikation im Stauferklinikum und in der Analyse des OSP Stuttgart.

Tabelle 6: Prozentuale Verteilung der perioperativen Therapie beim Rektumkarzinom für Patienten mit Indikation im Vergleich (Neoadjuvant=neoadjuvante RChT/RT; Adjuvant=adjuvante RChT/RT)

	Stauferklinikum	OSP Stuttgart
Neoadjuvant	66,7% (54/81)	34,9% (233/667)
Adjuvant	6,2% (5/81)	24,7% (165/667)
Keine	27,1% (22/81)	40,3% (269/667)

Der Tabelle 7 sind die Gründe und deren Häufigkeit für eine nicht durchgeführte perioperative Therapie im Stauferklinikum zu entnehmen.

Tabelle 7: Gründe für eine nicht durchgeführte perioperative Therapie beim Rektumkarzinom

Gründe	Häufigkeit (n)
Reduzierter AZ	4,3% (1)
Ablehnung	30,4% (7)
Postoperativer Tod	21,7% (5)
Postoperative Komplikationen	4,3% (1)
Kontraindikationen	30,4% (7)
unbekannt	8,7% (2)

Bei vier von sieben Patienten, die aufgrund einer Vorbestrahlung der Prostata oder einer Leberzirrhose Kontraindikationen gegen eine RChT aufwiesen, wurde statt einer RChT eine adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX bzw. Xeloda durchgeführt.

Drei Patienten, die eine RChT abgelehnt haben, haben stattdessen einer adjuvanten Chemotherapie mit Capecitabine zugestimmt.

3.2.2.2. Tumorresponse

Im Stauferklinikum konnte für 40,7% (n=22) der Patienten nach erfolgter neoadjuvanter Therapie eine partielle Erkrankungsregression festgestellt werden, d.h. sie wurden postoperativ bis zu zwei T-Klassifikationen niedriger

eingestuft. Bei 11,1% der Patienten (n=6) konnte eine komplette histopathologische Regression des Primärtumors (ypT0) festgestellt werden. In 38,9% der Fälle (n=21) zeigte sich histopathologisch keine Veränderung des T-Stadiums nach neoadjuvanter Therapie, eine Progression wurde bei 9,3% (n=5) der Patienten ermittelt (siehe Abbildung 3).

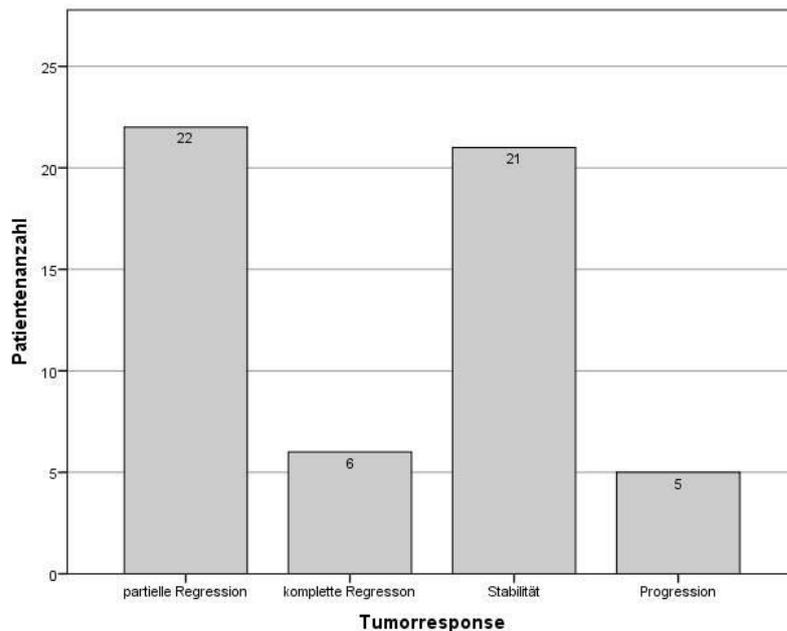


Abbildung 3: Tumorresponse des Primärtumors auf eine neoadjuvante Therapie im Stauferklinikum

Insgesamt konnte in der Stauferklinik bei 51,8% der Patienten, die eine neoadjuvante RChT erhielten, ein „Downsizing“ (Tumorverkleinerung) oder eine komplette Regression erreicht werden. Die Untersuchung des OSP Stuttgart erbrachte mit 47,7% eine höhere Rate an partiellen Regressionsraten, eine komplette Remission wurde hier nicht dokumentiert. Insgesamt kann ein vergleichbares Ansprechen des Primärtumors auf eine neoadjuvante Therapie der beiden Behandlungszentren beobachtet werden.

Die Prozentuale Verteilung der Tumorresponse beider Behandlungszentren ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Prozentuale Verteilung der Tumorresponse des Primärtumors auf eine neoadjuvante Therapie

	Stauferklinikum	OSP Stuttgart
Partielle Regression	40,7% (22/54)	47,7% (147/308)
Komplette Regression	11,1% (6/54)	0% (0/308)
Stabilität	38,9% (21/54)	48,4% (149/308)
Progression	9,3% (5/54)	3,9% (12/308)

3.3. Rezidivanalyse

Bei der Analyse der Rezidive wurde die Anzahl der Rezidive in Abhängigkeit vom Tumorstadium, ferner die Lokalisation des Rezidivs untersucht.

Von Bedeutung waren hierbei nur Patienten in den UICC-Stadien I bis III nach kurativer Tumorresektion und einer Nachbeobachtungszeit >4 Monate. Ein Rezidiv wurde dann als solches gewertet, wenn es das erste oder das einzige Rezidiv im Krankheitsverlauf war.

Tabelle 9 veranschaulicht die Rezidivraten in Abhängigkeit des Tumorstadiums und die Gesamtrezidivrate für Patienten nach kurativer Karzinomresektion des eigenen Kollektivs sowie des OSP Stuttgart.

Tabelle 9: Rezidivrate nach UICC-Stadium sowie Gesamtrezidivrate bei Patienten nach kurativer Karzinomresektion

		Stauferklinikum	OSP Stuttgart
Kolonkarzinom	UICC I	1,7% (1/60)	5,5% (37/677)
	UICC II	9,5% (9/95)	10,7% (100/937)
	UICC III	32% (31/97)	22,1% (175/793)
	UICC II und III	20,8 % (40/192)	15,9% (275/1730)
	Gesamt	16,3% (41/252)	13% (312/2407)
Rektumkarzinom	UICC I	7,8% (4/51)	8,2% (41/502)
	UICC II	20,5% (8/39)	18,1% (67/370)
	UICC III	24,2% (8/33)	31,2% (130/417)
	UICC II und III	22,2% (16/72)	25% (197/787)
	Gesamt	16,2% (20/123)	18,4% (238/1289)

Kolonkarzinom

Wie in Tabelle 9 ersichtlich, entwickelten von den 252 wegen eines Kolonkarzinoms in der chirurgischen Abteilung des Stauferklinikums kurativ operierten Patienten 16,3% (n=41) ein Rezidiv der Tumorerkrankung. Dabei handelte es sich in 2% um Lokalrezidive (n=5), in 1,6% um regionäre Lymphknotenrezidive (n=4) und in 12,7% um systemische Fernmetastasen (n=32). Neben Ovar (n=5), Peritoneum (n=4), Lunge (n=1), Skelett (n=1) und Mesenterium (n=1) war beim viszeralem Rezidiv v.a. die Leber (n=18) betroffen. Bei einem Patienten trat ein multilokuläres viszerales Rezidiv mit Beteiligung von Lunge, Gehirn, Skelett und Nebennieren auf, bei einem weiteren Patienten trat das Rezidiv in Lunge und Leber auf.

In der Analyse des OSP entwickelten mit 13% (n=312) etwas weniger Patienten nach kurativer Kolonkarzinomresektion ein Rezidiv. Dabei waren 1,7% der Rezidive Lokalrezidive, 1% regionäre Rezidive und 10,3% systemische Rezidive.

Vergleicht man die Rezidivraten von Patienten im Stadium II und III des eigenen Patientenguts mit dem des OSP, so ergibt sich mit 20,8% eine um 4,4% höhere Rezidivrate im Vergleich zu der Stuttgarter Studie des OSP mit einer

Rezidivrate von 15,9%. Im UICC-Stadium III liegt die Rezidivrate um 10% höher als in der Analyse des OSP Stuttgart (32% vs. 22,1%). Im Stadium UICC II ist die Rezidivrate der beiden Behandlungszentren vergleichbar mit etwas günstigeren Ergebnis des Stauferklinikums (9,5% vs. 10,7%). Im UICC-Stadium I entwickelte im Stauferklinikum nur ein Patient ein Rezidiv, in der Studie des OPS zeigen sich in diesem Stadium etwas mehr Rezidive mit einer Rezidivrate von 5,5%.

Abbildung 4 veranschaulicht das Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit des Tumorstadiums im eigenen Patientengut. Aufgrund des nur einmalig vorkommenden Rezidivs im Stadium UICC I wurde dieses Stadium nicht dargestellt.

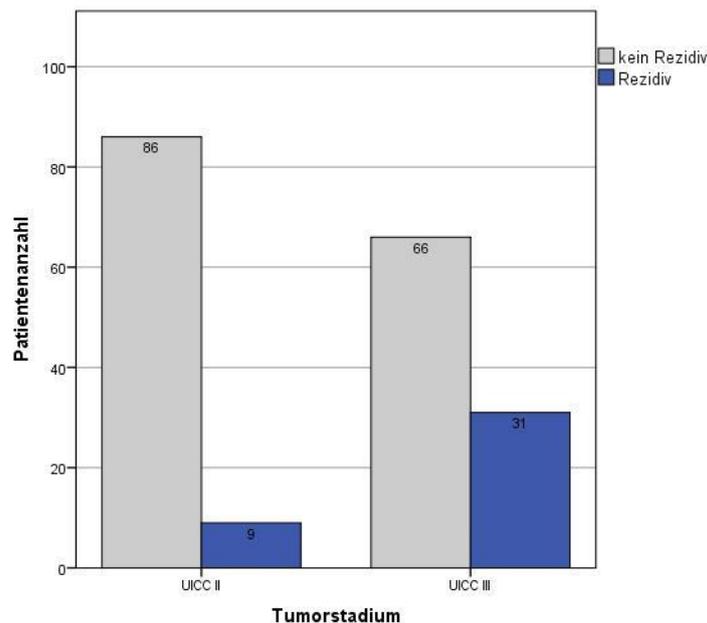


Abbildung 4: Verteilung der Rezidive bei Patienten mit Kolonkarzinom in Abhängigkeit des Tumorstadiums im Stauferklinikum; nur Patienten mit R0-Resektion und Nachbeobachtungszeit >4 Monate

Rektumkarzinom

Beim Rektumkarzinom entwickelten in der Stauferklinik von den 123 Patienten nach kurativer Karzinomresektion 16,2% (n=20) ein Rezidiv. Davon handelte es sich in 4,9% der Fälle (n=6) um ein Lokalrezidiv und 11,3% (n=14) um Fernmetastasen. Dabei war die Leber (n=6) der häufigste Metastasierungsort,

gefolgt von Lunge (n=3) und Peritoneum (n=2). Bei drei Patienten trat ein multilokuläres Rezidiv mit Beteiligung von Leber und Lunge auf. Ein regionäres Lymphknotenrezidiv trat beim Rektumkarzinom im untersuchten Patientenkollektiv nicht auf.

In der Untersuchung des OSP entwickelten mit 18,4% (n=238) nach kurativer Rektumkarzinomresektion etwas mehr Patienten ein Rezidiv der Tumorerkrankung. Davon waren 4,2% der Rezidive Lokalrezidive, 1,5% regionäre und 12,8% systemische Rezidive.

Die größte Differenz zwischen den Behandlungszentren findet sich im UICC-Stadium III, hier ergab sich in der Stauferklinik eine um 7% niedrigere Rezidivrate als die der OSP-Analyse mit 31,2%. Die Tumorstadien I und II zeigen in beiden Studien vergleichbare Werte.

Abbildung 5 veranschaulicht das Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit des Tumorstadiums im eigenen Patientengut. Im Stadium UICC I kam es beim Rektumkarzinom in vier Fällen (7,8%) zum Auftreten eines Rezidivs, sodass dieses Stadium in die Abbildung miteinbezogen wurde.

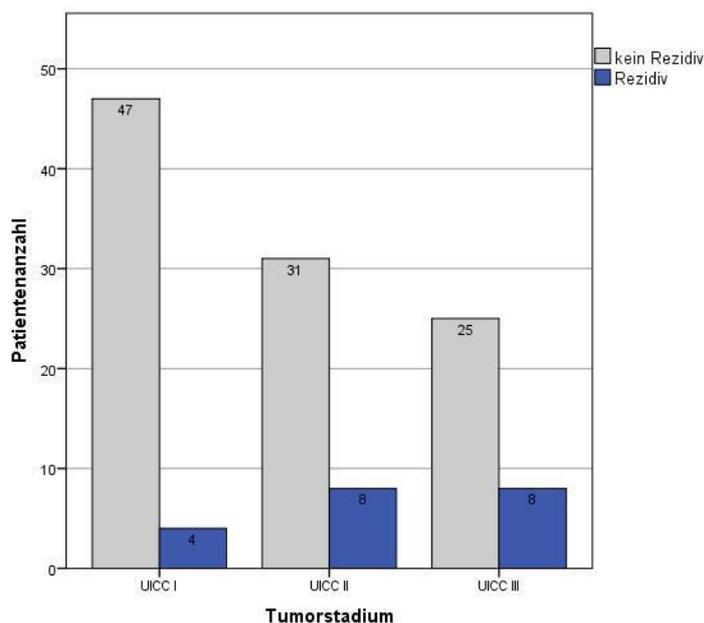


Abbildung 5: Verteilung der Rezidive bei Patienten mit Rektumkarzinom in Abhängigkeit des Tumorstadiums im Stauferklinikum; nur Patienten mit R0-Resektion und Nachbeobachtungszeit >4 Monate

3.4. Metastasenmanagement

Der Nachweis von Lokal- als auch Fernmetastasen (nachfolgend vereinfachend als „Metastasen“ bezeichnet) erfolgte durch die histologische Untersuchung von Gewebeproben bzw. durch eine entsprechende Bildgebung (CT, MRT). Zum einen wird in diesem Kapitel nun die Gesamtanzahl der Patienten mit synchronen oder metachronen Metastasen veranschaulicht, zum anderen werden Patienten mit Metastasen auf die Durchführung einer Metastasenresektion geprüft. Gewertet wurde sowohl das Auftreten von lokalen als auch Fernmetastasen.

Im Falle einer Metastasenresektion wurde diese sowohl bei synchroner als auch bei metachroner Metastasierung gewertet. Die Resektion betraf meist die Leber, in wenigen Ausnahmen auch die Lunge mit typischer oder atypischer, nicht anatomiegerechter Resektion. Bei hepatischer Metastasierung wurden ebenso lokal-ablative Verfahren wie Radiofrequenzablation als Metastasenresektion gewertet. Eine Chemoembolisation dagegen wurde nicht als Metastasenresektion betrachtet. Wenn im Krankheitsverlauf eines Patienten mehrfach Metastasenresektionen durchgeführt wurden, wurde jeweils nur die erste Metastasenresektion dokumentiert.

3.4.1. Synchrone und metachrone Metastasierung

Kolonkarzinom

Im eigenen Patientenkollektiv muss beim Kolonkarzinom mit dem synchronen oder metachronen Auftreten von Metastasen in bis zu 38% gerechnet werden. Dies veranschaulicht Tabelle 10.

Dabei wurden 24,7% (n=88) der Metastasen bereits bei Erstdiagnose festgestellt (siehe Kapitel 3.1.), 13,3% (n=47) traten in Form von metachronen Metastasen auf. Bei einem Patienten mit Kolonkarzinom war der Metastasierungsstatus nicht bekannt.

Tabelle 10: Anzahl und prozentuale Verteilung des Auftretens von synchroner oder metachroner Metastasierung beim Kolonkarzinom

Synchrone oder metachrone Metastasierung	Häufigkeit
Keine Metastasierung	62% (220/355)
Metastasierung	38% (135/355)

Rektumkarzinom

Im eigenen Patientenkollektiv muss beim Rektumkarzinom mit dem synchronen oder metachronen Auftreten von Metastasen in 35,6% (n= 68) gerechnet werden (siehe Tabelle 11). Dabei wurden 23% (n=44) der Metastasen bereits bei Erstdiagnose festgestellt (siehe Kapitel 3.1.), 12,6% (n=24) traten als metachrone Metastasen auf.

Tabelle 11: Anzahl und prozentuale Verteilung des Auftretens von synchronen oder metachronen Metastasen beim Rektumkarzinom

Synchrone oder metachrone Metastasierung	Häufigkeit
Keine Metastasierung	64,4% (123/191)
Metastasierung	35,6% (68/191)

3.4.2. Primäre und sekundäre Metastasenresektion

Kolonkarzinom

Bei 70,4% der Patienten (n=95) mit synchroner oder metachroner Metastasierung erfolgte keine Metastasenresektion. Die Patienten befanden sich entweder in einem stark reduzierten Allgemeinzustand, der eine operative Therapie nicht zuließ, oder die Metastasen wurden als nicht resektabel eingestuft, so bei 19 Patienten mit multilokulären Metastasen. Bei den restlichen 29,6% der Patienten (n=40) fand eine Metastasenresektion statt. Hierunter fand in 23% der Fälle (n=31) eine primäre Resektion statt, bei den restlichen 6,7% dagegen eine sekundäre Resektion. In Abbildung 6 ist die relative Verteilung der Metastasenresektion dargestellt.

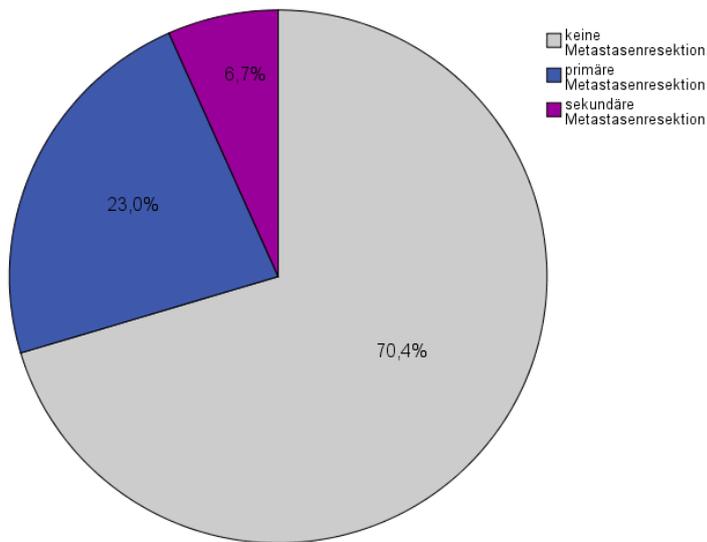


Abbildung 6: Metastasenresektion beim Kolonkarzinom; synchrone und metachrone Metastasierung

In 62,5% (n= 25) der Fälle erfolgte eine hepatische Metastasenresektion, in 37,5% (n=15) der Fälle dagegen eine extrahepatische Metastasenresektion.

Rektumkarzinom

Beim Rektumkarzinom fand bei 68,7% der Patienten (n=46) mit synchroner oder metachroner Metastasierung keine Metastasenresektion statt. Davon hatten 14 Patienten bereits multilokuläre Metastasen, sodass eine Resektion in kurativer Intention nicht mehr möglich war. Eine Metastasenresektion wurde bei 31,3% der Patienten (n=21) durchgeführt, in 19,4% der Fälle (n=13) handelte es sich um eine primäre Metastasenresektion. Eine sekundäre Metastasenresektion wurde bei 11,9% (n=8) der Patienten durchgeführt. In Abbildung 7 ist die relative Verteilung der Metastasenresektion dargestellt.

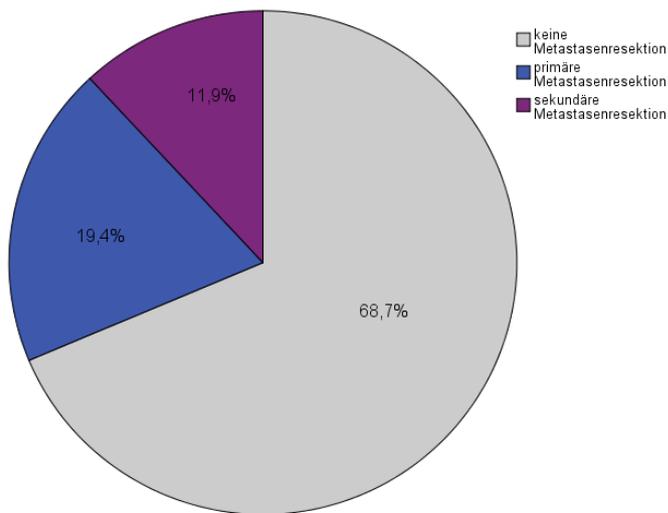


Abbildung 7: Metastasenresektion beim Rektumkarzinom; synchrone und metachrone Metastasierung

Bei 61,9% (n= 13) der Patienten mit Metastasenresektion erfolgte eine hepatische Metastasenresektion mit nahezu gleichem Anteil wie beim Kolonkarzinom. Bei 38,1% (n=8) erfolgte eine extrahepatische Metastasenresektion.

3.5. Überlebensanalyse

Im Folgenden wird auf das krankheitsspezifische Überleben, das progressionsfreie Überleben als auch auf das Überleben nach Progression der Patienten eingegangen. Da der OSP Stuttgart in seiner Analyse nur die Gesamtüberlebensrate auswertete, wurde, um einen Vergleich der Behandlungszentren möglich zu machen, bei den Faktoren Tumorlokalisation, Geschlecht, Alter und Tumorstadium zusätzlich die Gesamtüberlebensrate des eigenen Kollektivs angegeben. Da bei der Gesamtüberlebensrate alle Todesfälle als Zielereignis gewertet werden, sind die Überlebensraten des Gesamtüberlebens üblicherweise niedriger als die des tumorspezifischen Überlebens.

Die mediane Nachbeobachtungszeit, berechnet von der Erstdiagnose an, betrug im eigenen Patientengut beim Kolonkarzinom 31,8 Monate und beim Rektumkarzinom 34,6 Monate.

3.5.1. Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben

Tabelle 12: Vergleich der Gesamtüberlebensraten des Stauferklinikums und des OSP Stuttgart

		Stauferklinikum		OSP Stuttgart		
		Kolonkarzinom	Rektumkarzinom	Kolonkarzinom	Rektumkarzinom	
3-Jahres-Gesamtüberlebensrate		61,7%	64,6%	65,9%	70,5%	
5-Jahres-Gesamtüberlebensrate		51,3%	50,0%	56,1%	58,7%	
Geschlecht (5-JÜR)	♂	45,7%	50,7%	54,8%	58,6%	
	♀	58,6%	48,4%	57,7%	58,8%	
UICC-Stadium	I	3-JÜR	87,6%	85,6%	87%	91%
		5-JÜR	87,6%	79,4%	79,4%	82,9%
	II	3-JÜR	82,7%	69,9%	83%	84,4%
		5-JÜR	65,6%	55,9%	73,4%	70,4%
	III	3-JÜR	70%	65,1%	70,8%	71,5%
		5-JÜR	60,2%	44,9%	58,8%	56,2%
	IV	3-JÜR	12,6%	31,1%	22,6%	28,8%
		5-JÜR	4,2%	10,4%	12,1%	17,8%
Alter [J] (alle Stadien)	<70	3-JÜR	71,6%	77,3%	73,8%	77,7%
		5-JÜR	60,8%	59,4%	66,0%	67,4%
	70-80	3-JÜR	68%	68,6%	67,3%	63,7%
		5-JÜR	63,4%	61,4%	55,4%	50,6%
	>80	3-JÜR	58%	63,1%	44,8%	52,1%
		5-JÜR	51,2%	63,1%	33,9%	33,1%

3.5.1.1. Überleben in Abhängigkeit der Tumorlokalisation

Während der beobachteten Zeitspanne von 8 Jahren sind aufgrund eines Kolonkarzinoms (n=356) 126 Patienten verstorben, am Rektumkarzinom

(n=191) sind 67 Patienten verstorben. Die tumorspezifische 3- und 5-JÜR betrug für das Kolonkarzinom 66,7% und 59%, für das Rektumkarzinom 71,6% und 59,9%. Somit ergibt sich für die beiden Entitäten ein vergleichbares krankheitsspezifisches Überleben ($p=0,8811$).

Tabelle 13: Krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate nach Tumorlokalisierung (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten, p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Krankheitsspezifische		p-Wert
			3-JÜR	5-JÜR	
Kolon	356 (230)	126	66,7%	59%	0,8811
Rektum	191 (124)	67	71,6%	59,9%	

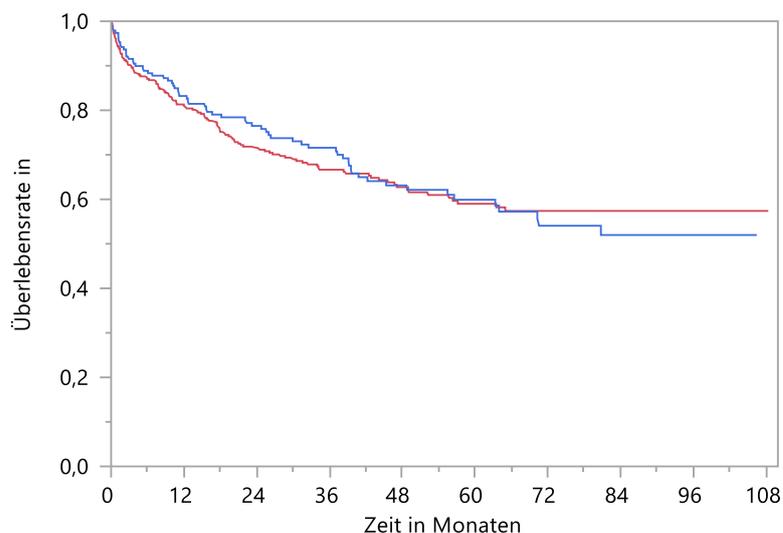
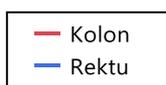


Abbildung 8: Krankheitsspezifisches Überleben nach Tumorlokalisierung

Vergleich mit dem OSP

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt im eigenen Kollektiv beim Kolonkarzinom 51,3% und beim Rektumkarzinom 50%. Wie beim tumorspezifischem Überleben unterscheiden sich die 5-Jahres-

Gesamtüberlebensraten der beiden Entitäten nicht signifikant ($p=0,7318$). Auch in der Untersuchung des OSP unterschieden sich die Überlebensraten der beiden Entitäten nicht signifikant. Ein Vergleich der Gesamtüberlebensraten der beiden Behandlungszentren stellt Tabelle 12 dar. Dabei zeigen sich sowohl für das Kolon- als auch Rektumkarzinom günstigere Gesamtüberlebensraten zugunsten des OSP Stuttgart.

3.5.1.2. Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts

Kolonkarzinom

Beim Kolonkarzinom beträgt die krankheitsspezifische 3- und 5-JÜR im beobachtenden Patientenkollektiv bei männlichen Patienten 58,9% und 51,9%, bei weiblichen Patienten 76,2 % und 67,9%. Im Log-Rank-Test zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p=0,0038$) (siehe Abbildung 9 und Tabelle 14).

Tabelle 14: Krankheitsspezifische 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach Geschlecht beim Kolonkarzinom (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten, p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Krankheitsspezifische		p-Wert
			3-JÜR	5-JÜR	
Männlich	200 (118)	82	58,9%	51,9%	0,0038
Weiblich	156 (112)	44	76,2%	67,9%	

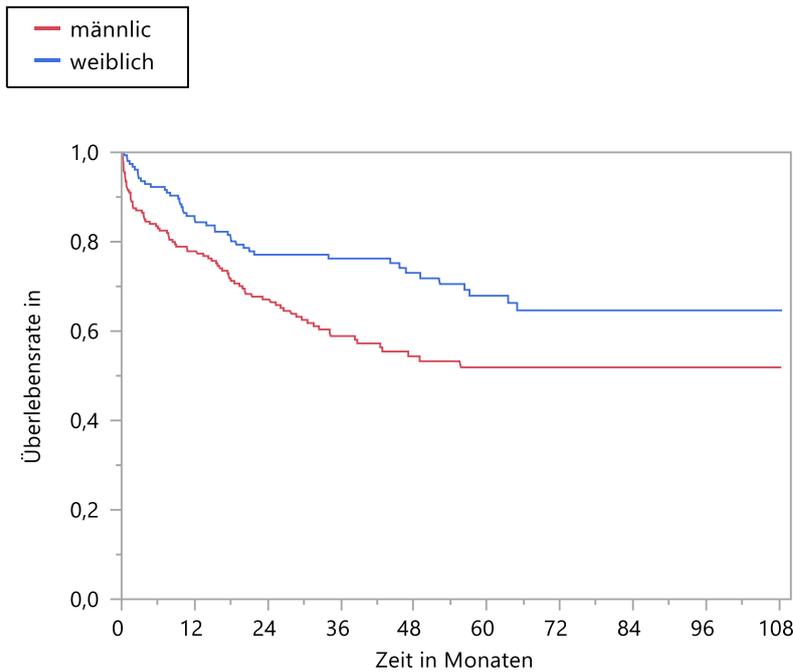


Abbildung 9: Krankheitsspezifisches Überleben nach Geschlecht bei Patienten mit Kolonkarzinom

Rektumkarzinom

Beim Rektumkarzinom beträgt die krankheitsspezifische 5-JÜR im beobachtenden Patientenkollektiv bei männlichen Patienten 62,6%, bei weiblichen Patienten 59,9%. Im Log-Rank-Test zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p=0,097$) (siehe Tabelle 15 und Abbildung 10).

Tabelle 15: Krankheitsspezifische 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach Geschlecht beim Rektumkarzinom (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten, p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Krankheitsspezifische		p-Wert
			3-JÜR	5-JÜR	
Männlich	133 (90)	43	77%	62,6%	0,097
Weiblich	58 (34)	24	59%	59,9%	

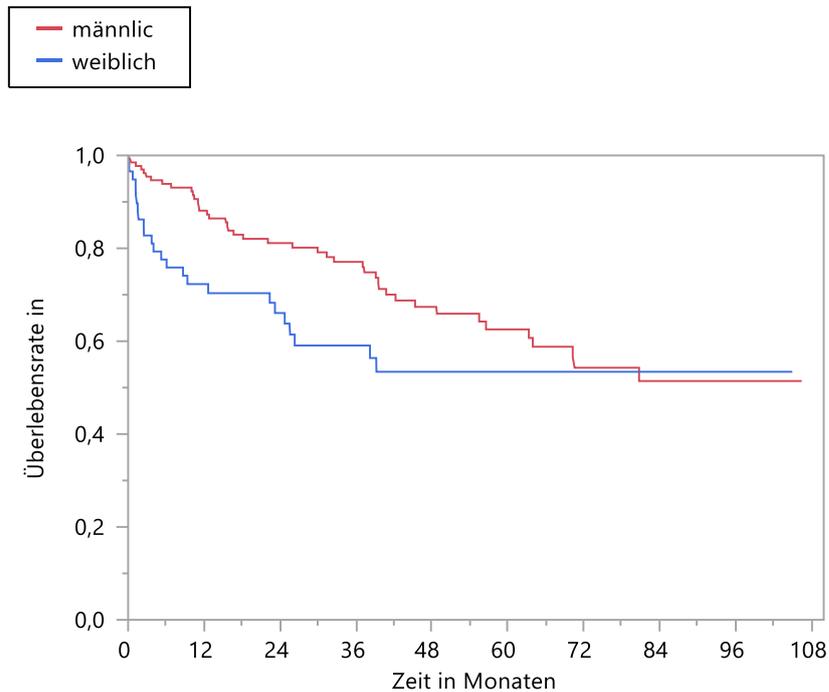


Abbildung 10: Krankheitsspezifisches Überleben nach Geschlecht beim Rektumkarzinom

Vergleich mit dem OSP Stuttgart

In Tabelle 12 ist das geschlechterspezifische Gesamtüberleben in der eigenen Studie im Vergleich zu der Studie des OSP Stuttgart dargestellt. Auch beim Gesamtüberleben ergab sich beim Kolonkarzinom im eigenen Kollektiv für Frauen ein signifikant besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben (58,6% vs. 45,7%; $p=0,0118$). Beim Rektumkarzinom ergab sich im Log-Rank-Test statistisch kein signifikanter Unterschied ($p=0,7173$). Die Ergebnisse des OSP Stuttgart erbrachten bei beiden Entitäten keine signifikanten Differenzen zwischen den Geschlechtern, die Überlebensraten beim Rektumkarzinom unterscheiden sich hinsichtlich des Geschlechts kaum, beim Kolonkarzinom ergab sich ein leichter Überlebensvorteil für weibliche Patienten (57,7% vs. 54,8%).

3.5.1.3. Überleben in Abhängigkeit des Tumorstadiums

Kolonkarzinom

Das Tumorstadium konnte als prognostisch relevanter Parameter für das krankheitsspezifische Gesamtüberleben ermittelt werden. Hierbei war ein

niedrigeres UICC-Stadium mit einem statistisch signifikant längeren krankheitsspezifischen Gesamtüberleben verbunden ($p < 0,0001$).

Das mediane Überleben im Stadium UICC IV betrug 10,2 Monate. In den restlichen UICC-Stadien konnte keine mediane Überlebenszeit berechnet werden, da der Kaplan-Meier-Schätzer in diesen Stadien in der gesamten Beobachtungszeit über 50% lag.

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Abbildung 11 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

Tabelle 16: Krankheitsspezifische 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach UICC-Stadium beim Kolonkarzinom (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Medianes Überleben in Monaten (95%- KI)	Krankheits-spezifische		p-Wert
				3-JÜR	5-JÜR	
UICC I	60 (58)	2	-	96,7%	96,7%	0,0001
UICC II	101(90)	11	-	92,7%	83,8%	
UICC III	104(74)	30	-	73,8%	66,1%	
UICC IV	88(8)	80	10,2 (7,7-14,8)	12,6%	4,2%	

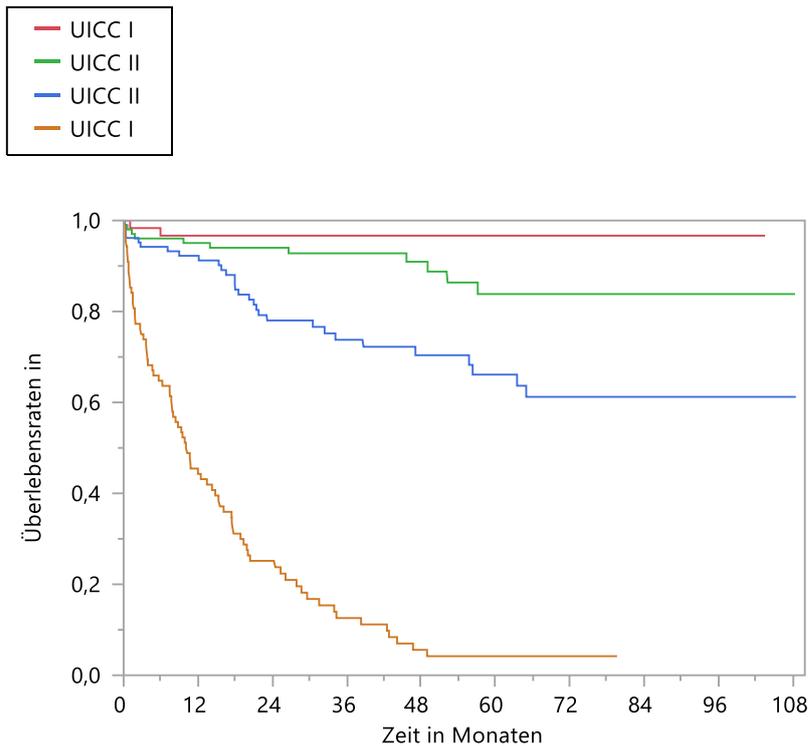


Abbildung 11: Krankheitsspezifisches Überleben nach UICC-Stadium beim Kolonkarzinom

Rektumkarzinom

Auch beim Rektumkarzinom zeigte sich im Log-Rank-Test signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens zwischen den einzelnen Stadien. Somit hat auch hier das Tumorstadium prognostische Relevanz. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 und Abbildung 12 dargestellt.

Das mediane Überleben im Stadium UICC III betrug 70,6 Monate, im Stadium UICC IV hingegen 15,7 Monate.

Tabelle 17: Krankheitsspezifische 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach UICC-Stadium beim Rektumkarzinom (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten, p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Medianes Überleben in Monaten (95%-KI)	Krankheits-spezifische		p-Wert
				3-JÜR	5-JÜR	
UICC I	53 (50)	3	-	95,3%	95,3%	0,0001
UICC II	45 (32)	13	-	80,4%	68,1%	
UICC III	43 (30)	13	70,6	76,2%	61,3%	
UICC IV	44 (7)	37	15,7 (10-31,4)	31,7%	11,5%	

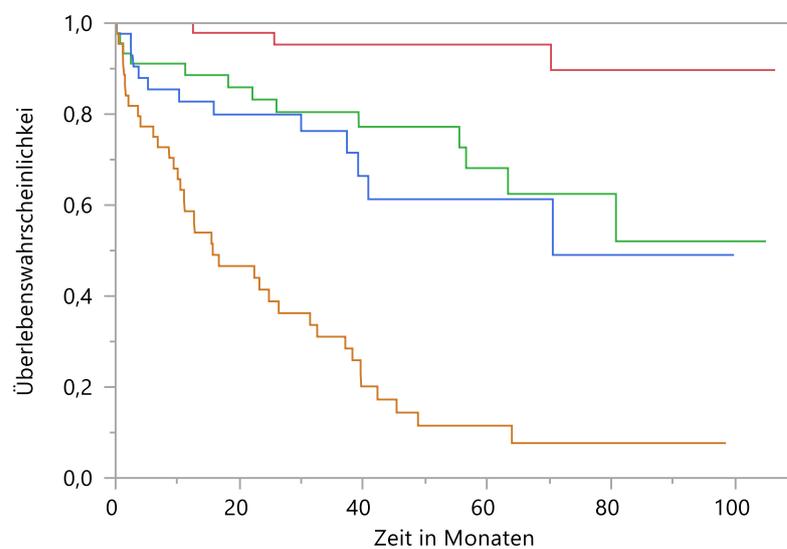
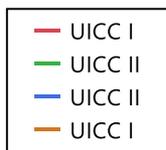


Abbildung 12: Krankheitsspezifisches Überleben nach UICC-Stadium beim Rektumkarzinom

Vergleich mit dem OSP Stuttgart

Tabelle 12 stellt die stadienspezifischen Gesamtüberlebensraten im Vergleich zum OSP Stuttgart dar. Auch beim Gesamtüberleben wiesen die einzelnen Stadien im eigenen Patientengut als auch in der Untersuchung des OSP Stuttgart statistisch signifikante Differenzen auf ($p < 0,0001$). Beim Kolonkarzinom zeigen sich bezüglich der 3-JÜR vergleichbare Überlebensraten, jedoch weist der OSP im Stadium UICC IV günstigere Ergebnisse auf (22% vs. 12,6%). Betrachtet man die 5-JÜR, so weisen auch hier Patienten des Stauferklinikums im metastasierten Tumorstadium ungünstigere Überlebensraten auf. Umgekehrt verhält es sich im UICC-Stadium I, hier haben Patienten des Stauferklinikums eine um 8,3% bessere Langzeitprognose (87,6% vs. 79,3%).

Beim Rektumkarzinom weisen die stadienspezifischen Überlebensraten Vorteile für die Daten des OSP Stuttgart auf, nur die 3-JÜR für Patienten im metastasiertem Tumorstadium weist im Stauferklinikum einen günstigeren Wert auf (31,3% vs. 28,8%), jedoch ergaben sich auch hier nach 5 Jahren wieder bessere Überlebensraten zugunsten des OSP (10,4% vs. 17,8%).

3.5.1.4. Überleben in Abhängigkeit des Alters

Kolonkarzinom

Tabelle 18 und Abbildung 13 stellen die krankheitsspezifischen Überlebensraten in Abhängigkeit des Alters beim Kolonkarzinom dar. Dabei konnte im Log-Rank-Test knapp kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersstufen (< 70 Jahre, 70-80 Jahre, > 80 Jahre) festgestellt werden ($p = 0,0543$). Der Verlauf der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve scheint aber für die jeweils jüngere Altersgruppe günstiger zu sein, so liegt die 3-JÜR für unter 70-Jährige bei 71,6%, für 70-80-Jährige bei 68% und für über 80-Jährige bei 58%.

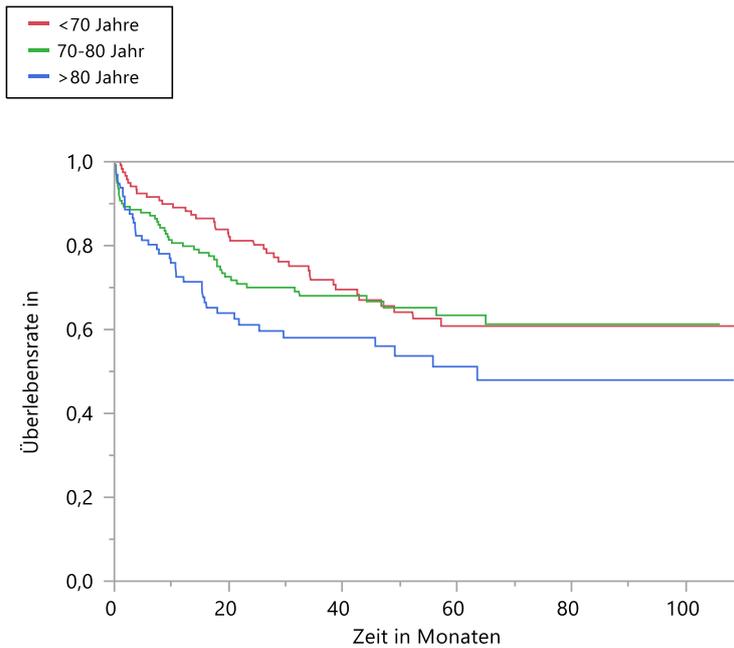


Abbildung 13: Krankheitsspezifisches Überleben nach Alter beim Kolonkarzinom

Tabelle 18: Krankheitsspezifische 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach Alter beim Kolonkarzinom (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten, p-Wert: Log-Rank-Test, Alter in Jahren)

Alter	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Krankheitsspezifische		p-Wert
			3-JÜR	5-JÜR	
<70 Jahre	119 (80)	39	71,6%	60,8%	0,0543
70-80 Jahre	140 (94)	46	68%	63,4%	
>80 Jahre	97 (56)	41	58%	51,2%	

Betrachtet man das krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit des Alters ausschließlich im UICC-Stadium IV, so fallen noch größere Differenzen zwischen den Altersstufen auf. Hier konnte ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen festgestellt werden ($p < 0,0001$). Abbildung 14 und Tabelle 19 veranschaulichen das krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit des Alters im UICC-Stadium IV.

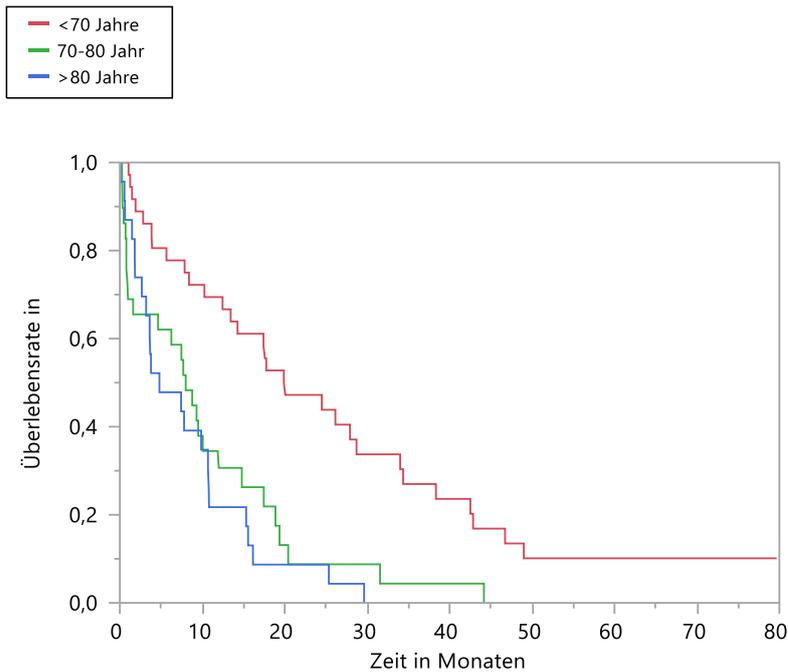


Abbildung 14: Krankheitsspezifisches Überleben nach Alter im UICC-Stadium IV beim Kolonkarzinom

Tabelle 19: 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate sowie medianes Überleben bei Patienten mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium IV nach Alter (zensiert: Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit leben; p-Wert: Log-Rank-Test)

Alter	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Medianes Überleben in Monaten (95%- KI)	1-JÜR	2-JÜR	3-JÜR
<70 Jahre	36 (6)	30	20 (12-29)	66,7%	47,2%	27%
70-80 Jahre	29 (2)	27	8 (1-12)	30,7%	8,8%	4,4%
>80 Jahre	23 (0)	23	4,8 (3-11)	21,7%	8,7%	0%

Rektumkarzinom

Tabelle 20 und Abbildung 15 stellen die krankheitsspezifischen Überlebensraten in Abhängigkeit des Alters beim Rektumkarzinom dar. Dabei konnte im Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersstufen festgestellt werden ($p=0,6809$). Der Verlauf der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve scheint aber auch hier für die jeweils jüngere Altersgruppe

günstiger zu sein, so liegt die 3-JÜR für unter 70-Jährige bei 77,3%, für 70-80-Jährige bei 68,6% und für >80-Jährige bei 63,1%.

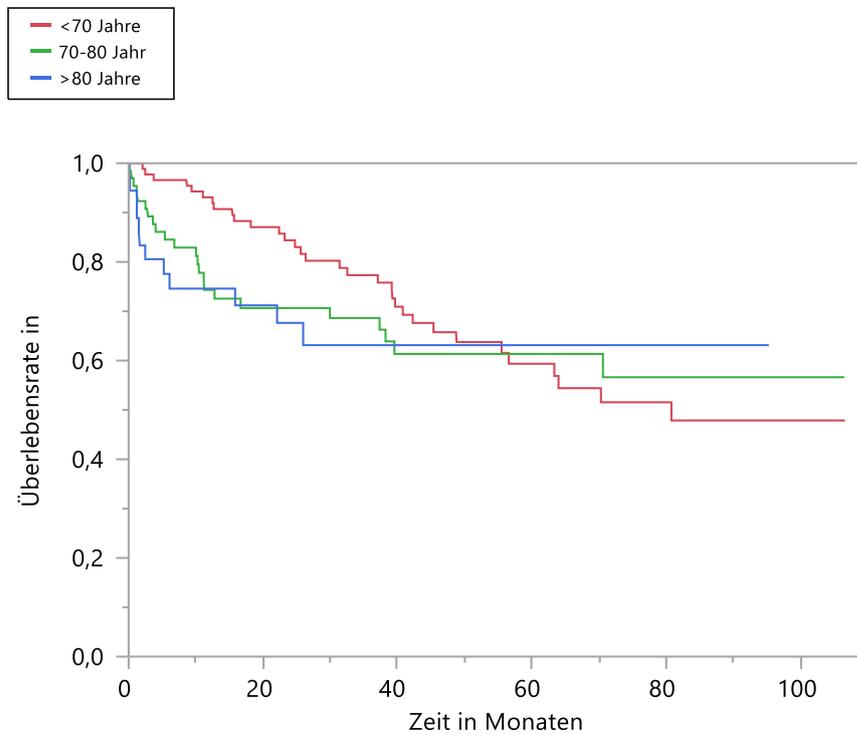


Abbildung 15: Krankheitsspezifisches Überleben nach Alter beim Rektumkarzinom

Tabelle 20: Krankheitsspezifische 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach Alter beim Rektumkarzinom (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten, p-Wert: Log-Rank-Test, Alter in Jahren)

Alter	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Krankheitsspezifische		p-Wert
			3-JÜR	5-JÜR	
<70 Jahre	89 (57)	32	77,3%	59,4%	0,6809
70-80 Jahre	66 (43)	23	68,6%	61,4%	
>80 Jahre	36 (24)	12	63,1%	63,1%	

Auch im UICC-Stadium IV zeigen sich beim Rektumkarzinom Unterschiede der krankheitsspezifischen Überlebensraten zugunsten der jüngeren Patientengruppen, wenn auch im Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte ($p < 0,3119$). Abbildung 16 und Tabelle 21

veranschaulichen das krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit des Alters im UICC-Stadium IV. Zu beachten ist, dass die Fallzahlen v.a. der ältesten Patientengruppe sehr klein ist und so die Analyse v.a. in dieser Gruppe sehr ungenau ist.

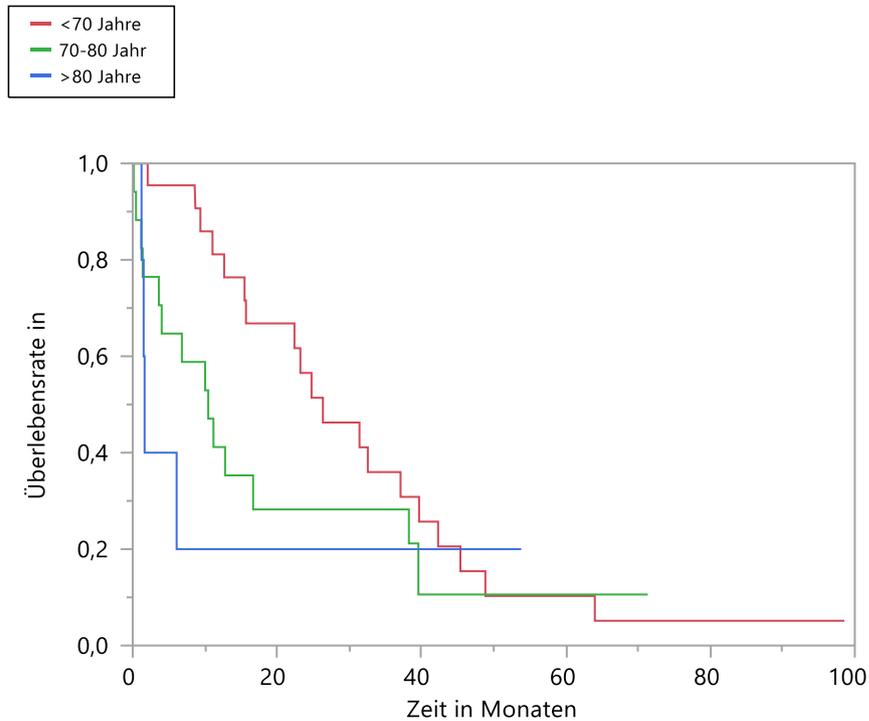


Abbildung 16: Krankheitsspezifisches Überleben nach Alter im UICC-Stadium IV beim Rektumkarzinom

Tabelle 21: 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate sowie medianes Überleben bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium IV nach Alter (zensiert: Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit leben; p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Medianes Überleben in Monaten (95%-KI)	1-JÜR	2-JÜR	3-JÜR
<70 Jahre	22 (3)	19	26 (15-40)	76,3%	51,4%	36%
70-80 Jahre	17 (3)	14	10 (1-38)	35,3%	21,2%	21,2%
>80 Jahre	5 (1)	4	1,6 (1-x)	20%	20%	20%

Vergleich mit dem OSP

In Tabelle 12 ist das altersspezifische Gesamtüberleben der eigenen Analyse im Vergleich zu der Studie des OSP dargestellt. In beiden Untersuchungen konnte ein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Altersgruppen festgestellt werden, so zeigen jüngere Patienten bei beiden Entitäten günstigere Überlebensraten.

Ein Vergleich der beiden Studien erbringt sowohl beim Kolon- als auch bei Rektumkarzinom bei Patienten <70 Jahren vergleichbare 3-Jahres-Überlebensraten, beim 5-Jahres-Überleben ergaben sich etwas günstigere Ergebnisse zugunsten des OSP Stuttgart. Bei Patienten >70 Jahren dagegen konnte im Stauferklinikum bessere Überlebensraten erreicht werden, so weisen Patienten mit Kolonkarzinom im Stauferklinikum eine um 17,3%, beim Rektumkarzinom eine um 30% bessere 5-Jahres-Überlebensrate auf. Auch hier gilt die geringere Fallzahl des Stauferklinikums zu beachten.

3.5.1.5. Überleben in Abhängigkeit des präoperativen CEA-Wertes

Kolonkarzinom

In Abbildung 17 und Tabelle 22 ist die krankheitsspezifische Überlebensrate in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert dargestellt. Gewertet wurden alle Patienten mit Kolonkarzinom der UICC-Stadien I bis IV, bei denen der CEA-Wert bei Diagnosestellung bestimmt wurde. Dabei ergab sich zwischen den drei Stufen (<5 µg/l, 5-10 µg/l und >10 µg/l) ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) im Log-Rank-Test.

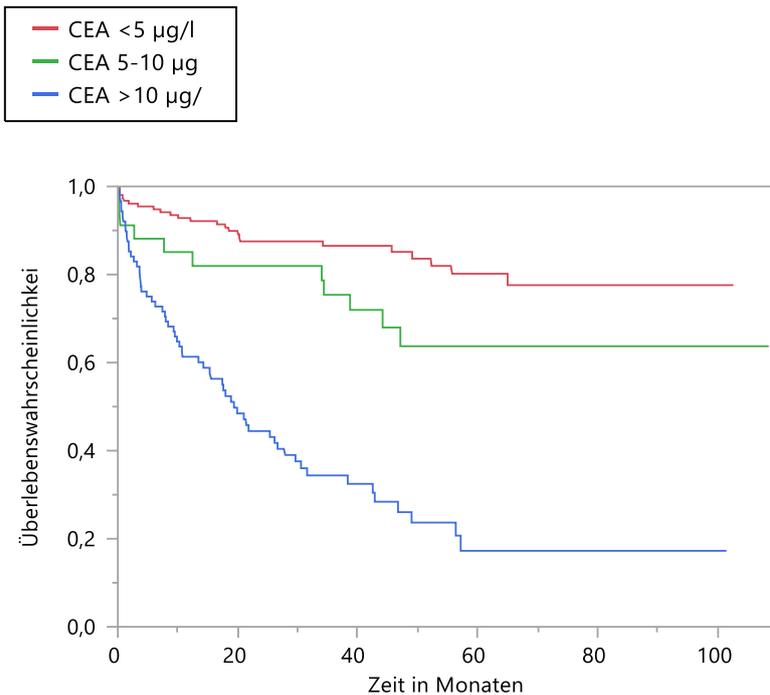


Abbildung 17: Krankheitsspezifisches Überleben nach präoperativem CEA-Wert beim Kolonkarzinom

Tabelle 22: Krankheitsspezifische 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach präoperativem CEA-Wert beim Kolonkarzinom (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten, p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Medianes Überleben in Monaten (95%- KI)	Krankheits-spezifische		p-Wert
				3-JÜR	5- JÜR	
CEA <5 µg/l	154(130)	24	-	86,5%	80,1%	<0,0001
CEA 5-10 µg/l	34(23)	11	-	75,4%	63,7%	
CEA >10µg/l	88(27)	61	19,4 (13,5-27,9)	34,4%	17,3%	

Rektumkarziom

Auch beim Rektumkarzinom ergab sich zwischen den drei Stufen (<5 µg/l, 5-10 µg/l und >10 µg/l) ein signifikanter Unterschied (p<0,0001) im Log-Rank-Test. In

Abbildung 18 und Tabelle 22 ist die krankheitsspezifische Gesamtüberlebensrate in Abhängigkeit vom präoperativen CEA-Wert dargestellt. Gewertet wurden auch hier alle Patienten mit Rektumkarzinom der UICC-Stadien I bis IV, bei denen der CEA-Wert bei Diagnosestellung bestimmt wurde.

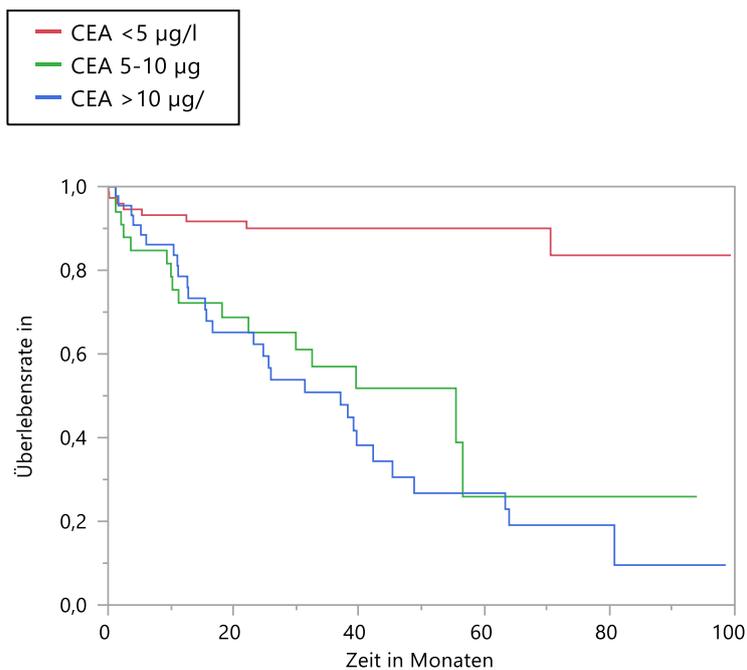


Abbildung 18: Krankheitsspezifisches Überleben nach präoperativem CEA-Wert beim Rektumkarzinom

Tabelle 23: Krankheitsspezifische 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach präoperativem CEA-Wert beim Rektumkarzinom (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten, p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Medianes Überleben in Monaten (95%- KI)	Krankheits-spezifische		p-Wert
				3-JÜR	5- JÜR	
CEA <5 µg/l	74 (66)	8	-	90%	90%	<0,0001
CEA 5-10 µg/l	33 (16)	17	55,5 (18,1-x)	57%	25,9%	
CEA >10µg/l	44 (29)	15	37,1 (16,7-45,4)	50,8%	26,7%	

3.5.1.6. Überleben in Abhängigkeit des Auftretens eines Rezidives

Dass die Prognose der Patienten mit KRK wesentlich durch das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs und/oder von Fernmetastasen determiniert wird, kann bei beiden Entitäten auch im eigenen Patientenkollektiv anschaulich demonstriert werden.

Im Folgenden wird ersichtlich, dass auch bei Patienten, die kein Rezidiv entwickelten, tumorbedingte Todesfälle auftraten. Diese sind, meist im Rahmen einer Multimorbidität, an postoperativen Komplikationen verstorben und wurden somit als tumorbedingter Todesfall gewertet.

Kolonkarzinom

Für Patienten ohne Rezidiv im Stadium II und III betrug die krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren 95%. Kam es jedoch zum Auftreten eines Rezidivs, so war die Überlebenswahrscheinlichkeit 3 Jahren nach Erstdiagnose 58,4% und 5 Jahre nach Erstdiagnose 28,3%. Der Unterschied für das krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidives ist statistisch hoch signifikant ($p=0,001$) (Tabelle 24 und Abbildung 19).

Tabelle 24: Krankheitsspezifische 3- und 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium UICC II und III in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidivs (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten, p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Medianes Überleben in Monaten (95%-KI)	Krankheits-spezifische		p-Wert
				3-JÜR	5- JÜR	
Rezidiv	40 (16)	24	47,1 (30-56)	58,4%	28,3%	0,001
Kein Rezidiv	153 (145)	8	-	95%	95%	

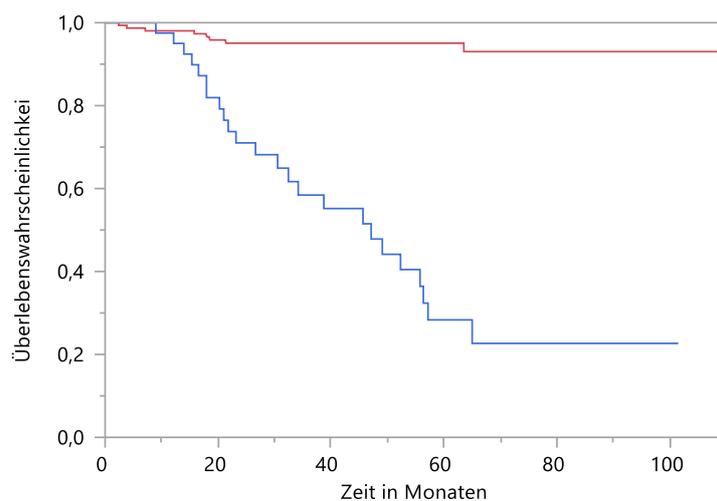


Abbildung 19: Krankheitsspezifisches Überleben nach Rezidiv bei Patienten mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium II und III

Rektumkarzinom

Beim Rektumkarzinom betrug für Patienten ohne Rezidiv im Stadium II und III die krankheitsspezifische Überlebensrate nach 3 Jahren 95,7%. Kam es im Stadium II und III zu einem Rezidiv, so war die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren 74,6%, nach 5 Jahren 44,3%. Der Unterschied für das

krankheitsspezifische Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidives ist statistisch hoch signifikant ($p=0,0001$) (Tabelle 25 und Abbildung 20).

Tabelle 25: Krankheitsspezifische 3- und 5-Jahres Überlebensrate bei Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium UICC I, II und III in Abhängigkeit vom Auftreten eines Rezidivs (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten, p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Medianes Überleben in Monaten (95%-KI)	Krankheitsspezifische		p-Wert
				3-JÜR	5- JÜR	
Rezidiv	20 (6)	14	55,5 (30-71)	74,6%	44,3%	0,0001
Kein Rezidiv	103 (99)	4	-	95,7%	95,7%	

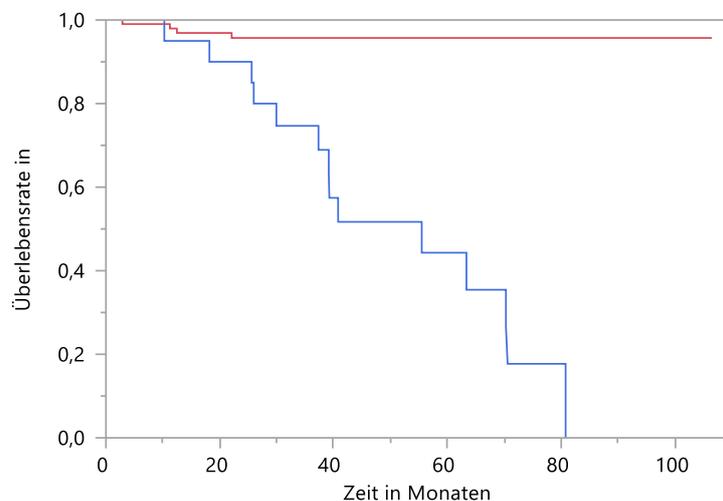


Abbildung 20: Krankheitsspezifisches Überleben nach Rezidiv bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium I, II und III

3.5.1.7. Überleben in Abhängigkeit des therapeutischen Vorgehens

3.5.1.7.1. Adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom

Analysiert wurde hier, ob es beim Kolonkarzinom im UICC-Stadium II und III Unterschiede im krankheitsspezifischen Überleben in Abhängigkeit vom therapeutischen Vorgehen, der adjuvanten Chemotherapie, gibt.

Im UICC-Stadium II konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten und denen, die keine Zusatztherapie erhielten, beobachtet werden ($p=0,7811$). Im Stadium UICC III hingegen war die Tatsache, ob ein Patient eine adjuvante Therapie erhalten hatte, mit einer signifikant höheren Überlebensrate verbunden ($p=0,0127$). Die krankheitsspezifische 3- und 5-JÜR lag im Arm der adjuvanten Chemotherapie höher (83% bzw. 77,6% vs. 68,8% bzw. 53,1%) (siehe Tabelle 26 und Abbildung 21 und 22).

Tabelle 26: Krankheitsspezifische 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach therapeutischem Vorgehen und Tumorstadium beim Kolonkarzinom (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten, p-Wert: Log-Rank-Test)

	Therapie	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Krankheitsspezifische		p-Wert
				3-JÜR	5-JÜR	
UICC II	Keine Chemo	86 (77)	9	94,2%	83,4%	0,7811
	Chemo	15 (13)	2	83,9%	83,9%	
UICC III	Keine Chemo	34 (22)	12	68,8%	53,1%	0,0127
	Chemo	62 (50)	12	83%	77,6%	

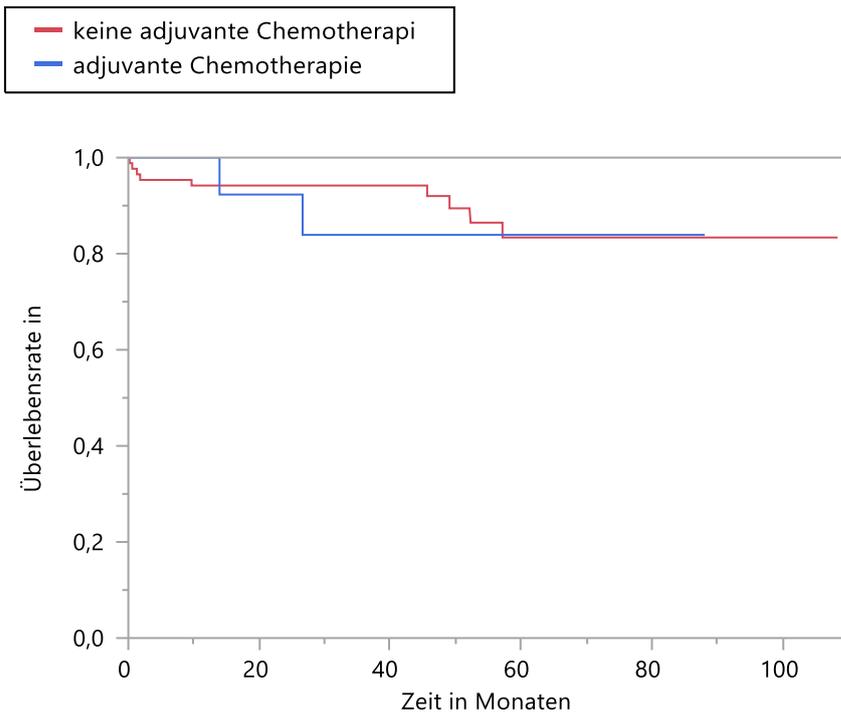


Abbildung 21: Krankheitsspezifisches Überleben im UICC-Stadium II nach therapeutischem Vorgehen

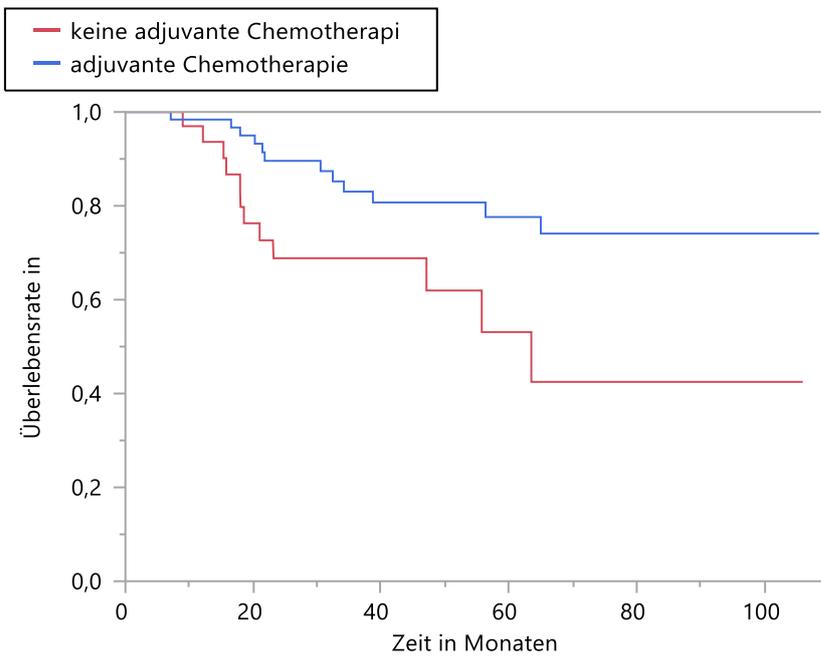


Abbildung 22: Krankheitsspezifisches Überleben im UICC-Stadium III nach therapeutischem Vorgehen

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde auch in Hinblick des eingesetzten Chemotherapeutikums im UICC-Stadium III geprüft. Hier konnte für eine adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX eine 5-JÜR von 87,6% ermittelt werden, für eine Fluoropyrimidinmonotherapie wurde eine niedrigere 5-JÜR (48,6%) beobachtet. Die krankheitsspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten in den beiden Therapiegruppen unterschieden sich signifikant ($p=0,0128$), wobei zu beachten ist, dass im Therapiearm der Kombinationschemotherapie ein jüngeres Patientenkollektiv bestand, was zu einer Beeinflussung des Ergebnisses führen konnte.

Der Einsatz von Capecitabine erfolgte im Stauferklinikum erst seit dem Jahr 2009, weshalb für diese Substanz nur eine 3-JÜR ermittelt werden konnte. Auch für Capecitabine konnte im Vergleich zu 5-FU/Folinsäure eine verbesserte 3-JÜR dargestellt werden (83,3 vs. 58,3 Monate), jedoch zeigte sich im Log-Rank-Test keine Signifikanz zwischen den beiden Therapiegruppen ($p=0,3745$). Die einzelnen krankheitsspezifischen 3- und 5-JÜR sind der Tabelle 27 zu entnehmen, die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve Abbildung 23.

Tabelle 27: Krankheitsspezifische 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach eingesetztem Chemotherapeutikum beim Kolonkarzinom im UICC-Stadium III (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten, p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Krankheitsspezifische		p-Wert
			3-JÜR	5-JÜR	
5FU/Folinsäure	12 (6)	6	58,3%	48,6%	0,0128
FOLFOX	38 (33)	5	91,3%	87,6%	
Capecitabine	10(9)	1	83,3%	-	

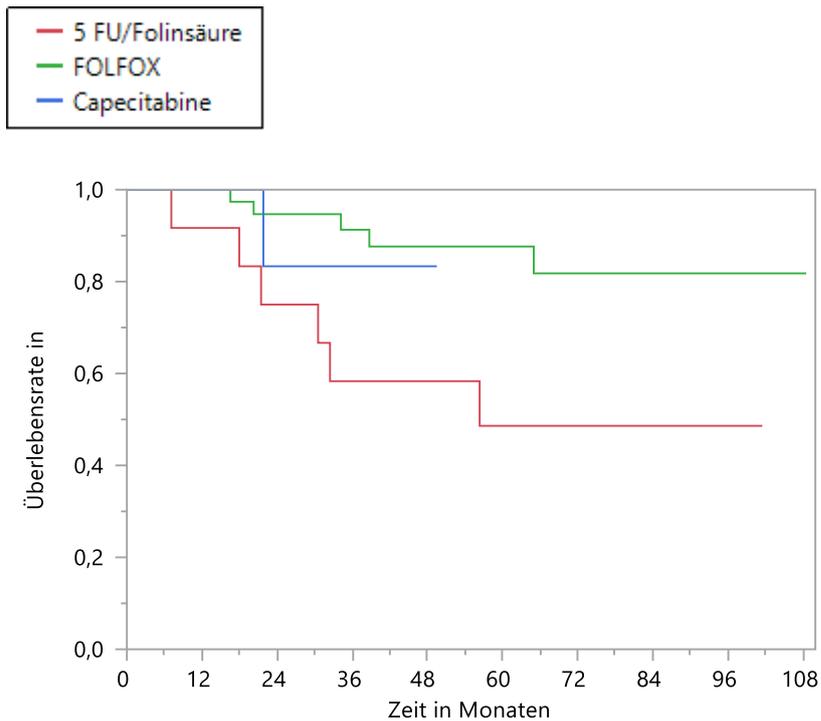


Abbildung 23: Krankheitsspezifisches Überleben im UICC-Stadium III in Abhängigkeit vom eingesetztem Chemotherapeutikum

3.5.1.7.2. Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom

Insgesamt erhielt 52 Patienten, die präoperativ den Stadien II oder III zugeordnet wurden, eine neoadjuvante RChT. Eine adjuvante RChT erhielten 5 Patienten.

Der Vergleich des krankheitsspezifischen Überlebens beider Therapiegruppen erwies sich als nicht signifikant ($p=0,3374$). In Tabelle 28 und Abbildung 24 sind die Therapiemethoden im Vergleich dargestellt.

Tabelle 28: Krankheitsspezifische 3- und 5-Jahres-Überlebensrate nach therapeutischem Vorgehen beim Rektumkarzinom (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten, p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Krankheitsspezifische		p-Wert
			3-JÜR (95%-KI)	5-JÜR (95%-KI)	
Neoadjuvante RChT	52 (41)	11	89,1% (80-97)	80% (68-92)	0,3374
Adjuvante RChT	5 (3)	2	80% (50-100)	60% (17-100)	

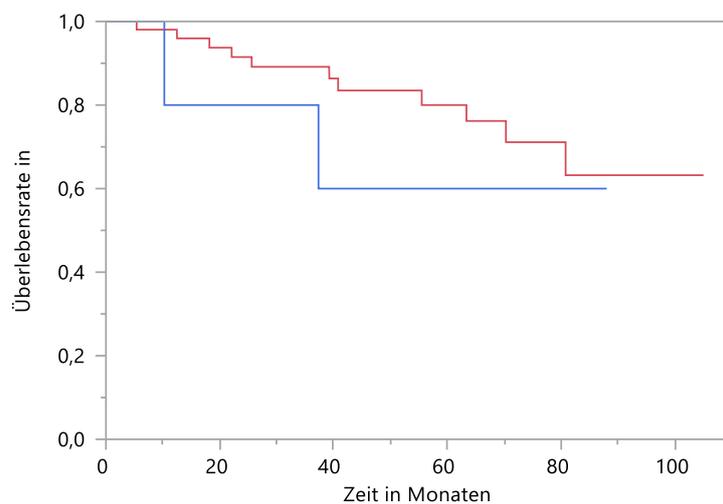


Abbildung 24: Krankheitsspezifisches Überleben beim Rektumkarzinom in Abhängigkeit vom therapeutischen Vorgehen

3.5.1.8. Überleben in Abhängigkeit einer Metastasenresektion

Kolonkarzinom

Für Patienten mit Kolonkarzinom und synchronen oder metachronen Metastasen, bei denen eine Metastasenresektion stattfand (entweder in Form einer primären oder sekundären Metastasenresektion), konnte eine mediane Überlebenszeit von 28 Monaten (95%-KI 20-42) nachgewiesen werden. Patienten, die nach Diagnosestellung der Metastasen keiner

Metastasenresektion unterzogen wurden, zeigten dagegen ein medianes Überleben von 9 Monaten (95%-KI 4-10). Die Überlebenszeit dieser beiden Patientengruppen war in der Kaplan-Meier-Analyse signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$) (Tabelle 29 und Abbildung 25).

Tabelle 29: Krankheitsspezifische 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate beim metastasierten Kolonkarzinom nach therapeutischem Vorgehen (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten; p-Wert: Log-Rank-Test, medianes Überleben in Monaten)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Medianes Überleben in Monaten (95%-KI)	1-JÜR	2-JÜR	3-JÜR
Metastasenresektion	40(18)	22	28 (20-42)	81%	54,5%	38,9%
Keine Metastasenresektion	89(8)	81	9 (4-10)	35,7%	17,2%	9,3%

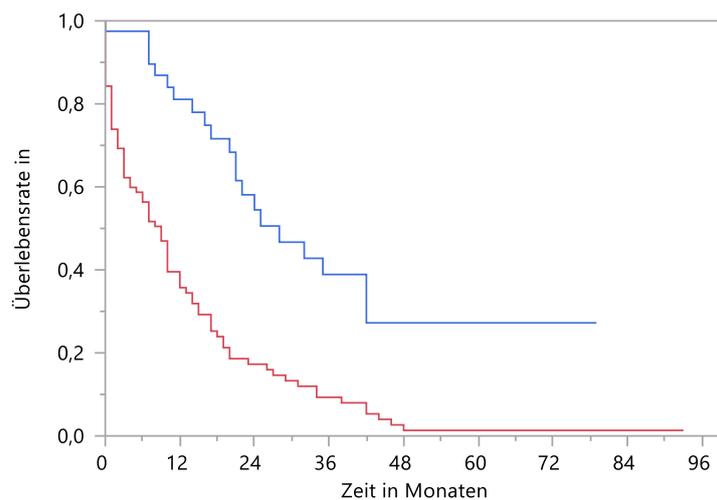
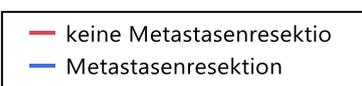


Abbildung 25: Krankheitsspezifisches Überleben beim metastasierten Kolonkarzinom in Abhängigkeit einer Metastasenresektion

Rektumkarzinom

Die Auswirkung der Metastasenresektion auf das krankheitsspezifische Überleben beim Rektumkarzinom ist in Tabelle 30 und Abbildung 26 dargestellt. Ebenso wie bei Kolonkarzinom hat die Durchführung einer Metastasenresektion bei Patienten mit Rektumkarzinom einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben. Der Unterschied erwies sich im Log-Rank Test als hoch signifikant ($p=0,0071$). Dies spiegelt sich auch medianen Überleben wieder (39 Monate vs. 12 Monate).

Tabelle 30: Krankheitsspezifische 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate beim metastasierten Rektumkarzinom nach therapeutischem Vorgehen (zensiert: Patienten die am Ende der Beobachtungszeit noch lebten: p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Medianes Überleben in Monaten (95%-KI)	1-JÜR	2-JÜR	3-JÜR
Metastasen-Resektion	21(9)	12	39 (23-55)	78,0%	71,5%	51,2%
Keine Metastasen-resektion	43(4)	39	12 (6-22)	48,8%	29,1%	23,9%

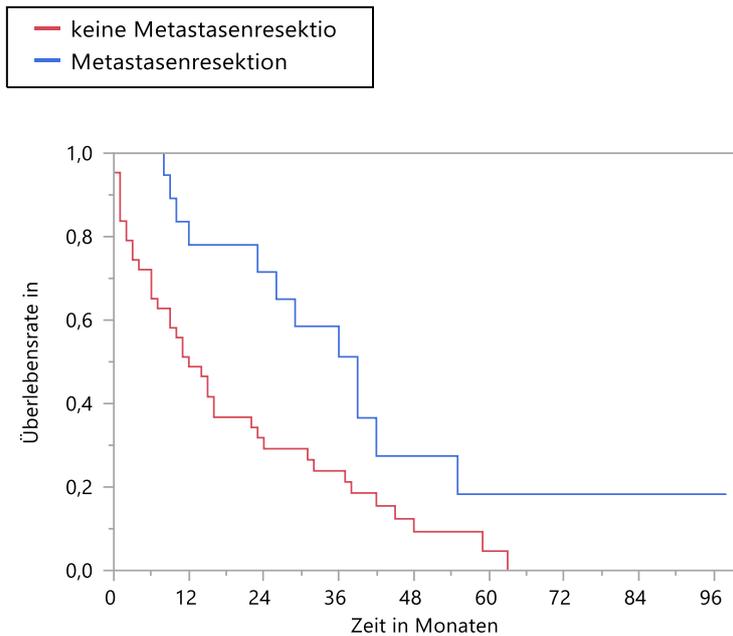


Abbildung 26: Krankheitsspezifische Überleben beim metastasierten Rektumkarzinom in Abhängigkeit einer Metastasenresektion

3.5.2. Rezidivfreies Überleben

3.5.2.1. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Tumorlokalisation

Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für alle Patienten nach kurativer Resektion beim Kolonkarzinom 79,7% und beim Rektumkarzinom 79,6%. Da bei beiden Entitäten die Rezidivwahrscheinlichkeit im UICC-Stadium I nur sehr gering ist, erfolgt im Weiteren nur die Betrachtung der UICC-Stadien II und III. Die geschätzte rezidivfreie Überlebensrate bezogen auf Patienten mit UICC-Stadium II und III ist in Tabelle 31 und Abbildung 27 dargestellt. Dabei erfolgte eine getrennte Darstellung von Kolon- und Rektumkarzinom.

Nach 3 Jahren beträgt die geschätzte rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit 80,1% beim Kolonkarzinom und 74,9% beim Rektumkarzinom, nach 5 Jahren noch 74,3% beim Kolonkarzinom und 71,7% beim Rektumkarzinom.

Die Tatsache, ob es sich um ein Kolon- oder Rektumkarzinom handelt, ergab keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben ($p=0,6384$).

Tabelle 31: Rezidivfreie 3- und 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III (zensiert: Patienten am Ende der Beobachtungszeit ohne Rezidiv: p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Rezidivfreie		p-Wert
			3-JÜR	5-JÜR	
Kolonkarzinom	193 (153)	40	80,1%	74,3%	0,6384
Rektumkarzinom	70 (54)	16	74,9%	71,6%	

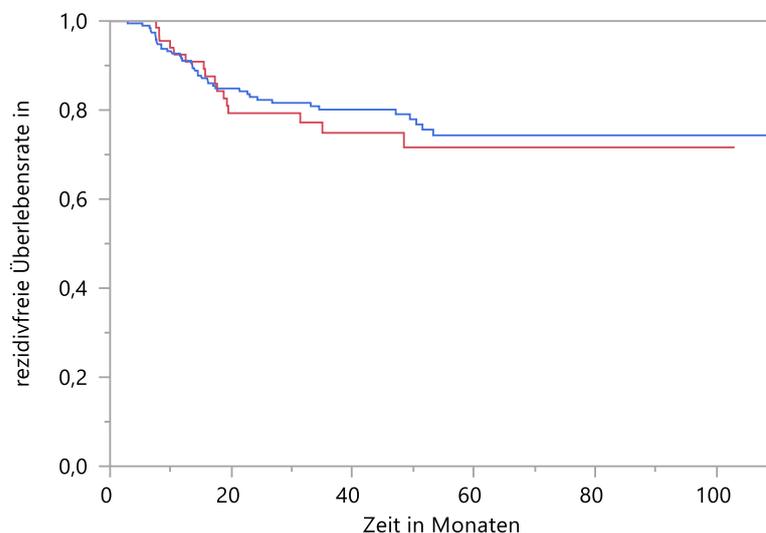


Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben bei Patienten mit Kolon-oder Rektumkarzinom im postoperativem UICC-Stadium II und III

Vergleich mit dem OSP Stuttgart

Vergleicht man die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten nach kurativer Karzinomresektion mit den Ergebnissen des OSP Stuttgart, so ergeben sich beim Kolonkarzinom nahezu identische Raten (79,6% vs. 79,8%). Beim Rektumkarzinom ergibt sich eine um 8,8% günstigere rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate zugunsten des Stauferklinikums.

Tabelle 32 zeigt die rezidivfreie 5-JÜR der beiden Entitäten im eigenen Kollektiv im Vergleich zu den Daten des OSP Stuttgart.

Tabelle 32: Rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten nach kurativer Karzinomresektion im Vergleich

	Rezidivfreie 5-JÜR	
	Stauferklinikum	OSP Stuttgart
Kolonkarzinom	79,6%	79,8%
Rektumkarzinom	79,6%	70,8%

3.5.2.2. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts

Beim Kolonkarzinom ergab sich bezüglich des Geschlechts kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben ($p=0,7785$). Die 3- bzw. 5-JÜR betrug beim männlichen Patienten 86,3% bzw. 79%, bei weiblichen Patienten 92,4% bzw. 78,3%.

Auch beim Rektumkarzinom ergab sich zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied ($p=0,0894$), jedoch unterscheiden sich v.a. die 5-JÜR deutlich. Während die 3-JÜR bei beiden Geschlechtern noch vergleichbar ist (93,2 bei Männern vs. 96% bei Frauen), weisen Männer mit 78,9% eine niedrigere rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate auf als Frauen mit 90,1%.

3.5.2.3. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Tumorstadiums

Kolonkarzinom

Ebenso wie für das krankheitsspezifische Gesamtüberleben konnte bezüglich des Auftretens eines Tumorrezidives ein Zusammenhang mit dem Tumorstadium gezeigt werden. Für das UICC-Stadium konnte ein signifikanter Unterschied mit günstigerem rezidivfreiem Überleben der jeweils niedrigeren Tumorstadien nachgewiesen werden ($p<0,0001$). Die 3- und 5-JÜR ist der Tabelle 33, die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve der Abbildung 28 zu entnehmen.

Tabelle 33: Rezidivfreie 3- und 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Kolonkarzinom nach Tumorstadium (zensiert: Patienten am Ende der Beobachtungszeit ohne Rezidiv; p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Rezidivfreie		p-Wert
			3-JÜR	5-JÜR	
UICC I	59 (58)	1	98%	98%	0,0001
UICC II	97 (88)	9	90,9%	88,6%	
UICC III	96 (65)	31	68,8%	59,7%	

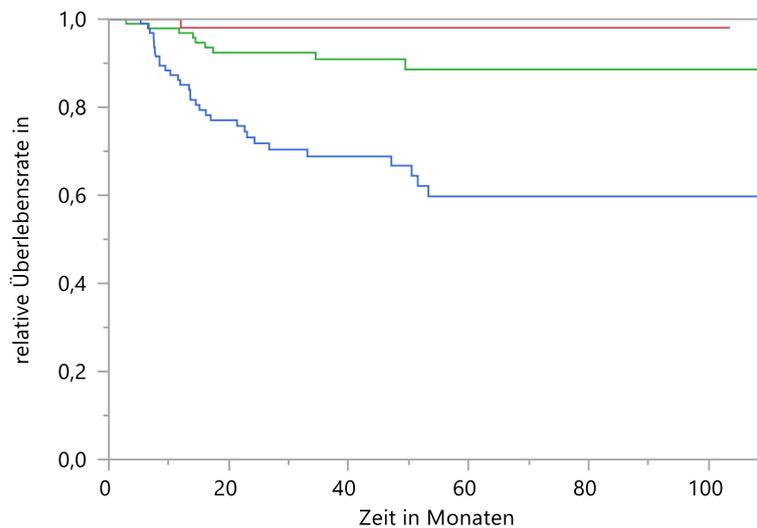
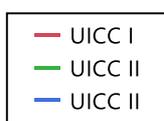


Abbildung 28: Rezidivfreies Überleben bei Patienten mit Kolonkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Rektumkarzinom

Da es beim Rektumkarzinom im Stadium UICC I in vier Fällen zu Rezidiven kam, wurde auch dieses Stadium in der Überlebensanalyse dargestellt.

Die Auswirkung des Tumorstadiums auf die rezidivfreie Überlebensrate beim Rektumkarzinom ist in Tabelle 34 und Abbildung 29 dargestellt. Es zeigt sich im UICC-Stadium I eine sehr günstige Überlebensrate mit einer rezidivfreien 5-Jahres-Überlebensrate von 91%. Überraschenderweise zeigt der Kurvenverlauf

der Kaplan-Meier-Kurven im UICC-Stadium III in den ersten 2½ Jahren ein längeres rezidivfreies Überleben als das niedrigere UICC-Stadium II, jedoch gleichen sich die Kurven danach wieder an, nach ca. 3 Jahren liegt die rezidivfreie 3-Jahres-Überlebensrate des UICC-Stadiums II mit 76,5% knapp über der des UICC-Stadiums III mit 72,3%. Der Unterschied demonstriert sich in der rezidivfreien 5-JÜR noch deutlicher (76,5% vs. 63,3%), jedoch ergab sich in der Überlebensanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stadien ($p=0,7836$) (siehe Tabelle 34).

Beim Vergleich aller Stadien miteinander ergab sich knapp kein statistischer Unterschied in der rezidivfreien Überlebenszeit ($p=0,0512$).

Tabelle 34: Rezidivfreie 3- und 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Rektumkarzinom nach Tumorstadium (zensiert: Patienten am Ende der Beobachtungszeit ohne Rezidiv; p-Wert: Log-Rank-Test)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Rezidivfreie		p-Wert	
			3-JÜR	5-JÜR		
UICC I	51 (47)	4	95,3%	91,0%	0,7836	0,0512
UICC II	39 (31)	8	76,5%	76,5%		
UICC III	31 (23)	8	72,3%	63,3%		

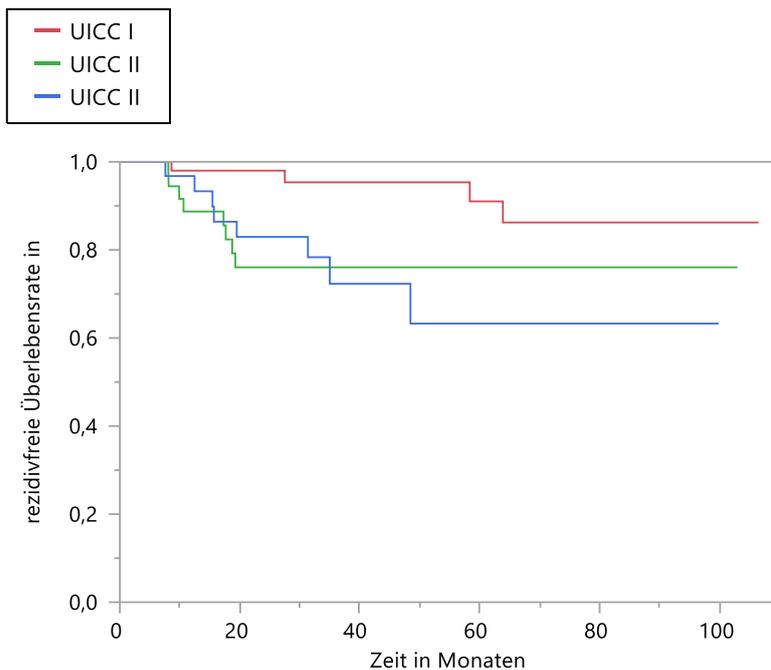


Abbildung 29: Rezidivfreies Überleben bei Patienten mit Rektumkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium

3.5.3. Überleben ab Rezidiv

3.5.3.1. Überleben nach metachroner Metastasierung (ab Rezidiv) im Vergleich zum Überleben nach synchroner Metastasierung

Im Folgenden erfolgt ein Vergleich der Überlebensraten von Patienten mit synchronen (primären) Metastasen und Patienten, bei welchen erst im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen diagnostiziert wurden, d.h. eine metachrone (sekundäre) Metastasierung entwickelten. Hierbei wurden nur Patienten mit metachroner Metastasierung einbezogen, die ein viszerales Rezidiv entwickelten. Gewertet wurde das Überleben ab dokumentierter Metastasierung.

Kolonkarzinom

Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit metachroner Metastasierung zeigen günstigere Überlebensraten als für Patienten mit synchroner Metastasierung. Auch der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve zeigt zu allen Zeitpunkten ein besseres Überleben für Patienten mit metachroner

Metastasierung. Im Log-Rank-Test ergab sich nur knapp keine Signifikanz ($p=0,0560$).

Abbildung 32 und Tabelle 37 veranschaulichen die Überlebensraten der beiden Patientengruppen.

Tabelle 37: Vergleich der 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit synchroner Metastasierung und Patienten mit metachroner Metastasierung (Überleben ab Rezidiv) beim Kolonkarzinom (zensiert: Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit leben)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Medianes Überleben nach Rezidiv (95%-KI)	1-JÜR	2-JÜR	3-JÜR
Synchrone Metastasierung	86 (8)	78	10,5 (8-15)	45,3%	24,4%	12,9%
Metachrone Metastasierung	38 (16)	22	21,7 (10-28)	64%	35,3%	25,2%

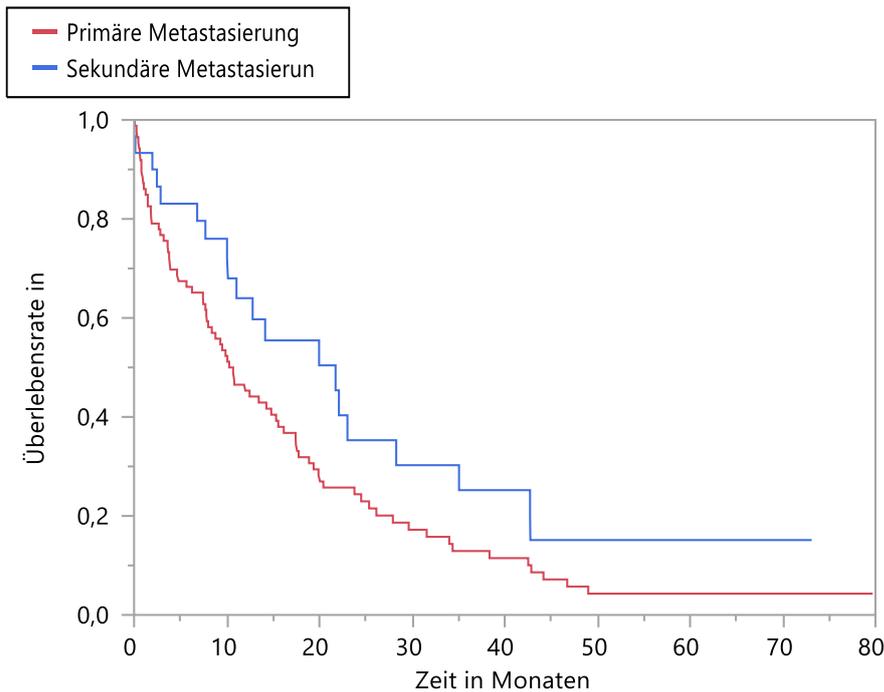


Abbildung 32: Überleben nach synchroner (primärer) Metastasierung im Vergleich zum Überleben nach metachroner (sekundärer) Metastasierung (Überleben ab Rezidiv) beim Kolonkarzinom

Rektumkarzinom

Ein Vergleich von Patienten mit synchroner Metastasierung und Patienten mit metachroner Metastasierung zeigt beim Rektumkarzinom vergleichbare Überlebensraten der beiden Patientengruppen. Im Log-Rank-Test ergaben sich keine signifikanten Differenzen ($p=0,7552$).

Tabelle 38 und Abbildung 33 stellen die Überlebensraten der beiden Patientengruppen dar.

Tabelle 38: Vergleich der 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit synchroner Metastasierung und Patienten mit metachroner Metastasierung (Überleben ab Rezidiv) beim Rektumkarzinom (zensiert: Patienten, die am Ende der Beobachtungszeit leben)

	Anzahl der Fälle (zensiert)	Anzahl der Ereignisse	Medianes Überleben nach Rezidiv (95%-KI)	1-JÜR	2-JÜR	3-JÜR
Synchrone Metastasierung	44 (7)	37	15,7 (10-31)	56,3%	38,8%	31,7%
Metachrone Metastasierung	19 (5)	14	23,5 (8-43)	67,7%	48,4%	29%

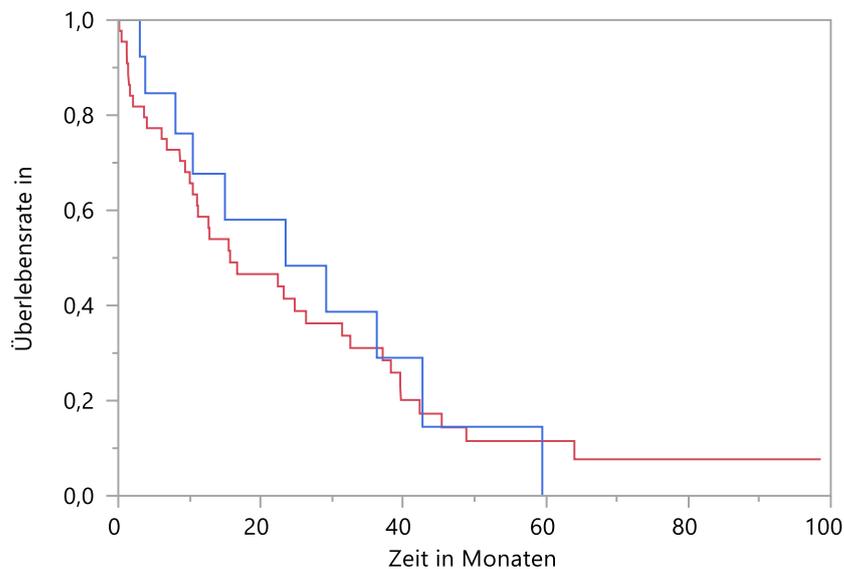


Abbildung 33: Überleben nach synchroner (primärer) Metastasierung im Vergleich zum Überleben nach metachroner (sekundärer) Metastasierung (Überleben ab Rezidiv) beim Rektumkarzinom

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Versorgungssituation und die Behandlungsqualität von Patienten mit kolorektalem Karzinom des Stauferklinikums Schwäbisch Gmünd zu erfassen. Dazu wurden Daten von 547 konsekutiven Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinom, die von Januar 2005 bis Dezember 2012 im Stauferklinikum sowohl in palliativer als auch in kurativer Intention therapiert wurden, ausgewertet. Ferner erfolgte ein Vergleich und eine kritische Wertung der eigenen Ergebnisse mit den Ergebnissen des Qualitätsberichts 2013 des Onkologischen Schwerpunkts Stuttgart (OSP) sowie mit Ergebnissen internationaler Studien.

4.1. Grundcharakteristika

Geschlecht

Nach aktuellen Angaben des Robert Koch-Instituts erkrankten am KRK im Jahr 2010 deutlich mehr Männer als Frauen mit einer Inzidenz von 33.800 bei Männern gegenüber 28.620 bei Frauen (3), dies entspricht einem Anteil von 54,1% männlichen gegenüber 45,9% weiblichen Patienten und einer Geschlechtsrelation von männlich zu weiblich von 1,2. Dieser Wert entspricht in etwa der eigenen Untersuchung beim Kolonkarzinom, beim Rektumkarzinom jedoch zeigt sich allerdings mit dem eigenen Wert von 2,3 in der Geschlechtsrelation ein deutlicher Unterschied, der aber eher zufälliger Natur ist.

Alter

In der Auswertung der vorliegenden Analyse konnte ein Zusammenhang zwischen Lebensalter und Erkrankungshäufigkeit dargestellt werden. Die häufigste Altersgruppe stellt die Gruppe der 75-79-Jährigen dar. Mehr als die Hälfte der Betroffenen war 70 Jahre und älter, nur etwa 9,1% der Patienten erkrankten vor dem 55. Lebensjahr. Das mediane Durchschnittsalter beim Kolonkarzinom lag bei 74 Jahren, beim Rektumkarzinom bei 71 Jahren. Im Vergleich zu den Daten des OSP Stuttgart lag das mediane Durchschnittsalter

im Stauferklinikum bei Kolonkarzinompatienten um 3 Jahre, beim Rektumkarzinom sogar um 4 Jahre höher.

Frauen wiesen in der eigenen Untersuchung mit im Schnitt 74,5 Jahren ein höheres Erkrankungsalter auf als männliche Patienten mit 73 Jahren. Auch nach den Daten des Robert Koch-Instituts liegt das weibliche Durchschnittsalter höher als das männliche, für Frauen wird ein mittleres Erkrankungsalter von 75 Jahren angegeben, für Männer wird mit 71 Jahren ein im Vergleich zur eigenen Analyse um 2 Jahre jüngeres Erkrankungsalter angegeben (3). Das „Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program“ des amerikanischen National Cancer Institute beschreibt für an KRK erkrankten US-amerikanischen männlichen Patienten ein medianes Erkrankungsalter von 70 Jahren, für weibliche Patienten von 74 Jahren (102). Somit liegt auch im Vergleich zum SEER-Programm ein höheres männliches Durchschnittsalter im Stauferklinikum vor. Im Vergleich zu den Angaben des Tumorregisters München (68 Jahre für Männer, 73,1 Jahre für Frauen) besteht in der Stauferklinik bei beiden Geschlechtern ein höheres medianes Erkrankungsalter (103).

Dies liegt nicht nur der Tatsache zugrunde, dass in Ballungszentren der Anteil an Menschen im erwerbsfähigem Alter höher ist, vermutlich suchen Patienten mit jüngeren Erkrankungsalter häufiger gezielt große Versorgungszentren auf, während ältere Patienten häufiger eine heimatnahe Behandlung bevorzugen.

TNM-Klassifikation und UICC-Stadium

Beim Kolonkarzinom als auch beim Rektumkarzinom finden sich im Stauferklinikum im Vergleich zu den Ergebnissen des OSP Stuttgart häufiger höhere T-Klassifikationen. So konnten im Stauferklinikum bei beiden Entitäten mehr T4-Tumore sowie eine höhere Rate an primär metastasierten Stadien (M1) klassifiziert werden.

Als wichtigster prognostischer Faktor hinsichtlich des Überlebens gilt nach wie vor das UICC-Tumorstadium (29, 104, 105, 106). Im Stauferklinikum wurde im Vergleich zu der Analyse des OSP Stuttgart bei beiden Entitäten häufiger das UICC-Stadium IV diagnostiziert, dagegen befanden sich im Stauferklinikum

weniger Patienten im prognostisch günstigeren UICC-Stadium I. Die Stadien II und III zeigen eine ähnliche Verteilung im Vergleich der beiden Analysen.

Die Tumorstadienverteilung im Stauferklinikum reiht sich größtenteils in die Ergebnisse internationaler Studien ein, so war die eigene Untersuchung u.a. mit der Studie von Andreoni et al. vergleichbar (105). Bei Andreoni et al. kam beim Kolonkarzinom das UICC-Stadium I mit 16,8% und das UICC-Stadium II mit 27,5% annähernd gleich häufig vor wie in der eigenen Analyse. Im UICC-Stadium III fanden sich mit 27,3% geringfügig weniger und im UICC-Stadium IV mit 27,7% geringfügig mehr Patienten als in der vorliegenden Untersuchung. Beim Rektumkarziom fanden sich im Vergleich zur eigenen Analyse mit 13,1% eine niedrigere Anzahl am UICC-Stadium IV, wohingegen das Stadium UICC III mit 33,5% häufiger vorkam. Auch Kube et al. (107) beschreibt in seiner Studie für das Kolonkarzinom eine vergleichbare Verteilung der UICC-Stadien (UICC I 18%, UICC II 32%, UICC III 26,6%, UICC IV 20,1%), ebenso finden sich bei Kerr et al. (108) ähnliche Ergebnisse (UICC I 26,9%, UICC II 21,3%, UICC III 30,8% und UICC IV 21%). Law et al. (109) hingegen fand mit 16,1% mehr Patienten im UICC-Stadium I und mit 8,5% weniger Patienten im UICC-Stadium IV. In seiner Untersuchung fand er dagegen größere Zahlen in den Stadien II und III.

Vergleicht man das Verhältnis der Tumorstadienverteilung beim Kolonkarzinom zum Rektumkarzinom, so fällt in der eigenen Analyse auf, dass sich beim Rektumkarzinom mit 27,7% prozentual deutlich mehr Patienten im UICC-Stadium I befinden als beim Kolonkarzinom mit 17%. Die gleiche Beobachtung findet sich in den Ergebnissen des OSP Stuttgart (siehe Kapitel 3.1.), ebenso beschreibt Andreoni et al. in seiner Studie mit 23,9% einen häufigeren Anteil an UICC I-Stadien beim Rektumkarzinom im Vergleich zum Kolonkarzinom mit 16,8% (105).

Auch bei Betrachtung der T- und N-Kategorie findet sich in den jeweils niedrigeren Stadien beim Rektumkarzinom ein größerer Patientenanteil als beim Kolonkarzinom. Das Problem der unterschiedlichen Ermittlung der Tumorklassifikation beim Rektumkarzinom, je nach durchgeführter perioperativer Therapie mit möglicher Verbesserung des Tumorstadiums durch

eine vor Histologiegewinnung erfolgte RChT, wurde bereits im Kapitel 3.2.2 erläutert. Dieser Effekt der Verbesserung des Tumorstadiums durch die neoadjuvante RChT im Sinne eines Downstaging konnte auch durch Sauer et al. gezeigt werden. Die Ergebnisse von 2004 der „German Rectal Cancer Study Group“ dokumentieren eine signifikante Verschiebung zu niedrigeren Tumorstadien nach präoperativer RChT (UICC-Stadium I in 25% der Fälle im Therapiearm der neoadjuvanter RChT vs. 18% im Therapiearm der adjuvanten RChT) (72).

Umgekehrt der Verteilung des UICC-Stadium I beschreibt Andreoni et al. in seiner Studie ein häufigeres Vorkommen eines metastasierten Stadiums beim Kolonkarzinom (27,7% beim Kolonkarzinom vs. 13,1% beim Rektumkarzinom). Auch in der eigenen Untersuchung und in der des OSP Stuttgart wurde das UICC-Stadium IV beim Kolonkarzinom etwas häufiger diagnostiziert.

Tumormarker CEA

Beim Kolonkarzinom wurde in 77,7% der Fälle (n=276) bei Erstdiagnose eine CEA-Bestimmung durchgeführt, beim Rektumkarzinom in 86,3% (n=151). Damit konnte bei einem Großteil der Patienten die allgemeine Empfehlung, schon im Rahmen des klinischen Stagings Ausgangswerte für spätere Verlaufsbeobachtungen in der Nachsorge zu bestimmen, umgesetzt werden. Immerhin lag der CEA-Wert bei Diagnosestellung beim Kolon- als auch beim Rektumkarzinom bei knapp einem Viertel der Patienten (24,8% beim Kolonkarzinom, 25,1% beim Rektumkarzinom) über der oberen Referenzgrenze. Einen CEA-Wert im Normbereich wiesen beim Kolonkarzinom 43,4%, beim Rektumkarzinom 42,3% der Patienten auf. Szynglarewicz et al. (110) beschreibt in seiner Analyse über 77 Rektumkarzinompatienten einen Anteil von 62% mit normwertigem CEA-Wert, jedoch waren in seiner Studie Patienten mit metastasiertem Tumorstadium ausgeschlossen, was vermutlich den höheren Anteil an normwertigem CEA erklärt. Nach Angaben von Schalhorn et al. (103) sind 15-30% aller kolorektalen Karzinome CEA-negativ, die Ergebnisse des eigenen Patientenguts reihen sich somit in diese Angabe ein.

4.2. Perioperative Therapie

4.2.1. Adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom

Ein Vergleich der adjuvanten Therapie beim Kolonkarzinom zeigt, dass im Stauferklinikum sowohl im UICC-Stadium II als auch im UICC-Stadium III häufiger eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wird (siehe Kapitel. 3.2.1.1.).

Möglicherweise liegt die höhere Anzahl an adjuvanten Therapien im UICC-Stadium II an einem im Stauferklinikum höheren Anteil an Patienten, die Risikofaktoren wie ein T4-Stadium oder ein Lymph- oder Blutgefäßeinbruch aufweisen, bei denen nach den aktuellen Leitlinien eine adjuvante Chemotherapie im UICC-Stadium II empfehlenswert ist (56). Zur Bestätigung letzterer Vermutung liegen zwar keine entsprechend auszuwertenden Daten vor, jedoch unterstützt diese Vermutung der im Kapitel 3.1.3.1. dargestellte höhere Anteil an T4-Tumoren im Stauferklinikum. Es bleibt anzunehmen, dass sich im Stauferklinikum im Vergleich zum OSP in allen Tumorstadien eine höhere Anzahl an T4-Tumoren findet, somit auch im UICC-Stadium II, was die höhere Anzahl an adjuvanten Chemotherapien erklärt.

Im UICC-Stadium III dagegen stellt die adjuvante Chemotherapie die Standardtherapie dar, da sie zu einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate und zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensrate führt (59). Ein Vergleich mit den Ergebnissen des OSP Stuttgart zeigt, dass im Stauferklinikum bei Patienten im UICC-Stadium III häufiger die leitliniengerechte adjuvante Chemotherapie angewendet wurde. In der Studie von Kube et al. (107) erhielten 72,4% (n= 6311 von 8711) der Patienten im UICC-Stadium III eine adjuvante Chemotherapie, verglichen mit dem eigenen Patientengut erhielten damit 12,2% mehr Patienten im UICC-Stadium III eine adjuvante Chemotherapie. Somit müssen weitere Anstrengungen unternommen werden, einen höheren Prozentsatz der Patienten im Stadium III adjuvant zu behandeln.

4.2.2. Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom

Die Standardtherapie beim Rektumkarzinom für lokal fortgeschrittene Tumorstadien bestand bis zum Jahre 2004 aus der Resektion und einer postoperativen RChT. Die Studienergebnisse von Sauer et al. im Jahre 2004, die den Vergleich der neoadjuvanten RChT mit der adjuvanten RChT bei 823 Patienten beinhalteten, führten zu einer Änderung der bisherigen perioperativen Therapie. Bei den neoadjuvant behandelten Patienten konnte in der Folge häufiger sphinktererhaltend operiert werden. In 8% der Fälle konnte eine komplette Remission durch die neoadjuvante Therapie erzielt werden, d.h. im Resektat waren histologisch keine Tumorresiduen mehr nachweisbar. Darüber hinaus wurden bei der neoadjuvanten RChT weniger Akut- und Langzeittoxizitäten im Vergleich zur adjuvanten RChT beobachtet (72). Seither setzte sich die neoadjuvante RChT bei Patienten mit UICC-Stadium II und III zunehmend als Standardtherapie durch. Ziel dieser Therapie ist die Verkleinerung des Tumors („Downsizing“) oder sogar Stadienreduktion („Downstaging“), um eine bessere Resektabilität zu erzielen. Bei cT3-Tumoren oder nodal-positiven Stadien, bei denen kein Downsizing angestrebt wird (T1/T2, N+), kann die präoperative Therapie entweder als Radiochemotherapie oder als Kurzzeitbestrahlung erfolgen.

Wie im Kapitel 3.2.2.1. dargestellt, erfolgte im Stauferklinikum beim Rektumkarzinom wie auch beim Kolonkarzinom häufiger die Anwendung der leitliniengerechten Therapie. Im präoperativ diagnostizierten UICC-Stadium II und III erhielten im Stauferklinikum deutlich mehr Patienten eine perioperative Therapie als beim OSP Stuttgart. Dabei war v.a. die neoadjuvante RChT die vorrangig eingesetzte Therapie.

Für den Bereich des Tumorzentrums Schwerin fand Sauer et al. in einem Beobachtungszeitraum von 2000 bis 2008 eine Rate von nur 16% für die neoadjuvante Behandlung beim Rektumkarzinom im Stadium UICC II und III. Über den Zeitraum war allerdings eine deutliche Zunahme dieser Rate von anfangs 3% auf später 39% zu verzeichnen. Hierbei konnte festgestellt werden, dass Kliniken höherer Versorgungsstufen viermal häufiger die Leitlinien gerechte Therapie anwendeten (111). Auch im Vergleich zum Tumorzentrum

Schwerin kann demnach für das Stauferklinikum mit einer Rate von 66,7% für die neoadjuvante Behandlung eine hohe Anzahl an leitliniengerechter perioperativer Therapie festgehalten werden.

Die gleichzeitig niedrige Rate an adjuvanter RChT stellt einen Indikator für die hohe Qualität der präoperativen Einschätzung des lokalen Tumorstadiums im Stauferklinikum dar. Durch die niedrige Rate an adjuvanter RChT kann angenommen werden, dass präoperativ selten ein „unterschätztes“ Tumorstadium diagnostiziert wurde, was eine adjuvante RChT nach sich ziehen würde. Die effektivste Methode zur Bestimmung des lokalen Tumorstadiums ist die MRT und die Endosonographie (112), die Qualität letzteren Verfahrens ist allerdings stark abhängig von der Erfahrung des Untersuchers.

Die Tumorregression nach neoadjuvanter Therapie ist ein eigener Prognosefaktor, jedoch betrifft dies nur Tumore mit kompletter oder hochgradiger Regression (keine oder < 10% vitale Tumorzellen). Nur bei diesen Regressionsgraden konnten signifikante Unterschiede im Überleben nachgewiesen werden (113). Nach Angaben der Literatur wird eine komplette Tumorregression nach neoadjuvanter RChT von lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen bei 10% bis 30% der Patienten beobachtet. Verglichen mit der Studie von Sauer et al. (72), der eine Rate an kompletten Remissionen von 8% beschreibt, kann das Stauferklinikum mit 11,1% ein vergleichbares Ergebnis aufweisen. Gerard et al. (70) und Bosset et al. (71) beschreiben mit 11,4% bzw. 13,4% ebenso vergleichbare Raten an kompletten histopathologischen Remissionen.

Auch ein Vergleich des Stauferklinikums mit dem OSP Stuttgart erbringt vergleichbare Ergebnisse. In der Stauferklinik konnte bei 51,8%, beim OSP Stuttgart bei 47,7% der Patienten, die eine neoadjuvante RChT erhielten, eine Tumorregression erreicht werden.

4.3. Rezidivanalyse

Ein Vergleich der Rezidivraten von Patienten nach kurativer Karzinomresektion des Stauferklinikums und des OSP Stuttgart zeigt beim Kolonkarzinom etwas günstigere Raten zugunsten des OSP Stuttgart (16,3% vs. 13%), beim

Rektumkarzinom zeigt sich dagegen eine etwas geringere Rezidivrate im Stauferklinikum (16,2% vs. 18,4%). Die Lokalrezidivrate zeigt beim Rektumkarzinom bei beiden Behandlungszentren mit 4,9% bzw. 4,2% vergleichbare Ergebnisse (siehe Kapitel 3.3.).

Obrand und Gordon et al. (114) beobachteten an einem Kollektiv von 444 Patienten eine Gesamtrezidivrate nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion von 27,9% und lagen dabei deutlich höher als in der eigenen Untersuchung als auch in der des OSP. Auch die Rate an Lokalrezidiven liegt mit 20,3% beim Rektumkarzinom und 6,2% beim Kolonkarzinom höher, jedoch ist anzumerken, dass die Studie Patienten von 1975 bis 1992 untersuchte. In diesem Zeitraum war die totale mesorektale Exzision (TME) noch nicht als Standard etabliert. Durch Heald et al. konnte 1998 nachgewiesen werden, dass allein durch die spezielle Operationstechnik der TME die Lokalrezidivrate stark reduziert werden kann. Der Vorteil dieser Operationstechnik wurde in mehreren Studien anderer Kliniken mittlerweile belegt und die TME gilt somit heute als Standardoperationsverfahren (6, 115), somit kann ein Vergleich der Rezidivraten mit der Studie von Obrand und Gordon et al. nur eingeschränkt vorgenommen werden. Andreoni et al. (105) beschreibt in seiner Studie von 1994 bis 2003 eine Lokalrezidivrate von 10,8%. Nach aktuellen Angaben liegt die lokale Rezidivrate beim Rektumkarzinom nach TME bei 5-12% (116), somit konnte im Stauferklinikum das Ziel einer niedrigen Lokalrezidivrate erreicht werden.

In Übereinstimmung mit der Literatur liegt in der eigenen Untersuchung beim Rektumkarzinom die Rate an Lokalrezidiven mit 4,9% höher als beim Kolonkarzinom mit 1,6% (16).

Die Prognose des KRK wird entscheidend vom Auftreten eines Rezidivs bestimmt. Die Rezidivrate ist dabei abhängig von der Radikalität der Primäroperation und von zusätzlichen Maßnahmen wie Radio- und/ oder Chemotherapie. Als wichtiger prädiktiver Prognoseparameter für die Entwicklung einer lokalen oder systemischen Progression nach kurativer kolorektaler Karzinomchirurgie hat sich das postoperative Tumorstadium etabliert (6, 109, 114, 117). So stellten Obrand und Gordon et al. einen

signifikanten Zusammenhang zwischen postoperativem Tumorstadium und der Höhe der Rezidivrate nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion fest. Diese Autoren fanden in ihrer Studie stadienabhängige Rezidivraten in Höhe von 17% für das Tumorstadium Dukes A (UICC I), von 23% für das Tumorstadium Dukes B (UICC II) und von 44% für Karzinome im Stadium Dukes C (UICC III) (p jeweils <0.001) (114). Die eigene Analyse bestätigt die Ergebnisse, auch beim Patientengut des Stauferklinikums zeigten sich signifikante Unterschiede der Rezidivraten zwischen den Tumorstadien, die Rezidivrate nimmt dabei mit steigendem Tumorstadium stetig zu (siehe Kapitel 3.3.).

Beim Vergleich der stadienabhängigen Rezidivraten der eigenen Studie mit der des OSP Stuttgart fällt auf, dass beim Kolonkarzinom im UICC-Stadium III eine fast 10% höhere Rezidivrate des Stauferklinikums vorliegt. Eine mögliche Begründung dieser deutlich höheren Rezidivrate könnte an der Häufigkeit einer adjuvanten Therapie liegen, jedoch zeigt der Vergleich der adjuvanten Chemotherapie im Stadium III ein genau umgekehrtes Bild, es wurden wie im Kapitel 3.2.1.1. dargestellt im Stauferklinikum häufiger eine adjuvante Therapie im Stadium III durchgeführt, somit erscheint die höhere Rezidivrate umso erstaunlicher. Denkbar ist, dass der höhere Anteil an T4-Tumoren in der Stauferklinik (33,1% vs. 16%, siehe Kapitel 3.1.) oder eine unterschiedliche Anzahl befallener Lymphknoten zu der höheren Rezidivrate führt. Auch die unterschiedliche Altersverteilung der beiden Behandlungszentren kann die Rezidivrate beeinflussen.

Umgekehrt liegt beim Rektumkarzinom im UICC-Stadium III eine um 7% niedrigere Rezidivrate des Stauferklinikums vor. Eine mögliche Ursache stellt der häufigere Einsatz einer leitliniengerechten neoadjuvanten RChT im Stauferklinikum dar.

Auch ein Vergleich mit der Studie von Sauer et al. (72), die beim Rektumkarzinom eine Rezidivrate von 28,6% (116/405) für Patienten mit neoadjuvanter RChT und 34,2% (135/394) für Patienten mit adjuvanter RChT angibt, ergibt ein günstigeres Ergebnis zugunsten des Stauferklinikums.

Vergleicht man die Rezidivraten der beiden Entitäten untereinander, so ist in beiden Behandlungszentren die Tatsache auffällig, dass in den niedrigeren

Tumorstadien I und II deutlich mehr Rektumkarzinompatienten ein Rezidiv entwickelten als Kolonkarzinompatienten. So liegt in der eigenen Untersuchung beim Rektumkarzinom die Rezidivrate im UICC-Stadium II um 11% höher als beim Kolonkarzinom, in der Analyse des OSP ergab sich eine um 7,4% höhere Rezidivrate. Möglicherweise lässt sich die höhere Rezidivrate der niedrigeren Tumorstadien beim Rektumkarzinom durch das Downstaging des Tumorstadiums nach neoadjuvanter Therapie erklären. In der vorliegenden Studie konnte bei 51,8% der Patienten, die präoperativ einer neoadjuvanten Therapie zugeführt wurden, das Ziel einer partiellen oder kompletten histopathologischen Remission erreicht werden (siehe Kapitel 3.2.2.2). Diese Patienten hatten teilweise postoperativ ein niedrigeres Tumorstadium als präoperativ. Die höhere Rezidivrate von Rektumkarzinompatienten mit niedrigerem Tumorstadium könnte damit begründet sein, dass Patienten mit ursprünglich höherem Tumorstadium durch die neoadjuvante Therapie postoperativ in eine niedrigere Kategorie eingestuft wurden, das Rezidivrisiko bei diesen Patienten jedoch aufgrund des höheren Initialstadiums erhöht bleibt.

4.4. Überlebensanalyse

4.4.1. Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben

Tumorlokalisation

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt im eigenen Kollektiv beim Kolonkarzinom 51,3% und beim Rektumkarzinom 50%. Die 5-JÜR der beiden Entitäten unterscheiden sich sowohl im eigenen Patientengut als auch im Patientengut des OSP Stuttgart nicht signifikant. Auch Andreoni et al. (105) und die Ergebnisse des SEER-Programms (102) kamen zu gleichem Ergebnis.

Vergleicht man die Überlebensraten im eigenen Kollektiv mit den Daten des OSP, so ergab sich beim Kolonkarzinom eine um 4,8% höhere 5-JÜR, beim Rektumkarzinom eine um 8,7% höhere 5-JÜR zugunsten des OSP. Da bei der Gesamtüberlebensrate alle Todesfälle als Zielereignis gewertet werden und mit höherem Alter die Wahrscheinlichkeit an relevanten Komorbiditäten zu versterben erwartungsgemäß ansteigt, könnte das ältere Patientengut der

Stauferklinik als Erklärung für die ungünstigeren Überlebensraten dienen. Ebenso beeinflusst die Anzahl an primär metastasierten Tumorstadien die Überlebensraten. So kommt es durch das häufigere Vorkommen von primär metastasierten Tumorstadien im Stauferklinikum zu ungünstigeren Gesamtüberlebensraten.

Vergleicht man die eigenen Ergebnisse mit der internationalen Literatur, so reihen sich die Ergebnisse des Stauferklinikums in die Angaben anderer Autoren ein. In den Ergebnissen des SEER-Programms (102) findet sich für das Kolonkarzinom mit 48% eine etwas niedrigere 5-JÜR als im eigenen Kollektiv, für das Rektumkarzinom wurde mit 50% eine identische Überlebensrate angegeben. Auch Kerr et al. (108) beschreibt für das Rektumkarzinom mit einer 5-JÜR von 52,7% eine vergleichbare 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate. Die aktuellen Daten des Robert Koch-Instituts gibt für das KRK (2009-2010) eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 53% an und liefert somit ebenso vergleichbare Daten mit der eigenen Untersuchung (3).

Der OSP Stuttgart wertete in seiner Analyse nur die Gesamtüberlebensrate aus. In der eigenen Analyse erfolgte auch die Untersuchung des krankheitsspezifischen Überlebens, da durch dieses ein Tod infolge Komorbiditäten oder nicht-tumorbedingter Todesfälle ausgeschlossen wird. Studien mit großer Patientenzahl und Tumorregister können nicht jährlich für tausende von Neuerkrankungen die genaue Todesursache in Erfahrung bringen, stattdessen wird häufig das relative Überleben angegeben, dabei wird aus dem Gesamtüberleben die zu erwartende Mortalität in der Normalbevölkerung herausgerechnet. Das relative Überleben ist eine brauchbare Schätzung für das tumorspezifische Überleben.

Die tumorspezifische 5-JÜR betrug in der eigenen Analyse für das Kolonkarzinom 59%, für das Rektumkarzinom ergab sich mit 59,9% eine annähernd gleiche Überlebensrate. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts liegt die relative 5-JÜR für das KRK bei 64% (3). Die eigene Untersuchung, auch in Anbetracht der wesentlich geringeren Fallzahl, liefert somit vergleichbare Ergebnisse. Majek et al. (118), der in seiner Analyse Daten von 11 deutschen Tumorregistern der Diagnosejahre 2002-2006 auswertete,

beschreibt eine relative 5-JÜR von 63,8% für Kolonkarzinompatienten und 61,2% für Rektumkarzinompatienten und liegt damit dem eigenen Ergebnis ebenso nahe. Auch beschreibt Kerr et al. für das Rektumkarzinom mit einer relativen 5-JÜR von 62,2% und einer 5-Jahres-Gesamüberlebensrate von 52,7% ein vergleichbares Ergebnis (108). Gleichermaßen weisen die Daten des SEER-Programms des National Cancer Institute (102) mit einer relativen 5-JÜR von 62% sowohl für das Kolon- als auch für das Rektumkarzinom vergleichbare Überlebensraten auf. Die Zahlen von Law et al. (109) ergaben für Patienten mit Rektumkarzinom mit einer krankheitsspezifischen 5-JÜR von 74,5% eine deutlich bessere 5-JÜR. Jedoch ist hier anzumerken, dass sich in seiner Untersuchung nur 8,5% der Patienten im Stadium IV befanden, im Gegensatz zur eigenen Analyse, in der sich 23% im metastasierten Stadium befanden.

Geschlecht

In der Literatur hat das Geschlecht zumeist keinen prognostischen Wert für das Überleben (102, 105, 108, 119). Überraschenderweise ergaben sich im eigenen Patientenkollektiv deutliche Unterschiede im Überleben: Beim Kolonkarzinom ergab sich für Frauen im Vergleich zu Männern ein signifikant besseres Gesamt- als auch krankheitsspezifisches Überleben. Beim Rektumkarzinom dagegen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (siehe Kapitel 3.5.1.2.). Auch in der internationalen Literatur wird in einigen Studien ein verbessertes Überleben von weiblichen Patienten beschrieben. So berichtet Majek et al. (118) für Patienten mit kolorektalem Karzinom < 75 Jahre eine verbesserte relative 5-JÜR für weibliche Patienten (64,5% vs. 61,9%), ebenso beschreibt Micheli et al. (120) in seiner Studie ein signifikant verbessertes relatives Überleben für weibliche Patienten. Hormonelle Faktoren werden als mögliche Erklärung für diese Beobachtung vermutet (121).

Alter

Bisher existiert beim Kolonkarzinom keine Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie, wobei allgemeine Kontraindikationen im Rahmen der Komorbiditäten zu berücksichtigen sind. Zwar sind aufgrund einer Altersbeschränkung ältere Patienten in derzeitigen Studien stark unterrepräsentiert, jedoch zeigen die wenigen Daten, dass auch

ältere Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation zeigen (122), sowie, dass das tumorbedingte Überleben nach Altersklassen nicht wesentlich unterschiedlich ist (123, 124).

Auch in der vorliegenden Analyse konnte beim Rektumkarzinom kein signifikanter Unterschied im krankheitsspezifischen Überleben zwischen den Altersstufen festgestellt werden ($p=0,6809$), beim Kolonkarzinom war im Log-Rank-Test jedoch nur knapp keine Signifikanz feststellbar ($p=0,0543$), ein Trend lässt sich hier in Anbetracht der in Kapitel 3.5.1.4. dargestellten Kaplan-Meier-Kurve aber eindeutig feststellen: Für das Kolonkarzinom findet sich zu allen Zeitpunkten in der älteren Patientengruppe eine höhere Mortalität. Auch Majek et al. (118) beschreibt in seiner Studie eine günstigere altersspezifische 5-JÜR für jüngere im Vergleich zu älteren Patienten. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass deutlich weniger ältere Patienten eine adjuvante Chemotherapie im Vergleich zu jüngeren Patienten erhalten (125, 126).

Noch deutlicher werden die Differenzen zwischen den Altersstufen, wenn man ausschließlich Patienten mit metastasierten Tumorleiden betrachtet. Hier konnte im eigenen Patientengut ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen festgestellt werden ($p<0,0001$) mit schlechteren Überlebensraten der älteren Patienten. Hier scheint der oftmals bestehende schlechte Allgemeinzustand die Möglichkeit einer palliativen Chemotherapie zu limitieren, auch lehnen ältere Patienten die indizierten Maßnahmen häufiger ab. Ein Vergleich der altersspezifischen Gesamtüberlebensraten der eigenen Studie im Vergleich zum OSP Stuttgart zeigt, dass sowohl beim Kolon- als auch beim Rektumkarzinom für Patienten >70 Jahre sehr gute Überlebensraten des Stauferklinikums aufgezeigt werden konnten. Denkbar ist, dass der häufigere Einsatz einer adjuvanten bzw. perioperativen Therapie im Stauferklinikum (siehe Kapitel 3.2.) zu den besseren Überlebensraten im Stauferklinikum beigetragen hat. Jedoch ist zu beachten, dass die ungleiche Verteilung der Fallzahlen der beiden Studien die Ergebnisse verfälschen könnte.

UICC-Stadium

Das postoperative Tumorstadium gilt als wichtigster Prognoseparameter für das Langzeitüberleben nach kurativer kolorektaler Karzinomresektion (29, 104, 105, 106, 108). So nahmen in dieser Arbeit als auch in der Studie des OSP Stuttgart die 5-Jahres-Überlebensraten mit zunehmendem Tumorstadium sukzessiv ab. Es konnten signifikante Unterschiede mit besserem krankheitsspezifischem als auch Gesamtüberleben in den jeweils niedrigeren Tumorstadien nachgewiesen werden.

Ein Vergleich der stadienspezifischen Gesamtüberlebensraten der eigenen Studie mit der Untersuchung des OSP Stuttgart zeigt beim Kolonkarzinom für Patienten des Stauferklinikums im metastasierten Tumorstadium ungünstigere Überlebensraten auf. Umgekehrt ergibt sich bei Patienten des Stauferklinikums im UICC-Stadium I eine um 8,3% bessere Langzeitprognose. Beim Rektumkarzinom weisen die Überlebensraten aller Tumorstadien Vorteile für die Daten des OSP Stuttgart auf.

Eine Erklärung für die ungünstigeren stadienspezifischen Überlebensraten des Stauferklinikums könnte auch hier im älteren Patientengut des Stauferklinikums liegen. Dabei ist besonders zu berücksichtigen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig ist vom Grad der Komorbiditäten, wobei dieser mit zunehmendem Alter ansteigt. Wie unter 3.5.1.4 dargestellt, war v.a. beim Kolonkarzinom das Überleben für Patienten >80 Jahre deutlich schlechter als für Patienten <70 Jahre. Besonders im UICC-Stadium IV waren die Differenzen im Überleben zwischen den Altersstufen mit ungünstigeren Überlebensraten für ältere Patienten deutlich ausgeprägt. Beachtet werden sollte, dass viele ältere Patienten sowohl operative Maßnahmen als auch eine Chemotherapie ablehnen.

Vergleicht man die stadienspezifischen 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten am Stauferklinikum mit den Ergebnissen anderer Studien, so findet man ähnliche Überlebensraten, lediglich für das Kolonkarzinom im UICC-Stadium IV bestehen fast immer ungünstigere Ergebnisse des Stauferklinikums. Bei Kube et al. (107) fand sich für das Kolonkarzinom im UICC-Stadium III mit einer 5-JÜR mit 53,8% im Vergleich zu 60,2% im eigenen Kollektiv eine niedrigere

Überlebensrate, im UICC-Stadium IV dagegen eine höhere (9,8% vs. 4,2%). Bei Staib et al. (127) betrug die 5-JÜR beim Kolonkarzinom für den Zeitraum 1978–1999 durchschnittlich 82,3% (Stadium I), 73,5% (Stadium II), 48,8% (Stadium III) und 3,1% (Stadium IV). Im Vergleich zur eigenen Studie fällt hier eine verbesserte 5-JÜR im UICC-Stadium II, umgekehrt eine niedrigere Überlebensrate im UICC-Stadium III auf.

Beim Rektumkarzinom finden sich im Vergleich zu der Untersuchung von Staib et al. (127) im Stauferklinikum eine niedrigere 5-JÜR für das Stadium I (90,6% vs. 79,4%) und Stadium II (72,5% vs. 55,9%), umgekehrt jedoch eine höhere in den Stadien III und IV (38,4% vs. 44,9% im Stadium III bzw. 0% vs. 10,4% im Stadium IV).

Auch die krankheitsspezifischen 5-JÜR für das Kolonkarzinom/Rektumkarzinom sind im eigenen Kollektiv (96,7%/95,3% im Stadium I, 83,8%/68,1% im Stadium II, 66,1%/61,3% im Stadium III, 4,2%/11,5% im Stadium IV) mit den Ergebnissen der internationalen Literatur vergleichbar. Die Daten des SEER-Programms des National Cancer Institute (102) beschreibt für das Kolonkarzinom/Rektumkarzinom relative Überlebensraten von 96%/92% im Stadium I, 84%/73% im Stadium II, 58%/56% im Stadium III und 6%/8% im Stadium IV. Die Untersuchung von Majek et al. (118) ergab für Patienten mit Kolonkarzinom/Rektumkarzinom mit UICC-Stadium I und II eine relative 5-JÜR von 91,3%/85,9%, im UICC-Stadium III von 67,4%/61,9% und im UICC IV von 15,3%/14,2%. Folkesson et al. (128) beschreibt für Patienten mit Rektumkarzinom eine krankheitsspezifische 5-JÜR von 85% im Stadium I, 69% im Stadium II und 56% im Stadium III. Weitere Studien kamen alle zu ähnlichen Ergebnissen. Dies zeigt den prognostisch wichtigen Wert der auf dem TNM-System beruhenden Stadieneinteilung der UICC.

Adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom

Entsprechend den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien konnte im eigenen Patientenkollektiv für Kolonkarzinompatienten im UICC-Stadium III ein signifikant verbessertes krankheitsspezifisches Überleben für Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten im Vergleich zu Patienten, die keine adjuvante Therapie erhielten, festgestellt werden. Bereits 1989 konnte Laurie et

al. in der NCCTG-Studie ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben für Patienten mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium III, die eine adjuvante Chemotherapie mit 5-FU/Folinsäure erhielten, im Vergleich zur alleinigen Operation beobachten (129). Auch Moertel et al. (59) beschrieb in seiner Studie ein verbessertes Gesamtüberleben als auch rezidivfreies Überleben für Patienten im UICC-Stadium III mit adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation.

Die Daten der eigenen Untersuchung konnte die auf den Ergebnissen der MOSAIC-Studie (60) basierenden Empfehlung, die adjuvante Chemotherapie bei Patienten im UICC-Stadium III mit einer Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/Folinsäure durchzuführen, unterstützen. Die MOSAIC-Studie zeigte eine signifikante Verbesserung sowohl des krankheitsfreien Überlebens (73,3% vs. 67,4%) als auch Gesamtüberlebens (6-JÜR 72,9% vs. 68,7%) gegenüber einer alleinigen 5-FU/Folinsäure Therapie für Patienten im UICC-Stadium III. Auch die eigene Untersuchung erbrachte signifikante Unterschiede in der krankheitsspezifischen 5-JÜR mit besserem Überleben im Arm der FOLFOX-Therapie im Vergleich zur Fluoropyrimidinmonotherapie (87,6% vs. 48,6%), wobei zu beachten ist, dass eine Kombinationschemotherapie mit FOLFOX eher bei jüngeren Patienten durchgeführt wird und somit die schlechteren Überlebensraten der Fluoropyrimidinmonotherapie auch durch ein höheres Patientenalter bedingt sein kann.

Besser vergleichbar erscheint unter diesen Umständen ein Vergleich von Capecitabine mit 5-FU/Folinsäure. Die Empfehlung, bei Kontraindikationen gegen Oxaliplatin eine Monotherapie mit Capecitabine einer infusionalen Applikationsform zu bevorzugen (67), konnte in der eigenen Analyse bestätigt werden. Zwar konnte für Capecitabine nur eine 3-JÜR ermittelt werden, jedoch zeigte der Vergleich eine deutlich günstigere 3-JÜR für die orale Applikationsform (83,3 vs. 58,3 Monate).

Wie im Kapitel 3.2.1.1. dargestellt, wurde im Vergleich zum OSP im Stauferklinikum häufiger eine leitliniengerechte adjuvante Chemotherapie im Stadium UICC III durchgeführt. Vermutlich konnte hierdurch trotz ungünstigeren Patientenkollektivs im Stauferklinikum ähnliche 3- und 5-Jahres-

Gesamtüberlebensraten der beiden Behandlungszentren für Kolonkarzinompatienten im UICC-Stadium III erreicht werden.

Perioperative Therapie beim Rektumkarzinom

Ziele der neoadjuvanten und der adjuvanten RChT sind die Senkung der Lokalrezidivrate und die Verbesserung des Überlebens durch eine Hemmung von disseminierten Tumorzellen bzw. Mikrometastasen. Durch die adjuvante RChT konnte im Vergleich zur alleinigen Operation die Lokalrezidivrate halbiert und die 5-JÜR um 5-10% verbessert werden (130, 131). Ferner konnte durch Sauer et al. in der großen deutschen Studie der German Rectal Cancer Group eine um 20% höhere Rate an sphinktererhaltenden Operationen im Arm der neoadjuvanten RChT im Vergleich zur adjuvanten RChT aufgezeigt werden. Durch die neoadjuvante RChT konnte eine weitere Senkung der Lokalrezidivrate (7,1% vs. 10,1%) sowie weniger akute und chronische Grad III/IV-Nebenwirkungen erreicht werden (73). In der Studie konnte jedoch keine Verbesserung des Überlebens durch eine neoadjuvante RChT im Vergleich zur adjuvanten RChT nachgewiesen werden, die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 76% im Arm der neoadjuvanten RChT im Vergleich zu 74% im Arm der adjuvanten RChT, auch das rezidivfreie Überleben zeigte keine besseren Ergebnisse im Arm der neoadjuvanten RChT (68% neoadjuvant vs. 65% adjuvant; $p=0,32$) (72, 73). Auch andere Studien konnten bisher kein verbessertes Überleben durch die neoadjuvante RChT belegen (68), des Weiteren fehlt bislang auch der Beweis besserer Langzeitergebnisse gegenüber der konventionellen postoperativen Radiochemotherapie durch eine randomisierte Multicenter-Studie. Auch im eigenen Patientengut konnte zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied im krankheitsspezifischen Überleben ($p=0,3374$) und im rezidivfreien Überleben ($p=0,2649$) festgestellt werden. Das Ergebnis der eigenen Studie deckt sich somit mit denen bisher veröffentlichten Studien.

4.4.2. Rezidivfreies Überleben und Überleben nach Progression

Betrachtet man das rezidivfreie Überleben für Patienten nach kurativer Karzinomresektion, so ergaben sich beim Kolonkarzinom in der eigenen Studie im Vergleich zum OSP Stuttgart nahezu identische Raten (79,6% vs. 79,8%). Beim Rektumkarzinom ergaben die Ergebnisse der eigenen Studie eine um 8,8% günstigere rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate (siehe Kapitel 3.5.2.1.).

Da das UICC-Stadium I nur eine sehr geringe Rezidivwahrscheinlichkeit aufweist, wurden die rezidivfreien Überlebensraten zusätzlich nur für die UICC-Stadien II und III analysiert. Hier ergab sich beim Rektumkarzinom in der eigenen Analyse eine rezidivfreie 5-JÜR von 71,6%. Die Zahlen von Sauer et al. (72) liegen bei Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium II und III mit 68% in der neoadjuvanten Therapiegruppe und 65% für die primär operierten Patienten in einem vergleichbaren Bereich mit leicht besserem Ergebnis des Stauferklinikums.

In der eigenen Analyse konnte ebenso wie bereits beim Gesamtüberleben und krankheitsspezifischen Überleben ein Zusammenhang des Tumorstadiums mit der rezidivfreien Überlebenszeit gezeigt werden. Beim Kolonkarzinom konnte ein signifikanter Unterschied mit günstigerem rezidivfreiem Überleben der niedrigeren Tumorstadien nachgewiesen werden ($p < 0,0001$). Auch beim Rektumkarzinom zeigte sich eine ähnliche Abhängigkeit von der Höhe des Tumorstadiums, jedoch ließ sich hier im Log-Rank-Test knapp kein signifikanter Unterschied nachweisen ($p = 0,0512$).

Diese Daten bestätigen die vorliegenden Studienergebnisse, die das Tumorstadium als wichtigen prognostischen Faktor für das Überleben und auch insbesondere für das Auftreten von Lokalrezidiven ermittelt hatten (29, 114).

Das Überleben ab Tumorrezidiv von Kolonkarzinompatienten betrug im eigenen Patientengut im Median 21,7 Monate, Rektumkarzinompatienten überlebten im Median 23,5 Monate nach sekundärer Metastasierung. Andere Autoren berichten von mittleren Überlebenszeiten nach Progression von 15-44 Monaten (132, 133, 134), somit sind die eigenen Überlebensraten nach Progression mit anderen Studien vergleichbar.

4.5. Metastasenanalyse

Bei Patienten mit synchronen oder metachronen Metastasen stellt die komplette operative Resektion die einzige kurative Therapie dar, deshalb muss bei jedem Patient mit metastasiertem KRK die Frage gestellt werden, ob die Metastasen primär resektabel sind und wenn nicht, ob bei guter Remission nach einer neoadjuvanten Chemotherapie eine sekundäre Metastasenresektion möglich werden kann.

Etwa 40-50% der Patienten mit KRK weisen im Verlauf ihrer Erkrankung entweder synchrone oder metachrone Metastasen auf. Diese sind in 30-40% der Fälle allein auf die Leber bezogen und sparen andere Organsysteme aus (75, 135). In der eigenen Untersuchung traten beim Kolonkarzinom in 38%, beim Rektumkarzinom in 35,6% synchrone oder metachrone Metastasen auf. Aufgrund der anatomischen Lage und Ausdehnung der Metastasen ist eine primäre operative Metastasenentfernung bei hepatischer Metastasierung aber nur in 10-20% der Fälle möglich (136). Aufgrund der inzwischen sehr hohen Ansprechraten auf eine Chemotherapie durch Einführung neuer Substanzen wird häufig auch eine sekundäre Metastasenresektion möglich. Auch Patienten mit sekundärer Metastasenresektion haben eine Chance auf Kuration. Dies konnte u.a. Adam et al. 2009 in seiner Untersuchung zeigen: Von 148 Patienten nach sekundärer Metastasenresektion mit einem Follow-up mehr als 5 Jahre wurden 24 (16%) als geheilt betrachtet (137).

Im Stauferklinikum konnte bei beiden Entitäten mit 29,6% beim Kolonkarzinom und 31,3% beim Rektumkarzinom eine hohe Metastasenresektionsrate erreicht werden (siehe Kapitel 3.4.2.). Eine sekundäre Metastasenresektion konnte beim Kolonkarzinom in 6,7%, beim Rektumkarzinom in 11,9% durchgeführt werden. Adam et al (138) berichtet in seiner Studie an 872 Patienten mit KRK und hepatischer Metastasierung von einer Rate an primärer Metastasenresektion von 13,6% und einer Rate an sekundärer Metastasenresektion von 10,9% und ist somit mit den Ergebnissen der eigenen Studie vergleichbar. Auch Falcone et al. (139) berichtet mit einer sekundären Resektionsrate von 6% nach einer Chemotherapie mit FOLFIRI und 15% nach FOLFOXIRI von ähnlichen Ergebnissen. Auch Untersuchungen anderer

Autoren waren mit sekundären Resektionsraten von 4-15% (je nach eingesetzter neoadjuvanter Chemotherapie) mit der eigenen Studie vergleichbar (11, 140).

Eine chirurgische Metastasenresektion sollte beim metastasiertem KRK immer in Erwägung gezogen werden, da Patienten nach kompletter Resektion von Metastasen eine im Vergleich zu nicht metastasenresezierten Patienten signifikant verbesserte 5-Jahres-Überlebensrate, teilweise über 40%, aufweisen (92, 93, 94). Ohne Resektion liegt das 5-Jahres-Überleben unter 5% (75). Auch im eigenen Patientengut bestätigte sich dieser Überlebensvorteil für Patienten mit Metastasenresektion. Patienten mit Metastasenresektion wiesen beim Kolonkarzinom eine 5-JÜR von 27% auf, ohne Metastasenresektion lebte nach 5 Jahren kein Patient mehr. Beim Rektumkarzinom konnte für Patienten mit Metastasenresektion eine 5-JÜR von 18,3% ermittelt werden, wohingegen ohne Resektion die 5-JÜR nur noch 4,6% betrug (siehe Kapitel 3.5.1.8.). Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten nach primärer Metastasenresektion wird von internationalen Studien zwischen 28-39% angegeben (94, 141, 142), die eigenen Ergebnisse reihen sich damit, auch in Anbetracht der deutlich geringeren Fallzahl, in die anderer Autoren ein.

5. Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom ist in Europa eine der führenden krebsbedingten Todesursachen. Die Umsetzung einer flächendeckenden, leitliniengerechten Versorgung in zertifizierten Krebszentren wird daher politisch zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse angestrebt. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden die Behandlungsergebnisse des Darmkrebszentrums Schwäbisch Gmünd retrospektiv über den Zeitraum von Januar 2005 bis Dezember 2012 ausgewertet. Durch den Vergleich der eigenen Ergebnisse mit international publizierten Studien sowie den Behandlungsergebnissen des OSP Stuttgart, die von 2004 bis 2011 Daten von 5321 Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinom auswerten, sollen die eigenen Behandlungsergebnisse kritisch beurteilt und die Einhaltung wichtiger Vorgaben der S3-Leitlinie überprüft werden.

Analysiert wurden 356 Kolonkarzinom- und 191 Rektumkarzinompatienten. Das mediane Alter lag beim Kolonkarzinom bei 74 Jahren, beim Rektumkarzinom bei 71 Jahren. Knapp ein Viertel der Patienten (24,9% bei Kolonkarzinom, 23% beim Rektumkarzinom) befanden sich bei Erstdiagnose im metastasierten Stadium.

Im Stauferklinikum erfolgte in einem hohen Maße die leitlinienkonforme Therapie. So wurde beim Kolonkarzinom die adjuvante Chemotherapie im Stadium III in 60,2% der Fälle durchgeführt, beim Rektumkarzinom erfolgte bei 72,9% der Patienten mit Indikation zur perioperativen Therapie die Anwendung einer neoadjuvanten oder adjuvanten RChT.

Die krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate betrug beim Kolonkarzinom 59%, beim Rektumkarzinom ergab sich mit 59,9% eine vergleichbare Überlebensrate. Als prädiktive Faktoren für das Gesamtüberleben beim Kolonkarzinom konnten das Tumorstadium ($p < 0,0001$), das Geschlecht ($p = 0,0038$), das Alter ($p = 0,0543$), der präoperative CEA-Wert ($p < 0,0001$), das Auftreten eines Rezidives ($p = 0,001$) sowie die Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium III ($p = 0,0127$) herausgearbeitet werden. Beim Rektumkarzinom beeinflussten das Tumorstadium ($p < 0,0001$), der präoperative CEA-Wert ($p < 0,0001$) sowie das Auftreten eines Rezidives ($p = 0,0001$) signifikant das Überleben.

Bei beiden Entitäten hatte die Durchführung einer Metastasenresektion bei synchron oder metachron auftretenden Metastasen signifikanten Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben ($p < 0,0001$ beim Kolonkarzinom bzw. $p = 0,0071$ beim Rektumkarzinom). Im Stauferklinikum konnte mit 29,6% beim Kolonkarzinom und 31,3% beim Rektumkarzinom eine hohe Rate an Metastasenresektionen erreicht werden.

Der Vergleich des eigenen Patientenkollektivs mit dem des OSP Stuttgarts zeigte einen höheren Anteil lokal fortgeschrittener und metastasierter Patienten. Ferner befanden sich Patienten des Stauferklinikums bei Diagnosestellung in einem höheren Lebensalter (Kolonkarzinom im Median +3 Jahre, Rektumkarzinom im Median + 4 Jahre). Im Vergleich zum OSP erfolgte die adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom im Stadium III (60,2% vs. 53,1%) und die Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom (72,9% vs. 59,6%) in einem höheren Prozentsatz. Trotz des ungünstigeren Patientenguts des Stauferklinikums konnte beim Kolonkarzinom und Rektumkarzinom ein vergleichbares rezidivfreies 5-Jahres-Überleben im Vergleich zum OSP Stuttgart erreicht werden (79,6% vs. 79,8% beim Kolonkarzinom; 79,6% vs. 70,8% beim Rektumkarzinom). Vermutlich führte der höhere Anteil an Hochrisikopatienten sowie das höhere Patientenalter zu den etwas ungünstigeren 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten des Stauferklinikums (51,3% vs. 56,1% beim Kolonkarzinom; 50% vs. 58,7% beim Rektumkarzinom).

Zusammenfassend kann durch die Studie eine hohe Behandlungsqualität des zertifizierten Darmkrebszentrums des Stauferklinikums belegt werden. Insbesondere ältere Patienten weisen aber unverändert eine schlechte Prognose auf, so dass hier dringend neue Behandlungsansätze entwickelt werden müssen.

6. Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM (2010) *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer 127(12):2893-917
2. Potter MB (2013) *Strategies and resources to address colorectal cancer screening rates and disparities in the United States and globally*. Annu Rev Public Health 34:413-429
3. Krebs in Deutschland 2009/2010 (2013) *Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg)*. 9. Ausgabe, Berlin, S. 36-40
4. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM (2010) *Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 19(8):1893-1907
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin 61(2):69-90
6. Kreis ME, Gross M, Siebeck M, Adam M, Gross M, Tymphner C, Zimmermann K, Jauch KW (2006) *Rektumkarzinom*. In *Manual Gastrointestinale Tumoren*. Herausgeber Sandler A, 7. Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag, München, S. 161-182
7. Martínez ME (2005) *Primary prevention of colorectal cancer: lifestyle, nutrition, exercise*. Recent Results Cancer Res 166:177-211
8. Giovannucci E (2002) *Modifiable risk factors for colon cancer*. Gastroenterol ClinNorth Am 31(4):925-43
9. Chao A, Connell CJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Calle EE, Cokkinides VE, Thun MJ (2004) *Amount, type, and timing of recreational physical activity in relation to colon and rectal cancer in older adults: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 13(12):2187-95
10. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL (1988) *Genetic alterations during colorectal-tumor development*. N Engl J Med 319(9):525-32
11. Fuchs R, Guggenberger D, Neumann U, Trautwein C (2013) *Diagnostik, Therapie. Gastrointestinale Tumore*. 12. Auflage, Nora-Verlag, Stolberg, S. 165-338
12. Tischoff A, Tannapfel A (2013) *Präkanzerosen im Kolon*. Internist 54:691-698

13. Barretton GB, Tannapfel A, Schmitt W (2011) *Standardisierte und strukturierte histopathologische Befundung kolorektaler Polypen*. Pathologe 32: 289-296
14. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. (1993) *The Funen Adenoma Follow-Up Study. Characteristics of patients and initial adenomas in relation to severe dysplasia*. Scand J Gastroenterol 28(3):239-43
15. Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G (2010). *The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions*. Dtsch Arztebl Int 107(43): 760–66
16. Riemann J.F, Fischbach W, Galle P.R, Mössner J (2008) *Gastroenterologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*. Band 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 846-883
17. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ (2005) *Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study*. Br J Cancer 93(4):399-405
18. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M (1991) *Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations*. South Med J 84(5):575-8
19. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT (1999) *How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location*. Am J Gastroenterol 94(10):3039-45
20. Moiel D, Thompson J (2011) *Early detection of colon cancer-the kaiser permanente northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients?* Perm J. 15(4):30-8
21. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL (2013) *Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery*. JAMA Surg 148(8):747-54
22. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, deVBoer J, Fireman BH, Schottinger JE, Quinn VP, Ghai NR, Levin TR, Quesenberry CP (2014) *Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death*. N Engl J Med 370(14):1298-306
23. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M; Italian Multicentre Study Group (2001) *Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence*. Gut 48(6):812-5

24. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD (2012) *Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths*. N Engl J Med 366(8):687-96.
25. Macdonald JS (1999) *Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons*. Semin Oncol 26(5):556-60
26. Schölmerich J, Schmiegel W (2001) *Leitfaden kolorektales Karzinom- Prophylaxe, Diagnostik und Therapie*. 1. Auflage, UNI-MED Verlag AG, Bremen
27. Wittekind Ch, Meyer HJ (2010) *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, S. 94-100
28. Wittekind C (2006) *Residualtumorklassifikation in der Onkologie, Anwendungen und Probleme*. Onkologie 12:803-814
29. Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S (1995) *Prognostic factors of rectum carcinoma--experience of the German Multicentre Study SGCRC. German Study Group Colo-Rectal Carcinoma*. Tumori 81(3 Suppl):60-4
30. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA (2007) *Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review*. J Natl Cancer Inst 99(6):433-41
31. George S, Primrose J, Talbot R, Smith J, Mullee M, Bailey D, du Boulay C, Jordan H (2006) *Wessex Colorectal Cancer Audit Working Group. Will Rogers revisited: prospective observational study of survival of 3592 patients with colorectal cancer according to number of nodes examined by pathologists*. Br J Cancer 9;95(7):841-847
32. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG (2003) *Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089*. J Clin Oncol 21(15):2912-9
33. Wiggers T, Arends JW, Volovics A (1988) *Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections*. Dis Colon Rectum 31(1):33-41
34. Chen SL, Bilchik AJ (2006) *More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study*. Ann Surg 244(4):602-10

35. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP (2000) *American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group*. *Cancer* 88(7):1739-57
36. Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, Grossbard M, Clark J, Fung C, Proulx G, Daly M, Kaufman DS (1999) *Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer?* *Cancer J Sci Am* 5(4):242-7
37. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, Vieth M, Hoefler G, Langner C (2012) *Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting*. *Cancer* 118(3):628-38
38. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, Mahan M, Pragatheeshwar KD, Pingpank JF, Zeh H 3rd, Bartels CJ, Lee KK, Bartlett DL (2011) *C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management*. *J Natl Cancer Inst*. 103(8):689-97
39. Scott NA, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Beart RW, Lieber MM (1987) *Colorectal cancer. Dukes' stage, tumor site, preoperative plasma CEA level, and patient prognosis related to tumor DNA ploidy pattern*. *Arch Surg* 122(12):1375-9
40. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, Colquhoun K (1985) *A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer*. *Br J Surg* 72(9):698-702
41. Nagtegaal ID, Quirke P (2008) *What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?* *J Clin Oncol* 26(2):303-12
42. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, Rutten HJ, Martijn H, van den Brule AJ, Nieuwenhuijzen GA, van Krieken JH, Nagtegaal ID (2007) *Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma*. *Clin Cancer Res* 13(22 Pt 1):6617-23
43. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C (2005) *Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. *J Clin Oncol* 23(34):8688-96
44. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, Yan P, Klingbiel D, Fiocca R, d'Ario G, Cisar L, Labianca R, Cunningham D, Nordlinger B, Bosman F, Van

- Cutsem E (2012) *Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer*. J Natl Cancer Inst 104(21):1635-46
45. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, Dietrich D, Biesmans B, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Cisar L, Labianca R, Cunningham D, Van Cutsem E, Bosman F (2010) *Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial*. J Clin Oncol 28(3):466-74
 46. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S (2003) *Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer*. N Engl J Med 349(3):247-57
 47. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S (2010) *Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer*. J Clin Oncol 28(20):3219-26
 48. Ferrand F, Malka D, Bourredjem A, Allonier C, Bouché O, Louafi S, Boige V, Mousseau M, Raoul JL, Bedenne L, Leduc B, Deguiral P, Faron M, Pignon JP, Ducreux M (2013) *Impact of primary tumour resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy: results from the multicenter, randomised trial Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9601*. Eur J Cancer 49(1):90-97
 49. Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH (2010) *Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone*. World J Surg 34(4):797-807
 50. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, Grebner A, Ulm K, Höfler H, Nekarda H, Siewert JR (2008) *Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period*. Ann Surg 248(6):968-78
 51. Schmiegel W, Pox C, Arnold D, Porschen R, Rödel C, Reinacher-Schick A (2009) *Colorectal carcinoma: the management of polyps, (neo)adjuvant therapy, and the treatment of metastases*. Dtsch Arztebl Int 106(51-52):843-848
 52. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM (2011) *Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy*

- and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.* JAMA 305(22):2335-42
53. Koop I (2013) *Gastroenterologie compact*. 3.Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 251-274
54. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0*, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (Zugriff 15.10.2014)
55. Merkel S, Wein A, Günther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P (2001) *High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma.* Cancer 92(6):1435-43
56. Benson AB 3rd, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fakih MG, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Hunt S, Kamel A, Leong LA, Lin E, May KS, Mulcahy MF, Murphy K, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Small W Jr, Sofocleous CT, Venook AP, Willett CG, Gregory KM, Freedman-Cass DA (2013); *National Comprehensive Cancer Network. Localized colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines.* J Natl Compr Canc Netw 11(5):519-28
57. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ (2007) *Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study.* Lancet 370(9604):2020-9
58. Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, Tabernero J, Boni C, Bachet JB, Teixeira L, de Gramont A (2012) *Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial.* J Clin Oncol 30(27):3353-60
59. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, Veeder MH, Mailliard JA (1995) *Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report.* Ann Intern Med 122(5):321-326
60. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A (2009) *Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial.* J Clin Oncol 27(19):3109-3116

61. Köhne CH, Bedenne L, Carrato A, Bouché O, Popov I, Gaspà L, Valladares M, Rougier P, Gog C, Reichardt P, Wils J, Pignatti F, Biertz F (2013) *A randomised phase III intergroup trial comparing high-dose infusional 5-fluorouracil with or without folinic acid with standard bolus 5-fluorouracil/folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: the Pan-European Trial in Adjuvant Colon Cancer 2 study*. Eur J Cancer 49(8):1868-1875
62. Poplin EA, Benedetti JK, Estes NC, Haller DG, Mayer RJ, Goldberg RM, Weiss GR, Rivkin SE, Macdonald JS (2005) *Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer*. J Clin Oncol 23(9):1819-25
63. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ (2011) *Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer*. J Clin Oncol 29(11):1465-71.
64. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, O'Connell M, Twelves CJ, Saltz LB, Haller DG, Sargent DJ (2013) *Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database*. J Clin Oncol 31(20):2600-6
65. Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, Tabernero J, Boni C, Bachet JB, Teixeira L, de Gramont A. (2012) *Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial*. J Clin Oncol 30(27):3353-60
66. Haller DG, Cassidy J, Tabernero J, Maroun AJ, de Braud FG, Price TJ, van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Schmoll H (2010) *Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968): no impact of age on disease-free survival (DFS)*. J Clin Oncol 28(15s): abstr 3521
67. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, Van Hazel G, Wong A, Díaz-Rubio E, Gilberg F, Cassidy J (2012) *Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy*. Ann Oncol 23(5):1190-1197

68. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJ; (2007) *The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma*. *Ann Surg* 246(5):693-701
69. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M (2006) *Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer*. *Br J Surg* 93(10):1215-23
70. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L (2006) *Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203*. *J Clin Oncol* 24(28):4620-5
71. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC (2006) *Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer*. *N Engl J Med* 355(11):1114-23
72. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R (2004) *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. *N Engl J Med* 351(17):1731-40
73. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rödel C (2012) *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years*. *J Clin Oncol* 30(16):1926-33
74. Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab HR, Sülberg H, Wittekind C, Potapov S, Staib L, Hess C, Weigang-Köhler K, Grabenbauer GG, Hoffmanns H, Lindemann F, Schlenska-Lange A, Folprecht G, Sauer R (2012) *Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol* 13(7):679-87
75. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH (2005) *Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates*. *Ann Oncol* 16(8):1311-9

76. Field K, Lipton L (2007) *Metastatic colorectal cancer-past, progress and future*. World J Gastroenterol 13(28):3806-15
77. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveld OJ, van Bochove A, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselaar ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ (2007) *Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial*. Lancet 370(9582):135-142
78. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, Smith DB, Shepherd S, Maraveyas A, Ferry DR, Meade AM, Thompson L, Griffiths GO, Parmar MK, Stephens RJ (2007) *Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial*. Lancet 370(9582):143-52
79. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, Graeven U, Lokich J, Madajewicz S, Maroun JA, Marshall JL, Mitchell EP, Perez-Manga G, Rougier P, Schmiegel W, Schoelmerich J, Sobrero A, Schilsky RL (2004) *Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials*. Br J Cancer 90(6):1190-7
80. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, Weiser M, Temple LK, Wong WD, Paty PB (2009) *Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment*. J Clin Oncol 27(20):3379-84
81. Sotelo MJ, García-Paredes B, Aguado C, Sastre J, Díaz-Rubio E (2014) *Role of cetuximab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. World J Gastroenterol 20(15):4208-19
82. Modest D.P., Hiddemann W, Heinemann V. (2014) *Chemotherapie des metastasierten kolorektalen Karinoms*. Internist 55:37-43
83. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L (2008) *Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol 26(12):2006-12
84. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F (2004) *Bevacizumab plus irinotecan,*

- fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 350(23):2335-42*
85. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E (2008) *Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. J Clin Oncol 26(21):3523-9*
 86. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J (2008) *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 26(12):2013-9*
 87. Normanno N, Tejpar S, Morgillo F, De Luca A, Van Cutsem E, Ciardiello F (2009) *Implications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic CRC. Nat Rev Clin Oncol (9):519-27*
 88. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD (2008) *Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26(10):1626-34*
 89. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S (2014) *FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 15(10):1065-75*
 90. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J (2014) *CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab or cetuximab for patients with KRAS wild-type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. ASCO Annual Meeting. LBA3. Presented June 1, 2014*
 91. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R (2008) *R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg 248(4):626-637*
 92. Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K, Mochizuki H, Yamamoto J (2003) *Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy:*

- analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. Dis Colon Rectum 46(10 Suppl):22-31*
93. *Ballantyne GH, Quin J (1993) Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. Cancer 71(12 Suppl):4252-66*
 94. *Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R, Schmidt K (2001) Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection? Chirurg 72(5):547-60*
 95. *Adam R (2003) Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. Ann Oncol 14 (Suppl 2):ii13-6*
 96. *Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O, Levi F, Bismuth H (2004) Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg 240(4):644-57*
 97. *Stoltz A, Gagnière J, Dupré A, Rivoire M (2014) Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases. J Visc Surg. 151 (Suppl 1):33-44*
 98. *Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P (2010) The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. Dtsch Arztebl Int 107(19):335-42*
 99. *Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, Garden OJ, Blumgart LH, Fong Y (2007) Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. J Am Coll Surg 204(5):753-61*
 100. *Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, Nitti D, Torri V, Elias D, O'Callaghan C, Langer B, Martignoni G, Bouché O, Lazorthes F, Van Cutsem E, Bedenne L, Moore MJ, Rougier P (2008) Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol 26(30):4906-11*
 101. *Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T et al. (2012) Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). Ann Surg 255(3):534-539*
 102. *Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK (2003) Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Oncologist 8(6):541-52*

103. Schalhorn A, Kolligs F, Tympner C, Gross M, Wagner A, Wichmann M, Lersch C and Zellmann K (2006) *Kolonkarzinom. In Manual Gastrointestinale Tumoren*. Herausgeber Sandler A, 7. Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag, München, S. 117-160
104. Jessup JM, Stewart AK, Menck HR (1998) *The National Cancer Data Base report on patterns of care for adenocarcinoma of the rectum, 1985-95*. Cancer 83(11):2408-18
105. Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M, Orecchia R, Zampino M, Fazio N, Venturino M, Orsi F, Sonzogni A, Pace U, Monfardini L (2007) *Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients*. World J Surg Oncol 5:73
106. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C (2002) *Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients*. Ann Surg 235(2):217-25
107. Kube R, Gastinger I, Mroczkowski P, Ptok H, Wolff S, Lippert H (2011) *The care of patients with colon cancer: current treatment, and evaluation of new surgical approaches*. Dtsch Arztebl Int 108(4):41-6
108. Kerr J, Engel J, Eckel R, Hölzel D (2005) *Survival for rectal cancer patients and international comparisons*. Ann Oncol 16(4):664-72
109. Law WL, Chu KW (2004) *Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients*. Ann Surg 240(2):260-8
110. Szynglarewicz B, Matkowski R, Forgacz J, Pudelko M, Smorag Z, Dryl J, Kornafel J (2007) *Clinical factors in prediction of prognosis after anterior resection with total mesorectal excision for carcinoma of the rectum*. Oncol Rep 17(2):471-5
111. Sauer J, Sobolewski K, Dommisch K (2009) *Neoadjuvante und adjuvante Therapie bei Rektumkarzinom in der Praxis. Wieviele Patienten gelangen tatsächlich in multimodale Therapiekonzepte? Eine Analyse des Tumorzentrums Schwerin*. Zentralbl Chir 2009; 134: 450 – 454
112. Heriot AG, Grundy A, Kumar D (1999) *Preoperative staging of rectal carcinoma*. Br J Surg 86(1):17-28
113. Wittekind C, Tannapfel A (2003) *Regression grading of colorectal carcinoma after preoperative radiochemotherapy. An inventory*. Pathologe 24(1):61-5

114. Obrand DI, Gordon PH (1997) *Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma*. Dis Colon Rectum 40(1):15-24
115. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK (1998) *Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997*. Arch Surg 133(8):894-9
116. Gaedcke J, Liersch T, Hess C, Becker H, Rödel C, Ghadimi BM (2011) *Rectal cancer: current status of multimodal therapy--when and how?* Zentralbl Chir 136(4):334-42
117. Kraemer M, Wiratkapun S, Seow-Choen F, Ho YH, Eu KW, Nyam D (2001) *Stratifying risk factors for follow-up: a comparison of recurrent and nonrecurrent colorectal cancer*. Dis Colon Rectum 44(6):815-21
118. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Nennecke A, Eberle A, Brenner H (2012) *Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century*. Br J Cancer 106(11):1875-80
119. Monnet E, Faivre J, Raymond L, Garau I (1999) *Influence of stage at diagnosis on survival differences for rectal cancer in three European populations*. Br J Cancer 81(3):463-8
120. Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, Ciccolallo L, de Vries E, Izzarugaza I, Zambon P, Gatta G, De Angelis R (2009) *The advantage of women in cancer survival: an analysis of EUROCORE-4 data*. Eur J Cancer 45(6):1017-27
121. Koo JH, Jalaludin B, Wong SK, Kneebone A, Connor SJ, Leong RW (2008) *Improved survival in young women with colorectal cancer*. Am J Gastroenterol 103(6):1488-95
122. Iwashyna TJ, Lamont EB (2002) *Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer*. J Clin Oncol 20(19):3992-8
123. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, Shepherd LE, Seitz JF, Francini G (2001) *A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients*. N Engl J Med 345(15):1091-7
124. Lonardi S, Jirillo A, Ghiotto CM, Pasetto L, Falci C, Lamberti E, Monfardini S (2006) *Benefit of fluorouracil and folinic acid adjuvant in colon cancer elderly patients*. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S, 2006:13564

125. Ayanian JZ, Zaslavsky AM, Fuchs CS, Guadagnoli E, Creech CM, Cress RD, O'Connor LC, West DW, Allen ME, Wolf RE, Wright WE (2003) *Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for colorectal cancer in a population-based cohort.* J Clin Oncol 21(7):1293-300
126. Dobie SA, Baldwin LM, Dominitz JA, Matthews B, Billingsley K, Barlow W (2006) *Completion of therapy by Medicare patients with stage III colon cancer.* J Natl Cancer Inst 98(9):610-9
127. Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG (2002) *Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients-monoinstitutional experience.* World J Surg 26(1):59-66
128. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U (2005) *Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate.* J Clin Oncol 23(24):5644-50
129. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, Wieand HS, Leigh JE, Rubin J, McCormack GW, Gerstner JB, Krook JE, Malliard J et al. (1989) *Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic.* J Clin Oncol 7(10):1447-56
130. Gastrointestinal Tumor Study Group (1985) *Prolongation of the disease-free survival in surgically treated rectal carcinoma.* N Engl J Med 312: 1465
131. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, Nilsen JB, Wist E, Hannisdal E (1997) *Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group.* Br J Surg 84(8):1130-5
132. Stipa S, Nicolanti V, Botti C, Cosimelli M, Mannella E, Stipa F, Giannarelli D, Bangrazi C, Cavaliere R (1991) *Local recurrence after curative resection for colorectal cancer: frequency, risk factors and treatment.* J Surg Oncol Suppl 2:155-60
133. Michelassi F, Vannucci L, Ayala JJ, Chappel R, Goldberg R, Block GE (1990). *Local recurrence after curative resection of colorectal adenocarcinoma.* Surgery 108(4):787-92
134. Rodriguez-Bigas MA, Stulc JP, Davidson B, Petrelli NJ (1992) *Prognostic significance of anastomotic recurrence from colorectal adenocarcinoma.* Dis Colon Rectum 35(9):838-42

135. Chong G, Cunninham D. (2005) *Improving long-term outcomes für patients with liver metastases from colorectal cancer*. J Clin Oncol 23: 9063-9066
136. Petrelli NJ, Abbruzzese J, Mansfield P, et al. (2005) *Hepatic resection: The last surgical frontier of colorectal cancer*. J Clin Oncol 23: 4475-4477
137. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B, Ducreux M, Azoulay, D, Bismuth H, Castaing D (2009) *Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure?* J Clin Oncol 27(11):1829-35
138. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. (2001) *Five-Year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapie für nonresectable colorectal*. ANN Surg Oncol 8:347-353
139. Falcone, A, Andreuccetti, M, Brunetti, I et al. (2007) *Updated results, multivariate and subgroups analysis confirm improved activity and efficacy for FOLFOXIRI versus FOLFIRI in the G.O.N.O. randomized phase III study in metastatic colorectal cancer (MCRC)*. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 25: 4026
140. Hofheinz, R., Mineur, L., Greil, R. et al. (2010) *Panitumumab (pmab) with FOLFIRI as first-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): resections and curative surgery in a phase II single arm, multicenter study (20060314)*. J Clin Oncol 28: 3545
141. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D (1996) *Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients*. Association Française de Chirurgie. Cancer 77(7):1254-62

7. Erklärung zum Eigenanteil

Angaben zum Verfasser:

Name, Vorname: Schmidt, Madeleine Kristin Franziska

Klinik: Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd, Abteilung Innere Medizin

Thema: Behandlungsergebnisse des kolorektalen Karzinoms des
Darmkrebszentrums Schwäbisch Gmünd - eine retrospektive Analyse der
Jahre 2005-2012 -

Ich erkläre, dass die vorgelegte Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfsmittel benutzt und wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen als solche gekennzeichnet wurden.

Die vorliegende Dissertationsschrift wurde nach Themenübergabe durch Herrn Prof. Dr. med. Holger Hebart selbstständig verfasst. Fachliche Unterstützung bei der Erarbeitung der Dissertation kam mir dabei durch Herrn Prof. Dr. med. Hebart zu. Die Datensammlung erfolgte mit der Hilfe von Frau Däs-Weinmann und Frau Vurankaya der Tumordokumentation des Stauferklinikums. Die statistischen Behandlungsergebnisse des OSP Stuttgart wurden mir von Herrn Friedhelm Brinkmann, EDV-Leiter des Diakonie-Klinikum Stuttgart und OSP Stuttgart e.V., sowie von Frau Christine Stumpp, medizinische Dokumentarin des OSP Stuttgart e.V., zur Verfügung gestellt.

Die statistischen Berechnungen sowie deren Interpretation wurden nach Beratung am Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen selbstständig in Rücksprache mit Prof. Dr. med. Hebart erarbeitet.

8. Danksagung

Meinen besonderen Dank für die gute Zusammenarbeit, Betreuung und Unterstützung möchte ich an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Holger Hebart richten, der mir mit großer Geduld stets zur Seite gestanden ist. Er war immer für mich erreichbar und half mir zu jeder Zeit mit wertvollen Ratschlägen zum Gelingen meiner Arbeit. Vielen Dank für Zeit und Mühen, die Sie, Herr Prof. Hebart, in meine Arbeit investiert haben.

Des Weiteren danke ich Frau Däs-Weinmann und Frau Vurankaya für Rat und Tat bei der Datensammlung.

Bei dieser Arbeit wurde die statistische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Herrn Dr. Blumenstock bedanken.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich natürlich bei meinen Eltern, die mir meinen beruflichen Werdegang ermöglicht und mich jederzeit und in jeder Weise unterstützt haben. Insbesondere danke ich meinem Vater Rudi, der in zahlreichen Stunden Korrektur gelesen hat und mir eine grosse Hilfe war.

Meinem Freund Marco danke ich von ganzem Herzen für seine Geduld. Er hat mir stets Mut zugesprochen und mich in meiner Arbeit bestärkt, ohne seine liebevolle Unterstützung wäre meine Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.